



## **Forschungsprojekt Amalgam**

### **GAT German Amalgam Trial**

**Pressekonferenz des Klinikums rechts der Isar, TU München**

**4. April 2008**

## **Informationen für die Presse**

**Leitung:**

PD Dr. med. Dieter Melchart  
Zentrum für naturheilkundliche Forschung  
II. Med. Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar, TU München  
Kaiserstraße 9, 80801 München

## FORSCHUNGSGRUPPE AMALGAM (GAT)

Das Forschungsprojekt Amalgam (German Amalgam Trial GAT) wurde unter Beteiligung der folgenden Einrichtungen und Personen durchgeführt:

Zentrum für naturheilkundliche Forschung (ZnF), II. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Kaiserstraße 9, 80801 München

Projektleiter: PD Dr. med. Dieter Melchart  
Wiss. Mitarbeiter: Dr. med. Wolfgang Köhler, PD Dr. med. Klaus Linde, Dr. med. Sigrid Philippi,  
Dr. rer. nat. Andrea Streng, Dr. med. Johannes Thormählen,  
Dr. phil. Dr. rer. biol. hum. Wolfgang Weidenhammer

*in Zusammenarbeit mit:*

Toxikologische Abteilung, II. Med. Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München

Prof. Dr. med. Thomas Zilker, Dr. med. Norbert Felgenhauer

Institut für Toxikologie, Helmholtz-Forschungszentrum, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg

Prof. Dr. med. Stefan Halbach

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Goethestr. 70, 80336 München

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel, Prof. Dr. med. dent. Leo Kremers,  
Dr. med. dent. Sandra Vogt, Werner Kraus

GZM Internationale Gesellschaft für Ganzheitliche Zahn-Medizin e.V., Kloppenheimer Str. 10, 68239 Mannheim

Dr. med. dent. Erich Wühr

Institut für Pharmazie, Pharmazeutische Biologie, Zentrum für Pharmaforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, Butenandtstr. 5-13, 81377 München

Prof. em. Dr. rer. nat. Dr. h.c.mult. Hildebert Wagner, Dr. Ksenija Jurcic

*in Kooperation mit:*

Abteilung für Molekulare Zellbiologie, Utrecht University Niederlande

Prof. Dr. Roeland van Wijk

## KURZBESCHREIBUNG DES PROJEKTS

Vor dem Hintergrund eines Gerichtsverfahrens gegen die Fa. Degussa hat der Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft 1996 das Zentrum für naturheilkundliche Forschung an der TU München mit der Durchführung des mit etwa € 600.000,- ausgestatteten „Forschungsprojekts Amalgam“ beauftragt. Im Vordergrund stand die Bearbeitung der in der Wissenschaft kontrovers diskutierten Fragen nach a) dem Schädigungspotential von Amalgam, b) den diagnostischen Möglichkeiten einer eventuellen Amalgamschädigung, und c) der Wahl einer geeigneten Therapie.

### **Vorstudie: Multizentrische Erhebung zu zahnärztlichem Materialstatus und Beschwerdeprofil**

Im Rahmen einer Vorstudie wurden 6744 Patienten aus 34 bundesdeutschen Zahnarztpraxen mit Hilfe eines Fragebogens zu ihren Beschwerden befragt und ein ausführlicher Zahnstatus erhoben. Die Hauptauswertung von 4787 unselektierten Patienten mit einem Alter von 21-60 Jahren zeigte keine Unterschiede von Patienten mit Amalgamfüllungen und solchen ohne Amalgamfüllungen hinsichtlich der subjektiv genannten Beschwerden. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten bzw. der Intensität bestimmter Symptome und der Anzahl der Amalgamfüllungen. Patienten, die zum Zweck der Amalgamentfernung in die Praxis kamen, wiesen mehr Beschwerden auf als Patienten, die aus anderen Gründen die Praxis aufsuchten.

