

Amalgaam

IV. Het metabolisme van kwik

Samenvatting. Elementair kwik en zijn (an)organische kwikverbindingen ondergaan na opname in het lichaam via vier verschillende routes een specifiek metabolisme. Kwikdamp wordt snel geoxydeerd tot Hg^{2+} en wordt vervolgens op dezelfde manier gemetaboliseerd als een anorganische kwikverbinding. Vanuit het bloed worden doelorganen, zoals nieren, centraal zenuwstelsel, lever en hypofyse bereikt, waarin kwik accumuleert. De retentietijd verschilt van orgaan tot orgaan en kan voor de hersenen zelfs over enkele jaren lopen. De uitscheiding geschiedt vooral via urine en faeces, in mindere mate door transpiratie en via moedermelk, soms via de adem.

GLADYSS, VAN MEERBEEK B, VANHERLE G, LAMBRECHTS P. Amalgaam. IV. Het metabolisme van kwik. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100: 179-82.

S. Gladys, tandarts
B. van Meerbeek, tandarts
G. Vanherle, tandarts
P. Lambrechts, tandarts

Uit de afdeling Conserverende Tandheelkunde en Tandheelkundige Materialen, School voor Tandheelkunde, Mondziekten en Kaakchirurgie van de Katholieke Universiteit te Leuven, België.

Trefwoorden: Amalgaam - Kwik

Datum van acceptatie: 8 maart 1993.

Adres: Prof. G. Vanherle, Universitair Ziekenhuis St. Rafaël, Kapucijnenvoer 7, B-3000 Leuven, België.

1 Inleiding

De opname van kwik in het lichaam is afhankelijk van de hoeveelheid kwik waaraan men blootgesteld wordt en de chemische vorm waaronder kwik toegediend wordt.¹ Kwik komt voor onder drie verschillende chemische vormen: elementair of metallisch kwik (Hg^0), anorganisch kwik of kwikzouten (Hg^{2+}) en organisch kwik of de zogenaamde 'organomercurials' ($Hg-C$). Na opname in het lichaam ondergaat kwik een specifiek metabolisme, dat een ingewikkeld proces is waarbij vele lichaamssystemen zijn betrokken (afb. 1).

2 Opname en absorptie

Kwik en kwikverbindingen worden in het lichaam opgenomen langs vier routes.²⁻⁹ Kwik bereikt rechtstreeks de bloedbaan via de longen na het inademen van kwikdampen. Bepaalde vormen worden in het maag-darmkanaal geabsorbeerd, terwijl andere de huid penetreren. Ten slotte is een placentaire doorgankelijkheid aangetoond. In verband met de amalgaamproblematiek is vooral de opname via de longen belangrijk.

2.1 Elementair of metallisch kwik

Metallisch kwik wordt vooral via pulmonaire weg opgenomen en in aanmerkelijk mindere mate via het maag-darmkanaal en de huid.

Vloeibaar kwik verdampt reeds op kamertemperatuur. De kwikconcentratie in de lucht is afhankelijk van de omgevingstemperatuur, van de grootte van het blootgestelde kwikoppervlak en van de mate waarin de ruimte geventileerd wordt. Bo-

ven een kwikoppervlak wordt de MAC-waarde (Maximaal Aanvaardbare Concentratie) van $50 \mu g Hg/m^3$ lucht al bereikt bij een temperatuur van $-32^\circ C$.⁶ Lucht van $20^\circ C$ bevat ongeveer $15 mg Hg/m^3$ en bij $40^\circ C$ is dat reeds $68 mg$.⁵ Ongeveer 80% van de ingeademde kwikdampen wordt op alveolair niveau geabsorbeerd en komt rechtstreeks in de bloedbaan.^{2 3 5-7 10 11} Vooral arbeiders in de kwikverwerkende industrie en tandartsen met hun personeel zijn blootgesteld aan kwikdampen.^{2 5} Ook patiënten met amalgaamrestauraties ademen een beperkte hoeveelheid kwik in. De dagelijkse opgenomen hoeveelheid kwikdamp uit amalgaam via de longen varieert van ongeveer 3 tot $5 \mu g Hg/dag$, afhankelijk van het aantal amalgaamvullingen.¹²⁻¹⁵

