

## Empfehlungen

Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, Berlin

## Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte

### Aus dem Inhalt:

Umweltmedizinisch relevante Formen und Verbindungen

Verwendung und Vorkommen

Aufnahmemengen

Kinetik

    Systemische Aufnahme

    Verteilung, Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung

Wirkung auf den Menschen

    Akute Toxizität

    Chronische Toxizität

    Spezielle gesundheitliche Effekte

    Umweltmedizinisch relevante Toxizität

    Immunologische Reaktionen und Amalgamfüllungen

    Amalgamfüllungen und Infektionskrankheiten

    Amalgamfüllungen und Reproduktion

    Neurotoxizität von Methyl-Hg aus Fischkonsum während der Schwangerschaft

Erfassung der internen Exposition

    Belastungsparameter

    Beanspruchungsparameter

Bestimmung von Hg im Human-Biomonitoring

    Präanalytische Phase

        Blut

        Urin

    Analytische Phase

    Qualitätssicherung

Referenzwerte

    Urin

    Blut

Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten

    Vorbemerkung

    Indikatorparameter

    HBM-Werte

        Urin

        Blut

Umweltmedizinische Relevanz

Maßnahmen

    Am HBM-I-Wert ausgerichtete Maßnahmen

    Am HBM-II-Wert ausgerichtete Maßnahmen

    Chelatbildner

Vergleich mit anderen Werten

Kurzübersicht

Literatur

## Empfehlungen

Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, Berlin

## Stoffmonographie Quecksilber - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM)

Quecksilber (Hg) gehört zu den sieben bereits im Altertum bekannten Metallen. Es wurde u. a. zur Feuervergoldung, z. B. bei der Pferdequadriga von San Marco in Venedig, und als "graue Salbe" zur Behandlung der Syphilis verwendet. Vergiftungen durch Hg sind so alt wie seine Verwendung: So wurden bei Grubenarbeitern in der Hg-Gewinnung aus Zinnober und bei den Feuervergoldern typische Symptome wie Zittern und Lähmungen beschrieben. Aus der jahrhundertelangen Anwendung von Hg in der Syphilistherapie sind zusätzlich Stomatitis, Nierenschäden und Hautausschlag bekannt. Diese Symptome überdeckten dabei häufig die der behandelten Krankheit! Die Anwendung von Hg in der Medizin, in der Chemie, in technischen Geräten und in der Landwirtschaft war in den vergangenen Jahrzehnten stark rückläufig. Es liegen eine Reihe zusammenfassender Darstellungen zur Humantoxikologie von Hg vor, hauptsächlich aus dem arbeits- und umweltmedizinischen Bereich [1 -11].

### Umweltmedizinisch relevante Formen und Verbindungen

Hg ist ein silberweißes, wasserunlösliches Metall mit hoher Oberflächenspannung und einer Dichte von 13,6 (0°C). Es ist das einzige bei Raumtemperatur flüssige Metall. Eine mit Hg-Dampf gesättigte Atmosphäre enthält bei 20°C 14 mg Hg pro m<sup>3</sup>, das ist das 140-fache der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) von 0,1 mg/m<sup>3</sup> [12]. Hg-Dampf wird an Schwebstaub der Luft adsorbiert. Hg besitzt eine ausgeprägte Neigung, mit anderen Metallen Legierungen - flüssige, teigige oder feste Amalgame - zu bilden.

In seinen Verbindungen geht Hg bevorzugt kovalente Bindungen ein. Stabile Hg<sup>++</sup>-Salze (z. B. HgCl<sub>2</sub>) zeigen deshalb in wässriger Lösung nur geringe elektrische Leitfähigkeit. Hg-Salze werden heute nicht mehr verwendet (z. B. zur Desinfektion oder zur Holzkonservierung). Daneben gibt es fettlösliche organische Hg-Verbindungen, z. B. Methyl-Hg. Anorganische Hg-Verbindungen können in der Umwelt durch ubiquitäre Mikroorganismen methyliert werden. Umweltmedizinische Relevanz besitzt Hg-Dampf aus Altlasten in Innenräumen (z. B. nicht vollständig entsorgtes Hg aus zerbrochenen Hg-Fieberthermometern) und Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen. Die Zufuhr von organisch gebundenem Hg aus Fischkonsum ist ebenfalls umweltmedizinisch relevant.

### Verwendung und Vorkommen

Hg und Hg-Verbindungen werden weltweit in der Chloralkali- und Elektroindustrie, als Zusatz bei der Produktion von Farben, für die Goldextraktion und in der Medizin und Zahnmedizin verwendet. In Deutschland wurden 1993 ca. 29 t für medizinische Zwecke, 26 t für die Chloralkali-Elektrolyse, 4,9 t für Kontrollinstrumente und den Apparatebau, 3 t für Chemikalien und Reagenzien, sowie 10 t für sonstige Zwecke eingesetzt. Als Schädlingsbekämpfungsmittel und als Katalysatoren kommen Hg-Verbindungen nicht mehr zum Einsatz. Seit 1993 werden in Deutschland Farben nicht mehr mit Hg-haltigen Zusätzen versehen.

In der Medizin werden Hg-Verbindungen heute nur noch vereinzelt verwendet; Beispiele sind Merbromin in der Wunddesinfektion und Thiomersal als Konservierungsmittel in Impfstoffen,

Immunglobulinpräparaten und in Nasen- und Augentropfen. In der Zahnmedizin werden Amalgamfüllungen immer mehr durch andere Werkstoffe ersetzt.

Natürliche Hg-Emissionen werden durch Vulkantätigkeit, Gesteinsverwitterung und Ausgasen von Hg aus der Erdkruste und aus den Ozeanen verursacht. Anthropogene Quellen sind das Verbrennen fossiler Brennstoffe, das Schmelzen sulfidischer Erze, die Zementproduktion, die Müllverbrennung und der frühere Einsatz von Hg-Verbindungen in der Landwirtschaft.

In Deutschland ging die Hg-Emission von 137 t (1985) über 112 t (1990) auf 31 t im Jahr 1995 zurück [13]. Die Hintergrundkonzentration in der Außenluft liegt in Deutschland bei 2 bis 4 ng/m<sup>3</sup>. In Stadtluft steigen die Konzentrationen bis auf 10 ng/m<sup>3</sup>. Erhöhte Hg-Konzentrationen in der Außenluft (bis 20 µg/m<sup>3</sup>) wurden in der Nähe von Industrieanlagen zur Produktion Hg-haltiger Fungizide festgestellt [11].

An **Arbeitsplätzen** der Hg-verarbeitenden Industrie (Hg-Bergbau, Herstellung von Fieberthermometern, Chloralkali-Elektrolyse, Acetaldehydsynthese) wurden Hg-Werte bis über dem MAK-Wert von 0,1 mg/m<sup>3</sup> gemessen. Durch Maßnahmen zur Arbeitssicherheit (z. B. Abzüge) oder durch Verwendung von Ersatzstoffen konnte dieser Belastungspfad bis heute entscheidend reduziert werden. In **Innenräumen** kann eine gesundheitsrelevante Hg-Exposition aufgrund unsachgemäßer Entsorgung zerbrochener Hg-haltiger Geräte und nach Anwendung Hg-haltiger Farben auftreten [14].

Die Hg-Konzentrationen im Boden betragen üblicherweise weniger als 0,2 mg/kg Trockensubstanz.

Überschreitungen des Grenzwerts für Hg im **Trinkwasser** von 1 µg/l sind in Deutschland äußerst selten. Anthropogen unbelastete Gewässer haben Hg-Gehalte im Bereich von 0,005 - 0,02 µg/l [13].

In Reihenuntersuchungen nach 1990 wurden in der Feinkornfraktion von **Sedimentproben** des deutschen Wattenmeers, speziell im Bereich der Flußmündungen von Elbe und Weser, und im Rhein Hg-Werte zwischen 0,2 und 2 mg/kg gefunden [99].

In den meisten **Nahrungsmitteln** liegt der Hg-Gehalt unter der Bestimmungsgrenze von 0,5 µg pro kg Frischgewicht. Die Werte in pflanzlichen Nahrungsmitteln sind besonders niedrig [11]. Zur Beurteilung des Hg-Gehalts von Fischen ist in Deutschland die auf EG-Recht basierende Schadstoff-Höchstmengenverordnung (SHmV) von 1988 in der Fassung der Änderungsverordnung vom 3.3.1997 anzuwenden [15]. Darin sind für Hg und Hg-Verbindungen, insgesamt berechnet als Hg, für alle Arten von Haifisch, Thunfisch, Schwertfisch, Aal, Hecht und Barsch Höchstmengen von 1 mg/kg Frischgewicht, bezogen auf die eßbaren Teile, festgelegt. Für alle anderen Fischarten gilt eine Höchstmenge von 0,5 mg/kg Frischgewicht. Die Hg-Gehalte der meisten in Deutschland vermarkteten Fische liegen unterhalb der Höchstmengen der SHmV. In Raubfischen wurden im Amazonasgebiet – verursacht durch Einsatz von Amalgam in der Goldgewinnung – Hg-Gehalte um 1mg/kg gemessen [16].

## Aufnahmemengen

Bei Verwendung von Merbromin zur **Wunddesinfektion** kann es zu einer toxikologisch relevanten dermalen Hg-Zufuhr kommen. Vergiftungsfälle werden immer noch nach Verwendung von Hg-haltiger Creme zur Hautaufhellung beobachtet [17]. In städtischen Gebieten werden pro Tag bis zu 0,2 µg über die **Atemluft**, hauptsächlich als Hg-Dampf, aufgenommen.

Aus **Amalgamfüllungen** werden meßbare Mengen an Hg-Dampf in die Mundhöhle emittiert

[18]. Die Bestimmung der durch Amalgamfüllungen inhalativ zugeführten Hg-Menge ist stark störanfällig. Die intra-orale Hg-Konzentration wird von Zahl, Zusammensetzung [19] und Qualität der Füllungen beeinflusst, daneben ist sie von Dauer und Intensität der Kaubelastung, von den Ernährungsgewohnheiten (sauer, heiß) und vom Verhältnis der Mund- zur Nasenatmung abhängig. Ein beträchtlicher Teil von gelöstem und/oder durch Reduktion aus  $\text{Hg}^{++}$ - Ionen entstandenem Hg-Dampf ( $\sim 0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) wird wieder abgeatmet [20]. Bei der Nahrungsaufnahme können Amalgampartikel abgelöst oder durch Korrosionsvorgänge  $\text{Hg}^{++}$  gebildet werden. Die Mundschleimhaut [21] und die Zahnpulpa [22] sind zusätzliche Aufnahmewege. In älteren Untersuchungen wurde die Hg-Aufnahme aus Amalgamfüllungen mit 3,8 bis 21  $\mu\text{g}$  pro Tag angegeben [10]. Bei Vorliegen von ca. acht Amalgamfüllungen kann die tägliche Hg-Zufuhr heute mit 3 bis 12  $\mu\text{g}$  pro Tag abgeschätzt werden [23-27]. Eine 5- bis 20-fach höhere Aufnahme wurde bei Bruxismus (unbewußtes, nächtliches Zähneknirschen) und intensivem Kaugummikauen - z. B. bei der Raucherentwöhnung mit nikotinhaltigem Kaugummi - festgestellt [28]. Auch beim Zähneputzen (!) werden erhöhte Hg-Emissionen beobachtet [29]. Lorscheider et al. gehen davon aus, daß bei acht Füllungen eine tägliche Abgabe von 120  $\mu\text{g}$  Hg möglich sei [30]. Dazu fehlen jedoch experimentelle Befunde. Dodes führt dazu aus, daß diese Art der Darstellung irreführend ist und vermieden werden sollte ("weasel words") [31].