### **Referenz:**

Melchart D, Wühr E, Weidenhammer W, Kremers L: A multicenter survey of amalgam fillings and subjective complaints in non-selected patients in the dental practice. Eur J Oral Sci 1998;106:770-777.

### **Projekt I: Einfluss von „low dose“- Effekten des Amalgams auf verschiedene Zelltypen**

Im ersten Teil des Projekts wurde der Einfluss von Quecksilber-II-chlorid als ein Hauptbestandteil des Amalgams auf das phagozytäre System im menschlichen Vollblut und auf die humane Lymphozytenpopulation untersucht. Dabei erwiesen sich Monozyten als relativ unempfindlich gegenüber toxischen Quecksilberkonzentrationen im Bereich von 0,27 µM bis 2,72 µM Quecksilber. Erst deutlich höhere Konzentrationen ergaben eine deutlich zellschädigende Wirkung. Lymphozyten zeigten sich dagegen im niedrigen Konzentrationsbereich als wesentlich empfindlicher und reagierten durchweg mit Suppression. Diese *in vitro* Experimente erlauben allerdings keine Aussagen über eine mögliche Beeinflussung von Immunzellen durch Amalgamfüllungen *in vivo*.

Der zweite Teil des Projekts untersuchte „Low dose“- Effekte von Amalgam-Bestandteilen auf die zelluläre Stress-Reaktion. Dazu wurden die Anpassungsreaktionen von Zellen auf Stress-Reize wie Fiebertemperaturen, oxidativem Stress, Äthanol oder Umweltgiften (z.B. Kadmium) nach Hg<sup>2+</sup> bzw. Ag<sup>2+</sup>-Exposition experimentell *in vitro* an verschiedenen Zelllinien (z.B. Leber- Nieren-, Nervenzellen) untersucht. Es zeigte sich eine verminderte Anpassungsfähigkeit der Zellen nach Amalgam-Exposition. Die mögliche Ursache scheint auf zellulärer Ebene in einer unzureichenden Produktion an spezi-

fischen Stress-Proteinen zu liegen. Welchen Anteil die einzelnen Stress-Proteine haben und welche Stoffwechselwege dabei eine Rolle spielen, ist noch unklar.

### **Projekt II: Retrospektive Analyse von Falldarstellungen „Amalgamgeschädigter“ zu Symptomatik, möglichen Ursachen und toxikologischer Bewertung**

Die wissenschaftliche Auswertung einer Zufallsauswahl von 250 Fragebögen, die die Staatsanwaltschaft Frankfurt im Zuge der Ermittlungen für das „Degussa-Verfahren“ an die klagenden Personen ausgegeben hatten, zeigte bei den Betroffenen (65% Frauen, mittleres Alter 43 Jahre) als häufigste Beschwerden: Kopfschmerzen (60% aller Befragten), Konzentrationsschwäche (39%), Depressionen (38%), Müdigkeit und Sehstörungen mit einer Häufigkeit von jeweils 34%. Insgesamt wurden über 300 verschiedene Beschwerden in Zusammenhang mit den Amalgamfüllungen genannt. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter bei erster Amalgamversorgung und dem Alter beim ersten Auftreten der Beschwerden ( $r=0,48$ ). Die Angaben der Betroffenen wiesen auf einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Amalgamsanierung und der spürbaren Besserung der Beschwerden hin. Die Gesamtzahl der Amalgamfüllungen korrelierte nur mäßig mit der Anzahl der Beschwerden ( $r=0,15$ ). Aufgrund der retrospektiven Erhebung sowie methodischer Mängel des vorliegenden Fragebogens müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

### **Projekt III: Offene, prospektive Längsschnittstudie zur Analyse der Ergebnisqualität bei Patienten mit Amalgamsanierung**

