

Bilaga

dentalmaterial
UTREDNINGEN
-vård och bemötande

**Kvicksilver
i tandfyllningsmaterial
en uppdaterad
miljömedicinsk riskanalys**

Maths Berlin

Litteratur- och kunskapsöversikt avseende
publikationer mellan 1997-2002.

Innehållsförteckning

1.	BAKGRUND.....	4
1.1	INSAMLING AV DATA.....	4
2.	SAMMANFATTNING AV 1997 ÅRS RISKANALYS.....	5
3.	NYA FORSKNINGSRISULTAT.....	6
3.1	MOLEKYLÄRBIOLOGISKA STUDIER.....	6
	<i>Modifierad redoxpotential.....</i>	6
	<i>Fosforylering och intercellulär signalering.....</i>	8
	<i>Nervcellernas cytoskelett.....</i>	8
	<i>Apoptos i nervvävnad.....</i>	8
	<i>Retinala pigmentepitelceller.....</i>	9
3.2	NERVSYSTEMET.....	9
	<i>Djurexperimentella data.....</i>	9
	<i>Ackumulering i näthinnan.....</i>	9
	<i>Hjärnans utveckling och toxikokinetik hos foster och moder.....</i>	9
	<i>Neuropsykologiska tester.....</i>	10
	<i>Kvarstående effekter av kvicksilverexponering.....</i>	11
	<i>Alzheimers demens.....</i>	11
3.3	IMMUNSYSTEMET OCH BLODCELLER.....	12
	<i>Djurexperimentella data.....</i>	12
	<i>Lichen.....</i>	13
	<i>Yrkesexponering.....</i>	13
	<i>Sänkta enzymaktiviteter i erythrocyter.....</i>	14
	<i>Autoimmuna sjukdomar.....</i>	14
	<i>Kvicksilver- och antibiotikaresistenta bakterier.....</i>	14
3.4	NJURAR.....	15
3.5	THYROIDEA OCH MUSKELATROFI.....	15
3.6	TESTIKLAR.....	15
3.7	POLYMORFISM.....	16
3.8	KÖNSSKILLNADER.....	16
3.9	FÖREKOMST AV BIVERKNINGAR.....	18
	<i>Kliniska undersökningar.....</i>	18
	<i>Provokationstest.....</i>	19
4.	RISKANALYS – DEFINITION AV TRE NYA RISKER.....	20
	<i>Vetenskapligt stöd för påverkan vid låga halter.....</i>	20
	<i>Påverkan på fosterutvecklingen.....</i>	21
	<i>Påverkan på immunsystemet.....</i>	22
	<i>Risk för njursjukdom.....</i>	22
	<i>Skillnad i känslighet mellan individer.....</i>	23
5	SAMMANFATTNING OCH SLUTSATSER.....	24
6	MILJÖMEDICINSKA SYNPUNKTER PÅ RISKHANTERING.....	25
7	KLINISKT OMHÄNDERTAGANDE.....	26
8	BEHOV AV FORSKNING.....	26

LITTERATUR	28
FÖRKORTNINGAR	33

dentalmaterial
UTREDNINGEN
-vård och bemötande

Dentalmaterialutredningen – vård uppdrog hösten 2002 åt Maths Berlin att redovisa de senaste 5 årens forskningslitteratur om amalgam och kvicksilvers eventuella risker för hälsan.

Maths Berlin är professor emeritus i miljömedicin med lång erfarenhet av forskning om kvicksilvers effekter på djur och människor. Maths Berlin var ordförande i WHO:s Task Groups on Environmental Health Criteria for Inorganic Mercury (WHO:s kriteriedokument nr 118, 1991) samt för en liknande grupp med uppgift att ta fram hälsokriterier för metylkvicksilver. Maths Berlin sammanställde Forskningsrådsnämndens miljömedicinska riskanalys om kvicksilver och amalgam 1998 (FRN, Rapport 1998:22). Den riskanalysen byggde på litteratur som publicerats mellan 1993 till november 1997.

Maths Berlin har på utredningens uppdrag gjort en ny miljömedicinsk bedömning av amalgam som tandfyllningsmaterial med utgångspunkt från sina tidigare arbeten och den forskning som publicerats under de senaste 5 åren.

Beställs från:

*Dentalmaterialutredningen – vård och bemötande
Kv. Spektern, 103 33 Stockholm eller via hemsidan
www.dentalmaterial.gov.se*

1. Bakgrund

I april 2002 tillsatte regeringen en särskild utredare med uppdrag att föreslå åtgärder, som syftar till att öka kunskaperna om hälsoproblem relaterade till amalgam och andra dentala material samt att förbättra omhändertagandet av patienter, som relaterar sina symtom till sådana material. I direktiven för utredningen framhålls att utredaren ska bedöma kunskapsläget när det gäller sådana hälsoproblem samt föreslå områden som bör bli föremål för ytterligare studier. Utredaren fick också i uppdrag att redogöra för ”viktigare forskning under senare år med tyngdpunkt på den senaste femårsperioden”.

Författaren har fått uppdrag av utredaren att göra en sammanfattning och utvärdering av forskningsresultat angående miljömedicinska aspekter av kvicksilverexponering från amalgam, som publicerats under perioden november 1997 till november 2002. Sammanfattningen ska utgöra en fortsättning och komplettering av den riskanalys som utfördes åt Forskningsrådsnämnden 1997.

1.1 Insamling av data

Arbetet med att samla in relevanta publikationer har bedrivits efter samma principer som 1997. En sökning i medline på ”mercury” gav 3600 referenser. Från dessa valdes 936 referenser med tänkbar relevans. Efter studier av ”abstracts” och ”summeries” återstod drygt 700 referenser för genomläsning och bedömning. Denna aktivitet genererade ytterligare ett antal sekundära referenser av betydelse för bedömningen.

Utredningen arrangerade ett seminarium i samarbete med Vetenskapsrådet till vilket svenska kvicksilverforskare inbjöds¹. De erhöll en genomgång av huvuddragen av forskningsresultaten under femårsperioden och min bedömning av dessa. Därefter diskuterades resultaten och tillfälle gavs att kommentera framställningen och föreslå kompletteringar. Därefter utarbetades en preliminär rapport, som skickades ut för skriftliga kommentarer. Med ledning av inkomna synpunkter slutfördes denna rapport och överlämnades till utredaren.

Rapporten börjar med en sammanställning av resultaten från 1997 års riskanalys (FRN Rapport 98:22). Därefter redovisas de nya forskningsresultaten och slutligen sammanfattas dessa med en riskvärdering och förslag till hur dessa risker ska hanteras.

¹ Vid seminariet på Lastberget utanför Stockholm den 6/2 2003 deltog Maths Berlin (föredragande), Gunnar Bergenholtz (moderator), Göran Möller, Per Hultman, Marie Vahter, Lars Friberg, Karin Warfvinge, Jan Marcusson, Staffan Scherfving, Gunnar Nordberg, Mats Hanson, Ulf Lindh, Jan Ekstrand, Sven Langworth och Per Dalén.

Från Dentalmaterialutredningen närvarade: Helena Starup (ordförande), Mariana Blixt, Bo Jordin, Christer Malmström, Lars Sjödin samt experten Bengt Järholm och sekreterare Ann-Marie Lidmark och Ann-Kristin Myrman.

2. Sammanfattning av 1997 års riskanalys

Forskningsrådsnämnden fick 1997 regeringens uppdrag att skapa överblick över och fördjupa kunskaperna om vilka eventuella hälsorisker kvicksilver från amalgam har. Jag fick då i uppdrag att göra en litteraturgenomgång av publicerade forskningsresultat. Denna rapport är skriven som en fortsättning av 1997 års rapport.

Vid riskanalysen 1997 konstaterades att:

- WHO:s skattning av kvicksilverupptaget hos amalgambärare var 3-17 μg per dag, vilket vid denna tidpunkt var det bästa tillgängliga estimatet. Detta upptag ger upphov till en utsöndring i urin på omkring 5 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin. WHO konstaterade dock att variationen är stor mellan individer.
- I senare studier av amalgambärare har intag på upp till 100 μg per dag i extrema fall observerats. Dessa extremfall hade en kvicksilverutsöndring i urinen på omkring 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin. Denna utsöndring är lika stor eller större än den lägsta exponering som påvisats ge kliniskt påvisbara symtom hos kvicksilverexponerade yrkesarbetare.
- Det saknas vetenskapligt underlag för att anta att prevalensen av kliniskt påvisbar effekt av kvicksilverexponering från tandamalgam överstiger 10 procent.
- Ingen känd epidemiologisk populationsstudie har kunnat påvisa några negativa hälsoeffekter hos amalgambärare.
- Kvicksilver är ett potent gift som påverkar cellens basala funktioner genom dess starka bindning till sulfhydryl- och selenohydrylgrupper på äggvitemolekyler i cellmembraner, receptorer och intracellulära signallänkar och genom att modifiera den tertiära strukturen.
- Äggvitemolekylernas struktur är genetiskt styrd och därmed föreligger goda förutsättningar för att genetisk polymorfism kommer till uttryck genom varierande känslighet och reaktionssätt vid kvicksilverexponering.
- Det är sannolikt att kvicksilver i amalgamfyllningar utöver lokala överkänslighetsreaktioner framkallar biverkningar i likhet med de flesta potenta farmaka. Visst stöd för denna slutsats ger rapporterade kliniska observationer. I en frekvens som sannolikt är mindre än 10 procent går dessa biverkningar dock inte att påvisa med populationsbaserade epidemiologiska studier.

Kvicksilver är således ett multipotent cellgift som ingriper i cellens primära processer. Det skapar förutsättningar för ett brett spektrum av möjliga biverkningar. Den analys som gjordes 1997 identifierade följande hälsorisker till följd av kvicksilver i tandfyllningar:

- Risk för störningar i centrala nervsystemets funktioner.
- Risk för störningar i njurfunktionen.
- Risk för störningar i immunsystemet.
- Risk för störningar i fosterutvecklingen, särskilt utvecklingen av nervsystemet.

Framställningen nedan redovisar de senaste 5 årens forskningspublikationer i den utsträckning dessa kan ge anledning till komplettering eller modifiering av de bedömningar och slutsatser som gjordes i 1997 års riskanalys.

