

Stoffmonographie Thallium – Referenz- und Human- Biomonitoring-(HBM)-Werte für Thallium im Urin

Stellungnahme der Kommission „Human- Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Einleitung

Thallium ist ein weiches, metallisches Element, das in Form verschiedener Verbindungen ubiquitär in geringen Konzentrationen in Gesteinen, in kaliumhaltigen Tonen und Böden vorkommt, und in sulfidischen Erzen häufig mit anderen Schwermetallen wie Eisen und Zink vergesellschaftet ist. Die Wasserlöslichkeit von Thallium-Verbindungen ist relativ hoch, so dass vor allem einwertige Thallium-Verbindungen über den Wasserpfad verbreitet werden und von Pflanzen aufgenommen werden können. Thallium kann deshalb überall in Umweltkompartimenten in geringen Konzentrationen nachgewiesen werden [1].

Thallium und seine Verbindungen sind außerordentlich toxisch; sie sind giftiger als die Verbindungen von Blei, Cadmium oder Quecksilber und waren vor allem in der Vergangenheit Anlass akzidenteller, suizidaler oder homizidaler Vergiftungen. Thalliumsalze, insbesondere Thalliumsulfat, wurden früher häufig als Rodentizide zur Schädlingsbekämpfung und Thallium(I)acetat als kosmetisches Enthaarungsmittel eingesetzt. Aus der nicht sachgerechten Anwendung dieser Präparate resultierte überwiegend die derzeit gut dokumentierte Kenntnis der akuten Toxizität. Thallium und seine Verbindungen wirken überwiegend als allgemeine Zellgifte und können Leber-, Nieren- und Nervenschäden auslösen

und Hör- und Sehstörungen verursachen. Physiologische Funktionen von Thallium sind derzeit nicht bekannt.

In den 1970er Jahren kam es in der Umgebung von Zement- und Hüttenwerken zu gesundheitlich relevanten Thallium-Emissionen, die in der Folge zu umfangreichen Umweltschutzmaßnahmen führten. Ende 2004 wurde Thallium auch in natürlichen Mineralwässern in Konzentrationen bis zu 15 µg/l nachgewiesen. In diesem Zusammenhang hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) 2006 in einer aktualisierten Stellungnahme die Toxikologie des Thalliums erneut bewertet [2]. Ebenso gibt es einen rezenten Entwurf zur toxikologischen und umweltmedizinischen Beurteilung von Thallium durch die US-amerikanische Umweltbehörde aus dem Jahre 2008 [3]. Weitere zusammenfassende Übersichten zur arbeits- und umweltmedizinisch-toxikologischen Bedeutung finden sich bei WHO-IIPCS [4], DFG [5], Kazantzis [6], ATSDR [7], Fischer et al. [8], Hoffmann [9] und Bertram et al. [10].

1 Vorkommen und Verwendung, Verbreitung in der Umwelt

Thalliumhaltige Mineralien, zum Beispiel Crookesit (Schweden, Russland) und Lorandit (USA), sind selten. Entsprechend gibt es nur wenige Gebiete mit geogenen Thallium-Vorkommen, zum Beispiel im ehemaligen Jugoslawien, in China oder

Israel. Thallium-Verbindungen werden wegen ihrer Flüchtigkeit bei Verhüttungsprozessen anderer Metalle, bei der Zementfabrikation sowie bei der Kohle- und Müllverbrennung freigesetzt. Vor allem die Verwendung eisenoxidhaltiger Kiesabbrände bei der Zementherstellung trägt zu einer lokal erhöhten Thallium-Belastung bei [11]. Thalliumhaltige Flugstäube wurden in Deutschland in der Umgebung von Zementwerken, zum Beispiel in Lengerich [12], Leimen, Erwitte sowie in Mittel- und Unterfranken [13] gemessen. In diesen Zementwerken wurden thalliumhaltige Zusatzstoffe eingesetzt. Thallium kommt zum Einsatz bei der Herstellung von Spezialgläsern und bei elektronischen Geräten mit Hochtemperatur-Supraleitfähigkeitsschichten. Thalliumhaltige Dünnschichten finden heute breite Anwendung, zum Beispiel auch in Mobilfunkgeräten.