Das Projekt wurde als qualitätssichernde Maßnahme in 27 zahnärztlichen Praxen von Mitgliedern der Internationalen Gesellschaft für ganzheitliche Zahn-Medizin e.V. durchgeführt. Von 137 Patienten (68% Frauen, mittleres Alter 39 Jahre) waren Angaben zur Amalgamsanierung sowie zum Verlauf der Beschwerden vor, während und bis zu 12 Monaten nach Sanierung auswertbar. Die Patienten wiesen im Mittel 18,6 Amalgamfüllungsflächen auf. Die führenden Beschwerden waren allgemeine Mattigkeit (59%), rasche Ermüdung (44%), Kopfschmerzen (36%) und Stimmungsschwankungen (34%). Im Durchschnitt wurden vor Sanierung 23 Beschwerden angegeben. Zur Abklärung der Indikation wurden hauptsächlich die Diagnostik chronischer Irritationen sowie die Regulationsdiagnostik eingesetzt. 70% der Patienten wurden vor Beginn der Amalgamentfernung vorbehandelt. Eine Ausleitung wurde bei 81% der Patienten vorgenommen. Nach Amalgamsanierung gingen Anzahl (im Mittel 16) und Intensität der Beschwerden zurück, Befindlichkeit und Lebensqualität nahmen zu. Bei einer Teilgruppe von Patienten war ein Verlauf über mehrere Nachkontrollen bis zu einem Jahr nach Sanierung dokumentiert. Hierbei zeigte sich, dass die bei Ende der Sanierung erreichte Besserung anhielt und sich zum Teil noch verstärkte. Die aufwändige Durchführung des Projekts führte in der Praxis jedoch zu unvollständigen Verlaufsberichten, die eine Verzerrung aufgrund von Selektionseffekten nicht ausschließen lassen. Darüber hinaus ist eine kausale Beziehung zum spezifischen Effekt der Behandlung wegen einer fehlenden Kontrollgruppe nicht ableitbar.

**Projekt IV: Fall-Kontrollstudie zur Diagnostik der „subtoxischen Amalgamschädigung“**

Ziel der Projekts war es, verschiedene gängige Methoden zur Diagnose einer Amalgambelastung in einer Fall-Kontroll-Studie auf ihre Aussagekraft hin zu prüfen: a) ein in komplementärmedizinischen Kreisen eingesetztes Diagnoseverfahren (Prognos<sup>®</sup>-Messgerät), welches auf Messung der elektrischen Hautwiderstände beruht, b) chemische Messung von Quecksilber in Speichel und Blut sowie im Sammelurin vor und nach Mobilisation mit dem Medikament Dimaval<sup>®</sup> und c) der Lymphozyten-Transformations-Test (=immunologischer Sensibilisierungstest).

Die Messungen wurden an 81 Probanden durchgeführt: 27 subjektiv amalgamgeschädigte Probanden („Fälle“), 27 gesunde Amalgamträger (Kontrollgruppe I) und 27 gesunde amalgamfreie Probanden (Kontrollgruppe II).

Die Studie zeigte, dass keine der untersuchten diagnostischen Testmethoden in der Lage war, zwischen gesunden Probanden und subjektiv amalgamgeschädigten Probanden zuverlässig zu differenzieren. Die toxikologischen Methoden vermögen jedoch zumindest zwischen Amalgamträgern und amalgamfreien Probanden zu unterscheiden. Die Diagnose bezüglich Amalgambelastung aufgrund der Prognos-Testung zeigte bei wiederholter und verblindeter Testung keine über den Zufall hinausgehende Übereinstimmung.

**Referenz:**

Köhler W, Linde K, Halbach S, Zilker T, Kremers L, Saller R, Melchart D. Prognos in the diagnosis of amalgam hypersensitivity – a diagnostic case-control study. *Forsch Komplementärmed* 2007;14:18-24.