3. Nya forskningsresultat

3.1 Molekylärbiologiska studier

Ett flertal studier har gjorts och publicerats under den senaste 5-årsperioden av kvicksilvers effekter på cellnivå. Studierna har utförts på cellinjer i kultur eller suspension av olika ursprung. Det har dock inte varit möjligt att mäta kvicksilverkoncentrationen intracellulärt. Dosen har därför representerats av den beräknade koncentrationen i mediet. Medierna innehåller oftast proteiner och andra molekyler, som kan binda kvicksilver. Det är därför omöjligt att uppskatta någon cellulär koncentration.

Den beräknade koncentrationen i mediet är emellertid i många arbeten mycket hög. Dessa halter är både ofysiologiska och i amalgamsammanhang orealistiska. Publikationer med mediehalter av kvicksilver som överstiger 1 μM har som regel betraktats som irrelevanta och därför inte tagits med i denna sammanställning.

Modifierad redoxpotential

En hypotes som ofta framförs i litteraturen är att kvicksilvrets toxicitet beror på att det inducerar produktion av fria syreradikaler och modifierar cellens redoxpotential. Flera mekanismer för denna effekt har förslagits (Ercal et al. 2001) och redovisas översiktligt nedan.

Olivieri et al. (2000) rapporterade att kvicksilverklorid (HgCl_2) i en koncentration av 50 $\mu\text{g/l}$ reducerar den cellulära halten av glutathion med 30 procent i neuroblastomaceller och minskar därmed den reductiva kapaciteten.

Man observerade också en ökad frisättning av β -amyloid (A β) peptid och ökad fosforylering av tauprotein.

Mahboob et al.(2001) fann att möss som exponerades för HgCl₂ (0,8 μ g i 2 d/v under 2 veckor p.o.) och som inte visade någon påverkan på viktökning eller födointag, hade en ökad lipidoxidation i njurar, testiklar och epididymi och en ökad halt av glutathion (GSH) och superoxiddismutas i testiklar. En höjning av dosen 10 gånger gav en signifikant sänkning av viktökningen, glutathion (GSH)-halten i epididymis liksom aktiviteten av glutathiondisulfidreductas (GR) och glutathionreductas (GPx) i njurar och epididymi.

Goering et al. (2002) exponerade råttor för kvicksilverånga 1,2 och 4 mg/m³ i 2 timmar per dag under 11 dagar. Råttorna visade inga kliniska eller histopatologiska tecken på toxisk påverkan. En dosrelaterad ökning av kvicksilverhalten i hjärna och njurar och en 30-procentig ökning av fria syreradikaler i frontala cortex vid dosen 1 mg/m³ observerades. En statistiskt signifikant sänkning av GSH-halt och GPx-aktivitet sågs i njurarna vid dosen 2 mg/m³. Ingen sådan förändring i hjärnan kunde upptäckas vid någon dos. Författarnas slutsats är att oxidativ stress eller förändringar i GSH-halt och aktivitet hos antioxidantzymer inte spelar någon betydelsefull roll i kvicksilverångans toxiska verkan på hjärna och njurar.

Wolfreys och Oliviera (1997) fann att den ökade känsligheten för IgE-stimulering hos peritoneala mastceller hos kvicksilverkänsliga råttor är beroende av intracellulär ökning av fria syreradikaler framkallad av kvicksilver. Möss exponerade för kvicksilverånga, 0,5 mg/m³ under 2 timmar, visade ökad kvicksilverhalt i motoriska neuron i ryggmärgen och indikation på oxidativ skada på DNA (Pamphlett et al. 1998).

Skillnaden i resultat kan förklaras av att Goering et al. bestämde graden av oxidativ stress i hela vävnader medan övriga författare bestämde oxidationen i enstaka celltyper.

Vid bestämning av kvicksilverhalter i saliv hos amalgambärare fann Pizzichini et al. (2001, 2002) en signifikant korrelation mellan kvicksilver i saliv och antal amalgamfyllningar hos både män och kvinnor. Bestämning av totala antioxidantaktiviteten (TAA) i saliv och plasma visade en signifikant negativ korrelation mellan kvicksilverhalt i plasma och TAA hos både kvinnor och män. Dessutom visade antioxidantaktiviteten en signifikant negativ korrelation till kvicksilverhalter i saliv hos kvinnor. Hos män fann man inte någon sådan korrelation.

Frågan om betydelsen av oxidativ stress vid tidig toxisk effekt av kvicksilverexponering är fortfarande osäker. Det är emellertid svårt att tro att denna effekt ensam skulle kunna förklara de skillnader i toxicitet för olika organ och arter som kvicksilvret ger upphov till.

Fosforylering och intercellulär signalering

Det har föreslagits att kvicksilver i låga koncentrationer skulle kunna påverka fosforylering och därmed den intercellulära signaleringen. Huang och Narahashi (1997) studerade med voltage clamp-teknik effekten av 0,5 μM HgCl_2 på GABA-inducerade strömmar i råttneuron från dorsala rotganglion. De fann att kvicksilver ökar GABA-inducerade strömmar och hänförde denna effekt till en hämning av proteinkinasa A (PKA).

Rosenspire et al. (1998) fann att 0,13 μM HgCl_2 ökade fosforyleringen av tyrosine i proteiner från B-cell-lymfomaceller från mus. Samma forskargrupp (Mattingly et al. 2001) rapporterade att 0,6 μM HgCl_2 hämmar T-cellreceptor-medierad aktivering av RAS hos Jurkatceller, som är en human T-cell linje. Königsberg et al. (2001) studerade effekten av 0,5 μM på mitokondriefunktionen hos en fetal levercellslinje. De fann ultrastrukturella förändringar av mitokondrierna. De cellrespiratoriska funktionerna var fortsatt intakta, men de fann att förändringen medfört en frikoppling från signallänkar i cellen.

Nervcellernas cytoskelett

Kvicksilver hämmar utveckling av och bryter ner cytoskelettstrukturer i nervceller. Detta visade Pendergrass et al. (1997) när de lät råttor inhalera kvicksilverånga under 14 dagar. Vid ca 0,35 $\mu\text{g/g}$ kvicksilver i hjärnvävnaden hämmades bindningen av GTP till tubulin, vilket är en nödvändig process för polymerisering av tubulin, som i sin tur är en viktig komponent i cytoskelettet.

Samma forskargrupp, Leong et al. (2001), tillsatte HgCl_2 till kulturer av neuron från en snigel med växande nervgroddar. De kunde visa att halter HgCl_2 under och nära 0,1 μM hämmar tillväxt av nervgroddar och också framkallar retrograd nedbrytning av cytoskelettet i nervceller.

Apoptos i nervvävnad

Monnet-Tschudi (1998) studerade förekomsten av apoptos (programmerad naturlig celldöd) i kulturer av fetal råttjärna. Hon fann att en halt av 1 nM av HgCl_2 accelerar den spontana apoptosen i omogna kulturer. Tusen gånger högre halt av metylkvicksilver krävdes för samma effekt. I mera differentierade kulturer utan spontan apoptos sågs ingen effekt. En stor del av apoptotiska celler var astrocyter.

Retinala pigmentepitelceller

Toimela och Tähti (2001) studerade effekten av HgCl₂ på retinala pigmentepitelceller i kultur från gris och från en human cellinje. De observerade att 0,1 µM kvicksilver hämmade glutamatupptaget med ca 25 procent. De tolkade denna effekt som beroende på en hämning av proteinkinas C (PKC).

3.2 Nervsystemet

Kunskaper om mekanismerna för kvicksilverångas neurotoxiska effekter är mycket svaga. Kanske är det en konsekvens av detta som gör att vi saknar specifika indicier på rubbningar framkallade av kvicksilverånga.

Djurexperimentella data

Vid exponering för kvicksilverånga av råttor (Warfvinge et al. 1992), mus (Warfvinge 1995) och apa (Warfvinge et al. 1994; Warfvinge 2000) ansamlades kvicksilver i hjärna och ryggmärg. Ofta var kvicksilver lokaliserat till neuron och särskilt till motoriska neuron och astroglia-celler. Vid toxisk exponering uppkommer förlust av purkinjeceller och kornceller i lillhjärnans bark hos råttor (Sörensen et al. 2000). Huruvida liknade förändringar uppkommer i andra delar av hjärnan har ännu inte undersökts med moderna metoder. Även myelinskidor i dorsala nervrötter uppvisar förändringar (Schionning et al. 1998).

Akkumulering i näthinnan

Ögats näthinna ackumulerar kvicksilver vid exponering för kvicksilverånga. Kvicksilver stannar kvar i näthinnan under mycket lång tid ofta i årtal. Ansamling av kvicksilver ses hos apor i näthinnans inre del i pigmentceller och kapillärväggar (Warfvinge and Bruun 2000).

Hjärnans utveckling och toxikokinetik hos foster och moder.

Publikationer som belyser kvicksilverångans effekt på fosterutvecklingen är få under denna 5-årsperiod. Det saknas helt studier som belyser effekten på den växande hjärnan och på den övriga fosterutvecklingen. Enligt uppgift pågår dock flera stora epidemiologiska studier i USA.

En tysk prospektiv studie har gjorts på 3946 gravida kvinnor, som intervjuades beträffande exponeringar på sina arbetsplatser. Mödrar som exponerats för kvicksilver eller kvicksilverföreningar visade en signifikant ökad risk att föda små barn i förhållande till graviditetslängden (Seidler et al. 1999). Emellertid var exponeringskriterierna tveksamma. De innebär att även annan exponering för kemiska substanser förekom. En chanssignifikans kan heller inte uteslutas.

Studier av toxikokinetiken för kvicksilver hos människa, även under graviditet och amning, har gjorts av svenska forskare. Dessa studier bekräftar den bild vi tidigare fått genom djurförsök och har tillfört kvantitativ information. Moderns amalgamfyllningar återspeglas i halten oorganiskt kvicksilver i placentan (Ask et al. 2002), i navelsträngsblod, i bröstmjölks (Vahter et al. 2000) och i fostervatten (Luglie et al. 2000).

Slutsatsen från tillgänglig information är att kvicksilverhalten i bröstmjölks inte är någon betydelsefull källa till barnets kvicksilverexponering (Oskarsson et al. 1996; Drexler & Schaller 1998).

Amalgamsanering innebär en ca 30-procentig ökning av plasmanivåerna av oorganiskt kvicksilver. Efter en snabb nedgångsfas minskar plasmanivån med en halveringstid omkring 46 dagar (Sandborgh-Englund G 1998).

