

Alzheimer-Risiko durch Schwermetalle?

H. B. Stähelin, H. Bissig

Der für den Zahnerhalt wichtige Werkstoff Amalgam führt zu einer geringen, aber messbaren Belastung durch Quecksilber. Alzheimer-Kranke weisen eine höhere Quecksilberkonzentration in Blut und Gehirn auf als Gesunde. Eine Beziehung zur Amalgamexposition konnte aber nie hergestellt werden. Im Licht des heutigen Verständnisses der Alzheimer-Krankheit kann eine Verursachung dieser Krankheit durch Amalgam ausgeschlossen werden. Im Lauf der Alzheimer-Krankheit selber können aber Metalle wie Eisen, Zink, Aluminium und möglicherweise Quecksilber vor allem über Interaktionen mit den Amyloidablagerungen den Krankheitsprozess ungünstig beeinflussen. Weniger aus medizinischen denn aus ökologischen Erwägungen heraus sind Alternativen zu Amalgam zu suchen.

Ein Gebiss, das auf der Portraitfoto gezeigt werden darf, gehört heute zur Regel und ist wesentlich für eine gute Lebensqualität – es gilt allgemein als Zeichen guter Gesundheit. Zahnpflege und Zahnerhalt sind selbstverständlich und ein erfolgreiches Beispiel, wie über Prävention und Reparatur wichtige Funktionen bis ins hohe Alter erhalten werden können. Hat dieser unbestreitbare Fortschritt der Medizin eine Schattenseite, führt er zu einem speziellen Risiko im hohen Alter?

Auch heute stellt Amalgam vielleicht den wirksamsten und dauerhaftesten Werkstoff zur Behebung von Kariesschäden dar. Amalgam ist eine Mischung von metallischem Quecksilber (45%), Silber (30%), Kupfer (14%) und Zinn (11%) [1]. Es kann in seinen Anteilen geringfügig variieren und gibt, wenn auch in geringen Mengen, Quecksilber ab [2]. Metallisches Quecksilber verdampft bei Körpertemperatur und wird eingeatmet und auf diese Weise schnell resorbiert, oder gelangt in den Verdauungskanal. Tatsächlich weisen Träger von Amalgamplomben höhere Gewebe- und Plasmaspiegel auf, als Personen ohne Amalgam [3].

Die Frage stellt sich nun, ob diese geringe, aber über viele Jahre dauernde Exposition chronische Krankheiten des Nervensystems, insbesondere die Alzheimer-Krankheit, begünstigen oder gar auslösen könnten. Dieser Frage soll im Lichte der heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisse nachgegangen werden.

Die Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit ist charakterisiert durch einen Nervenzelluntergang, der im Bereich des entorhinalen Cortex und Hippocampus beginnt und sukzessive bestimmte, für Gedächtnis und andere kognitive Funktionen wichtige Areale befällt, bis zum Zustand der vollständigen Dementia. Dieser Prozess dauert von den ersten eindeutigen klinischen Symptomen bis zum Endstadium sieben bis zehn Jahre.

Neben eindeutig genetischen Ursachen sind es endogene und exogene Einflüsse, die zum Auftreten der von Alois Alzheimer 1906 erstmals beschriebenen, charakteristischen und damit

Tabelle 1. An der Alzheimer-Krankheit beteiligte Faktoren.

Genetische Faktoren	Exogene und endogene, nicht direkt genetische Faktoren
Amyloid-Precursor-Protein-Gen (Chromosom 21)	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
Präsenilin 1 (Chromosom 14)	Hirntrauma
Präsenilin 2 (Chromosom 1)	Stress
Apolipoprotein E4 (Chromosom 17)	Freie Sauerstoffradikale («ROS»)
Cystatin-C-Gen (Chromosom 20)	AGE-Produkte (advanced glycation end products)
α ₂ -Makroglobulin	Metalle (Eisen, Zink, Aluminium, Quecksilber(?))

