

Intoxicación por amalgamas de aleación de metales-mercurio y cambios de comportamiento en los niños

Artículo de Revisión

Intoxication by metal-mercury alloy amalgams and behavior changes in children

Concepción Guillermín-Vázquez¹, María Esveidy Roldán-Anzurez²

RESUMEN

El propósito de esta revisión es examinar la evidencia de una relación entre el mercurio de las amalgamas y los cambios neuroconductuales en niños. El mercurio es neurotóxico y los niños pueden ser particularmente susceptibles a este efecto, especialmente en casos de predisposición genética. El mercurio prenatal está asociado con alteraciones neuroconductuales infantiles. Debido a que el mercurio prenatal atraviesa la placenta, puede afectar negativamente el crecimiento y el desarrollo fetal. Aunque existe cierta controversia al respecto, la liberación de mercurio en amalgamas dentales puede representar una fuente importante de daño neurológico en niños.

Palabras Clave: Mercurio, cambios conductuales, predisposición genética.

SUMMARY

The purpose of this review is to examine the evidence for a relationship between amalgam mercury and neurobehavioral changes in children. Mercury is neurotoxic and children may be particularly susceptible to this effect, especially in cases of genetic predisposition. Prenatal mercury is associated with neurobehavioral disorders in children. Because prenatal mercury crosses the placenta, it can negatively affect fetal growth and development. Although there is some controversy in this regard, the release of mercury in dental amalgams can be a significant source of neurological damage in children.

Keywords: Mercury, behavioral changes, genetic predisposition.

Recibido: 13 Septiembre 2017, Aceptado: 6 Octubre 2017, Publicado: 15 Enero 2017

¹ Odontóloga Forense, práctica privada

² Psicóloga Forense, práctica privada

Corresponding author: Concepción Guillermín-Vazquez, revmforense@uv.mx

INTRODUCCIÓN

El mercurio es un metal pesado cuyo símbolo químico es Hg; posee un peso atómico de 200.61, un punto de fusión de 38.9°C y un punto de ebullición de 356,9°C, con densidad (20°C): 13,5955. Presenta un estado de oxidación cero (HG0) o Mercurio metálico, el cual se presenta como vapor o como metal líquido. El estado (Hg+1) corresponde a las sales inorgánicas así como compuestos orgánicos compuestos órgano mercuriales (1,2).

El mercurio es considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como uno de los diez químicos más problemáticos para la salud pública, donde las intoxicaciones conocidas son principalmente de tipo ocupacional (minería, agricultura, incineración) o relacionados con el uso de amalgamas dentales, así como el consumo de pescado y mariscos contaminados (3,4,11).

Por otro lado, el estado de oxidación que presenta, la vía de ingreso al organismo, la edad, el desarrollo del individuo expuesto, la dosis y la duración de la exposición, son factores que influirán en el tipo de intoxicación que puede llegar a presentarse. La intoxicación o envenenamiento por mercurio es conocida actualmente como mercurialismo. Aunque son raras este tipo de intoxicaciones, dependerá del grado de exposición a este metal, lo que determinará si se trata de una exposición aguda o crónica, ya sea al Mercurio como tal o alguno de sus derivados (5, 6,7).

Varios organismos reguladores, incluyendo la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, han

ubicado al mercurio en el rango de agente tóxico potente contaminante, convirtiéndolo en una de las tres principales prioridades a erradicar; la población queda expuesta principalmente a Hg orgánico (como el metilmercurio, MeHg) a través del consumo de pescado y a Hg inorgánico (I-Hg, en forma de vapor de mercurio elemental) sobre todo por el uso de amalgamas dentales (8, 9,23).

Existen tres tipos de Mercurio: 1) Mercurio elemental, que se encuentra en termómetros, barómetros, interruptores de redes eléctricas en diversos aparatos, lámparas etc., aunque también se encuentra en la industria química, como catalizador, y en la fabricación de pilas, pinturas, etc.; 2) El Mercurio en compuestos inorgánicos, siendo el más conocido el Cloruro de Mercurio, que se utilizó anteriormente como antiséptico; otros compuestos se han utilizado como detonantes, laxantes, blanqueamientos y como parte integradora de amalgama; 3) El mercurio orgánico, también llamado Metilmercurio, que ingresa al organismo humano por medio de la vía alimenticia, donde ciertas bacterias transforman el Mercurio orgánico en Metilmercurio. Este mercurio también se ha utilizado para ciertos productos de tipo farmacéutico, por ejemplo el etilmercurio, cuyo nombre comercial es Tiomersal, el cual es utilizado como conservador en algunas vacunas (10, 11, 12,30).