Melchart D, Köhler W, Linde K, Zilker T, Kremers L, Saller R, Halbach S. Biomonitoring of mercury in patients with complaints attributed to dental amalgam, healthy amalgam bearers, and amalgam-free subjects: A diagnostic study. *Clin Toxicol* 2008; 46(2):133-140 (doi: 10.1080/15563660701324211).

**Projekt V: Kontrollierte, klinische Studie zum Vergleich dreier Therapiestrategien bei Patienten mit dem subjektiven Verdacht gesundheitlicher Beeinträchtigung durch Amalgam – The German Amalgam Trial (GAT)**

Ziel dieser randomisierten, kontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit dem subjektiven Verdacht einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch Amalgamfüllungen war der Vergleich des Beschwerderückgangs bei drei Therapieinterventionen: A) Amalgamentfernung, B) Amalgamentfernung in Kombination mit einer biologischen Ausleitungstherapie mit Verabreichung von hohen Dosen an Vitaminen und Spurenelementen und C) Strukturiertes Gesundheitstraining ohne Entfernung von Amalgam. In die Studie aufgenommen wurden insgesamt 90 Patienten, deren subjektive Beschwerden nach ausführlichen zahnärztlichen, klinisch-toxikologischen, internistischen und psychischen Screening-Untersuchungen auf keine weiteren medizinischen oder psychischen Störungen zurückzuführen waren. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten wiederholt mit Hilfe von standardisierten Fragebögen zu ihrem Gesundheitszustand befragt und der Quecksilber-Spiegel in Blut und Urin bestimmt.

Die Rekrutierung geeigneter Probanden erwies sich aufgrund strenger Ausschlusskriterien als äußerst schwierig. Über 3 ½ Jahre wurden etwa 1200 interessierte Personen befragt und voruntersucht, um die festgelegte Fallzahl zu erreichen.

Als Hauptergebnis zeigte sich, dass zwischen den 3 Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied im Ausmaß der Beschwerdeverbesserung nachweisbar war. Der gewichtete Summenscore der Hauptbeschwerden reduzierte sich nach 12 Monaten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung in den beiden Gruppen mit Amalgamentfernung (A und B) um durchschnittlich 3,5 Punkte, während bei den Patienten nach Gesundheitstraining (ohne Amalgamentfernung, Gruppe C) ein Rückgang um durchschnittlich 2,5 Punkte zu beobachten war. Auch zeigten sich bezüglich des Anstiegs der Lebensqualität und der Verminderung der psychischen Belastung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen. Die nach 12 Monaten beobachteten Verbesserungen hielten bis zum Ende der Studie nach 18 Monaten an. Die zusätzliche biologische Ausleitungstherapie zeigte keine statistisch bedeutsamen Auffälligkeiten.

Die Amalgamentfernung in Gruppe A und Gruppe B führte zu signifikant niedrigeren „steady state-levels“ an anorganischem Quecksilber in Blut und Urin, während sich in Gruppe C die Quecksilberwerte kaum von den Ausgangswerten unterschieden.

**Mit dieser klinischen Studie wurden zum ersten Mal an Erwachsenen die Effekte einer Amalgamentfernung untersucht. Die Entfernung der Amalgamfüllungen führte demnach zu deutlich niedrigeren Quecksilberwerten und zu klinisch relevanten Verbesserungen bezüglich der subjektiven Beschwerden. Das Therapieprogramm des Gesundheitstrainings zeigte ähnliche positive Effekte, obwohl sich die Quecksilberwerte hier kaum veränderten.**

An einer Teilpopulation von 51 Probanden wurden im Verlauf der therapeutischen Studie die Messungen von Quecksilber in der Ausatemluft sowie im Blut und Urin vor Behandlungsbeginn statistisch ausgewertet. Im Vergleich mit Daten aus der chemischen Industrie zeigte sich, dass die Absorptionsraten bei Amalgamträgern der von beruflich Belasteten entsprachen. Daraus lässt sich folgern, dass die systemische Aufnahme von Quecksilber bei Amalgamträgern ebenfalls primär durch die Aufnahme von gasförmigem Quecksilber erfolgt. Als zuverlässige Indikatoren für die Absorptionsmenge erwiesen sich die Messung von anorganischem Quecksilber im Plasma bzw. die Messungen des Gesamt-Quecksilber-Gehaltes in Plasma und Urin.