Geriatrische Universitätsklinik,
Kantonsspital Basel

Korrespondenz:
Prof. Hannes B. Stähelin
Geriatrische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4031 Basel

diagnostischen histopathologischen Veränderungen, den senilen Plaques, und den neurofibrillären Tangles führen.

Wie kommt es zur Bildung von Plaques und Neurofibrillen? Grob vereinfacht lässt sich sagen, dass der natürliche Um- und Abbau bestimmter Eiweisse, so des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) aus dem Gleichgewicht gerät und vermehrt ein Abbauprodukt A β mit 40 oder ungünstiger 42 Aminosäuren gebildet wird, das sich verklumpt und damit zur Bildung der charakteristischen Plaques führt. Dieses A β -Amyloid irritiert umliegendes Nervengewebe und Gliazellen. Sie reagieren mit einer Form der Entzündung, ein Vorgang, der weitere Neuronen schädigt, so dass sich die Krankheit wie eine Kettenreaktion oder ein Kabelbrand im Gehirn ausbreitet. Das Amyloid hat eine hohe Affinität zu Metallionen, so dass sich dort Eisen, aber auch Zink und Aluminium anlagern, die wieder über die Bildung von freien Radikalen den Prozess anheizen.

Die Bildung der Neurofibrillen widerspiegelt nach heutiger Ansicht eher das Ausmass der Schädigung als ein eigenständiges, die Krankheit propagierendes Element. Die Ablagerung kann aber ebenfalls zu einer Blockierung der natürlichen Abbaumechanismen führen und so neurotoxisch wirken.

Es stellt sich nun die weitere Frage, ob eine chronische geringe Quecksilberexposition die Plaques-Toxizität verstärkt oder über einen neurotoxischen Stress den Abbau des Amyloid-Precursor-Proteins in ungünstigem Sinne Richtung Amyloidbildung steuert. Tatsächlich be-

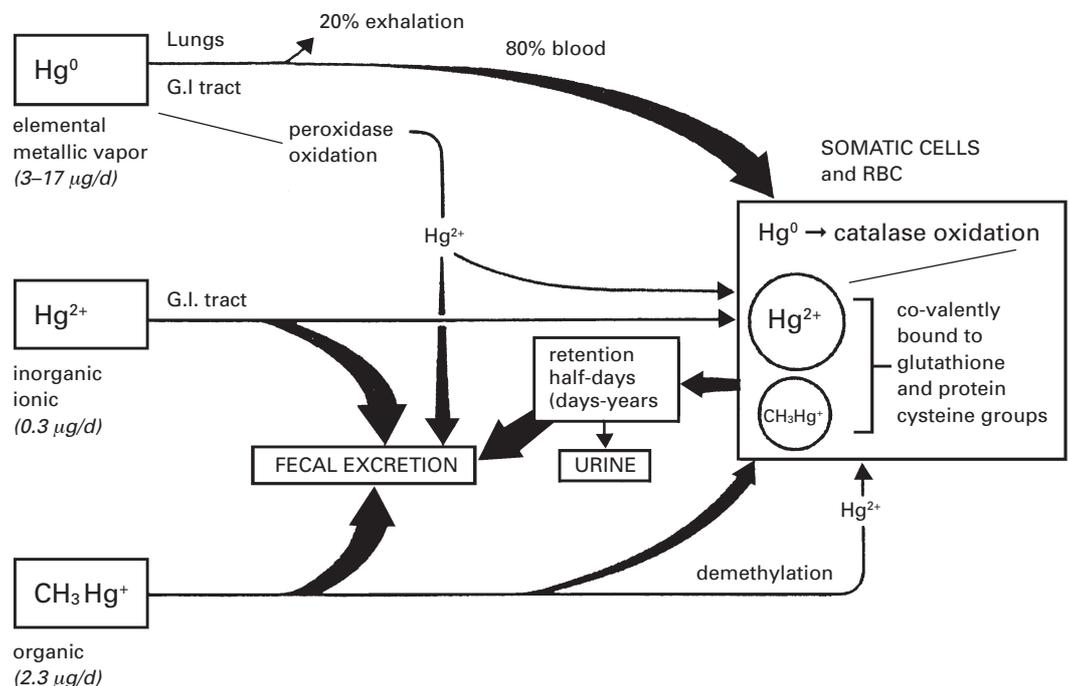
obachtete Hock bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Liquor höhere Quecksilberkonzentrationen als bei Kontrollen [3].

