

Quecksilber und Autismus: Zunehmende Beweise?

Joachim Mutter, Johannes Naumann, Rainer Schneider, Harald Walach & Boyd Haley

Die Ursachen für Autismus und neuronale Entwicklungsstörungen sind unbekannt. Anscheinend sind genetische und umweltbedingte Risikofaktoren beteiligt. Aufgrund des beobachteten Anstiegs von Autismusfällen in den letzten Jahrzehnten parallel zu einer kumulativen Quecksilberbelastung wurde vorgeschlagen, Autismus könne teilweise durch Quecksilber hervorgerufen werden. Wir überprüfen die Beweislage für diesen Vorschlag. Verschiedene epidemiologische Studien scheiterten daran, eine Korrelation zwischen einer Quecksilberbelastung durch Thimerosal, einem Konservierungsmittel für Impfstoffe, und einem Risiko für Autismus zu finden. Kürzlich wurde bekannt, dass autistische Kinder während der Schwangerschaft einer höheren Quecksilberbelastung ausgesetzt waren, herrührend aus dem Zahnamalgam und aus Impfungen der Mutter mit Thimerosal enthaltenden Immunoglobulinen. Die Hypothese kam auf, dass autistische Kinder eine verringerte Entgiftungskapazität aufgrund genetischer Polymorphismen aufweisen könnten. In vitro hemmen Konzentrationen von Quecksilber und Thimerosal, wie sie einige Tage nach einer Impfung auftreten, die Methioninsynthetase (MS) um 50 %. Ein normales Funktionieren von MS ist entscheidend für biochemische Schritte, die für die Hirnentwicklung, die Aufmerksamkeitsleistung und für die Produktion von Glutathion nötig sind, einem wichtigen antioxidativen und entgiftenden Agens. Bei Mäusen, die anfällig für Autoimmunerkrankungen sind, führen wiederholte Gaben von Thimerosal in vitro zu Verfallserscheinungen des Neuroverhaltens, zu gesteigertem oxidativen Stress und zu sinkendem intrazellulären Gehalt an Glutathion. Weiterhin weisen autistische Kinder signifikant verringerte Konzentrationen an reduziertem Glutathion auf. Vielversprechende Behandlungen schließen daher die Entgiftung von Quecksilber und ergänzende Gaben der mangelnden Metaboliten ein.

Einführung

Autismus-Spektrum-Störungen (ASD), erstmals 1943 bei 11 Kindern Jahrgang 1930 beschrieben, sind weltweit angestiegen (1, 2, 3, 4). Quecksilber ist in allen Formen neurotoxisch, besonders während der Hirnentwicklung (5, 6). Daher nehmen einige

Auroren an, dass das gesteigerte Auftreten von Autismusfällen durch die weltweit gestiegene Quecksilberbelastung aus industriellen Quellen, über Fisch, durch Amalgam (7) und zusätzlich durch die gestiegene Belastung der Eltern mit Thimerosal (Natrium (2-ethylmercurithio)benzoat) hervorgerufen wird. Der Stoff wurde erstmals 1931 von Eli Lilly zur Konservierung von Impfstoffen eingeführt (1, 2, 8).

Vornehmlich in den USA fand Autismus weite Verbreitung und stieg von 5 Fällen unter 10 000 Kindern auf 60 unter 10 000 nach der Einführung von 3 zusätzlichen, Thimerosal enthaltenden Impfungen für Neugeborene in frühen 90-iger Jahren, während zur selben Zeit in Ländern mit weit geringerer Verbreitung von Autismus wie Dänemark oder Deutschland Thimerosal in den Impfstoffen verringert worden war. In Kalifornien stieg die

Korrespondenzadresse:

Joachim Mutter
Institute for Environmental Medicine and Hospital Epidemiology
University Hospital Freiburg
Hugstetter Str. 55
79106 Freiburg, Germany
Phone: ++49-761-270-5489
Fax: ++49-761-270-5440
(E-mail: joachim.mutter@uniklinik-freiburg.de)

Summary

The causes of autism and neurodevelopmental disorders are unknown. Genetic and environmental risk factors seem to be involved. Because of an observed increase in autism in the last decades, which parallels cumulative mercury exposure, it was proposed that autism may be in part caused by mercury. We review the evidence for this proposal. Several epidemiological studies failed to find a correlation between mercury exposure through thimerosal, a preservative used in vaccines, and the risk of autism. Recently, it was found that autistic children had a higher mercury exposure during pregnancy due to maternal dental amalgam and thimerosal-containing immunoglobulin shots. It was hypothesized that children with autism have a decreased detoxification capacity due to genetic polymorphism. In vitro, mercury and thimerosal in levels found several days after vaccination inhibit methionine synthetase (MS) by 50 %. Normal function of MS is crucial in biochemical steps necessary for brain development, attention and production of glutathione, an important antioxidative and detoxifying agent. Repetitive doses of thimerosal leads to neurobehavioral deteriorations in autoimmune susceptible mice, increased oxidative stress and decreased intracellular levels of glutathione in vitro. Subsequently, autistic children have significantly decreased level of reduced glutathione. Promising treatments of autism involve detoxification of mercury, and supplementation of deficient metabolites.

Abkürzungen

MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
Hg	Quecksilber
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
DMPS	Dimercaptopropansulfonsäure
MS	Methioninsynthetase
ASD	Autismus-Spektrum-Störungen

Erkrankungsrate zwischen 1987 und 2002 um 634 %, was nicht Verschiebungen in der Interpretation von diagnostischen Kriterien, Migration oder einer gesteigerten Genauigkeit bei der Diagnose beigemessen werden kann (3, 4, 9). Andere Entwicklungs- oder Verhaltensstörungen wie Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADD) oder Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHD) sind ebenfalls angestiegen, sodass jedes 6. Kind in den USA betroffen ist (10, 11). Es sollte beachtet werden, dass in den 90-iger Jahren Neugeborene bis zum Alter von 6 Monaten regulär einer Gesamtdosis von 187,5 µg Thimerosal ausgesetzt wurden (12).

Die Situation scheint vergleichbar zu sein mit der Epidemie von Akrodynie im letzten Jahrhundert, von der in einigen Industrieländern 1 von 500 Kindern betroffen war. Nach Abschaffung eines häufig genutzten Zahnpuders, das die Quecksilberverbindung Kalomel (Hg₂Cl₂) enthielt, verschwand die Krankheit. Interessanterweise ist Kalomel eine der weniger toxischen Formen von

Quecksilber bei oraler Gabe, und Quecksilberchlorid (HgCl₂), eine stärker toxische anorganische Quecksilberverbindung, wirkt in vitro etwa 100 mal weniger giftig auf Neurone als Ethylquecksilber (13). 1953 wurde berichtet, dass eine Thimerosal enthaltende Impfung in einigen Fällen dem Auftreten von Akrodynie vorgegangen war (14).