Derzeit ist keine Gefahr einer allgemein zunehmenden Kontamination der Umwelt durch Thallium zu erkennen. Lokale Probleme können allerdings nach wie vor nicht ausgeschlossen werden, da Thallium-Verbindungen relativ flüchtig sind und bei thermischen Prozessen (zum Beispiel in Hüttenwerken, Zementfabriken, Müllverbrennungsanlagen und Kohlekraftwerken) emittiert werden.

2 Aufnahmemengen

Als ubiquitäres Element lässt sich Thallium auch in Lebensmitteln, Trinkwasser und Luft in unterschiedlichen Mengen nachweisen. In Regionen fernab von erkennbaren Kontaminationsquellen sind die Gehalte sehr gering. Die inhalative Aufnahme durch den Menschen ist in diesen Regionen völlig zu vernachlässigen. Die Gehalte im Trinkwasser liegen in solchen Regionen häufig unterhalb der Nachweisgrenze. Im Wasser kommt Thallium vor allem in einwertiger Form vor. Die gemessenen Konzentrationen für gelöstes Thallium im Süßwasser liegen unter $0,01 \mu\text{g/l}$ [1, 14]. In Rheinwasserproben wurden mit ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry) Thallium-Konzentrationen zwischen $0,004$ und $0,006 \mu\text{g/l}$ nachgewiesen [15]. Trinkwasser trägt in der Regel nur wenig zur Thallium-Aufnahme bei.

Quantitative Angaben über die alimentäre Thalliumaufnahme der Normalbevölkerung sind spärlich und allenfalls punktuell. Die nahrungsbedingte Thalliumaufnahme wird in nicht kontaminierten Regionen auf etwa zwei bis fünf Mikrogramm pro Tag geschätzt, wobei Gemüse den größten Beitrag liefert [4]. Einige Pilze und Kohlsorten akkumulieren Thallium (bis 50 mg/kg Frischmasse).

Repräsentative Angaben über Thalliumgehalte aller Lebensmittel des Warenkorb gibt es bisher nicht [2]. Aus Untersuchungen in Deutschland geht ebenfalls hervor, dass Lebensmittel, insbesondere Gemüse, die Hauptquelle der Thalliumaufnahme darstellen. Demnach können in Deutschland täglich durchschnittlich etwa $2 \mu\text{g}$ Thallium aufgenommen werden [11].

Die vom Menschen verursachte Verbreitung erfolgt vor allem durch Flugstäube bei Röstung von Thallium-haltigen Erzen. Auch Braunkohle kann bis zu 2 mg Thallium/kg enthalten, die bei der Verbrennung freigesetzt werden [16].

3 Toxikokinetik

Thallium wird bei Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt oder die Lungen rasch und nahezu quantitativ resorbiert. Dreiwertiges Thallium wird im Körper zu

einwertigem Thallium umgewandelt. Resorbiertes Thallium wird schnell über den gesamten Organismus verteilt. Die höchsten Konzentrationen werden in Darm, Leber, Nieren, Herz, Gehirn und Muskulatur gefunden. Thallium durchdringt leicht biologische Membranen; so passiert Thallium die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke und wird auch in die Muttermilch sezerniert [17]. Thallium wird hauptsächlich über Urin (circa $2/3$) und Faeces (circa $1/3$) ausgeschieden. Die Elimination erfolgt wegen eines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs nur sehr langsam. Durch orale Zufuhr von Preußischblau kann die Rückresorption aus dem Darm verhindert und so der enterohepatische Kreislauf unterbrochen werden.