Neuropsykologiska tester

Hos yrkesexponerade arbetare har man kliniskt kunnat påvisa förändringar i av synstimulering framkallade hjärnpotentialer och förändringar i ledningshastighet hos perifera sensoriska nervtrådar. Resultatet tyder på att såväl centrala nervsystemet (CNS) som perifera nervsystemet (PNS) påverkas. Dessa effekter uppkommer vid relativt höga exponeringsnivåer (Urban et al. 1999). Vid lägre exponeringsnivåer uppkommer störningar på kognitiva, sensoriska och motoriska funktioner. Även sinnesstämningen kan förändras. Dessa förändringar har kvantifierats med hjälp av neuropsykologiska testbatterier.

Vid en kvicksilverexponering som framkallades av en arbetsuppgift exponerades 13 män med medelåldern 45 år för kvicksilverånga under 2 till 4 veckor. Efter avslutad exponering hade männen i medeltal en kvicksilverhalt på 48 µg/l i blod (vilket motsvarar ca 150 µg/g kreatinin), som varierade mellan 21–84 µg/l. Ett år efter avslutad exponering undersöktes samtliga med ett neuropsykologiskt testbatteri och jämfördes med en kontrollgrupp med 13 oexponerade arbetare.

I jämförelse med kontrollgruppen uppvisade den exponerade gruppen kognitiva tillkortakommanden vad avsåg motorisk koordination, snabb hantering av information med och utan motoriskt inslag, verbal förmåga, verbalt minne, visuell problemlösning och uppfattningsförmåga. De exponerade männen hade också flera emotionella problem såsom ökat fokus på kroppsliga funktioner, depression, ångest och ökad social tillbakadragenhet (Haut et al. 1999).

Med hjälp av neuropsykologiska testbatterier har ett flertal studier på populationer, som är yrkesexponerade för kvicksilverånga genomförts. Studierna har i huvudsak haft två syften. Dels att finna den lägsta

exponeringsnivån som ger upphov till påvisbara hälsoeffekter och dels att utröna i vilken mån uppkomna hälsoeffekter är reversibla om exponeringen avbryts.

I början av 2002 publicerades en metaanalys av 44 epidemiologiska studier av populationer som är yrkesexponerade för kvicksilverånga. Tolv av dessa studier inkluderades i analysen, vilken omfattade 686 exponerade personer och 579 kontroller. I nio neuropsykologiska prestationsparametrar fann man statistiskt signifikanta skillnader mellan exponerade och kontroller med ett dos-responssamband vid en exponering motsvarande 18-34 µg Hg/l urin (Meyer-Baron et al. 2002).

I en italiensk multicenterstudie av 122 arbetare exponerade för kvicksilverånga och 196 kontroller fann man en statistiskt signifikant minskning av motorisk prestation samt en signifikant minskning av prolaktinhalten i blod med ett dos-responssamband. Medelutsöndringen av kvicksilver i urin var 10,4±6,9 µg/l för de exponerade och 1,9±2,8 µg/l för kontroller (Lucchini et al. 2002).

Kvarstående effekter av kvicksilverexponering

I en amerikansk undersökning har man studerat hur reversibla de symtom är som orsakats av exponering för kvicksilverånga. Undersökningen omfattade 205 arbetare med medelåldern 71 år. 104 av dessa arbetare hade för mer än 19 år sedan varit kraftigt exponerade med kvicksilverutsöndring på mer än 600 µg /l urin. Övriga arbetare var oexponerade. Ledningshastigheter i perifera nerver korrelerade signifikant med kumulerad kvicksilverexponering, vilket tyder på kvarstående perifer neuropati. Även den motoriska koordinationsförmågan var statistiskt signifikant nedsatt med ett dos-responssamband (Letz et al. 2000).

I en norsk undersökning av 75 kloralkali-arbetare jämförda med 52 kontroller fann man 12 år efter avslutad exponering en dosrelaterad effekt på förmågan till uppmärksamhet och visuell-motorisk förmåga. Exponeringen för kvicksilver var väsentligt lägre än i den amerikanska kohorten. I medeltal var kvicksilverutsöndringen omkring 100 µg/l urin under arbetsperioden för de norska arbetarna. (Mathiesen et al. 1999).

Alzheimers demens

Frågan om kvicksilverexponering från amalgam kan framkalla Alzheimers demens (AD) har kommit upp. Det beror på att man i in-vitro-studier funnit effekter av oorganiskt kvicksilver på nervvävnad som visar likhet med vad man ser vid Alzheimers demens.

I en studie med 68 Alzheimersfall och 33 kontroller upptäcktes ingen signifikant skillnad mellan fall och kontroller vad avser kvicksilverhalter i hjärnans olika

delar. Det fanns inte heller någon skillnad när det gällde förekomst av amalgamfyllningar (Saxe et al. 1999).

I en annan studie jämfördes kvicksilverhalter i blod mellan 33 Alzheimers-patienter med en grupp på 45 patienter med depression samt en grupp med 65 patienter med varierande icke-psykiatrisk sjukdom. Kviksilverhalterna var mer än dubbelt så höga hos Alzheimerspatienter jämfört med bägge kontrollgrupperna. Inget samband förelåg emellertid mellan förhöjda kvicksilverhalter och förekomst av amalgamfyllningar (Hock et al. 1998).

3.3 Immunsystemet och blodceller

Djurexperimentella data.

Betydande forskningsinsatser har gjorts under den senaste 5-årsperioden för att klarlägga mekanismerna bakom kvicksilvers framkallande av autoimmuna reaktioner hos känsliga rått- och musstammar. Dessa studier har väsentligt ökat våra kunskaper, men har ändå inte kunnat klarlägga detta komplexa fenomen.

Kviksilvrets effekter på immunsystemet styrs av genotyp, kvicksilverdos och immunsystemets status. Reaktionen på kvicksilver varierar mellan olika inavlade stammar och mellan arter. Intensiteten av reaktionen ökar med dosen kvicksilver samtidigt som det synes finnas en doströskel under vilken ingen reaktion kan framkallas (Nielsen and Hultman 1999). Även hos kvicksilverkänsliga stammar klingar reaktionerna av efter en tids exponering. (Roether et al. 2002).

Om kvicksilverkänsliga nyfödda råttor injiceras med HgCl_2 uppkommer resistens mot kvicksilver. Det tyder på att systemet kan motverka kvicksilvrets stimulering (Field et al. 2000).

Amalgamfyllningar i tänderna hos kvicksilverkänsliga råttor ger en tillräckligt hög kvicksilverexponering för att framkalla ett autoimmunt syndrom med ökning av immunglobuliner i plasma och deposition av immunkomplex i njurarna (Hultman et al. 1998).

Kviksilver kan i djurförsök modifiera immunsystemets funktion vid olika sjukdomstillstånd. Möss behandlade med injektioner av subtoxiska doser av HgCl_2 har ett försämrat försvar mot leishmaniasisangrepp jämfört med obehandlade djur (Bagenstose et al. 2001).

Både kvicksilverkänsliga och kvicksilverresistenta möss visar nedsatt försvar mot malariaprotzoer efter injektioner av subtoxiska doser av HgCl_2 (Silbergeld et al. 2000). Hos möss med genetiskt betingad tendens att utveckla det

autoimmuna syndromet SLE accelereras utveckling av sjukdomen om kvicksilver injiceras i subtoxiska doser (Pollard et al, 2001). Hos möss med genetiskt betingad tendens till diabetes (NOD-möss) hämmas utvecklingen av diabetes vid injektion av subtoxiska doser av HgCl₂ (Brenden et al. 2001).

Lichen

En inte så ovanlig biverkan från amalgamfyllningar är oral lichen. Larsson (1998), beskriver en ansamling av kvicksilver i den påverkade vävnaden samt en ansamling av dendritiska celler. Little et al. (2001) visade att kultur av humana orala keratocyter vid exponering för subtoxisk koncentration av HgCl₂ (10 µM) uttrycker ICAM-1, som i sin tur framkallar T-cellbindning, frisättning av TNF-α och interleukin-8 samt nedreglering av interleukin-1α. Därmed åstadkoms en aktivering av immunsystemet, vilket inte ses i försök med kutana keratocyter.

Yrkesexponering

Effekter av yrkesmässig exponering för kvicksilverånga på immunsystemet har studerats i flera undersökningar på populationer av arbetare. De har exponerats för kvicksilvernivåer under och omkring tröskelvärdet för tillåten exponering, vilket motsvarar en urinutsöndring av kvicksilver på ca 50 µg /g kreatinin. Resultaten har sammanfattats av Moszczynski (1999). I dessa har det rapporterats statistiskt signifikanta avvikelser i antal cellelement, cytokinhalter och immunglobulinhalter hos exponerade arbetare. Fynden är emellertid motsägelsefulla. Såväl stimulerande som hämmande effekter förekommer.

I ytterligare en studie exponerades 20 arbetare för kvicksilverånga med en medelutsöndring av kvicksilver i urin på 45 µg /l. Från den studien rapporterades att antalet CD4 + CD45RA + och totala antalet CD4 + T-lymfocyter var signifikant lägre jämfört med kontrollerna. Man fann också att antalet CD57 + CD16 + NK- celler var negativt korrelerade till kvicksilverhalten i urin (Park et al. 2000).

En annan grupp med 19 arbetare exponerades för kvicksilverånga med en medelutsöndring av kvicksilver i urin på $9,7 \pm 5,5$ µg/l. I den gruppen fann Vimercati et al. (2001) en omvänd korrelation mellan kvicksilver i urin och antal CD13+ CD15+leukocyter och NK-celler. Man fann också en nedsatt förmåga till kemotaxis hos polymorfonukleära leukocyter. Loftenius et al. (1998) studerade effekten av amalgamsanering på mononukleära lymfocyter från 10 patienter. De fann ingen statistiskt signifikant förändring i antal cellslag. Dock fann de en stegring av IL-6 i plasma efter 48 timmar. Kvicksilverhalten i plasma ökade med ca 10 procent.

Hos 47 kloralkaliarbetare med en kvicksilverexponering motsvarande 5,9 nmol/mmol kreatinin observerades en stegring av autoantikroppar mot

myeloperoxidas och proteinas 3. Den stegringen var korrelerad till kvicksilverhalten i urin (Ellingsen et al. 2000a).

Sänkta enzymaktiviteter i erythrocyter

Zabinski et al. (2000) rapporterade att enzymaktiviteten för flera enzymer i erythrocyter, G-6PD, AchE, GR och SOD, var signifikant sänkt hos en grupp bestående av 46 kloralkaliarbetare med en kvicksilverhalt i urin på 77 µg/l. Bulat et al. (1998) observerade reducerad aktivitet för GPx och SOD i erythrocyter för en grupp bestående av 42 kloralkaliarbetare med en urinutsöndring på $23,2 \pm 11,3$ nmol/mmol kreatinin.