Eine Empfehlung für die Abschaffung von Thimerosal in Impfstoffen wurde vom U.S. Public Health Service und der American Academy of Paediatrics nicht vor 1999 herausgegeben. Ungeachtet dieser Empfehlung befürwortet das CDC (Center of Disease Control and Prevention = US - Zentrum für Krankheitskontrolle und -vorbeugung) Thimerosal enthaltende Impfstoffe gegen Influenza und bei Wiederholungsimpfungen gegen Tetanus, und selbst die WHO fördert die Anwendung von Thimerosal in Impfstoffen in schwach- oder unterentwickelten Ländern (15).

Die Frage ist von öffentlichem Interesse, warum Thimerosal und Zahn amalgam, die beide bis zu 50 % des giftigsten, nicht-radioaktiven Elementes (16) enthalten und, im Falle des Amalgam, zusätzlich andere Schwermetalle (z.B. Zinn, Kupfer, Silber, Zink), seit 70 bzw. 170 Jahren unter Umgehung jeglicher toxikologischer Prüfung durch die Behörden verwendet werden konnten. Zu vermerken ist, dass bis heute keine kontrollierte, randomisierte Untersuchung hinsichtlich der Sicherheit von Amalgam oder Thimerosal existiert. Eine derartige zukünftige Studie sollte die Quecksilberbelastung während der Schwangerschaft und durch Impfungen betrachten, da diese Belastungen in der Pathogenese von Autismus eine kritische Rolle zu spielen scheinen (17, 18). Weiterhin gibt es keine einzige Untersuchung, in der der Gesundheitszustand von mit Quecksilber belasteten Personen (durch Amalgam oder Thimerosal) mit dem *niemals* belasteter verglichen wird, mit Ausnahme der von Mortada et al. (16). Wie die jüngste Debatte um bis jetzt unerkannte, schwere negative Nebenwirkungen der Hormonersatztherapie gezeigt hat, kann das Fehlen einer präsumptiven, kontrollierten und randomisierten Untersuchung zu falschen Schlussfolgerungen führen. Vor diesem Hintergrund ist die Vermutung von Interesse, dass einige Wissenschaftler von FDA, NIH und CDC möglicherweise von Vertretern der Impfstoff- oder Zahnmetallhersteller beeinflusst wurden (15, 20-24).

Trotz dieser Information folgerte das U.S. Institute of Medicine, dass es keinen Zusammenhang zwischen Thimerosal und Autismus gibt und dass keine weiteren Studien zur Abschätzung eines solchen Zusammenhangs mehr durchgeführt werden sollten (25). Das geschah trotz verschiedener biologischer Untersuchungen, aus denen hervorging, dass Thimerosal toxische Eigenschaften hat, die es zu einem Hauptverdächtigen für die neueste Autismusepidemie machen. Es wurde keine biologische Untersuchung vorgelegt, die nicht starke toxische Wirkungen von Thimerosal aufzeigte. Folglich ist die Frage angemessen, warum der CDC-Ausschuss eine Empfehlung gegen weitere Untersuchungen ausspricht; und es muss betont werden, wie wichtig es ist, sorgfältig die Aufmerksamkeit auf veröffentlichte und nicht veröffentlichte Daten zu richten und entsprechende Interessenkonflikte zu vermerken.

Suchstrategie

Die medizinische Datenbank „Medline“ wurde durchsucht unter Verwendung der Literaturzitat-Suchmaschine „Ovid Technologies“, Version rel 9.1.0 über den Zeitraum von 1966 bis zum 30.8.2005, wobei die Schlüsselwörter (mercur\$ or thimerosal or thimerosal or ethyl mercur\$) und (autism or neurodevelopment\$ or neurotoxic\$ or autoimmun\$). Diese Suche wurde durch die Literaturverzeichnisse wiedergewonnener Artikel ergänzt. Wir führten eine multidisziplinäre Sichtung des Materials durch verschiedene Wissenschaftler mit unterschiedlichen Neigungen und Vorannahmen durch.

Geringere Quecksilbergehalte im Haar autistischer Kinder trotz höherer Belastung?

Holmes et al. (17) und Hu et al. (26) fanden, dass der Quecksilbergehalt im ersten Haarschnitt von Säuglingen bei 94 autistischen Kindern signifikant geringer war (etwa um das 8-fache) als bei den 49 normalen Kindern der Kontrolle. Das kam unerwartet, da die autistischen Kinder signifikant höher mit Quecksilber aus Zahnamalgam der Mutter und durch Immunoglobulinimpfungen während der Schwangerschaft belastet worden waren (17). Betrachtet man Kinder von Müttern mit 8 bis 15 Amalgamfüllungen, war der Hg-Gehalt im Geburtshaar bei normalen Säuglingen um das 12-fache höher als bei autistischen. Im Gegensatz zu dieser iatrogenen Quecksilberbelastung in der Schwangerschaft wurde von keiner Korrelation zwischen dem Fischkonsum der Mutter und einem Autismusrisiko für ihre Kinder berichtet (17). Es wurde angenommen, dass bei autistischen Kinder das Quecksilber während der Schwangerschaft und kurz nach der Geburt nicht so effektiv aus dem intrazellulären Bereichen in das Blut transportiert wird, sodass sich ein geringerer Quecksilbergehalt im ersten Haarschnitt zeigt (17). Weitere Interpretationen der Resultate von Holmes et al. wurden kürzlich diskutiert (18, 27, 28). Im Haar von 40 älteren autistischen Kindern fanden andere Autoren erhöhte Gehalte an Quecksilber, Blei und Uran in Vergleich zu 40 normalen Kindern der Kontrolle (29). Bei andere toxischen Metallen wie Aluminium, Arsen, Kadmium oder Beryllium zeigten sich keine Unterschiede (29).