Die täglich über **Trinkwasser** zugeführten Hg-Mengen liegen im Bereich bis 0,05  $\mu\text{g}$ .

Über **Nahrungsmittel** werden durchschnittlich täglich um 3  $\mu\text{g}$  Hg, hauptsächlich als Methyl-Hg, aufgenommen. An Tagen mit Verzehr von Fisch oder Fischprodukten können bedeutend höhere Mengen zugeführt werden [32]. Die in den 50er und 60er Jahren in der Minamatabucht in Japan verzehrten Fische führten zu Hg-Aufnahmen, die um Zehnerpotenzen höher waren als die in unbelasteten Gebieten. Die in den letzten Jahren bei der Goldgewinnung im Amazonasgebiet freigesetzten Hg-haltigen Abwässer können über den Verzehr kontaminierter Fische gesundheitlich relevante Aufnahmemengen verursachen [33].

Obwohl über die im umweltmedizinischen Bereich aufgenommenen Mengen an Hg stark divergierende Angaben vorliegen, ist davon auszugehen, daß die wichtigsten Aufnahmequellen regelmäßiger Konsum Hg-kontaminierter Fische und das Tragen von Amalgamfüllungen sind [34]. Die deutsche Allgemeinbevölkerung isst jedoch wenig Fisch [32]. Andere Aufnahmepfade sind nur in Ausnahmefällen von Bedeutung.

## Kinetik

### Systemische Aufnahme

Nach **oralen** Aufnahme wird Hg nicht, Hg-Salze bis zu 10 % und organisches Hg zu über 90 % resorbiert. **Inhalativ** aufgenommener Hg-Dampf wird zu ca. 80 %, organisches Hg zu über 90 % resorbiert. Die **kutane** Resorption anorganischer Hg-Verbindungen ist in der Regel gering. Nach Anwendung von  $\text{HgJ}_2$  oder Präzipitat in Salben und Seifen zur Hautaufhellung und nach Wundbehandlung mit Merbromin können jedoch toxisch relevante Mengen kutan resorbiert werden. Der diskutierte retrograde axonale Transport von Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen ins Gehirn [35, 36] wurde in einer Studie mit Autopsiematerial von Amalgamträgern nicht bestätigt [37].

In älteren Untersuchungen wird die inhalativ resorbierte Menge von Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen im Bereich von 3 bis 17  $\mu\text{g}$  pro Tag geschätzt [10], neuere Arbeiten kommen zu einer durchschnittlich resorbierten Menge von ca. 2 bis 6  $\mu\text{g}$  Hg pro Tag [23,25].

Die täglich aus der Nahrung resorbierte Menge an (organischem) Hg liegt im Mittel bei ca. 2  $\mu\text{g}$ . Nach Verzehr von Hg-kontaminiertem Fisch werden entsprechend höhere Mengen resorbiert. [9].

## Verteilung, Speicherung, Metabolismus und Ausscheidung

Im Blut gelöster Hg-Dampf kann die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentarschranke leicht passieren. Er wird durch Katalase in Erythrozyten, Leber und Gehirn rasch zu  $\text{Hg}^{++}$  oxidiert.  $\text{Hg}^{++}$  kann nur in geringem Maße Körperschranken passieren.  $\text{Hg}^{++}$  verteilt sich ungefähr zu gleichen Teilen in Erythrozyten und Plasma. Es bindet an Thiolgruppen der Aminosäuren, z. B. von Hämoglobin, Glutathion, oder von Enzymen. Über 50 % der Hg-Körperlast sind in den Nieren an Metallothionein gebunden. Im Gehirn findet Einlagerung vor allem in die Hypophyse statt. Bei beruflicher Hg-Dampf Belastung werden zusätzlich in der Nierenrinde und Schilddrüse hohe Gehalte gemessen. Die Abnahme von Hg im Blut erfolgt zweiphasig: eine schnelle Phase mit einer Halbwertszeit von 4 Tagen und eine langsame Phase, Halbwertszeit 40 Tage. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung aus dem gesamten Organismus liegt im Bereich von 60 Tagen. Mit Halbwertszeiten von mehreren Jahren ist vor allem im Gehirn zu rechnen [38].

Resorbiertes organisches Hg - hauptsächlich untersucht am Beispiel von Methyl-Hg - verteilt sich gleichmäßig im Organismus. Dieser Prozeß ist nach ca. 4 Tagen abgeschlossen. Im Blut reichert sich Methyl-Hg in den Erythrozyten an. Es bindet an Thiolgruppen und wird im Organismus in wasserlöslicher Form angetroffen. Die Blut-Hirn-Schranke passiert Methyl-Hg in Form eines Komplexes mit Cystein und Glutathion. Methyl-Hg überwindet leicht die Plazentarschranke und reichert sich in fötalem Blut an. Es reagiert mit DNS und RNS und kann Veränderungen der Sekundärstruktur verursachen. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung aus dem gesamten Organismus beträgt ca. 60 Tage.

Die Eliminierung von  $\text{Hg}^{++}$  erfolgt hauptsächlich über Urin und Faeces. Die Verteilung ist dosisabhängig. Zur Ausscheidung von  $\text{Hg}^{++}$  über den Stuhl ist die Datenlage unbefriedigend. Von 8 schwedischen Probanden mit jeweils mehr als 40 Amalgamoberflächen wurden pro Tag ca. zehnmal mehr  $\text{Hg}^{++}$  im Stuhl ausgeschieden als im Urin [39].

Die Eliminierung von Methyl-Hg ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, sie folgt einer Kinetik 1. Ordnung. Methyl-Hg durchläuft dabei mehrfach den entero-hepatischen Kreislauf und wird im Kolon portionsweise mikrobiell demethyliert, dann nur noch zu ca. 10 % rückresorbiert und der Rest als  $\text{Hg}^{++}$  im Stuhl ausgeschieden.

## Wirkungen auf den Menschen

Der biochemische Wirkmechanismus anorganischer und organischer Hg-Verbindungen beruht im wesentlichen auf der Reaktion mit Thiol(-SH-) Gruppen von Proteinen und mit Phosphorsäureestern von Nukleinsäuren.

### Akute Toxizität

Akute Vergiftungen nach Inhalation von **Hg-Dampf** am Arbeitsplatz, durch Anwendung von Hg in der Medizin, z. B. durch Einnahme von **Sublimatpastillen**, oder nach Verschütten von **metallischem Hg** aus zerbrochenen Glasgeräten wurden in der Vergangenheit vielfach beschrieben. Sie sind heute selten, aber auch in der neueren Literatur gibt es Fallbeschreibungen [40, 41, 42]. Neben Metallgeschmack und Übelkeit kommt es zu entzündlichen Prozessen in der Mundhöhle und in den Atemwegen, verbunden mit ausgeprägter Dyspnoe, Speichelfluß und Hämoptoe. Symptome der Zielorgane sind Asthenie, Sprach- und Bewegungsstörungen sowie Anurie und Niereninsuffizienz.

Akute Vergiftungen durch **organisches Hg** traten nach oraler Aufnahme von kontaminiertem Fisch (Minamata, Niigata) und nach Verzehr von irrtümlich mit gebeiztem Saatgut hergestelltem Pitabrot (Irak, 1971/72) auf. Es kommt fast ausschließlich zu Schäden im Nervensystem, hauptsächlich im ZNS. Die geschädigten Areale im Gehirn sind scharf

abgegrenzt.

Neben Unwohlsein treten zunächst Parästhesien auf, gefolgt von konzentrischen Einschränkungen des Sehfeldes, von Sprach- und Hörstörungen sowie Ataxie. Schwere Vergiftungen führen zu Koma und Tod. Die dosisabhängige Latenzzeit bis zum Auftreten von Vergiftungserscheinungen beträgt Wochen bis Monate.

### Chronische Toxizität

Zielorgane und Effekte einer chronischen Vergiftung mit **anorganischem Hg** werden zum einen bestimmt durch die hohe Mobilität von gelöstem Hg-Dampf im Körper und zum anderen durch Reaktionen von enzymatisch gebildetem Hg<sup>++</sup> mit kritischen Biomolekülen des Organismus. Die Leitsymptome sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Beobachtungen stammen überwiegend aus der Arbeitsmedizin und aus Fallbeschreibungen nach Unfällen beim Umgang mit metallischem Hg. Die Hg-Konzentrationen lagen in der Regel über dem MAK-Wert von 0,1 mg/m<sup>3</sup> [12].

Die Symptome der chronischen Toxizität von **organischem Hg** sind die gleichen wie nach akuter Vergiftung, wobei der Übergang zu schwereren Schäden fließend ist.

Beim Menschen gibt es keine ausreichende Hinweiss auf kanzerogene Wirkung von Hg und Hg-Verbindungen. In der MAK-Werte-Liste sind deshalb Hg und Hg-Verbindungen nicht in die Gruppe der krebserzeugenden Arbeitsstoffe eingeordnet. Die IARC stuft dagegen Methyl-Hg als möglicherweise kanzerogen für den Menschen ein [1, 12].

Tabelle 1:

#### Symptome der chronischen Hg-Intoxikation nach Exposition mit Quecksilberdampf (charakteristische Symptome sind unterstrichen)

##### Zielorgan ZNS

(unspezifisch) Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche, Schlaflosigkeit, Zurückgezogenheit ("shyness")

Defizite im Kurzzeitgedächtnis; Gewichtsverlust

Tremor (zuerst an Fingern, Augenlidern und Lippen)

Erethismus Übererregbarkeit, Depression, und auch unspezifisch wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Konzentrationsschwäche Schlaflosigkeit, Zurückgezogenheit

##### Zielorgan PNS

Polyneuropathie, verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit, Parästhesie

##### Zielorgan Mundhöhle

Gingivitis (erhöhter Speichelfluß)

##### Zielorgan Niere

Proteinurie; Nephropathie

### Spezielle gesundheitliche Effekte

**Akrodynie** (Feersche Krankheit, "pink disease") ist eine - heute seltene - Hg-assoziierte Erkrankung im Kleinkindesalter [43]. Die Krankheit kann durch Hg-Dosen ausgelöst werden, die bei älteren Kindern und Erwachsenen keine adversen Symptome verursachen. In der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts war Akrodynie nach Anwendung Hg-haltiger Salben und Wurmmittel recht häufig. Bei den Massenvergiftungen in Japan und im Irak mit organischem Hg wurden keine Fälle von Akrodynie beschrieben. Bei der **Kawasaki-Krankheit** mit teilweise Akrodynie-ähnlichen Symptomen besteht ebenfalls der Verdacht auf eine Beteiligung von Hg als Ursache [44].