Referenz:

Halbach S, Vogt S, Köhler W, Felgenhauer N, Kremers L, Melchart D, Zilker T. Relationships between dose and concentrations of total and inorganic mercury in blood and urine of amalgam patients. *Environmental Sciences* 2003;10(2):71-81.

Halbach S, Vogt S, Köhler W, Felgenhauer N, Welzl G, Kremers L, Zilker T, Melchart D. Blood and urine mercury levels in adult amalgam patients of a randomized controlled trial: Interaction of Hg species in erythrocytes. *Environ Res* 2007 (doi:10.1016/j.envres.2007.07.005).

Melchart D, Vogt S, Köhler W, Streng A, Weidenhammer W, Kremers L, Hickel R, Felgenhauer N, Zilker T, Wühr E, Halbach S. Treatment of Health Complaints attributed to Amalgam – The German Amalgam Trial (GAT). *J Dental Research* 2008; 87:349-353.

## ZUSAMMENFASSUNG

Das interdisziplinäre Forschungsprojekt GAT (German Amalgam Trial) war eine Kooperation verschiedener Institutionen, die „schulmedizinische“ und „komplementärmedizinische“ Einrichtungen umfasste. Die wesentlichen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

An einer großen Zahl unausgelesener Patienten aus zahnärztlichen Praxen konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten bzw. der Intensität bestimmter Symptome und der Anzahl der Amalgamfüllungen festgestellt werden.

Untersuchungen des „low dose“-Effektes von Amalgam auf verschiedene Zelltypen zeigten keine deutlich zellschädigende Wirkung. Die zelluläre Stress-Reaktion war in vitro durch eine verminderte Anpassungsfähigkeit der Zellen nach Amalgam-Exposition charakterisiert.

Aus den Unterlagen der im Degussa-Prozess klagenden Personen zeichnete sich ein äußerst vielschichtiges Beschwerdebild ab, welches von den Betroffenen ursächlich mit den Amalgamfüllungen gesehen wird. Belastbare Hinweise auf kausale Beziehungen ließen sich aufgrund methodischer Aspekte nicht ableiten.

Eine Beobachtungsstudie in zahnärztlichen Praxen zeigte, dass Patienten bis 12 Monate nach erfolgter Amalgamentfernung in einem deutlich geringeren Maß über Beschwerden klagten als vorher. Jedoch fehlt in diesem Fall eine Vergleichsgruppe, so dass die klinische Besserung kausal nicht eindeutig auf die Sanierung zurückführbar ist.

Die untersuchten Testverfahren zur Diagnose einer Amalgambelastung (Hautwiderstandsmessung Prognos® und Lymphozyten-Transformations-Test) haben sich nicht bewährt. Es gelang keine zuverlässige Trennung von amalgamfreien Probanden und Personen mit Amalgamfüllungen, die sich gesund oder als amalgambelastet fühlten. Quecksilberbestimmungen in Speichel und Blut unterschieden sich nur zwischen Personen mit und ohne Amalgamfüllungen.

In einer aufwändigen randomisierten Vergleichsstudie zeigte sich an 90 Patienten, dass die Entfernung der Amalgamfüllungen (mit oder ohne zusätzliche Ausleitungstherapie) eine Verbesserung der Beschwerdesymptomatik und eine Verringerung der Quecksilberwerte im Blut nach sich zieht. Die Durchführung eines Gesundheitstrainings ohne Amalgamentfernung führte ebenfalls zu einer Linderung der Beschwerden, die sich im Vergleich zur Amalgamentfernung statistisch nicht unterschied.