Erhöhte Anfälligkeit, Belastung und Toxikologie bei Quecksilber

Die Cystein- und Glutathionsynthese, beide entscheidend für die natürliche Entgiftung von Quecksilber, sind bei autistischen Kindern vermutlich aufgrund genetischer Polymorphismen vermindert (13, 30). Daher zeigen autistische Personen eine um 20 % verminderte Plasmagkonzentration an Cystein und eine um 54 % verminderte Glutathionkonzentration, was u.a. ihre Fähigkeit Metalle wie Quecksilber zu entgiften und auszuschleiden beeinträchtigt (13, 31). Das könnte zu höheren Hg-Konzentrationen z.B. in Geweben des Nervensystem führen und bedingt darüberhinaus eine längere biologische Halbwertszeit im Körper autistische Kinder im Vergleich zu denen mit normalen Konzentrationen an Cystein und Glutathion (13, 18). Wie bei einer Studie von Bradstreet und Kollegen (15, 32), durchgeführt mit 221 Autistkern,

demonstriert wurde, zeigten geimpfte Autistiker nach einer geeigneten Quecksilbermobilisierung durch DMSA eine 6-fach erhöhte Ausscheidung des Metalls im Urin verglichen mit normalen Kontrollpersonen. Interessanterweise gab es keine Unterschiede bei Blei- und Kadmium zwischen den Gruppen (15, 32). Eine verzögerte Entgiftung von Quecksilber führt zu ernstesten Schädigungen bei Methylierungsreaktionen (wie der DNA-, RNA-, Cobalamin-, Protein-, Phospholipid-, Histon- und Neurotransmittermethylierung), was dann im weiteren die von Wachstumsfaktoren gesteuerte Entwicklung von Gehirn und Aufmerksamkeitsleistung schädigt. Bei autistischen Erkrankungen und dem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom ist die Phospholipidmethylierung, eine entscheidende Reaktion für die Aufmerksamkeit, beeinträchtigt (13). 10 Tage nach einer Impfung erreicht nach einer in-vivo-Untersuchung (33) Ethylquecksilber Konzentrationen, die in vitro zu einer über 50 %-igen Hemmung der Methylierung führen (13, 30). In-vitro-Untersuchungen konnten außerdem zeigen, dass Thimerosal um das mehr als 100-fache stärker wirksam in der Hemmung von solch essentiellen Methylierungsreaktionen ist als anorganische Hg-Verbindungen (30). Die wiederum sind um das 10-fache stärker wirksam als Blei bei der Hemmung der Funktion neuronaler Mikrotubuli, die entscheidend ist für das Wachstum von Nerven und den Transport von Neurotransmittern (34, 35). Anorganische Hg-Verbindungen führen außerdem zu Wachstumshemmung und der Entblößung von neuronalen Wachstumskegeln, indem eine anormale Anhäufung von Tubulin ausgelöst wird (36). Dies konnte schon 15 min. nach einer Belastung mit sehr geringen Konzentrationen anorganischer Hg-Verbindungen festgestellt werden, Konzentrationen, die um etwa das 100- bis 1000-fache geringer sind als die, die in Gehirnen von Individuen mit Zahnamalgam oder der Alzheimer Krankheit gefunden wurden (37). Diese Beobachtung passt zu früheren Berichten, dass das Mikrotubulinprotein, Tubulin, in den Gehirnen von Alzheimerpatienten durchschnittlich 80 % weniger funktionsfähig ist als bei gesunden Kontrollpersonen gleichen Alters (79), und dass diese Abnormität in den Gehirnen von Ratten durch eine Belastung mit Quecksilberdampf ausgelöst werden kann (80).

Es konnte auch gezeigt werden, dass in vitro geringe Thimerosal-konzentrationen, wie sie nach einer Impfung auftreten können, Schädigungen der DNA und an Membranen sowie die Apoptose bei menschlichen Neuronen auslösen (38). Humphrey und Mitarbeiter (39) zeigten kürzlich in einer in-vitro-Studie, dass diese Apoptose durch Mitochondrien vermittelt wird. Genotoxische Wirkungen wurden ebenfalls bei einer anderen in-vitro-Untersuchung beobachtet (49). Auch scheinen Autistiker genetisch stärker anfällig für die toxinbedingte Hemmung von Methylierungsprozessen zu sein (13). So tritt z.B. der Polymorphismus der Gene für Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) häufiger bei autistischen Kindern auf (41). Folglich wurde angenommen, dass etwa 15 % der Bevölkerung eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Quecksilberbelastungen aufweisen (15).

Untersuchungen an Affen zeigten, dass Ethylquecksilber, z.B. als Quecksilberdampf, die Zellmembranen passiert und intrazellulär in anorganisches Quecksilber (Hg₊) umgewandelt wird, was sich dann vorzugsweise im Gehirn und in den Nieren anreichert.

Die intrazelluläre Anreicherung aus Ethylquecksilber war höher als aus Methylquecksilber, aber auch die Beseitigungsrate erwies sich als höher bei Ethylquecksilber (42). Keine Unterschiede gab es bei der Toxikokinetik von Methylquecksilber im Vergleich mit Thimerosal bei Tieren (43). Im Gegensatz dazu fanden sich bei einer Untersuchung an jungen Mäusen nach einer Belastung mit Methylquecksilber höhere Quecksilbergehalte in Blut, Hirn und Nieren als nach Belastung mit Ethylquecksilber (44). Bei dieser Untersuchung wurde eine Methylquecksilberverbindung verwendet, die vielleicht 20-mal so giftig ist wie die, die in Fischen nachgewiesen wurde (37). Dennoch scheinen toxikokinetische Studien von Mäusen und Affen aufgrund von Unterschieden im Stoffwechsel wohl kaum vergleichbar zu sein. So können Mäuse beispielsweise, im Gegensatz zu Primaten grammweise Vitamin C, ein starkes Antioxidans, produzieren, besonders unter Stress.

Picchinero et al. (33) argumentierten, dass Ethylquecksilber, das mit Impfstoffen verabreicht wurde, schnell aus dem Blut eliminiert und mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Für diese Studie wurden für die Messung des Quecksilbergehaltes im Blut lediglich 33 Kinder im Alter von 2 Jahren und 6 Monaten herangezogen, sodass möglicherweise Individuen mit beeinträchtigter Quecksilberexkretion nicht beteiligt waren. Auch wurden die Blutwerte Tage bis Wochen nach der Impfung gewonnen, weshalb Spitzenwerte gar nicht mehr erfasst werden konnten, und die Quecksilberdosis war weit geringer als bei Impfungen ab 1990. Dennoch schlossen die Autoren - etwas schwach fundiert - aus diesen Daten: „Diese Untersuchung bietet eine tröstliche Rückversicherung über die Sicherheit von Ethylquecksilber als Konservierungsmittel in Impfstoffen für Kinder“ (33). Andere haben bereits diese Untersuchung kritisiert (45) oder mögliche Interessenkonflikte benannt (46). Eine frühere Studie an Kaninchen, denen Thimerosal mit radioaktivem Quecksilber injiziert wurden, zeigte, dass von der 1. Stunde nach der Injektion an bis zur 6. Stunde die Konzentrationen des radioaktiven Hg zu über 75 % sanken, während sie von der 2. Stunde nach der Injektion an bis zur 6. Stunde signifikant in Hirn, Leber und Niere der Föten der Tiere anstieg (81). Aus dieser letzten Studie geht in aller Deutlichkeit hervor, dass ein schneller Abfall der Hg-Blutkonzentrationen aus der Thimerosalinjektion einer Aufnahme durch andere Organe des Körpers zugerechnet werden muss und nicht der Ausscheidung. Von daher entbehren Folgerungen anderer zur Sicherheit von Thimerosal, die auf einer kurzen Halbwertszeit der Blutwerte basieren (33), der Logik.