Quecksilber im menschlichen Organismus

Die mit Quecksilber assoziierte Pathologie ist gut untersucht, da Quecksilber in der Pharmakologie über lange Zeit von grosser Bedeutung war. Zu unterscheiden ist zwischen metallischem oder elementarem Quecksilber (Hg⁰), anorganischen Quecksilberverbindungen (Hg⁺ /Hg²⁺) und organischen Verbindungen [4]. Letztere können extrem toxisch sein. So führt z.B. Dimethylquecksilber bei geringster Exposition zu schweren Schädigungen [5]. In allen Fällen ist ein wichtiger Mechanismus die Blockade von Sulfhydryl-Gruppen. Quecksilberchlorid kann über Jahre als gut fettlösliche Substanz im Körper (und im Gehirn) verweilen [6]. Metallisches Quecksilber wird mehrheitlich oxidiert und über Nieren und Darm ausgeschieden [4]. Die Blut-Hirnschranke ist aber sehr durchlässig für elementares Quecksilber (Abb. 1).

Die klassische chronische Quecksilberintoxikation äussert sich als Erethismus [4]. Die ICD-10 summiert folgende Symptome: emotionale Labilität, Schüchternheit, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen, Dysarthrie, extrapyramidale Parkinson-ähnliche Symptome und periphere Neuropathie – ein bunter Strauss von schlecht charakterisierbaren kortikalen und subkorti-

Abbildung 1.
Abbauweg von Quecksilber im Körper (nach [2]).