Bei genetischer Disposition können bereits sehr geringe Hg-Konzentrationen zu **immunologischen Reaktionen** führen. Es ist grundsätzlich schwierig, für solche Effekte eine Schwellendosis anzugeben.

Primäre **Hypersensitivität** (Typ-I-Reaktion) gegenüber Hg-Dampf ist nicht ausreichend dokumentiert [45]. Sensibilisierung (Typ-IV-Reaktion) durch die organische Hg-Verbindung Thiomersal, z. B. in Impfstoffen, kann Kontaktdermatitis verursachen [10, 24, 46].

Tierversuche zeigten, daß geringe Mengen  $Hg^{++}$  kovalent an körpereigene Proteine gebunden werden [47, 48]. Die dadurch entstehenden Veränderungen in der Proteinstruktur werden von "Hg-spezifischen" T-Lymphozyten erkannt und führen zur Bildung von Immunkomplexen. In genetisch suszeptiblen Ratten- und Mäusestämmen werden in Gewebeproben höhere Hg-Konzentrationen gemessen. Nach Applikation von Hg-Dampf werden bei Mäusen ähnliche Effekte beobachtet [49]. Die zur Auslösung der beobachteten Effekte notwendigen Hg-Mengen liegen in einem Bereich, der auch an Arbeitsplätzen gemessen wurde.

Diese immunologischen Mechanismen können zur Entstehung von **Glomerulonephritis** führen. Im Tierversuch und auch beim Menschen sind in Einzelfällen solche Erkrankungen nach Hg-Exposition beschrieben worden [50, 51].

Der Antagonismus zwischen Hg und Selen ist eines der ausgeprägtesten Beispiele für Interaktionen von Metallen/Halbmatalen [52]. In Autopsiematerial Hg-belasteter Minenarbeiter konnten in Schilddrüse, Hypophyse, Nieren und Gehirn äquimolare Mengen an Hg und Selen nachgewiesen werden [53]. Dies erlaubt den Schluß, daß durch Bildung eines HgSe-Protein-Komplexes sowohl biochemische Wirkung als auch Mobilität von Hg stark verringert werden.

### **Umweltmedizinisch relevante Toxizität**

Hg-Belastungen des Menschen werden hauptsächlich durch Amalgamfüllungen und/oder durch Konsum Hg-haltiger Fische verursacht. Nach Verzehr kontaminierter Fische wurden als erste neurologische Störungen bei Erwachsenen Parästhesie und Ataxie beschrieben. Bei niedrigen Belastungen hauptsächlich durch Amalgamfüllungen dominieren bei der Allgemeinbevölkerung in der Regel unspezifische Symptome ohne nachweisbare Dosis-Wirkungsbeziehungen. Eine schwedische Studie zeigte bei selbstbeobachteten unspezifischen Symptomen keine Unterschiede zwischen der Häufigkeit bei Frauen mit und ohne Amalgamfüllungen [54].

In einer im August 1998 publizierten Studie [55] wurden ca. 50 Zahnärzte und Zahnarzthelfer mit einer neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Bei Hg-Konzentrationen  $< 4 \mu g$  pro Liter Nativurin - das entspricht dem Konzentrationsbereich der bei Amalgamträgern gemessen wird- wurden bereits Verhaltenseffekte festgestellt. Vergleichbare Befunde liegen in der Literatur nicht vor. Für die angewendeten Tests sind keine Normalbereiche definiert. Die gesundheitliche Relevanz der Ergebnisse kann nicht bewertet werden. Die Ergebnisse der Studie müssen bestätigt und validiert werden. Sie blieben bei der Festlegung der HBM-Werte unberücksichtigt.

### **Immunologische Reaktionen und Amalgamfüllungen**

Weder beim Legen noch beim Entfernen von Amalgamfüllungen wurden bei gesunden Erwachsenen immunologische Reaktionen festgestellt [56]. Auch bei gesunden Schulkindern ergab die Untersuchung von Parametern des zellulären und humoralen Immunsystems keine Veränderungen durch Amalgamfüllungen [57, 58]. Dagegen ergaben sich bei 50 Patienten mit chronischen, meist therapieresistenten Beschwerden, nach Ausleitung von Hg durch den Komplexbildner 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS, Dimaval®) Hinweise auf einen

Zusammenhang zwischen Amalgamfüllungen und immunologischen Reaktionen [59].

Bei 10 Patienten, die ihre Beschwerden auf Amalgamfüllungen zurückführten, und die deshalb bereits mehrere Ärzte konsultiert hatten, wurden nach Entfernen der Füllungen außer einer Erhöhung von  $\rho\text{C3d}$  und von  $\beta$ -Mikroglobulin im Urin keine immunologisch relevanten Veränderungen festgestellt. Neben dem Verschwinden von Symptomen traten bei einigen Patienten auch neue Symptome auf [60].

Über die Ätiologie von **Lichen ruber planus** (der Mundschleimhaut) ist wenig bekannt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine allergische Erkrankung. Neben Amalgamfüllungen werden auch andere Ursachen diskutiert, einschließlich einer psychosomatischen Komponente [61]. Bei Patienten mit Lichen ruber planus - die meist im Epikutantest positiv auf Hg reagierten - wurde nach dem Entfernen von Amalgamfüllungen häufig das Verschwinden der Symptome beobachtet [62-65]. In einer anderen Studie wurde Gold als weitere Ursache nachgewiesen [66]. Bei Patienten mit Veränderungen der Mundschleimhaut konnte mit einem in vitro Immunoassay eine stimulierende Wirkung von Hg und Gold auf die Proliferation von Lymphozyten nachgewiesen werden [67]. Mit dem Lymphozytentransformationstest steht heute neben dem Epikutantest eine weitere Möglichkeit zur Abklärung verzögerter allergischer Reaktionen zur Verfügung [68].

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Hinweise darauf existieren, daß bei genetisch disponierten Personen immunologische Reaktionen durch Amalgamfüllungen ausgelöst werden können. Neben Hg kommen als Ursache auch andere Amalgambestandteile infrage. Der Anteil dieser Personen in der Gesamtbevölkerung wird zwischen 1 und 4 % geschätzt. Es ist praktisch nicht möglich, in einer größtenteils aus nicht prädisponierten Personen bestehenden Population, bezüglich Dosis-Wirkungsbeziehungen Empfindliche isoliert zu untersuchen [24].

### **Amalgamfüllungen und Infektionskrankheiten**

Der Einfluß von Amalgamfüllungen auf Inzidenz und Verlauf infektiöser Krankheiten ist bisher wenig untersucht worden. In einer Studie an Mäusen wurde durch  $\text{Hg}^{++}$  die generalisierte Infektion mit Herpes simplex-Virus verschlimmert. Es waren vor allem die frühen Phasen der Infektion betroffen [69].

An Primaten wurde eine Zunahme der Zahl antibiotikaresistenter Enterobacteriaceae-Stämme nach Legen von Amalgamfüllungen gefunden [70]. Die daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen der Autoren sind nicht überzeugend; die gesundheitliche Relevanz der tierexperimentellen Ergebnisse für Amalgamträger ist zweifelhaft [71].

### **Amalgamfüllungen und Reproduktion**

Hg kann die Plazenta durchdringen und so in den fötalen Blutkreislauf gelangen. In fötalem Gewebe von Totgeburten, deren Mütter Amalgamfüllungen hatten, konnte Hg nachgewiesen werden [72]. In totgeborenen Föten mit Mißbildungen unbekannter Ätiologie wurden in Leber-, Nieren- und Plazentagewebe Hg-Gehalte im gleichen Bereich ermittelt wie bei Totgeborenen ohne Mißbildungen [73]. Bei Ehemännern mit Fertilitätsstörungen wurden in Urin und Ejakulat keine höheren Hg-Konzentrationen als bei Kontrollpersonen gefunden [74]. Bei beruflich Hg-exponierten Vätern wurden dagegen im Ejakulat erhöhte Hg-Werte ermittelt.

### **Neurotoxizität von Methyl-Hg aus Fischkonsum während der Schwangerschaft**

Tierexperimente, vor allem aber epidemiologische Studien (Irak, Japan, Kanada, Neuseeland, Faroer Inseln, Seychellen) [9, 75-81], z. B. nach Verzehr von Pitabrot, das irrtümlich aus Hg-gebeiztem Saatgut gebacken war, oder Hg-haltigem Fisch, belegen eindeutig, daß die Zufuhr von organischen Hg-Verbindungen während der Schwangerschaft Veränderungen in der Entwicklung des fötalen Gehirns bewirken kann. Kinder reagierten

fünf- bis zehnmal empfindlicher als Erwachsene. Motorische und kognitive Entwicklungsstörungen waren besonders auffällig. Erste Auffälligkeiten waren verzögertes Gehen- und Sprechenlernen. Bei vier- bis siebenjährigen Kindern belasteter Mütter wurden Hörverluste, erhöhter Muskeltonus in den Beinen, gesteigerter Sehnenreflex (nur bei Jungen) und Ataxie festgestellt. Die empfindlichsten Reaktionen wurden bei Siebenjährigen in neurophysiologischen Tests beobachtet [76].

## Erfassung der internen Exposition

### Belastungsparameter

Die für das Human-Biomonitoring von Hg und seinen Verbindungen geeigneten Untersuchungsmaterialien sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

#### Untersuchungsmaterial für das Human-Biomonitoring von Quecksilber und seiner Verbindungen

Untersuchungsmaterial	anorganisches Quecksilber Hg(II)-Verbindungen	organisches Quecksilber (Methyl-Hg)
<b>Vollblut</b>	X (Hg-Dampf)	X
<b>Erythrozyten</b>		X > 90%
<b>Plasma</b>	X ca. 50%	
<b>Urin</b>	X	
<b>Haar</b>		X
<b>Faeces</b>	X	X als Hg(II)

Die Emission von Hg-Dampf aus Amalgamfüllungen kann durch intra-orale **Luftmessung** erfaßt werden. Diese Analyse ist experimentell aufwendig und wird durch mehrere Faktoren beeinflusst, und ist deshalb für die Praxis ungeeignet [23, 25, 20, 29].

Die Untersuchung von **Vollblut** erlaubt die Beurteilung der internen Belastung mit anorganischem und organischem Hg bei dauerhafter Zufuhr. Da sich organisches Hg in den **Erythrozyten** anreichert, eignet sich dieses Kompartiment für die Bestimmung dieser Hg-Spezies, während im **Plasma** anorganisches Hg (selektiv) bestimmt werden kann. Für die Bestimmung von Hg in Vollblut und Plasma existiert im umweltmedizinischen Bereich eine externe Qualitätskontrolle; Referenzmaterialien stehen zur Verfügung.