EFFECTOS TÓXICOS DEL MERCURIO

Dentro de los efectos tóxicos producidos por la intoxicación de Mercurio, se incluyen daños a diversos órganos vitales: cerebro, riñones y pulmones, aunque independientemente de estos daños, puede provocar también diversas enfermedades y síndromes. (13, 14,15) Dentro de los más conocidos se encuentran:

1. Acrodinia: Caracterizada por hormigueo en extremidades, aumento de la sensibilidad palmar y plantar, crisis dolorosas, vesículas infectadas y trastornos cardiovasculares.
2. Síndrome de Hunter- Russell: Entre sus síntomas se encuentran hernias inguinales, infecciones del oído, escurrimiento nasal y resfriados comunes; posterior a esto aparecen manifestaciones físicas como tosquedad de rasgos faciales, prominente nariz con puente aplanado y lengua alargada, abdomen agrandado y macrocefalia.
3. Enfermedad de Minamata: Se caracteriza por ataxia, alteraciones sensoriales en manos y pies, deterioro de los sentidos de la vista oído, debilidad y en casos extremos parálisis y muerte.
4. Toxicidad crónica: En algunas investigaciones se ha comenzado a hablar de toxicidad crónica, derivada del uso en amalgamas; por ejemplo, Avoaka (6), determinó que el 81.1 % de dentistas, utilizan amalgamas para restauración de dientes posteriores, mostrando que en la mayoría de los casos, los

pacientes muestran sabor metálico, tatuaje gingival, la corrosión galvánica y el dolor de dientes, aunado a cambios de comportamiento. En la intoxicación crónica por Mercurio se observan manifestaciones neurológicas que principalmente afectan al sistema nervioso central, mostrando principalmente los siguientes síntomas: cefalea recurrente, ataxia, habilidades cognitivas deterioradas, debilidad, atrofia muscular y parestesia (16, 17,20).

En relación a la esfera Odontológica, la exposición crónica al mercurio elemental o a los compuestos inorgánicos producen una triada típica la cual consiste en: gingivitis con salivación, temblores y cambios neuropsiquiátricos; en algunos casos los temblores pueden llegar a ser tan severos que incapacitan en su totalidad al individuo (18,19).

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA TOXICIDAD DEL MERCURIO

Los estudios epidemiológicos y toxicológicos recientes están empezando a mostrar que las alteraciones epigenéticas pueden ser mecanismos clave y recientemente están vinculando la toxicidad y la presencia de diversas enfermedades a la presencia de contaminantes ambientales (21,22). El epigenoma consiste en alteraciones hereditarias en el genoma que influyen en la expresión y regulación de genes sin cambiar la secuencia de ADN subyacente. Los cambios epigenéticos se han relacionado con varias enfermedades

como la hipertensión, la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia (23, 24,25)

En la mayor parte de los estudios realizados hasta el momento se ha buscado implicar a un determinado gen en el aumento de la susceptibilidad de los individuos a experimentar efectos tóxicos del mercurio. Un ejemplo de lo anterior es el estudio realizado por Woods (26,37), quien evidenció que la supresión de los genes MT1M / MT2A exacerba las deficiencias de aprendizaje y memoria asociadas con la exposición a Hg; asimismo observó que entre las variantes biológicas asociadas a la susceptibilidad de la toxicidad del Hg, están aquellos que afectan la síntesis y función de las proteínas implicadas en la distribución y la excreción de compuestos que contienen Hg; demostraron que los genes MT1M y MT2A, modifican la distribución y las acciones de Hg de tal manera que se exacerban los efectos de Hg en las funciones neurológicas en los niños. Ello conlleva a que una alteración en estos genes, a su vez, produce cambios en el procesamiento de los neurotransmisores que regulan las funciones de comportamiento, tales como la serotonina y la dopamina, reflejando así, cambios comportamentales.

