

**Untersuchungen von Expositions-Effekt-Beziehungen bei
Amalgamfüllungsträgern anhand von Biomonitoringdaten und
psychometrischen Testverfahren**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Anne Löffler
geboren am 22.03.1978 in Meiningen**

Gutachter

- 1. Prof. Dr. R. Schiele, Jena**
- 2. PD Dr. Dr. B. W. Sigusch, Jena**
- 3. Prof. Dr. Dr. R. Kessel, Lübeck**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.07.2009

Für meinen Vater

-In Liebe und Dankbarkeit-

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VI
Symbolverzeichnis	VII
1. Zusammenfassung	1
2. Einleitung	3
2.1. Quecksilber und seine umweltmedizinisch relevanten Verbindungen.....	3
2.2. Geschichte des Amalgams in der Zahnheilkunde	4
2.3. Zusammensetzung von Amalgam	5
2.4. Freisetzung, Resorption und Ausscheidung von Quecksilber aus Amalgam- füllungen.....	7
2.5. Toxikologie von Quecksilber aus Amalgamfüllungen	9
3. Human-Biomonitoring	12
4. Verwendung von neuropsychologischen Untersuchungsverfahren	15
4.1. Anforderungen an neuropsychologische Testverfahren.....	17
4.2. Anwendungseinschränkungen psychometrischer Untersuchungsverfahren	18
5. Zielstellung	20
6. Material, Methode und Kollektiv	21
6.1. Kollektiv	21
6.2. Material und Methode	22
6.3. Urinprobengewinnung, Analysenmethode und Statistik.....	23
6.4. Grundlagen, Aufbau und Auswertung der neuropsychologischen Testverfahren	25
6.5. Praktikabilität der Untersuchungsverfahren	28
7. Ergebnisse	30
7.1. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Quecksilberkonzentration im Harn und die Anzahl der vorhandenen Amalgamfüllungen	30
7.2. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Altersstruktur der Probanden	49
7.3. Ergebnisse geschlechtsspezifisch bezogen auf die psychometrischen Untersuchungsverfahren	53

7.4. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Amalgamsensitivität der Probanden	55
8. Diskussion.....	56
8.1. Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. bezogen auf die Quecksilberkonzentration im Harn und die Zahl der Amalgamfüllungen	57
8.2. Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. bezogen auf die Altersstruktur der Probanden.....	64
8.3. Geschlechtsspezifische Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen /Q16-mod.	65
8.4. Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Amalgamsensitivität (vom Probanden selbst diagnostiziert).....	67
8.5. Zusammenhang von Biomonitoringdaten und Ergebnissen der psychometrischen Testverfahren	69
9. Schlussfolgerung.....	73
Literaturverzeichnis.....	77
Anhang.....	88
Danksagung.....	89
Ehrenwörtliche Erklärung	90

Abkürzungsverzeichnis

A	PNF-Subskala=Antriebsminderung
AAS	Atomabsorptionsspektrometrie
Abb.	Abbildung
AMF	Amalgamfüllungen
ANES	Arbeitsmedizinisch-Neurotoxisches-Evaluierungssystem
BAT-Wert	Biologischer Arbeitstoffsstofftoleranzwert für anorgan. Hg im Urin: 25 µg/g Kreatinin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Bundesgesundheitsamt
BL-Zerssen	Beschwerdenliste nach von Zerssen B-L-Form (1976 von Zerssen) zur Erfassung subjektiver allgemeiner und körperlicher Beschwerden
E	PNF-Subskala=Erregbarkeit
HBM-I-Wert	Human-Biomonitoringwert I = „Prüfwert“ für anorgan. Hg im Urin: 5 µg/g Kreatinin
HBM-II-Wert	Human-Biomonitoringwert II = „Interventionswert“ für anorgan. Hg im Urin: 20 µg/g Kreatinin
Hg	Quecksilber
K	PNF-Subskala=Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigung
Krea	Kreatinin
N	PNF-Subskala=Neurologische Symptome
PN	PNF-Subskala=Psycho- und neurovegetative Labilität
PNF	Psychologisch-Neurologischer Fragebogen-PNF II (Seeber et al. 1978) zur Erfassung neurotoxisch verursachter körperlicher und psychischer Beschwerden
PNS	Peripheres Nervensystem
Q16-mod.	modifizierter Q16-Fragebogen (Triebig 1989) bei Exposition gegenüber neurotoxischer Substanzen
SP	PNF-Subskala=Spezifische Symptome
Tab.	Tabelle
TWI	tolerable weekly intake=wöchentlich tolerierbare Aufnahme (Grenzwert)
WHO	World Health Organization=Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Symbolverzeichnis

g	Gramm
h	Stunde
l	Liter
p	Formelzeichen für die Irrtumswahrscheinlichkeit einer Aussage
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
µg	Mikrogramm
%	Prozent

1. Zusammenfassung

Seit der erstmaligen Verwendung von Amalgam vor über 150 Jahren besteht eine Kontroverse über den Einsatz des quecksilberhaltigen Materials in der Zahnheilkunde. Amalgam ist leicht, schnell und kostengünstig zu verarbeiten und besitzt sehr gute werkstoffkundliche Materialeigenschaften (*Kommission Human-Biomonitoring Umweltbundesamt 1999*). Über die möglichen Auswirkungen der Quecksilberbelastung gibt es noch immer keinen einheitlichen Konsens. Als wissenschaftlich gesichert gilt allerdings, dass Amalgamfüllungen kontinuierlich Quecksilberdampf freisetzen, der durch die Nasen- und Mundschleimhäute und alveolär zu 100 % resorbiert wird. Zu einer vermehrten Quecksilberdampffreisetzung kommt es bei einer Provokation der Amalgamfüllungen, z. B. beim Legen, Entfernen und Polieren, beim Kauen, Bruxen und beim Kontakt mit Säuren, heißen Getränken sowie bei gleichzeitiger Anwesenheit verschiedener Metalle.

Wesentliches Ziel der Arbeit war es, mit Hilfe des Urin-Biomonitoring zu prüfen, ob es durch Amalgamfüllungen zu umweltmedizinisch relevanter innerer Quecksilberbelastung kommt. Weiterhin sollte die Frage beantwortet werden, ob bei Amalgamfüllungsträgern quecksilberassoziierte Gesundheitsstörungen im Bereich des Nervensystems mittels psychometrischer Testverfahren nachweisbar sind. In diesem Zusammenhang galt es abzuklären, ob die auf objektiver testpsychologischer Basis gewonnenen Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchungsverfahren mit den Urin-Biomonitoringdaten korrelieren. Bei einer Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten wäre eine Diagnosefindung im Sinne einer Abgrenzung psychiatrischer Krankheitsbilder gegenüber neurotoxisch verursachten Leistungsminderungen und psychischen Beschwerden erleichtert. Den ermittelten Parametern der Quecksilberbelastung wurden Variablen der Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen gegenübergestellt, um Expositions-Effekt-Beziehungen zu untersuchen.

Dazu wurde bei 126 zufällig ausgewählten Probanden aus der Zahnarztpraxis ein ausführlicher intraoraler Befund mit Erfassung von Zahl und Zustand der Amalgamfüllungen erhoben. Danach mussten die Probanden einen Anamnese- und Befundungsbogen sowie einen Sonderteil mit Fragen zum Thema Amalgam ausfüllen. Als nächstes wurden die psychometrischen Testverfahren: Beschwerdenliste nach von Zerssen (BL-Zerssen), Psychologisch Neurologischer Fragebogen (PNF), modifizierter Q16 (Q16-mod). und der Umweltfragebogen bearbeitet. Danach erfolgte die Urinabgabe der Probanden.

In der Arbeit wurde in Übereinstimmung zu vorangegangenen Studien eine signifikante Beziehung zwischen der Anzahl der vorhandenen Amalgamfüllungen und der Quecksilberkonzentration im Harn nachgewiesen.

Es fanden sich aber keine Korrelationen zwischen der Quecksilberbelastung im Urin und den aufgetretenen Symptombelastungen und Beschwerdenangaben im PNF, der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und dem Q16-mod..

Nur mit dem Q16-mod. ließ sich ein leicht ansteigender Trend zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn sowie der Amalgamfüllungszahl und den erreichten Punktwerten (=“Ja“-Antworten) feststellen. Mit dem PNF konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn, der Amalgamfüllungszahl und den erzielten Ergebnissen ermittelt werden. Im Gegenteil, Personen ohne, oder mit wenigen Amalgamfüllungen wiesen tendenziell höhere PNF-Gesamtergebnisse und somit subjektiv größere Beschwerden auf, die nicht durch eine erhöhte allgemeine Beschwerdenklagsamkeit, wie in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen erfragt, erklärt werden konnten.

Signifikante Ergebnisse zeigten sich auch bei der Gegenüberstellung der unspezifischen allgemeinen körperlichen Beschwerden aus der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und den neurotoxisch verursachten spezifischen Symptomen des PNF und des Q16-mod..

Es bestanden jedoch hoch signifikante Unterschiede zwischen den erreichten Ergebnissen der Testverfahren und dem Geschlecht der Probanden, wobei die Frauen deutlich höhere Werte und somit mehr Beschwerden als die männlichen Probanden angaben.

Obwohl von einer altersabhängigen Beschwerdensituation auszugehen ist, stellten sich keine signifikanten Beziehungen bei den Fragen zu allgemeinen körperlichen und zu expositionsbedingten Befindlichkeiten in den 3 verwendeten Testverfahren und dem Lebensalter der Probanden dar.

Die von den Amalgamträgern geäußerten Befindlichkeitsstörungen, Antriebsminderungen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und spezifischen Symptome konnten durch die verwendeten psychometrischen Testverfahren weiter objektiviert werden, aber nicht in Abhängigkeit zur Exposition gestellt werden. Eine Expositions-Effekt-Beziehung ließ sich nicht darstellen. Die in Übereinstimmung mit Untersuchungen anderer Autoren erzielten Ergebnisse sprechen aber dafür, dass eine Quecksilberexposition aus Amalgamfüllungen im Niedrig-Dosis-Bereich keine adversen Effekte hervorrufen kann.

2. Einleitung

2.1. Quecksilber und seine umweltmedizinisch relevanten Verbindungen

Quecksilber ist ein silbrig-weißes Schwermetall mit der typischen Eigenschaft, bereits bei Raumtemperatur im flüssigen Aggregatzustand vorzuliegen und zu verdampfen. Es ist in Wasser unlöslich und hat eine große Neigung, mit anderen Metallen Legierungen zu bilden, die so genannten Amalgame. Quecksilber gehört zu den toxischen Elementen. Seine Aufnahme kann beim Menschen zu schweren Vergiftungen führen. Dies ist der Schwerpunkt der bestehenden Amalgamdiskussion. Quecksilber und seine Verbindungen sind in der Umwelt sehr weit verbreitet. Sie kommen in Nahrung, Atemluft und Trinkwasser vor, deshalb ist von einer individuellen Quecksilbergrundbelastung des Menschen auszugehen.

Zu Quecksilberemissionen aus natürlichen Quellen kommt es durch Vulkanismus, Gesteinsverwitterung, Ausgasen von Quecksilber aus der Erdkruste und dem Meer. Dabei kommt es zu einer Freisetzung von 120.000 bis 178.000 Tonnen pro Jahr (*Schweinsberg 2002*). Die Verbrennung fossiler Brennstoffe, Aufbereitung von Erzen sowie Mineralien, Goldextraktion, Müllverbrennung und der Einsatz von Quecksilber in der Industrie und Landwirtschaft gehören zu den anthropogen bedingten Quellen der Quecksilberentstehung (*Schiele 1996*). In der Zahnmedizin wird Quecksilber als Bestandteil des Füllungswerkstoffes Amalgam verwendet und in Form organischer Verbindungen noch vereinzelt in der Medizin als Konservierungsmittel oder zur dermalen Wunddesinfektion eingesetzt (*Erler et al. 1998*). Damit ergibt sich eine Vielzahl von Möglichkeiten, mit dem toxischen Schwermetall in Kontakt zu kommen. Aufgrund der bekannten negativen Wirkungen des Quecksilbers auf den menschlichen Organismus wird der Quecksilbereinsatz immer weiter eingeschränkt (*Schiele 1996*).

Quecksilber tritt in drei umweltmedizinisch relevanten Verbindungen auf, zum einen als elementares Quecksilber (flüssig und dampfförmig), weiterhin als anorganisches Quecksilber der Oxidationsstufen 1^+ und 2^+ und als organisch gebundenes Quecksilber (Methylquecksilber in Fischen kontaminierter Gewässer und Phenyl-Quecksilber-Verbindungen als Desinfektionsmittel).

Pro Jahr kommen in Deutschland noch über 20.000 kg Quecksilber für neue Amalgamfüllungen zum Einsatz, obwohl die Verwendung von Alternativmaterialien kontinuierlich steigt und die Karieshäufigkeit durch flächendeckende Prophylaxemaßnahmen immer weiter sinkt (*Kommission Human Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1999*).

Quecksilberdampf, der auch beim Legen, Bearbeiten oder Entfernen von Amalgamfüllungen entsteht, reichert sich schnell in der Atemluft an, und kann dadurch zu Vergiftungen führen (*Schiele 1996*). Das Methylquecksilber, das hauptsächlich über die Nahrungskette aufgenommen wird, ist aufgrund seiner Lipidlöslichkeit, und der damit verbundenen kinetischen Eigenschaften, die am stärksten toxische Form des Quecksilbers. Es ist ca. 10 mal toxischer als anorganisches Quecksilber (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2003*). Zu akuten Massenvergiftungen mit Methylquecksilber kam es durch den Verzehr kontaminierter Fische aus belasteten Industrieabwässern der japanischen Städte Minamata und Niigata in den fünfziger und sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts und durch das Verbacken von mit Methylquecksilber gebeiztem Saatgetreide in den Entwicklungsländern und im Irak (*Tsubaki et al. 1977*). Auch heute stellt der Fischverzehr, besonders von Fischen wie Hai, Heilbutt, Thunfisch oder Hecht, noch eine relevante Quecksilber-Expositionsquelle dar. In Deutschland gilt daher eine Höchstgrenze für Quecksilber in Fischen von 0,5-1 mg/kg Frischgewicht (*Schweinsberg 2002*).

2.2. Geschichte des Amalgams in der Zahnheilkunde

Schon zu vorchristlichen Zeiten wurde das Amalgamierungsprinzip in Ägypten und Kleinasien angewandt (*Gebhardt et al. 1995*). Im 17. Jahrhundert benannte Johannes Stocker ein Gemisch aus Quecksilber und Kupfersulfat erstmalig mit dem Namen Amalgam. 1836 wurde Amalgam von den Pariser Zahnärzten Regnard und Taveau als Füllungsmaterial verwendet. Es existierte keine einheitliche Rezeptur, die Füllungen waren oft minderwertig und durch die unregelmäßigen Zusammensetzungen kam es zu hohen Expansionswerten und langen Abbindezeiten, denen Füllungsverlust, Endodontiden und Zahnfrakturen auch aufgrund der fehlenden vorangegangenen Kavitätenpräparation und Kariesbehandlung folgten. Darum wehrte sich die 1840 gegründete American Society of Dental Surgeons im „ersten Amalgamkrieg“ (*Molin 1992*) gegen den Einsatz von Amalgam. Schon damals vermutete man Amalgam als Ursache diverser Krankheiten. Probleme entstanden eher aufgrund der verwendeten Legierungen, die erst Ende des 19. Jahrhunderts von neuen korrosionsbeständigeren, härteren und abriebfesteren abgelöst wurden. 1896 stellte Black Regeln für die Präparation einer mit Amalgam zu versorgenden Kavität auf und entwickelte eine Rezeptur für ein qualitativ hochwertiges Amalgam. Witzel optimierte 1899 die Anwendung von Amalgam im Seitenzahngebiet durch die aus seinen vielseitigen Forschungen gewonnenen Ergebnisse.

Daraufhin begann um 1900 der Siegeszug dieses zahnärztlichen Werkstoffes (*Gebhardt et al. 1995*). 1926 löste Alfred Stock den „zweiten Amalgamkrieg“ durch die Veröffentlichung seines Artikels „*Die Gefährlichkeit des Quecksilberdampfes und der Amalgame*“ aus. Stock postulierte, dass das Quecksilber, das stetig in kleinsten Mengen aus den Amalgamfüllungen freigesetzt wird, für die Entstehung einer Reihe von noch heute diskutierten Beschwerden wie „*Müdigkeit, verminderte geistige Arbeitslust, verringertes Gedächtnis, Kopfschmerz, unruhiger Schlaf, Magen- und Darmbeschwerden, Tremor, Zahnfleischprobleme, leichte Seh- und Hörstörungen*“ usw. verantwortlich sei (*Molin 1992*). Die massiven Anschuldigungen Stocks und die Bedenken des Berliner Toxikologen Lewin (1928) fanden jedoch nur ein begrenztes öffentliches Echo (*Schiele 1998b*). 1963 gelang Youdelis und Innes in Kanada eine weitreichende Entdeckung, die weniger korrosionsanfälligen Gamma-2-freien-Amalgame wurden eingeführt (*Gebhardt et al. 1995*). Trotzdem wurde die Amalgamproblematik in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts in Deutschland, Skandinavien, den USA und anderen Ländern wieder thematisiert. In Japan, Russland und weiteren Staaten führte sie zu einem generellen Amalgamverbot. Das Bundesgesundheitsamt Deutschland gab eine Empfehlung für Anwendungseinschränkungen des zahnärztlichen Füllungswerkstoffes Amalgam heraus:

1. Bei einer nachgewiesenen Allergie auf Quecksilber
2. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, da die Niere als Zielorgan für Quecksilber gilt
3. Bei Kindern muss der Einsatz von Amalgam genau geprüft werden, da der kindliche Organismus empfindlicher als der des Erwachsenen auf Quecksilber reagiert
4. Bei Schwangeren und Stillenden sollten zahnmedizinische Behandlungen nur im Sinne einer Notversorgung durchgeführt werden, um physischen Stress und Fremdstoffbelastung möglichst gering zu halten. Dabei wird der Verzicht von Amalgam empfohlen
5. Um elektrisch induzierte Korrosionsvorgänge auszuschließen, sollten Füllungen, die direkten approximalen oder okklusalen Kontakt zu anderen Metallen und Legierungen haben, nicht aus Amalgam bestehen

(*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2003, Schiele et al. 2000, Drasch et al. 1995*).

2.3. Zusammensetzung von Amalgam

Die heute verwendeten Non-Gamma-2-Amalgame entstehen durch Vermischen etwa gleicher Teile eines Legierungsgemisches und, dem wesentlichen toxischen Bestandteil, Quecksilber.

Das vor der Verarbeitung mit metallischem Quecksilber vermischte Legierungspulver enthält laut *Bundesgesundheitsamt 1992* mindestens 40 % Silber, maximal 32 % Zinn und maximal 30 % Kupfer, maximal 3 % Quecksilber und maximal 2 % Zink. Während des Aushärtens des Amalgams sinkt der Anteil des freien Quecksilbers in dem Gemisch, was an der Bildung einer Legierung zwischen Quecksilber und dem Pulver liegt. Dabei wird das Quecksilber fest eingebunden. Der Verbrauch des freien Quecksilbers und das Entstehen kristalliner Metallphasen führt zur Erhärtung der gesamten Masse. Quantitativ beträgt der Gewichtsanteil von Quecksilber in einer ausgehärteten Amalgamfüllung aber immerhin noch ca. 50 % (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2003*).

Seit 1992 werden aufgrund der besseren werkstoffkundlichen und physikalischen Eigenschaften wie:

- höhere Festigkeit als bei konventionellen Amalgamen
- Stillstand der Korrosion an der Füllungsoberfläche nach Bildung einer Passivierungsschicht
- geringe korrosionsbedingte Dimensionsveränderungen
- geringere Neigung zum Kriechen unter Druckbelastung

nur noch Non-Gamma-2-Amalgame in der zahnärztlichen Therapie eingesetzt (*Städtler und Ebeleseder 1995*).

Denn konventionelle Amalgame bildeten eine Gamma-2-Phase, die sehr leicht korrodiert. Bei dieser Korrosion kam es zur merkuroskopischen Expansion, dabei wird Zinn gelöst und diffundiert in den Spalt zwischen Füllung und Zahn, wobei Quecksilber frei wird und teilweise wieder in die Füllung zurück diffundiert, wo es zu einer Quecksilberanreicherung kommt. Das heißt, ein hoher Quecksilberanteil im Amalgam führt dazu, dass die Füllung expandierte und Korrosionsspalten ausgelöst wurden (*Zinke 1994*). Die Verwendung von Zweikomponenten-Legierungen (Dispersionstyp) oder Einkomponenten-Legierungen führt während der Amalgamierung zu einer Reduktion oder sogar einer kompletten Ausschaltung der negativen Gamma-2-Phase. Durch einen höheren Kupfergehalt in der Legierung wird während des Abbindens beim Erhärten das restliche Zinn gebunden, somit findet keine Reaktion mit Quecksilber mehr statt. Das ist Grund für die gestiegene mechanische Widerstandsfähigkeit und Korrosionsbeständigkeit dieser Amalgame.

Allerdings bewirkt die höhere Stabilität der Gamma-2-freien Amalgame keine Verminderung der Abgabe von Quecksilber in Dampfform (*Städtler und Ebeleseder 1995*).

2.4. Freisetzung, Resorption und Ausscheidung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen

Bis in die 80er Jahre des letzten Jahrhunderts war es „*quasi ein Dogma der Zahnmedizin und Toxikologie*“ (Schiele 1996), dass das Quecksilber aus den Amalgamfüllungen nicht im wesentlichen Umfang zur Quecksilberbelastung des menschlichen Organismus beiträgt. In der neueren Literatur wird die Freisetzung von Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen hingegen als Hauptbelastungsquelle der Allgemeinbevölkerung mit Quecksilber bezeichnet. Der Konsum von Fisch kann allerdings ebenso deutlich zur Quecksilberexposition beitragen (Clarkson 2002, Umweltsurvey 1998). Andere Expositionspfade, wie die Quecksilberaufnahme über die Luft und das Trinkwasser, sind dagegen größenordnungsmäßig unbedeutend (Schweinsberg 2002, Schiele 1996).

Die Quecksilberabgabe aus Amalgamfüllungen ist von mehreren Faktoren wie Größe, Verarbeitung, Alter und Beanspruchung der Restauration abhängig. Wegen der hohen Resorption von Quecksilberdampf über die Lungen in einer Größenordnung von 90 % ist dies der wichtigste Aufnahmeweg. 1991 gab die WHO geschätzte Aufnahmemengen von täglich freigesetztem Quecksilber aus Amalgamfüllungen in Höhe von 3,8-21 µg an, wovon pro Tag ca. 3-17 µg resorbiert werden (WHO 1991). Diese Werte wurden auch durch neuere Studien bestätigt. So kamen Mackert und Berglund 1997 auf eine täglich resorbierte Quecksilbermenge von ca. 3 µg bei Probanden mit 13 Amalgamfüllungen. Somit trägt das täglich aus Amalgamfüllungen freigesetzte Quecksilber im Vergleich zu einer täglichen durchschnittlichen Quecksilberaufnahme von 2,61 µg aus anderweitigen Quellen (Nahrung usw.) wesentlich zur inneren Belastung des menschlichen Organismus bei (WHO 1991).

Dabei sollten aber neben der direkten Quecksilberbelastung, die durch das Legen, Bearbeiten und Entfernen von Amalgamfüllungen entsteht, auch die Quecksilberexpositionen durch Gebrauchseinflüsse der Füllungen, wie Kaugummikonsum und Bruxismus berücksichtigt werden (Sandborgh-Englund et al. 1998). Die mechanischen und chemischen Beanspruchungen, die beim Kaugummikauen und beim Zähneknirschen entstehen, führen zu einer Schädigung der schützenden Korrosionsschicht der Füllung, die die Freisetzung von Quecksilberdampf aus der Füllung reduziert. Dadurch kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Quecksilberbelastung im Urin (Umweltsurvey 1998, Begerow et al. 1997). Laut Eley 1997a, Sällsten et al. 1996, Björkman und Lind 1992 ist der Kaugummikonsum ein wichtiger indirekter Belastungsfaktor, der zu einer zusätzlichen Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen führt. Zu einer erhöhten Hg-Abgabe (17,34-34,49 µg/cm² pro Tag) kommt es erwiesenermaßen auch bei neu gelegten Amalgamfüllungen, während bei einer ca. 2 Tage

alten Füllung jedoch nur noch 1,11-1,95 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Tag freigesetzt werden (*Lussi und Schoenberg 1991*). Die Ursache ist höchstwahrscheinlich auf den noch nicht abgeschlossenen Amalgamierungsprozess, und die damit noch nicht vorhandene Korrosionsschicht zurückzuführen (*Neme et al. 2002*). *Björkman und Lind (1992)* vermuten, dass es durch Heißgetränkconsum von Kaffee und Tee zu einer verstärkten Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen kommt. Auch durch exzessive Mundhygienemaßnahmen (Zähneputzen und Spülen mit heißem Wasser) kann es, wie für in vivo-Verhältnisse errechnet, zu einem merklichen Anstieg der Quecksilberbelastung kommen (*Jendrek 2006*). Auch *Berdouses et al. (1995)* beobachteten nach dem Zähneputzen eine kurzfristig erhöhte Quecksilberfreisetzung. Bekannt ist auch, dass Amalgamfüllungen in Kontakt mit Metallen anderer Legierungen vorübergehend erhöhte Mengen von Quecksilber abgeben können. Dieser Effekt ist nach ca. 2-3 Minuten jedoch stark rückläufig. Aber selbst unter Berücksichtigung aller potenziellen Quellen einer Quecksilberexposition liegt die wöchentliche Gesamtquecksilberbelastung mit ca. 149 μg Hg immer noch unterhalb der von der WHO tolerierbaren Quecksilberzufuhr (*Jendrek 2006*).

Das aus den Amalgamfüllungen freigesetzte anorganische Quecksilber wird als inhalierter metallischer Quecksilberdampf zu 80 % vom Organismus resorbiert, was durch die Lösung im Blut und Verteilung im Körper erfolgt. Die gastrointestinale Absorptionsrate von anorganischen Quecksilberverbindungen aus Amalgamfüllungen beträgt ca. 15 % (*Clarkson 2002, Bundesgesundheitsamt 1992*). Insgesamt kann man deshalb von einer Gesamtaufnahme des aus Amalgamfüllungen freigesetzten Quecksilbers von 1 % ausgehen (*Wirz et al. 1991*). Im Organismus wird das resorbierte Quecksilber dann durch Oxidation, Reduktion und auch durch Methylierung umgewandelt. Zu einer Akkumulation in verschiedenen Organen kann es durch eine Quecksilberbindung an Metallothionein kommen, da Quecksilber eine hohe Affinität zu Sulfhydrylgruppenträgenden Verbindungen von Enzymen und Aminosäuren, wie Hämoglobin und Gluthathion zeigt. Quecksilber in ionisierter Form durchdringt die Blut-Hirn-Schranke nicht, reichert sich aber im Parenchym von Niere oder Leber an. Dampfförmiges Quecksilber, das lipophil ist, kann dagegen die Blut-Hirn-Schranke passieren und zu einer Akkumulation im Gehirn führen (*Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1999*).

Die Halbwertszeit des Quecksilbers im gesamten Organismus liegt bei 60 Tagen, wobei im Gehirn nachgewiesenermaßen mit Halbwertszeiten von bis zu 18 Jahren zu rechnen ist (*Wil-*

helm 1999, Bundesgesundheitsamt 1992). Anorganisches Quecksilber wird aufgrund der Polarität des Moleküls langsamer aus dem ZNS eliminiert als organisches oder metallisches Quecksilber (Schiele 1998a). Quecksilber gelangt über verschiedene Wege aus dem menschlichen Organismus, es wird vor allem als anorganisches Quecksilber über den Urin und als Methylquecksilber über den Fäces eliminiert (Schiele 1998a). Urinausscheidung und Stuhlausscheidung funktionieren dosisabhängig, dass heißt mit zunehmender anorganischer Quecksilberbelastung steigt auch der Quecksilberanteil im Stuhl (Umweltsurvey 1998).

2.5. Toxikologie von Quecksilber aus Amalgamfüllungen

Die toxikologischen Wirkungen einer Substanz, also die Wirkungen des Quecksilbers, sind abhängig von ihrer Dosis, ihrer physikalisch-chemischen Bindungsform, ihrem Aufnahmeweg und dem Zeitverlauf ihrer Exposition. Durch Amalgamfüllungen kommt es nachweislich zur Belastung von Nieren- und Lebergewebe sowie des Gehirns mit anorganischen Quecksilber, das vorwiegend inhalativ als Quecksilberdampf aufgenommen wird. Das Quecksilber aus den Amalgamfüllungen reichert sich außerdem in der Mundschleimhaut, im Speichel, im Dentin und der Pulpa der Zähne an (Schiele et al. 1987). Die *Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie* gab 1990 ein Statement dazu ab, das Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Füllungsmaterial bei einem kleinen Kreis der Bevölkerung nicht auszuschließen sind. Auch Schweinsberg et al. (1998) meinten, dass bei einem prädisponierten Kreis, unabhängig von der Quecksilberkonzentration im Harn, durch Quecksilber aus Amalgamfüllungen adverse Effekte, wie Allergien vom Spättyp und lichenoiden Reaktionen der Schleimhaut verursacht werden können. Um andere Erkrankungen wie Multiple Sklerose, mikrobielle Resistenzbildungen und immunologische Dysfunktionen in Verbindung mit der Quecksilberexposition aus Amalgam zu bringen, fehlen hingegen wissenschaftlich ausreichende Dokumentationen (Schweinsberg et al. 1998).

Die Ermittlung eines Grenzwertes, um eine nachteilige Beeinflussung der Nierenfunktion im Sinne einer Beanspruchungsreaktion zu verhindern, kann durch die Bestimmung eines Nierenfunktionsparameters wie der N-Acetyl-(β)D-glucosaminidaseaktivität im Urin erfolgen. Die ist jedoch nicht quecksilberspezifisch und kann auch durch andere Noxen beeinflusst werden (Ekstrand et al. 1998). Bisher ließ sich nur in Tierexperimenten bei Schafen mit umfangreicher Amalgamversorgung eine Verringerung der glomerulären Filtrationsrate nach-

weisen (*Boyd et al. 1991*). Dagegen konnten für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion beim Menschen durch die Amalgamversorgung noch keine klinischen Zusammenhänge gefunden werden (*Sandborgh-Englund et al. 1996*). Generell aber zeigen unter wissenschaftlichen Kriterien durchgeführte Untersuchungen bei Amalgamträgern, dass eine toxische Wirkung auf den Organismus durch Quecksilber ausgeschlossen werden kann (*Halbach 1996*).

Quecksilber ist ein Zell- und Protoplasmagift, das über die Bindung an SH-Gruppen (Sulfhydryl- und Selenohydrylgruppen verschiedener Eiweiße) primär als Eiweißgift wirkt. *Sarafian et al. (1984)* wiesen nach einer Quecksilbervergiftung eine Inhibition der RNA- und Proteinsynthese und eine signifikante Reduktion mitotischer und enzymatischer Vorgänge nach. Quecksilber ist in der Lage die Mikrotubulusformation zu stören, was führt zu inkompletten Mitosen, die verminderte Neuronenzahlen verursachen können. Aufgrund der Inhibition der Aktivität der Glutaminreduktase kommt es zur Reduktion kortikaler Transmitterstoffe (*Triebig und Lehnert 1998*). Durch die Aktivierung von Chloridionenkanälen kann Quecksilber Acetylcholin aus den Nervenendigungen freisetzen und somit entscheidend in Prozesse des nervalen Stoffwechsels und auch seiner Neurotransmitter einwirken (*Clarkson 1997*).