Die Bestimmung von Hg im **Urin** eignet sich für die Erfassung von anorganischem Hg. Da die renale Hg-Exkretion mit dem Urin tageszeitliche Schwankungen aufweist [82], sollte für genaue Untersuchungen der 24-Stunden-Urin herangezogen werden. Bei der Bestimmung im Morgenurin bietet sich die Angabe des Hg-Gehaltes pro Gramm Kreatinin an.

Die Verwendung von Komplexbildnern (z. B. 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure, Natriumsalz, DMPS) erhöht zwar die Hg-Ausscheidung, verbessert aber nicht die Aussagekraft der Analyse. Zwischen der Hg-Konzentration im 24-Stunden-Urin mit und ohne Mobilisierung (DMPS oder 2,3-Dimercaptosuccinsäure, DMSA) besteht eine hochsignifikante Korrelation [83-86]. Da die Meßgenauigkeit für die Hg-Bestimmung im Nativurin ausreicht (Bestimmungsgrenze: 0,2 µg/l), ist das "analytische Vergrößerungsglas" der durch Gabe einer Komplexbildnerstimulierten Hg-Ausscheidung nicht notwendig. Die Analyse von Hg im Spontanurin direkt nach Gabe des Komplexbildners ergibt hohe Werte, da es kurzfristig zu einem schnellen Anstieg der Hg-Konzentration im Urin kommt, der im Verlauf eines Tages wieder stark abnimmt [87,88]. Dadurch kommt es bei Umrechnung auf einen Liter bzw. auf ein Gramm Kreatinin zu falsch hohen Werten. In Deutschland ist ein DMPS-Präparat im Handel, das zur Behandlung und Erkennung akuter und chronischer Metallvergiftungen mit Hg, Blei und Arsen fiktiv zugelassen ist. Dieses Arzneimittel wird im Rahmen der Nachzulassung noch abschließend bearbeitet. Auch für die Bestimmung von Hg im Urin im

umweltmedizinischen Bereich (0,2 bis 10 µg/l) wird eine externe Qualitätskontrolle angeboten; Referenzmaterialien stehen zur Verfügung.

Resorbiertes organisches Hg wird in das **Haar** eingelagert (zur Haaranalyse in der Medizin s. [89-91]). Mit der Haaranalyse kann eine zurückliegende Hg-Exposition z. B. aus Fischkonsum erfaßt werden. In Studien mit Autopsiematerial war in Haarproben der Gesamt-Hg- und Methyl-Hg- Gehalt praktisch identisch [92, 93]. Unter relativ konstanten Expositionsbedingungen werden - verglichen mit Blut - im Haar zwischen 250-350fach höhere Hg-Werte gemessen [9, 77, 92, 94, 95]. Es muß beachtet werden - wie generell bei der Haaranalyse - daß vor der Hg-Bestimmung eine exogene Kontamination möglichst vollständig eliminiert wird, ohne dabei endogenes Hg zu entfernen [9, 91, 96, 97]. Derzeit gibt es weder eine externe Qualitätskontrolle noch Referenzmaterial; Referenzwerte sind für Haare nicht festgelegt. Viele Labors bieten unseriöse Haaranalysen an.

Hg-Verbindungen werden auch über den **Stuhl** ausgeschieden [39]. Es existieren dazu nur wenig Daten; es gibt keine externe Qualitätskontrolle.

Die Hg-Bestimmung mit dem **Speicheltest** ist zur Beurteilung der Hg-Belastung aus Amalgamfüllungen ungeeignet. Die Probenahme ist nicht ausreichend zu standardisieren, die täglich individuell geschluckte Speichelmenge nicht zu bestimmen. Der Speicheltest erfaßt nicht den in die Mundhöhle emittierten Hg-Dampf. Mit dem Speichel verschluckte Amalgampartikel und Hg<sup>++</sup>- Ionen werden nicht bzw. nur zu ca. 10 % resorbiert. Der Speicheltest erlaubt keine toxikologisch begründete Aussage über eine Hg-Belastung aus Amalgamfüllungen, läßt aber bedingt Aussagen über die Qualität von Amalgamfüllungen zu. [98-102].

### **Beanspruchungsparameter**

Eine nachteilige Beeinflussung der Nierenfunktion kann durch Bestimmung mehrerer Biomarker geprüft werden [103]. Als solche bieten sich im Urin an: funktionelle Marker wie nieder- und hochmolekulare Proteine, Cytotoxizitätsmarker wie tubuläre Antigene und Enzyme und biochemische Marker wie Eicosanoide [104]. Die endokrine Funktionsprüfung kann über die Bestimmung schwefel- oder selenhaltiger Enzyme erfolgen [105]. Hg-Salze können solche Enzyme durch Bildung unlöslicher Sulfide bzw. Selenide inaktivieren. Die Bestimmung dieser Biomarker wird nur von wenigen Labors angeboten. Über die umweltmedizinische Relevanz kann derzeit keine Aussage getroffen werden.

## **Bestimmung von Hg im Human-Biomonitoring**

### **Präanalytische Phase**

#### **Blut**

Die Blutentnahme (mindestens 2 ml) sollte vorzugsweise aus der Armvene erfolgen. Der Arm ist zu diesem Zweck mit Wasser und Seife zu reinigen und nachfolgend mit den üblichen Mitteln zu desinfizieren. Zur Blutabnahme wird Einmalbesteck verwendet, das bereits ein Antikoagulans enthält. Sogenannte K-EDTA-Monovetten (10ml) (z. B. der Fa. Sarstedt) haben sich im Rahmen von umwelt- und arbeitsmedizinischen Überwachungsuntersuchungen als geeignet erwiesen. Nach der Blutentnahme ist die gefüllte Spritze zur Durchmischung des Blutes mit dem Antikoagulans umzuschwenken. Die Probe sollte möglichst umgehend analysiert werden; ist dies nicht möglich, so ist sie bei 4°C zu lagern bzw. entsprechend den Angaben der analysierenden Labors zu versenden.

Bei längerer Lagerung empfiehlt es sich, die Blutprobe einzufrieren und bis zur Analyse bei -20°C aufzubewahren. Um eine homogene Verteilung vor der Aliquotierung und Probenaufbereitung zu erreichen, müssen die Blutproben nach dem Auftauen für mindestens

30 Minuten auf einem sog. Roll-Mixer unter Drehen und Kippen behandelt werden.

## Urin

Für Urin-Untersuchungen ist nach Möglichkeit der 24-h-Sammelurin zu verwenden. Da unter Praxisbedingungen die Sammlung vollständiger Tagesurinproben nicht sicher gewährleistet werden kann und eine erhöhte Kontaminationsgefahr besteht, sollte für die Hg-Bestimmung i. d. R. eine Morgenurinprobe verwendet werden. Für die Urinsammlung werden Polyethylenflaschen mit Weithalsöffnung und Schraubverschluss (chargenweise auf Hg überprüfen!) ausgehändigt. Glasgefäße sollten nicht verwendet werden, da Adsorptionseffekte an den Wänden von Glasgefäßen auftreten können. Bei längerer Lagerung sollten die Urinproben angesäuert werden (60 %ige Essigsäure ("Suprapur"-Qualität); 25 ml pro 2,5 l-Urin-Sammelgefäß oder 2 ml pro 100 ml-Urinbecher).

Da die Tagesurinmenge je nach Trinkmenge und Diurese sehr variabel sein und die Hg-Konzentration im Urin entsprechend stark schwanken kann, sollte parallel zur Bestimmung der Hg-Konzentration eine Bestimmung der Kreatininkonzentration in der Urinprobe veranlaßt werden. Die Hg-Konzentrationen sind volumenbezogen ( $\mu\text{g/l}$  Urin) und kreatininbezogen ( $\mu\text{g/g}$  Kreatinin) anzugeben. Durch die Kreatininbestimmung können extrem konzentrierte (Kreatinin  $>2$  g/l) und stark verdünnte (Kreatinin  $<0,5$  g/l) Urinproben erkannt werden.

Bei längerer Lagerung empfiehlt es sich, die Urinproben einzufrieren und bis zur Analyse bei  $-20^{\circ}\text{C}$  aufzubewahren. Ausfällungen in Urinproben, die in aufgetauten Proben häufig vorkommen, können durch leichtes Erwärmen (ca.  $30^{\circ}\text{C}$ ) im Schüttel-Wasserbad innerhalb von 10 - 30 Minuten i. d. R. aufgelöst werden.

## Analytische Phase

Zur Bestimmung der Quecksilberkonzentrationen in Blut- und Urinproben wird heute vorzugsweise die flammenlose Kaltdampf-Atomabsorptionsspektrometrie nach Anreicherung an einem Gold-Platin-Netz eingesetzt. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des sog. Standard-Additionsverfahrens, d. h. über Kalibrierung mit wässriger Lösung. Damit lassen sich sicher Bestimmungsgrenzen von  $0,2 \mu\text{g/l}$  in Blut und Urin erzielen. Die Wiederfindung im Vollblut beträgt 60 - 80 % und im Urin 80 - 105 %. Alternativ können die Emissions-Spektrometrie mit Plasmaanregung (ICP-AES), die Neutronenaktivierungsanalyse (NAA) und die Inversvoltammetrie eingesetzt werden. Mit diesen Methoden ist ein deutlich höherer Aufwand verbunden. Bei allen Analysenmethoden wird jeweils der Gesamtgehalt an Hg bestimmt.

## Qualitätssicherung

Die Bestimmung von Hg in Blut und Urin ist unter den Bedingungen der statistischen Qualitätssicherung durchzuführen. Für die Qualitätskontrolle stehen Referenzmaterialien zur Verfügung: z. B. lyophilisiertes humanes Vollblut (Seronorm TE Whole Blood Level I und II der Fa. Immuno Heidelberg) und nativer Urin (Lyphochek Level 1 und 2 der Fa. Bio-Rad München). Eine externe Qualitätssicherung der Hg-Analyse in Blut und Urin im umweltmedizinischen Bereich wird u. a. von der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin über das Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg regelmäßig angeboten. Um eine mögliche exogene Kontamination der Blut- und Urinproben durch Hg kontrollieren zu können, empfiehlt es sich, "field blanks" mitzuanalysieren.

## Referenzwerte

Aus den Erhebungen des Umwelt-Surveys 1990/92 legt die Kommission folgende Referenzwerte für Hg fest:

## Urin

Kinder (6 bis 12jährig) und Erwachsene (25 bis 69jährig) ohne Amalgamfüllungen<sup>1</sup>: 1,0 µg/g Kreatinin bzw. 1,4 µg/l

<sup>1</sup> Bei Amalgamfüllungen kann der Wert mehrfach höher sein (ca. 4fach, bei schlechten Füllungen auch höher)

## Vollblut

Kinder (6 bis 12jährig)<sup>2</sup>: 1,5 µg/l  
Erwachsene (25 bis 69jährig)<sup>2</sup>: 2,0 µg/l

<sup>2</sup> Fischkonsum bis zu dreimal im Monat

## Ableitung von Human-Biomonitoring(HBM)-Werten

### Vorbemerkung

Für anorganisches Hg - hauptsächlich als Hg-Dampf inhalativ aufgenommen - und für organisches Hg - hauptsächlich als Methyl-Hg über die Nahrung aufgenommen - werden verschiedene Indikatorparameter verwendet. Dabei wurde auch die unterschiedliche Toxizität dieser Hg-Verbindungen berücksichtigt. Bei der Analyse wird jeweils der Gehalt an Gesamt-Hg bestimmt.