Otros estudios examinaron la hipótesis de que CPOX4, una variante genética de la vía hemo de la enzima oxidasa coproporfinógeno (CPOX) hace más susceptibles a los individuos a presentar efectos tóxicos del mercurio en adultos, modificando también los efectos neurotóxicos de Hg en los niños. Los resultados obtenidos no son significativos en niñas pero en niños (varones) se observaron numerosos efectos de interacción significativos entra la CPOX4 y Hg que abarca los 5 dominios de desempeño neuroconductual; estos

hallazgos son los primeros en demostrar la susceptibilidad genética a los efectos neuroconductuales adversos de la exposición Hg en los niños (27, 28,37).

Yoshida (37) examinó la relación existente entre cambios neuroconductuales y alteraciones en los perfiles de expresión génica en los cerebros de los ratones expuestos a diferentes niveles de Hg (0) durante el desarrollo postnatal. Ratones neonatales fueron expuestos repetidamente al vapor de mercurio a una concentración de 0.057 mg/m³ (nivel bajo) y 0.197 mg/m³ (nivel alto) durante 24 horas hasta 20 días posteriores al nacimiento de los roedores; los resultados revelaron que existe un aumento de genes alterados en el cerebro de los roedores y que esto puede estar implicado en la aparición de efectos neuroconductuales, que pueden estar asociados con la concentración de mercurio en el cerebro; por otra parte, algunos de los genes comúnmente alterados después de la exposición a ambas concentraciones de Hg con y sin efectos neuroconductuales pueden ser candidatos como genes biomarcadores sensibles para la evaluación del comportamiento y sus efectos en las primeras etapas de desarrollo.

MERCURIO, AMALGAMAS Y TOXICIDAD EN NIÑOS

El uso del mercurio y sus combinaciones con otros metales en la Odontología data de hace varios cientos de años. Las amalgamas convencionales son bajas en cobre y presentan la siguiente fórmula: Plata: < 64% Estaño: < 29% Cobre: < 6% Mercurio: < 3%. (Previo a la amalgamación) Zinc: < 2% (Propuesta en

1896 y estandarizada en la norma ISO 1559). Las amalgamas no gama II con alto contenido de cobre presentan la siguiente fórmula: Plata: > 40% Estaño: < 32% Cobre: < 30% Mercurio: < 3% (Previo a la amalgamación) Zinc: < 2% (Nueva fórmula propuesta 1963, se ajusta a la norma ISO 1559 2 ed. en el año 1986). Tras la amalgamación, el porcentaje de mercurio por peso es de un 50% aproximadamente

Una amalgama dental suele contener entre 120 y 570 mg de este elemento. Este mercurio se libera muy lentamente en la cavidad oral en forma de vapores de mercurio y de iones en la saliva. Las mediciones intraorales muestran que en circunstancias normales una persona con amalgamas dentales se expone a través de ellas a una dosis de entre 2.4 y 17 $\mu\text{g}/\text{día}$. El mercurio en la orina muestra dosis similares, de entre 4 y 20 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Aunque en fecha reciente se cuenta con nuevos materiales de obturación, las amalgamas cuentan con varias ventajas que las hacen elegibles como material de relleno; entre ellas se incluye su bajo costo, mayor duración y menor sensibilidad (29). El uso del mercurio en la Odontología ha sido un tema de controversia desde mediados del siglo pasado, pero se ha incrementado en los últimos años por el aumento de las evidencias que demuestran la progresiva liberación del mercurio a partir de las amalgamas.

La exposición proviene principalmente por la inhalación de los gases de mercurio elemental que se liberan de la amalgama. La absorción se produce rápidamente en el tejido pulmonar y hasta un 80% de los vapores de mercurio pueden ingresar al torrente sanguíneo. Después

de su distribución sanguínea, el mercurio puede ingresar y almacenarse en ciertos tejidos, como por ejemplo el Sistema Nervioso Central y los riñones, incluso por periodos de años.

Existen diversos factores que determinan la velocidad de liberación del mercurio de las amalgamas: número de piezas dentales, número de superficies, liberación basal de mercurio, cepillado dental, respiración de predominio oral, la deglución y el peso corporal (30,35).

La presencia de Mercurio (Hg) también se ve incrementada en mujeres gestantes en fluido amniótico, la placenta, sangre del cordón umbilical, meconio y varios tejidos fetales tales como, hígado, riñón, cerebro, en el cerebro y la leche materna también se ha encontrado cantidades significativas de Hg (31,32).