Bei Exposition mit Quecksilber und seinen anorganischen Verbindungen kann sowohl eine akute Form der Erkrankung als auch eine chronische Erkrankungsform entstehen. Die akute Form der Erkrankung, die infolge Einatmens größerer Mengen von Quecksilberdämpfen und durch orale Quecksilber-Aufnahme auftritt, ist recht selten. Sie kann zu Schädigungen des ZNS mit Asthenie, Sprach- und Bewegungsstörungen, zu Anurie und Niereninsuffizienz und zu entzündlichen Prozessen in der Mundhöhle und den Atemwegen führen. Weiterhin sind Übelkeit, Gastritis und Metallgeschmack als Symptome in der Literatur beschrieben (*Schiele 1998a, WHO 1991*). Die hier genannten Symptome sind Zeichen einer Quecksilbervergiftung, die laut *Schweinsberg et al. 1998* erst bei Belastungswerten deutlich werden, die von Amalgamfüllungsträgern nicht erreicht werden. Die Letaldosis liegt bei 3-15 µg ionisiertem Quecksilber je Kilogramm Körpergewicht (*Schweinsberg 2002*).

Die chronische Erkrankungsform entsteht nach Exposition mit Quecksilberdampf in kleinsten Mengen. Die beobachteten Symptome stammen vor allem aus Fällen der Arbeitsmedizin, die bei Überschreiten des MAK-Wertes von 0,1 mg/m³ auftraten. Bei der chronisch inhalativen Form der Quecksilber-Vergiftung stehen hauptsächlich Symptome des Zentralnervensystems im Vordergrund. Hierzu gehören sowohl unspezifische Allgemeinsymptome wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Mattigkeit, Kopf-

und Gliederschmerzen, allgemeiner Persönlichkeitsschwund, Nachlassen der Merkfähigkeit und der Gedächtnisleistung als auch spezifische Symptome wie:

- der Tremor mercurialis (zuerst an Fingern, Augenlidern und Lippen dann auch Schüttelbewegungen der Hände, Arme, des Kopfes und der Beine),
- der Erethismus mercurialis (Zustand von Übererregbarkeit, ängstlicher Befangenheit, Empfindlichkeit, Stimmungs labilität und unmotivierten psychischen Verhaltens) und
- der Psellismus mercurialis (Sprachstörungen mit Stottern, „Verwaschensein“ der Sprache).

Am peripheren Nervensystem kann es zu folgenden quecksilberbedingten Veränderungen kommen: Polyneuropathie, verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit und Parästhesien (Sensibilitätsstörungen nachweisbar an Rumpf und Extremitäten). Ein weiteres Zielorgan der chronischen Quecksilberintoxikation mit anorganischem Quecksilber ist die Mundhöhle. Hier sind vermehrte Salivation, Gingivitis, Parodontitis und der so genannte Quecksilberrachen (geröteter Rachenring) mögliche Symptome. An der Niere kann es zu Proteinurie und sogar zur Nephropathie kommen (*Wilhelm 1999, Schiele 1988*). *Schiele et al.* fanden 1981 bei Untersuchungen von Quecksilberkonzentrationen in verschiedenen kritischen Organen wie Niere und Gehirn schwache Korrelationen zwischen den Quecksilbergehalten im Kleinhirn und dem Lebensalter, aber negative Abhängigkeiten zwischen Alter und Quecksilberkonzentration im Nierengewebe, was gegen eine allgemeine lebensalterabhängige Quecksilberanreicherung im Organismus spricht.

Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Fragen der Amalgamunverträglichkeit, von Nebenwirkungen und eventuellen Spätschäden fand bisher fast ausschließlich unter toxikologischen, materialkundlichen und immunologischen Aspekten statt. Fragestellungen, ob sich ein systematischer Zusammenhang zwischen Befindlichkeitsstörungen und vielfältigen Beschwerden, wie subklinischen quecksilberbedingten Symptomen, und den Parametern der inneren Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen findet, wurden erst in neueren Studien untersucht.

Epidemiologische Arbeiten zum Zusammenhang von Amalgamfüllungen und körperlichen und psychischen Beschwerden sind selten. *Visser (1993)* untersuchte verschiedene Publikationen zu diesem Thema und kam zu dem Ergebnis, dass mit den dabei verwendeten Verfahren keine Korrelationen zwischen den aufgetretenen Beschwerden und den vorhandenen Amalgamrestorationen nachgewiesen werden können.

3. Human-Biomonitoring

Mittels des Human-Biomonitorings in verschiedenen Körpermedien wie Urin und Blut ist es möglich, die effektive individuelle innere Belastung eines Menschen mit Quecksilber zuverlässig zu erfassen und die möglicherweise dadurch ausgelöste biologische Wirkung als Effekt abzuschätzen.

Methode der Wahl bei der Bestimmung von Quecksilberkonzentrationswerten ist dabei die Kaltdampf-Atomabsorptionsspektrometrie. Bei normaler Nierenfunktion eignet sich Urin am besten für die Bestimmung von in den Körper aufgenommenem elementarem Quecksilber und seinen anorganischen Verbindungen. Dampfförmiges, elementares Quecksilber, hauptsächlich freigesetzt durch Gebrauchseinflüsse von Amalgamfüllungen, wird vorwiegend inhalativ aus diesen aufgenommen (*Roels et al. 1987*).

Für Urin-Untersuchungen sollte der 24 h-Sammelharn verwendet werden, um den Einfluss diuresebedingter Schwankungen zu reduzieren. In praxi besteht aber sowohl die Gefahr von Sammelfehlern als auch die Kontaminationsgefahr des Urins, deshalb werden morgendliche Spontanharnproben bevorzugt, die besser vom Probanden zu handhaben sind. Da die gemessene Quecksilberbelastung im Urin wesentlich von der Konzentration des Harns abhängt und dementsprechend auch die Quecksilberkonzentrationen stark schwanken können, sollten die Quecksilberkonzentrationen in den Urinproben volumenbezogen ($\mu\text{g}/24\text{ h}$) und kreatininbezogen ($\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin) angegeben werden. Durch die Bestimmung der Kreatininkonzentration können extrem verdünnte (Kreatinin $<0,5\text{ g/l}$) und überkonzentrierte (Kreatinin $>2,5\text{ g/l}$) Urinproben aussortiert werden (*Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1999*).

Nachteilige Einflussfaktoren auf die Kreatininkonzentration wie lange Nahrungskarenz, extreme Ernährungsgewohnheiten, Einnahme von Diuretika, Nikotinkonsum und Niereninsuffizienz sollten in der Anamnese berücksichtigt werden (*Weihrauch et al. 1997*).

Im Nachfolgenden sind die wichtigsten Grenzwertkonzepte zur toxikologischen Beurteilung der Quecksilbermesswerte im Urin aufgelistet und beschrieben. Die von der WHO angegebene und vom Bundesgesundheitsamt bestätigte maximale tolerierbare Quecksilberaufnahme im Verlaufe einer Woche (TWI = tolerable weekly intake) aus sämtlichen Quecksilberquellen beträgt $300\text{ }\mu\text{g}$ Quecksilber (*Schweinsberg 2002, WHO 1991*). Die Quecksilberaufnahme, bei der die ersten Symptome sichtbar werden, liegt etwa im Bereich des zehnfachen Wertes des TWI und wird definiert als Belastung mit geringsten beobachtbaren Effekten = LOEL (= lowest observed effect level). Die WHO definierte 1991 aber auch einen

Grenzwert von 50 µg/g Kreatinin für Quecksilber im Harn, bei dessen Überschreitung bei einem kleinen Kreis von Prädisponierten mit ersten unspezifischen Frühsymptomen zu rechnen ist. Aufgrund der Erhebungen des *Umweltsurveys 1990/92* wurden Referenzwerte für Hg im Urin bei Personen ohne Amalgamfüllungen festgelegt. Diese liegen bei 1,4 µg/g Kreatinin für Erwachsene und bei 1,0 µg/g Kreatinin für Kinder. Bei Amalgamfüllungsträgern kann der Wert mehrfach höher ausfallen. Diese Referenzwerte wurden durch den 1998 durchgeführten *Umweltsurvey* der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes bestätigt. Weiterhin gibt es Daten zur Referenz- bzw. Hintergrundbelastung von definierten Personengruppen, die rein statistisch definiert sind und denen keine gesundheitliche Bedeutung zukommt. Sie gelten für eine bestimmte Bevölkerungsgruppe zum Zeitpunkt der Untersuchung, in der Regel werden diese Werte mit dem 95. Bevölkerungsperzentil als Obergrenze angegeben (*Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1998*).

Grundlage für die Ableitung von Grenzwerten im umweltmedizinischen Bereich und für die Risikoabschätzung von klinischen und präklinischen Effekten chronischer Quecksilberbelastung bilden Erfahrungen, gewonnen aus arbeitsmedizinischen und experimentellen Untersuchungen. Somit erfolgt die toxikologische Bewertung der Quecksilberausscheidung im Urin aufgrund der ausgewerteten Daten bei beruflicher Exposition. Der HBM-I-Wert (=Prüfwert) wurde von der Kommission „Human-Biomonitoring“ auf 5 µg/g Kreatinin festgelegt, da nach heutigem Erkenntnisstand keine adversen Effekte auf den menschlichen Organismus bei Uringehalten unterhalb dieses Wertes nachgewiesen sind. Der HBM-II-Wert (=Interventionswert) für anorganisches Hg im Urin von 20 µg/g Kreatinin erfolgte aber mit dem Hinweis, dass momentan kein exakter Wert für die Wirkschwelle von Quecksilber ermittelt werden kann. Durch die Auswertung verschiedener Studien kann aber gefolgert werden, dass durch die Quecksilberexposition aus Amalgamfüllungen ohne weitere berufliche Quecksilberzufuhr keine umweltmedizinisch und gesundheitlich relevanten Beeinträchtigungen entstehen und deshalb der festgelegte HBM-I-Wert und andere Referenzwerte für anorganisches Quecksilber im Urin bei Amalgamfüllungsträgern nur in seltenen Fällen, z. B. bei Bruxismus (Zähneknirschen) und bei intensivem Kaugummikauen überschritten werden (*Halbach 1995*).

In einer Vielzahl von unterschiedlichen Studien wurde der signifikante Zusammenhang zwischen der Anzahl der Füllungen und den im Urin gemessenen Quecksilberkonzentrationen nachgewiesen (*Zimmer et al. 2002, Schiele et al. 1999, Drasch et al. 1997, Eley 1997b, Sällsten et al. 1996, Herrström et al. 1995*). Laut Berechnungen von *Visser 1993* und *Skare et al. 1990* führt schon das Vorhandensein einer Amalgamfüllungsfläche zu einer durch-

schnittlichen Erhöhung der Quecksilberkonzentration im Harn von ca. 0,07 µg Hg/l . Im *Umweltsurvey 1998* steigt nach dem Regressionsmodell die Quecksilberbelastung des Organismus mit jeder zusätzlichen Amalgamfüllung im Mittel um 12,6 %. Die Quecksilberkonzentrationen im Urin bei Personen mit Amalgamfüllungen liegen im allgemeinen unterhalb von 5 µg/g Kreatinin (*Schiele 1998, Berglund et Molin 1996*) entsprechend einer resorbierten Tagesdosis von 5-10 µg/d (*WHO 1991*). Das heißt, es besteht ein großer Sicherheitsabstand zu den momentan in Deutschland aktuellen Grenzwerten für metallisches und anorganisches Quecksilber im Harn.

4. Verwendung von neuropsychologischen Untersuchungsverfahren

Die verbesserte Diagnostik auf den Gebieten der Neurophysiologie, Biochemie und der bildgebenden Verfahren verbunden mit der weltweiten intensiven Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Nervensystems, führte zu einem erweiterten Wissen der komplexen Vorgänge im Nervensystem, besonders bei Erkrankungen infolge einer Exposition gegenüber neurotoxisch wirksamen Stoffen (*Triebig 1998*).

Simonsen et al. (1994) definieren den Begriff Neurotoxizität wie folgt: „Ein chemisches, physikalisches oder biologisches Agens wird als neurotoxisch bezeichnet, wenn es adverse Effekte im Nervensystem zu verursachen vermag. Dabei handelt es sich um funktionelle und morphologische Veränderungen des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems sowie der Sinnesorgane. Die Neurotoxizität manifestiert sich durch ein Kontinuum von Symptomen und Effekten, die unter anderem von der chemischen Struktur des Stoffes, der Dosis und der Expositionsdauer abhängig sind“.

Die humaneurotoxischen Effekte können nach ihrem Schweregrad klassifiziert werden:

(*Simonsen et al. 1994*)

1. Reversible subjektive Symptome
2. Irreversible subjektive Symptome
3. Biochemische Änderungen
4. Physiologische/psychologische Änderungen
5. Neurologische Befunde
6. Morphologische Veränderungen

Je höher dieser Schweregrad, umso wahrscheinlicher ist die Annahme einer neurotoxischen Wirkung. Neurotoxische Wirkungen auf das menschliche Nervensystem sind vielfältig. Dazu gehören kognitive Veränderungen, motorische und sensible Funktionsausfälle sowie Veränderungen von Persönlichkeitsmerkmalen. Dabei sollte aber auch die Kompensationsfähigkeit des Nervensystems berücksichtigt werden, die bewirkt, dass es erst durch multiple Schädigungen auf molekularer oder zellulärer Ebene zu messbaren bzw. klinischen Effekten kommt. „Effekt“ wird in diesem Zusammenhang definiert als ein mit diagnostischen Mitteln feststellbarer, von einer „Norm“ abweichender Befund, der noch zu keiner als krankheitswertig empfundenen Beeinträchtigung des Befindens führte und somit auch noch nicht zu einem vermeidenden Verhalten gegenüber seiner Ursache (*Nasterlack et al. 1997*).

Der Terminus „adverser Effekt“ findet Anwendung, wenn aufgrund medizinischer Sachlage davon auszugehen ist, dass ein Befund eine gesundheitliche Relevanz besitzt und nicht nur eine physiologische Reaktion darstellt (*Nasterlack et al. 1994*). Adverse Effekte als Folge chronischer Belastung gegenüber geringen Konzentrationen sind primär funktionelle Störungen, die neurochemisch, neurophysiologisch und neuropsychologisch nachgewiesen werden können (*Triebig 1998*). Bei sensiblen Individuen zeigt sich eine erhöhte Inzidenz von subklinischen neuropsychologischen Schädigungen schon bei Quecksilberkonzentrationen im Urin zwischen 25 und 100 µg/g Kreatinin. Beginnende Defizite motorischer Funktionen aufgrund von Quecksilberexposition konnten in verschiedenen Studien erst bei Quecksilberkonzentrationen im Urin von etwa 150 µg/g Kreatinin gefunden werden (*Dietz et al. 1997*). Die Inhalation größerer Mengen anorganischen Quecksilbers kann zu Schädigungen des ZNS und zu Reizungen der Atemwege führen. Diese akute Form der Vergiftung, die recht selten auftritt, kann in eine subchronische oder chronische Form übergehen. Stetige Exposition mit kleinsten Mengen Quecksilber, die durch Gebrauchseinflüsse (wie Kauen, Zähneputzen, Bruxismus usw.) freigesetzt werden, und die daraus folgende chronische inhalative Belastung mit anorganischem Quecksilber wird in vielen Veröffentlichungen erwähnt (*Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes: Stoffmonographie Quecksilber 1999, Clarkson 1988*). Der so genannte „Micromercurialismus“ wirft aber die Frage auf, ob die Dosis der freigesetzten Menge an Metall ausreichend ist, um eine krankheitswertige Wirkung zu entfalten (*Halbach 1996, Schiele 1991*).

Gemäß dem Krankheitsverlauf einer chronischen Intoxikation mit anorganischem Quecksilber aus Amalgamfüllungen treten zunächst unspezifische Allgemeinsymptome wie Mattigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen auf. Danach äußert sich die chronische Erkrankungsform überwiegend durch Symptome des ZNS, dazu gehören: der Erethismus mercurialis, der Tremor mercurialis, der Psellismus mercurialis, Sensibilitätsstörungen an Rumpf und Extremitäten, Nachlassen der Merkfähigkeit und der Gedächtnisleistung und allgemeiner Persönlichkeitsschwund (*Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1999, Schiele 1998b*).

Neurotoxisch induzierte Verhaltensweisen, wie Befindlichkeitsstörungen und kognitive Leistungsminderungen als quecksilberbedingte Effekte, können durch einzelne psychologische Testverfahren oder mittels Testbatterien bereits in einem frühen Stadium gemessen werden, bevor sie arbeits- und umweltmedizinisch in einer klinischen Untersuchung als krankheitswertig deutbar sind (*Triebig 1998, White et al. 1992*).

Es existiert eine Vielzahl an neuropsychologischen Testverfahren (*Anger 1990, WHO 1985*), aber kein speziell validierter Fragebogen zur Erfassung spezifischer und unspezifischer quecksilberbedingter Beschwerden.

In Deutschland kam aber schon mehrfach das Arbeitsmedizinisch-Neurotoxische-Evaluierungssystem (*ANES*) bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen von beruflich chronisch mit Lösungsmitteln, Mangan- oder Quecksilber-Exponierten zum Einsatz (*Dietz et al. 2001 und 1998*).

4.1. Anforderungen an neuropsychologische Testverfahren

Die Testverfahren sollten neben einer guten Praktikabilität auch ein hohes Maß an Objektivität, Validität und Reliabilität besitzen, um gut angewendet und sinnvoll interpretiert werden zu können (*Lienert 1989*).

1. Objektivität:

Die Objektivität ist die Unabhängigkeit der Testergebnisse vom Untersucher, das heißt, es muss nachgewiesen sein, dass das Instrument die vermuteten Effekte auch tatsächlich misst.

2. Reliabilität:

Die Reliabilität oder Zuverlässigkeit ist ein Maß für die Wiederholbarkeit eines Tests mit identischen Ergebnissen.

3. Sensivität:

Die Sensivität beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Tests, Personen mit einer fraglichen Erkrankung als Kranke zu erkennen. Sie ist definiert als Quotient aus der Personenzahl mit positivem Testergebnis unter den Kranken und der Gesamtzahl der Kranken.

4. Spezifität:

Die Spezifität beschreibt, wie ein diagnostischer Test geeignet ist, Personen ohne eine fragliche Erkrankung als Nichtkranke zu erkennen. Sie ist definiert als Quotient aus der Zahl

der Personen mit negativem Testergebnis unter den Nichtkranken und der Gesamtzahl der Kranken.

Sensivität und Spezifität von Tests sind meist gegenläufig, das heißt, je spezifischer ein Test ist, desto weniger sensitiv ist er, desto schlechter kann er also die tatsächlichen Kranken erkennen und umgekehrt.

5. Validität:

Die Validität ist ein Gütekriterium für Testverfahren, das beschreibt, wie geeignet ein Verfahren zur Abbildung eines zu messenden Sachverhaltes ist. Die Validität wird anhand von Sensitivität und Spezifität des Tests beurteilt.

6. Screening-Verfahren:

Ein Screening-Verfahren ist ein zeit- und kostengünstiger Suchtest z. B. zur ersten Identifizierung von toxischen Stoffen. Es ist als epidemiologische Untersuchungsmethode besonders geeignet zur Erfassung eines klinisch symptomlosen oder prämorbidem Krankheitsstadiums (*Pschyrembel 259. Auflage*).

4.2. Anwendungseinschränkungen psychometrischer Untersuchungsverfahren

Bei der Anwendung von Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen sind Einflussfaktoren und Confounder zu berücksichtigen, die die Ergebnisse bei mangelnder Berücksichtigung verändern können. Zu solchen Confoundern gehören neben dem Alter und der Schulbildung der Probanden auch ihre individuelle Ängstlichkeit und ihre Umweltsensitivität. Eine wichtige Voraussetzung für die sinnvolle Anwendung und Interpretation von psychometrischen Untersuchungsverfahren ist die Motivation des Probanden. Er muss die Befragungen ernst nehmen und aktiv mitarbeiten, da bereits seit langem nachgewiesen ist, dass eine unterschiedliche Leistungsmotivation zu divergierenden Ergebnissen führen kann (*Triebig 1998, Sader 1961*). Da die Teilnahme an der Arbeit freiwillig war, sollten keine Motivationsdefizite bei den Probanden aufgetreten sein. Weiterhin müssen bei neuropsychologischen Untersuchungsverfahren auch individuelle Umstände wie eine erhöhte allgemeine Empfindlichkeit, die Tagesform, bestehende Erkrankungen usw. berücksichtigt werden, da schon geringfügige Änderungen der äußeren Bedingungen wie Müdigkeit, Unpässlichkeit und Tageszeit zu abweichenden Bewertungen führen können. Auch der Konsum von Genuss-

mitteln wie Alkohol und Kaffee wirkt sich auf die Genauigkeit der Ergebnisse aus und sollte deshalb festgestellt werden. Da Alkohol, wie erwähnt, die kognitiven Leistungsparameter beeinflusst, sollte bei der Anwendung neuropsychologischer Testverfahren immer nach dem Alkoholkonsum der letzten 2 Tage gefragt werden (*van Thriel et al. 1998*). Die aktuelle Medikation des Probanden stellt einen weiteren wesentlichen Einflussfaktor dar. Durch die Einnahme zentral wirksamer Medikamente kann es zu einer Beeinträchtigung der Funktionen des ZNS am Tag der Untersuchung kommen und somit auch zu einer massiven Verfälschung der Untersuchungsergebnisse. Wie erwähnt, sind neuro-psychologische Verfahren wichtig zur Beurteilung der ZNS-Toxizität, aber der zum Teil hohen Sensivität testpsychologischer Untersuchungsverfahren steht deren Unspezifität gegenüber (*Triebig 1998*).

Weiterhin sollten, um zwischen ausschließlich subjektiven Beschwerden und eindeutigen Funktionsstörungen zu unterscheiden, Biomarker wie die individuelle innere Exposition (Human Biomonitoring) ergänzend untersucht werden (*Schaller et al. 1998*).

Anwendungseinschränkungen ergeben sich aus dem Umstand, dass Verlaufsuntersuchungen fehlen, die die mannigfaltigen Einflussfaktoren auf die Beschwerden und Befindlichkeiten darstellen. Auch die Vergleichbarkeit der Methoden und Ergebnisse aufgrund des international uneinheitlichen Einsatzes von Testverfahren ist schwierig (*Dietz et al. 1998*).

5. Zielstellung

Gesundheitliche Effekte hervorgerufen durch Quecksilber, dem wesentlichen toxischen Bestandteil von Amalgamfüllungen, werden seit Jahren in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert. Obwohl Amalgam der „bestuntersuchte“ Füllungswerkstoff ist, polarisiert er seit seiner erstmaligen Verwendung vor 150 Jahren.

Ziel der Arbeit war es, durch einen Vergleich von Testbefunden aus Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen und Quecksilberwerten, gewonnen aus Urin-Biomonitoringdaten von Amalgamfüllungsträgern zu untersuchen, ob mit den psychometrischen Testverfahren Effekte nachzuweisen sind. Weiterhin sollten spezifische Unterschiede in Art und Höhe der Belastung untersucht werden. Da bei Amalgamfüllungsträgern von einer chronischen Dauerbelastung mit anorganischem Quecksilberdampf auszugehen ist, kann es vor allem durch die lange Halbwertszeit im Gehirn zu charakteristischen Symptomen im Zentralnervensystem wie Tremor mercurialis, Erethismus mercurialis, Psellismus mercurialis und zu Gingivitis in der Mundhöhle kommen. Unspezifische Symptome der chronischen Quecksilberintoxikation nach Exposition mit Quecksilberdampf äußern sich im Zentralnervensystem mit Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Defiziten im Kurzzeitgedächtnis. Im peripheren Nervensystem kommt es zu unsymptomatischen Parästhesien und Sensibilitätsstörungen vor allem an den Extremitäten. Es soll versucht werden diese Symptome mithilfe der psychometrischen Testverfahren darzustellen, bevor sie zu einer manifesten klinischen Beeinträchtigung führen.

Außerdem wäre die Abgrenzung gegenüber neurotischen oder anderen psychiatrischen Krankheitsbildern erleichtert, wenn ein Zusammenhang zwischen psychometrischen Daten und Biomonitoringergebnissen nachgewiesen werden könnte.

Als Vergleichsgruppe wurden Personen ohne Amalgamfüllungen ausgewählt, die den gleichen Testablauf absolvierten. Dabei wurde auch die Morbidität von Untersuchungs- und Vergleichskollektiv verglichen, um eine erhöhte Klagsamkeit oder Beschwerdenangabe auszuschließen.

Die Eignung der Befindlichkeits- und Beschwerdenbögen für einen Einsatz im Rahmen der Arbeits- und Umweltmedizinischen Sprechstunde war zu prüfen, da derzeit kein speziell validierter Fragebogen zur Erfassung quecksilberbedingter Beschwerden existiert.

6. Material, Methode und Kollektiv

6.1. Kollektiv

Von April 2004 bis Dezember 2006 wurden 126 Probanden im Alter von 16-76 Jahren untersucht. Davon waren 72 weiblich und 54 männlich. Das Prüfkollektiv (n=126) rekrutierte sich aus dem Patientengut der Praxen Dipl. med. Löffler und Dr. Schneider/ZÄ Löffler.

Es wurde ein Untersuchungskollektiv bestehend aus 81 Probanden mit 1-14 Amalgamfüllungen ausgewählt. Darunter befanden sich 41 Frauen im Alter von 16 bis 76 Jahren und 40 Männer im Alter von 16 bis 70 Jahren. Das Untersuchungskollektiv bestand aus 57 Probanden (70,4 %) mit vollständiger natürlicher Bezahnung und 24 Probanden (29,6 %) mit teilweise nicht vollständiger Zahnzahl. Von dieser zweiten Gruppe waren 21 Probanden (87,5 %) mit feststehendem Zahnersatz (Kronen, Brücken und implantatgetragener Zahnersatz) versorgt, nur 3 Probanden (12,5 %) trugen eine herausnehmbare Modellgussversorgung. Die Probanden gaben als Liegezeit ihrer Amalgamfüllungen maximal 15 Jahre an, was auch durch Karteieintragungen der Zahnarztpraxen weitestgehend belegt werden konnte.

Im Vergleichskollektiv dazu wurden 45 Probanden, darunter 31 Frauen zwischen 16 und 75 Jahren und 14 Männer im Alter zwischen 16 und 70 Jahren ohne Amalgamrestorationen untersucht. In der Vergleichsgruppe befanden sich 14 Probanden (31,1 %) mit vollständiger natürlicher Bezahnung, die noch nie Amalgam als zahnärztlichen Füllungswerkstoff (auch nicht im Milchgebiss) inkorporiert hatten. Der zweite Teil des Vergleichskollektivs rekrutierte sich aus 31 Probanden (68,9 %) mit teilweise nicht vollständiger Zahnanzahl, die mit feststehendem Zahnersatz (Kronen, Brücken und implantatgetragener Zahnersatz) versorgt waren, und die früher Amalgamfüllungen hatten, bei denen die Amalgamsanierung aber schon vor über 10 Jahren erfolgte.

Die Auswahl der Kollektive erfolgte nach Einwilligung des Patienten in die Teilnahme. Es erfolgte keine geschlechtsspezifische Auswahl, auch die soziale Stellung der Teilnehmenden und ihr Alter war nicht Gegenstand der Auswahlkriterien. Im Nachhinein zeigte sich ein relativ guter sozialökonomischer Gesellschaftsquerschnitt.

Die Probanden sind keine „selbstdiagnostizierten Amalgampatienten“, sondern zufällig ausgewählte motivierte und zuverlässige Patienten. Sie unterzogen sich der zahnärztlichen

Untersuchung, den Befragungen, Tests und der Urinabgabe freiwillig. Die Probanden bezeichneten ihren Gesundheitszustand überwiegend als gut. Typische gesundheitliche Beschwerden, die auf eine Quecksilberintoxikation hindeuten, waren den anamnestischen Erhebungen nicht zu entnehmen. Kein Proband berichtete von besonderen Ernährungsgewohnheiten (z. B. vermehrter Fischkonsum oder vermehrtes Kaugummikauen). Da auch die Einnahme von zentralwirksamen Medikamenten und der übermäßige Konsum von Genussmitteln wie Alkohol und Kaffee sich auf die Genauigkeit der Ergebnisse der Testverfahren auswirkt, wurden Patienten mit einer hier positiven Anamnese nicht berücksichtigt. Quecksilberkontaktallergie, Nierenfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz, psychiatrische, neurologische und andere allgemeinmedizinische Erkrankungen führten dadurch zum Ausschluss aus den Kollektiven.

Ebenso wichtig für die sinnvolle Durchführung und vergleichbare Auswertung der psychometrischen Testverfahren waren gute deutsche Sprachkenntnisse.

6.2. Material und Methode

Im Rahmen der Arbeit wurden zu Beginn die soziodemographischen Daten der Probanden, wie Name, Alter, Geschlecht, Schulbildung, Familienstand, Berufsausbildung usw., aufgenommen. Dann erfolgte eine intensive Befragung der Probanden hinsichtlich ihrer Krankheitsvorgeschichte und aktuell bestehender Krankheiten. Psychiatrisch-neurologische und allgemeinmedizinische Erkrankungen wurden erfasst, um die Morbidität der beiden Kollektive zu vergleichen. Es folgte ein Alkoholanamnese in der der Konsum von Alkohol in den vergangenen 2 Tagen erfragt wurde. Von Bedeutung war ebenso die Medikamentenanamnese, um mögliche Einflüsse zentral wirksamer Medikation auf die psychometrischen Untersuchungsverfahren zu erfassen. Eine positive Anamnese führte jeweils zum Ausschluss aus den Kollektiven.

Die Probanden wurden zu ihrem Mundhygiene- und Ernährungsverhalten befragt. Es wurde die Häufigkeit des Fischverzehr und des Kaugummikonsums erfragt.

Dann wurde eine Amalgamanamnese erhoben, die Themen wie die Einstellung zum Füllungs-material Amalgam und die Beweggründe zur Amalgamentfernung beinhalteten. Nach den Befragungen erfolgte die eingehende zahnärztliche Untersuchung der Teilnehmenden, der intraorale Befund wurde aufgenommen und die vorhandenen Amalgamfüllungen auf dem Standard-Befundungsbogen des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten des Klini-

kums der Friedrich-Schiller-Universität Jena hinsichtlich ihrer Füllungslage und -größe angezeichnet. Der Zustand der vorhandenen Amalgamversorgungen wurde klinisch und röntgenologisch untersucht. Beurteilt wurden dabei: die Randedichte der Restauration, ihre Politur, mögliche überstehende Füllungsrän­der, Sekundärkaries und das Korrosionsverhalten der Füllung. Ebenso wurden mögliche Kontaktflächen zu anderen Metallen und Hinweise auf Bruxismus (unbewusstes Zähneknirschen) notiert. Das Vorliegen von Gingivitiden und Parodontitiden wurde untersucht. Danach erfolgte eine Inspektion der Schleimhäute hinsichtlich dem typischen Quecksilbersaum, Amalgamtätowierungen, Lichen ruber planus und sonstiger Anzeichen von Mundschleimhautveränderungen.