Die Wechselwirkung von Selen und Hg im lebenden Organismus ist eindrucksvoll dokumentiert. Selen führt durch Bildung unlöslicher HgSe-Protein-Komplexe zu einer ausgeprägten biochemischen Inaktivierung von Hg [52, 53]. Da in den hier ausgewerteten Arbeiten der Selenstatus nicht gemessen wurde, konnte dieser Effekt bei der Festlegung der HBM-Werte nicht berücksichtigt werden.

### Indikatorparameter

Zur Beurteilung der Belastung mit **anorganischem Hg** ist die Untersuchung von *Urin* gut geeignet. Da die Sammlung von 24-Stunden-Urin meist nicht praktikabel ist, kann die Bestimmung im Morgenurin erfolgen, allerdings sollte dann der Hg-Gehalt pro Gramm Kreatinin angegeben werden. Die Hg-Konzentration im Blut ist wegen der potentiell größeren Beeinflussung durch organisches Hg nicht als Indikator der Belastung durch anorganisches Hg geeignet.

Zur Beurteilung der Belastung mit **organischem Hg** wird die Untersuchung von Vollblut empfohlen. Bei Blut ist der Beitrag von anorganischem Hg zu berücksichtigen. Liegt keine berufliche Hg-Dampfexposition vor, und sind keine Amalgamfüllungen vorhanden, so ist die Anwendung der für das Indikatormedium Blut festgelegten HBM-Werte ohne Einschränkung möglich; der geringe Einfluß von Amalgamfüllungen in gutem Zustand (!) ist zumindest beim HBM-II-Wert zu vernachlässigen. Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, in denen neu die Belastung mit organischem Hg - auch im umweltmedizinischen Bereich – anhand der Hg-Gehalte im Haar beurteilt wurde. Bei der Untersuchung von Haaren macht sich der Einfluß von anorganischem Hg nicht störend bemerkbar. Für Hg im Haar können derzeit keine Referenzwerte angegeben werden, da entsprechende repräsentative Untersuchungen fehlen. Eine externe Qualitätssicherung für Haaranalysen auf Hg wird zur Zeit nicht angeboten.

## HBM-Werte

### Urin

Bei geringer Hg-Dampfexposition, z. B. aus Amalgamfüllungen, treten bei einem kleinen Teil der Allgemeinbevölkerung allergische Reaktionen und Autoimmunreaktionen auf. Für diese Risikogruppen lassen sich keine HBM-Werte festlegen. Die in der Literatur beschriebene Antibiotikaresistenz durch Hg aus Amalgamfüllungen wird als nicht substantiell bewertet; dieser Effekt blieb bei der Festlegung der HBM-Werte unberücksichtigt.

Die frühesten durch Hg verursachten gesundheitlichen Effekte wurden für die Nierenfunktionen und für das Nervensystem beschrieben. Umfangreiche Studien an Personen aus der Allgemeinbevölkerung liegen nicht vor. Die bei der Ableitung der HBM-Werte verwendeten Daten stammen daher fast ausschließlich aus Untersuchungen bei beruflicher Hg-Dampfexposition mit kleinen Fallzahlen [104, 106-109]. Ein empfindlicher Indikator einer beginnenden tubulären Nierenschädigung ist die N-Acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidaseaktivität (NAG) im Urin. Sie ist jedoch nicht Hg-spezifisch und kann auch durch andere Noxen oder Erkrankungen beeinflusst werden. Außerdem ist zu beachten, daß zwar bei kurzzeitiger Exposition (am Arbeitsplatz) hohe Hg-Werte im Urin auftreten können, diese Expositionen aber noch nicht zu erhöhten NAG-Werten führen. Daten aus der Literatur wurden in einer Meta-Analyse zusammengefaßt. Das Ergebnis war nicht einheitlich. Es konnte kein eindeutiger Schwellenwert abgeleitet werden, jedoch wurde ab Hg-Gehalten im Urin  $> 35 \mu\text{g/g}$  Kreatinin ein Anstieg der NAG-Aktivität beobachtet.

In einer Studie waren weitere Nierenfunktionsparameter, wie Prostaglandine E2 und F2 $\alpha$ , sowie Thromboxan B2 mit Hg-Werten im Urin im Bereich zwischen 5 und 50  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin bei 35 untersuchten Probanden verglichen mit Kontrollen ( $n = 49$ ;  $< 5 \mu\text{g/g}$  Kreatinin) erniedrigt. Aus diesen Daten läßt sich ebenfalls kein Schwellenwert ableiten [104, 103]. Ob die beobachteten Veränderungen in den untersuchten Nierenparametern als gesundheitlich relevant einzustufen sind, läßt sich nicht entscheiden.

In verschiedenen Studien mit Probandenzahlen  $< 50$  wurden Wirkungen der Exposition mit Hg-Dampf am Arbeitsplatz auf das Nervensystem untersucht (Tremor, Farbsehvermögen, computerisiertes Elektroenzephalogramm, somatosensibel evozierte Potentiale sowie die Anwendung verschiedener Verhaltenstests - Benton, Santa Ana, Wechsler). Im Bereich zwischen 5 und 50  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin konnten bei einigen Probanden Veränderungen festgestellt werden [110-114]. Die toxikologische Bedeutung ist unklar.

Sowohl die Zahl der Exponierten, als auch die Höhe der Hg-Exposition am Arbeitsplatz haben in den vergangenen Jahren stark abgenommen. Deshalb ist wenig wahrscheinlich, daß zusätzliche Ergebnisse zur weiteren Abklärung der Wirkschwelle von Hg zu erwarten sind. In Abwägung der ausgewerteten Daten und im Hinblick darauf, daß derzeit kein exakter Wert für die Wirkschwelle angegeben werden kann, wird der HBM-II-Wert für anorganisches Hg im Urin auf 20  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin festgelegt. Im Bereich unter dem HBM-II-Wert liegen der Kommission keine zusätzlichen toxikologischen Daten vor. Nach Kenntnis der Kommission liegen derzeit keine Hinweise auf Hg-assoziierte adverse Effekte bei Hg-Gehalten  $< 5 \mu\text{g/g}$  Kreatinin vor. Der HBM-I-Wert wird daher auf 5  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin festgelegt.

### Blut

In den vorliegenden Untersuchungen zur Ableitung gesundheitlich relevanter Effekte durch organisches Hg wurde als Indikatorparameter fast ausschließlich Haar verwendet. Zur Ableitung der HBM-Werte wurden vor allem Ergebnisse der Hg-Exposition durch Fischkonsum in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt. In den untersuchten Haarproben war nach Fischkonsum der Anteil an organischem Hg  $> 80 \%$  [92, 93]. Der sich entwickelnde Organismus reagiert auf die Exposition mit organischem Hg der werdenden Mutter fünf- bis zehnmal empfindlicher als die Mutter selbst. Ab ca. 10 ppm Hg im Haar von Frauen während

der Schwangerschaft wurden bei den Kindern Entwicklungsstörungen und Verhaltensveränderungen beobachtet.

In zwei aktuellen, groß angelegten Studien auf den Faroer Inseln [76] und auf den Seychellen [79] wurde der Einfluß von organischem Hg aus Fischkonsum während der Schwangerschaft auf die Entwicklung der Kinder untersucht. In der Faroer Studie wurden als Indikatorparameter Nabelschnurblut und Haare der Mutter verwendet, in der Seychellen-Studie nur Haare. Während mit dem Hg-Gehalt in den Haaren die Belastung während der gesamten Schwangerschaft erfaßt wird, lassen sich mit Nabelschnurblut nur die Belastung während der letzten Wochen der Schwangerschaft beurteilen. In der Faroer Studie zeigten Kinder im Alter von ca. 7 Jahren in neuropsychologischen Tests erste Veränderungen bei Hg-Werten in den Haaren der Mütter > 10 ppm. Selbst bei Hg-Konzentrationen im Nabelschnurblut im Bereich von 15 bis 50 µg/l, entsprechend Hg-Werten im Haar < 10 ppm wurden im untersten Quartil noch konzentrationsabhängige Unterschiede bzgl. bestimmter kognitiver Funktionen (Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis) gefunden. Mögliche Störvariable z. B. aus Fischkonsum (Zufuhr von ω-3-ungesättigten Fettsäuren und von polychlorierten Biphenylen) wurden berücksichtigt. Aus den gefundenen Beziehungen lassen sich keine Schwellenwerte ableiten.

In der Seychellen-Studie wurden dagegen zwischen Hg-Werten im Haar der Mütter (Median 5,8 ppm) und dem Gehen- und Sprechenlernen der Kinder (Alter 19 Monate) keine Zusammenhänge gefunden. Es ist fraglich, ob diese Parameter empfindlich und genau genug erste Veränderungen anzeigen. Die Autoren stellen fest, daß es erst dann sinnvoll ist, Schlußfolgerungen zu ziehen, wenn die Kinder zusätzlich neuropsychologisch getestet werden können.

Aus den Daten der v. g. Studien läßt sich ableiten, daß adverse Effekte bei Kindern dann auftreten, wenn im Haar der Mütter Hg-Gehalte > 5 mg/kg vorhanden sind. Dieser Wert kann daher als Schwellenwert angesehen werden. In mehreren Untersuchungen [9, 77, 94, 95.] wurde bei Müttern ein Verhältnis von Hg im Vollblut und in den Haaren von 1:250 bis 1:350 bestimmt. Durch Umrechnung mit einem mittleren Faktor von 1:300 wird daraus ein HBM-II-Wert für Vollblut von Frauen im gebärfähigem Alter von (gerundet) 15 µg/l abgeleitet. Als HBM-I-Wert von Frauen im gebärfähigen Alter werden 5 µg/l Blut festgelegt. Zur Festlegung dieses Werts lagen der Kommission keine zusätzlichen toxikologischen Daten vor. Es liegen derzeit keine Hinweise vor, daß unterhalb dieser Konzentration Hg-assoziierte adverse Effekte auftreten. Die HBM-Werte sollten aus Gründen der Praktikabilität auch für die (weniger empfindlich reagierende) Gesamtbevölkerung angewendet werden.

## **Umweltmedizinische Relevanz**

Aus den zur Verfügung stehenden Daten kann geschlossen werden, daß die durch Tragen von Amalgamfüllungen verursachte Hg-Belastung in der Allgemeinbevölkerung keine gesundheitlich relevanten Beeinträchtigungen verursacht. Der festgelegte HBM-I-Wert von 5 µg/g Kreatinin für anorganisches Hg im Urin wird von Amalgamträgern in aller Regel deutlich unterschritten. Bei einem kleinen Personenkreis kann es jedoch durch Amalgamfüllungen zu allergischen Reaktionen kommen. Die festgelegten HBM-Werte können in diesen Fällen nicht angewendet werden.