Vloeibaar metallisch kwik wordt voor minder dan 0,01% gastro-intestinaal geabsorbeerd.^{2 3 5-7 11} De mate waarin kwikdamp en vloeibaar kwik via de huid worden opgenomen, is onbekend.^{2 3 5 7 8 11} Daarbij is niet duidelijk of kwik de huid onmiddellijk penetreert, dan wel na oplossing in transpiratievocht.⁵ Ten slotte passeert elementair kwik de placenta-barrière gemakkelijker dan het tweewaardige ion (Hg^{2+}).^{2 3 6 10 11}

2.2 Anorganische kwikverbindingen

Anorganische verbindingen worden ingeademd via aerosols, die onder andere ontstaan bij het uitboren van amalgaamrestauraties. Hoewel de opname, die afhankelijk is van partikelgrootte, densiteit en mate van afzuiging, minder uitgesproken is dan die van kwikdamp, kan deze in principe tot intoxicatie leiden.¹¹

In het maag-darmkanaal kan, afhankelijk van de oplosbaarheid in water of gastro-intestinale vloeistoffen, de absorptie van anorganische kwikzouten oplopen tot

20%.^{2 3 5 10 11} Alhoewel minder goed oplosbare verbindingen, zoals Calomel ($HgCl$), slechts in beperkte mate worden opgenomen, kan een langdurig overmatig gebruik oorzaak zijn van een systemische vergiftiging.¹¹

De huidabsorptie van kwikzouten die bijvoorbeeld gebruikt worden bij dermatologische aandoeningen zoals psoriasis en verwerkt worden in huidcrèmes, is ook niet onbelangrijk.^{5 11}

Ten slotte vormt de placenta een barrière voor kwik-ionen.¹¹

2.3 Organische kwikverbindingen

De pulmonaire opname van vooral alkylkwikverbindingen in de industrie mag niet worden onderschat en bedraagt ongeveer 80% van het aanbod.^{5 11 15} In het maag-darmkanaal worden methykwik, aanwezig onder meer in vis, en waarschijnlijk ook andere organische verbindingen voor 95% geabsorbeerd.^{3 11}

Hoewel in amalgaam geen organische kwikverbindingen voorkomen, bleken reïnculturen van onder andere *S. sanguis* en *S. mutans* in staat uit verpulverd conventioneel amalgaam en uit $HgCl_2$ methykwik te vormen.¹⁶ In de mond echter is de vorming van methykwik nooit aangetoond.¹⁷ *In vitro* kunnen darmbacteriën eveneens methykwik vormen uit $HgCl_2$, en weer afbreken,¹⁸ maar in de darm zullen de moeilijk oplosbare kwiksulfide-derivaten ontstaan.¹⁷

Herhaald gebruik van antiseptische zeppen op basis van fenylboraatkwik werkt cutane absorptie in de hand.⁵

Ten slotte is de placenta enkel doorlaatbaar voor kortstrengige alkylkwikverbindingen.^{2 3 5} Zo kan bij de geboorte de methykwikconcentratie 30% hoger zijn in

de foetale rode bloedlichaampjes dan in het moederlijk bloed.^{2,3,5,11}

3 Transport en biotransformatie

3.1 Elementair kwik

Door zijn hoge diffusiecapaciteit en lipofiel karakter passeert kwikdamp voor 80% de alveolaire membranen.^{2,3,5,10,11} In het bloed wordt kwik grotendeels door de rode bloedlichaampjes opgenomen en in mindere mate door het plasma.¹¹ Het Hg⁰-atoom heeft slechts een beperkte levensduur in het lichaam omdat het geoxydeerd wordt tot Hg²⁺ door het enzym katalase, aanwezig in erythrocyten en andere cellen.^{2,3,5,7,10,11} In het bloed verloopt echter deze oxydatie zo traag dat kwik in Hg⁰-vorm meer dan éénmaal door het lichaam circuleert.¹¹ Hierdoor krijgt het Hg⁰-atoom de kans om de bloed-hersenbarrière te passeren.^{6,7,11} Eenmaal in de hersenen wordt het Hg⁰-atoom geconverteerd in de ionische Hg²⁺-vorm, die veel moeilijker de barrière vanuit de hersenen terug naar het bloed kan passeren. Dit leidt tot kwikaccumulatie in het hersenweefsel.^{6,7,10}