Nach Erhebung aller notwendigen Daten auf einem Anamnese- und Befundungsbogen wurden dem Patienten die danach anstehenden psychometrischen Testverfahren und die Urinabgabe erklärt.

6.3. Urinprobengewinnung, Analysenmethode und Statistik

Urinprobengewinnung

Der Urin wurde von dem Probanden in einem Einweg-Plastikgefäß gesammelt. Danach wurde der Harn in eine spezielle Urin-Monovette abgefüllt und bei -18 C° eingefroren. Die Analytik erfolgte dann im Labor des Institutes für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und -hygiene des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Ermittelt wurden die Kreatinin- und die Quecksilberwerte im morgendlichen Spontanharn. Der Quecksilbergehalt im Urin wurde kreatininbezogen betrachtet, um den Einfluss von diuresebedingten Schwankungen zu korrigieren. Durch die Kreatininbestimmung besteht eine gute Korrelation zu 24 h-Sammelwerten und überkonzentrierte und überverdünnte Urinproben können selektiert werden.

Analysenmethode

Um die Quecksilberkonzentration in den Urinproben zu ermitteln, wurde die Kalt-Dampf-Atomabsorptionsspektrometrie mit Anreicherung verwendet. Damit lassen sich Nachweisgrenzen von $0,2\text{ }\mu\text{g/l}$ im Urin erzielen. Mit der erwähnten Analysenform wurde der Gesamtgehalt an Quecksilber bestimmt. Eine Qualitätssicherung des Analysenverfahrens ist durch die interne und externe Qualitätskontrolle gegeben.

Die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) beruht auf der Messung der Absorption von Strahlung isolierter Atome in der Gasphase. Das Kaltdampfverfahren ist ausschließlich für Hg anwendbar, da dieses als einziges der AAS-relevanten Metalle einen ausreichend hohen Dampfdruck hat.

Statistik

Die statistischen Analysen und Diagramme wurden mit dem SPSS Version 15.0 durchgeführt. Um den Vergleich der Messwerte zueinander zu ermöglichen, wurde für jede Wertegruppe der Median, das heißt, das 50 % Perzentil bestimmt. Dieser Wert ist gut geeignet bei kleinen Datenmengen und unklarer Verteilung der Messwerte, da er sich auch als robust gegenüber „Ausreißern“ darstellt. Auf eine Prüfung der erhobenen Messwerte im Sinne einer Normalverteilung wurde aufgrund der zu geringen Anzahl der vorhandenen Werte verzichtet. Die Prüfung von Unterschiedshypothesen für drei Stichproben (z. B. Geschlecht, Amalgamträger und Nichtamalgamträger) erfolgte durch den U-Test nach Mann-Whitney. Als statistisch signifikant galt dabei die Ablehnung der Annahme der gemeinsamen Zugehörigkeit der Wertegruppen zu einer Grundgesamtheit mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95 %. Einzelwerte, die unverhältnismäßig stark von der jeweiligen erhobenen Wertegruppe abwichen, wurden als Ausreißer definiert und in den statistischen Tests nach signifikanten Unterschieden berücksichtigt, in den Boxplots aber nicht dargestellt. Zur Prüfung von Zusammenhangshypothesen, im Sinne von Dosis-Effekt-Beziehungen, wurden Regressions- und Korrelationsanalysen durchgeführt. Statistische Zusammenhänge zwischen dem Belastungsparameter Quecksilber im Urin und den möglichen Einflussgrößen wie Anzahl der vorhandenen Amalgamfüllungen, erreichte Punktzahlen in den psychometrischen Testverfahren sowie Alter der Probanden wurden mittels einer Spearman-Rangsummenkorrelation geprüft. Dieser Rangkorrelationskoeffizient ermittelt auch bei unklarer Verteilung der Messwerte, ob Trends in den Datenreihen vorhanden sind.

Die Messwerte für die Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. wurden zur besseren Übersicht getrennt bei Untersuchungs- und Vergleichskollektiv und bei Männern und Frauen in Boxplotdiagrammen dargestellt. Dabei wurden sowohl die oberen als auch die unteren Extremwerte, der Median und die 25 % und 75 % Perzentile zur Einschätzung des Streubereiches dargestellt. In den weiteren Versuchen wurde eine Darstellung als Streudiagramm zur Ermittlung von Regressionsgraphen gewählt. Die Korrelationen wurden nach Spearman mit einer zweiseitigen Signifikanz berechnet.

6.4. Grundlagen, Aufbau und Auswertung der neuropsychologischen Testverfahren

1. Die „Beschwerdenliste B-L“ nach von Zerssen 1976 – BL-Zerssen

Die Beschwerdenliste B-L ist ein im deutschen Sprachraum gut bekanntes und häufig verwendetes Instrument zur quantitativen Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch überwiegend allgemeine und körperliche Beschwerden. Eine Beeinträchtigung des momentanen subjektiven Befindens kann anhand von konkreten Beschwerden aufgezeigt werden. Der Fragebogen umfasst 24 Items zur Beurteilung der Beschwerden der letzten Monate, die mit einer vierstufigen Skala („stark, mäßig, kaum, gar nicht“) beantwortet werden. Die Iteminhalte beziehen sich auf Allgemeinbeschwerden, lokalisierbare körperliche Beschwerden und psychische Beeinträchtigungen.

Die Auswertung erfolgt durch die Bildung eines Beschwerdensummenwertes, der die Gesamtbeeinträchtigung durch körperliche oder Allgemeinbeschwerden angibt. Je höher der Summenwert, umso stärker ausgeprägt sind die Beeinträchtigungen/Beschwerden. Bei der Beschwerdenliste werden folgende Punkte zur Auswertung vergeben: „gar nicht“ = 0 Punkte, „kaum“ = 1 Punkt, „mäßig“ = 2 Punkte und „stark“ = 3 Punkte, dabei ergibt sich ein Testwertminimum von 0 Punkten und ein Testwertmaximum von 72 erreichbaren Punkten.

Die vierstufige Antwortskala ist gut geeignet zwischen gesunden Personen und Personen mit körperlichen oder psychischen Beschwerden zu trennen. Die Skala ist aber wenig änderungssensitiv (*Dietz et al. 1998*).

Die Item-Inhalte der Beschwerdenliste beziehen sich im Wesentlichen auf Allgemeinbeschwerden (Schwächegefühl, Müdigkeit) oder lokalisierbare körperliche Beschwerden (Schluckbeschwerden, saures Aufstoßen, Gliederschmerzen). Bei Fragen zu körpernahen Allgemeinbeschwerden (Appetitlosigkeit) gibt es Übergänge (Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwäche) bis zu konkret psychischen Beschwerden (Angstgefühle, innere Gespanntheit).

2. Der Psychologisch Neurologische Fragebogen - PNF 2

Der Psychologisch Neurologische Fragebogen ist ein seit vielen Jahren angewandtes validiertes Screening-Verfahren zur Erfassung neurotoxisch verursachter körperlicher und psychischer Beschwerden (*Kieswetter et al. 1997, Seeber et al. 1978*).

Er wurde in der ehemaligen DDR in arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen als Standardtest bei beruflich potentiell neurotoxisch Exponierten angewandt. *Kieswetter* und

Seeber entwickelten 1997 den PNF speziell zur Differenzierung von Allgemeinbeschwerden bei Exposition gegenüber unspezifischen Stoffgemischen weiter. Die neuere Version (PNF 2) kam in dieser Arbeit zum Einsatz.

Der PNF 2 besteht aus 42 Fragen zu Beschwerden, die vom Probanden nach der Häufigkeit des Auftretens in den letzten 3-4 Monaten angegeben werden sollen. Die 4 Antwortmöglichkeiten: „nie/selten“, „manchmal“, „oft“ und „sehr oft“ sind kodiert mit 0, 1, 2 und 3 Punkten zur Auswertung. Des Weiteren werden für die Bewertung 6 Subskalen und ein Gesamtpunktwert berechnet.

Die Subskalen des PNF erfassen:

- Psycho- und neurovegetative Labilität (PN = 13 Fragen)
- Neurologische Symptome (N = 7 Fragen)
- Antriebsminderung (A = 6 Fragen)
- Erregbarkeit (E = 4 Fragen)
- Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigung (K = 5 Fragen)
- Spezifische Symptome (SP = 9 Fragen)

Der Fragebogen sollte in der Lage sein zwischen nicht exponierten Kontrollpersonen und Exponierten zu differenzieren und ist mit Normen und Erfahrungswerten für beide Gruppen ausgestattet. Nach umfangreichen Anwendungen und Validierungen zeigte sich beim PNF ein expositions- und altersabhängiges Beschwerdeverhalten. Wobei die Summe der Beschwerden bei den Kontrollpersonen geringer als bei den Exponierten ist.

Bei der PNF-Anwendung sind wie bei anderen Fragebögen zu körperlichen und psychischen Befindlichkeiten Kovariablen zu berücksichtigen, die zu einem erhöhten Beschwerdeempfinden führen können, ohne expositionsabhängig zu sein. Erfahrungsgemäß können z. B. auch allgemeine Ängstlichkeit oder Umweltempfindlichkeit (siehe Umweltfragebogen Seite 27) das Antwortverhalten beim PNF beeinflussen (*Seeber 2003*). Durch die Weiterentwicklung der ursprünglichen Testform kam es zu Veränderungen einzelner Subskalen, die einer kritischen Befundinterpretation bedürfen. Auch finden sich in der Testbeschreibung keine Trennwerte zur Klassifizierung der Teilnehmer. Der Fragebogen ist aufgrund seiner hohen Sensivität in der Lage, neurologisch-psychiatrische Krankheitsbilder zu erkennen. Er besitzt jedoch laut *Dietz et al. (2001)* eine zu geringe Spezifität.

3. Der modifizierte Q16 – Q16-mod.

Die in dieser Arbeit verwendete Fragebogenform ist eine von *Triebig 1989* modifizierte und ins Deutsche übersetzte Version des „Örebro Questionnaire“ Q16 (*Hogstedt et al. 1980*). Der modifizierte Q16 besteht aus 18 Fragen, die vom Probanden mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden. Der Beschwerdefragebogen diente ursprünglich zur Überwachung von Störungen am zentralen Nervensystem. In Skandinavien wird der Q16 erfolgreich als Screening-Verfahren bei der Exposition gegenüber neurotoxischen Substanzen eingesetzt (*Pauling und Odgen 1996*). Beim Q16-mod. gilt ein Testergebnis als auffällig, wenn ein Schwellenwert von 5 „Ja“-Antworten überschritten wird, er trennt also zwischen auffälligen und unauffälligen Teilnehmern. Bei auffälligen Probanden sollten weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden, um einen Verdacht auf eine Funktionsstörung des ZNS zu rechtfertigen.

Der Q16-mod. ist ein sensibles und reliables Instrument mit einer ausreichenden Spezifität. Auch durch seine gute Praktikabilität ist er für Screening-Verfahren zur Erkennung von frühzeitigen Funktionsstörungen des ZNS und besonders von toxischen Enzephalopathien im Frühstadium sehr geeignet (*Dietz et al. 1998*).

4. Der Umweltfragebogen

Der 2000 von *Bailer et al.* entwickelte Umweltfragebogen, bestehend aus zehn Fragen, erfasst umweltbezogene Gefährdungskognitionen. Die subjektiv wahrgenommene Bedrohung und Gesundheitsschädigung durch verschiedene Dentalmaterialien (Amalgam, Palladium, Kunststoff und Gold) und durch Umwelteinflüsse (Schadstoffe in der Luft, im Wasser und Nahrung, Elektromog, Passivrauchen und radioaktive Strahlung) wird mit einer fünfstufigen Skala („gar nicht“, „ein wenig“, „ziemlich“, „stark“ und „sehr stark“) beantwortet.

Beim Umweltfragebogen wird ein Patient als „amalgamsensitiv“ bezeichnet, wenn er durch die Beantwortung überzeugt ist, durch Amalgam eine „ziemliche“, „starke“ oder „sehr starke“ Gesundheitsschädigung erworben zu haben. Die Probanden, die Amalgam nicht als gesundheitsgefährdend einstufen, werden als „amalgamindifferent“ klassifiziert.

Durch den Fragebogeneinsatz kann man eine Einteilung der Probanden in eine „amalgamsensitive“ und eine „amalgamindifferente“ Gruppe ermöglichen, dabei stellte sich heraus, dass gesundheitliche Befürchtungen bezogen auf Amalgamfüllungen kein isoliertes Phänomen darstellen, sondern dass andere Umweltbelastungen von den „Amalgamsensitiven“ als genauso bedrohlich oder noch schädigender empfunden wurden (*Rudolf 2004*). Die

empirischen Eigenschaften des Umweltfragebogens wurden in einer repräsentativen Stichprobe überprüft. Der Umweltfragebogen von *Bailer et al. (2000)* besitzt eine gute Praktikabilität sowohl in der Anwendung als auch in der Auswertung. Da der Proband die Zugehörigkeit zu einer Gruppe aber selbst definiert, handelt es sich bei dem Konzept der Amalgamsensitivität um einen sehr subjektiven Parameter, was beim Vergleich der Daten zu beachten ist.

Weiterhin ist durch die von den Autoren bei der Auswertung des Umweltfragebogens vorgegebene Zweiteilung der Probanden („amalgamsensitive“ oder „amalgamindifferente“ Gruppe) eine Abstufung der Amalgamsensitivität nicht möglich. Ein erheblicher Anteil an Probanden ohne das Vollbild einer ausgeprägten Amalgamstörung wurde somit der „amalgamsensitiven“ Gruppe zugewiesen.

6.5. Praktikabilität der Untersuchungsverfahren

Die bei der Testbearbeitung aufgetretenen Schwierigkeiten oder Bearbeitungsfehler werden im folgenden für jedes Testverfahren kurz beschrieben. Sie sind ausschlaggebend für die Praktikabilität jedes einzelnen Untersuchungsverfahrens.

Beschwerdenliste nach v. Zerksen B-L- Form

Die Bearbeitungszeit der Beschwerdenliste liegt zwischen 3-7 Minuten. Es handelt sich dabei um ein zeitlich ökonomisches Verfahren, das in Verlaufsuntersuchungen deshalb gut eingesetzt werden kann (*von Zerksen 1976*).

Bei der Durchführung des Tests ergaben sich keine Schwierigkeiten, allerdings waren teilweise Nachfragen notwendig, um Fehler wie Mehrfachnennungen beim Beantworten zu korrigieren. Die Beschwerdenliste besitzt eine gute Praktikabilität.

PNF 2

Zur Bearbeitung des PNF wurde eine Zeit von 5-10 Minuten benötigt. Es gab bei der Testdurchführung keine größeren Schwierigkeiten. Einige Probanden mussten auf die vertauschte Wertung der Fragen 26 und 39 hingewiesen werden, da sie sonst Antworten angekreuzt hätten, die ihr Befinden nicht richtig widerspiegelt hätten. Der PNF ist gut praktikabel.

Q16-mod.

Bei der Durchführung des Q16-mod. kam es zu keinen Schwierigkeiten. Er ist sehr zeitökonomisch, da die Bearbeitung in 2-3 Minuten erfolgte. Der Q16-mod. ist einfach zu handhaben, es sind bei ihm keine umfangreichen Instruktionen des Probanden nötig. Der Fragebogen besitzt eine sehr hohe Praktikabilität.

Der Vorteil des Q16-mod. gegenüber dem PNF 2 liegt in der kürzeren Bearbeitungs- und Auswertungszeit.

Umweltfragebogen nach Bailer et al. (2000)

Der Umweltfragebogen wurde in einer Zeit von 2-4 Minuten beantwortet. Schwierigkeiten bei der Bearbeitung ergaben sich kaum. Auch die Auswertung ist gut praktikabel. Der Umweltfragebogen erweist sich aber als subjektiver Parameter, worauf bei der Auswertung eingegangen werden musste.

7. Ergebnisse

7.1. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Quecksilberkonzentration im Harn und die Zahl der vorhandenen Amalgamfüllungen

In der unten folgenden Abb. 1 ist der Zusammenhang zwischen der Amalgamfüllungszahl und der Quecksilberkonzentration im Harn dargestellt. Die Messwerte der Quecksilberkonzentrationen im Harn unterscheiden sich deutlich in Abhängigkeit von der Zahl der Amalgamfüllungen.

Dabei zeigt sich, dass mit steigender Amalgamfüllungszahl auch die Quecksilberkonzentration im Harn signifikant steigt ($p < 0,01$; Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman = 0,600). Auch bei männlich und weiblich getrennt betrachteten Werten stellt sich dieser Zusammenhang dar. Bei den Frauen ($n=72$) wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman mit 0,633 ermittelt und bei den männlichen Probanden ($n=54$) liegt er bei 0,626.

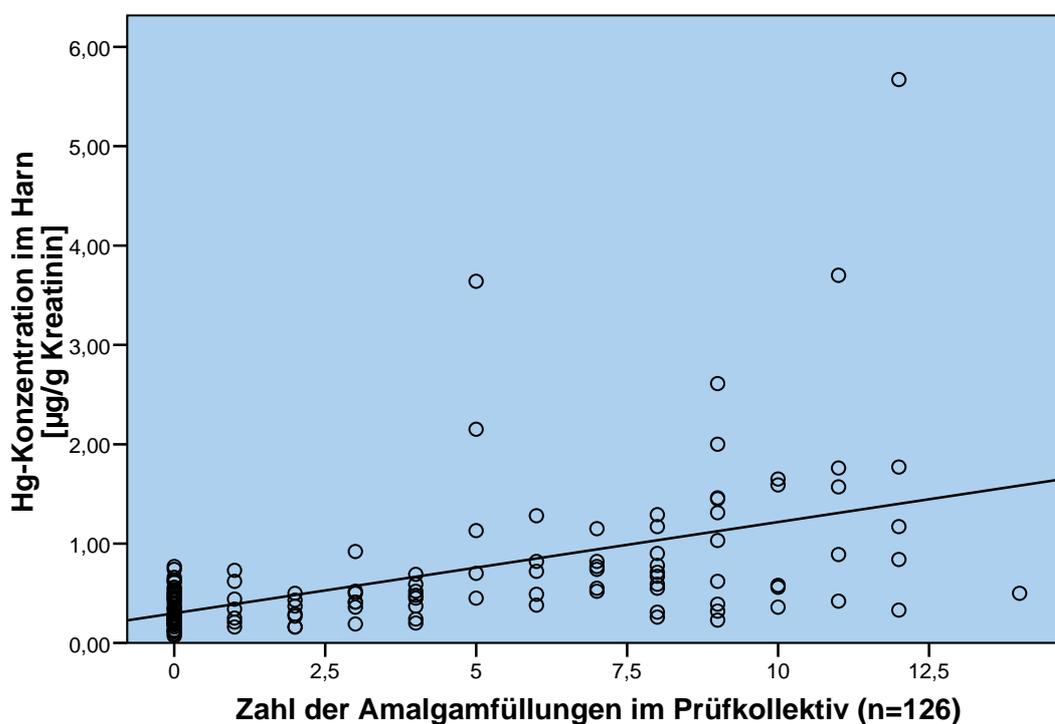


Abb. 1: Zusammenhang zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und der Hg-Konzentration im Harn des Prüfkollektives ($n=126$)

Tabelle 1: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman = r_s zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und der Quecksilberkonzentration im Harn bei verschiedenen ausgewählten Kollektiven

Kollektive	Rangkorrelationskoeffizient Spearman
Prüfkollektiv (n=126)	$r = 0,600^{**}$
Untersuchungskollektiv (n=81)	$r = 0,477^{**}$
Frauen (n=72)	$r = 0,633^{**}$
Männer (n=54)	$r = 0,626^{**}$

** : $p < 0,01$

Der Medianwert der Quecksilberkonzentration der Amalgamfüllungsträger (n=81) liegt mit $0,58 \mu\text{g/g}$ Kreatinin deutlich über dem der Probanden ohne Amalgam (n=45) mit $0,29 \mu\text{g/g}$ Kreatinin (siehe Tab. 2, Seite 37). Ersichtlich ist auch die große Streubreite der einzelnen Werte der Amalgamträger, die eine Spannweite von $5,51 \mu\text{g/g}$ Kreatinin besitzt.

Auffallend ist, wie in Tabelle 2 dargestellt, dass sich die erreichten Quecksilberkonzentrationen im Harn der Probanden ohne Amalgamfüllungen kaum von denen der Probanden mit 1-4 Amalgamfüllungen unterscheiden und der Medianwert des Vergleichskollektives sogar höher liegt als der der Probanden mit 1-4 Amalgamfüllungen. Bei den Probanden ohne Amalgam beträgt die minimale Quecksilberkonzentration $< 0,2 \mu\text{g/g}$ Kreatinin und das Maximum liegt bei $0,77 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. In der Gruppe mit 1-3 Amalgamfüllungen befindet sich das Maximum der erreichten Quecksilberkonzentration bei $0,92 \mu\text{g/g}$ Kreatinin, bei den Probanden mit 4-7 Amalgamfüllungen liegt es bei $3,64 \mu\text{g/g}$ Kreatinin und in der Gruppe mit 8-14 Amalgamrestorationen beträgt die maximal gemessene Quecksilberkonzentration im Harn $5,67 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Dieser Wert ist gleichzeitig die höchste im Harn gemessene Quecksilberkonzentration des Prüfkollektives. Alle anderen ermittelten Werte bewegen sich deutlich unterhalb dieser Grenze. Der momentan gültige HBM-I-Wert von $5 \mu\text{g/g}$ Kreatinin wird somit von keinem weiteren Probanden überschritten.

Tabelle 2: Tabelle mit Medianen, Minimal- und Maximalwerten der Quecksilberkonzentrationen im Harn bei Probanden mit steigender Amalgamfüllungszahl

Hg-Konzentration im Harn in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	Medianwert	min. Wert	max. Wert
keine AMF	0,29	< 0,2	0,77
1-3 AMF	0,37	< 0,2	0,37
4-7 AMF	0,64	0,2	3,64
8-14 AMF	0,865	0,23	5,67

In der folgenden Abb. 2 werden die Punktzahlen der Fragebögen PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. von Amalgamfüllungsträgern und Probanden ohne Amalgam gegenübergestellt.

Es stellt sich keine signifikante Beziehung zwischen der Höhe der gemessenen Quecksilberbelastung im Harn und den Ergebnissen des PNF-Gesamtpunktwertes, der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und dem Q16-mod. dar.

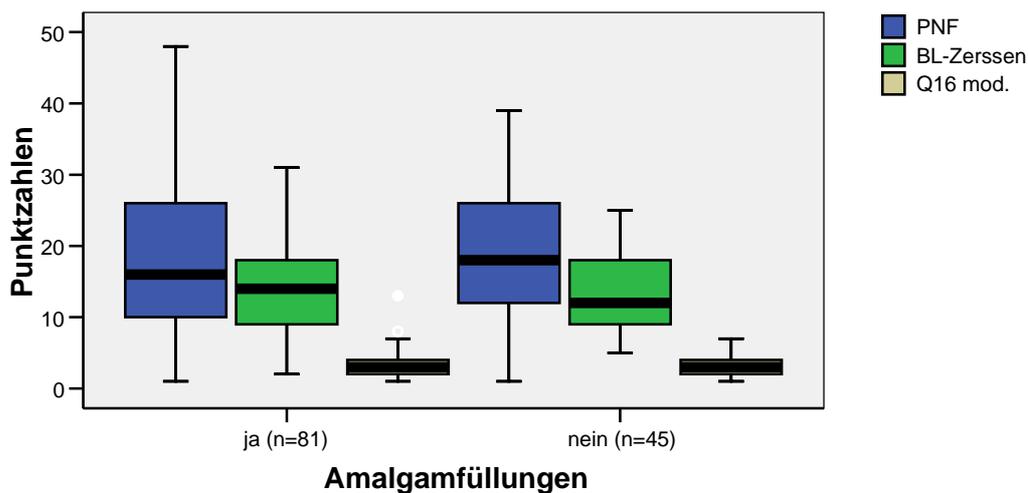


Abb.2: Punktzahlen der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. im Vergleich von Amalgamfüllungsträgern und Probanden ohne Amalgam (n=126)

Dabei zeigt die Verteilung der Punktzahlen, dass die Mediane des Fragebogens PNF mit 16,00 Punkten bei den Probanden mit Amalgam und mit 18,00 Punkten ohne Amalgamfüllungen sehr dicht beieinander liegen. Auffällig ist hierbei, dass die erreichten Punktzahlen des PNF bei den Probanden ohne Amalgam oberhalb der erreichten Werte der Amalgamträger liegen. Auch die Mediane der Punktzahlen der Beschwerdenliste nach v. Zerssen zeigen mit Werten von 12,00 Punkten beim Vergleichskollektiv und 14,00 Punkten beim Untersuchungskollektiv keine großen Unterschiede zwischen den gegenübergestellten Gruppen. Die Mediane der Punktwerte des Fragebogens Q16-mod. sind mit 3,00 Punkten identisch, obwohl die Streubreite der gemessenen Einzelwerte recht hoch ausfällt (siehe Tabelle 3, unten).

Ein direkter Einfluss der Zahl der vorhandenen Amalgamfüllungen auf die erreichten Fragebogenpunktzahlen ist nicht erkennbar.

Tabelle 3: Tabelle mit Medianwerten der in der Arbeit verwendeten Variablen bei verschiedenen Kollektiven

Variablen (Medianwert) Prüfkollektiv (n=126)	Untersuchg.- kollektiv (n=81)	Vergleichs- kollektiv (n=45)	Frauen gesamt (n=72)	Männer gesamt (n=54)
µg/g Kreatinin (Hg-Konz. im Harn)	0,58	0,29	0,495	0,425
PNF (Gesamt)	16	18	18	12
BL-Zerssen	12	14	10,5	15,5
Q16-mod.	3	3	3	3

Auch mit dem Mann-Whitney-Test (=U-Test) lassen sich zwischen den von der Untersuchungsgruppe (n=81) und der Vergleichsgruppe (n=45) erzielten Punktzahlen in den 3 getesteten psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Die Amalgamfüllungszahl wird in Abbildung 3 mit den erreichten PNF-Gesamtpunktzahlen des Prüfkollektives (n=126) verglichen.

Signifikante Unterschiede konnten zwischen der Amalgamfüllungszahl und den erreichten PNF-Gesamtpunktzahlen nicht gefunden werden.

Dabei konnte, wie aus Tabelle 4 ersichtlich wird, festgestellt werden, dass Probanden ohne Amalgam genau wie die Probanden mit 1-3 Amalgamfüllungen einen Median von 18,00 Punkten im PNF erreichen. Dieser Median ist deutlich über dem der Probanden mit 4-7 und 8-14 Amalgamrestorationen gelegen, die sich gemessen an der Streubreite der Einzelwerte mit 13,00 und 14,50 Punkten dicht beieinander befinden.

Tabelle 4: Tabelle mit Medianwerten, Minimal- und Maximalwerten der PNF-Gesamtpunktzahlen bei Probanden mit steigender Amalgamfüllungszahl

PNF-Punktzahl	Medianwert	min. Wert	max. Wert
keine AMF	18	1	39
1-3 AMF	18	2	38
4-7 AMF	13	1	39
8-14 AMF	14,5	5	48

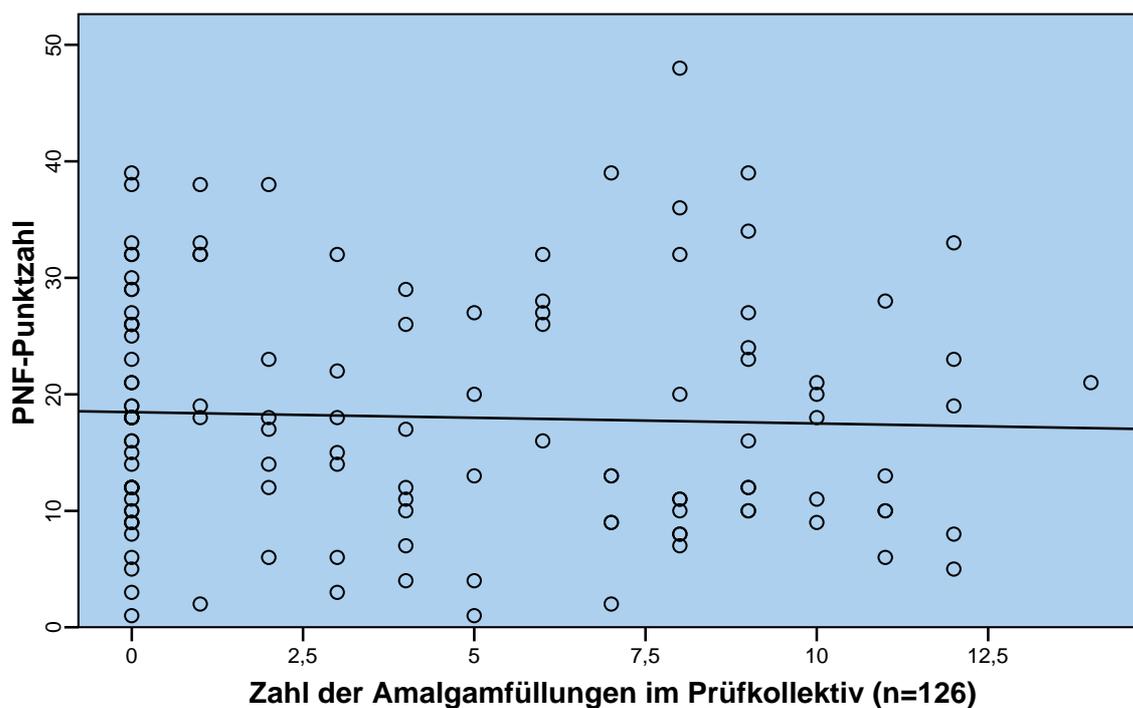


Abb. 3: Zusammenhang zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und der PNF-Punktzahl im Prüfkollektiv (n=126)

In Abb. 4 wird der Zusammenhang zwischen der gemessenen Quecksilberkonzentration im Harn und den erreichten PNF-Gesamtpunktzahlen des Prüfkollektives (n=126) dargestellt.

Es ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der gemessenen Quecksilberkonzentration im Harn und der erreichten PNF-Gesamtpunktzahl.

In Tabelle 4 (Seite 34) ist zu erkennen, dass bei den Probanden ohne Amalgam (Vergleichskollektiv, n=45) die niedrigste erreichte PNF-Gesamtpunktzahl 1,00 Punkte beträgt und der höchste Wert bei 39,00 Punkten liegt. Bei den Probanden mit 1-4 Amalgamfüllungen ist das Punkteminimum der PNF-Gesamtpunktzahl bei 2,00 und das Maximum bei 38,00 erreichten Punkten zu erkennen. In der Gruppe mit 4-7 Amalgamrestorationen wurden minimal 1,00 und maximal 39,00 Punkte erzielt. Bei den Probanden mit 8-14 Amalgamfüllungen liegt das Minimum des erreichten PNF-Gesamtpunktwertes bei 5,00 und das Maximum bei 48,00 Punkten. Dieser Maximalwert entspricht gleichzeitig der höchsten erzielten PNF-Gesamtpunktzahl im Prüfkollektiv.