Ungeachtet dessen führen, wie oben beschrieben, Quecksilberkonzentrationen, wie sie 8 Tage nach einer Impfung gefunden werden (33), zu einer Hemmung der Methioninsynthetaseaktivität *in vitro* um 50 % (13, 30). Außerdem erwies sich nach einer jüngsten Untersuchung Thimerosal als eine starke Hemmstoffsubstanz für die Phagozytose bei mononuklearen Phagozyten, wirksam schon bei geringen nanomolaren Konzentrationen (82). Die Phagozytose ist der erste Schritt bei der Abwehr durch das angeborene Immunsystem, und daher kann angenommen werden, dass durch Injektionen von Thimerosal wahrscheinlich das Immunsystem bei Kindern gehemmt wird, da ihnen lediglich das angeborene zur Verfügung steht bis mit dem Alterwerden das erworbene Immunsystem aufgebaut wird.

Anders als Astrozyten oder Hepatozyten, sind Neurone nicht in der Lage Cystein zu synthetisieren, die das Tempo begrenzende Aminosäure bei der Synthese von Glutathion (47). Deshalb sind sie höchst empfindlich gegenüber der Quecksilbertoxizität, da, wie oben erwähnt, Glutathion das intrazelluläre Hauptagens bei der Entgiftung von Quecksilber und Schwermetallen darstellt (18). Bekanntermaßen dezimieren Thimerosal und anorganisches Quecksilber intrazelluläres Glutathion, woraus im Weiteren gesteigerter oxidativer Stress, neuronale Cytotoxizität und der Zelltod resultieren (47-50). Die toxischen Wirkungen von Ethylquecksilber scheinen mit denen vom Methylquecksilber vergleichbar zu sein, wie von James et al. (47) aufgezeigt wurde.

Von 13 Neugeborenen, die mit einem oberflächlich anzuwendenden, Thimerosal enthaltenden antiseptischen Mittel gegen Nabelschnurinfektionen behandelt wurden, starben 10 (83). Das Mittel war weltweit bei Heranwachsenden und Erwachsenen angewendet worden, und es wurde von nur wenigen negativen Auswirkungen berichtet. Das zeigt in aller Deutlichkeit, dass Säuglinge weitaus anfälliger sind für die Toxizität von Thimerosal als ältere Menschen und stellt jede Entscheidung, diese Substanz Säuglingen zu injizieren in Frage.

Autoimmunität und Inflammation

Eine autoimmune Pathogenese des Autismus, ausgelöst durch bakterielle Antigene, Lebensmittelleiweiße und Quecksilber, wurde von Vojdani et al. (51) vorgeschlagen. In Hirnproben aus Autopsien von Autistern war eine chronische Aktivierung von Mikrogliazellen und Astrozyten nachweisbar, was auf Autoimmunprozesse hinweist (52). Zu beachten ist, dass Quecksilber ein starker Auslöser von Hapten vermittelten Autoimmunreaktionen (7, 16) ist, insbesondere bei wiederholten Gaben, was bei Kindern ja der Fall ist, die iatrogen früh mit Quecksilber während der Schwangerschaft (mütterliches Amalgam und Thimerosal) und dann wieder, nach der Geburt durch Impfungen belastet wurden. Bei autoimmunempfindlichen Mäusestämmen führt eine Impfung mit Thimerosal, die in Dosis und Zeitplan der pädiatrischen Impfpraxis in der USA von 2001 entspricht, zu schweren neuropathologischen- und Verhaltensstörungen, die vergleichbar mit Autismus sind (53). Nach einem vorläufigen Bericht dauern die Autoimmunreaktionen auch noch lange an, wenn Quecksilber schon nicht mehr nachgewiesen werden kann (54). Wichtig ist zu beachten, dass die Thimerosaldosen, die in dieser Untersuchung verabreicht wurden, weit geringer waren als die, die Neugeborene in den frühen 90-iger Jahren in den USA erhalten haben. Außerdem wurde gezeigt, dass das Risiko für eine Thimerosal-sensibilisierung bei Individuen mit einer Gendeletion der Glutathion-S-Transferasen M1 und T1 erhöht ist (55). Kürzlich wurde bei metallempfindlichen Mäusen nachgewiesen, dass Thimerosal im Gegensatz zu Methylquecksilber zu einer starken Autoimmunität führt (56, 57). Die Neurotoxizität von Glutamat wird ebenfalls durch Quecksilber verstärkt (37). Interessanterweise wurde eine gesteigerte Zytotoxizität von Glutamat und Gliazellaktivierung bei vielen neurodegenerativen Krankheiten beschrieben. Als Randnotiz: Das Risiko für Multiple Sklerose, eine andere Autoimmunerkrankung, könnte ebenfalls durch zusätzliche Impfungen mit Thimerosal enthaltenden Impfstoffen gegen Hepatitis B verstärkt werden (58).

Synergistische Toxizität und die Rolle der Steroide

Untersuchungen in vitro weisen darauf hin, dass die Neurotoxizität von Quecksilber oder Thimerosal möglicherweise nicht nur durch die jeweilige Quecksilberverbindung erhöht wird, sondern auch durch Neomycin und Aluminiumhydroxid (auch in Impfstoffen verwendet) sowie durch Testosteron, während Östrogen die giftige Wirkung vermindert (59). In einer anderen konnte gezeigt werden, dass Östrogen die Toxizität von anorganischem Quecksilber auf Neurone verringert (50). Diese Beobachtung könnte das Verhältnis von 4:1 bei betroffenen Jungen und Mädchen bei Autismus erklären (60) und zu möglichen Therapien führen. Auch wurde vorgeschlagen, dass Blei eine pathogene Rolle bei Autismus und neuronalen Entwicklungsstörungen spielen könnte. Entsprechend führen Kombinationen von Blei und Quecksilber in vitro zu einer synergistischen Steigerung der Toxizität (61).

Epidemiologische Studien

Es soll angemerkt werden, dass epidemiologische Studien und solche, die Quecksilbergehalte in Blut und Urin betrachten, ohne genetische Anfälligkeitsfaktoren, Autoimmunreaktionen und die Quecksilberbelastung während der Schwangerschaft (Amalgam, Thimerosal) einzubeziehen, keine statistisch signifikanten Wirkungen aufdecken können, selbst wenn solche existieren.

Dennoch haben manche Studien eine Korrelation zwischen Quecksilberbelastung und dem Autismusrisiko aufzeigen können. Unter Nutzung von Daten aus dem Berichtssystem für negative Vorfälle bei Impfungen (Vaccine Adverse Events Reporting System = VAERS), Impfstoff-Sicherheitsdaten (Vaccine Safety Data = VSD), dem Biologischen Überwachungs-Resümee des CDC und den Datensätzen der U.S. Department of Education wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Risiko für neuronale Entwicklungsstörungen und derjenigen kumulativen Thimerosaldosis an die Eltern gefunden, die das von der EPA und der FDA festgesetzte Maximum für die erlaubte, tägliche orale Aufnahme von Methylquecksilber übersteigt (11-, bis 150-fach) (11, 21, 62-65).