I en grupp på 16 arbetare exponerade för kvicksilverånga observerades reducerade nivåer av glutathion och stegrad katalasaktivitet i röda blodkroppar. Medelutsöndringen av kvicksilver i urin var $18,5 \pm 8,8$ µg/l i denna grupp (Queiroz et al. 1998).

Autoimmuna sjukdomar

Kvicksilvrets tendens att inducera autoimmunitet ger anledning att misstänka att kvicksilver skulle kunna öka risken för autoimmuna sjukdomar som exempelvis multiple scleros (MS). I en kanadensisk fall-referensstudie testades denna hypotes (Bangsi et al. 1998). Undersökningen omfattade 143 MS-patienter och 128 kontroller. Resultatet av undersökning gav inte något stöd för hypotesen. Visserligen hade personer med mer än 15 fyllningar en överrisk på 2,57 gånger att få MS jämfört med personer utan fyllningar, men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Liknande resultat erhöles i en italiensk undersökning som omfattade 132 MS-patienter och 423 kontroller (Casetta et al. 2001). En engelsk undersökning av 39 kvinnliga MS-patienter och 62 matchade kontroller visade en signifikant korrelation mellan omfattningen av karies och risken för MS. Man kunde dock inte hitta någon signifikant skillnad i antal amalgamfyllningar mellan fall och kontroller (McGrother et al. 1999)

Kvicksilver- och antibiotikaresistenta bakterier

Resultat från experimentella studier har väckt misstankar om att frisättning av kvicksilver i munhålan skulle kunna skapa en kvicksilverresistent bakterieflora och därmed också antibiotikaresistens. I flera undersökningar på människa har denna misstanke inte funnit stöd. I en engelsk undersökning på 83 barn där hälften av barnen hade amalgamfyllningar och andra hälften saknade sådana, fann man inga skillnader i prevalens av kvicksilverresistenta eller antibiotikaresistenta bakterier (Pike et al. 2002).

3.4 Njurar

Förståelsen av mekanismerna för njurens upptag och utsöndring av kvicksilver har påtagligt förbättrats. Mycket tack vare nya molekylärbiologiska metoder. Kunskapsläget har sammanfattats i en artikel i *Pharmacological Reviews* (Zalups 2000).

I en tvärsnittundersökning i Skottland jämfördes 180 tandläkare med 180 akademiker från skotska universitet. Man fann att njursjukdom var 10 gånger vanligare hos tandläkare (6,5 %) än hos kontroller. Utsöndringen av kvicksilver i urin bland tandläkare var i medeltal 2,58 nmol/mmol kreatinin (Ritchie et al. 2002).

Hos 47 kloralkaliarbetare med en kvicksilverhalt i urin på i medeltal 5,9 nmol/mmol kreatinin mätte man utsöndring av N-acetyl- β -D-glucosaminidas (NAG). Resultatet visade att hos dem med en kvicksilverutsöndring som översteg medelvärdet för gruppen var utsöndringen av NAG förhöjt (Ellingsen et al. 2000 a).

3.5 Thyroidea och muskelatrofi

Ellingsen et al. (2000b) rapporterade att de funnit störd thyroideafunktion hos en grupp på 47 kloralkaliarbetare som jämförts med 47 kontroller. De exponerade hade en statistisk signifikant ökning av reverse T3 (rT_3), en ökning som var dosrelaterad. Kvicksilverhalten i urin var i medeltal 5,9 nmol/mmol kreatinin och varierade mellan 1,1-16,8 nmol/mmol kreatinin.

Atrofi och kapillärskador i lårmuskel observerades hos 5 av 6 personer som arbetar inom tandvården och som hade en urinutsöndring av kvicksilver på 13 – 67 μ g/l vid biopsitillfället. Förändringarna kan enligt författarna vara orsakade av kvicksilvrets effekt på nervsystemet eller på kapillärer. Det skulle också kunna vara en direkt effekt på muskelfibrerna (Nadorfy-Lopez et al. 2000).

3.6 Testiklar

Kvicksilver ackumuleras i testiklarna vid exponering för kvicksilverånga och elimineras mycket långsamt. Daglig tillförsel till möss av $HgCl_2$ i en dos som inte påverkade kroppsvikten, orsakade sänkt spermieantal, förändrad spermimorfologi och sänkt fertilitet. Effekten kunde motverkas med tillförsel av E-vitamin (Rao and Sharma 2001).

Monsees et al. (2000) studerade in vitro effekten av $HgCl_2$ på sertoliceller från råtta. De observerade att halter under 1 μ M av $HgCl_2$ kraftigt sänkte inhibinproduktionen. Kliniska observationer har framkallat misstankar om

samband mellan acrodyni (Pink disease) och epididymisblockering (de Kretser et al. 1998).

3.7 Polymorfism

Under 5-årsperioden har det publicerats ett flertal fallbeskrivningar med akuta kvicksilverexponeringar med halter som oftast väl överskrider vad man kan förvänta sig från amalgam. Fallbeskrivningarna har publicerats för att symtomen är oväntade. Kvicksilverhalterna är dokumenterade med urin- och blodvärden och symtomen har gått tillbaka när exponeringen upphört. Därmed råder det ingen tvekan om att de höga kvicksilverhalterna verkligen orsakat symtomen.

De symtom som förekommit, förutom oral lichen ibland kombinerat med ansiktsexantem, är en rad hudsyndrom såsom systemisk kontaktdermatit (baboon syndrome) (Alegre et al. 2000; Bartolome et al. 2000). Tre fall av nummular dermatit, som botats med amalgamsanering, beskrivs av Adachi et al. (2000) och Pigatto et al. (2002). Britschgi och Pichler (2000) hävdar i en reviewartikel att kvicksilver kan framkalla akut generell exantemisk pustulos. I en annan review-artikel sammanfattar Boyd et al. (2000) erfarenheter av kvicksilverframkallade hudsjukdomar .

I en artikel beskrivs en 5-årig pojke, som efter kraftig kvicksilverexponering utvecklar tics, omfattande blinkningar, huvudvridningar och axelryckningar som enda symtom (Li et al. 2000).

Det har också beskrivits flera fall av phaeochromocytomliknande symtomatologi hos barn med hypertoni och ökad katecholaminutsöndring, som orsakats av kvicksilverexponering (Laurans et al. 2001; Torres et al. 2000; Wössmann et al. 1999; Kosan et al. 2001). En 48-årig man utvecklade bilden av svår akut polyartrit (Karatas et al. 2002) till följd av kraftig kvicksilverexponering. Dalén (2000), beskriver ett historiskt fall med symtomatologi som tyder på gastroenteral påverkan.

Refererade fall ger en bild av uttalad polymorfism i reaktionssättet mot kvicksilverexponering. Slutsatsen är att den kliniska bilden vid exponering för kvicksilverånga kan variera mycket.

3.8 Könsskillnader

Den kunskap om dos-responssamband för exponering för kvicksilverånga och oorganiska kvicksilverföreningar härrör i huvudsak från epidemiologiska studier på yrkesexponerade populationer. Till övervägande del har det varit män som studerats.

För att kunna generalisera till hela befolkningen måste man förutsätta, att känsligheten för kvicksilver är lika fördelad. Det finns grundad anledning att ifrågasätta stödet för ett sådant antagande. Djurexperimentella data ger en blandad bild, men de ger inte heller stöd för att känsligheten för kvicksilver är lika för män och kvinnor.

En studie gjordes på 30 Sprague-Dawley-råttor, som fick en daglig dos HgCl_2 via magsond i doser från 0 – 10 mg/kg. Råttorna avlivades efter 14 dagar. Man studerade distribution och upptag av kvicksilver. Ingen signifikant skillnad framträdde mellan könen avseende tecken på toxicitet eller halt av kvicksilver i olika organ.

Tidigare studier på råttor och möss har visat skillnader i njurens upptag av kvicksilver mellan könen, men i divergerande riktning (Khan et al. 2001). Hos möss som fått HgCl_2 -injektioner intraperitonealt motsvarande 0,5 mg/kg eller exponerats för kvicksilverånga i låg dos påvisades skillnader mellan könen. Med autometallografi påvisades upptag av kvicksilver i motorneuron i större utsträckning hos honor än hos hannar. Man fann också att hannarna ackumulerade mer kvicksilver i njurarna än vad honorna gjorde (Pamphlett et al. 1997; Pamphlett and Coote 1998).

Hultman och Nielsen (2001) studerade betydelsen av dos, kön och genuppsättning på två musstammar. De fann att samma dos gav kvantitativa skillnader i kvicksilverupptag både mellan de två stammarna och mellan könen. Detta tyder på skillnader i toxikokinetik mellan kön och stammar. De fann också att den koncentration av kvicksilver i vävnaden som krävs för att en autoimmun reaktion skall induceras varierade mellan stammar och kön. Det tyder på att känsligheten för kvicksilver varierar mellan stammar och kön.

Data från människa är anmärkningsvärt fåtaliga. En studie har gjorts där man undersökte variationen av njurarnas kvicksilverutsöndring över dygnet. Man fann inte någon påvisbar dygnsvariation hos män, men en signifikant sådan hos kvinnor (Woods et al. 1998).

Barregård et al. (1999) bestämde kvicksilverhalten i provbiopsier från 36 njurar donerade för transplantation, hälften från män och hälften från kvinnor. Kvicksilverkoncentrationen i njurarna var statistiskt signifikant högre hos kvinnor än hos män. Ovan beskrevs att TAA i saliv signifikant negativt korrelerar till kvicksilverhalten i saliv hos kvinnor men ej hos män.

3.9 Förekomst av biverkningar

Biverkan är ett kliniskt farmakologiskt begrepp som avser icke avsedda effekter utöver den terapeutiska verkan. Inom toxikologin talar man om särskilt känsliga populationer, som har ett dos-responssamband och/eller ett reaktionssätt som signifikant avviker från huvuddelen av populationen. Sådana avvikande populationer kan vara betingade av genetiska skillnader, av ålders- och könsskillnader eller av sjukdomstillstånd.