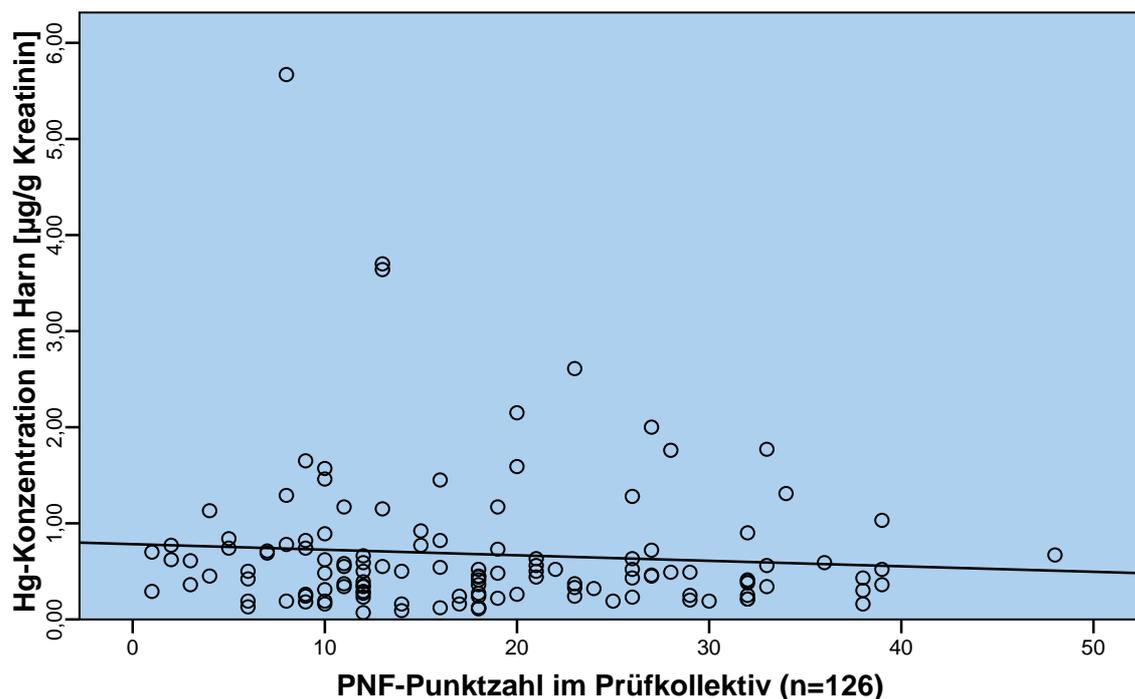


Abb. 4: Zusammenhang zwischen der Hg-Konzentration im Harn und der PNF-Punktzahl im Prüfkollektiv (n=126)

: aus grafischen Gründen wurden X- und Y-Achse in Abbildung 4 vertauscht

In Abb. 5 sind die 6 PNF-Subskalen: „PN“=Psycho- und neurovegetative Labilität, „N“=Neurologische Symptome, „A“=Antriebsminderung, „E“=Erregbarkeit, „K“=Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigung und „SP“=Spezifische Symptome im Vergleich von Untersuchungs- (n=81) und Vergleichskollektiv (n=45) dargestellt.

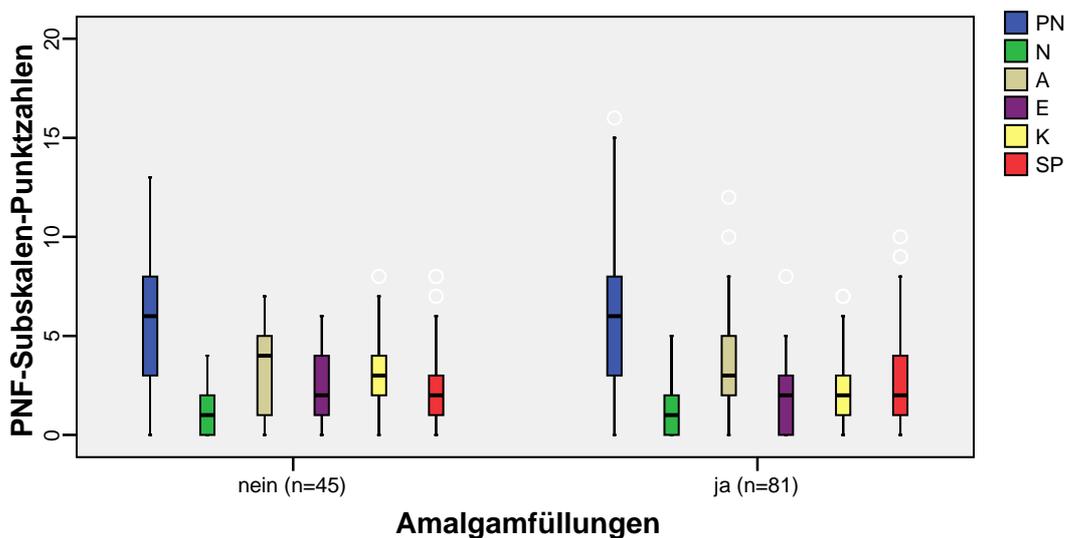


Abb. 5: PNF-Subskalen-Punkte im Vergleich von Untersuchungs- und Vergleichskollektiv

Tabelle 5: Medianwerte der erreichten PNF-Gesamtwerte und der PNF-Subskalen im Vergleich von Untersuchungs- und Vergleichskollektiv

erreichte Punktzahlen	Untersuchungskollektiv n=81	Vergleichskollektiv n=45
PNF gesamt	16	18
PN	6	6
N	1	1
A	3	4
E	2	2
K	2	2
SP	2	3

Wie aus Tabelle 5 (Seite 36) ersichtlich wird, liegen die Medianwerte der erreichten Punktzahlen der Subskalen des PNF im Untersuchungs- und Vergleichskollektiv, trotz weit gestreuter Einzelwerte, sehr dicht beieinander. Auffallend sind die höheren Mediane der Probanden ohne Amalgam in den Subskalen „A“=Antriebsminderung und „SP“=Spezifische Symptome.

Mit dem Mann-Whitney-Test (=U-Test) lassen sich zwischen den vom Untersuchungskollektiv und dem Vergleichskollektiv erzielten Punktzahlen in den 6 PNF-Subskalen keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Zwischen der gemessenen Quecksilberkonzentration im Urin der Probanden und den Subskalen des PNF kann mit dem nicht-parametrischen Testverfahren nach Spearman keine statistisch signifikante Assoziation gefunden werden, wie in den folgenden Abbildungen 6-11 dargestellt ist.

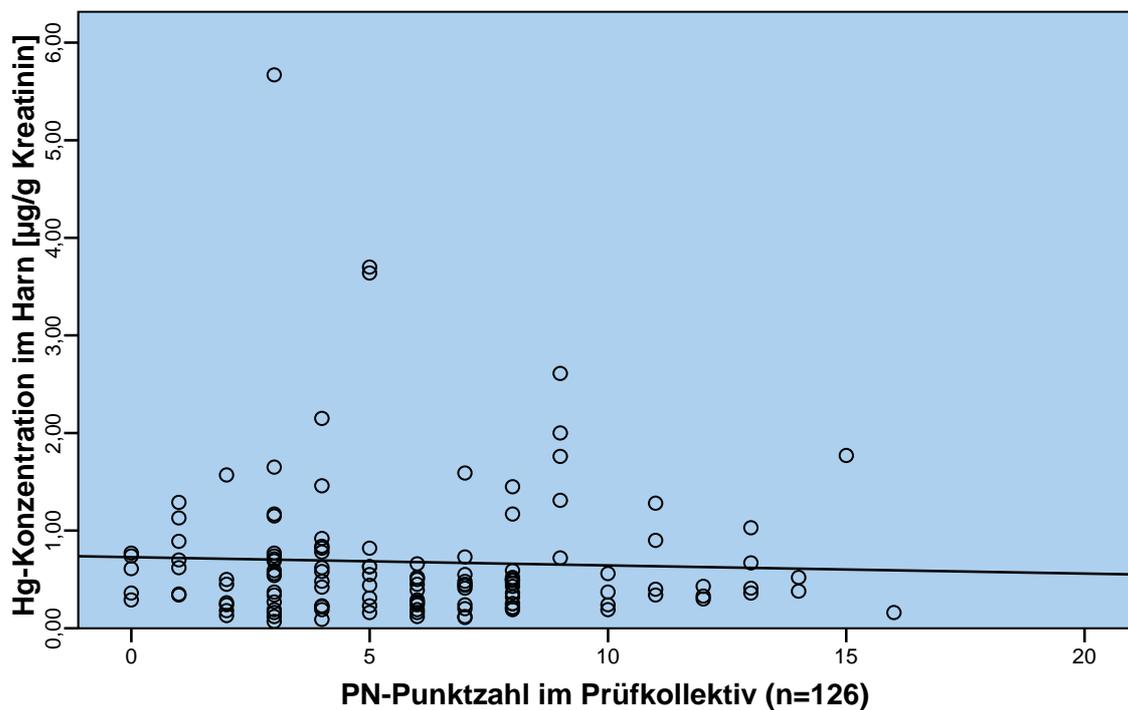


Abb.: 6 Zusammenhang zwischen der ermittelten Hg-Konzentration im Harn und den in der PNF-Subskala „PN“ erreichten Punktzahlen im Prüfkollektiv (n=126)

: aus grafischen Gründen wurden X- und Y-Achse in Abbildung 6 vertauscht

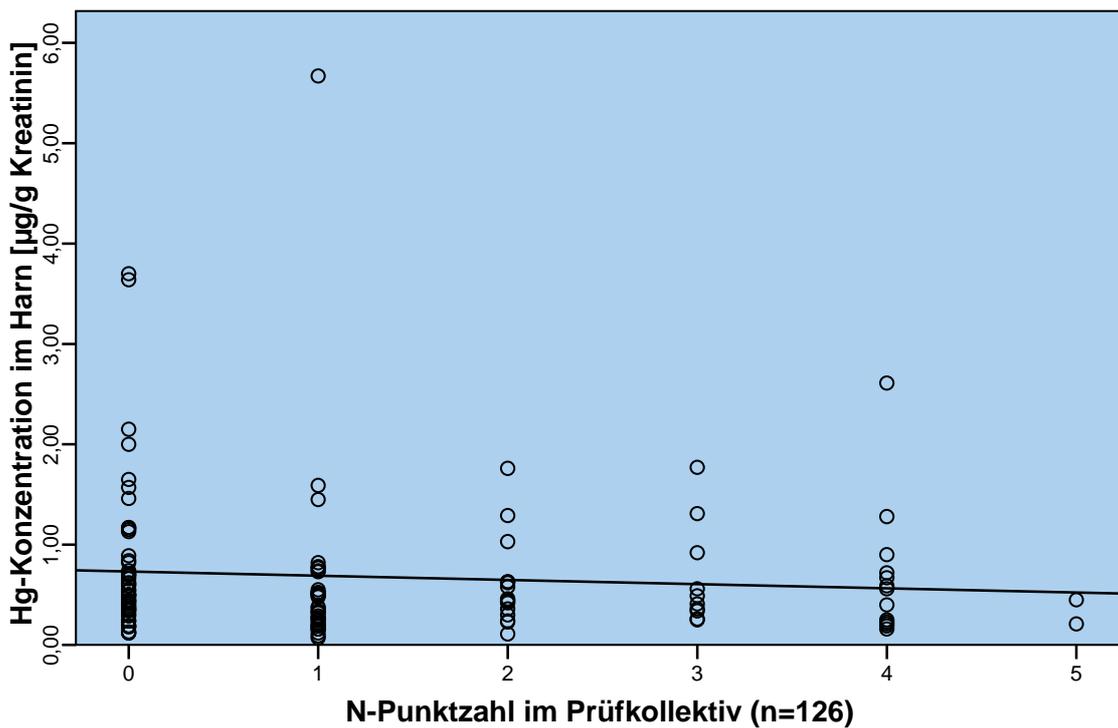


Abb. 7: Zusammenhang zwischen der ermittelten Hg-Konzentration im Harn und den in der PNF-Subskala „N“ erreichten Punktzahlen im Prüfkollektiv (n=126)

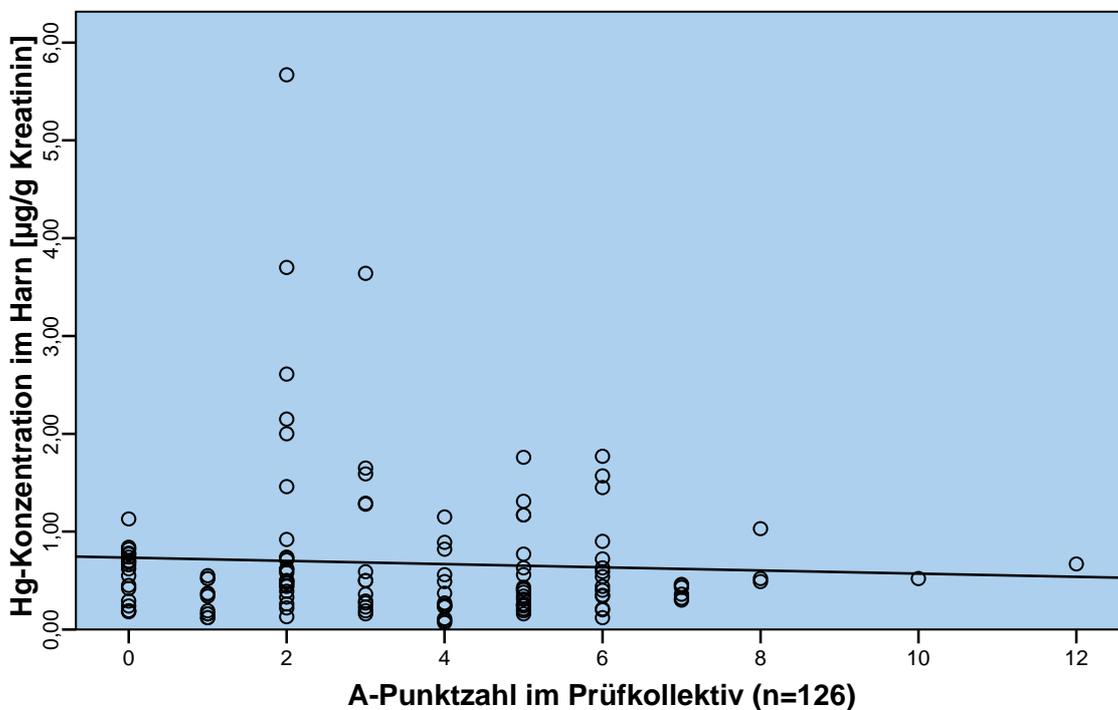


Abb. 8: Zusammenhang zwischen der ermittelten Hg-Konzentration im Harn und den in der PNF-Subskala „A“ erreichten Punktzahlen im Prüfkollektiv (n=126)

: aus grafischen Gründen wurden X- und Y-Achse in Abbildung 8 und 9 vertauscht

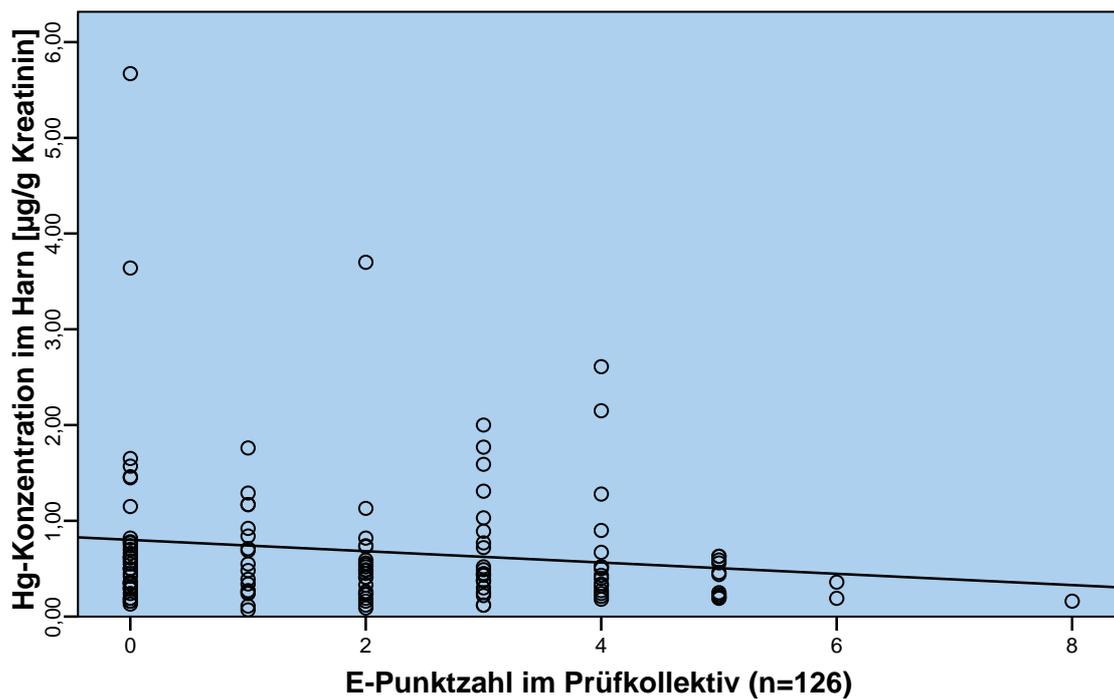
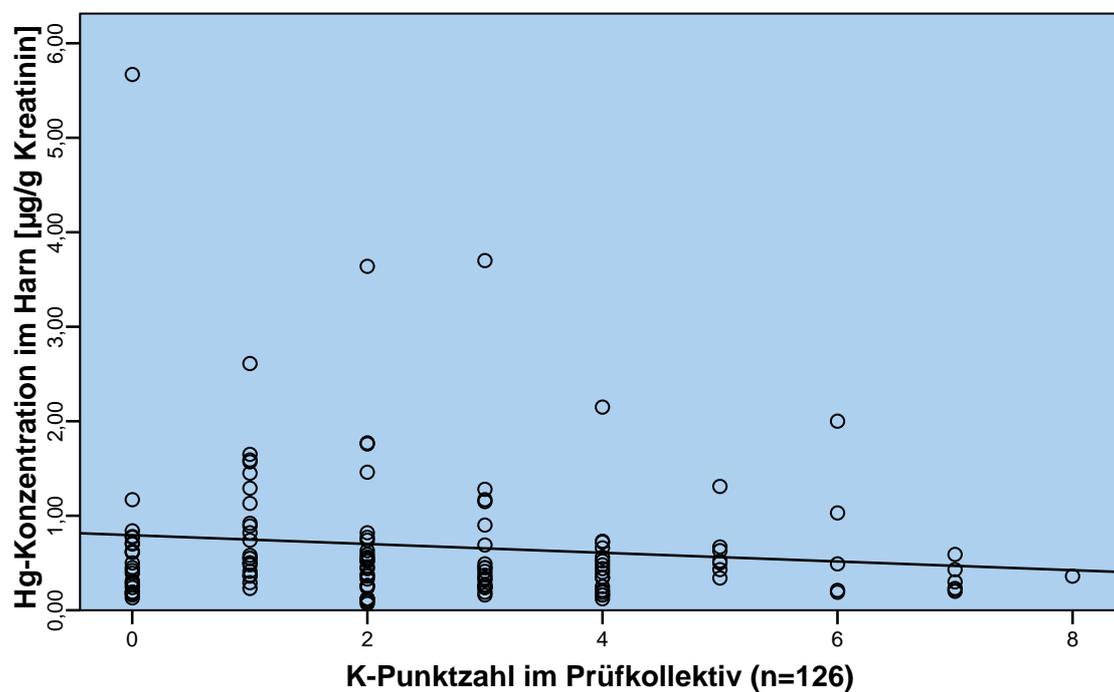


Abb. 9: Zusammenhang zwischen der ermittelten Hg-Konzentration im Harn und den in der PNF-Subskala „E“ erreichten Punktzahlen im Prüfkollektiv (n=126)



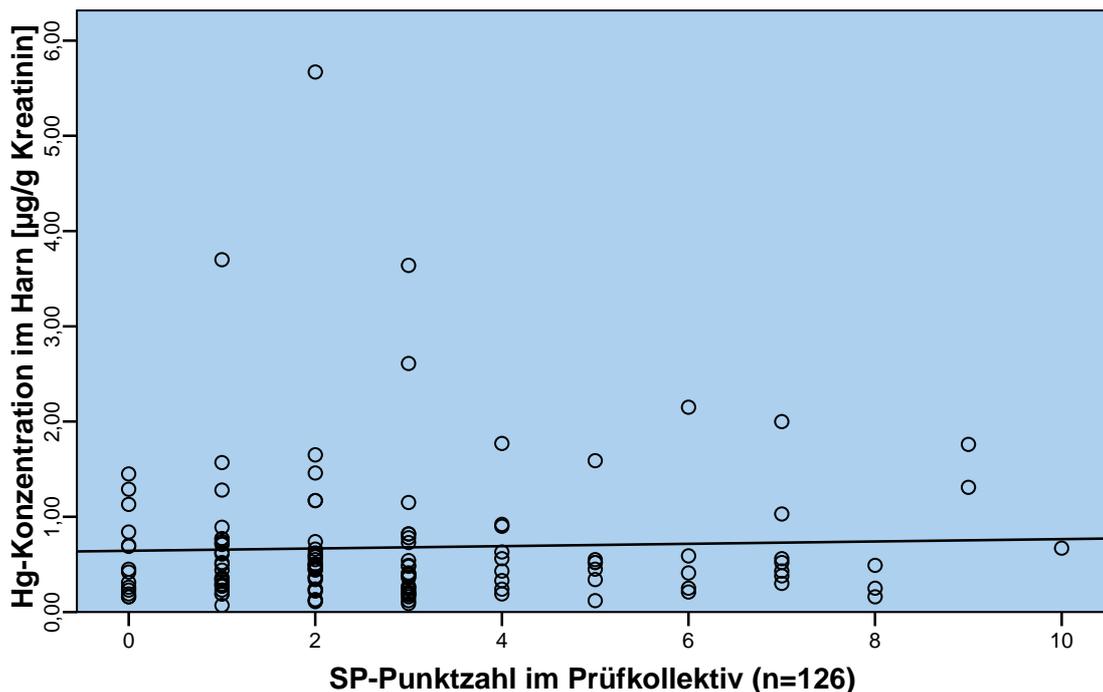


Abb. 11: Zusammenhang zwischen der ermittelten Hg-Konzentration im Harn und den in der PNF-Subskala „SP“ erreichten Punktzahlen im Prüfkollektiv (n=126)

: aus grafischen Gründen wurden die X- und Y-Achse in Abbildung 11 vertauscht

Tabelle 6: Tabelle der ermittelten Medianwerte, Minimal- und Maximalwerte der Beschwerdenliste nach v. Zerssen-Punkte bei Probanden mit steigender Amalgamfüllungszahl

BL-Zerssen-Punktzahl	Medianwert	min. Wert	max. Wert
keine AMF	14	5	25
1-3 AMF	11	4	26
4-7 AMF	11,5	2	28
8-14 AMF	16	6	31

In Abb. 12 werden die Anzahl der vorhandenen Amalgamfüllungen und die in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen erreichten Punktzahlen des Prüfkollektives gegenübergestellt.

Zwischen der Anzahl der vorhandenen Amalgamfüllungen und den Ergebnissen der Beschwerdenliste nach v. Zerssen kann nur ein positiver Trend dargestellt werden, ein signifikanter Zusammenhang besteht nicht.

Der Median im Vergleichskollektiv (n=45) liegt, wie aus Tabelle 6 (Seite 40) ersichtlich, bei einem Beschwerdenliste nach v. Zerssen Ergebnis von 14,00 Punkten. Auffallend ist, dass der niedrigste Median mit 11,00 Punkten in der Gruppe mit 1-3 Amalgamfüllungen erzielt wird. Der Median der in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen erreichten Punktzahl ist in der Gruppe mit 8-14 Amalgamrestorationen der höchste mit 16,00 Punkten, gefolgt vom Median der Probanden mit 4-7 Amalgamfüllungen, der bei 11,50 Punkten liegt.

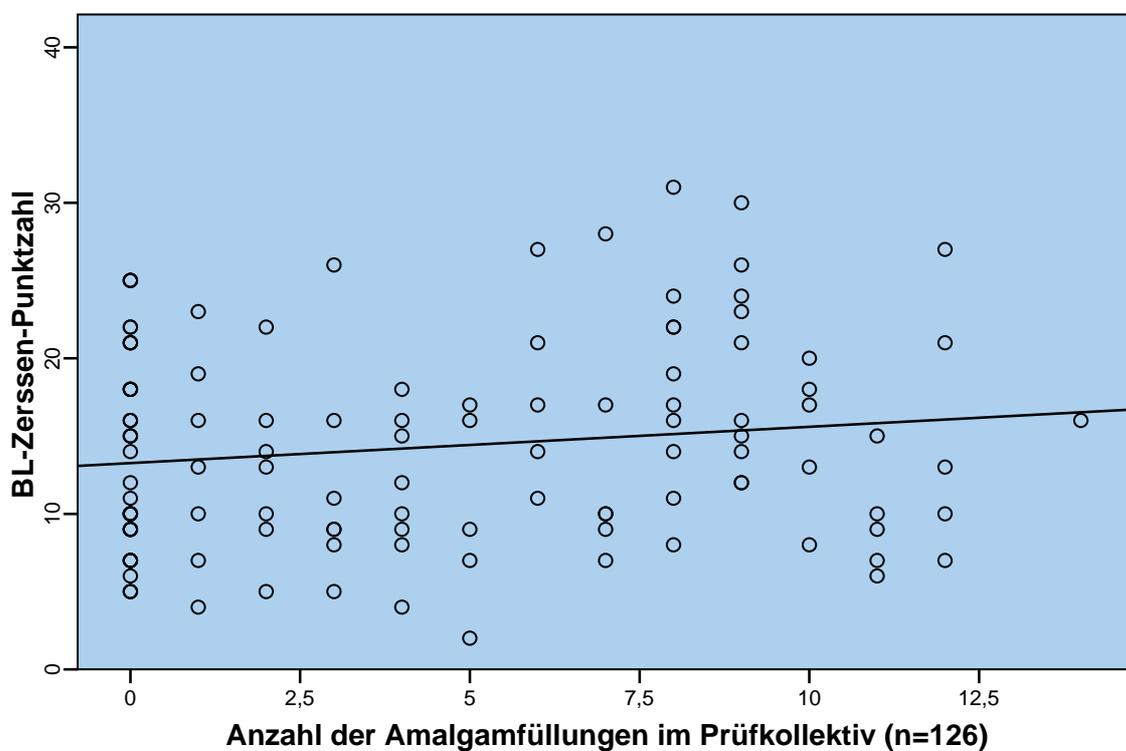


Abb. 12: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und der BL-Zerssen-Punktzahl im Prüfkollektiv (n=126)

Der Zusammenhang zwischen der gemessenen Quecksilberkonzentration im kreatinin-bezogenen Harn und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen Punktzahl des Prüfkollektives ist in der folgenden Abb. 13 dargestellt.

Signifikante Zusammenhänge zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn und den erreichten Punktzahlen in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen bestehen nicht.

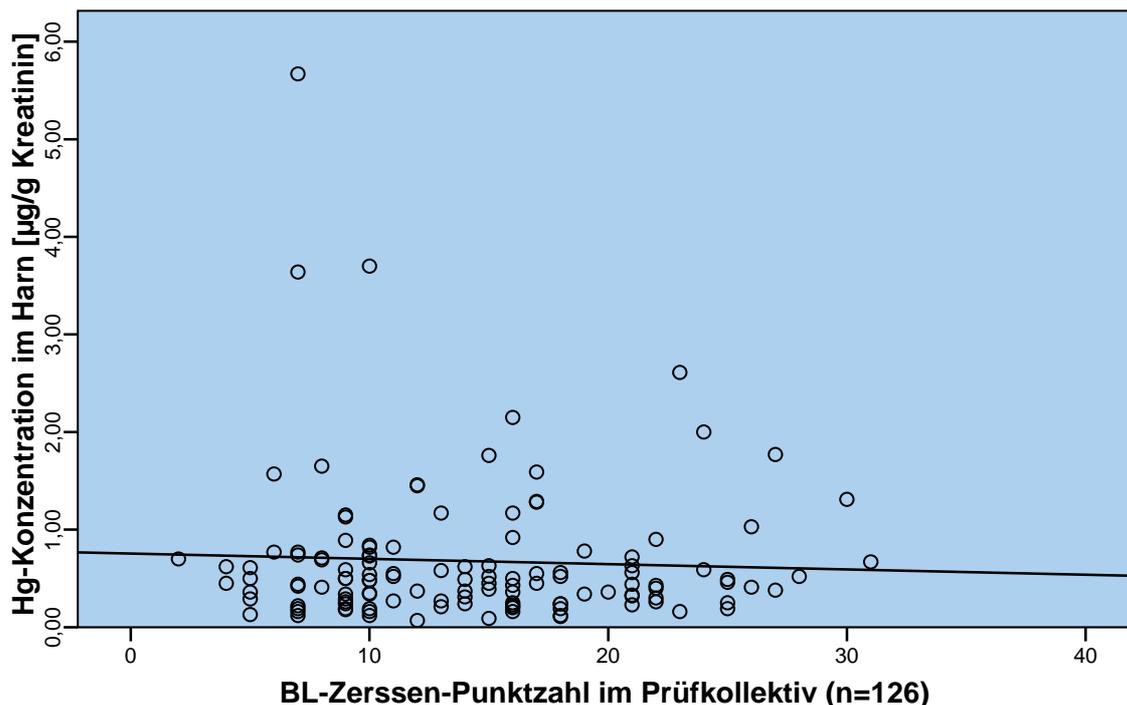


Abb. 13: Zusammenhang zwischen der Hg-Konzentration im Harn und der BL-Zerissen-Punktzahl des Prüfkollektives (n=126)

: aus grafischen Gründen wurden die X- und Y-Achse in Abbildung 13 vertauscht

Wie in Tabelle 6 (Seite 40) zu sehen, liegt der niedrigste Punktwert bei den Probanden ohne Amalgam bei 5,00 Punkten, das höchste Ergebnis wird mit 25,00 Punkten erreicht. In der Gruppe mit 1-3 Amalgamfüllungen befindet sich die niedrigste Punktzahl der Beschwerdenliste nach v. Zerssen bei 4,00 Punkten und die höchste erreichte Punktzahl sind 26,00 Punkte. Bei den Probanden mit 4-7 Amalgamrestaurationen ist das Punkteminimum bei 2,00 und das Maximum bei 28,00 Punkten. Die höchste Beschwerdenpunktzahl des Prüfkollektives wird wieder in der Gruppe mit 8-14 Amalgamfüllungen mit 31,00 Punkten erreicht, das Minimum liegt hier bei 6,00 Punkten.

Um eine bessere Trennschärfe der Ergebnisse zu erhalten werden die spezifischen und unspezifischen Beschwerden verglichen.

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der einzelnen Fragebögen ergeben sich signifikante Zusammenhänge.