Na oxydatie bindt Hg²⁺ zich aan de SH-groepen van de proteïnen. Slechts een kleine fractie blijft in vrije vorm bestaan.^{2,10,11} De binding aan de SH-groepen is reversibel, hetgeen de efficiëntie verklaart van chelaatvormende stoffen zoals BAL (2,3-dimercaptopropanol), waarmee kwik uit het lichaam kan worden geëlimineerd. Dit geldt helaas niet wanneer het kwik reeds gefixeerd is in de hersenen.⁵

In de cellen wordt een gedeelte van de aanwezige Hg²⁺-ionen opnieuw gereduceerd tot metallisch kwik.^{2,3,5,10} Dit proces is bij chronische blootstelling verantwoordelijk voor uitadaming van Hg⁰ en bevordert de kwikopstapeling in het centraal zenuwstelsel.^{3,10,11}

3.2 Anorganische kwikverbindingen

De anorganische kwikzouten worden na absorptie en dissociatie in de lichaamsvloeistoffen waarschijnlijk op dezelfde wijze als metallisch kwik gemetaboliseerd. Hg²⁺ wordt in gelijke mate door de rode bloedlichaampjes en het plasma opgenomen.^{5,11}

3.3 Organische kwikverbindingen

Alkykwikverbindingen worden in hoge concentraties gevonden in het bloed, hoofdzakelijk gefixeerd aan de SH-groepen van hemoglobine in de rode bloedlichaampjes.^{5,11} Alhoewel de covalente Hg-C-binding relatief stabiel is, kan deze breken, waardoor een beperkte fractie orga-

nisch kwik omgevormd wordt tot anorganisch kwik. In de hersenen blijft het kwik bijna volledig aanwezig als een alkykwikverbinding.¹¹

In tegenstelling met alkykwikverbindingen breekt de Hg-C-binding in arylkwikverbindingen vrij snel met de vorming van anorganisch kwik, waardoor de kwikfractie in het plasma sterk toeneemt. Er ontstaat derhalve een herdistributie van kwik in het bloed met een verdeling die gelijk is op die van anorganisch kwik.¹¹

4 Distributie

4.1 Elementair kwik

Na blootstelling aan kwikdampen domineert de diffusiecapaciteit van Hg⁰ de distributie. Eenmaal geoxydeerd tot Hg²⁺, wordt het ion op dezelfde manier verdeeld als het kwik van de anorganische kwikzouten.¹¹ Aangezien Hg⁰ gemakkelijker de bloed-hersenbarrière passeert dan Hg²⁺, is de kwikconcentratie in de hersenen tienmaal hoger na blootstelling aan Hg⁰-damp dan na blootstelling aan Hg²⁺.^{2,3,5,7,10,11,19,20}

In de hersenen leidt de oxydatie van Hg⁰ tot Hg²⁺ tot een grotere opstapeling in de grijze dan in de witte stof, waardoor een corticale dysfunctie kan ontstaan. Deze kan met neuropsychologische testen worden aangetoond.^{3,5}

De hersenen van overledenen met meer dan 10 amalgaamrestauraties bleken tweemaal meer kwik te bevatten dan bij hen met weinig of geen vullingen.²¹ De kwikconcentratie in de hersenen varieerde tussen 14 en 21 ng Hg/g,²¹ wat aanzienlijk minder is dan de hoeveelheid (10-20 µg/g) die bij ratten tot gedragsverandering bleek te leiden.²²

De hypofyse en schildklier bevatten eveneens hoge concentraties kwik, maar het is niet duidelijk of dit functioneel rele-

vant is.⁵ In de hypofyse van bejaarde tandartsen werd een mediaanwaarde van 815 µg Hg/kg opgemeten tegenover slechts 23 µg Hg/kg bij niet-tandartsen.²⁰

Ten slotte accumuleert kwikdamp ook in de haren,^{5,20} maar dat moet gezien worden als de resultante van een directe contaminatie vanuit de lucht als ook van een accumulatie door afzetting vanuit het organisme.