Den omständigheten att någon uppfattar sig som sjuk av amalgamfyllningar kan bero på olika saker. Det kan bero på att personen upplever ett samband mellan symtomen och munhålan eller att symtomen har ett samband med tandläkarmanipulationer. Alternativt kan amalgam upplevas som en förklaring till sjukdomskänsla av annan genes om man letar efter en trovärdig förklaring. Forskning har utförts för att finna metoder att skilja på dessa förklaringsalternativ.

Kliniska undersökningar

I en sammanställning av drygt 400 patienter remitterade till Huddinge sjukhus med misstanke om amalgamrelaterat tillstånd anser författarna att ca 30 procent av fallen kunde härledas till andra diagnoser än amalgampåverkan. Det var exempelvis hjärtsjukdom, kronisk kollagenos, neurologisk sjukdom och cancer som man menade kunde förklara patienternas tillstånd. I övriga fall spekulerade man över orsakerna och konstaterade att sammanställningen inte stödde hypotesen att amalgam bidragit till patienternas sjukdomstillstånd. Argumentet för detta var att inget samband mellan symptom och ökade kvicksilverhalter i blod eller i urin kunde påvisas (Langworth et al. 2002).

Undersökningen stöder hypotesen att inte alla som tror sig vara amalgamsjuka är det, men den utesluter inte att en del fall kan tillskrivas amalgampåverkan. Bland detta arbetes nämnda diagnoser finns thyroideafunktionsstörning, oral lichen, njursjukdom, trötthet, yrhet, tendens till somatisering, depression och ångest, vilka alla är symptom som kan sättas i samband med kvicksilverexponering.

En Schweizisk tandläkare följde upp 75 av 90 patienter som han behandlat med amalgamsanering enligt patienternas egen önskan. Samtliga patienter hade psykoneurologiska symptom eller muskel- och ledsmärtor av varierande slag. 68 procent av patienterna upplevde sig som mycket bättre vid de årliga kontrollerna efter saneringen. Ytterligare 12 procent mådde bättre, 9 procent blev något bättre, 7 procent var oförändrade och 1 av patienterna försämrades efter saneringen (Engel 1998).

I en liknande svensk enkätundersökning, som bestod av 445 patienter till en tandläkare, avlägsnades patienternas amalgamfyllningar på grund av långvariga oförklarade besvär. Här fann man att 80 procent av de patienter som blivit sanerade hade blivit bra eller bättre. 11 procent var oförändrade och 9 procent hade blivit sämre eller var tveksamma. Mer än hälften av patienterna uppgav att de fått symtom i samband med borttagande av fyllningar. Symtomen debuterade ofta efter några dagar och varade vanligen ca en vecka (Strömberg and Langworth 1998).

Provokationstest

En studie gjordes i form av provokationstest. Man började med att annonsera i dagspressen efter amalgamsjuka personer. Av de personer som anmält intresse testades 39 genom att de fick inandas gas via ett munstycke under 5 eller 10 min. Gasen växlades blint från gång till gång mellan ren luft och kvicksilverhaltig luft. Kviksilverhalten varierade mellan 25 –200 µg/m³. Exponeringarna skedde med 2-3 veckors intervall. Varje patient fick efter varje exponering registrera sina symtom. Hos 2 personer visade resultatet entydigt kvicksilverkänslighet och hos ytterligare 2 misstänkt känslighet, dock ej med statistiskt signifikant resultat (Strömberg et al. 1999). Undersökningen synes mycket belysande. Provokationsdosen motsvarade, när den var som störst, den dagliga exponeringsdosen för en amalgambärare eller cirka en hundradel av den tillåtna dagliga dosen för en industriarbetare. Det är möjligt att en något högre exponeringsdos hade varit mer optimalt diskriminerande.

Allergidiagnostik med epikutantester (lapptest) kan förutom hudreaktioner ibland framkalla systemeffekter med symtom som huvudvärk, yrsel, trötthet och allmän sjukdomskänsla (Kunkeler et al. 2000; Inerot och Möller 2000). En grupp av 65 patienter, som alla hade reagerat med intensifierade subjektiva symtom i samband med amalgamsanering, utsattes för ett provokationsförsök genom lapptest.

Testen utfördes blint med en koncentration av ungefär 10 µg metalliskt kvicksilver, 4 µg fenyلكviksilveracetat respektive kvicksilverfria substanser. I en vecka efter hudapplikationen fick patienterna föra dagbok enligt ett frågeformulär över sina symtom. Några reagerade med ökade symtom på kvicksilverhaltiga substanser och betecknades som kvicksilverintoleranta. De som inte reagerade betecknades som kvicksilvertoleranta (Marcusson 1996).

Neutrofiler från 14 intoleranta, 14 toleranta och 14 kontroller testades. Cellerna exponerades för HgCl₂ och jämfördes avseende frisättning av superoxid. En statistiskt signifikant skillnad mellan toleranta och intoleranta patienter observerades. Det fanns en korrelation mellan aktiviteten av superoxiddismutas

(SOD) i lymfocyter och symtomscoren liksom mellan superoxidbildning och symtomscore för de kvicksilverexponerade patienterna (Marcusson et al. 2000).

4. Riskanalys – definition av tre nya risker

Inte sällan genererar framsteg i forskningen flera frågor än de som besvaras. Sedan 1997 har det framkommit tre nya hälsorisker, som man med skälig misstanke skulle kunna tänka sig att kvicksilver från amalgam kan ge upphov till. Dessa risker är påverkan på ögats näthinna, påverkan på testikelfunktionen och påverkan på thyroideafunktionen.

Misstanken om effekt på näthinnan grundar sig i huvudsak på att kvicksilver ackumuleras i näthinnan med en långvarig retention särskilt i pigmentepitelet. Om denna kvicksilveransamling kan bidra till uppkomst av degenerativa förändringar, som näthinneavlossning eller maculadegeneration, kan inte bedömas utan ytterligare forskning.

Även i testiklarna sker en ackumulering av kvicksilver med långvarig retention vid exponering för oorganiskt kvicksilver. Kliniska observationer och experimentella studier bekräftar att funktionsstörningar kan uppkomma vid exponering för kvicksilver. Information om dos-respons samband saknas emellertid varför risken från amalgam för närvarande inte kan bedömas.

Kvicksilver ackumuleras i thyroidea vid exponering för kvicksilverånga. Detta kan ha samband med observerade störningar i dejodering av T_4 . Även i detta fall är tillgänglig information inte tillräcklig, för att kunna bedöma ifall det finns risk för att amalgam kan framkalla thyroideasjukdom.

Vetenskapligt stöd för påverkan vid låga halter

Riskanalysen från 1997 utgick från att den lägsta exponeringsnivån som ger upphov till påvisbara störningar i nervsystemet representeras av en urinutskötsel av kvicksilver på omkring 50 µg/l. Senare forskningsresultat har visat, att påverkan uppträder vid väsentligt lägre exponeringsnivåer. Det finns vetenskapligt stöd för påverkan vid kvicksilverhalter i urin på omkring 25 µg/l och även vid lägre nivåer.

I en tvärsnittsstudie på 49 tandläkare och tandsköterskor mätte man kvicksilverutsöndringen i urin före och 6 timmar efter tillförsel av den kvicksilverchelaterande substansen natrium-2,3-dimercaptopropan-1-sulfonat (DMPS) (Echeverria et al. 1998). Före chelering var kvicksilverhalten i urin i medeltal 0,95 µg/l och efter 6 timmar var den 9 µg/l. Den statistiska analysen visade över hela dosintervallet signifikant korrelation mellan dos mätt som

utsöndring efter chelering och summan av subjektiva symtom. En omvänd korrelation fanns mellan utsöndring efter chelering och resultat vid testning av motorisk funktion.

Dos-responsekurvan för denna grupp tandvårdspersonal omfattar ungefär samma dosintervall som gäller för amalgambärare. Det är emellertid oklart i vilken utsträckning kvicksilverhalten i urin före chelering är representativt för exponering längre tillbaka i tiden. Det kan inte uteslutas att tandvårdspersonalens exponering kan ha varit högre längre tillbaka i tiden.

I den skotska studien som refererats ovan (Ritchie et al, 2002) jämfördes 180 tandläkare med lika många kontroller av universitetsanställd personal. Kvicksilverutsöndringen i urin var i medeltal 4 ggr större hos tandläkarna än hos kontroller och 5 ggr större än hos tandvårdspersonalen ovan före chelering. Tandläkarna visade statistiskt signifikant oftare minnesstörningar och försämrad psykomotorisk funktion än kontrollerna. Dessa förändringar var emellertid inte korrelerade till kvicksilverutsöndringen i urin.

En svensk prospektiv tvärsnittsstudie genomfördes på 1462 kvinnor i åldern 38-60 år med uppföljning efter 5 år. I den fann man ingen korrelation mellan symtom och exponering för kvicksilver från amalgam (Ahlqwist et al. 1999). Exponeringsmättet var kvicksilverhalt i serum och effektmättet var svar på en enkät avseende symtom.

Den statistiska känsligheten är mycket större i denna svenska studie men effektmättet är mindre känsligt och dosmättet mindre specifikt i jämförelse med cheleringsstudien. Emellertid bör det understrykas att de effekter som här avses är subkliniska effekter, dvs. observerade funktionsstörningar och symtom faller inom den normala variationen inom populationen. Effekter kan därför endast påvisas på gruppnivå.

Det får i nuläget anses oklart men ej uteslutet att subkliniska psykomotoriska funktionsstörningar orsakade av kvicksilver kan påvisas på gruppnivå vid medeleveringsnivån för amalgambärare.

Påverkan på fosterutvecklingen

Risk för påverkan på fosterutvecklingen påpekades i 1997 års riskanalys. Detta motsägs inte av nyare resultat som kan tyda på ökad risk för kvinnor, som exponeras för kvicksilver i sitt yrke, att föda barn som är små i förhållande till graviditetslängden. Därtill kommer djurförsök, som tyder på att en förväntad effekt vid exponering för låga doser av kvicksilverånga är en hämning av hjärnans utveckling. Resultatet av denna hämning är i dessa försök sänkt kognitiv och motorisk förmåga. Sådan hämning av hjärnans utveckling faller inom den normala variationen i populationen.

Dessa effekter i djurförsök liknar dem man ser efter exponering för metylkvicksilver. Dosen kvicksilver som ger effekt har dock varit ca 10 gånger lägre jämfört med den dos kvicksilver som ger effekt vid exponering för metylkvicksilver. Det är endast genom epidemiologiska studier, som använder sig av neuropsykiska testbatterier och eventuellt neurofysiologiska undersökningsmetoder, som man kan påvisa dessa effekter.