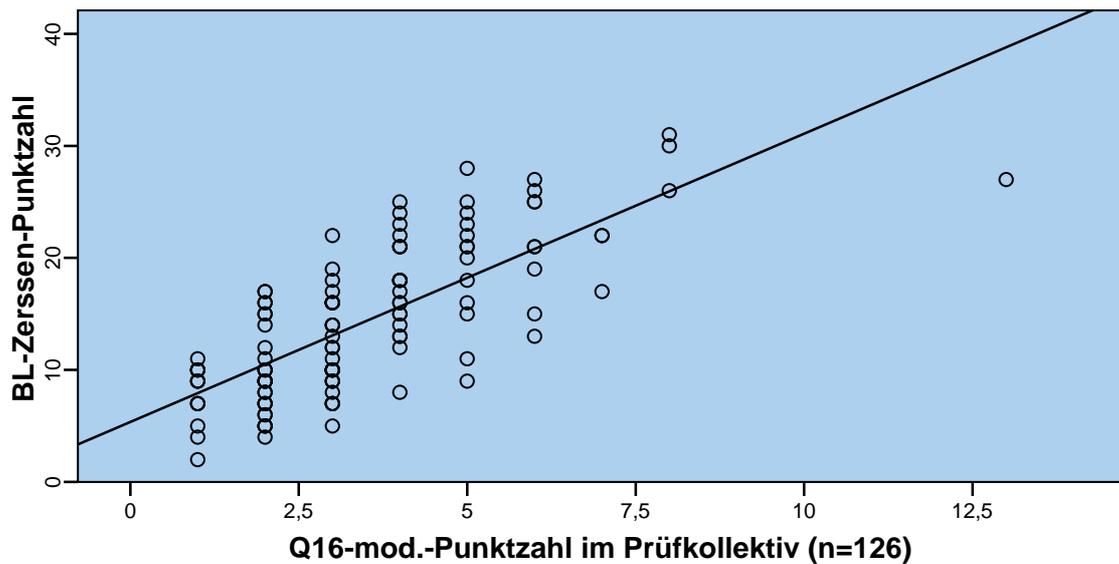


Abb. 14: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen im Q16-mod. und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

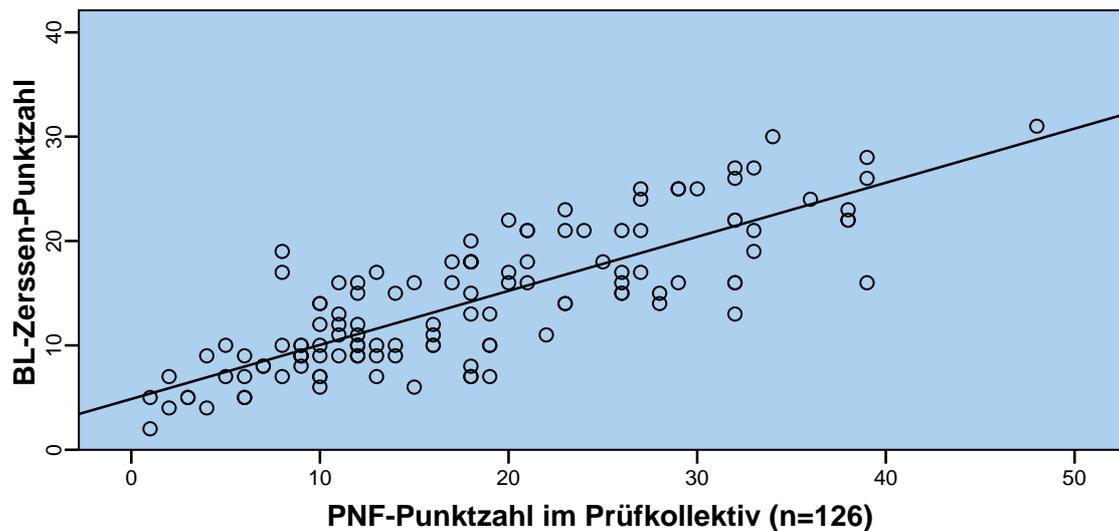


Abb. 15: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des PNF und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

Bei der Ergebnisdarstellung des PNF-Gesamtpunktwertes und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen (Abb. 14) beträgt der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman 0,792; $p < 0,01$. Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient zwischen den Ergebnissen des PNF-Gesamtwertes und dem Q16-mod. liegt bei 0,722; $p < 0,01$. Und wenn man die Beziehungen zwischen der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und dem Q16-mod. (Abb. 15) untersucht, liegt der Rangkorrelationskoeffizient bei 0,740; $p < 0,01$.

Die auffälligsten Ergebnisse zeigen sich, wenn man die allgemeinen Beschwerdenangaben der Beschwerdenliste nach v. Zerssen den spezifischen Beschwerden des PNF und seinen Subskalen gegenüberstellt, wie in den Abbildungen 16-21 deutlich zu erkennen ist.

Zwischen den Ergebnissen der Beschwerdenliste nach v. Zerssen (=allgemeine körperliche Beschwerden) und den 6 PNF-Subskalen (=psychologisch-neurologische Beschwerden) bestehen signifikante Zusammenhänge, die im folgenden dargestellt sind.

Tabelle 7: Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman= r_s zwischen den Ergebnissen der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und den PNF-Subskalen im Prüfkollektiv (n=126)

PNF-Subskalen	Rangkorrelationskoeffizient Spearman
PN	$r = 0,721$
N	$r = 0,664$
A	$r = 0,478$
E	$r = 0,596$
K	$r = 0,506$
SP	$r = 0,592$

** : $p < 0,01$

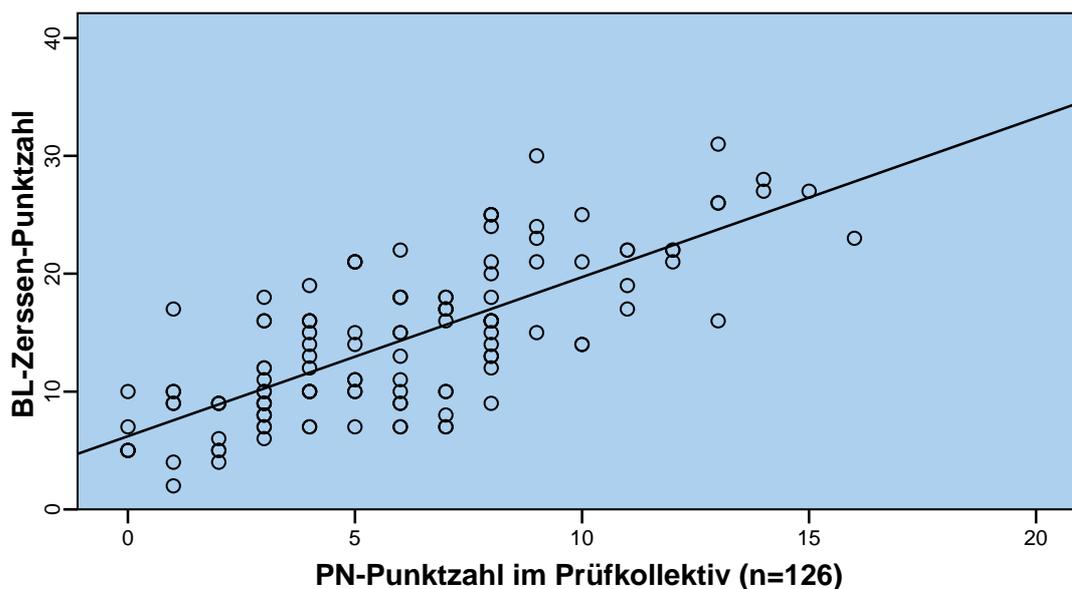


Abb.16: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PNF-Subskala „PN“ und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

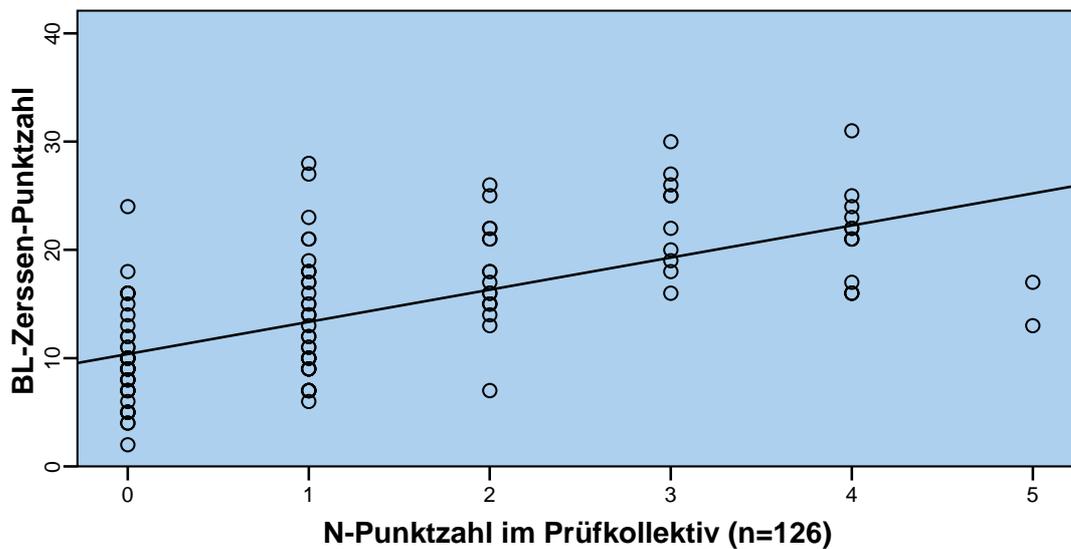


Abb. 17: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PNF-Subskala „N“ und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

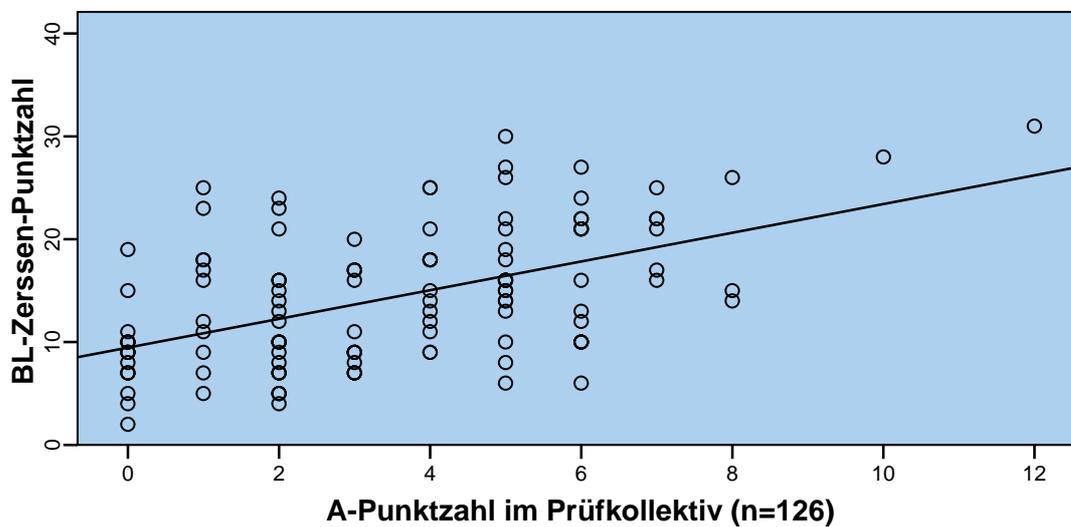


Abb. 18: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PNF-Subskala „A“ und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

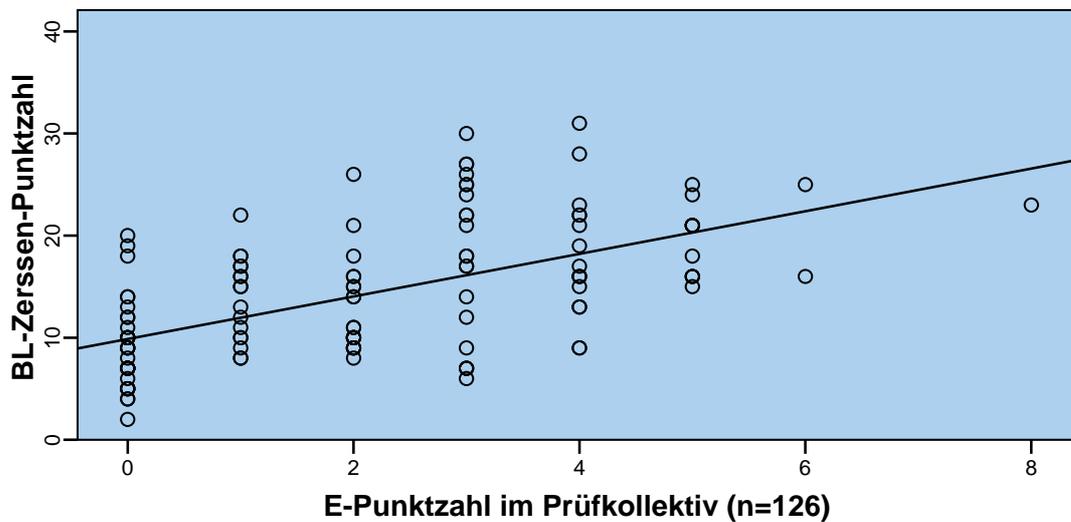


Abb. 19: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PNF-Subskala „E“ und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

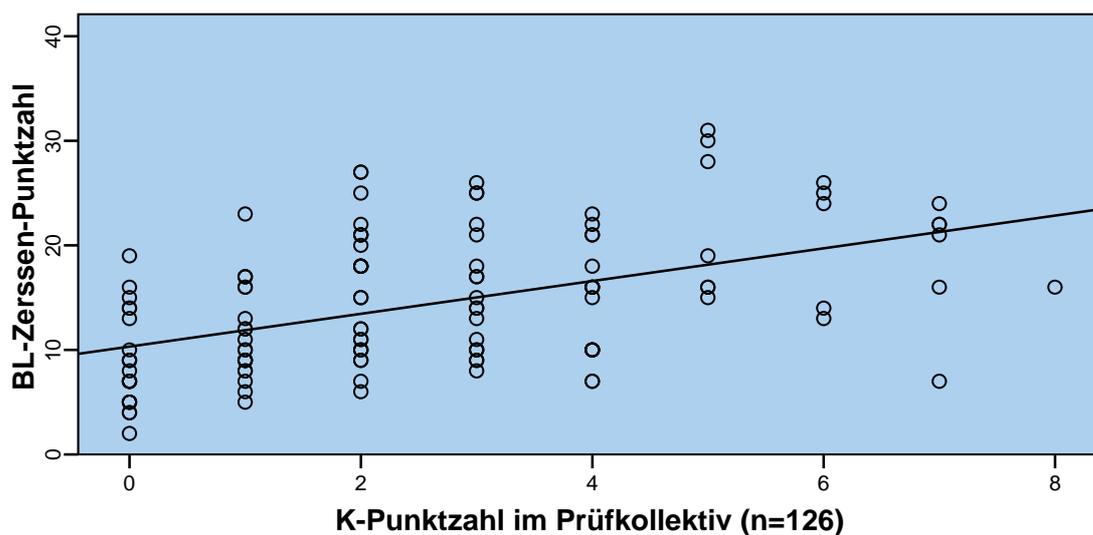


Abb. 20: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PNF-Subskala „K“ und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

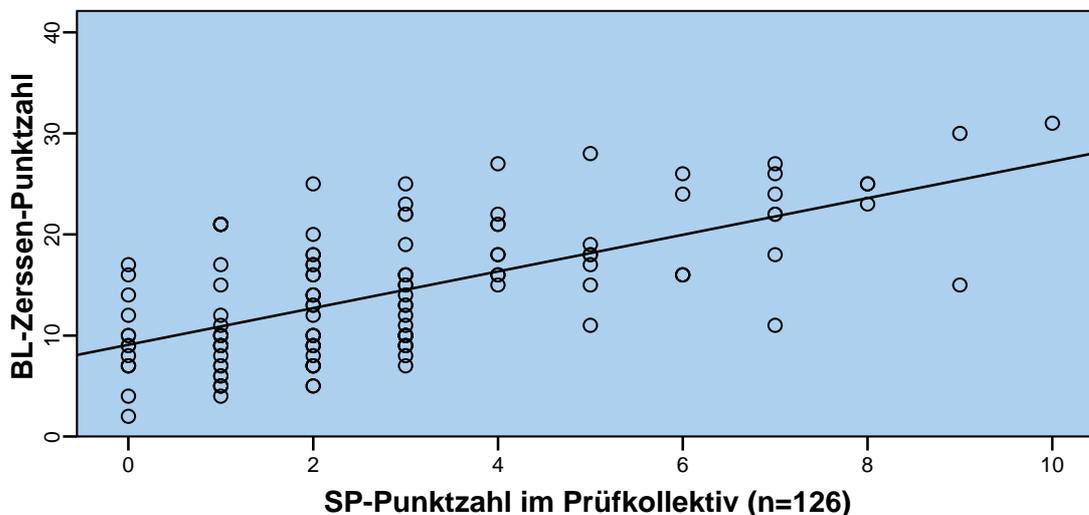


Abb. 21: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der PNF-Subskala „SP“ und der Beschwerdenliste nach v. Zerssen im Prüfkollektiv (n=126)

In Abb. 22 ist der Zusammenhang zwischen der Amalgamfüllungszahl und den Ergebnissen im Q16-mod. des Prüfkollektivs dargestellt.

Es können keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen den erreichten Punktzahlen („Ja“-Antworten) im Q16-mod. und der Anzahl der Amalgamfüllungen gefunden werden, es zeigt sich aber ein leicht ansteigender Trend.

Tabelle 8: Tabelle mit Medianwerten, Minimal- und Maximalwerten der Q16-mod.-Punktzahlen bei Probanden mit steigender Amalgamfüllungszahl

Q16-mod.-Punktzahl	Medianwert	min. Wert	max. Wert
keine AMF	3	1	7
1-3 AMF	3	1	7
4-7 AMF	3	1	7
8-14 AMF	3	1	13

Obwohl die Streubreiten der einzelnen Werte sehr hoch sind, bewegen sich die Mediane der Probanden ohne Amalgam und mit steigender Amalgamfüllungszahl bei 3,00 Punkten, wie

aus Tabelle 8 (Seite 47) ersichtlich ist. Die höchste Q16-mod.-Punktzahl wird in der Gruppe mit 8-14 Amalgamfüllungen mit einem Wert von 13,00 Punkten erzielt.

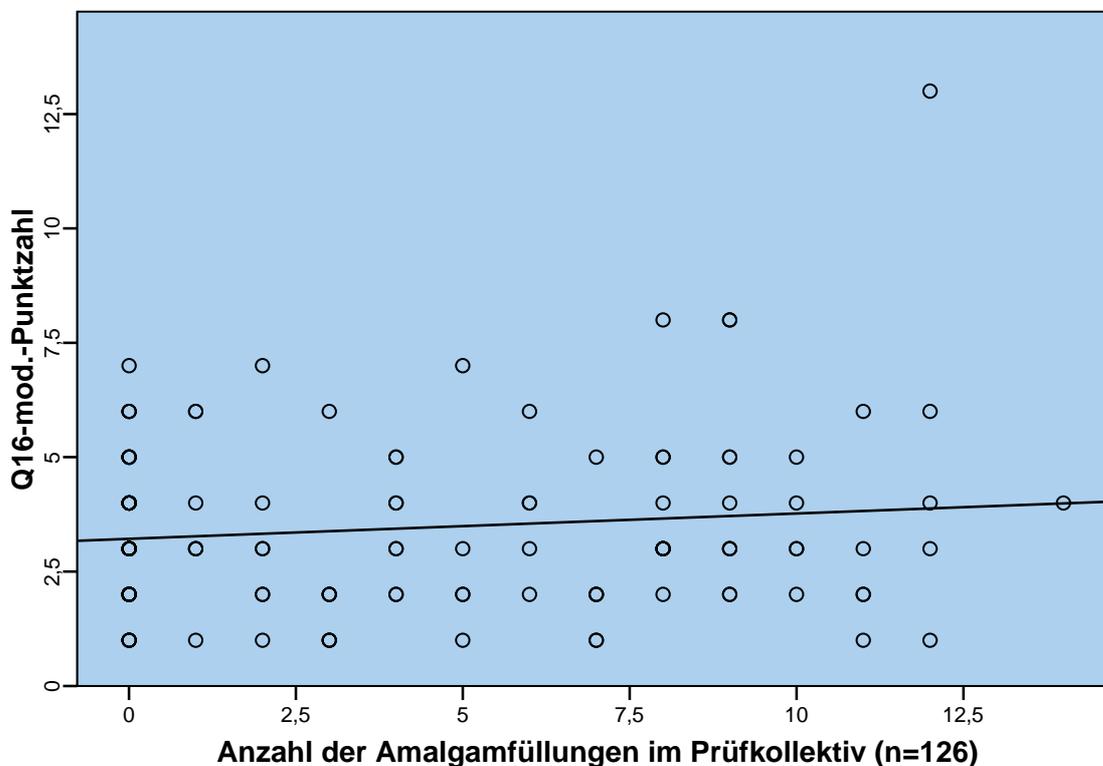


Abb. 22: Zusammenhang zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und den Ergebnissen im Q16-mod. im Prüfkollektiv (n=126)

In der Darstellung 23 ist der Zusammenhang zwischen den gemessenen Quecksilberkonzentrationen im kreatininbezogenen Harn und den Ergebnissen im Q16-mod. abgebildet.

Signifikante Zusammenhänge zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn und der erreichten Punktzahl („Ja“-Antworten) im Q16-mod. bestehen nicht, so dass auch keine spezifischen quecksilberbedingten Effekte, im Sinne einer Expositions-Effekt-Beziehung, abgeleitet werden können.

Wie in Tabelle 8 (Seite 47) zu sehen, erreichen die Probanden ohne Amalgam und die Gruppe mit 1-7 Amalgamfüllungen ein Punkteminimum von 1,00 „Ja“-Antworten, maximal werden 7,00 Punkte erreicht. Bei den Probanden mit 8-14 Amalgamfüllungen wird die niedrigste Q16-mod.-Punktzahl mit 1,00 Punkten erzielt und die höchste mit 13,00 Punkten. Diese 13 „Ja“-Antworten sind die höchsten angegebenen Beschwerdenangaben des Prüfkollektives (n=126) im Q16-mod.

16 Probanden (12,7 %) gaben mehr als 5 „Ja“-Antworten im Q16-mod. und überschritten damit den Grenzwert für neurotoxisch „auffällige“ Probanden.

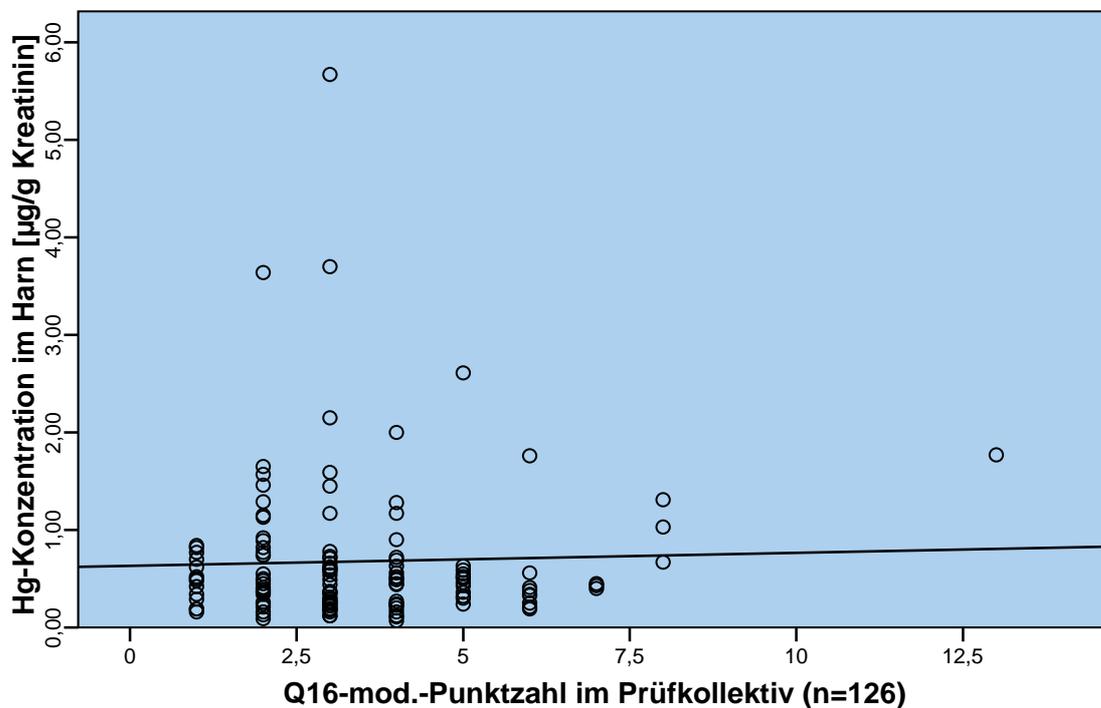


Abb. 23: Zusammenhang zwischen den ermittelten Hg-Konzentrationen im Harn und den Ergebnissen im Q16-mod. des Prüfkollektives (n=126)

:aus grafischen Gründen wurden X- und Y-Achse in Abbildung 23 vertauscht

7.2. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Altersstruktur der Probanden

In Abbildung 24 ist die Altersstruktur von Untersuchungs- und Vergleichskollektiv dargestellt. Der Medianwert des Vergleichskollektives liegt mit 39 Jahren über dem des Untersuchungskollektives, der sich bei 35 Jahren befindet. Die Spannweite der einzelnen Werte ist in beiden Gruppen etwa gleich.

Im Mann-Whitney-Test (=U-Test) lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Lebensalter und der Amalgamfüllungszahl nachweisen. Es ergeben sich auch keine signifikanten Beziehungen zwischen dem Lebensalter im Prüfkollektiv (n=126) und der Quecksilberkonzentration im Harn mit dem nicht-parametrischen Testverfahren nach Spearman, hier ist lediglich ein positiver Trend zu beobachten.

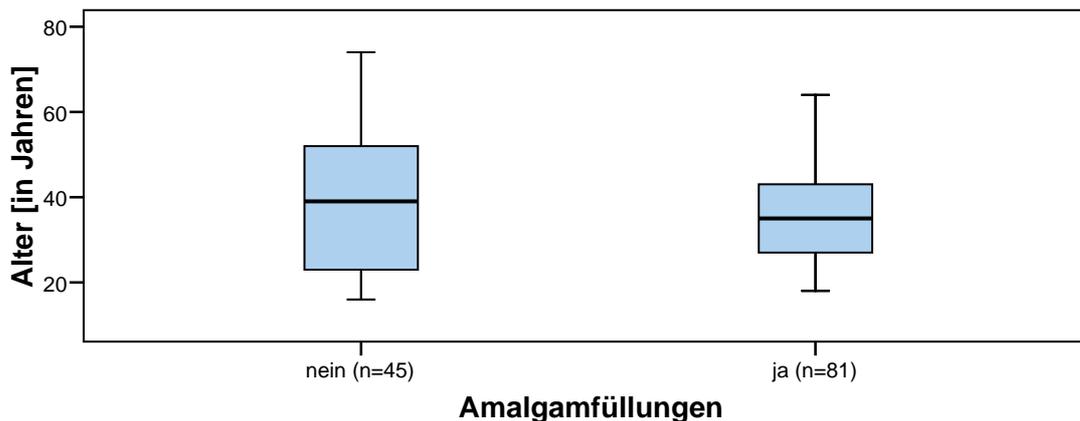


Abb. 24: Alter der Probanden im Vergleich bei Untersuchungskollektiv und Vergleichskollektiv

In Abb. 25 ist die Quecksilberkonzentration im Harn in Bezug auf das Alter der Probanden im Prüfkollektiv (n=126) dargestellt.

Es kann nur ein negativer Trend beobachtet werden, signifikante Beziehungen zwischen der Quecksilberexposition und dem Lebensalter können nicht gefunden werden.

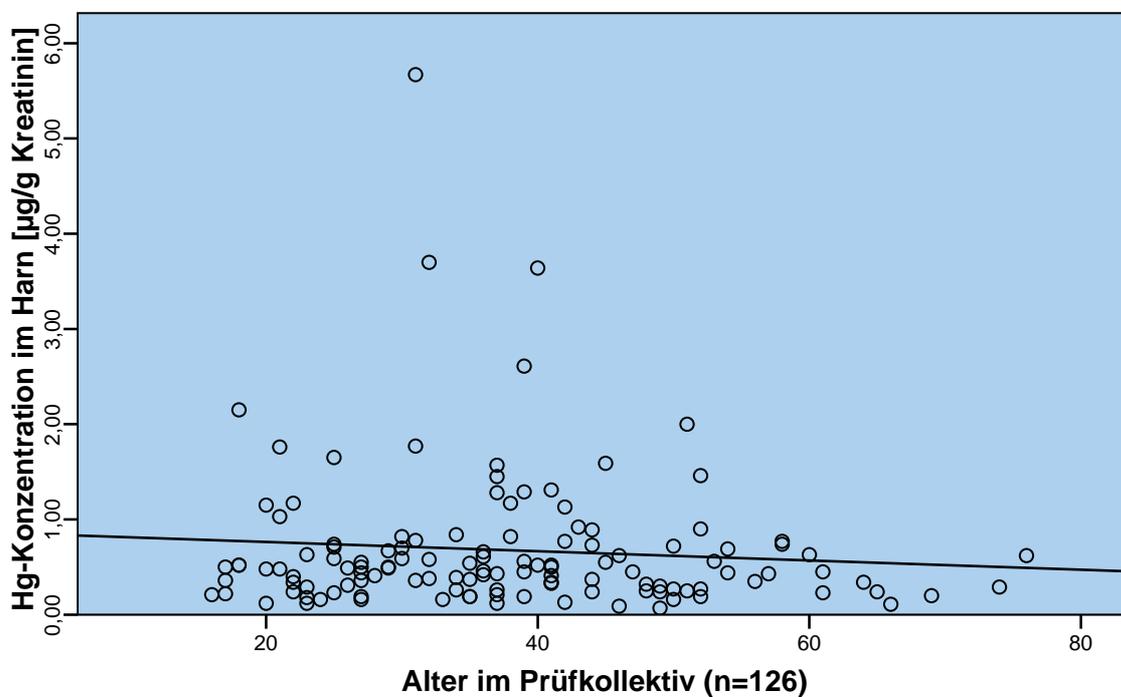


Abb. 25: Zusammenhang zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn und der Altersstruktur im Prüfkollektiv (n=126)

Dabei ist ersichtlich, dass die Einzelwerte weit verstreut liegen. Die meisten Quecksilberkonzentrationen liegen unabhängig vom Alter der Probanden unterhalb von $1,0 \mu\text{g/g}$ Kreatinin.

In den nächsten 3 folgenden Diagrammen ist der Zusammenhang zwischen der Altersstruktur im Prüfkollektiv ($n=126$) und den erreichten Punktzahlen in den psychometrischen Testverfahren PNF (Abb. 26), Beschwerdenliste nach v. Zerssen (Abb. 27) und dem Q16-mod. (Abb. 28) dargestellt.

Es findet sich für keines der 3 verwendeten Untersuchungsverfahren eine signifikante Beziehung zwischen den Parametern Alter und Testwertergebnis. Somit ist nicht von einer eigentlich erwarteten lebensalterabhängigen Beschwerdensituation auszugehen.