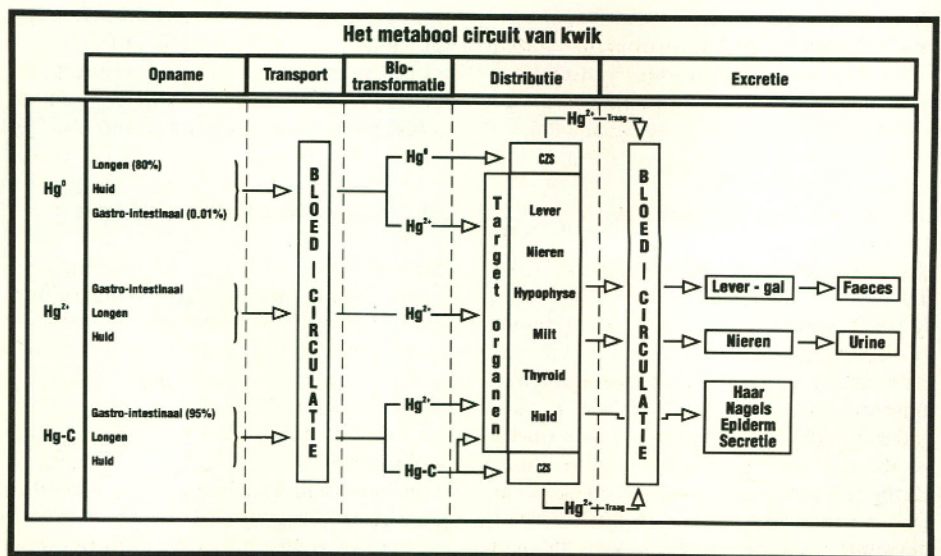
4.2 Anorganische kwikverbindingen

Anorganisch kwik stapelt zich vooral op in de nieren, de lever, milt en schildklier.^{2,3,5,6,10,11,19}

In de nieren wordt de grootste hoeveelheid kwik gevonden in de cellen van het distale deel van de proximale tubulus en in de lis van Henle. De glomeruli worden daarentegen nauwelijks aangedaan.^{5,11} Het anorganisch kwik hecht zich aan proteïnen met een laag moleculair gewicht (metallothioneïnen). Wanneer de fixatiecapaciteit van deze proteïnen wordt overschreden, valt hun beschermende werking weg en werkt het vrijgekomen kwik toxisch op de nieren in.^{5,10}

4.3 Organische kwikverbindingen

De organische verbindingen verdelen zich gelijkmatiger over het lichaam dan de anorganische kwikzouten. De hoogste concentraties worden vastgesteld in de lever en nieren. Daar korte alkykwikverbindingen de bloed-hersenbarrière vrij gemakkelijk kunnen passeren, is de kwikconcentratie in het centraal zenuwstelsel (afb.1, CZS) aanzienlijk hoger in geval van blootstelling aan organische dan aan anorganische kwikverbindingen. Meer specifiek tasten methylkwikverbindingen het sensorieel zenuw-



Afb. 1. Schematische voorstelling van het metabool circuit van kwik.

stelsel aan.^{3,5,11} Dit geldt in versterkte mate voor de foetale hersenen, die via de placenta worden gecontamineerd. Tijdens het tweede semester van de zwangerschap zijn de hersenen van de foetus veel gevoeliger dan die van de moeder.⁵ Ten slotte kan methyalkwik, vooral bij frequente visconsumptie, in hoge mate in de haren geaccumuleerd worden, evenwel zonder dat er gevaar bestaat voor toxische verschijnselen.^{11,23}

5 Retentietijd in het lichaam

De retentietijd in het lichaam wordt het best weergegeven door de biologische halfwaardetijd van kwik.¹¹ Zowel voor organisch als anorganisch kwik varieert de halfwaardetijd per orgaan van enkele dagen tot maanden.^{2,7,11} De langste retentietijd wordt opgemeten voor de hersenen, nieren en testikels.^{2,6,7,10,11,20} Zelfs enkele jaren nadat de blootstelling aan kwik beëindigd is, kan men hoge kwikconcentraties in de hersenen meten.¹¹