Risken för hämning av hjärnans utveckling under fosterstadiet och tidiga barnår är uppenbar. Denna risk utgör en kontraindikation för amalgamfyllningar hos barn och kvinnor i fertil ålder till dess en kvantifiering av risken ger anledning till annan bedömning.

Påverkan på immunsystemet

De kliniska studierna av kvicksilverångans påverkan på immunsystemet visar entydigt att effekter kan påvisas ned till dosnivåer som motsvarar exponering för amalgam. Den kliniska betydelsen av dessa effekter är däremot oklar. De djur-experimentella observationerna belägger att genetik och kön har betydelse för reaktionssätt och reaktionsintensitet.

Publicerade undersökningar av sambandet mellan amalgam och multiple scleros har begränsad känslighet men synes utesluta, att amalgam är en betydande etiologisk faktor för utveckling av MS. Tillgänglig klinisk information ger ingen vägledning om kvicksilver från amalgam kan påverka förloppet av MS-sjukdomen.

Experimentella data ger anledning att fråga sig om det kan vara motiverat att amalgamsanera vid autoimmuna sjukdomar. Något generellt svar på denna fråga kan inte ges utan får i dagsläget övervägas i varje enskilt fall. Det synes emellertid angeläget att klinikerna har denna faktor i åtanke. Detsamma gäller parasitära sjukdomar som t.ex. malaria.

Risk för njursjukdom

Under 5-årsperioden har ytterligare en undersökning framkommit, som visar en överrisk för dem som är yrkesexponerade för kvicksilver att utveckla njursjukdom. Denna observation gjordes på en grupp av tämligen lågexponerade tandläkare. Undersökningen bekräftar tidigare undersökningar.

Frågan är om detta är en effekt orsakad enbart av kvicksilverexponering eller om det är resultat av en kombination av faktorer. Det synes angeläget att nefrologerna ägnar frågan uppmärksamhet.

Skillnad i känslighet mellan individer

Det finns starka indikationer på en könsskillnad vad avser kvicksilvermetabolism i djurexperimentella data och i kliniska observationer. Vi saknar helt information om vad detta kan innebära i form av skillnader i känslighet för kvicksilverexponering. Det är en fundamental brist som invalidiserar varje riskanalys.

De ovan refererade fallen av akut eller subakut kvicksilverförgiftning illustrerar en uttalad polymorfism i symtombilden. Det tyder på att den toxiska verkan för kvicksilver har flera mål, vilket sannolikt bidrar till att känsligheten varierar mellan individer. Detta är inte förvånande med tanke på kvicksilveratomens omnipotens i cellens biokemiska dynamik. Av genetiska skäl kan särskilt känsliga grupper i populationen förväntas ha en lika stor polymorfism i reaktionssättet på amalgam.

Rent teoretiskt är det med till visshet gränsande sannolikhet säkert att individer med genetiskt betingad avvikande känslighet för kvicksilver existerar. Ovan refererade kliniska observationer stöder denna slutsats. Diagnostiken utgör ett problem som kräver fortsatt forskning. Det förefaller i nuläget att den gyllene diagnostiska standarden är blind provokation med realistiska koncentrationer av kvicksilverånga. Metoden är emellertid för omständlig, tidskrävande och kostsam för att kunna tjäna som rutinmetod på kliniken.

Den mest sannolika biverkan av amalgam synes vara immunsystemmedierad reaktion. Detta utesluter inte möjligheten av en genetiskt betingad hög känslighet i nervsystemet för kvicksilver. Kviksilver är inte den enda faktorn i miljön, som framkallar immunsystemmedierad reaktion. Även andra metaller och organiska molekyler kan hos känsliga individer inducera sådana reaktioner.

Inga fakta talar för att alla, som tror sig vara påverkade av amalgam är det. Det är därför mera troligt, att det för många finns andra orsaker till symtomen. Men det är också sannolikt att många med biverkningar från amalgamfyllningar är aningslösa om orsakssambandet.

Inget talar för att frekvensen av sjuktilståndsförkallande biverkningar av amalgam beroende på genetiskt betingad hög känslighet överstiger 1%. Det är därför omöjligt, att påvisa dessa tillstånd med epidemiologiska studier på representativa befolkningsurval. Det är oklart om subklinisk påverkan på sinnesstämning och motorik kan orsakas av de kvicksilverhalter amalgambärare utsätts för. Sådana effekter har observerats på yrkesexponerade personer inom samma dosområde.

5 Sammanfattning och slutsatser

De senaste fem årens forskning har givit ytterligare indicier på att amalgam kan ge upphov till biverkningar hos en känslig del av befolkningen. Sålunda har:

- molekylärbiologisk forskning belyst mekanismer som kan ligga bakom kvicksilvers toxiska effekter.
- studier av kvicksilvers effekter på immunsystemet hos gnagare ökat kunskaperna om mekanismerna för kvicksilvers påverkan på immunsystemet. Kliniska studier på yrkesexponerad personal har objektivt bekräftat subklinisk påverkan på immunsystemet av kvicksilver vid låga nivåer av kvicksilverexponering.
- thyroidea identifierats som målorgan för kvicksilvrets toxiska verkan vid yrkesexponering för låg dos av kvicksilverånga.
- experimentella studier på primater och gnagare avslöjat att kvicksilver ackumuleras och kvarstannar under årtal i näthinnan vid exponering för kvicksilverånga. Konsekvenserna av denna ackumulering är dock oklar.
- kliniska studier av kvicksilvers effekter på yrkesexponerade arbetare med moderna diagnostiska metoder klarlagt samband mellan dos och effekt och identifierat och kvantifierat neuropsykologiska symtom vid låga exponeringsnivåer.
- den lägsta exponering, uttryckt som kvicksilverutsöndring i urinen, som ger upphov till påvisbar toxisk effekt sjunkit från 30-50 $\mu\text{g}/\text{l}$ till 10-25 $\mu\text{g}/\text{l}$. Därmed har den säkerhetsmarginal man trodde sig ha till kvicksilverexponering från amalgam suddats ut.
- studier på tidigare kvicksilverexponerade arbetare visat att lång tids exponering för kvicksilverånga med kvicksilverkoncentrationer i urin på omkring 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ kan ge symtom från nervsystemet som kvarstår tiotals år efter avslutad exponering. Detta tyder på att exponering framkallar bestående skador i centrala nervsystemet. Detta komplicerar tolkningen av resultat av lågdosstudier på yrkesexponerade populationer.
- kliniska rapporter av akuta eller subakuta fall av kvicksilverförgiftning vid vilka moderna diagnostiska metoder tillämpats avslöjat en anmärkningsvärd hög grad av polymorfism i människans reaktionsätt på toxisk kvicksilverexponering.

- såväl djurexperimentella som kliniska observationer visat på könsskillnader i toxikokinetiken för kvicksilver.
- ytterligare fakta framkommit som kan tyda på att kvicksilverånga kan påverka fosterutvecklingen hos människa.
- kliniska provokationsstudier med exponering för små kvicksilvermängder genom hudexponering eller inhalation bekräftat att individer med avvikande hög känslighet existerar.

Med hänsyn till att kvicksilver är ett multipotent gift med verkan på flera nivåer av cellens biokemiska dynamik får amalgam anses vara ett olämpligt material för tandrestoration. Särskilt som det finns fullgoda mindre toxiska alternativ tillgängliga.

Med hänsyn till risken för hämmande påverkan på den växande hjärnan kan det inte vara förenligt med vetenskap och beprövad erfarenhet att sätta in amalgamfyllningar på barn och fertila kvinnor. Varje läkare och tandläkare bör vid oklara sjukdomstillstånd och vid autoimmuna sjukdomar överväga om biverkningar från kvicksilver frisatt från amalgam kan vara en bidragande orsak till symtomen.

Sanering av befintliga amalgamfyllningar bör inte företas utan medicinska skäl. Anledningen är att komplikationsrisken vid sanering kan överstiga risken för biverkningar från amalgamet. Risken vid sanering beror främst på att tandsubstans borrar bort vilket i sig kan leda till problem med befintliga tänder.

6 Miljömedicinska synpunkter på riskhantering

Av medicinska skäl bör amalgam så snart som möjligt elimineras inom tandvården. Detta medför vinst i tre avseende. Prevalensen för biverkningar från kvicksilverexponering hos patienter kommer att avta, yrkesmässig exponering för kvicksilver kan upphöra inom tandvården och en av våra största kvicksilverkällor i miljön kan elimineras.

Dentala material som kvarlämnas i patientens mun bör behandlas administrativt som läkemedel. Krav bör således ställas på toxikologisk och klinisk prövning. Biverkningsrapportering bör också ske enligt samma normer som gäller för läkemedel.

Det är angeläget att läkare och tandläkare uppmärksammas på att alla tandrestaureringsmaterial kan ge upphov till biverkningar och att denna möjlighet alltid skall övervägas vid oklara sjukdomstillstånd. Biverkningar kan tänkas både orsaka och vara bidragande faktorer till olika sjukdomstillstånd.

7 Kliniskt omhändertagande

Särskilda kliniska enheter bör skapas med uppgift att utreda oklara sjukdomstillstånd, vid vilka misstanke om miljörelaterad orsak finns. Dessa bör ha tillgång till alla specialiteter och den forskningskompetens som behövs för att bedöma och behandla denna patientkategori. Kvicksilverexponering från amalgam utgör bara en av många tänkbara agens, som kan tänkas framkalla svårdiagnosticerade syndrom. Sådana enheter kan möjligen knytas till miljömedicinska enheter vid regionsjukhusen.

Det är angeläget att kostnadseffektiva rutiner skapas för att diagnostisera biverkningar av amalgam. I nuläget torde den gyllene standarden för specifik diagnos vara blind provokation med kvicksilverånga. En metod som emellertid inte lämpar sig för kliniskt rutinbruk.

Det är angeläget att det utvecklas alternativa kliniska test som är enkla och kostnadseffektiva att använda. Detta kräver att man samlar misstänkta fall på några få ställen och systematiskt studerar dem med alla tillgängliga och relevanta metoder på ett vetenskapligt sätt.

8 Behov av forskning

De flesta studier av kvicksilvers effekter har studerats på män. Det är av största betydelse att eventuella skillnader i metabolism och toxikokinetik för kvicksilver efter exponering för kvicksilverånga klarläggs mellan män och kvinnor.