Desde 1998, Weiner y Ng, mencionaron que tan solo una fracción pequeña del mercurio retenido de las obturaciones de amalgama, puede llegar a tener una muy larga vida biológica. En diversos estudios se ha demostrado que la exposición crónica a mercurio a partir de diversas fuentes, incluyendo amalgamas dentales, está asociada a numerosos problemas de salud, incluyendo la fatiga, la ansiedad y depresión (27, 28,35).

Existe un gran debate entre los riesgos y beneficios de la utilización de amalgamas dentales; se realizó un estudio en donde se estimó la carga de Hg en el cuerpo y su asociación en 182 menores; se encontró presencia de Hg en orina, pelo y uñas de los pies por método de Espectrofotometría de absorción atómica (3,37). Siblingrud (32) fue uno de los primeros investigadores en relacionar amalgamas dentales y salud mental,

planteando el daño a la salud mental que ocasiona el uso de amalgamas a base de mercurio, ya que una vez que se les retiraban a los sujetos evaluados, su comportamiento mejoraba significativamente. Este mismo autor sugirió que la amalgama de mercurio puede ser un factor etiológico en la depresión, la ira excesiva, y la ansiedad, debido a la afectación que se da en los neurotransmisores a nivel cerebral por dicho material.

Björkman (10), llevó a cabo un estudio donde se buscó relacionar la edad, la educación, el hábito de fumar y el Índice de masa corporal, con la cantidad de amalgamas en cavidad oral, encontrándose que mujeres de edad más avanzada, de bajo nivel socioeconómico y con tabaquismo, muestran mayor cantidad de amalgamas lo que a su vez determina mayor riesgo de tener Hg en su sangre. Kern (22) reveló una asociación entre el mercurio (Hg) en las amalgamas dentales y ciertas enfermedades crónicas idiopáticas y el síndrome de fatiga crónica (SFC), la fibromialgia (FM), depresión, ansiedad, y suicidio. Por lo tanto, la consideración de la toxicidad de Hg puede ser fundamental para la investigación clínica eficaz de muchas enfermedades crónicas, en especial los relacionados con la fatiga y la depresión. En 2013 se llevó a cabo la Convención de Minamata sobre el Mercurio (4,36,38) donde se habló de las implicaciones que tiene este metal sobre el cuerpo humano, así como la conveniencia de disminuir gradualmente el uso de amalgamas.

CONCLUSIÓN

los diversos estudios realizados se ha encontrado una relación entre el Hg, sus diferentes compuestos como mercurio elemental, orgánico e inorgánico y los cambios de comportamiento en los sujetos que ha sufrido una intoxicación de tipo agudo o crónico, incluyendo el uso de amalgamas. Debido al ingreso de este metal por las diferentes vías al organismo, este metal causa efectos nocivos en diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano; a nivel neurológico y de la psique humana se ha encontrado una asociación en cuanto al sexo, encontrando mayor afectación en individuos de sexo masculino; ello en parte se debe a la exposición ocupacional, pese a que el sexo femenino no queda exento.

La presencia del mercurio en sangre se encuentra relacionados con alteraciones del sueño, neuroconductuales y de citoquinas en infantes; algunas citoquinas además de desempeñar una señalización en el sistema inmune se integran íntimamente a la conducta del sueño. Un aumento en la sangre de Hg se asocia con una duración corta de sueño y menores niveles de factor de necrosis tumoral y de citoquinas. Esto trae como resultados cambios de comportamiento como por ejemplo estados de agresividad de leve a moderada, aumento de la frustración, irritabilidad, personalidad desafiante, incluso puede presentar alucinaciones.

Las amalgamas se encuentran relacionadas con alteraciones en el comportamiento de los individuos; además de encontrarse acumulación de mercurio en diferentes órganos del cuerpo humano como cerebro, riñones, glándulas suprarrenales, así como también se ha encontrado en orina, pelo, uñas. Organismos internacionales como la ONU, se han manifestado sobre los riesgos

que contempla el uso de amalgamas como obturaciones dentales, la contaminación que producen al medio ambiente y a los individuos tomando en cuenta la acumulación.

El uso de amalgamas en mujeres gestantes no es recomendado por la gran afinidad que presenta el Hg por órganos importantes como el cerebro, glándulas suprarrenales, riñones, etc., y dado que atraviesa la placenta e interacciona con la sangre del producto, puede atravesar la barrera hematoencefálica llegando al cerebro, produciendo alteraciones neurológicas en el feto. Se busca eliminar este problema evitando la utilización de restauraciones con aleaciones de metales y mercurio, usando en vez de ello materiales más seguros tanto para los individuos en calidad de pacientes como para los profesionales médicos que por sus labores se vean inmiscuidos con el manejo de productos que contengan mercurio.