6 Excretie

6.1 Elementair kwik en anorganische kwikverbindingen

Elementair kwik wordt na oxydatie tot Hg^{2+} op dezelfde wijze uitgescheiden als de anorganische kwikverbindingen. De eliminatie van Hg^{2+} uit het lichaam gebeurt hoofdzakelijk via urine en in iets mindere mate via de faeces.^{2,5,8,10,11,15} Een geringe excretie vindt plaats door transpiratie en lactatie.^{5,11} Glomerulaire filtratie en trans-tubulair transport zijn van belang bij de urinaire eliminatie, terwijl bij de faecale eliminatie een directe passage door de gastro-intestinale membranen bepalend is. Slechts een gedeelte van het kwik in de urine is afkomstig van de nieren zelf.¹¹ Ten slotte is de uitademing van kwikdamp gering (7%) na een langdurige blootstelling,^{2,5,6,10,15} maar kan aanzienlijk oplopen tot 37% na een kortdurende hoge blootstelling.¹⁵

6.2 Organische kwikverbindingen

Deze verbindingen worden gedeeltelijk omgezet in anorganisch kwik, waardoor een belangrijk deel onder anorganische vorm geëxcreteerd wordt.¹¹

Methyalkwik wordt hoofdzakelijk geëxcreteerd via faeces na omvorming in anorganisch kwik en slechts in beperkte mate via de urine onder organische vorm. Bij de eliminatie van methyalkwik spelen de gal en de mukeuze membranen van de gastro-intestinale tractus een rol. In de gal kan methyalkwik zich binden aan cysteïne of aan

Tabel I. Dagelijkse opname ($\mu g/dag$) van kwik(verbindingen), beroepsmatige individuen uitgesloten.¹⁵

Bron	Kwikdamp	Anorganisch kwik	Methyalkwik
Lucht	0,03	0,002	0,008
Drinkwater	0	0,05	0
Vis	0	0,06	2,4
Rest dieet	0	4,2	0
Amalgaam	5*	0**	0

* Afhankelijk van het aantal restauraties zou dagelijks 2-21 μg worden opgenomen, maar de hogere waarden worden als 'irrealistisch' beschouwd.

** In tegenstelling tot deze waarde komen wel enkele microgrammen Hg^{2+} per restauratie vrij, die ingeslikt worden.

Tabel II. Kwikconcentraties bij niet-beroepshalve-blootgestelden in bloed, urine, haar, placenta en moedermelk.⁶

Medium	Hg-Concentratie
Vol bloed (Hg B)	5 $\mu g/l^*$ 0-1 $\mu g/100 ml^2$
Urine (Hg U)	20 $\mu g/l$
Haar (Hg H)	2 mg/kg
Placenta	10 $\mu g/kg$ nat gewicht
Moedermelk	0-10 $\mu g/l$

* Afhankelijk van visconsumptie.

Tabel III. Kwikconcentraties van patiënten met en zonder amalgaamvullingen.²

Met amalgaam	Zonder amalgaam	Beroepsblootstelling
<i>Urinaire niveaus (mg/l)</i>		
1,66	1,54	Neen ²⁵
3,99	2,4	Ja ²⁵
<i>Bloedniveaus (mg/100 ml)</i>		
0,18	0,19	Neen ²⁵
0,21	0,24	Ja ²⁵
0,07	0,03	Neen ²⁶
0,06	0,08	Neen ²⁷

Tabel IV. De kwikconcentratie in urine als functie van de hoeveelheid gelegde amalgaamrestauraties per jaar.²⁸

Aantal geplaatste restauraties/jaar	Aantal onderzochte tandartsen	Hg U ($\mu g/l$)
100- 999	15	4,6
1000-2499	44	6,1
2500-3999	22	6,6
4000-9000	22	8,1

glutathion.^{5,11} In de darm wordt methyalkwik grotendeels gereabsorbeerd. Ten slotte wordt methyalkwik ook in geringe mate uitgescheiden langs de haren en via de moedermelk.^{5,11}

7 Biologische monitoring

De dagelijkse kwikopname uit allerlei bronnen door niet-beroepshalve blootgestelde individuen wordt geschat op 10-20