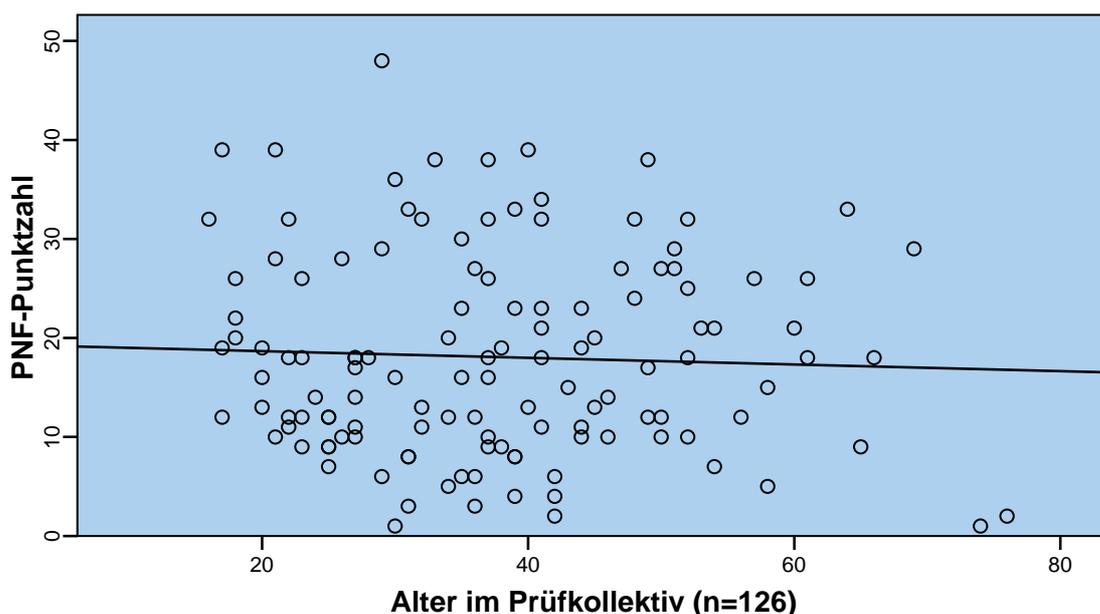


Abb. 26: PNF-Punktzahlen bezogen auf die Altersstruktur im Prüfkollektiv ($n=126$)

In Abb. 27 ist ein leicht ansteigender Trend zwischen den erreichten Ergebnissen in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und dem Lebensalter der Probanden zu erkennen. Man kann davon ausgehen, dass die allgemeinen körperlichen Beschwerden altersabhängig tendenziell zunehmen.

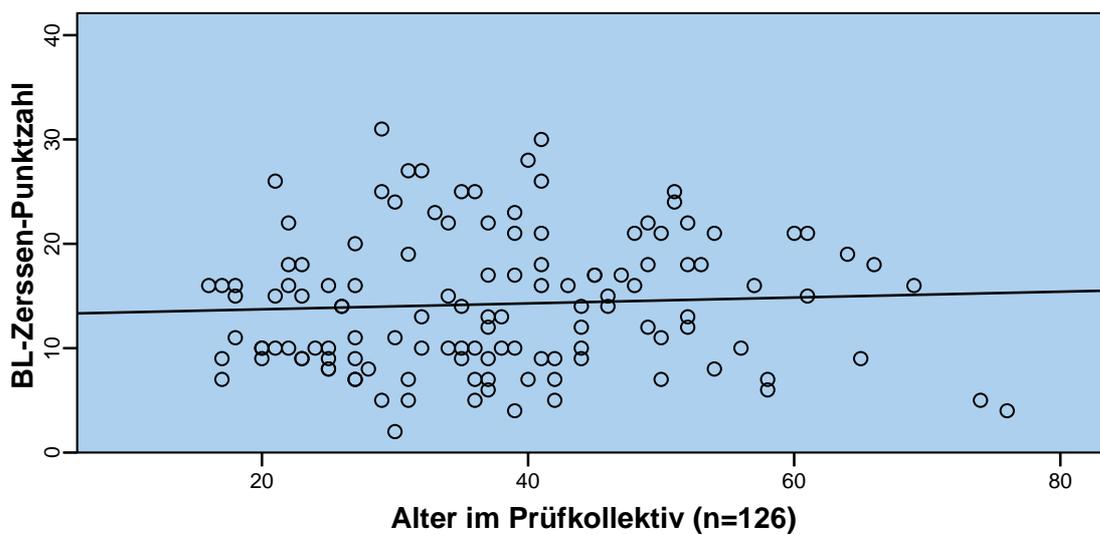


Abb. 27: BL-Zerssen-Punktzahlen bezogen auf die Altersstruktur im Prüfkollektiv (n=126)

Abb. 28 zeigt, dass sich die erreichten Q16-mod.-Punktzahlen nicht mit dem zunehmenden Alter erhöhen.

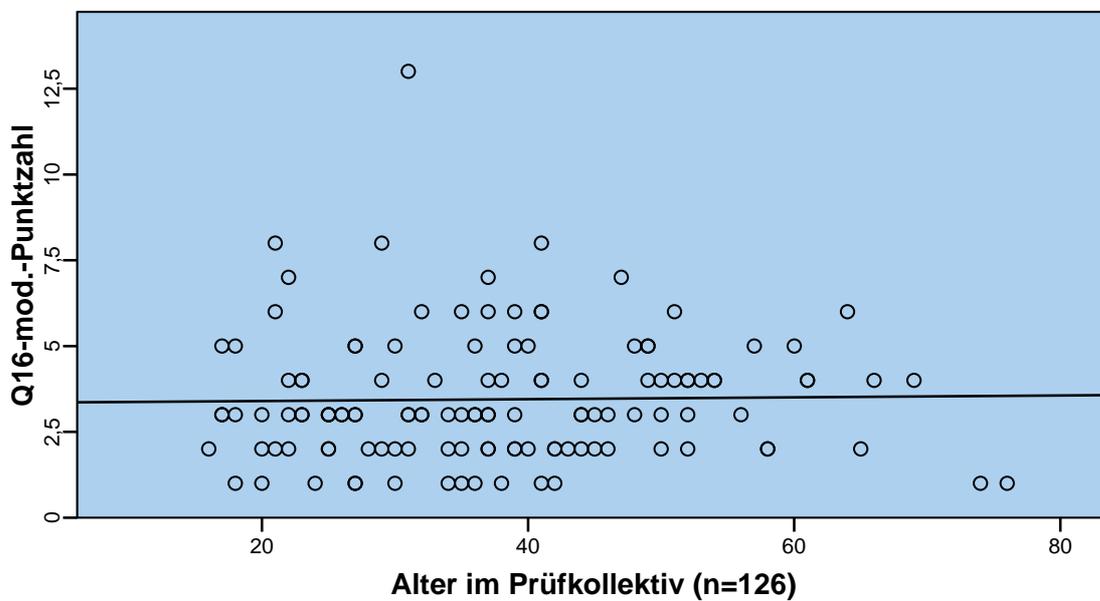


Abb. 28: Q16-mod.-Punktzahlen bezogen auf die Altersstruktur im Prüfkollektiv (n=126)

7.3. Ergebnisse geschlechtsspezifisch bezogen auf die psychometrischen Untersuchungsverfahren

In Abb. 29 sind die erreichten Punkte der Fragebögen PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. geschlechtsspezifisch dargestellt. Dabei wird deutlich, dass die Punktzahlen aller 3 Fragebögen bei den weiblichen Probanden deutlich oberhalb der Ergebnisse liegen, die von den männlichen Probanden erzielt werden. Der Medianwert der Gesamtpunktzahl des Fragebogens PNF liegt für das männliche Geschlecht bei 12,00 und beim weiblichen Geschlecht bei 18,00 Punkten. Bei der Beschwerdenliste nach v. Zerssen befindet sich der Median der männlichen Probanden bei einem Punktwert von 10,50 und bei den weiblichen Probanden bei 15,50. Anders beim Fragebogen Q16-mod., hier differieren die Mediane nicht. Sie liegen sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Probanden bei 3,00 Punkten, wobei beim weiblichen Geschlecht mehr höhere Einzelwerte über dem Median zu finden sind.

Ein signifikanter Zusammenhang wird zwischen den erreichten Ergebnissen in den psychometrischen Untersuchungsverfahren (PNF/BL-Zerssen/Q16-mod.) und dem Geschlecht im Mann-Whitney-Test (= U-Test) deutlich.

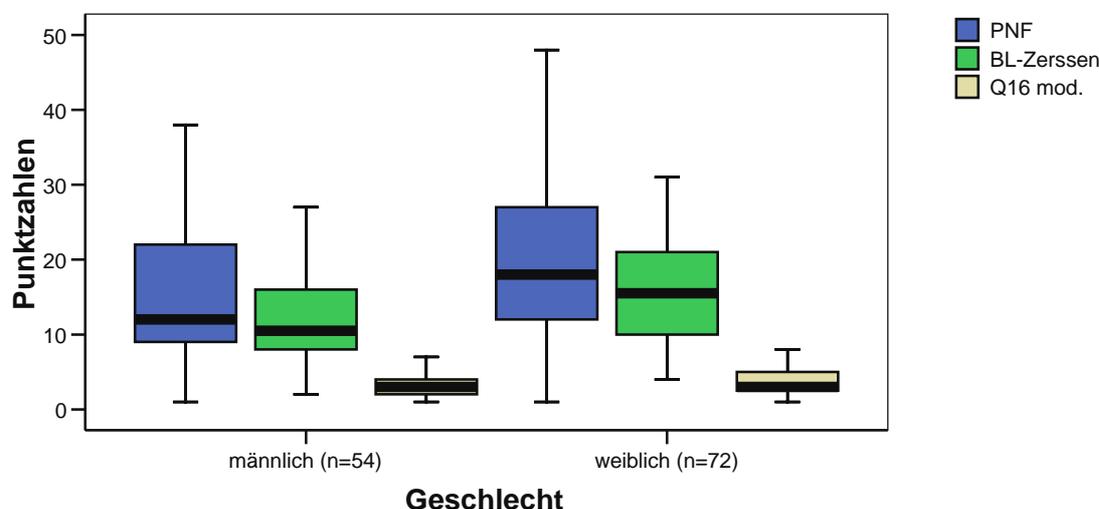


Abb. 29: Punktzahlen der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. im Vergleich bei männlichen und weiblichen Probanden (n=126)

Zwischen den psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. und der Quecksilberkonzentration im Harn bestehen bei den Frauen keine signifikanten Beziehungen. Bei den männlichen Probanden kann ein negativer signifikanter Zusammenhang nur zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn und den Punktwerten im PNF dargestellt werden. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman beträgt hier $-0,283$; $p < 0,05$.

Auch zwischen den einzelnen Fragebogenergebnissen der psychometrischen Testverfahren untereinander sind sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern signifikante Beziehungen deutlich.

Die erreichten Punktzahlen des PNF und seiner Untergruppen (PN/N/A/E/K/SP) werden in Abb. 30 geschlechtsspezifisch dargestellt. Der Median des Einzelitems „PN“=Psycho- und neurovegetative Labilität liegt bei den weiblichen Probanden mit 6,00 Punkten über dem der männlichen Probanden mit 4,00 Punkten. Die Mediane des Einzelitems „N“=Neurologische Symptome liegen gleichauf (1,00 Punkte). Für „A“=Antriebsminderung befindet sich der Medianwert der Frauen bei 4,00 und der der Männer bei 2,00 Punkten. Die Mediane der Einzelitems „E“=Erregbarkeit, „K“=Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigungen liegen bei den weiblichen und den männlichen Probanden jeweils bei 2,00 Punkten. Bei der Subskala „SP=Spezifische Symptome“ befindet sich der Medianwert der Frauen mit 3,00 Punkten über dem der Männer mit 2,00 Punkten.

Auffällig sind auch hier die Einflüsse des Parameters Geschlecht auf die Punktzahlen der einzelnen Fragebogenitems, denn bis auf die Subskalen „N,E und K“ sind bei den weiblichen Probanden die Mediane höher gelegen, somit geben die weiblichen Probanden in den PNF-Subskalen mehr Beschwerden an.

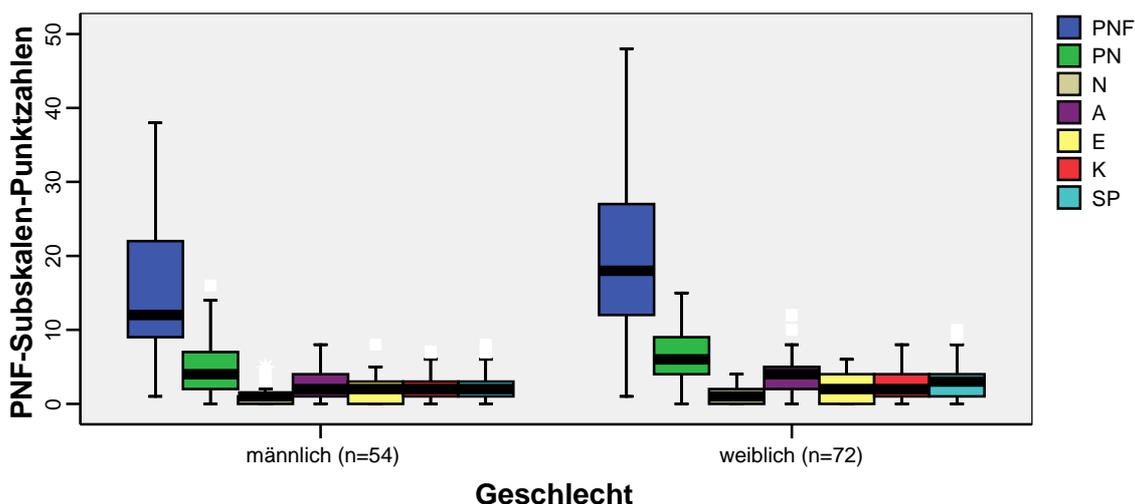


Abb. 30: Punktzahlen der PNF-Subskalen im Vergleich von männl. und weibl. Probanden

7.4. Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Amalgamsensitivität der Probanden

Als „amalgamsensitiv“ gilt nach *Bailer et al. (2000)* ein Proband, der sich subjektiv durch den zahnärztlichen Füllungswerkstoff Amalgam – ziemlich, stark oder sehr stark – in seiner Gesundheit beeinträchtigt oder sogar geschädigt fühlt. Demgegenüber empfindet ein „amalgamindifferent“ Proband – gar keine oder wenig - subjektive Gesundheitsschädigung durch das quecksilberhaltige Füllungsmaterial (Auswertung des *Umweltfragebogens* von *Bailer et al. 2000*).

In der Arbeit gibt es 31 „selbstdiagnostizierte amalgamsensitive“ Probanden, davon rekrutieren sich 25 Probanden aus dem Untersuchungskollektiv und 6 Patienten, die früher Amalgamversorgungen hatten, zählen zum Vergleichskollektiv. Die „amalgamsensitiven“ Probanden unterteilen sich in 26 weibliche und 5 männliche Patienten. Auffallend ist, dass sich für alle 3 durchgeführten psychometrischen Testverfahren (PNF/BL-Zerssen/Q16-mod.) deutlich höhere Werte bei den Probanden mit selbstdiagnostizierter Amalgamsensitivität feststellen lassen. So liegt der Median der erreichten PNF-Gesamtpunktzahl der „amalgamsensitiven“ Probanden mit 26,00 Punkten weit über dem Median der „amalgamindifferenten“ Probanden von nur 15,00 Punkten.

Auch bei der Beschwerdenliste nach v. Zerssen befindet sich der Median bei den „Amalgamsensitiven“ mit einem Punktwert von 17,00 deutlich oberhalb des Medianes der „Amalgamindifferenten“ mit einem Punktwert von 12,00.

Die Mediane des Q16-mod. liegen mit 4,00 erreichten Punkten für die „amalgamsensitiven“ Probanden und mit 3,00 Punkten für die „amalgamindifferenten“ Probanden hingegen nah beieinander.

8. Diskussion

Für eine toxikologische Bewertung der Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen ist das Urinbiomonitoring zur Bestimmung des anorganischen Quecksilbergehaltes am besten geeignet. Dem ermittelten Parameter der Quecksilberbelastung wurden Variablen der Befindlichkeitsstörungen und Beschwerden gegenübergestellt, um Expositions-Effekt-Beziehungen zu untersuchen (Seite 35 Abb. 4, Seite 42 Abb. 13, Seite 49 Abb. 23).

Die gesundheitlichen Auswirkungen von quecksilberhaltigen Amalgamfüllungen wurden und werden zum Teil sehr heftig und kontrovers diskutiert. Zahlreiche körperliche und psychische Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen werden von den Amalgamgegnern mit dem Quecksilber aus den Amalgamfüllungen in Verbindung gebracht. Vermutet wird eine Anzahl von Personen, die genetisch bedingt besonders empfindlich auf Amalgam reagieren kann, oder ein höheres Risiko aufweist, bei Quecksilberexposition Beschwerden oder Krankheiten zu entwickeln (*Mutter et al. 2005*).

In den meisten Untersuchungen (*Strömberg et al. 1999, Melchart et al. 1998, Bratel et al. 1997a und 1997b und Malt et al. 1997*) wurden nur Personen mit einer selbst oder vom Arzt diagnostizierten Amalgamstörung untersucht, da es dafür aber keine verbindlichen Diagnosekriterien gibt, ist davon auszugehen, dass es sich bei diesen untersuchten Kollektiven um recht unterschiedliche Gruppen handelt. Auch die Ergebnisse der Studie von *Rudolf (2004)* sind aus methodischen Gründen nicht mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar, da hier das Kollektiv nur aus Frauen bestand.

Es fanden sich keine systematischen Korrelationen des Quecksilberbelastungsparameters mit den aufgetretenen Symptombelastungen (Seite 35 Abb. 4, Seite 42 Abb.13, Seite 49 Abb.23). Das spricht gegen die Hypothese einer relevanten toxischen Wirkung durch die aus Amalgamfüllungen auftretende Quecksilberbelastung und somit auch gegen eine Expositions-Effekt-Beziehung. Die gefundenen Ergebnisse stehen im Einklang mit verschiedenen Studien, in denen bislang ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Symptomausprägung, Beschwerdenangaben und Amalgamfüllungszahl gefunden wurde (*Langworth et al. 2002, Gottwald et al. 2002, Zimmer et al. 2002, Melchart et al. 1998, Bratel et al. 1997b, Dietz et al. 1997, Malt et al. 1997*).

Auch *Meyer-Baron et al. (2002)* fanden in ihrer Metaanalyse von Studien zur neurotoxischen Auswirkung der Quecksilberexposition keine neurologischen Beeinträchtigungen unterhalb einer Quecksilberkonzentration im Urin von 100 µg/g Kreatinin.

8.1. Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Quecksilberkonzentration im Harn und die Zahl der Amalgamfüllungen

In der Arbeit wurde eine signifikante Beziehung zwischen der Zahl der Amalgamfüllungen und der Quecksilberkonzentration im Harn nachgewiesen (siehe Abb. 1, Seite 30). Dieser Zusammenhang steht in Übereinstimmung mit Arbeiten von *Zimmer et al. 2002*, *Schiele et al. 1999*, *Drasch et al. 1997* u. a.. Damit kann der Einfluss der vorhandenen Amalgamfüllungen auf die innere Quecksilberbelastung des Menschen bestätigt werden.

Mit einem Median von 0,5800 µg/g Kreatinin bei den Amalgamträgern (siehe Tab.3, Seite 33) besteht ausreichend Abstand zu dem momentan gültigen arbeitsmedizinischen Grenzwert von 25 µg/g Kreatinin im Harn (BAT-Wert) und dem HBM-II-Wert, der bei 20 µg/g Kreatinin im Urin liegt (*MAK- und BAT-Werteliste 2007, Kommission Human Biomonitoring des Umweltbundesamtes 1999*).

Auffallend war, dass sich die gemessenen Quecksilberkonzentrationen im Harn der Probanden ohne Amalgamfüllungen kaum von denen der Probanden mit 1-4 Amalgamfüllungen unterschieden (siehe Tab. 2, Seite 32). Erst bei höherer Anzahl von inkorporierten Amalgamfüllungen wurde ein Anstieg der Quecksilberbelastung im Harn deutlich.

Nur ein weiblicher Proband mit 12 großen Amalgamfüllungen überschritt mit einer Quecksilberkonzentration von 5,67 µg/g Kreatinin im Harn den HBM-I-Wert. Alle anderen gemessenen Quecksilberkonzentrationen lagen deutlich unterhalb dieses Wertes. Mögliche Erklärung für die große Quecksilberbelastung dieser Probandin können, wie auch von *Begerow et al. 1997* beschrieben, ihr exzessiver Kaugummikonsum, von täglich fast 3 Stunden, und ihr nächtlicher Bruxismus sein. Auffällig sind aber die niedrigen Ergebnisse dieser Probandin in allen getesteten psychometrischen Untersuchungsverfahren, die jeweils unter dem Median der erzielten Punktzahlen des Untersuchungskollektives lagen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen somit, dass das Vorhandensein umfangreicher Amalgamrestorationen in der Mundhöhle zwar zu höheren Quecksilberkonzentrationen im Harn führt, aber nach Unterschreiten der momentan gültigen Grenzwerte offensichtlich kein toxikologisch relevantes Risiko darstellt.

Deshalb wurden die gemessenen Biomonitoringdaten und die gewonnenen Fragebögendaten der neuropsychologischen Untersuchungsverfahren verglichen, um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der vorhandenen Amalgamversorgung und aufgetretenen Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen aufgezeigt werden kann. Dazu wurden die Fragebogenergebnisse und die gemessenen Quecksilberkonzentrationen von Vergleichs- und Untersuchungskollektiv gegenübergestellt (siehe Seite 33, Tab. 3).

Bei der Gegenüberstellung der Punktzahlen der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. von Probanden mit und ohne Amalgamfüllungen (siehe Abb. 2, Seite 32) stellten sich nahezu identische Werte dar. Es konnte mit keinem der drei verwendeten Testverfahren eine signifikante Beziehung zwischen der gemessenen Quecksilberkonzentration im Harn sowie der Amalgamfüllungszahl und der Anzahl und Intensität der Beschwerden hergestellt werden. Zu diesem Schluss gelangen 1998 auch *Melchart et al.* als sie eine Stichprobe von Zahnarztpatienten (n=4787), die nicht über die Fragestellung der Studie Bescheid wussten, untersuchten. Bei diesen Patienten wurde neben dem Zahnstatus auch ein ausführlicher Symptomfragebogen mit 48 Items zu häufig geäußerten Amalgambeschwerden beantwortet.

Auswertung der Ergebnisse des Psychologisch-Neurologischen Fragebogens (PNF)

Beim PNF lag der Medianwert des Vergleichskollektives über dem des Untersuchungskollektives (siehe Seite 33, Tab. 3 + Seite 34 Tab. 4). Einige Probanden mit mehr Amalgamfüllungen gaben sogar weniger Beschwerden oder Befindlichkeitstörungen an, als die ohne oder mit wenigen Füllungen (siehe Tab. 4, Seite 34). Dieser Zusammenhang fand sich auch in der Zwillingsstudie von *Björkman et al.* von 1996. Die Untersuchten (n=587) wurden nicht darüber aufgeklärt, dass die erhobenen Daten im Zusammenhang mit einer Amalgamfragestellung ausgewertet wurden. Die Autoren konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen der Anzahl der Amalgamrestorationen und den aufgetretenen körperlichen und psychischen Beschwerden finden. Im Gegenteil, Personen mit mehr Amalgamfüllungen erzielten in den neuropsychologischen Tests bessere Ergebnisse, wie auch in dieser Arbeit ersichtlich war (siehe auch Seite 34, Tab. 4). Es zeigt sich, dass Probanden mit höherer Quecksilberbelastung demnach insgesamt keine höhere subjektive Symptombelastung aufweisen (Seite 35, Abb. 4).

Es konnte keine signifikante Beziehung zwischen der Quecksilberexposition und den erzielten Werten im PNF dargestellt werden. Es ließ sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der steigenden Amalgamfüllungszahl und dem PNF-Resultat herstellen.

Bei den Probanden mit den wenigsten (1-3) Amalgamfüllungen wurde beim Gesamtergebnis des Fragebogens PNF der höchste Medianwert gefunden. Die Mediane der Probanden mit 6-14 Amalgamfüllungen lagen deutlich darunter (siehe Tab. 4, Seite 34).

Probanden ohne oder mit wenigen Amalgamfüllungen erzielten insgesamt schlechtere Ergebnisse bei den neuropsychologischen Tests als die Probanden mit großer Amalgamfüllungszahl, vergleichbar mit den Studien von *Melchart et al. (1998)* und *Björkman et al. (1996)*. Das bedeutet, dass Probanden mit weniger Amalgamfüllungen oder geringerer Quecksilberexposition deutlich häufiger neurotoxisch verursachte körperliche und psychische Beschwerden im PNF ankreuzten. Demgegenüber empfanden sich Probanden mit höherer Quecksilberexposition eher gesund und gaben dementsprechend weniger Beschwerden im PNF an (siehe Abb. 3 Seite 34, Abb. 4 Seite 35).

Es wurde ein maximaler PNF-Gesamtpunktwert von 48,00 Punkten erreicht, der weit von den anderen erzielten Punktzahlen entfernt lag. Bei dieser 32-jährigen Probandin sollte über eine erneute Kontrolle der Quecksilberkonzentration und eventuell eine weiterführende psychologische Untersuchung nachgedacht werden.

Der Quecksilberkonzentration im Harn wurden die 6 Subskalen des PNF gegenübergestellt (Abb. 6-11, Seite 37-40), dabei konnten keine statistisch signifikanten Assoziationen gefunden werden.

Kopfschmerzen, Mattigkeit, Erschöpfung, Antriebslosigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis und Konzentrationsschwäche waren die häufigsten geäußerten Beschwerden und Beeinträchtigungen der Probanden im PNF. Aber die als besonders sensitiv geltenden PNF-Subskalen „A“=Antriebsminderung (teilnahmslos sein, allgemeines Wohlbefinden, keine Energie haben) und „SP“=Spezifische Symptome (lokale Schleimhautreizungen, unangenehme Geschmacks- und Geruchsempfindungen, Brennen der Augen, Laufen der Nase, Trockenheit im Mund und Rachen, Druck im Kopf, Atembeklemmung) waren beim Vergleichskollektiv, also den Probanden ohne Amalgamfüllungen, sogar stärker ausgeprägt als beim Untersuchungskollektiv. Bei den restlichen PNF-Subskalen „PN“= Psycho- und neurovegetative Labilität (Kopfschmerzen, Ermüdbarkeit, Schlafstörungen, Mattigkeit), „N“= Neurologische Symptome (Zittern, Gleichgewichtsstörungen, Unsicherheiten beim Laufen

und sonstigen Bewegungen, Kribbeln und Taubheitsgefühle), „E“= Erregbarkeit (Reizbarkeit, leicht ablenkbar sein) und „K“= Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigung (Vergeßlichkeit, Konzentrations- und Merkschwäche), die eigentlich Indikator für quecksilberbedingte Beschwerden sein müssten, waren die Mediane von Vergleichs- und Untersuchungskollektiv trotz einer Streuung der Einzelwerte identisch (siehe Tab. 5, Seite 36).

Der PNF war in der vorliegenden Arbeit trotz auffällig hoher Einzelwerte einiger Probanden mit Amalgam nicht in der Lage, eine höher exponierte Gruppe (Untersuchungskollektiv) von einer niedrig bis kaum exponierten Gruppe (Vergleichskollektiv) zu trennen.

Der PNF erscheint als sensitives Screening-Instrument deshalb wie von *Kieswetter et al. 1997* beschrieben, eher bei aktuell Exponierten geeignet zu sein.

23 Probanden (18,25 %) überschritten den in der Literatur von *Kieswetter et al. 1997* angegebenen Grenzwert von 29,00 Punkten. Dieser Prozentsatz lag damit im Bereich anderer durchgeführter Arbeiten.

Wie *Seeber 2003* schreibt, sind bei der PNF-Anwendung Kovariablen zu berücksichtigen, die zu einem erhöhten Beschwerdeempfinden führen können ohne expositionsabhängig zu sein. Dazu können erfahrungsgemäß auch allgemeine Ängstlichkeit oder Umweltempfindlichkeit zählen, die das Ergebnis verfälschen können. Probanden entwickeln eine erhöhte Aufmerksamkeit gegenüber vermeintlich bedrohlichen Stoffen, was zu einer intensiven Beschäftigung mit diesen führt, ohne eine Verminderung der Bedrohung zu erzielen.

Der PNF ist damit als alleiniges Screeninginstrument nicht in der Lage spezifische und unspezifische quecksilberbedingte Effekte im ZNS nachzuweisen, die eine Expositions-Effekt-Beziehung erklären.

Auswertung der Ergebnisse der Beschwerdenliste nach von Zerssen B-L-Form (BL-Zerssen)

Zwischen der Höhe, der im Urin-Biomonitoring gemessenen Quecksilberkonzentration und dem Gesamtpunktwert in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen bestehen keine signifikanten Beziehungen (Abb. 13, Seite 42).

Der Median der Punktzahlen der Beschwerdenliste nach v. Zerssen lag beim Untersuchungskollektiv höher als beim Vergleichskollektiv. Die Probanden ohne Amalgam wiesen einen niedrigeren Beschwerdensummenwert auf (Abb. 12, Seite 41 + Tab. 6, Seite 40), der auf

weniger stark ausgeprägte körperliche und allgemeine Beschwerden hindeutet. Daraus lässt sich folgern, dass bei den Probanden ohne Amalgam eine erhöhte Beschwerdenklagsamkeit durch eine momentane höhere subjektive Beeinträchtigung des Befindens nicht als Erklärung für die höheren erzielten PNF-Punktzahlen dieser Gruppe im Vergleich zum Untersuchungskollektiv dienen kann.

Mit steigender Füllungszahl zeigte sich ein positiver Trend auf die in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen erzielten Punktwerte. Was bedeutet, dass mit steigender Amalgamfüllungszahl die allgemeinen und körperlichen Beeinträchtigungen der Probanden tendenziell leicht zunahmten.

Es wurde aber keine signifikante Beziehung zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn sowie der Anzahl der vorhandenen Amalgamfüllungen und der Intensität der Beschwerden gefunden (Seite 41 Abb. 12, Seite 42 Abb. 13).

Zwischen der Amalgamfüllungszahl und der Punktzahl der Beschwerdenliste nach v. Zerssen lies sich nur ein positiver Trend ableiten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem von *Rudolf 2004* gefundenen positiven (aber nicht signifikanten) Zusammenhang zwischen den vorhandenen Amalgamflächen der Probanden und ihren Ergebnissen in der Symptom-Check-Liste von Degoratis (SCL 90R).

Die maximale Beschwerdenangabe in der Beschwerdenliste wurde von einem weiblichen Probanden mit 8 großen Amalgamfüllungen und einem Quecksilberkonzentrationswert im kreatininbezogenen Harn von 0,67 µg/g angegeben. Dieser Quecksilberwert kann, wie schon beschrieben, die vielfältigen erwähnten Beschwerden der Probandin nicht erklären. Die 32-jährige Probandin erzielte auch den höchsten PNF-Gesamtwert der Arbeit und mit ihren 8 „Ja“-Antworten gehörte sie zu den „Auffälligen“ im Q16-mod..