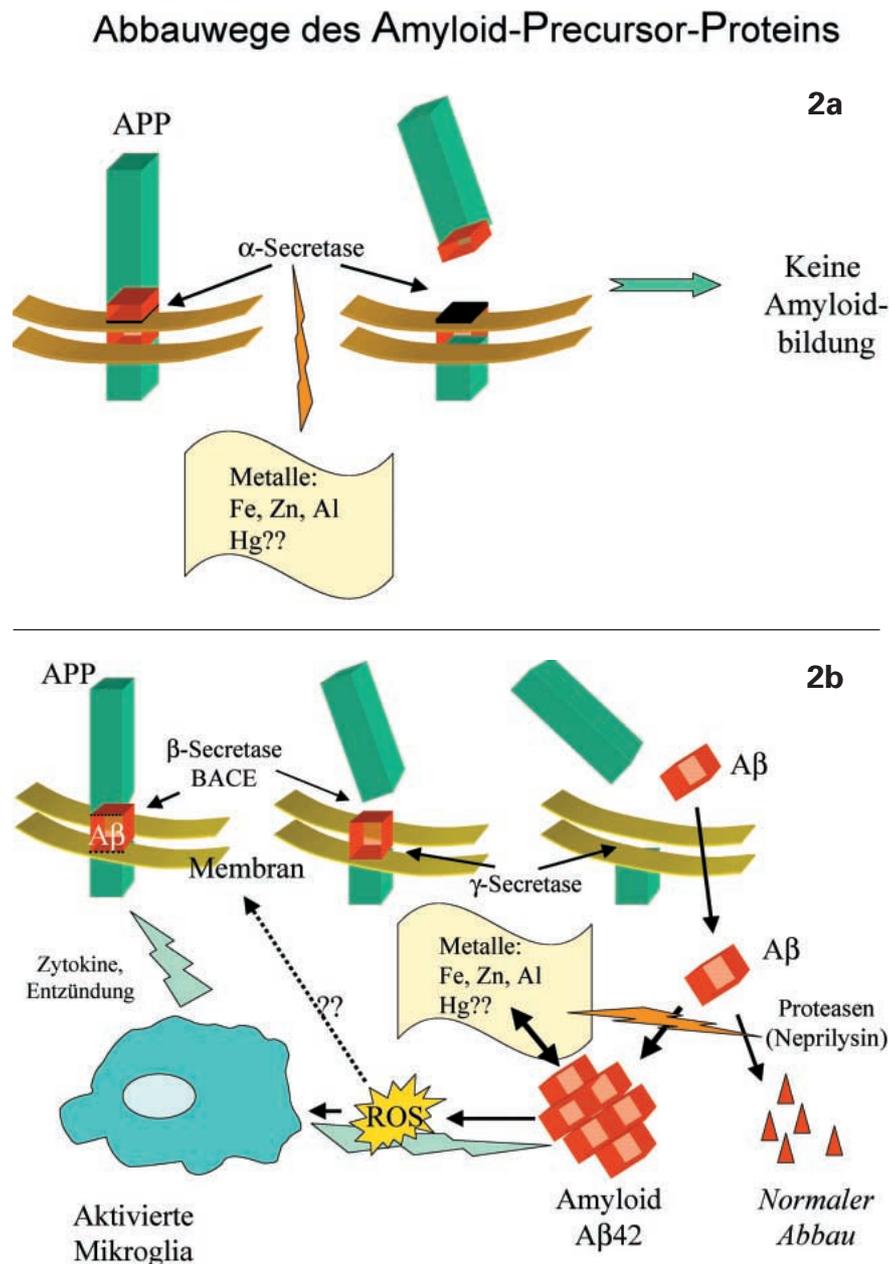
kalen Störungsbildern. Als somatische Befunde werden Stomatitis, Gingivitis und renale Störungen genannt. Gastrointestinale Probleme sind hauptsächlich mit Intoxikationen durch anorganische Quecksilberverbindungen verursacht. Ähnliche Symptome sind aber auch durch Arsen, Thallium, Mangan, Lithium, Wismut und Kohlendisulfide auslösbar [4]. Aber auch eine Bleiintoxikation kann durchaus vergleichbare Beschwerden hervorrufen. Eine erhöhte Exposition ist durch Messung im Blut und Urin nachweisbar. Als Normwert gelten 10–20 µg/L für Blut und Urin (Abb. 1).

Risikogruppen

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass im Gesundheitsbereich vor allem Zahnärzte und Zahntechniker ein erhöhtes Expositionsrisiko aufweisen. So beobachteten Bittner et al. eine Beeinträchtigung neuropsychologischer Funktionen bei der erwähnten Berufsgruppe in Abhängigkeit zur Quecksilberexposition [7].

Die Umweltbelastung führt über organische Quecksilberverbindungen zu einer Konzentration in der Nahrungskette, speziell über den Konsum von Fisch. Amalgamfüllungen tragen ebenfalls zur individuellen Quecksilberbelastung über metallische Quecksilberdämpfe bei. Kaugummikauen kann diesen Effekt verstärken [8].

Abbildung 2. Die Amyloidbildung gilt als wichtiger pathogenetischer Faktor bei der Alzheimer-Erkrankung. Amyloid entsteht aus dem Aβ-Peptid, das seinerseits Teil des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) ist. Die im Abbau involvierten Mechanismen des APP sind schematisch in Abbildung 2a, Wirkung der α-Sekretase und 2b, Aβ- und Amyloidbildung durch β- und γ-Sekretase, dargestellt.



Die Vielfalt der Symptome weist darauf hin, dass am ehesten ein unspezifischer toxischer Effekt wie die Blockade von Enzymen oder die Bildung von freien Radikalen ursächlich beteiligt ist.