Bei einer ersten Analyse („Generation-Null-Analyse“) der Vaccine Safety Datalink-Dateien haben Vertraeten et al. für einen Monat alte Kinder mit höchster Quecksilberbelastung im Vergleich zu Kindern ohne Belastung einen signifikanten Anstieg des Autismusrisikos beschrieben (22). In den Analysen von vier anschließenden, gesonderten Generationen, bei denen Kinder ohne Thimerosalbelastung und mit weniger als zwei Polioimpfungen ausgeschlossen wurden, verschwand die statistische Signifikanz (21, 22, 66). Nach einem vorläufigen Bericht scheint das Auftreten von Autismus bei den Amish, die die Impfung ihrer Kinder verweigern, sehr gering zu sein im Vergleich zum allgemeinen Vorkommen der Krankheit in den USA (67). Jedoch könnten auch andere kulturelle, verhaltens- oder umweltbedingte Faktoren diese Tatsache erklären.

Bei anderen epidemiologischen Untersuchungen in Dänemark (69-71) und Großbritannien (68) konnte kein Zusammenhang

zwischen Thimerosal enthaltenden Impfstoffen und Autismus gefunden werden. Bei den meisten dieser Arbeiten wurden keine Kontrollpersonen herangezogen, die niemals einer Belastung durch Quecksilber ausgesetzt gewesen waren (72). Auch wurde die Belastung der Mutter während der Schwangerschaft nicht erfasst. Weiter unten analysieren wir ein prominentes Beispiel.

Madsen et al. vergleichen die Anzahl neu verzeichneter Autismusfälle vor 1992, als Thimerosal enthaltende Impfstoffe genutzt wurden, mit der Anzahl nach 1992, nachdem solche Impfstoffe nicht länger in Dänemark hergestellt wurden. Die Autoren beobachten einen Anstieg der Autismusrate nach der Abschaffung von Thimerosal und schließen daher, dass Thimerosal keine Rolle in der Ätiologie von Autismus spielt (69). In diesem Zusammenhang müssen einige wichtige methodische Fehler vermerkt werden:

1. Die Zählung der Autismusfälle basierte in der ersten Kohorte auf Akten hospitalisierter, stationärer Patienten und wurde dann in der Mitte der Untersuchungszeit (1995) dahingehend geändert, dass Akten ambulanter Patienten mit eingeschlossen wurden. Die behauptete Zunahme nach 1994 würde so durch die Einbeziehung einer zusätzlichen Population von Autistkern, die keine stationäre Unterbringung brauchen, erklärlich.
2. Nach 1992 wurden im Register zusätzlich Patienten einer großen Kopenhagener Klinik erfasst, eine Gruppe, die 20 % aller Fälle in Dänemark umfasst. Vor 1992 waren Patienten dieser Klinik nicht erfasst.
3. Nach 1993 wechselte die Diagnosekategorie von „Psychosis proto-infantilis“ ICD-8 (Kodenr. 299) zu „Kindlicher Autismus“ ICD-10. Ein anderes Papier, bei dem dasselbe Register stationärer Patienten genutzt wird, berichtet, dass die Kategorie „Psychosis proto-infantilis“ Fälle stationärer Patienten einschließt, die nicht den Kriterien für Autismus entsprechen (73).
4. Häufig waren die Kinder bei der Aufzeichnung der Fälle zwischen 7 und 9 Jahre alt, die meisten älter als 4. Doch nach den Diagnosekriterien für Autismus, sollte der Ausbruch per Definition vor dem dritten Lebensjahr erfolgen. Der weitest verbreitete Ansatz zur Beurteilung von Autismus tendiert dazu, das Geburtsjahr als Erkrankungszeit anzusehen.
5. In einer anderen, jüngst durchgeführten Studie berichten Madsen et al. (74), dass die Autismusrate in Dänemark für Kinder, die zu Beginn der 90-iger Jahre geboren wurden, bei 6 auf 10.000 gelegen hat. Sie ist damit im Vergleich zu der in den USA im gleichen Zeitraum sehr niedrig (12). Madsen et al. berichten ebenfalls von Fallzahlen bei stationären Patienten mit „Psychosis proto-infantilis“ von vor 1993 als weit unter 1 Fall auf 10.000 liegend (69). Diese geringe Rate würde der einzigen statistischen Erhebung von Dänemark über Autismusfälle widersprechen, in der eine Rate von mehr als 4 pro 10.000 ab dem Beginn der 50-iger Jahre angegeben wurde (75).
6. In den USA gab es bei hoher Prävalenz von Autismus zusätzliche Störfaktoren, nicht jedoch in Dänemark: Zwischen 1970 und 1992 war die einzige Impfung im Säuglingsalter bis zu 5 Monaten eine einmalige gegen Keuchhusten. In den USA wurden zu Beginn der 90-iger Jahre Kinder vor dem fünften Lebensmonat mehrfach Impfstoffdosen gegen Diphtherie, Keuchhusten, Polio, Hepatitis B und Haemophilus influenza (Hib) ausgesetzt. Außerdem wurden in Dänemark Frauen in

der Schwangerschaft keine Thimerosal enthaltende Rho-D-Immunoglobuline verabreicht, was das Risiko für die Entwicklung von Autismus verringert haben könnte (17).

Die epidemiologischen Arbeiten, die das Fehlen einer kausalen Verbindung zwischen Thimerosal und Autismus zu unterstützen scheinen, sind demnach nicht schlüssig oder mit methodologischen Fehlern oder Ungereimtheiten befrachtet. Sie unterstützen keine Argumentation, dass Thema ruhen zu lassen. Die Sachlage erfordert eher gemeinsame Anstrengungen, die in Frage stehenden Punkte zu klären. Unterdessen, in Anbetracht des Fehlens wirksamer Behandlungsmöglichkeiten für Autismus, könnte man die hier dargestellte Hinweise für eine experimentelle Behandlungsmethode nutzen.