Die durch regelmäßigen Verzehr Hg-kontaminierter Fische verursachte Belastung mit organischem Hg kann bei Erwachsenen zu Funktionsstörungen des Nervensystems führen. Dabei weist der sich entwickelnde Organismus eine fünf- bis zehnmal höhere Empfindlichkeit auf als der Erwachsene. Deshalb sind für Frauen im gebärfähigen Alter in Bezug auf die Aufnahme von organischem Hg mit der Nahrung besonders strenge Maßstäbe anzulegen. Empfehlung: Bei Frauen im gebärfähigem Alter mit regelmäßigem Fischkonsum sollte die Hg-Konzentration im Blut überprüft werden. Je nach Herkunft der Fische bestehen große Unterschiede in den gemessenen Hg-Gehalten. Überschreitungen der Höchstmenge von

1 mg/kg Frischgewicht für Fische, Fischwaren und Fischkonserven werden auch in Deutschland immer noch festgestellt. Die festgelegten HBM-II-Werte für Hg im Blut bei Frauen im gebärfähigen Alter können in Deutschland bei regelmäßigem Konsum Hg-kontaminierter Fische erreicht werden.

## Maßnahmen

Bei einem positiven Hg-Befund im Urin und dem Auftreten allergischer Reaktionen sollte ein Allergietest durchgeführt werden. Beim Vorliegen einer beruflichen Hg-Dampfexposition ist der BAT-Wert für Hg in Blut und Urin zur Beurteilung heranzuziehen.

### Am HBM-I-Wert ausgerichtete Maßnahmen

Der HBM-I-Wert ist als "Prüfwert" konzipiert. Im Bereich zwischen dem HBM-I- und dem HBM-II-Wert sind folgende Maßnahmen zu empfehlen:

- Zur Absicherung des Befundes Wiederholung der Urin-/Blutuntersuchung auf Hg

Bei Bestätigung:

- Information des Patienten/Probanden
- Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und Ausschaltung von Belastungsquellen, soweit dies unter vertretbarem Aufwand möglich ist. Als relevante Belastungsquellen sind bei erhöhten Urinwerten (hauptsächlich verursacht durch anorganische Hg-Verbindungen) in Betracht zu ziehen: Amalgamfüllungen, Altlast von metallischem Hg im Wohnbereich, Exposition am Arbeitsplatz, Arzneimittelexposition. Beim Vorhandensein von Amalgamfüllungen sollte von einem Zahnarzt die Qualität der Füllungen überprüft und ggf. eine Sanierung vorgenommen werden. Eine Altlast im Wohnbereich kann durch die Untersuchung von passiv abgelagertem Staub auf Hg nachgewiesen werden. Bei einem positiven Befund ist der Wohnbereich zu überprüfen. Sichtbare Hg-Kügelchen sind in ein gut verschraubbares Plastikgefäß zu überführen. Anschließend wird die kontaminierte Fläche zusätzlich mit einem Granulat (Mercurisorb® oder Hydrargex®) behandelt. Als relevante Belastungsquellen sind bei erhöhten Blutwerten (hauptsächlich zur Beurteilung organischer Hg-Verbindungen) in Betracht zu ziehen: Hg-haltiger Fisch, insbesondere Meeresfisch, Hg-haltige Medikamente (im Handel sind noch Merbromin und Thiomersal). Bei häufigem Verzehr von Fischen gleicher Art und Herkunft ist - wenn möglich - die Bestimmung des Hg-Gehaltes der Fische zu veranlassen. In jedem Fall ist eine Reduzierung des Fischkonsums angezeigt. Bei Verwendung von Hg-haltigen Medikamenten sollte auf Hg-freie Produkte umgestiegen werden.
- Wiederholungsuntersuchungen nach einem längeren Zeitintervall (Erfolgskontrolle, Trendanalyse)

### Am HBM-II-Wert ausgerichtete Maßnahmen

Der HBM-II-Wert ist als "Interventionswert" konzipiert. Eine Überschreitung des HBM-II-Wertes im Urin (hauptsächlich verursacht durch anorganische Hg-Verbindungen) durch Amalgamfüllungen kann nur bei Bruxismus und bei intensivem und langzeitigem Kaugummikauen auftreten. Bei Bruxismus sollten die Amalgamfüllungen durch anderes Material ersetzt werden. Beim Vorliegen einer Altlast von Hg sollte der entsprechende Raum gemieden werden, bis nach der Sanierung durch Hg-Bestimmung im Hausstaub sichergestellt ist, daß die Emissionsquelle beseitigt wurde. Bei Überschreitung des HBM-II-Wertes im Blut (hauptsächlich zur Beurteilung organischer Hg-Verbindungen) sind zur Verringerung oder Ausschaltung der Belastung unverzüglich die in Abschnitt 12.1 aufgeführten Maßnahmen zu ergreifen.

Im einzelnen wird bei Überschreitung des HBM-II-Wertes folgendes Vorgehen empfohlen:

- Wiederholung der Urin- oder Blutuntersuchung auf Hg zur Absicherung der Befunde.

Bei Bestätigung:

- Information des Patienten/Probanden
- Die Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und die Ausschaltung der Belastungsquellen muß mit Nachdruck erfolgen
- Kontrolluntersuchungen auf Hg nach längerem Zeitintervall (Erfolgskontrolle, Trendanalyse)

Bei Feststellung von Hg-Belastungen ist die Bestimmung des Hg-Antidots Selen im Serum sinnvoll. Wird dabei ein subnormaler Selenstatus gefunden, z. B. eine Selenkonzentration im Serum von  $< 50 \mu\text{g/l}$ , so ist zu empfehlen, diesen durch Gabe von Selenpräparaten (Natriumselenit, Selenomethionin, Selenhefe) zu beheben. Für weitere Informationen siehe Stellungnahme der Kommission zu Selen (in Vorbereitung).

### **Chelatbildner**

Die Gabe von Chelatbildnern sollte unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen nur nach akuter Intoxikation mit ausgeprägter klinischer Symptomatik und bei Werten weit oberhalb des HBM-II-Wertes erwogen werden. Auch bei beruflich Exponierten mit Hg-Werten im Urin im Bereich des BAT-Wertes von  $100 \mu\text{g/l}$  wird in aller Regel keine Chelattherapie durchgeführt. Nach den hier vorliegenden Erkenntnissen sieht die Kommission keine Indikation für die Anwendung von Chelatbildnern im umweltmedizinischen Bereich, z. B. auch nicht nach der Entfernung von Amalgamfüllungen. Weder die Wirksamkeit noch die Harmlosigkeit dieser Substanzen ist in der Umweltmedizin ausreichend belegt. Dies gilt insbesondere auch für den Einsatz von Chelatbildnern als Diagnostikum (Mobilisationstest). DMPS ist in Deutschland als fiktiv zugelassenes Arzneimittel auch zur Erkennung von Metallvergiftungen im Handel. Für weitere Informationen sei auf die Stellungnahme der Kommission zu "Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin?" (in Vorbereitung) verwiesen.

### **Vergleich mit anderen Werten**

- BAT-Werte für Hg der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe:
  - metallisches Hg und anorg. Hg-Verbindungen im Blut  $25 \mu\text{g/l}$  und im Urin  $100 \mu\text{g/l}$
  - org. Hg-Verbindungen im Blut  $100 \mu\text{g/l}$  [12]
- Biological Exposure Indices (BEIs) für Hg der American Conference of Governmental Industrial Hygienists [115]:
  - gesamtes anorganisches Hg im Urin  $35 \mu\text{g/g}$  Kreatinin (vor Arbeitsbeginn)
  - gesamtes anorganisches Hg im Blut  $15 \mu\text{g/l}$  (Arbeitsende und Ende der Arbeitswoche)
- Provisional tolerable weekly intake (PTWI) für Hg der Expertenkommission der FAO/WHO):
  - gesamtes Hg  $5 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht
  - davon Methyl-Hg  $3,3 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht\* [116]
- Reference dose (RfD) der US-Environmental Protection Agency (EPA) [7]
  - Methyl-Hg  $0,1 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht und Tag (vgl. WHO-Wert pro Tag  $0,47 \mu\text{g/kg}$  Körpergewicht!)

Beachte: Die von verschiedenen Institutionen und Untersuchungslabors angegebenen Werte für die Beurteilung von Hg im Speichel, in Haaren und im Urin nach Mobilisation mit DMPS sind nicht toxikologisch abgeleitet.

\* Bei Ausschöpfen des PTWI-Wertes sind Hg-Gehalte im Haar von 5 - 6 mg/kg zu erwarten [117].

## Kurzübersicht

Untersuchungs- medium	Substanz	Probenmaterial	Bestimmungsgrenze	Methode
Urin <sup>1</sup>	Quecksilber <sup>1</sup>	10 ml Urin angesäuert (24-h-Urin oder Morgenerin)	0,2 µg/l	AAS flammenlos nach Amalgamierung
Vollblut <sup>2</sup>	Quecksilber <sup>2</sup>	2 ml EDTA-Blut	0,2 µg/l	dito

Personengruppen für Referenzwerte	Untersuchungs- medium	Referenzwerte
Kinder (6-12 Jahre) und Erwachsene (25-69 Jahre) ohne Amalgamfüllungen *mit Amalgamfüllungen kann der Wert mehrfach höher sein (ca. 4fach, bei schlechten Füllungen auch höher)	Urin <sup>1</sup>	1,0 µg/g Kreatinin* entspricht 1,4 µg/l*
Kinder (6-12 Jahre) mit einem Fischkonsum bis zu 3mal im Monat	Vollblut <sup>2</sup>	1,5 µg/l
Erwachsene (25-69 Jahre) mit einem Fischkonsum bis zu 3mal im Monat	Vollblut <sup>2</sup>	2,0 µg/l

Personengruppen für HBM-Werte	Untersuchungs- medium	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Kinder und Erwachsene	Urin <sup>1</sup>	5 µg/g Kreatinin entspricht 7 µg/l	20 µg/g Kreatinin entspricht 25 µg/l
Kinder und Erwachsene* * abgeleitet für Frauen im gebärfähigen Alter. Die Anwendung wird auch auf die anderen Gruppen empfohlen.	Vollblut <sup>2</sup>	5 µg/l	15 µg/l

Quellen	Aufnahme	Chronische Wirkungen
Lebensmittel, vor allem Fisch (organisches Quecksilber)	orale Resorption ca. 100 %	Nervensystem
Raumluft: z. B. zerbrochene Fieberthermometer Mundhöhle: Amalgamfüllungen (anorganisches Quecksilber)	inhalative Resorption ca. 80 %	Nervensystem Niere Allergien (selten)

### Maßnahmen zur Expositionsminimierung

Reduktion des Verzehrs von quecksilberkontaminiertem Fisch; bei Verwendung von Hg-haltigen Medikamenten: Wechsel auf Hg-freie Produkte. Bei gleichwertigem Ersatz: Austausch von Amalgamfüllungen (speziell von schadhafte); auf ausreichende Selenersorgung achten; ggf. Sanierung einer Altlast im Wohnbereich, Überprüfung möglicher Belastungen am Arbeitsplatz.