Oxidative Schädigung, Spurenelemente und Alzheimer-Krankheit

Heute wird allgemein angenommen, dass freie Sauerstoffradikale und sogenannte «advanced glycation end products» (AGE-Produkte) für die Schädigung von Membranen der Zellen, speziell auch der Mitochondrien, eine wichtige Rolle spielen [9]. Metalle wie Eisen, Quecksilber oder Aluminium können die Radikalbildung fördern. Selen scheint speziell vor Quecksilbertoxizität zu schützen [10]. Gluthationperoxidase bindet Quecksilber an ihre Selenkomponente. In Gewebestudien fanden verschiedene Autoren [10, 11] bei Alzheimer-Kranken höhere Eisen- und Zinkkonzentrationen in den kritischen Hirnregionen (Hippocampus, Frontalpol und Temporallappen). Auch für Quecksilber waren die Werte im Mittel höher, und die Autoren vermuten, dass Eisen und Quecksilber synergistisch die Radikalbildung erhöhen könnten. Angesichts der grossen Schwankungsbreite der Quecksilberkonzentrationen im Hirngewebe der verschiedenen Patienten sind die Aussagen aber nicht konklusiv. Hock et al. [3] beobachtete bei Alzheimer-Patienten im Blut doppelt so hohe Quecksilberkonzentrationen im Vergleich zu depressiven oder gesunden Kontrollpatienten. Der Blutgehalt korreliert signifikant mit der Konzentration im Liquor. Beide Werte korrelieren wiederum mit dem Gehalt von A β im Liquor, aber nicht mit dem Amalgamstatus der untersuchten Patienten. Zu beachten ist auch, dass in der Untersuchung von Hock bei allen Patienten die Werte unter 10 $\mu\text{g/L}$ lagen; eine Neurotoxizität wird bei 35 $\mu\text{g/L}$ oder höher angenommen.

Wie sind diese Resultate zu bewerten? Quecksilber kann möglicherweise bei Alzheimer-Kranken aufgrund einer noch nicht identifizierten systemischen Beeinträchtigung, z.B. über eine gesteigerte Aufnahme durch den Darm, in erhöhten Konzentrationen vorliegen oder über die Nieren weniger effizient eliminiert werden. Interessant ist, dass bei Alzheimer-Kranken mit frühem Krankheitsbeginn, welche in der überwiegenden Mehrzahl durch eine autosomal dominante Mutation verursacht sind, die höchsten Quecksilberwerte beobachtet wurden. Bei den multifaktoriell bedingten Alzheimer-Erkrankungen mit spätem Beginn war die Quecksilberkonzentration ebenfalls gegenüber Kontrollgruppen erhöht, aber deutlich

geringer. Der höhere Quecksilbergehalt bei früher Alzheimer-Erkrankung wäre dann das Resultat einer Interaktion zwischen Umwelt und einer stärkeren metabolisch-genetischen Erkrankung. Bei der Alzheimer-Krankheit handelt es sich im wesentlichen um eine Erkrankung von Zellmembran- und Zellstrukturproteinen. Es wäre denkbar, dass Quecksilber und andere Metalle über eine Hemmung der für den natürlichen Abbau der Amyloid-Precursor-Proteine wichtigen α -Sekretase und von Metalloproteasen (z.B. Nephilysin) den Amyloid-Precursor-Protein-Abbau im oben erwähnten ungünstigen Sinn in Richtung Amyloid steuern (Abb. 2). Solche Amyloidablagerungen können ihrerseits die Bildung freier Radikale (sog. «ROS», reactive oxygen species) induzieren, welche toxisch sind für Enzyme und Zellmembranen. In Anwesenheit von Quecksilber bilden Zellen *in vitro* nicht nur mehr A β sondern auch phosphoryliertes τ (Ausgangspunkt der neurofibrillären Tangles) [12], was so zusätzlich zum pathogenetischen Geschehen beitragen könnte.