Vielversprechende Behandlungen von Autistkern

Nach vorläufigen Ergebnissen ist jetzt die Chelatierung von Schwermetallen die Therapie, die von der „Ideenfabrik Autismus“ der Defeat Autism Now Foundation („Besiege-Autismus-Jetzt-Stiftung“) bevorzugt wird. Die Stiftung betrachtet Autismus jetzt als heilbare Krankheit, was auf beobachtete Umschwünge bei der Diagnose zahlreicher Kinder nach solcher Behandlung gründet (76). Verstärkte Entgiftung durch Überdruck-Sauerstoff-Therapie und transdermale Anwendung von Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS) scheinen nach Buttar (77) und Harch (78) wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeiten für Autistiker zu sein. Außerdem legen vorläufige Ergebnisse nahe, dass eine Substitution mit Metaboliten wie Methylcobalamin, S-Adenyl-Methionin und Tetrahydrofolat, die für die intrazelluläre Glutathionsynthese und die Methylierung wichtig sind und an denen es autistischen Kindern aufgrund genetischer Disposition und Quecksilberbelastung mangelt, zu einer Besserung der Symptome bei etwa 80% der betroffenen Kinder führt (13, 31). Weiterhin können diese Agenzien bei autistischen Kindern die Blutkonzentrationen von Glutathion und Cystein normalisieren (31).

Schlussfolgerungen

Zusammen genommen scheinen all die oben erwähnten Fakten aus experimentellen, klinischen und teilweise aus epidemiologischen Untersuchungen aufzuzeigen, dass wiederholte Quecksilberbelastungen während der Schwangerschaft (durch Thimerosal und Zahnamalgam) und nach der Gebuhr durch Thimerosal enthaltende Impfstoffe für genetisch bedingt anfällige Individuen einen potentiell pathogenen Faktor für Autismus darstellen. Andere Metalle und Noxen - teilweise präsent in Impfstoffen - und die hormonelle Situation können zusammen mit Quecksilber synergistisch wirken. Das wurde nicht offiziell bestätigt. Deswegen ist es geboten, weitere Untersuchungen zu diesem Thema mit fundierter Methodik und unbeeinflusst von wirtschaftlichen, professionellen oder politischen Interessen durchzuführen. In Anbetracht der weit verbreiteten Nutzung von Quecksilber in medizinischen Produkten hat selbst eine geringe Häufigkeit pathologischer Nebenwirkungen signifikante Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit. Von daher ist es im

Sinne der Vorbeugung geboten sowohl in industrialisierten wie in Entwicklungsländern den Gebrauch von Quecksilber in medizinischen Produkten zu vermeiden.

Danksagungen

Harald Walach und Rainer Schneider wurden unterstützt vom Samuelli Institut. Joachim Mutter erhielt Unterstützung durch die Stiftung Natur und Umwelt der Landesbank Baden-Württemberg, Stuttgart, und die Stiftung Viamedica, Freiburg.

(Die zu Grunde liegende Originalarbeit „Mercury and Autism: Accelerating Evidence“ erschien in Neuroendocrinology Letters 2005; 26(5): 431-436. Die hier vorliegende autorisierte und erweiterte Übersetzung besorgte Dr. Michaela Deu.)

Nachweise

- (1) BERNARD S, ENAYATI A, REDWOOD L, ROGER H, BINSTOCK T. (2001): Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 56: 462-471.
- (2) BERNARD S, ENAYATI A, ROGER H, BINSTOCK T, REDWOOD L. (2002): The role of mercury in the pathogenesis of autism. *Mol. Psychiatry* 7: S42-S43.
- (3) BLAXILL MF. (2004): Study fails to establish diagnostic substitution as a factor in increased rate of autism. *Pharmacotherapy* 24: 812-813.
- (4) BLAXILL MF. (2004): What's going on? The question of time trends in autism. *Public Health Rep* 119: 536-551.
- (5) COSTA LG, ASCHNER M, VITALONE A, SYVERSEN T, SOLDIN OP. (2004): Developmental neuropathology of environmental agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 87-110.
- (6) DAVIDSON PW, MYERS GJ, WEISS B. (2004): Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics* 113(4 Suppl): 1023-1029.
- (7) MUTTER J, NAUMANN J, SADAGHIANI C, WALACH H, DRASCH G. (2004): Amalgam studies: disregarding basic principles of mercury toxicity. *Int J Hyg Environ Health* 207: 391-397.
- (8) BLAXILL MF, REDWOOD L, BERNARD S. (2004): Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed. *Med Hypotheses* 62: 788-794.
- (9) CALIFORNIA DEPARTMENT OF DEVELOPMENTAL SERVICES (2003): Autism spectrum disorders: Changes in the California caseload and update: 1999 through 2002. Sacramento, CA. California Health and Human Services Agency.
- (10) BURTON D. (2004): Truth revealed: New scientific discoveries regarding mercury in medicine an autism. Opening statement before the U.S. House of Representatives. Subcommittee on human rights and wellness, Sept. 8 (2004). Available from: URL: <http://reform.house.gov/WHR/Hearings/EventSingle.aspx?EventID=18156> [cited 2005, September 20].
- (11) GEIER DA, GEIER MR. (2005): A two-phased population epidemiological study of the safety of thimerosal-containing vaccines: a follow-up analysis. *Med Sci Monit*. 11: CR160-670.
- (12) BALL LK, BALL R, PRATT RD. (2001): An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 107: 1147-1154.
- (13) DETH RC. (2004): Truth revealed: New scientific discoveries regarding mercury in medicine and autism. Congressional Testimony before the U.S. House of Representatives. Subcommittee on human rights and wellness, Sept. 8. (2004). Available from: URL: <http://reform.house.gov/WHR/Hearings/EventSingle.aspx?EventID=18156> (cited 2005, September 20).
- (14) WARKANY, J., HUBBARD, D.M. (1953): Acrodynia and mercury. *J Pediatr* 42: 365-386.
- (15) BRADSTREET J. (2004): A case-control study of mercury burden in children with autistic Disorders and measles virus genomic RNA in cerebrospinal fluid in children with regressive autism. *Immunization safety review: Vaccines and autism.*