<sup>1</sup> Die Bestimmung von Hg im Urin erlaubt die Beurteilung der internen Belastung mit anorganischem Hg.

<sup>2</sup> Die Bestimmung von Hg im Blut erlaubt die Beurteilung der internen Belastung mit anorganischem und organischem Hg.

## Literatur

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Mercury and mercury compounds. 58: 239-345 (1993)
2. Maas C, Schweinsberg F. Chemische Faktoren Teil 1: Metalle und Metalloide - Quecksilber. In: Beyer A, Eis D (Hrsg.). Praktische Umweltmedizin. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (1996)
3. Mackert Jr JR, Berglund A. Mercury exposure from dental amalgam fillings: absorbed dose and the potential for adverse health effects. Crit Rev Oral Biol Med 8: 410-436 (1997)
4. Mjör IA, Pakhomov GN (Eds.). Dental amalgam and alternative direct restorative materials. WHO ORH/AMAL/97.2 (1997)
5. Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Helm D, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C, Schwabe E, Seifert M, Thefeld W: Umwelt-Survey 1990/92. Band Ia Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring. WaBoLu-Hefte 1/96 (1996)
6. Becker K, Seiwert M, Bernigau W, Hoffmann K, Krause C, Nöllke P, Schulz C Schwabe R: Umwelt-Survey 1990/92. Quecksilber-Zusammenhangsanalyse. WaBoLu Hefte 6/96 (1996)
7. U.S. EPA. Mercury study report of congress: Characterization of human health and wildlife risks from anthropogenic mercury emissions in the United States. EPA-452/R-97 (1997)
8. Wheatley B, Wyzga R. (eds) Mercury as a global pollutant. Human health issues. Water Air Soil Poll 97: 1-198 (1997)
9. WHO-IPCS. Methylmercury. Environmental Health Criteria 101. WHO, Geneva (1990)
10. WHO-IPCS. Inorganic Mercury. Environmental Health Criteria 118. WHO, Geneva (1991)
11. WHO. Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe. Mercury. WHO Reg Publ, Europ Series 23 Copenhagen (1987)
12. DFG. MAK- und BAT-Werte-Liste, 1998 Wiley-VCH Weinheim
13. UBA. Daten zur Umwelt. Ausgabe 1997 Erich Schmidt Verlag Berlin
14. Centers for Disease Control. Mercury exposure from interior latex paint - Michigan. MMWR 39: 125-126 (1990)
15. Verordnung über Höchstmengen an Schadstoffen in Lebensmitteln (Schadstoff-Höchstmengenverordnung - SHmV) vom 23. 3. 1988 (BGBl I 422 geändert durch ÄndVO vom 3. 3. 1997 (BGBl I 430)
16. Nriagu JO, Pfeiffer WC, Malm O, Magalhaes de Souza CM, Mierle G. Mercury pollution in Brazil. Nature 356: 389 (1992)
17. al Saleh I, al Doush I. Mercury content in skin-lightening creams and potential hazards to the health of Saudi women. J Toxicol Environ Health 51: 123-130 (1997)
18. Marek M. The release of mercury from dental amalgam: the mechanism and *in vitro* testing. J Dent Res 69: 1167-1174 (1990)
19. Ferracane JL, Adey JD, Nakajima H, Okabe T. Mercury vaporization from amalgams with varied alloy compositions. J Dent Res 74: 1414-1417 (1995)
20. Jokstad A, Thomassen Y, Bye E, Clench-Aas J, Aaseth J. Dental amalgam and mercury. Pharmacol Toxicol 70: 308-313 (1992)
21. Willershausen-Zönnchen B, Zimmermann M, Defregger A, Schramel P, Hamm G. Quecksilberkonzentration der Mundschleimhaut bei Patienten mit Amalgamfüllungen. Dtsch med Wschr 117: 1743-1747 (1992)
22. Schiele R, Hilbert M, Schaller K-H, Weltle D, Valentin H, Kröncke A. Quecksilbergehalt der Pulpa von ungefüllten und amalgamgefüllten Zähnen. Dtsch Zahnärztl Z 42: 885-889 (1987)
23. Berglund A. Estimation by a 24-hour study of the daily dose of intra-oral mercury vapor inhaled after release from dental amalgam. J Dent Res 69: 1646-1651 (1990)
24. Eneström S, Hultman P. Does amalgam affect the immune system? A controversial issue. Int Arch Allergy Immunol 106: 180-203 (1995)
25. Halbach S. Combined estimation of mercury species released from amalgam. J Dent Res 74: 1103-1109 (1995)
26. Levy M. Dental amalgam: toxicological evaluation and health risk assessment. J Can Dent Assoc 61: 667-674 (1995)
27. Weiner JA, Nylander M. An estimation of the uptake of mercury from amalgam fillings based on urinary excretion of mercury in Swedish subjects. Sci Total Environ 168: 255-265 (1995)
28. Sällsten G, Thorén J, Barregård L, Schütz A, Skarping G. Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings. J Dent Res 75: 594-598 (1996)
29. Berdouses E, Vaidyanathan TK, Dastane A, Weisel C, Houpt M, Shey Z. Mercury release from dental amalgams: an *in vitro* study under controlled chewing and brushing in an artificial mouth. J Dent Res 74: 1185-1193 (1995)
30. Lorscheider FL, Vimy MJ, Summers AO. Mercury exposure from "silver" tooth fillings: emerging evidence questions a traditional dental paradigm. FASEB J 9: 504-508 (1995)

31. Dodes JE. Mercury in dental amalgam. *FASEB J* 9: 1499-1500 (1995)
32. Wilhelm M, Lombeck I, Kouros B, Wuthe J, Ohnesorge F-K. Duplikatstudie zur Aufnahme von einigen Metallen/Metalloiden bei Kindern in Deutschland. Teil I: Arsen und Quecksilber. *Zbl Hyg* 197: 345-356 (1995)
33. Lebel J, Mergler D, Lucotte M, Amorim M, Dolbec J, Miranda D, Arantès G, Rheault I, Pichet P. Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *NeuroToxicol* 17: 157-168 (1996)
34. Schweinsberg F. Risk estimation of mercury intake from different sources. *Toxicol Lett* 72: 345-351 (1994)
35. Arvidson B. A review of axonal transport of metals. *Toxicol* 88: 1-14 (1994)
36. Störtebecker P. Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose-brain transport. *Lancet* 1989: 1207
37. Maas C, Brück W, Haffner H-T, Schweinsberg F. Untersuchung zur Bedeutung einer cerebralen Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen durch direkten Mund- und Nase-Hirn-Transport. *Zbl Hyg* 198: 275-291 (1996)
38. Opitz H, Schweinsberg F, Grossmann T, Wendt-Gallitelli MF, Meyermann R. Demonstration of mercury in the human brain and other organs 17 years after metallic mercury exposure. *Clin Neuropath* 15: 139-144 (1996)
39. Skare I, Engqvist A. Human exposure to mercury and silver released from dental amalgam restorations. *Arch Environ Health* 49: 384-394 (1994)
40. Bonhomme C, Gladyszczak-Kohler J, Cadou A, Illef D, Kadi Z. Mercury poisoning by vacuum-cleaner aerosol. *Lancet* 347: 115 (1996)
41. Centers for Disease Control. Mercury exposure in a residential community - Florida, 1994. *MMWR* 44: 436-443 (1995)
42. Lowell JA, Burgess S, Shenoy S, Peters M, Howard TK. Mercury poisoning associated with hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet* 347: 480 (1996)
43. von Mühlendahl KE. Dental amalgam and Feer disease. *Europ J Pediatr* 154: 585-586 (1995)
44. Orłowski JP, Mercer RD. Urine mercury levels in Kawasaki disease. *Pediatr* 66: 633-636 (1980)
45. Drexler H. Persönliche Mitteilung (1998)
46. von Mayenburg J, Frosch PJ, Fuchs T, Aberer W, Bäurle G, Brehler R, Busch R, Gaber G, Hensel O, Koch P, Peters K-P, Rakoski J, Rueff F, Szliska C. Mercury and amalgam sensitivity. *Dermatosen* 44: 213-221 (1996)
47. Griem P, Scholz E, Turfeld M, Zander D, Wiesner U, Dunemann L, Gleichmann E. Strain differences in tissue concentrations of mercury in inbred mice treated with mercuric chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 144: 163-170 (1997)
48. Kubicka-Muranyi M, Kremer J, Rottmann N, Lübben B, Albers R, Bloksma N, Lührmann R, Gleichmann E. Murine systemic autoimmune disease induced by mercuric chloride: T helper cells reacting to self proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 109: 11-20 (1996)
49. Warfvinge K, Hansson H, Hultman P. Systemic autoimmunity due to mercury vapor exposure in genetically susceptible mice: dose-response studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 132: 299-309 (1995)
50. Röger J, Zillikens D, Hartmann AA, Burg G, Gleichmann E. Systemic autoimmune disease in a patient with long-standing exposure to mercury. *Europ J Dermatol* 2: 168-170 (1992)
51. Schrallhammer-Benkler K, Ring J, Przybilla B, Meurer M, Landthaler M. Acute mercury intoxication with lichenoid drug eruption followed by mercury contact allergy and development of antinuclear antibodies. *Acta Derm Venereol* 72: 294-296 (1992)
52. Cuvin-Aralar LA, Furness RW. Mercury and selenium interaction: a review. *Exotoxicol Environ Safety* 21: 348-364 (1991)
53. Kosta L, Byrne AR, Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature* 254: 238-239 (1975)
54. Ahlqvist M, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lissner L. Concentrations of blood, serum and urine components in relation to number of amalgam tooth fillings in Swedish women. *Comm Dent Oral Epidemiol* 23: 217-221 (1995)
55. Echeverria D, Aposhian HV, Woods JS, Heyer NJ, Aposhian MM, Bittner jr AC, Mahurin RK, Cianciola M. Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg<sup>0</sup>: new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *FASEB J* 12: 971-980 (1998)
56. Wilhelm M, Dünninger P, Ruppel R, Tony HP, Wilms K, Klaiber B. Einfluß von Amalgam auf Zellen des Immunsystems. *Dtsch Zahnärztl Z* 46: 544-547 (1991)
57. Cascorbi I, Manger B, Knorr U, Schiele R, Katalinic A, Petschelt A. Das Immunsystem bei Patienten mit Amalgamfüllungen. *Dtsch Zahnärztl Z* 49: 764-766 (1994)
58. Herrström P, Holmén A, Karlsson A, Raihle G, Schütz A, Högstedt B. Immune factors, dental amalgam, and low-dose exposure to mercury in Swedish adolescents. *Arch Environ Health*