Epidemiologiska undersökningar avseende effekter av kvicksilverexponering i moderlivet på fostrets hjärnutvecklingen bör utföras för att bättre klarlägga eventuella risker.

Epidemiologiska studier av eventuellt samband mellan amalgambelastning och degenerativa näthinnesjukdomar är angelägna att utföra.

Likaledes är det motiverat att genomföra epidemiologiska studier i syfte att finna eventuella samband mellan thyroideasjukdom och amalgamfyllningar.

Samordnade kliniska studier av dem som amalgamsaneras på misstanke om biverkning från kvicksilver bör komma till stånd. Noggrann undersökning före, under och efter sanering med alla kliniskt tillgängliga metoder och med fokusering på immunsystem, thyroidea och nervsystem bör göras. Muskelbiopsi bör genomföras i fall där det finns uttalad muskelsmärta.

Klinisk och experimentell grundforskning för att klargöra mekanismerna för kvicksilverångas effekter på centrala nervsystemet är mycket angeläget att starta. I dag är kunskapen om dessa mekanismer dåliga.

Litteratur

- Adachi A, Horikawa T, Takashima T, Ichihashi M (2000) Mercury-induced nummular dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 43: 383-385
- Ahlqwist M, Bengtsson C, Lapidus L, Gergdahl IA, Schutz A (1999) Serum mercury concentration in relation to survival, symptoms, and diseases: results from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Odontol Scand* 57: 168-174
- Alegre M, Pujol RM, Alomar A (2000) A generalized itchy flexural eruption in a 7-year-old boy. *Arch Dermatol* 136: 1055-1060
- Ask K, Akesson A, Berglund M, Vahter M (2002) Inorganic mercury and methylmercury in placentas of Swedish women. *Environ Health Perspect* 110: 523-526
- Bagenstose LM, Mentink-Kane MM, Brittingham A, Mosser DM, Monestier M (2001) Mercury enhances susceptibility to murine leishmaniasis. *Parasite Immunol* 23: 633-640
- Bangsi D, Ghadirian P, Ducic S, Morisset R, Ciccocioppo S, McMullen E, Krewski D (1998) Dental amalgam and multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 27: 667-671
- Barregard L, Svalander C, Schutz A, Westberg G, Sallsten G, Blohme I, Molne J, Attman PO, Haglind P (1999) Cadmium, mercury, and lead in kidney cortex of the general Swedish population: a study of biopsies from living kidney donors. *Environ Health Perspect* 107: 867-871
- Bartolome B, Cordoba S, Sanchez-Perez J, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A (2000) Baboon syndrome of unusual origin. *Contact Dermatitis* 43: 113.
- Berlin M. (1999). Mercury in dental fillings - an Environmental medicine risk assessment. A literature and knowledge summery. In *Amalgam and Health*. Edited by Novakova V. pp 369. FRN, Forskningsrådsnämnden, Stockholm
- Boyd AS, Seger D, Vannucci S, Langley M, Abraham JL, King Jr LE (2000) Mercury exposure and cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 43: 81-90
- Brenden N, Rabbani H, Abedi-Valugerdi M (2001) Analysis of mercury-induced immune activation in nonobese diabetic (NOD) mice. *Clin Exp Immunol* 125: 202-210
- Britschgi M, Pichler WJ (2002) Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2: 325-331
- Bulat P, Dujic I, Potkonjak B, Vidakovic A (1998) Activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in workers occupationally exposed to mercury. *Int Arch Occup Environ Health* 71 Suppl: S37-S39
- Casetta I, Invernizzi M, Granieri E (2001) Multiple sclerosis and dental amalgam: case-control study in Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology* 20: 134-137
- Dalén P, (2000) En amalgamsanering 1916. *Svensk medicinhistorisk tidskrift* 4: 219-223
- de Kretser DM, Huidobro C, Southwick GJ, Temple-Smith PD (1998) The role of the epididymis in human infertility. *J Reprod Fertil Suppl* 53: 271-275
- Drexler H, Schaller K H (1998) The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. *Environ Res* 77: 124-9
- Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, Heyer NJ, Aposhian MM, Bittner Jr AC, Mahurin RK, Cianciola M (1998) Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg(o): new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *FASEB J* 12: 971-980

- Ellingsen DG, Efskind J, Berg KJ, Gaarder PI, Thomassen Y (2000a) Renal and immunologic markers for chloralkali workers with low exposure to mercury vapor. *Scand J Work Environ Health* 26: 427-435
- Ellingsen DG, Efskind J, Haug E, Thomassen Y, Martinsen I, Gaarder PI (2000b) Effects of low mercury vapour exposure on the thyroid function in chloralkali workers. *J Appl Toxicol* 20: 483-489
- Engel P (1998) Beobachtungen über die Gesundheit vor und nach Amalgamentfernung. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 108: 811-813
- Ercal N, Gurer-Orhan H, Aykin-Burns N (2001) Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. *Curr Top Med Chem* 1: 529-539
- Field AC, Caccavelli L, Fillion J, Kuhn J, Mandet C, Druet P, Bellon B (2000) Neonatal induction of tolerance to T(h)2-mediated autoimmunity in rats. *Int Immunol* 12: 1467-1477
- Goering PL, Fisher BR, Noren BT, Papaconstantinou A, Rojko JL, Marler RJ (2000) Mercury induces regional and cell-specific stress protein expression in rat kidney. *Toxicological Sciences* 53: 447-457
- Haut MW, Morrow LA, Pool D, Callahan TS, Haut JS, Franzen MD (1999) Neurobehavioral effects of acute exposure to inorganic mercury vapor. *Applied Neuropsychology* 6: 193-200
- Hock C, Drasch G, Golombowski S, Muller-Spahn F, Willershausen-Zonnchen B, Schwarz P, Hock U, Growdon JH, Nitsch RM (1998) Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 105: 59-68
- Huang CS, Narahashi T (1997) The role of G proteins in the activity and mercury modulation of GABA-induced currents in rat neurons. *Neuropharmacology* 36: 1623-1630
- Hultman P, Lindh U, Horsted-Bindslev P (1998) Activation of the immune system and systemic immune-complex deposits in Brown Norway rats with dental amalgam restorations. *J Dent Res* 77: 1415-1425
- Hultman P, Nielsen JB (2001) The effect of dose, gender, and non-H-2 genes in murine mercury-induced autoimmunity. *J Autoimmun* 17: 27-37
- Inerot A, Möller H (2000) Symptoms and signs reported during patch testing. *American Journal of Contact Dermatitis* 11: 49-52
- Karatas GK, Tosun AK, Karacehennem E, Sepici V (2002) Mercury poisoning: an unusual cause of polyarthritis. *Clin Rheumatol* 21: 73-75
- Khan AT, Atkinson A, Graham TC, Shireen KF (2001) Uptake and distribution of mercury in rats after repeated administration of mercuric chloride. *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng* 36: 2039-2045
- Kosan C, Topaloglu AK, Ozkan B (2001) Chronic mercury intoxication simulating pheochromocytoma: effect of captopril on urinary mercury excretion. *Pediatrics International* 43: 429-430
- Kunkeler L, Bickers SCE, Bezemer PD, Bruynzeel DP (2000) (Un)usual effects of patch testing. *Br J Dermatol* 143: 582-586
- Königsberg M, Lopez-Diazguerrero NE, Bucio L, Gutierrez-Ruiz MC (2001) Uncoupling effect of mercuric chloride on mitochondria isolated from an hepatic cell line. *J Appl Toxicol* 21: 323-329
- Langworth S, Bjorkman L, Elinder CG, Jarup L, Savlin P (2002) Multidisciplinary examination of patients with illness attributed to dental fillings. *J Oral Rehabil* 29: 705-713
- Larsson Å, (1998) Oral lichen och amalgam-finns det en förklaringsmodell? *Tandlakartidningen* 90: 35-39

- Laurans M, Brouard J, Arion A, Kauffmann D, Duhamel JF (2001) Familial mercury intoxication presenting with cardiovascular abnormalities and acrodynia. *Acta Paediatr* 90: 593-594
- Leong CC, Syed NI, Lorscheider FL (2001) Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport* 12: 733-737
- Letz R, Gerr F, Cragle D, Green RC, Watkins J, Fidler AT (2000) Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elemental mercury. *Neurotoxicology* 21: 459-474
- Li AM, Chan MH, Leung TF, Cheung RC, Lam CW, Fok TF (2000) Mercury intoxication presenting with tics. *Arch Dis Child* 83: 174-175
- Little MC, Watson RE, Pemberton MN, Griffiths CE, Thornhill MH (2001) Activation of oral keratinocytes by mercuric chloride: relevance to dental amalgam-induced oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 144: 1024-1032
- Loftenius A, Sandborgh-Englund G, Ekstrand J (1998) Acute exposure to mercury from amalgam: no short-time effect on the peripheral blood lymphocytes in healthy individuals. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 54: 547-560
- Lucchini R, Cortesi I, Facco P, Benedetti L, Camerino D, Carta P, Urbano ML, Zaccheo A, Alessio L (2002) Effetti neurotossici da esposizione a basse dosi di mercurio. *Med Lav* 93: 202-214
- Luglie PF, Frulio A, Campus G, Chessa G, Fadda G, Dessole S (2000) Dosaggio del mercurio nel liquido amniotico umano. *Minerva Stomatol* 49: 155-161
- Mahboob M, Shireen KF, Atkinson A, Khan AT (2001) Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in different organs of mice exposed to low level of mercury. *J Environ Sci Health B* 36: 687-697
- Marcusson JA (1996) Psychological and somatic subjective symptoms as a result of dermatological patch testing with metallic mercury and phenyl mercuric acetate. *Toxicol Lett* 84: 113-122
- Marcusson JA, Carlmark B, Jarstrand C (2000) Mercury intolerance in relation to superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and the nitroblue tetrazolium responses. *Environ Res* 83: 123-128
- Mathiesen T, Ellingsen DG, Kjuus H (1999) Neuropsychological effects associated with exposure to mercury vapor among former chloralkali workers. *Scand J Work Environ Health* 25: 342-350
- Mattingly RR, Felczak A, Chen CC, McCabe Jr MJ, Rosenspire AJ (2001) Low concentrations of inorganic mercury inhibit Ras activation during T cell receptor-mediated signal transduction. *Toxicol Appl Pharmacol* 176: 162-168
- McGrother CW, Dugmore C, Phillips MJ, Raymond NT, Garrick P, Baird WO (1999) Multiple sclerosis, dental caries and fillings: a case-control study. *Br Dent J* 187: 261-264
- Meyer-Baron M, Schaeper M, Seeber A (2002) A meta-analysis for neurobehavioural results due to occupational mercury exposure. *Arch Toxicol* 76: 127-136
- Monnet-Tschudi F (1998) Induction of apoptosis by mercury compounds depends on maturation and is not associated with microglial activation. *J Neurosci Res* 53: 361-367
- Monsees TK, Franz M, Gebhardt S, Winterstein U, Schill WB, Hayatpour J (2000) Sertoli cells as a target for reproductive hazards. *Andrologia* 32: 239-246
- Moszczynski P (1999) Immunological disorders in men exposed to metallic mercury vapour. A review. *Cent Eur J Public Health* 7: 10-14