Die Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen, die in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen am häufigsten von den Probanden angekreuzt wurden waren: Schwächegefühl, Mattigkeit, innere Unruhe, Reizbarkeit und Schlafprobleme.

Die auffälligsten Fragebogenergebnisse ließen sich wie bei *Dietz et al. 2001* finden, wenn die allgemeinen Beschwerdenangaben der Beschwerdenliste nach v. Zerssen den Befindlichkeiten und spezifischen Beschwerden der PNF-Subskalen gegenübergestellt wurden (siehe Abb.16-21, Seite 44-47).

Hier ergaben sich für alle Subskalen signifikante Zusammenhänge mit den Beschwerdenangaben aus der Beschwerdenliste nach v. Zerssen (siehe Tabelle 7, Seite 44).

Damit zeigt sich, dass Probanden mit vermehrten allgemeinen Beschwerden auch höhere neurotoxisch verursachte körperliche und psychische Beschwerden und Befindlichkeiten beklagen.

Eine erhöhte allgemeine Beschwerdenklagsamkeit in Abhängigkeit von der momentanen Quecksilberbelastung aus den vorhandenen Amalgamfüllungen kann aber ausgeschlossen werden.

Wurden die 3 verwendeten Testverfahren allerdings untereinander in Beziehung gestellt, so konnten überall signifikante Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Das heißt, mit steigenden PNF-Gesamtpunktzahlen nahmen auch die Beschwerdenangaben in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und die Q16-mod. „Ja“-Antworten im Untersuchungskollektiv zu (siehe Abb. 14+15, Seite 43). Somit stellte sich heraus, dass die Probanden im Prüfkollektiv, die einen höheren Beschwerdensummenwert an allgemeinen körperlichen Beschwerden (Beschwerdenliste nach v. Zerssen) erreichten, auch höhere Werte bei den spezifischen neurotoxischen Fragestellungen des PNF und des Q16-mod. erzielten.

Diese Ergebnisse ließen sich aber nicht in einen Zusammenhang mit den Biomonitoringdaten bringen, da zwischen den psychometrischen Daten, gewonnen aus den Fragebogenergebnissen, und der Quecksilberexposition aus den Amalgamfüllungen keine signifikanten Beziehungen zu finden waren. Damit kann auch eine erhöhte allgemeine Beschwerdenklagsamkeit in Abhängigkeit von der momentanen Amalgamfüllungssituation ausgeschlossen werden.

Die Beschwerdenliste nach v. Zerssen, die den allgemeinen Körperzustand des Probanden erfragt, besitzt eine besondere Trennschärfe beim Vergleich spezifischer und unspezifischer Beschwerden (Vergleich BL-Zerssen und PNF, PNF-Subskalen, BL-Zerssen und Q16-mod.).

Auswertung der Ergebnisse des modifizierten Q16 (Q16-mod.)

Es konnten beim Q16-mod. keine Zusammenhänge zwischen den Quecksilberkonzentrationen im Harn oder der Amalgamfüllungszahl und der erreichten Punktzahl („Ja“-Antworten) festgestellt werden (Seite 48, Abb. 22; Seite 49, Abb. 23).

Die erzielten Ergebnisse beim Q16-mod. sind trotz einer recht hohen Streubreite der einzelnen

Werte in den beiden untersuchten Gruppen nahezu identisch. Der Maximalwert von 13 Punkten wurde in der Gruppe mit 8-14 Amalgamfüllungen erreicht (siehe Tab. 8, Seite 47). Zwischen der aktuellen Amalgamfüllungssituation und der Anzahl der „Ja- Antworten“ im Q16-mod. konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden, es zeigte sich nur ein gering ansteigender Trend.

Durch den vorgegebenen Schwellenwert ist eine Klassifikation der Teilnehmer in „auffällig“ und „nicht auffällig“ möglich. Wenn der Schwellenwert von 5,00 Punkten = 5 „Ja“-Antworten überschritten wird, gilt der Proband als „neurotoxisch auffällig“ und sollte weitergehend untersucht werden, wie der Teilnehmer, der den Maximalwert von 13 „Ja“-Antworten erreicht hat.

Die maximale Q16-mod.-Punktzahl wurde von einem 33-jährigen weiblichen Probanden mit 12 großen Amalgamfüllungen, aber einem Quecksilberkonzentrationswert von nur 1,77 µg/g Kreatinin angegeben.

Die durchschnittliche Anzahl der „Ja“-Antworten und der Prozentsatz der auffälligen Probanden (12,4 %) des Q16-mod. lag im Bereich anderer durchgeführter Studien, z. B. *Nasterlack et al. 1997, Dietz et al. 1998.*

Außergewöhnliche Müdigkeit, gehäufte Kopfschmerzen, Vergesslichkeit, Konzentrations-schwierigkeiten, Kraftlosigkeit und Taubheitsgefühle in den Extremitäten waren die meist genannten Beschwerden im Q16-mod. Ausreichend begründete Schlussfolgerungen sind allerdings aufgrund dieser recht unspezifischen Beschwerden kaum möglich

Signifikante Zusammenhänge zwischen der Quecksilberkonzentration im Harn und den erreichten Punktzahlen im Q16-mod. bestehen nicht, so dass auch keine spezifischen quecksilberbedingten Effekte im Sinne einer Expositions-Effekt-Beziehung abgeleitet werden können.

8.2. Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. bezogen auf die Altersstruktur der Probanden

Bei der Anwendung psychometrischer Testverfahren ist das Alter der Probanden als wichtiger Confounder zu berücksichtigen, da sich viele Beschwerden auch durch Zusammenhänge zwischen der Expositionshöhe und den aufgetretenen gesundheitlichen Beschwerden infolge kumulativer Wirkungen altersabhängig darstellen können.

Die Altersstruktur von Untersuchungs- (n=81) und Vergleichskollektiv (n=45) ist in Abb. 24, Seite 50 dargestellt. Dabei fällt auf, dass sich die Mediane der beiden Kollektive mit 35 und 39 Jahren nicht stark unterscheiden. Hinsichtlich des sozioökonomischen Status kann a priori von gleichartigen Gruppen ausgegangen werden.

Informationen zur individuellen Quecksilber-Expositionsgeschichte der Probanden wurden im Anamnese- und Befundungsbogen in Erfahrung gebracht. Es wurden Angaben zur Liegezeit der momentanen Amalgamrestorationen und eventueller vorher bestehender Amalgamfüllungen gesammelt. Obwohl es denkbar wäre, dass ältere Probanden auch durch frühere Amalgamversorgungen eine höhere Quecksilberbelastung besitzen, erwies es sich jedoch als unmöglich, eine „kumulative Quecksilberbelastung“ aufgrund der anamnestischen Angaben abzuleiten.

Es wurde in Abb. 25, Seite 50 deutlich, dass zwischen dem Lebensalter der Probanden und der Quecksilberexposition aus ihren Amalgamfüllungen kein signifikanter Zusammenhang besteht.

Auch für die 3 getesteten psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen/Q16-mod. konnte keine signifikante Beziehung zwischen der erreichten Punktzahl und dem Lebensalter dargestellt werden (Abb. 26, Seite 51; Abb. 27+28 Seite 52).

Obwohl aufgrund der gesundheitlichen Beschwerdenangaben eine Altersabhängigkeit der Fragebogenergebnisse zu erwarten gewesen wäre (*Ihrig et al. 1998*), kann in den beiden Kollektiven keine Abhängigkeit vom Lebensalter der Probanden gefunden werden.

Das Lebensalter der Probanden kann in der vorliegenden Arbeit die Einschränkungen der Leistungsfähigkeit des Kurzzeitgedächtnisses, Müdigkeit, Schwäche, Antriebslosigkeit und andere vermehrt geäußerte Beschwerden in den 3 getesteten Verfahren nicht erklären.

8.3. Geschlechtsspezifische Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren PNF/BL-Zerssen /Q16-mod.

Zwischen den erreichten Ergebnissen im PNF, in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen, im Q16-mod. und dem Geschlecht bestehen signifikante Beziehungen.

Auch wenn man die Fragebögendaten für Männer und Frauen getrennt gegenüberstellt, bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen den einzelnen erreichten Punktzahlen, das heißt, je höher die Ergebnisse des PNF sind, umso höher sind auch die Werte der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und des Q16-mod., sowohl bei den weiblichen als auch den männlichen Probanden.

In Abb. 29, Seite 53 liegen die Mediane des Fragebogens PNF und der Beschwerdenliste bei den weiblichen Probanden deutlich höher als bei den Männern. Nur beim Q16-mod. sind die erreichten Mediane bei beiden Geschlechtern identisch, aber bei den weiblichen Probanden waren die erzielten Einzelwerte vorwiegend oberhalb des Medianwertes gelegen.

Frauen gaben dementsprechend deutlich häufiger Beschwerden an als die männlichen Probanden.

Auch der Maximalwert in allen 3 getesteten psychometrischen Untersuchungsverfahren wurde jeweils von weiblichen Probanden angegeben.

Daran ist zu erkennen, dass das Geschlecht eine große Rolle bei der Verwendung psychometrischer Untersuchungsverfahren spielt. Laut *Brähler und Schumacher 2001* werden die meisten Beschwerden von Frauen viel häufiger und stärker angegeben als von Männern, somit kann man Abhängigkeiten vom Geschlecht deutlich darstellen.

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erschöpfung und Mattigkeit gelten als die am stärksten geschlechtsabhängigen Beschwerden in der Normalbevölkerung.

Auch *Hessel et al. 2002* bewiesen, dass mehr Frauen als Männer unter somatoformen Befindlichkeiten leiden. *Kroencke und Spitzer 1998* konnten einen starken Einfluss von Depressionen und Angsterkrankungen auf die Symptomangaben herausfinden. *Brähler et al. (1999)* gehen davon aus, dass die Geschlechtsabhängigkeit von Körperbeschwerden kulturell beeinflusst wird, da sich die Geschlechtseffekte durch die veränderte soziale Stellung der Frau im Laufe der Jahre stark verringert haben:

- die höhere Klagsamkeit der Frauen kann durch ausgeprägtere Sensitivität für körperliche Beschwerden oder durch die Geschlechtsunterschiede bei der kognitiven Bewertung dieser Beschwerden resultieren.
- die objektiv stärkere Belastung der Frauen durch Haushalt, Kinder, Beruf etc.

- der Geschlechtsunterschied in der Beschwerdeäußerung durch die Konzeption der Fragebögen mit einer Pathologisierung des Frauenbildes und einer Psychologisierung weiblicher Gesundheit.

Wood und Barsky 1994 fanden bei Frauen nicht eine unterschiedliche Wahrnehmung körperlicher Beschwerden, sondern ein geschlechtsspezifisches Mitteilungsverhalten, bei dem Frauen aufgrund der kulturell geprägten Geschlechterrollen eine höhere Bereitschaft zur Symptommitteilung haben. Das heißt, Frauen nehmen schon bei geringen Symptomen medizinische Versorgung in Anspruch. Weiterhin gilt als erwiesen, dass bei Frauen die Tendenz besteht, mehr externe und situationale Einflüsse bei der Bewertung von körperlichen Beschwerden heranzuziehen, Männer scheinen sich auf den Reiz selbst zu konzentrieren. Möglich sind auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der Schwelle, Toleranz und Sensitivität gegenüber körperlichen Beschwerden, auch unterschiedliche Beziehungsmuster zwischen Mann und Frau beeinflussen die Symptomklage. Was mit den Ergebnissen der psychometrischen Fragebögen in der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Vom weiblichen Geschlecht wurden Fragen nach Kopfschmerzen, Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche, Antriebslosigkeit, Mattigkeit, Erschöpfung und erhöhtem Schlafbedürfnis überproportional mit „ja“ beantwortet. Auffällig waren die deutlich höheren Gesamtpunkte der Frauen gegenüber den Männern bei allen Fragebogenergebnissen. Die verstärkte Klagsamkeit von Frauen, die von den oben genannten Autoren gefunden wurde, ließ sich mit den durch diese Untersuchung erhaltenen Ergebnissen somit bestätigen.

Wenn man die Geschlechter getrennt voneinander betrachtet wird ersichtlich, dass das Vorhandensein von Amalgamfüllungen bei den Frauen keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Fragebögen hat. Im Gegenteil, hier zeigten sich höhere Gesamtpunktwerte bei PNF, BL-Zerissen und Q16-mod. bei Frauen ohne Amalgamfüllungen. Demgegenüber erzielten die Männern mit Amalgamrestaurationen bei allen Fragebögen deutlich höhere Werte als die männliche Kontrollgruppe ohne Füllungen .

Auch im Umweltfragebogen gaben Frauen und Männer divergierende Antworten, von den 31 selbstdiagnostizierten amalgamsensitiven Probanden waren 83,9 % weiblich.

Die PNF-Subskalen werden in Abb. 30, Seite 54 geschlechtsspezifisch wiedergegeben, dabei zeigt sich, dass die Mediane der Subskalen „N“=neurologische Symptome, „E“=Erregbarkeit und „K“=Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigungen gleichauf lagen, aber bei allen anderen Einzelitems die weiblichen Probanden (n=72) höhere Werte als die männlichen Teilnehmer (n=54) erzielten.

Hier stellt sich die Geschlechtsabhängigkeit von psychometrischen Untersuchungsverfahren wieder deutlich dar, dass heißt Frauen gaben mehr Beschwerden oder Befindlichkeiten in den Kollektiven als die Männer an.

8.4. Diskussion der Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren bezogen auf die Amalgamsensitivität (vom Probanden selbst diagnostiziert)

In einer Untersuchungsgruppe zur Häufigkeit von umweltbezogenen Gefährdungskognitionen von *Bailer et al. 2000* gaben 23 % der Befragten an, dass ihre Gesundheit durch Amalgam bisher geschädigt worden sei. Vergleichbar dazu ist der in dieser Arbeit gefundene Prozentsatz von 24,6 % „amalgamsensitiven“ Probanden, die der festen Überzeugung sind, dass ihre wahrgenommenen Beschwerden in einem kausalen Zusammenhang mit ihren Amalgamfüllungen stehen.

Die „Amalgamsensitivität“ ist als Auswertungsparameter weniger geeignet, da hier ein sehr subjektiver Maßstab zugrunde liegt. Der Proband definiert die Zugehörigkeit zu einer Gruppe selbst, das heißt er ist entweder „amalgamsensitiv“ oder „amalgamindifferent“. Eine weitere Differenzierung der „amalgamsensitiven“ Probanden findet nicht statt. Probanden, die sich nur „ziemlich“ durch das Amalgam in ihrer Gesundheit geschädigt sehen, sind mit Probanden, die durch das Amalgam eine „sehr starke“ Gesundheitsschädigung wahrgenommen haben in einer Gruppe (der „amalgamsensitiven“ Gruppe) vereint. Das kann zu ungenauen Ergebnissen führen, da ein erheblicher Anteil an Probanden ohne das Vollbild einer ausgeprägten Amalgamstörung der „amalgamsensitiven“ Gruppe zugewiesen wird. Es besteht durch die Auswertung des Umweltfragebogens keine Möglichkeit der Differenzierung der „amalgamsensitiven“ Probanden. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass in der Vergleichsgruppe nicht alle Probanden schon einmal das quecksilberhaltige Material als Füllungswerkstoff im Mund hatten. Diese Probanden können somit nur „amalgamindifferent“ sein. Deswegen ist es in dieser Arbeit sozusagen unmöglich eine statistisch auswertbare Gruppenunterteilung zu erhalten.

Interessant war aber, dass Probanden, die sich als „amalgamsensitiv“ bezeichneten auch in allen anderen psychometrischen Untersuchungsverfahren deutlich über dem Gruppenschnitt liegende Punktzahlen erreichten. Sie erzielten auch höhere Werte als die Probanden, die sich als „amalgamindifferent“ einschätzten. Amalgamsensitive Probanden scheinen durch ein all-

gemeines Schwächegefühl, durch mangelndes Vertrauen in ihre Gesundheit und ihre damit verbundene Leistungsfähigkeit gekennzeichnet zu sein. Mögliche Erklärungen dafür sind, dass die neuropsychologischen Untersuchungsverfahren, wie bereits erwähnt, von einigen Confoundern abhängig sind. *Bailer et al. 2000* sind der Meinung, dass die Amalgamsensitivität keine spezifische Angst ist, sondern bei diesen Probanden eine allgemeine Umweltsensitivität besteht, die sich bei den Betroffenen in einer erhöhten Aufmerksamkeit und intensiven Beschäftigung mit vermeintlich bedrohlichen Objekten (z. B. in der Umwelt vorhandene Stoffe und insbesondere mit Amalgam) äußert, vergesellschaftet mit einer sehr selektiven Informationsbeschaffung. Laut *Gottwald et al. 2002* führt das zu einer vermehrten Zuwendung zu diesen Stoffen und deren möglichen Aus- und Nebenwirkungen, ohne dass dadurch eine Verminderung der Bedrohung erzielt werden kann. Diese Vermutungen wurden auch durch die Auswertung des Amalgam-Gesprächs gestützt. Dabei fiel auf, dass sich die amalgamsensitiven Probanden viel häufiger mit dem Thema „Nebenwirkungen von Amalgam“ beschäftigt hatten.

Auffallend waren deutlich erhöhte Werte der „amalgamsensitiven“ Probanden gegenüber den „amalgamindifferenten“ Teilnehmern der Arbeit bei den Symptomen wie Mattigkeit, Abgespanntheit, Erschöpfung, Antriebslosigkeit und Schwächegefühl.

In allen vorliegenden Studien zu Amalgamstörungen ist der Frauenanteil, wie in der vorliegenden Arbeit, wesentlich höher, meistens waren zwei Drittel der jeweiligen Untersuchten weiblichen Geschlechts (*Gottwald et al. 2002, Bratel et al. 1997a und 1997b, Malt et al. 1997*). Stellt man die Amalgamsensitivität geschlechtsspezifisch dar, so findet man bei den „amalgamsensitiven“ Gruppen, sowohl bei den männlichen (16,1 % „amalgamsensitiv“) als auch bei den weiblichen Probanden (83,9 % „amalgamsensitiv“) deutlich höhere Werte bei allen Fragebogenergebnissen.

8.5. Zusammenhang von Biomonitoringdaten und Ergebnissen der psychometrischen Testverfahren

Minderungen von psychischen Leistungsfunktionen und psychische Beschwerden können als typische Folge neurotoxischer Exposition auftreten. Die Abgrenzung des psychischen Krankheitsbildes gegenüber anderen Ursachen, z. B. neurotischen Krankheitsbildern ist differentialdiagnostisch problematisch. Die Diagnosefindung wäre bei einer Vergleichbarkeit psychometrischer Daten mit Biomonitoringergebnissen erleichtert. Deshalb wurden in der Arbeit die gewonnenen Biomonitoringdaten und die Ergebnisse der psychometrischen Testverfahren PNF (Seite 35 Abb. 4), Beschwerdenliste nach v. Zerssen (Seite 42 Abb. 13) und Q16-mod. (Seite 49 Abb. 23) gegenübergestellt.

Zwischen der Höhe der gemessenen Quecksilberkonzentrationen im Harn und den Gesamtpunktzahlen des PNF zeichnete sich keine signifikante Beziehung ab. Auch beim Vergleich der Ergebnisse der Subskalen des PNF und den Biomonitoringdaten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Ein Einfluss der aktuellen Füllungssituation auf die Beschwerdenangaben im PNF scheint daher nicht gegeben zu sein. Auch *Langworth et al. 2002* konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen der Anzahl der erfragten Symptome eines aus Zahnarztpraxen ausgesuchten Kollektivs und den Belastungen mit Quecksilber im Harn nachweisen. Auffällig waren aber auch hier die hohen Werte für Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, diffuse körperliche Beschwerden und allgemeine Schwäche-symptomatik. Die als besonders sensitiv geltenden PNF-Subskalen „A“ und „SP“ lassen ausreichend begründete Schlussfolgerungen nicht zu, da Antriebslosigkeit, Stimmungslabilität und unmotiviertes psychisches Verhalten (=“A“) und lokale Schleimhautreizungen, Schluckbeschwerden, Hustenreiz und unangenehme Geschmacksempfindungen (=“SP“) von der Vergleichsgruppe sogar häufiger genannt wurden als vom Untersuchungskollektiv.

Bei der Gegenüberstellung der gemessenen Quecksilberbelastung und den allgemeinen körperlichen Beschwerdenangaben in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen bestand kein signifikanter Zusammenhang.

Allerdings kam es mit steigender Exposition tendenziell zu einer höheren Klagsamkeit der Probanden.

Die Quecksilberexposition scheint im Niedrig-Dosis-Bereich, wie sie in der Vergleichsgruppe gemessen wurde, keinen großen Einfluss auf die allgemeinen Beschwerdenangaben zu haben. Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit *Dietz et al. 1997*, die keine Hinweise für quecksilberbedingte neurotoxische Effekte bei beruflich Quecksilberexponierten fanden, wenn die Quecksilberkonzentrationen im Harn unter 80 µg/l lagen. Auffällige Befunde im Bereich des peripheren und zentralen Nervensystems wurden durch die Untersucher nur in Einzelfällen festgestellt.

Schwächegefühl, Mattigkeit, innere Unruhe und ein übermäßiges Schlafbedürfnis waren die Beschwerden, die von den Probanden in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen am häufigsten genannt wurden.

Diese unspezifischen Symptomangaben sind aber alleine nicht geeignet, um quecksilberbedingte Effekte nachzuweisen.

Zwischen der Höhe der gemessenen Quecksilberkonzentration im Harn und den „Ja-Antworten“ im Q16-mod. ließ sich keine signifikante Beziehung nachweisen.

Nur tendenziell stiegen die „Ja-Antworten“ mit zunehmender Quecksilberkonzentration im Harn und steigender Amalgamfüllungszahl. Das alleine ist aber nicht ausreichend, um spezifische quecksilberbedingte Effekte, im Sinne einer Expositions-Effekt-Beziehung, abzuleiten.

Kopfschmerzen, außergewöhnliche Müdigkeit und Kraftlosigkeit in Armen und Beinen waren die Fragen, die im Q16-mod. größtenteils mit „ja“ beantwortet wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keines der 3 angewendeten psychometrischen Testverfahren als alleiniges Screeninginstrument in der Lage war Expositions-Effekt-Beziehungen nachzuweisen, bzw. zwischen Exponierten (Amalgamfüllungsträgern) und Nichtexponierten (Probanden ohne Amalgam) deutlich zu unterscheiden.

Um den Zusammenhang zwischen den Biomonitoringdaten und den Ergebnissen der psychometrischen Untersuchungsverfahren (PNF/BL-Zerssen/Q16-mod.) besser bewerten zu können, werden sie in der folgenden Tabelle 9 in 5 Einzelfällen betrachtet.

Tabelle 9: Einzelfallbetrachtung von 5 Probanden durch die Gegenüberstellung ihrer erzielten Ergebnisse in den psychometrischen Untersuchungsverfahren und der ermittelten Quecksilberkonzentration im Harn.

Probanden	Hg-Konz. [µg/g Kreatinin]	PNF- Punktzahl	BL-Zerssen- Punktzahl	Q16-mod.- Punktzahl
Proband 1 12 AMF	5,67 höchster Hg-konz.- wert	8	7	3
Proband 2 5 AMF	3,64	13	7	2
Proband 3 12 AMF	1,77	33	27	13 höchster Q16- mod.-Wert
Proband 4 8 AMF	0,67	48 höchster PNF-Wert	31 höchster BL- Zerssen-Wert	8
Proband 5 0 AMF	0,4	32	22	7

Auswertung Proband 1:

Die 35-jährige Probandin erreichte mit 5,67 µg/g Kreatinin im Harn die maximal gemessene Quecksilberkonzentration des Prüfkollektives. Dieser Wert überschritt auch als einziger den gültigen HBM-I-Wert. Die mögliche Erklärung für diese hohe Quecksilberbelastung der Probandin können, wie von *Begerow et al. 1997* beschrieben, ihr exzessiver Kaugummi-konsum von täglich fast 3 Stunden und ihr nächtlicher Bruxismus sein, die zu einer zusätzlichen Quecksilberfreisetzung aus den 12 großen Amalgamfüllungen führen. Die niedrigen Ergebnisse in allen 3 psychometrischen Testverfahren sprechen gegen eine dosisabhängige Wirkung und somit gegen eine Expositions-Effekt-Beziehung. Denn trotz erhöhtem Quecksilberkonzentrationswert besitzt die Probandin keine hohe Beschwer-denklagsamkeit.

Auswertung Proband 2:

Bei dem 40-jährigen Probanden mit 5 Amalgamfüllungen wurde ein Quecksilberkonzentrationswert von 3,64 µg/g Kreatinin im Harn ermittelt, der unterhalb des HBM-I-Wertes liegt und somit offensichtlich kein toxikologisch relevantes Risiko darstellt. Die Ergebnisse in den

3 psychometrischen Untersuchungsverfahren sind, wie in Tab. 9, Seite 71 dargestellt, eher unauffällig.

Auswertung Proband 3:

Bei der 33-jährigen Probandin wurde trotz 12 großer Amalgamrestaurationen nur ein mittlerer Quecksilberkonzentrationswert von 1,77 µg/g Kreatinin im Harn nachgewiesen. Dieser Wert, der weit unter dem momentan gültigen HBM-I-Wert liegt, kann die deutlich erhöhten und auffälligen Ergebnisse der Probandin in den 3 getesteten psychometrischen Fragebögen nicht erklären. Im Q16-mod. gab diese Probandin mit 13 „Ja“-Antworten sogar die meisten Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen im Prüfkollektiv an.

Auswertung Proband 4:

Bei dieser 32-jährigen mit 8 großen Amalgamfüllungen wurde ein Quecksilberkonzentrationswert im Harn von 0,67 µg/g Kreatinin gemessen. Dieser Wert, der unterhalb des momentan gültigen HBM-I-Wertes von 5 µg/g liegt, und somit weit entfernt von Quecksilberkonzentrationen, die psychologische, motorische und andere Defizite rechtfertigen, kann die deutlich erhöhten Beschwerdenangaben in allen 3 psychometrischen Testverfahren nicht erklären. Die Probandin erreichte im Prüfkollektiv den höchsten PNF-Gesamtpunktwert und gab auch die meisten Beschwerden in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen an.

Auswertung Proband 5: (Vergleichskollektiv)

Der Quecksilberkonzentrationswert der 25-jährigen Probandin ohne Amalgamfüllungen lag bei 0,4 µg/g Kreatinin im Harn. Ihre erhöhten Ergebnisse in allen 3 psychometrischen Testverfahren können nicht durch die Quecksilberexposition erklärt werden, da diese weit unter Quecksilberkonzentrationswerten liegt, die motorische, psychische und Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigungen erklären.

Somit kann bei allen 5 ausgewählten Fällen eine Expositions-Effekt-Beziehung weitestgehend ausgeschlossen werden.

9. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden durch die psychometrischen Testverfahren allgemeine körperliche und neurotoxisch relevante Beschwerdeshäufigkeiten im Bereich des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems einschließlich der Sinnesorgane geprüft.

Wesentliches Ziel der Arbeit war es, die Praktikabilität von umweltmedizinisch-testpsychologischen Verfahren zu untersuchen, um einen Zusammenhang der Ergebnisse dieser Daten mit den gemessenen Urinbiomonitoringdaten zu prüfen.

Die Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungsverfahren lagen in der Regel relativ stabil innerhalb der üblichen Schwankungen.

Wichtig bei der Auswahl der psychometrischen Untersuchungsverfahren waren die Praktikabilität (Instruktion, Handhabung und Auswertung) und die Zeitökonomie unter umweltmedizinischen Gesichtspunkten.

Zwischen den Ergebnissen der neuropsychologischen Fragebögen PNF, BL-Zerssen, Q16-mod. und dem ermittelten Parameter der inneren Quecksilberbelastung waren nur leichte Trends aber keine signifikanten Zusammenhänge zu finden.

Personen mit höherer Quecksilberbelastung wiesen demnach insgesamt keine höhere subjektive Symptombelastung auf. Sie gaben keine größeren Beschwerden oder Befindlichkeitsstörungen an.

Nur getrennt bei den Männern betrachtet, bestand ein gering negativer signifikanter Zusammenhang zwischen dem PNF-Gesamtwert und der Quecksilberkonzentration im Harn.

Auch nach der vergleichenden Betrachtung der beiden Kollektive konnten bei den 3 getesteten psychometrischen Untersuchungsverfahren keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Urin-Biomonitoringdaten und den erreichten Testergebnissen gefunden werden. Somit ergaben sich auch beim Untersuchungskollektiv keine Hinweise auf durch die innere Quecksilberbelastung hervorgerufene und mittels der eingesetzten Verfahren messbare Einschränkungen.

Die durchschnittliche Anzahl der „Ja-Antworten“ und der Prozentsatz der neurotoxisch „auffälligen“ Probanden (12,7 %) des Q16-mod. lag im Bereich anderer durchgeführter Studien, z. B. *Dietz et al. 1998*, *Nasterlack et al. 1997*. Beim Q16-mod. war als einzigem der

3 getesteten Verfahren ein leicht ansteigender Trend zwischen der zunehmenden Quecksilberkonzentration im Harn und der Beschwerdenangabe zu erkennen.

Bei der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und auch beim PNF konnte kein Einfluss der aktuellen Füllungssituation auf die erreichten Punktzahlen nachgewiesen werden. Es konnten beim PNF keine eindeutigen Exposition-Effekt-Beziehungen dargestellt werden. Das bestätigt die Aussage von *Seeber und Zupanic 1996*, dass der Nachweis von Dosis-Effekt-Beziehungen beim PNF stark limitiert ist. Erschwerend kommt dazu, dass die Subskalen des PNF, wie „PN“= Psycho-neurovegetative Labilität, „K“= Konzentrations- und Gedächtnisleistung, „N“= Neurologische Symptome und „SP“= Spezifische Symptome stark von Confoundern wie Alkohol, Alter, Geschlecht und präorbider Intelligenz beeinflusst werden, was bei der Auswertung berücksichtigt werden muß.

Obwohl davon auszugehen ist, dass sich gesundheitliche Beschwerden altersabhängig darstellen, waren sowohl bei den Fragen zu allgemeinen körperlichen Beschwerden in der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und den Fragen zu expositionsbedingten Beschwerden im PNF und im Q16-mod. keinerlei signifikante Zusammenhänge festzustellen.

Das Alter des ausgewählten Kollektives (n=126) beeinflusste die Ergebnisse der 3 verwendeten psychometrischen Untersuchungsverfahren nicht in bedeutendem Maße.

Die in der Anamnese erhobene individuelle Quecksilberexpositionsgeschichte der einzelnen Probanden, mit Fragen nach der Liegezeit der vorhandenen Amalgamfüllungen und nach früheren Amalgamversorgungen war nicht ausreichend, um eine „kumulative Quecksilberbelastung“ eindeutig nachzuweisen. Obwohl es denkbar wäre, dass bei älteren Probanden auch durch frühere Amalgamfüllungen eine höhere Quecksilberexposition als bei den Jüngeren besteht.

Wie erwartet, fanden sich aber hochsignifikante Unterschiede zwischen den erreichten Punktzahlen in den angewandten Testverfahren bei männlichen und weiblichen Probanden. Die weiblichen Probanden erzielten in allen 3 psychometrischen Untersuchungsverfahren deutlich höhere Werte, und gaben damit mehr Beschwerden als die männlichen Teilnehmer an. Fragen nach Kopfschmerzen, Mattigkeit, Ermüdbarkeit, Konzentrationsschwäche, Antriebslosigkeit und erhöhtem Schlafbedürfnis wurden von den Frauen überproportional mit „ja“ beantwortet.