- Institute of Medicine, Febr. 9 (2004). Available from: URL: <http://www.iom.edu/subpage.asp?id=18065> [cited 2005, September 20].
- (16) MUTTER J, NAUMANN J, WALACH H, DASCHNER FD. (2005): Amalgam: Eine Risikobewertung unter Berücksichtigung der neuen Literatur bis 2005. [Amalgam risk assessment with coverage of references up to 2005]. *Gesundheitswesen* 67: 204-216.
- (17) HOLMES AS, BLAXILL MF, HALEY BE. (2003): Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int J Toxicol* 22: 277-285.
- (18) MUTTER J, NAUMANN J, SADAGHIANI C, WALACH H, DRASCH G. (2005): Mercury and autism: Response to the letter of K. E. v. Mühlendahl [Int. J. Hyg. Environ. Health 208 (2005) 435]. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 208: 437-438.
- (19) MORTADA WI, SOBH MA, EL-DEFRAWY MM, FARAHAT EF. (2002): Mercury in dental restoration: Is there a risk of nephrotoxicity? *J Nephrol* 15: 171-176.
- (20) FISCHER RD. (2004): Truth revealed: New scientific discoveries regarding mercury in medicine and autism. Congressional Testimony before the U.S. House of Representatives. Subcommittee on human rights and wellness, Sept. 8. (2004) Available from: URL: <http://reform.house.gov/WHHR/Hearings/EventSingle.aspx?EventID=18156> [cited 2005, September 20].
- (21) GEIER DA, GEIER MR. (2004): Autism and thimerosal- containing vaccines: Analysis of the vaccine adverse events reporting system (VAERS). Immunization safety review: Vaccines and autism. Institute of Medicine, Febr. 9. (2004). Available from: URL: <http://www.iom.edu/subpage.asp?id=18065> [cited 2005, September 20].
- (22) REDWOOD, L. (2004): Truth revealed: New scientific discoveries regarding mercury in medicine and autism. Congressional Testimony before the U.S. House of Representatives. Subcommittee on human rights and wellness, Sept. 8. (2004). Available from: URL: <http://reform.house.gov/WHHR/Hearings/EventSingle.aspx?EventID=18156> [cited 2005, September 20].
- (23) WELDON, D. (2004): Congressional speakers. Immunization safety review: Vaccines and autism. Institute of Medicine, Febr. 9. (2004). Available from: URL: <http://www.iom.edu/subpage.asp?id=18065> [cited 2005, September 20].
- (24) WILLMAN, D. (2004): The National Institutes of Health: Public Servant or Private Marketer? *Los Angeles Times* 2004; Dec. 22.
- (25) INSTITUTE OF MEDICINE -US (2004): Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington, DC: National Academy Press.
- (26) HU LW, BERNARD J, CHE. (2003): Neutron Activation analysis of Hair samples for the Identification of Autism. *Transactions of the American Nuclear Society* 89: 681-682.
- (27) GREYER J, CROEN L, THEIS C et al. (2004): Baby hair, mercury toxicity and autism. *Int J Toxicol* 23: 275-276.
- (28) MÜHLENDAHL KE. (2005): Commentary regarding the article by Mutter et al. "Amalgam studies: Disregarding basic principles of mercury toxicity" [Int. J. Hyg. Environ. Health 207 (2004) 391-397]. *Int J Hyg Environ Health* 208: 435.
- (29) FIDO A, AL-SAAD S. (2005): Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Autism* 9: 290-298.
- (30) WALY, M., OLTEANU, H., BANERJEE, R. et al. (2004): Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal. *Mol Psychiatry* 9: 358-370.
- (31) JAMES SJ, CUTLER P, MELNYK S et al. (2004): Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 80: 1611-1617.
- (32) BRADSTREET J, GEIER DA, KARTZINEL JJ, ADAMS J, GEIER M. (2003): A case-control study of mercury burden in children with autistic spectrum disorders. *J Am Phys Surg* 8: 76-79.
- (33) PICHICHERO, M.E., CERNICHIARI, E., LOPREIATO, J., TREANOR, J. (2002): Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study. *Lancet* 360: 1737-1741.
- (34) STOIBER, T., BONACKER, D., BOHM, K.J. et al. (2004): Disturbed microtubule function and induction of micronuclei by chelate complexes of mercury(II). *Mutat Res* 563: 97-106.
- (35) THIER, R., BONACKER, D., STOIBER, T. et al. (2003): Interaction of metal salts with cytoskeletal motor protein systems. *Toxicol Lett* 140-141: 75-81.
- (36) LEONG CC, SYED NI, LORSCHIEDER FL. (2001): Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport* 12: 733-737.
- (37) MUTTER J, NAUMANN J, SADAGHIANI C, SCHNEIDER R, WALACH H. (2004): Alzheimer Disease: Mercury as pathogenetic factor and apolipoprotein E as a moderator. *Neuro Endocrin Lett* 25: 275-283.
- (38) BASKIN DS, NGO H, DIDENKO VV. (2003): Thimerosal induces DNA breaks, caspase-3 activation, membrane damage, and cell death in cultured human neurons and fibroblasts. *Toxicol. Sci* 74: 361-368.
- (39) HUMPHREY ML, COLE MP, PENDERGRASS JC, KININGHAM KK. (2005): Mitochondrial mediated thimerosal-induced apoptosis in a human neuroblastoma cell line (SK-N-SH). *Neurotoxicology* 26: 407-416.
- (40) WESTPHAL, G.A., ASGARI, S., SCHULZ, T.G. et al. (2003): Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B block micronucleus test with human lymphocytes. *Arch Toxicol* 77: 50-55.
- (41) BORIS M, GOLDBLATT A, GALENKO J, JAMES SJ. (2004): Association of MTHFR Gene variants wit autism. *Journal of American Physicians and Surgeons* 9: 106-108.
- (42) MAGOS L, BROWN AW, SPARROW S et al. (1985): The comparative toxicology of ethyl- and methylmercury. *Arch Toxicol* 57: 260-267.
- (43) OSKARSSON A, PALMINGER HALLEN I, SUNDBERG J, PETERSSON GRAWE K. (1998): Risk assessment in relation to neonatal metal exposure. *Analyst* 123: 19-23.
- (44) HARRY GJ, HARRIS MW, BURKA LT. (2004): Mercury concentrations in brain and kidney following ethylmercury, methylmercury and Thimerosal administration to neonatal mice. *Toxicol Lett* 154: 183-189.
- (45) COLMANN E, HALSEY NA, GOLMAN LR, WESTPHAL G, HALLIER E. (2003): Mercury in infants given vaccines containing thiomersal. *Lancet* 361: 698-699.
- (46) GEIER MR, GEIER DA. (364): Mercury in vaccines and potential conflicts of interest. *Lancet* 364: 1217.
- (47) JAMES SJ, SLIKKER W 3rd, MELNYK S, NEW E, POGRIBNA M, JERNIGAN S. (2005): Thimerosal neurotoxicity is associated with glutathione depletion: protection with glutathione precursors. *Neurotoxicology* 26: 1-8.
- (48) MULLER M, WESTPHAL G, VESPER A, BUNGER J, HALLIER E. (2001): Inhibition of the human erythrocytic glutathione-S-transferase T1 (GST T1) by thimerosal. *Int J Hyg Environ Health* 203: 479-481.
- (49) OLIVIERI G, BRACK C, MULLER-SPAHN F et al. (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.
- (50) OLIVIERI, G., NOVAKOVIC, M., SAVASKAN, E., MEIER, F., BAYSANG, G., BROCKHAUS, M., MULLER-SPAHN, F. (2002): The effects of beta-estradiol on SHSY5Y neuroblastoma cells during heavy metal induced oxidative stress, neurotoxicity and beta-amyloid secretion. *Neuroscience* 113: 849-855.
- (51) VOJDANI, A., PANGBORN, J.B., VOJDANI, E., COOPER, E.L. (2003): Infections, toxic chemicals and dietary peptides binding to lymphocyte receptors and tissue enzymes are major instigators of autoimmunity in autism. *Int J Immunopathol Pharmacol* 16: 189-199.
- (52) VARGAS, D.L., NASCIBENE, C., KRISHNAN, C., ZIMMERMAN, A.W., PARDO, C.A. (2005): Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 57: 67-81.
- (53) HORNIG M, CHIAN D, LIPKIN WI. (2004): Neurotoxic effects of postnatal thimerosal are mouse strain dependent. *Mol Psychiatry* 9: 833-845.
- (54) HORNIG M. (2004): Truth revealed: New scientific discoveries regarding mercury in medicine an autism. Congressional Testimony before the U.S. House of Representatives. Subcommittee on human rights and wellness, Sept. 8. (2004). Available from: URL:

- <http://reform.house.gov/WHR/Hearings/EventSingle.aspx?EventID=18156> [cited 2005, September 20].
- (55) WESTPHAL GA, SCHNUCH A, SCHULZ TG et al. (2000): Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 384-388.
- (56) HAVARINASAB S, HULTMAN P. (2005): Organic mercury compounds and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 4: 270-275.
- (57) HAVARINASAB S, HAGQVIST B, BJORN E et al. (2005): Immunosuppressive and autoimmune effects of thimerosal in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 204: 109-121.
- (58) HERNAN MA, JICK SS, OLEK MJ, JICK H. (2004): Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 63: 838-842.
- (59) HALEY B. (2004): Reduced levels of mercury in first baby haircuts of Autistic children. Immunization safety review: Vaccines and autism. Institute of Medicine, Febr. 9, (2004). Available from: URL: <http://www.iom.edu/subpage.asp?id=18065> [cited 2005, September 20].
- (60) GEIER MR, GEIER DA. (2005): The potential importance of steroids in the treatment of autistic spectrum disorders and other disorders involving mercury toxicity. *Med Hypotheses* 64: 946-954.
- (61) SCHUBERT J, RILEY EJ, TYLER SA. (1978): Combined effects in toxicology—a rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead. *J Toxicol Environ Health* 4: 763-776.
- (62) GEIER MR, GEIER DA. (2003): Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med* 228: 660-664.
- (63) GEIER DA, GEIER MR. (2003): An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 6: 97-102.
- (64) GEIER MR, GEIER DA. (2003): Thiomersal in childhood vaccines, neurodevelopment disorders, and heart disease in the United States. *J Am Phys Surg* 8: 6-11.
- (65) GEIER DA, GEIER MR. (2004): A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 10: PI33-39.
- (66) VERSTRAETEN T, DAVIS RL, DESTEFANO F et al. VACCINE SAFETY DATALINK TEAM. (2003): Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 112: 1039-1048.
- (67) OLMSTED D. (2005): The Age of Autism: Witness. *The Washington Times*; May 10, 2005. Available from URL: <http://washingtontimes.com/upi-breaking/20050508-112601-3643r.htm> [cited 2005; September 20].
- (68) ANDREWS N, MILLER E, GRANT A et al. (2004): Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 114: 584-591.
- (69) MADSEN KM, LAURITSEN MB, PEDERSEN CB et al. (2003): Thimerosal and the Occurrence of Autism: Negative Ecological Evidence From Danish Population-Based Data. *Pediatrics* 112: 604-606.
- (70) HVIID A, STELLFELD M, WOHLFAHRT J, MELBYE M. (2003): Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* 290: 1763-1766.
- (71) STEHR-GREEN, P., TULL, P., STELLFELD, M., MORTENSON, P.B., SIMPSON, D. (2003): Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 25:101-106.
- (72) BERNARD S. (2003): Analysis of the Danish Autism Registry Database in Response to the Hviid et al Paper on Thimerosal in JAMA. (2003). Available from: URL: http://www.safeminds.org/research/docs/Hviid_et_alJAMA-SafeMindsAnalysis.pdf [cited 2005, September 20].
- (73) BERTRAND J, MARS A, BOYLE C et al. (2001): Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 108: 1155-1161.
- (74) MADSEN KM, HVIID A, VESTERGAARD M et al. (2002): A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 347: 1477-1482.
- (75) CARBONE KM, RUBIN SA, PLETNIKOV M. (2001): Borna disease virus (BDV)-induced model of autism: application to vaccine safety test design. *Mol Psychiatry* 7 (Suppl 2): S36-37.
- (76) AUTISM RESEARCH INSTITUTE (2005): Treatment options for mercury/ metal toxicity in autism and related developmental disabilities: Consensus paper. (2005). Available from URL: <http://www.autismwebsite.com/ari/dan/mercurymetaldetox.htm> [cited 2005; September 20].
- (77) BUTTAR RA. (2004): Autism Spectrum Disorders: An Update of Federal Government Initiatives and Revolutionary New Treatments of Neurodevelopmental Diseases. Congressional Testimony before the U.S. House of Representatives. Subcommittee on human rights and wellness, May 6 (2004). Available from: URL: <http://reform.house.gov/WHR/Hearings/EventSingle.aspx?EventID=13567> [cited 2005, September 20].
- (78) HARCH P. (2004): Autism Spectrum Disorders: An Update of Federal Government Initiatives and Revolutionary New Treatments of Neurodevelopmental Diseases. Congressional Testimony before the U.S. House of Representatives. Subcommittee on human rights and wellness, May, 6, (2004). Available from: URL: <http://reform.house.gov/WHR/Hearings/EventSingle.aspx?EventID=13567> [cited 2005, September 20].
- (79) PENDERGRASS JC, HALEY BE (1995): Mercury-EDTA Complex Specifically Blocks Brain _Tubulin-GTP Interactions: Similarity to Observations in Alzheimer's Disease. In: FRIBERG LT, SCHRAUZER GN (eds.): Status Quo and Perspective of Amalgam and Other Dental Materials (International Symposium Proceedings), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York: 98-105.
- (80) PENDERGRASS JC, HALEY BE, VIMY MJ, WINFIELD SA, LORSCHIEDER FL. (1997): Mercury Vapor Inhalation Inhibits Binding of GTP to Tubulin in Rat Brain: Similarity to a Molecular Lesion in Alzheimer's Disease Brain. *Neurotoxicology* 18: 315-234.
- (81) GASSET AR, ITOI M, ISHII Y, RAMER RM. (1975): Teratogenicities of ophthalmic drugs. II. Teratogenicities and tissue accumulation of thimerosal. *Arch Ophthalmol* 93: 52-55.
- (82) RAMPERSAD GC, SUCK G, SAKAC D et al. (2005): Chemical compounds that target thiol-disulfide groups on mononuclear phagocytes inhibit immune mediated phagocytosis of red blood cells. *Transfusion* 45: 384-393.
- (83) FAGAN DG, PRITCHARD JS, CLARKSON TW, GREENWOOD MR. (1977): Organ mercury levels in infants with omphaloceles treated with organic mercurial anti-septic. *Arch Dis Child* 52: 962-964.