Die Amyloidbildung kann zu mannigfachen Funktionsstörungen führen, unter anderem auch zur Aktivierung von Mikrogliazellen mit Freisetzung von Zytokinen, die eine neurotoxische Reaktion des Gewebes orchestrieren, und so möglicherweise einen Circulus vitiosus unterhalten.

Es stellt sich aber die Frage, ob speziell aus Amalgam freigesetztes Quecksilber diese Prozesse beschleunigen könnte. In einer grösseren Untersuchung konnte, wie bereits bei Hock, kein Zusammenhang zwischen der Zahl der Füllungen und den Merkmalen der Alzheimer-Krankheit festgestellt werden [13]. Eine individuelle Erhöhung des Erkrankungsrisikos von Patienten mit Karies über Amalgam kann somit mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Aus all den erwähnten Gründen wäre es aber denkbar, dass Quecksilber die Alzheimer-Krankheit zwar nicht auslöst, aber bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen kann. Dentale Gesundheit und der damit verbundene Quecksilberverbrauch trägt nur in einem geringen Mass zur allgemeinen Belastung bei, obwohl durch Amalgam die individuelle Quecksilberbelastung gegenüber amalgamfreien Personen grösser ist. Weniger aus medizinischen denn mehr aus generellen ökologischen Argumenten sind die heute möglichen Alternativen zu Amalgam grundsätzlich zu begrüssen. Eine generelle Gefährdung der Bevölkerung durch Amalgam kann ausgeschlossen werden. Im Sinne der Optimierung der Zahnheilkunde und Verringerung der Umweltbelastung sind indessen neue Wege gerechtfertigt.

Literatur

- 1 Hofer L, Meier JR: Gesundheitliche Gefährdung am Arbeitsplatz durch Quecksilber. Suva Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, Abteilung Arbeitsmedizin, 1999.
- 2 Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO: Mercury exposure from "Silver" tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. *Faseb J* 1995;9:504-8
- 3 Hock C, Drasch G, Golombowski S, Müller-Spahn F, Willershausen-Zonnchen B, Schwarz P et al.: Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105(1):59-68.
- 4 Chiang WK: Mercury. In: *Clinical Toxicology*, ed. by Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. W. B. Saunders, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto: 2001; p. 737-43.
- 5 Nierenberg DW, Nordgren RE, Chang MB, Siegler RW, Blayney MB, Hochberg F et al. Delayed cerebellar disease and death after accidental exposure to dimethylmercury. *N Engl J Med* 1998;338(23):1672-6.
- 6 Hu H: Exposure to metals. *Prim Care* 2000;27(4):983-96.
- 7 Bittner AC Jr, Echeverria D, Woods JS, Aposhian HV, Naleway C, Martin MD et al. Behavioral effects of low-level exposure to Hg0 among dental professionals: a cross-study evaluation of psychomotor effects. *Neurotoxicol Teratol* 1998;20(4):429-39.
- 8 Sallsten G, Thoren J, Barregard L, Schutz A, Skarping G: Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings. *J Dent Res* 1996;75(1):594-8.
- 9 Markesbery WR, Carney JM: Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1999; 9(1):133-46.
- 10 Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD: Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology* 1998;19(3):339-45.
- 11 Lovell MA, Robertson JD, Teedale WJ, Campbell JL, Markesbery WR: Copper, iron, and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci* 1998;158(1):47-52.
- 12 Olivieri G, Brack C, Müller-Spahn F, Stähelin HB, Herrmann M, Renard P et al. Mercury induces cell cytotoxicity and oxidative stress and increases beta-amyloid secretion and tau phosphorylation in SHSY5Y neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2000;74(1):231-6.
- 13 Saxe SR, Wekstein MW, Kryscio RJ, Henry RG, Cornett CR, Snowdon DA et al. Alzheimer's disease, dental amalgam and mercury. *J Am Dent Assoc* 1999;130(2):191-9.