- 49: 160-164 (1994)
59. Bannasch L, Schleicher P. Immunstatus vor und nach Quecksilbermobilisation, Untersuchungen bei Patienten mit Amalgamfüllungen. *Natur- und GanzheitsMedizin* 4: 53-56 (1991)
  60. Anneroth G, Ericson T, Johansson I, Mörnstad H, Ryberg M, Skoglund A, Stegmayr B. Comprehensive medical examination of a group of patients with alleged adverse effects from dental amalgams. *Acta Odontol Scand* 50: 101-111 (1992)
  61. Bergdahl J, Östman P-O, Anneroth G, Perris H, Skoglund A. Psychologic aspects of patients with oral lichenoid reactions. *Acta Odontol Scand* 53: 236-241 (1995)
  62. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70: 55-58 (1990)
  63. Henriksson E, Mattsson U, Håkansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol* 22: 287-294 (1995)
  64. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 134: 420-423 (1996)
  65. Smart ER, Macleod RI, Lawrence CM. Resolution of lichen planus following removal of amalgam restorations in patients with proven allergy to mercury salts: a pilot study. *Br Dent J* 178: 108-112 (1995)
  66. Russell MA, King LE Jr, Boyd AS. Lichen planus after consumption of a gold-containing liquor. *N Engl J Med* 334: 603 (1996)
  67. Stejskal VDM, Cederbrant K, Lindvall A, Forsbeck M. Melisa - An *in vitro* tool for the study of metal allergy. *Toxicol in Vitro* 8: 991-1000 (1994)
  68. Bieger WP. Immuntoxikologie der Metalle. Labordiagnostik der Quecksilber- und Dentalmetall-Sensibilisierung. *Clin Lab* 42: 243-255 (1996)
  69. Christensen MM, Ellermann-Eriksen S, Rungby J, Mogensen SC. Influence of mercuric chloride on resistance to generalized infection with herpes simplex virus type 2 in mice. *Toxicol* 114: 57-66 (1996)
  70. Summers AO, Wireman J, Vimy MJ, Lorscheider FL, Marshall B, Levy SB, Bennett S, Billard L. Mercury released from dental "silver" fillings provokes an increase in mercury- and antibiotic-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 825-834 (1993)
  71. Ullmann U. Persönliche Mitteilung (1998)
  72. Drasch G, Roeder G. Zahnamalgam und Schwangerschaft. *Geburtsh Frauenheilk* 55: M63-M65 (1995)
  73. Scaal M, Schweinsberg F, Kaiserling E. Mercury concentrations in fetuses with malformations. *Zent bl Hyg Umweltmed* 201: 413-421 (1998) (im Druck)
  74. Hanf V, Forstmann A, Costea JE, Schieferstein G, Fischer I, Schweinsberg F. Mercury in urine and ejaculate in husbands of barren couples. *Toxicol Lett* 88: 227-231 (1996)
  75. Clarkson TW. Mercury: Major issues in environmental health. *Environ Health Perspect* 100: 31-38 (1993)
  76. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19: 417-428 (1997)
  77. Grandjean P, Weihe P, Nielsen JB. Methylmercury: significance of intrauterine and postnatal exposures. *Clin Chem* 40: 1395-1400 (1994)
  78. Kjellström T, Kennedy P, Wallis S, Stewart A, Friberg L, Lind B, Wutherspoon T, Mantell C. Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. National Swedish Environmental Protection Board - Report 3642 (1989)
  79. Myers GJ, Davidson PW, Shamlaye CF, Axtell C, Cernichiari E, Choisy O, Choi A, Cox C, Clarkson TW. Effects of prenatal methylmercury exposure from a high fish diet on developmental milestones in the Seychelles child development study. *NeuroToxicol* 18: 819-830 (1997)
  80. Rice DC, de Duffard AME, Duffard R, Iregren A, Satoh H, Watanabe C. Lessons for neurotoxicology from selected model compounds: SGOMSEC joint report. *Environ Health Perspect* 104: 205-215 (1996)
  81. Watanabe C, Satoh H. Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat. *Environ Health Perspect* 104: 367-379 (1996)
  82. Araki S, Aono H. Effects of water restriction and water loading on daily urinary excretion of heavy metals and organic substances in metal workers. *Br J Ind Med* 46: 389-392 (1989)
  83. Herrmann M, Schweinsberg F. Biomonitoring zur Beurteilung einer Quecksilberbelastung aus Amalgamfüllungen. Quecksilberbestimmung in Urin vor und nach oraler Gabe von 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS) und in Haaren. *Zbl Hyg* 194: 271-291 (1993)

84. Molin M, Schütz A, Skerfving S, Sällsten G. Mobilized mercury in subjects with varying exposure to elemental mercury vapour. *Int Arch Occup Environ Health* 63: 187-192 (1991)
85. Roels H, Abdeladim S, Ceulemans E, Lauwerys R. Relationships between the concentrations of mercury in air and in blood or urine in workers exposed to mercury vapour. *Ann Occup Hyg* 31: 135-145 (1987)
86. Zander D, Ewers U, Freier I, Brockhaus A. Untersuchungen zur Quecksilberbelastung der Bevölkerung III. Quecksilbermobilisation durch DMPS (Dimaval®) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen. *Zbl Hyg* 192: 447-454 (1992)
87. Aposhian HV, Bruce DC, Alter W, Dart RC, Hurlbut KM, Aposhian MM. Urinary mercury after administration of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid: correlation with dental amalgam score. *FASEB J* 6: 2472-2476 (1992)
88. Klobusch J, Rabe T, Gerhard I, Runnebaum B. Alopecie und Umweltbelastung. *Klin Lab* 38: 469-476 (1992)
89. Chatt A., Katz SA. Hair analysis. VCH Verlagsgesellschaft Weinheim (1988)
90. Krause C, Chutsch M (Hrsg). *Haaranalyse in Medizin und Umwelt*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart New York (1987)
91. Wilhelm M, Idel H. Hair analysis in environmental medicine. *Zbl Hyg* 198: 485-501 (1996)
92. Akagi H, Malm O, Branches FJP, Kinjo Y, Kashima Y, Guimaraes JRD, Oliveira RB, Haraguchi K, Pfeiffer WC, Takizawa Y, Kato H. Human exposure to mercury due to goldmining in the Tapajos river basin, Amazon, Brazil: Speciation of mercury in human hair, blood and urine. *Water Air Soil Pollut* 80: 85-94 (1995)
93. Suzuki T, Hongo T, Yoshinaga J, Imai H, Nakazawa M, Matsuo N, Akagi H. The hair-organ relationship in mercury concentration in contemporary Japanese. *Arch Environ Health* 48: 221-229 (1993)
94. Hansen JC. Human exposure to heavy metals in East Greenland, I Mercury. *Sci Total Environ* 26: 233-243 (1983)
95. Schweinsberg F, Kroihner A. Quecksilberbelastung durch Fischkonsum bei Rheinfischern. *Zbl Hyg* 195: 529-543 (1994)
96. Grandjean P, Weihe P, Jørgensen PJ, Clarkson T, Cernichiari E, Viderø T. Impact of maternal seafood diet on fetal exposure to mercury, selenium and lead. *Arch Environ Health* 47: 185-195 (1992)
97. Katz SA, Katz RB. Use of hair analysis for evaluating mercury intoxication of the human body: a review. *J Appl Toxicol* 12 (2): 79-84 (1992)
98. Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Stellungnahme: "Speicheltest" - Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen. *Bundesgesundheitsbl* 40:76 (1997)
99. Ott KHR. Messung der Quecksilber-Belastung im Speichel. *Münch med Wschr* 135: 76-79 (1993)
100. Schiele R, Erler M, Reich E. Zur Tübinger Amalgam-Studie. Speichelanalysen eignen sich nicht zur Bewertung der Quecksilberbelastung. *Dtsch Ärztebl* 93: C-1017-C1018 (1996)
101. Schweinsberg F. "Speicheltest der Universität Tübingen". *Umweltmed Forsch Prax* 1: 50-51 (1996)
102. Staehle HJ. Zahnärztliche Materialien. Überblick und Diskussion möglicher Wirkungen. In: Beyer A, Eis D (Hrsg). *Praktische Umweltmedizin*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1994)
103. Fels LM, Bundschuh I, Gwinner W, Jung K, Pergande M, Graubaum H-J, Price RG, Taylor SA, De Broe ME, Nuyts GD, Mutti A, Franchini I, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Gelpí E, Roselló J, Hotter G, Stolte H. Early urinary markers of target nephron segments as studied in cadmium toxicity. *Kidney Int* 46 (Suppl 7): S81-S88 (1994)
104. Cárdenas A, Roels H, Bernard MA, Barbon R, Buchet JP, Lauwerys RR, Roselló J, Hotter G, Mutti A, Franchini I, Fels LM, Stolte H, De Broe ME, Nuyts GD, Taylor SA, Price RG. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I Application to workers exposed to mercury vapour. *Br J Ind Med* 50: 17-27 (1993)
105. Barregård L, Lindstedt G, Schütz A, Sällsten G. Endocrine function in mercury exposed chloralkali workers. *Occup Environ Med* 51: 536-540 (1994)
106. Barregård L, Hultberg B, Schütz A, Sällsten G. Enzymuria in workers exposed to inorganic mercury. *Int Arch Occup Health* 61: 65-69 (1988)
107. Ehrenberg RL, Vogt RL, Smith AB, Brondum J, Brightwell WS, Hudson PJ, McManus KP, Hannon WH, Phipps FC. Effects of elemental mercury exposure at a thermometer plant. *Am J Ind Med* 19: 495-507 (1991)
108. Langworth S, Elinder CG, Sundquist KG, Vesterberg O. Renal and immunological effects of occupational exposure to inorganic mercury. *Br J Ind Med* 49: 394-401 (1992)
109. Schweinsberg F, Herrmann M, Widon B, Ostertag A, Pickert A, Wiethölter H. Quecksilberbelastung durch Amalgam und Beruf - Messen und Bewerten. *Forum Städte-*

- Hygiene 43, 73-76 (1992)
110. Cavalleri A, Belotti L, Gobba F, Luzzana G, Rosa P, Seghizzi P. Colour vision loss in workers exposed to elemental mercury vapour. *Toxicol Lett* 77: 351-356 (1995)
  111. Chang Y-C, Yeh C-Y, Wang J-D. Subclinical neurotoxicity of mercury vapor revealed by a multimodality evoked potential study of chloralkali workers. *Am J Ind Med* 27: 271-279 (1995)
  112. Chapman LJ, Sauter SL, Henning RA, Dodson VN, Reddan WG, Matthews CG. Differences in frequency of finger tremor in otherwise asymptomatic mercury workers. *Br J Ind Med* 47: 838-843 (1990)
  113. Piikivi L, Tolonen U. EEG findings in chlor-alkali workers subjected to low long term exposure to mercury vapour. *Br J Ind Med* 46: 370-375 (1989)
  114. Soleo L, Urbano ML, Petrera V, Ambrosi L. Effects of low exposure to inorganic mercury on psychological performance. *Br J Ind Med* 47: 105-109 (1990)
  115. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. ACGIH, Cincinnati, USA (1998)
  116. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Techn Rep Series 505 (1972), 776 (1989)
  117. Egeland GM, Middaugh JP. Balancing fish consumption benefits with mercury exposure. *Science* 278, 1904-1905 (1997)