Es fanden sich mit den eingesetzten Verfahren keine messbaren Hinweise für eine subklinische Expositions–Effekt-Beziehung. Damit bestätigt sich, dass die Belastung mit Quecksilber aus den Amalgamfüllungen nicht die alleinige Ursache für die vielen unterschiedlich stark angegebenen Beschwerden und Befindlichkeiten sein kann.

Die von den Amalgamgegnern geäußerte Vermutung, dass es sich bei den betroffenen Patienten um besonders sensibel auf Quecksilber reagierende Personen handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, doch sind andere Erklärungen, wie Somatisierungsstörungen, andere psychische Störungen oder Krankheitssymptome wesentlich naheliegender (*Rudolf 2004*). Empirische Unterstützung dazu gibt es durch eine Arbeit von *Strömberg et al.* von 1999 in der in einem Versuch bei 39 Patienten mit selbstdiagnostizierter Amalgamproblematik mehrfach sowohl niedrige Dosen Quecksilberdampf als auch einfach nur Placebos, wie normale Luft, von den Versuchspersonen inhaliert wurden. Es zeigten sich bei der gesamten Gruppe keine Unterschiede in den berichteten Auswirkungen, daraus ziehen die Autoren den Schluss, dass die Exposition von niedrigen Dosen Quecksilberdampf keine klinisch bedeutsamen Beschwerden auslöst. Das bestätigt auch die *Kommission „Human-Biomonitoring“* des Umweltbundesamtes (1999), nach deren Kenntnis derzeit keine Hinweise auf quecksilberassoziierte adverse Effekte bei Quecksilbergehalten von unter 5 µg/g Kreatinin im Harn vorliegen.

Ziel der Arbeit war es, die Eignung der verwendeten psychometrischen Testverfahren für eine Beratung im Rahmen der Arbeits- und Umweltmedizinischen Sprechstunde zu prüfen. Für umweltmedizinische Vorsorgeuntersuchungen sind nur Fragebögen geeignet, die ausreichend standardisiert und validiert sind. Das gilt für die in der Arbeit verwendeten Erhebungsverfahren des PNF, der Beschwerdenliste nach v. Zerssen und des Q16-mod..

Die getesteten neuropsychologischen Fragebögen sind vom Behandler nach kurzer Einweisung problemlos einsetzbar. Sie müssen jedoch immer unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden, um Störeinflüsse weitestgehend auszuschließen. Sie können im Rahmen umweltmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen zusätzlich zum Biomonitoring eingesetzt werden, um quecksilberassoziierte Gesundheitsstörungen im Bereich des ZNS möglichst frühzeitig zu erfassen.

Der Q16-mod. weist im Gegensatz zum PNF eine bessere Zeitökonomie durch schnellere Beantwortung und leichtere Auswertung des Testverfahrens auf. Außerdem war der Q16-mod. besser geeignet, um beim Prüfkollektiv zumindest leicht ansteigende Trends zwischen

Exposition des Quecksilbers und Effekten durch die Beschwerdenangaben darzustellen. Durch die Auswertung des Q16-mod. war eine Trennung der „auffälligen“ von den „unauffälligen“ Probanden möglich. Der Q16-mod. gilt damit als besonders sensitiver und standardisierter Fragebogen im Rahmen der Frühdiagnostik, mit dessen Hilfe spezifische Symptome zu dokumentieren sind.

Demgegenüber ist ein Fragebogen zu allgemeinen körperlichen Beschwerden, wie die Beschwerdenliste nach v. Zerssen nicht für die spezifische Fragestellung einer Expositions-Effekt-Beziehung in der umweltmedizinischen Vorsorge geeignet.

Die Beschwerdenliste nach v. Zerssen kann nur dazu beitragen eine globale Beeinträchtigung des subjektiven Befindens, gegebenenfalls auch dessen Veränderungen über eine Zeit hinweg, anhand konkreter Beschwerden zu objektivieren und zu quantifizieren. Sie dient ebenso dem Vergleich von unspezifischen und spezifischen Beschwerden und erhöht damit die Trennschärfe der angewendeten Verfahren, wie durch die Gegenüberstellung der allgemeinen Beschwerdeshäufigkeit und den spezifischen Symptomen in den Subskalen des PNF und den Symptomen im Q16-mod. deutlich wurde.

Die von den Amalgamträgern geäußerten Befindlichkeitsstörungen, Antriebsminderungen, vermehrte Müdigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie spezifischen Symptome konnten durch die verwendeten psychometrischen Testverfahren weiter objektiviert werden aber nicht in Abhängigkeit zur Exposition gestellt werden.

Ein großer Teil der erzielten Ergebnisse deutet darauf hin, dass eine Quecksilberexposition im Niedrig-Dosis-Bereich keine adversen Effekte hervorrufen kann.

Auch aufgrund der Unspezifität der Beschwerdenangaben kann erst nach der Durchführung von Längsschnittstudien eine bessere Kausalitätsbeurteilung der Befindlichkeitsstörungen erfolgen und das Vorliegen einer Expositions-Effekt-Beziehung exakter beurteilt werden.

Literaturverzeichnis

Anger, W.K. (1990)

Worksite Behavioral Research: Results, Sensitive Methods, Test Batteries and the Transition from Laboratory Data to Human Health
NeuroToxicology 11, 629-720

Bailer, J.; Rist, F.; Rudolf, A.; Staehle, H.J. (2000)

Amalgamsensitivität, allgemeine Sensitivität gegen Umweltstoffe und psychische Beeinträchtigungen
Zeitschrift für Klinische Psychologie, 29, 24-34

Begerow, J.; Schauer, M.; Dunemann, L. (1997)

VIII- 6 Sonstige Belastungsquellen- 6.1 Werkstoffe der konservierenden Zahnheilkunde.
In: Wichmann, H.E.; Schlipköter, H.W.; Fülgraff, G. [Hrsg.]:
Handbuch der Umweltmedizin: Toxikologie, Epidemiologie, Hygiene, Belastungen, Wirkungen, Diagnostik, Prophylaxe.
Ecomed Verlag, Landsberg / Lech

Benemann, J.; Bromen, K.; Lehmann, N.; Marr, A.; Jöckel, K-H. (2003)

Bewertung wesentlicher Pfade der Schadstoffbelastung der Allgemeinbevölkerung mit Hilfe multivariater Analysen, Teilprojekt E: Arsen, Blei, Cadmium, Quecksilber und Edelmetalle im Blut und/oder im Urin
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Uni Essen
Bericht des Umweltbundesamtes, Berlin

Berdouses, E.; Vaidyanathan T.K.; Dastane, A.; Weisel, C.; Houpt, M.; Shey, Z. (1995)

Mercury release from dental amalgam fillings: An in vitro study under controlled chewing and brushing in an artificial mouth
J Dent Res 74, 1185-1193

Berglund, A.; Molin, M. (1996)

Mercury vapour release from dental amalgam in patients with symptoms allegedly caused by amalgam fillings
Eur J Oral Sci 104, 56-63

Björkman, L.; Pedersen, N.L., Lichtenstein, P. (1996)

Physical and mental health related to dental amalgam fillings in Swedish twins.
Community Dentistry and Oral Epidemiology, 24, 260-267

Björkman, L.; Lind, B. (1992)

Factors influencing mercury evaporation rate from dental amalgam fillings
Scand J Dent Res 100 (6): 354-360

- Boyd, N.D.; Benediktsson, H.; Vimy, M.J.; Hooper, D.E.; Lorscheider, F.L. (1991)
Mercury from dental "silver" tooth fillings impairs sheep kidney function
Am J Physiol 261, 1010-1014
- Brähler, E.; Schumacher, J. (2001)
Befund und Befinden: Psychologische Aspekte körperlicher Beschwerden. In:
Brähler, E., Strauß, B. [Hrsg.]: Handlungsfelder der psychosozialen Medizin.
Göttingen, Hogrefe. 208-241
- Brähler, E.; Schumacher, J.; Felder, H. (1999)
Die Geschlechtsabhängigkeit von Körperbeschwerden im Wandel der Zeit.
In Brähler, E.; Felder, H. : Weiblichkeit, Männlichkeit und Gesundheit.
Medizinpsychologische und psychosomatische Untersuchungen (2. vollst. überarb.
u. erw. Auflage) Opladen: Westdeutscher Verlag, 171-185
- Bratel, J.; Haraldson, T.; Meding, B.; Yontchev, E.; Öhman, S.V.; Ottoson, J.O. (1997a)
Potential side effects of dental amalgam restorations (I). An oral and medical
investigation.
European Journal of Oral Sciences, 105, 234-243
- Bratel, J.; Haraldson, T.; Ottoson, J.O. (1997b)
Potential side effects of dental amalgam restorations (II). No relation between mer-
cury levels in the body and mental disorders.
European Journal of Oral Sciences, 105, 244-250
- Bundesgesundheitsamt – BGA (1992)
Amalgame in der zahnärztlichen Therapie
Informationsschrift des Bundesgesundheitsamtes 1992
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM, 2003)
„Amalgame in der zahnärztlichen Therapie“
Informationsschrift 1 des BfArM 2003
- Clarkson, T.W. (2002)
The three modern faces of mercury
Environ Health Perspect 110 (Suppl 1): 11-23
- Clarkson, T.W. (1997)
The toxicology of mercury
Crit Rev Clin Lab Sci 34, 369-403
- Clarkson, T.W.; Friberg, L.; Hursh, J.B.; Nylander, M. (1988)
The prediction of intake of mercury vapour from amalgam fillings
In: Clarkson, T.W.; Friberg, L.; Nordberg, G.F.; Sager, P.R. (Eds.)
Biological monitoring of toxic metals
Plenum Press, New York, 247-264

- Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (1990)
Zur Toxizität von Zahnfüllungen aus Amalgam: Stellungnahme der Beratungskommission
Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 25, 225-226
- Dietz, M.C.; Ihrig, A.; Bader, M.; Triebig, G. (2001)
Heidelberger Mangan-Studie
Arbeitsmedizinische Feldstudie zur Frage neurotoxischer Effekte nach chronischer
Mangan-Exposition im Niedrig-Dosis-Bereich.
Abschlußbericht eines Forschungsvorhabens der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und
Arbeitsmedizin, Dortmund /Berlin 2001
- Dietz, M.C.; Ihrig, A.; Bader, M.; Triebig, G. (1999)
Einsatz des Arbeitsmedizinisch-Neurotoxischen Evaluierungs-Systems (ANES)
zur Früherkennung Lösungsmittel- assoziierter Effekte im Rahmen einer Längs-
schnittstudie
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 34, 185-193
- Dietz, M.C.; Ihrig, A.; Bader, M.; Enders, S.; Ludwig, H.; Triebig, G. (1998)
Arbeitsmedizinische Feldstudie zum Einsatz des „Arbeitsmedizinisch-Neurotoxischen
Evaluierungs-Systems (ANES)“ im Rahmen von betriebsärztlichen Vorsorgeunter-
suchungen bei Lösungsmittlexponierten Beschäftigten (Heidelberger ANES-Studie)
Abschlußbericht eines Forschungsvorhabens des Hauptverbandes der gewerblichen
Berufsgenossenschaften (HVBG) in St. Augustin
- Dietz, M.C.; Ihrig, A.; Lichtnecker, H.; Sladeczek, F.; Triebig, G. (1997)
Längsschnittuntersuchung zur Quecksilberbelastung und zu neurotoxischen
Beanspruchungsreaktionen bei Sanierungsarbeiten
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 32, 342-348
- Drasch, G.; Scharl, K.; Roider, G.; Schiwara, H.-W.; Zilker, T.; Steiner, M.; Schümann, M.
(1997)
Aussagekraft des DMPS-Testes auf Quecksilber
Umweltmed Forsch Prax 2, 2-10
- Drasch, G.; Roider, G. (1995)
Zahnamalgam und Schwangerschaft
Geburtsh Frauenheilk 55: M63-M65
- Ekstrand, J.; Björkman, L.; Edlund, C.; Sandborg-Englund, G. (1998)
Toxicological aspects on the release and systemic uptake of mercury from dental amal-
gam
Eur J Oral Sci 106, 678-686
- Eley, B.M. (1997a)
The future of dental amalgam: a review of the literature. Part 3: Mercury exposure
from amalgam restorations in dental patients.
Br Dent J 182 (9): 333-338

- Eley, B.M. (1997b)
The future of dental amalgam: a review of the literature. Part 5: Mercury in the urine, blood and body organs from amalgam fillings.
Br Dent J 182 (11): 413-417
- Erler, M.; Weidner, C.; Schiele, R.; Bartsch, R.; Scheidt-Illig, R. (1998)
Untersuchungen zum Zusammenhang der lokalen Anwendung von Merbrominlösung (Mercuchrom) und der aktuellen Quecksilberkonzentration im Harn
Dokumentationsband über die 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Wiesbaden
Rindt-Druck Fulda, 225-228
- Ganss, C.; Gottwald, B.; Traenckner, I.; Kupfer, J.; Eis, D.; Monch, J.; Gieler, U.; Klimek, J. (2002)
Relation between mercury concentrations in saliva, blood, and urine in subjects with amalgam restorations
Clin Oral Investig 4 (4): 206-211
- Gebhardt, M.; Welker, D.; Knopf, B. (1995)
Gesundheitliche Risiken von Amalgamfüllungen aus dermatologischer und zahnärztlicher Sicht
Z Dermatol 181, 6-15
- Halbach, S. (1996)
Amalgamfüllungen: Belastung oder Vergiftung mit Quecksilber?
Dtsch Ärztebl 8, 353-356
- Halbach, S. (1995)
Combined estimation of mercury species released from amalgam
J Dent Res 74, 1103-1109
- Herrström, P.; Schütz, A.; Raihle, G.; Holthuis, N.; Högstädt, B.; Rastam, L. (1995)
Dental Amalgam, Low- Dose Exposure to Mercury, and Urinary Proteins in Young Swedish Men
Archives of Environmental Health, 50, 103-107
- Hessel, A.; Geyer, M.; Schumacher J.; Brähler, E. (2002)
Somatoforme Beschwerden in der Bevölkerung Deutschlands
Zeitschr für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 48 (1), 38-58
- Hogstedt, C.; Hane, M.; Axelson, O. (1980)
Diagnostic and health care aspects of workers exposed to solvents
In: C. Zenz (Ed.): Developments in occupational medicine
Year book medical publishers, inc. Chicago, 249-258

- Ihrig, A.; Triebig, G.; Dietz, M.C. (2001)
 Evaluation of a modified German version of the Q16 questionnaire for neurotoxic symptoms in workers exposed to solvents
Occup Environ Med 58, 19-23
- Ihrig, A. ; Dietz, M.C. ; Pfeifer, U. ; Nasterlack, M.; Triebig, G. (1998)
 Untersuchungen zur Sensitivität und Spezifität des Fragebogens Q16 in der Erfassung neurotoxischer Gesundheitsstörungen
 Dokumentationsband über die 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Wiesbaden
 Rindt-Druck Fulda, 343-347
- Jendrek, M. (2006)
 Quecksilber- und Quecksilberdampffreisetzung aus amalgamgefüllten Prüfkörpern durch Putzabration unter in vitro-Bedingungen
 [Dissertation] zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena 2006
- Kieswetter, E.; Sietmann, B.; Seeber, A. (1997)
 Standardization of a questionnaire for neurotoxic symptoms
Environmental Research 73, 73-80
- Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes Berlin,
 Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes (1999)
 Stoffmonographie Quecksilber-Referenz- und Humanbiomonitoring-Werte (HBM)
Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 42, 522-532
- Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes Berlin,
 Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes (1998)
 Quecksilber-Referenzwerte
Bundesgesundhbl 41, (6), 270
- Krause, C.; Babisch, W.; Becker, K.; Bernigau, W.; Hoffmann, K.; Nölke, P.; Schulz, C.; Schwabe, R.; Seiwert, M.; Thefeld, W. (1996)
 Umwelt-Survey 1990/92, Band 1a: Studienbeschreibung und Humanbiomonitoring
 Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Berlin
- Kroencke, K.; Spitzer, R.L. (1998)
 Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms
Psychosomatic Medicine, 60, 150-155
- Langworth, S.; Björkman, L.; Elinder, C.-G.; Järup, L.; Salvin, P. (2002)
 Multidisciplinary examination of patients with illness attributed to dental fillings
Journal of Oral Rehabilitation 29 (8), 705-713
- Langworth, S.; Almkvist, O.; Söderman, E.; Wikström, B.O. (1992)
 Effects of occupational exposure to mercury vapour on the central nervous system
Br J Ind Med 49, 545-555

- Lienert, G.A. (1989)
Testaufbau und Testanalyse. 3. Auflage
Weinheim, Berlin, Basel
- Lussi, A.; Schoenberg, V. (1991)
Die Quecksilberabgabe verschiedener Amalgame in vitro
Schweiz Monatsschr Zahnmed 103, 722-726
- Mackert Jr., J.R.; Berglund, A. (1997)
Mercury exposure from dental amalgam fillings: Absorbed dose and the potential for adverse health effects
Crit Rev Oral Biol Med 8, 410-436
- MAK- und BAT-Werte-Liste 2007 der deutschen Forschungsgemeinschaft
Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe
Mitteilung 43, Wiley-VCH
- Malt, U.F.; Nerdrum, P.; Opedal, B.; Gunderson, R.; Holte, M.; Löne, J. (1997)
Physical and mental problems attributed to dental amalgam fillings: A descriptive study of 99 self-referred patients compared with 272 controls.
Psychosomatic Medicine, 59, 32-41
- Melchart, D.; Wühr, E.; Weidenhammer, W.; Kremers, L. (1998)
A multicenter survey of amalgam fillings and subjective complaints in non-selected patients in the dental practice
European Journal of Oral Sciences (3), 770-777
- Meyer-Baron, M.; Schaeper, M.; Seeber, A. (2002)
A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure
Arch Toxicol 76: 127-136
- Molin, C. (1992)
Amalgam - Fact and fiction
Scand J Dent Res 100, 66-73
- Mutter, J.; Naumann, J.; Walach, H.; Daschner, F. (2005)
Amalgam: Eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005
Gesundheitswesen 67, 204-216
- Nasterlack, M.; Franke, K.; Hacke, W.; Scherg, H.; Schmittner, H.; Stelzer, O.; Zimmer, A.; Triebig, G. (1997)
Die Heidelberger Malerstudie der ARGE Bau
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed, Sonderheft 23

- Nasterlack, M.; Stelzer, O.; Triebig, G. (1994)
Messung der luftgetragenen Exposition und Biomonitoring zur arbeitsmedizinischen Bewertung typischer Malerarbeitsplätze
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin 34, 191-194
- Neme, A.L.; Maxon, B.B.; Linger, J.B.; Abbott, L.J. (2002)
An in-vitro investigation of variables influencing mercury vapour release from dental amalgam
Oper Dent 27 (1): 73-80
- Pauling, T.L. ; Ogden, J.A. (1996)
Screening and neuropsychological assessment of spray painters at risk for organic solvent neurotoxicity
Int J Occup Environ Health, 286-293
- Pschyrembel (2002)
Klinisches Wörterbuch ; Walter de Gruyter [Hrsg.]
Berlin, New York de Gruyter GmbH & Co. KG, 259. Auflage
- Roels, H.; Abdeladim, S.; Ceulemans, E.; Lauwerys, R. (1987)
Relationships between the concentrations of mercury in air and in blood or urine in workers exposed to mercury vapour
Ann Occup Hyg 31, 135-145
- Rudolf, A. (2004)
Der Einfluss von Gefährdungskognitionen, Arousal und Aufmerksamkeit auf den Symptombescheid: Ergebnisse einer Studie zur Entwicklung amalgambezogener Beschwerden [Dissertation] zum Erwerb des Doktorengrades der Naturwissenschaften (Psychologie an der Fakultät für Informations- und Kognitionswissenschaften der Eberhard-Karls-Universität Tübingen 2004
- Sader, M. (1961)
Möglichkeiten und Grenzen psychologischer Testverfahren
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart
- Sandborgh-Englund, G.; Elinder, C.-G.; Langworth, S.; Schutz, A.; Ekstrand, J. (1998)
Mercury in biological fluids after amalgam removal.
J Dent Res 77 (4): 615-624
- Sandborgh-Englund, G.; Nygren, A.T.; Ekstrand, J.; Elinder, C.-G. (1996)
No evidence of renal toxicity from amalgam fillings
Am J Physiol 271, 941-945
- Sällsten, G.; Thoren, J.; Barrengard, L.; Schütz, A.; Skarping, G. (1996)
Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings
J Dent Res 75, 594-598

- Sarafian, T.A.; Cheung, M.K.; Verity, M.A. (1984)
In vitro methylmercury inhibition of proteinsynthesis in neonatal cerebellar perikarya
Neuropathol. appl. Neurobiol. 10, 85-100
- Schaller, K.H.; Triebig, G. (1998)
Biologische Marker zur Erfassung neurotoxischer Gefahrstoffe
In: Triebig, G.; Lehnert, G. [Hrsg.]: Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
Gentner Verlag, Stuttgart, 1998
- Schiele, R.; Erler, M.; Böhmer, T. (2000)
Entwicklung von Kindern im ersten Lebensjahr in Abhängigkeit von der Quecksilberexposition durch Amalgamfüllungen ihrer Mütter
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 35, 176-179
- Schiele, R.; Erler, M.; Erler, M.jun.; Beier, M.; Glockmann, E. (1999)
Die Quecksilberfreisetzung beim Zähneputzen und Kaugummikauen
Zahnärztl Mitt 89, 2394
- Schiele, R. (1998a)
Quecksilber
In: Triebig, G.; Lehnert, G. [Hrsg.]:
Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
Genter Verlag Stuttgart, 345-363, 1998
- Schiele, R. (1998b)
Schwermetallvergiftung durch Amalgamfüllungen ?
Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz aktuell 43, 18.7
- Schiele, R. (1996)
Quecksilber aus Zahnamalgam- Belastung, Beanspruchung, Vergiftung ?
Skeptiker 96, 48-54
- Schiele, R. (1991)
Die Amalgamfüllung- Verträglichkeit
Dtsch. Zahnärztl. Z 46, 515-518
- Schiele, R. (1988)
Toxikologie metallischer Werkstoffe in der Zahnheilkunde
In: Akademie Praxis und Wissenschaft DGZMK [Hrsg.]
Umwelt, Arbeitswelt, Gesundheit
Hanser Verlag München, 25-37
- Schiele, R.; Hilbert, M.; Schaller, K.H.; Welte, D.; Valentin, H.; Kröncke, A. (1987)
Quecksilbergehalt der Pulpa von ungefüllten und amalgamgefüllten Zähnen
Dtsch Zahnärztl Z 42, 885-889

- Schiele, R.; Freitag, E.M.; Schaller, K.H.; Schellmann, B.; Welte, D. (1981)
Untersuchung zur normalen Quecksilberkonzentration menschlicher Organe
Zentralbl Bakt Hyg, I. Abt. Orig B 173, 45-62
- Schweinsberg, F. (2002)
VI-3 Metalle/Quecksilber. In: Wichmann, H.E.; Schlipkötter, H.W.; Fülgraff, G. [Hrsg.]:
Handbuch der Umweltmedizin: Toxikologie, Epidemiologie, Hygiene, Belastungen,
Wirkungen, Diagnostik, Prophylaxe.
Ecomed Verlag, Landsberg / Lech
- Schweinsberg, F.; Willenbrock, J.; Heinzow, B. (1998)
Aktuelle umweltmedizinische Bewertung der Quecksilberexposition aus Amalgam-
füllungen und Fischkonsum
Umweltmed Forsch Prax 3, 69-71
- Seeber, A. (2003)
In: Wiesmüller, G.A.; Bargfrede, A.; Bischof, W.; Hornberg, C. [Hrsg.] Gebäudebezogene
Gesundheitsstörungen: Das Sick Building Syndrom
Internistische Praxis 43: Kapitel 13.1.6. Fragebögen, 2003
- Seeber, A.; Zupanic, M. (1996)
Ursachen von Leistungsminderungen und Beschwerden: Arbeitsstoffe, Alkoholabusus
oder neurotische Störungen?
Beitrag für die 11. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie, 1996 ,
Bad Wildungen
- Seeber, A.; Schneider, H.; Zeller, H.J. (1978)
Ein psychologisch-neurologischer Fragebogen (PNF) als Screening-Methode zur
Beschwerdeerfassung bei neurotoxisch Exponierten
Prob. u. Ergebn. Psychologie 65, 23-43
- Skare, I.; Engquist, A. (1994)
Human exposure to mercury and silver released from dental amalgam restorations
Arch Environ Health 49, 384-394
- Skare, I.; Bergström, T.; Engquist, A.; Weiner, J.A: (1990)
Mercury exposure of different origins among dentists and dental nurses
Scandinavian Journal of Work, Environment and Health, 16 (5) 340-347
- Simonsen, L.; Johnsen, H.; Lund, S.P.; Matikainen, E.; Midtgard, U.; Wennberg, A. (1994)
Methodological approach to evaluation of neurotoxicity data and the classification of
neurotoxic chemicals, Scand J Work Environ Health 20, 1-12
- Städtler, P.; Ebeleseder, K. (1995)
Amalgam
Dermatosen 43, Heft 4, 163-171

- Stömberg, R.; Langworth, S.; Söderman, E. (1999)
Mercury inductions in persons with subjective symptoms alleged to dental amalgam fillings.
European Journal of Oral Sciences, 107, 208-214
- Triebig, G., [Hrsg.] (1989)
Die Erlanger Spritzlackierer-Studie
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed, Sonderheft 13
- Triebig, G.; Lehnert, G. [Hrsg.] (1998)
Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
Gentner Verlag Stuttgart-Jena
- Triebig, G. (1998)
Aktuelle Aspekte zur Neurotoxizität in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
Dokumentationsband über die 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits-
medizin und Umweltmedizin e.V., Wiesbaden
Rindt-Druck Fulda, 77-91
- Tsubaki, T.; Irukayama, K. (1977)
Minimata Disease. Methylmercury poisoning in Minimata und Niigata, Japan
Kodansha Ltd., Tokyo
- van Thriel, C.; Zupanic, M.; Willer, H.; Demes, P.; Seeber, A. (1998)
Biologische Marker für Alkohol als Konfunder neuropsychologischer Leistungsdaten?
Dokumentationsband über die 38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits-
medizin und Umweltmedizin e.V., Wiesbaden
Rindt-Druck Fulda, 489-491
- Visser, H. (1993)
Quecksilberexposition durch Amalgamfüllungen
Heidelberg: Hüthig
- Visser, H.; Pieper, K.; Isemann, M.; Stalder, K. (1991)
Eine prospektive Untersuchung über die Quecksilberbelastung von Zahnmedizinstudenten
Dtsch. Zahnärztebl.. Z, 46, 555-557
- Wehrauch, M.; Schulze, B.; Schaller, K.H.; Lehnert, G. (1997)
Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring)
Teil X: Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Harn
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 32, 351-355
- White, R.F.; Proctor, S.P.; Echeverria, D.; Schweikert, J.; Feldmann, R.G. (1995)
Neurobehavioral Effects of Acute and Chronic Mixed- Solvent Exposure in the Screen
Printing Industry
Am J Ind Med 28, 221-231

- White, R.F.; Proctor, S.P. (1992)
Research and Clinical Criteria for Development of Neurobehavioral Test Batteries
JOM 2, 140- 148
- WHO (1991)
Inorganic mercury
Environmental Health Criteria 118, WHO, Genf
- WHO (1985)
Chronic Effects of Organic Solvents on the Central Nervous System and Diagnostic
Criteria
WHO, Document 5, Copenhagen
- Wilhelm, M. (1999)
Metalle und Metalloide. In Mersch- Sundermann, V. [Hrsg.]:
Umweltmedizin-Grundlagen der Umweltmedizin, klinische Umweltmedizin, ökologische
Medizin
Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 143-147
- Wirz, J.; Dillena, P.; Schmidli, F. (1991)
Quecksilbergehalt im Speichel.
Quintessenz 42, 1161-1165
- Wood, C.A.; Barksy, A.J. (1994)
Do women somatize more than men? Gender differences in somatization.
Psychosomatics, 35, 445-452
- Zerssen, v. D.: Die Beschwerdenliste (1976)
Beltz Test Gesellschaft, Weinheim
- Zimmer, H.; Ludwig, H.; Bader, M.; Bailer, J.; Eickholz, P.; Staehle, H:J.; Triebig, G. (2002)
Determination of mercury in blood, urine and saliva for the biological monitoring of an
exposure from amalgam fillings in a group with self- reported adverse health effects
Int J Hyg Environ Health.: 205, 205-211
- Zinke, T. (1994)
Gibt es neue Erkenntnisse zur Amalgamproblematik?
Bundesgesundheitsbl 37, 459-462

Anhang

Lebenslauf

Name, Vorname: Löffler, Anne
Geburtsdatum: 22.03.1978
Geburtsort: Meiningen
Straße: Schlesierstraße 31
PLZ/Wohnort: 36093 Künzell
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Dipl. med. Elke Löffler (Zahnärztin)
 Dr. Robert Löffler (verstorben)
Geschwister: Martin Löffler (Diplom-Wirtschaftspädagoge)

Schulbildung:

von 1984 bis 1991 Polytechnische Oberschule „Julius Fucik“
 in Wasungen
 von 1991 bis 1996 Henfling-Gymnasium Meiningen

Studium:

von 1996 bis 2002 Zahnmedizin: Friedrich-Schiller-Universität
 Jena
 Januar 2003 Approbation

Assistenzzeit:

von 2003 bis 2004 Praxis Dr. Halbleib/Czarkowski, Großenlüder
 von 2004 bis 2005 Praxis Dr. Schneider, Fulda

Tätigkeit:

seit 01.04.2005 Zahnärztliche Berufsausübungsgemeinschaft mit
 Dr. Schneider, Fulda

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und –hygiene der Friedrich-Schiller-Universität Jena auf Anregung und unter fachlicher Anleitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schiele geschrieben. Ihm danke ich für die fachliche Beratung, die wertvollen Anregungen und die intensive Korrektur meines Manuskriptes.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Michael Erler für die zahlreichen Fachgespräche, die Unterstützung bei der Probenauswertung und für die gute fachliche Betreuung. Ein weiterer Dank gilt Frau Elke Müller vom Institut für die Durchführung der Analytik.

Besonders danken möchte ich meiner Mutter, Dipl. med. Elke Löffler und meinem Lebensgefährten Dr. Matthias Schneider. Nur durch Ihre Mithilfe war es mir möglich in den Praxen das entsprechende Untersuchungskollektiv zusammenzustellen.

Dank gebührt auch meinem Bruder für seine Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich,

dass mir die geltende Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

dass ich die Dissertation selbst angefertigt und alle von mir benutzten Hilfsmittel und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

dass mich folgende Personen bei der Auswahl und der Auswertung des Materials sowie bei der Erstellung des Manuskriptes unterstützt haben:

Prof. Dr. med. Rainer Schiele,

Dr. rer. nat. Michael Erler,

Elke Müller,

dass ich die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen habe und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung noch nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Fulda, den 28.11.2008

.....