La exposición aguda o crónica al mercurio puede causar alteraciones en cualquier periodo del desarrollo; el mercurio es un elemento altamente tóxico; sería ideal que ningún niño ni adulto tuvieran mercurio en el interior de su organismo, dado que no representa ningún beneficio biológico. En ello se incluye la utilización del mercurio en la fabricación de amalgamas dentales, práctica que ya se encuentra prohibida en algunos países del mundo, pero que sigue siendo común en zonas en desarrollo. La prevención es la clave en la reducción de la exposición al mercurio, con los efectos físicos y neuconductuales asociados a dicho metal.

REFERENCIAS

1. Aguiar A, Eubig PA, Schantz SL. (2010). Attention deficit/hyperactivity disorder: a focused overview for children's environmental health researchers. *Environmental Health Perspectives* 118, 1646–1653
2. Alieva RKh, Shiraliev RK, Khalilova SA. (2012). Psycho-emotional state of workers engaged into chlorine and soda production through electrolysis with mercury-pool cathode. *Med Tr Prom Ekol.*(2):37-41
3. Al-Saleh I, Al-Sedairi AA. (2011). Mercury (Hg) burden in children: the impact of dental amalgam. *Sci Total Environ*; 409(16):3003-15.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; cited 2010 Mar 8. 866 p.
5. Austin R, Eliyas S, Burke FJ, Taylor P, Toner J, Briggs P. (2016). British Society of Prosthodontics Debate on the Implications of the Minamata Convention on Mercury to Dental Amalgam--Should our Patients be Worried?. *Dent Update*; 43(1):8-10, 12-4, 16-8.
6. Avoaka-Boni MC, Adou-Assoumou NM, Sinan AA, Abouattier-Mansilla CE. (2007). Dental amalgams and mercury polemic in Abidjan. *Odontostomatol Trop*; 30 (120): 7-14.
7. Baccarelli A, Bollati V. (2009) Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr*; 21:243–251

8. Bellinger, F. Trachtenberg, A., Zhang, M. Tavares, D., and McKinlay, S. (2008). Dental Amalgam and Psychosocial Status: The New England Children's Amalgam Trial. *J Dent Res*; 87(5): 470–474.
9. Bjørklund, Geir . 2015. Selenium as an antidote in the treatment of mercury intoxication. *BioMetals*; 28(4):605-14
10. Björkman L, Haug K, Skjaerven R, Helland V. (2010). Exposure to dental amalgam restorations in pregnant women. *Community Dent Oral Epidemiol*; 38(5):460-9.
11. Caserta D, Graziano A, Lo Monte G, Bordi G, Moscarini M. (2013) Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 17(16):2198-206.
12. Dias D, Bessa J, Guimarães S, Soares ME, Bastos Mde L, Teixeira HM. (2016). Inorganic mercury intoxication: A case report. *Forensic Sci Int*. 259: e20-4.
13. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. (2007). Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad* . 104:13056–13061
14. Drexler H, Schaller KH. (1998). The mercury concentration in breast milk resulting from amalgam fillings and dietary habits. *Environ Res*. 77(2):124-9.
15. Dutton D, Fyie K, Faris P, Brunel L, Emery JCH. (2013). The association between amalgam dental surfaces and urinary mercury levels in a sample of Albertans, a prevalence study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*; *J Occup Med Toxicol*; 8(1):22 8:22
16. Esteban-Vasallo MD, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, Perez-Gomez B. (2012). Mercury, cadmium, and lead levels in human placenta: a systematic re-view. *Environ Health Perspect*; 120(10):1369-77.
17. Eyeson J, House I, Yang YH, Warnakulasuriya KA. (2010). Relationship between mercury levels in blood and urine and complaints of chronic mercury toxicity from amalgam restorations. *Br Dent J*; 208(4):E7; discussion 162-3.
18. Golding, J, Steer C, Gregory S. et al. (2016). Dental associations with blood mercury in pregnant women. *Community Dent Oral Epidemiol*; 44(3): 216–222.
19. Gump BB, Gabrikova E, Bendinskas K, Dumas AK, Palmer CD, Parsons PJ, MacKenzie JA. (2014). Low-level mercury in children: associations with sleep duration and cytokines TNF- α and IL-6. *Environ Res*; 134:228-32.
20. Homme KG, Janet JK, Haley BE, Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. (2014) .New science challenges old notion that mercury dental