- Nadorfy-Lopez E, Torres SH, Finol H, Mendez M, Bello B (2000) Skeletal muscle abnormalities associated with occupational exposure to mercury vapours. *Histol Histopathol* 15: 673-682
- Nielsen JB, Hultman P (1999) Experimental studies on genetically determined susceptibility to mercury-induced autoimmune response. *Ren Fail* 21: 343-348
- Olivieri G, Brack C, Muller-Spahn F, Stahelin HB, Herrmann M, Renard P, Brockhaus M, Hock C (2000) Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem* 74: 231-236
- Oskarsson A, Schultz A, Skerfving S, Hallen IP, Ohlin B, Lagerkvist BJ (1996) Total and inorganic mercury in breast milk in relation to fish consumption and amalgam in lactating women. *Arch Environ Health* 51: 234-241
- Pamphlett R, Coote P (1998) Entry of low doses of mercury vapor into the nervous system. *Neurotoxicology* 19: 39-47
- Pamphlett R, Ewan KB, McQuilty R, Waley P (1997) Gender differences in the uptake of inorganic mercury by motor neurons. *Neurotoxicol Teratol* 19: 287-293
- Pamphlett R, Slater M, Thomas S (1998) Oxidative damage to nucleic acids in motor neurons containing mercury. *J Neurol Sci* 159: 121-126
- Park SH, Araki S, Nakata A, Kim YH, Park JA, Tanigawa T, Yokoyama K, Sato H (2000) Effects of occupational metallic mercury vapour exposure on suppressor-inducer (CD4+CD45RA+) T lymphocytes and CD57+CD16+ natural killer cells. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 537-542
- Pendergrass JC, Haley BE (1997) Inhibition of brain tubulin-guanosine 5'-triphosphate interactions by mercury: similarity to observations in Alzheimer's diseased brain. *Metal Ions in Biological Systems* 34: 461-478
- Pigatto PD, Guzzi G, Persichini P (2002) Nummular lichenoid dermatitis from mercury dental amalgam. *Contact Dermatitis* 46: 355-356
- Pike R, Lucas V, Stapleton P, Gilthorpe MS, Roberts G, Rowbury R, Richards H, Mullany P, Wilson M (2002) Prevalence and antibiotic resistance profile of mercury-resistant oral bacteria from children with and without mercury amalgam fillings. *J Antimicrob Chemother* 49: 777-783
- Pizzichini M, Fonzi M, Gasparoni A, Mencarelli M, Rocchi G, Kaitsas V, Fonzi L (2001) Influence of amalgam fillings on Hg levels and total antioxidant activity in plasma of healthy donors. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 43: 62-67
- Pizzichini M, Fonzi M, Sugherini L, Fonzi L, Gasparoni A, Comporti M, Pompella A (2002) Release of mercury from dental amalgam and its influence on salivary antioxidant activity. *Sci Total Environ* 284: 19-25
- Pollard KM, Pearson DL, Hultman P, Deane TN, Lindh U, Kono DH (2001) Xenobiotic acceleration of idiopathic systemic autoimmunity in lupus-prone bxs mice. *Environ Health Perspect* 109: 27-33
- Queiroz ML, Pena SC, Salles TS, de Capitani EM, Saad ST (1998) Abnormal antioxidant system in erythrocytes of mercury-exposed workers. *Hum Exp Toxicol* 17: 225-230
- Rao MV, Sharma PS (2001) Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice. *Reprod Toxicol* 15: 705-712
- Ritchie KA, Gilmour WH, Macdonald EB, Burke FJ, McGowan DA, Dale IM, Hammersley R, Hamilton RM, Binnie V, Collington D (2002) Health and neuropsychological functioning of dentists exposed to mercury. *Occup Environ Med* 59: 287-293
- Roether S, Rabbani H, Mellstedt H, Abedi-Valugerdi M (2002) Spontaneous downregulation of antibody/autoantibody synthesis in susceptible mice upon chronic exposure to

- mercuric chloride is not owing to a general immunosuppression. *Scand J Immunol* 55: 493-502
- Rosenspire AJ, Bodepudi S, Mathews M, McCabe Jr MJ (1998) Low levels of ionic mercury modulate protein tyrosine phosphorylation in lymphocytes. *Int J Immunopharmacol* 20: 697-707
- Sandborgh-Englund G ECLSS (1998) Mercury in biological fluids after amalgam removal. *J Dent Res* 77: 615-24
- Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA, Grant FT, Schmitt FA, Donegan SJ, Wekstein DR, Ehmann WD, Markesbery WR (1999) Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 130: 191-199
- Schionning JD, Larsen JO, Eide R (1998) A stereological study of dorsal root ganglion cells and nerve root fibers from rats exposed to mercury vapor. *Acta Neuropathol (Berl)* 96: 185-190
- Seidler A, Raum E, Arabin B, Hellenbrand W, Walter U, Schwartz FW (1999) Maternal occupational exposure to chemical substances and the risk of infants small-for-gestational-age. *Am J Ind Med* 36: 213-222
- Silbergeld EK, Sacci Jr JB, Azad AF (2000) Mercury exposure and murine response to *Plasmodium yoelii* infection and immunization. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 22: 685-695
- Sorensen FW, Larsen JO, Eide R, Schionning JD (2000) Neuron loss in cerebellar cortex of rats exposed to mercury vapor: a stereological study. *Acta Neuropathol (Berl)* 100: 95-100
- Stromberg R, Langworth S, Soderman E (1999) Mercury inductions in persons with subjective symptoms alleged to dental amalgam fillings. *Eur J Oral Sci* 107: 208-214
- Strömberg R, Langworth S (1998) Förbättra hälsan efter borttagning av amalgam? *Tandlakartidningen* 90: 23-27
- Toimela TA, Tahti H (2001) Effects of mercuric chloride exposure on the glutamate uptake by cultured retinal pigment epithelial cells. *Toxicology In Vitro : an International Journal Published in Association with BIBRA* 15: 7-12
- Torres AD, Rai AN, Hardiek ML (2000) Mercury intoxication and arterial hypertension: report of two patients and review of the literature. *Pediatrics* 105: E34.
- Urban P, Lukas E, Nerudova J, Cabelkova Z, Cikrt M (1999) Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *European Journal of Neurology* 6: 571-577
- Vahter M, Akesson A, Lind B, Bjors U, Schutz A, Berglund M (2000) Longitudinal study of methylmercury and inorganic mercury in blood and urine of pregnant and lactating women, as well as in umbilical cord blood. *Environ Res* 84: 186-194
- Warfvinge K (1995) Mercury distribution in the mouse brain after mercury vapour exposure. *Int J Exp Pathol* 76: 29-35
- Warfvinge K (2000) Mercury distribution in the neonatal and adult cerebellum after mercury vapor exposure of pregnant squirrel monkeys. *Environ Res* 83: 93-101
- Warfvinge K, Bruun A (2000) Mercury distribution in the squirrel monkey retina after in Utero exposure to mercury vapor. *Environ Res* 83: 102-109
- Warfvinge K, Hua J, Berlin M (1992) Mercury distribution in the rat brain after mercury vapour exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 117: 46-52
- Warfvinge K, Hua J, L'gdberg B (1994) Mercury distribution in cortical areas and fiber systems of the neonatal and maternal adult cerebrum after exposure of pregnant squirrel monkeys to mercury vapor. *Environ Res* 67: 169-208

- Vimercati L, Santarelli L, Pesola G, Drago I, Lasorsa G, Valentino M, Vacca A, Soleo L (2001) Monocyte-macrophage system and polymorphonuclear leukocytes in workers exposed to low levels of metallic mercury. *Sci Total Environ* 270: 157-163
- Wolfreys K, Oliveira DB (1997) Alterations in intracellular reactive oxygen species generation and redox potential modulate mast cell function. *Eur J Immunol* 27: 297-306
- Woods JS, Martin MD, Leroux BG (1998) Validity of spot urine samples as a surrogate measure of 24-hour porphyrin excretion rates. Evaluation of diurnal variations in porphyrin, mercury, and creatinine concentrations among subjects with very low occupational mercury exposure. *J Occup Environ Med* 40: 1090-1101
- Wossmann W, Kohl M, Gruning G, Bucszy P (1999) Mercury intoxication presenting with hypertension and tachycardia. *Arch Dis Child* 80: 556-557
- Zabinski Z, Dabrowski Z, Moszczynski P, Rutowski J (2000) The activity of erythrocyte enzymes and basic indices of peripheral blood erythrocytes from workers chronically exposed to mercury vapours. *Toxicol Ind Health* 16: 58-64
- Zalups RK (2000) Molecular interactions with mercury in the kidney. *Pharmacol Rev* 52: 113-143

Förkortningar

AB	β-amyloid
AchE	acetylcholinesteras
AD	Alzheimers demens
CNS	centrala nervsystemet
DMPS	natrium-2,3-dimercaptopropan-1-sulfonat
GABA	γ-aminobutursyra
GPx	glutathionreductas
GR	glutathiondisulfidreductas
G-6PD	glukos-6-fosfatdehydrogenas
GSH	reducerat glutathion
GTP	guanosintrifosfat
Hg	kvicksilver
ICAM-1	intercellulär adhesionsmolekyl 1
MS	multiple scleros
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidas
PKA	proteinkinase A
PKC	proteinkinase C
PNS	perifera nervsystemet
rT ₃	reverse T ₃
SOD	superoxiddismutas
TAA	total antioxidantaktivitet
U-Hg	urinkvicksilver

$1 \text{ nmol Hg/ mmol kreatinin} = 1,79 \mu\text{g Hg/g kreatinin}$

$1 \mu\text{g Hg/ g kreatinin} = 0,56 \text{ nmol Hg/ mmol kreatinin}$