μg .^{4,9} Drie schattingen voor de totale opname uit de voeding komen voor Nederland (1976-1978) uit op 5 μg , volgens een andere op 43 μg .²⁴ Nader gespecificeerde waarden voor de verschillende bronnen staan in tabel I vermeld. De normale kwikconcentratie in bloed, urine, haar, placenta en moedermelk is weergegeven in tabel II. Geen éénvormige correlatie tussen de kwikconcentraties in bloed en urine, en de aanwezigheid van amalgaamrestauraties kon worden aangetoond door onafhankelijke onderzoekers (tab. III).¹⁵ Voor tandartsen komt er een belangrijke kwikbelasting bij en is de kwikconcentratie in de urine afhankelijk van het aantal gelegde amalgaamvullingen (tab. IV).

Urine-monitoring is aanbevolen voor het schatten van een langdurige 'steady state' blootstelling. Bloedwaarden reflecteren vanwege de korte halfwaardetijd van 3 dagen slechts een recente contaminatie.^{2,6}

8 Conclusies

Het metabolisme van kwik in het menselijk lichaam is een complex proces dat wordt bepaald door de blootgestelde hoeveelheid kwik, de chemische vorm van kwik en de opnameroute. Kwik wordt in het organisme opgenomen langs de longen, via de maag, de huid of de placenta. Kwik afkomstig van amalgaamrestauraties wordt vooral als damp pulmonair en als ion gastro-intestinaal geabsorbeerd. Een ver doorgedreven kwikhygiëne in de praktijk is vereist om de opname van kwik via de huid bij de tandarts en zijn personeel te beperken. Eenmaal opgenomen wordt kwik via het bloed getransporteerd naar verschillende organen, waarbij het vooral geaccumuleerd wordt in het centraal zenuwstelsel en de nieren en in mindere mate in de lever en de hypofyse. De precieze retentietijd van kwik is niet bekend. De halfwaardetijd varieert van orgaan tot orgaan, van enkele dagen tot maanden, en in de hersenen kan kwik zelfs gedurende meerdere jaren worden opgestapeld. De excretie gebeurt hoofdzakelijk via urine en faeces en in mindere mate door transpiratie en lactatie. Het metabolisme van kwik is een ingewikkeld en langdurig proces, waarvan nog niet alle actiemechanismen gekend zijn.

Summary

METABOLISM OF MERCURY

Key words: Mercury – Amalgam

After absorption in the body by four ways, each type of mercury undergoes a specific metabolism. Elementary mercury as mercury vapour becomes rapidly oxidized to Hg^{2+} and, afterwards, is metabolized as an inorganic mercurial compound. From the bloodcirculation mercury reaches targetorgans like the kidneys, the central nervous system, the liver and the hypophysis, in which mercury accumulates. The retention time varies by organ and is longest in the brain. Mercury is mainly eliminated with urine and faeces, to a lesser degree with transpiration and mother's milk and sometimes by respiration.