- amalgam is safe . *Biometals*. 27:19–24
21. Jaclyn M. Goodrich, Basu,N., Franzblau, A. and Dolinoy D. (2013). Mercury Biomarkers and DNA Methylation among Michigan Dental Professionals. *Environ Mol Mutagen*. 2013 Apr; 54(3): 195–203.
 22. Kern JK, Geier DA, Bjørklund G, King PG, Homme KG, Haley BE, Sykes LK, (2014). Evidence supporting a link between dental amalgams and chronic illness, fatigue, depression, anxiety, and suicide. *Neuro Endocrinol Lett*; 35(7):537-52.
 23. Maccani JZ, Koestler DC, Lester B. 2015. Placental DNA Methylation Related to Both Infant Toenail Mercury and Adverse Neurobehavioral Outcomes. *Environ Health Perspect*; 123(7):723-9.
 24. Mergler D, Anderson HA, Chan LH, Mahaffey KR, Murray M, Sakamoto M, Stern AH. (2007). Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio*; 36(1):3-11.
 25. Mortazavi SMJ, Neghab M, Anoosheh SMH, Bahaeddini N, Mortazavi G, Neghab P, Rajaeifard A. (2014). High-Field MRI and Mercury Release from Dental Amalgam Fillings. Vol 5, Num 2; April.
 26. Milioni AL, Nagy BV, Moura AL, Zachi EC, Barboni MT, Ventura DF. (2016). Neurotoxic impact of mercury on the central nervous system evaluated by neuropsychological tests and on the autonomic nervous system evaluated by dynamic pupillometry. *Neurotoxicology*; S0161-813(16)30053-5.
 27. Ng S, Lin CC, Jeng SF, Hwang YH, Hsieh WS, Chen PC.(2015). Mercury, APOE, and child behavior. *Chemosphere*; 120:123-30.
 28. Ng S, Lin CC, Hwang YH, Hsieh WS, Liao HF, Chen PC. (2013). Mercury, APOE, and children's neurodevelopment *Neurotoxicology* ;37:85-92.
 29. Nicolae A, Quiñonez C. (2013).Dental amalgam and urinary mercury concentrations: a descriptive study. Nicolae et al. *BMC Oral Health*. *BMC Oral Health*; 13:44.
 30. Richardson GM, Wilson R, Allard D, Purtill C, Douma S, Gravière J. (2011). Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. *Sci Total Environ*; 409(20):4257-68.
 31. Shao D, Kang Y, Wu S, Wong MH. (2012). Effects of sulfate reducing bacteria and sulfate concentrations on mercury methylation in freshwater sediments. *Sci Total Environ*; 1; 424:331-6.
 32. Sibley RL. (1989). The relationship between mercury from dental amalgam and mental health. *Am J Psychother*; 43(4):575-87.
 33. Sibley RL, Motl J, Kienholz E. (1994). Psychometric evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in depression, excessive anger, and anxiety. *Psychol Rep*; 74(1):67-80.

34. Watson, G., Van Wijngaarden, E., Tanzy M. et al. (2013). Neurodevelopmental Outcomes at 5 Years in Children Exposed Prenatally to Maternal Dental Amalgam: The Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicol Teratol.* Sep-Oct; 39: 57–62.
35. Weiner JA, Nylander M. (1993). The relationship between mercury concentration in human organs and different predictor variables. *Sci Total Environ*; Sep 30; 138(1-3):101-15.
36. Woods, J, Heyer B, Russo J, Pradeep M. et al. (2013). Modification of neurobehavioral effects of mercury by genetic polymorphisms of metallothionein in children. *Neurotoxicol Teratol*; 0: 36–44.
37. Yoshida M, Honda A, Watanabe C, Satoh M, Yasutake A. (2014) Neurobehavioral changes in response to alterations in gene expression profiles in the brains of mice exposed to low and high levels of mercury vapor during postnatal development. *J Toxicol Sci*;39(4):561-70
38. Zwicker DJ, Dutton DJ, Emery JCH. (2014). Longitudinal analysis of the association between removal of dental amalgam, urine mercury and 14 self-reported health symptoms. *Environ Health*; 18; 13:95
- 39.