Literatuur

- ¹SCHUURS AHB, DAVIDSON CL. Amalgaam. III. Het vrijkomen van kwik uit amalgaam. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100: 45-8.
- ²LANGAU DC, FAN PL, HOOS AA. The use of mercury in dentistry: a critical review of the recent literature. J Am Dent Assoc 1987; 115: 867-70.
- ³MAGOS L. Mercury. In: Seiler H, ed. Handbook on toxicity of inorganic compounds. New York: Decker, 1988: 419-32.
- ⁴VOSTAL J. Transport and transformation of mercury in nature and possible routes of exposure. In: Friberg L, Vostal J, eds. Mercury in the environment. Cleveland: CRC Press, 1972: 15-28.
- ⁵LAUWERYS, ROBERT R, LAVENNE F. Le mercure. In: Lauwerys, Robert R, Lavenne F, eds. Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles. Gembloux: Duculot, 1972: 170-91.
- ⁶HERBER RFM, VREEBURG KJJ. Toxiciteit van kwik. In: Van Rossum GMJM, Vrijhoef MMA, ed. Kwikbelasting in de Nederlandse tandartspraktijk. Nieuwegein: NMT 1987: 11-38.
- ⁷NILSSON B, NILSSON B. Mercury in dental practice I. The working environment of dental personnel and their exposure to mercury vapor. Swed Dent J 1986; 10: 1-14.
- ⁸NILSSON B, NILSSON B. Mercury in dental practice II. Urinary mercury excretion in dental personnel. Swed Dent J 1986; 10: 221-32.
- ⁹RODWAY J, MACHERTJR, MANDEL ID et al. Amalgam issues explored. J Am Dent Assoc 1991; 122: 52-82.
- ¹⁰STACHNISS V, LEGIUM W. Fragen aus der Praxis. Wie problematisch ist der Dentalwerkstoff Amalgam? Dtsch Med Wochenschr 1990; 115: 1490-3.
- ¹¹NORDBERG GF, SKERFVING S. Metabolism. In: Friberg L, Vostal J, eds. Mercury in the environment. Cleveland: CRC Press, 1972: 29-91.
- ¹²MACKERTJR. Factors affecting estimation of dental amalgam mercury exposure from measurements of mercury vapor levels in intraoral and expired air. J Dent Res 1987; 66: 1775-80.
- ¹³BERGLUND A. Estimation by a 24-hour study of the daily dose of intraoral mercury vapour inhaled after release from dental amalgam. J Dent Res 1990; 69: 1646-51.
- ¹⁴LANGWORTH S, KÖLBECK K-G, ÅKESSON A. Mercury exposure from dental fillings II. Release and absorption. Swed Dent J 1988; 12: 71-2.
- ¹⁵HÖRSTED-BINDSLEV P, MAGOS L, HOLMSTRUP P, ARENHOLT-BINDSLEV D. Dental amalgam – a health hazard? Copenhagen: Munksgaard, 1991: ch. 1 and 4.
- ¹⁶HEINTZE U, EDWARDSSON S, DÉRAND T, BIRKHED D. Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci *in vitro*. Scand J Dent Res 1983; 91: 150-2.
- ¹⁷ELEY BM, COX SW. 'Mercury poisoning' from dental amalgam – an evaluation of the evidence. J Dent 1988; 16: 90-5.
- ¹⁸EDWARDS T, McBRIDE BC. Biosynthesis and degradation of methylmercury in human faeces. Nature 1975; 253: 462-4.
- ¹⁹HAHN L, KLOIBER R, VIMY MJ, TAKAHASHI Y, LORSCHIEDER FL. Dental 'silver' tooth fillings: a source of mercury exposure revealed by whole-body image scan and tissue analysis. FASEB J 1989; 3: 2641-6.
- ²⁰NYLANDER M, FRIBERG L, EGGLESTON D, BJÖKMAN L. Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. Swed Dent J 1989; 13: 235-43.
- ²¹DRASCH G, SCHUPP I, RIEDL G, GÜNTHER G. Einfluss von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen. Dtsch Zahnärztl Z 1992; 47: 490-6.
- ²²SMITH DC, WILLIAMS DF. Biocompatibility of dental materials. Volume III. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1982: 4-9, 33.
- ²³WORLD HEALTH ORGANIZATION. Methylmercury. Environmental health criteria 118. Geneva, 1990.
- ²⁴CENTRAAL BUREAU VOOR DE STATISTIEK. Kwik in Nederland 1980. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1984.
- ²⁵KRÖNCKE A, OTT K, PETSCHL A et al. Über die Quecksilber Konzentration in Blut und Urin von Personen mit und ohne Amalgamfüllungen. Dtsch Zahnärztl Z 1980; 35: 803-8.
- ²⁶ABRAHAM JE, SVARE CW, FRANK CW. The effect of dental amalgam restorations on blood mercury levels. J Dent Res 1984; 63: 71-3.
- ²⁷OTT KHR, LOH F, KRÖNCKE A et al. Mercury burden due to amalgam fillings. Dtsch Zahnärztl Z 1984; 39: 199-205.
- ²⁸DE GEE AJ, VRIJHOEF MMA. Risico's van kwikgebruik in de tandartspraktijk. In: Van Rossum GMJM, Vrijhoef MMA, ed. Kwikbelasting in de Nederlandse tandartspraktijk. Nieuwegein: NMT 1987: 38-53.