3.1 Zur Toxizität von Thallium

Thallium steht mit der Ordnungszahl 81 im Periodensystem der Elemente zwischen Quecksilber und Blei – eine beeindruckende Triade hoher Toxizität. Metallisches Thallium hat große Ähnlichkeit mit Blei. Für die toxikologische Beurteilung sind jedoch vor allem die Verbindungen des Thalliums von Bedeutung. Die gut wasserlöslichen Thallium(I)-Verbindungen sind stabiler und werden als toxischer angesehen als die dreiwertigen.

Der genaue Mechanismus der Thallium-Toxizität ist nicht bekannt. Die Ähnlichkeiten in Oxidationszahl und Ionenradius von Thallium und Kalium werden für viele Merkmale der Toxizität von Thallium verantwortlich gemacht. Die Transportmechanismen vieler biologischer Membranen können zwischen Tl^+ und K^+ nicht unterscheiden. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit von Tl^+ und K^+ kann auch das Tl^+ -Ion die Na^+/K^+ -ATPase aktivieren und so in die Regulation der Zellosmose und dem Aufbau des Zellmembranpotentials eingreifen [18]. Bei Kalium-abhängigen Enzymen können K^+ -Ionen durch Thallium substituiert werden und Thallium zeigt, wie auch andere Schwermetalle, eine hohe Affinität zu Sulfhydrylgruppen. Dadurch kann es zum Beispiel zu einer Verarmung des Glutathionvorrats kommen.

3.2 Akute Toxizität

Thalliumsalze, insbesondere Thalliumsulfat, wurden früher häufig als Rodentizide eingesetzt. Aus der nicht sachgerechten Anwendung dieser Präparate resultierte überwiegend die derzeit gut dokumentierte Kenntnis der akuten Toxizität. Ebenso finden sich zahlreiche Fallberichte über akzidentelle, suizidale und homizidale Vergiftungen durch Einnahme beziehungsweise Verabreichung von früher relativ leicht zugänglichen thalliumhaltigen Enthaarungsmitteln [19, 20, 21, 22]. Die Aufklärung dieser Vergiftungen wurde auch dadurch erschwert, dass Thallium-Salze farb-, geruch- und geschmacklos sind.

Die letale Thallium-Dosis liegt für den Menschen bei etwa 8 bis 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg KG) [23]. Die Aufnahme von lediglich $1,5 \text{ mg}$ Thallium/kg KG in Form löslicher Salze führte bereits zu akuten Vergiftungserscheinungen [4], wobei die beschriebenen Symptome anfangs mehr oder weniger diffus sind und mit Missempfindungen, Appetitlosigkeit, metallischem Geschmack im Mund, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen im Bauchraum sowie hinter dem Brustbein und in den Gliedern beginnen. Nach etwa zwei Tagen entwickeln sich schwere Störungen des peripheren und zentralen Nervensystems. Betroffen sind dann auch das Herzkreislauf- und Atemsystem sowie Niere, Haut und Augen. Es kann zu Haarausfall kommen. Im weiteren Verlauf verstärken sich die nervösen und mentalen Störungen über Depression, Halluzinationen, Delirium und Krämpfe bis hin zum Koma und Tod. Die relative Genesung Überlebender kann Monate dauern. Häufig bleiben neurologische und mentale Störungen zurück, die mit Erblindung einhergehen können.

In Abhängigkeit von der Höhe der Dosis treten die Symptome der Vergiftung zum Teil erst Wochen nach Exposition auf. Ein Mordversuch an einem 42-jährigen Mann mit (unbekannten) subletalen Mengen an Thallium, die die Ehefrau über einen längeren Zeitraum ins Essen gemischt hatte, verursachte beim Opfer kolikartige Leibscherzen, Obstipation und Haarausfall. Die richtige Diagnose

wurde erst Wochen später nach stationärer Behandlung gestellt [21]. Im Januar 1983 wurde von sieben Würzburger Medizinstudenten der Inhalt von Bier- und Saftflaschen getrunken, denen von einem nicht ermittelten Täter beziehungsweise Täterkreis unbekannte Mengen Thallium(I)-Sulfat zugesetzt worden waren. Einer der Betroffenen starb acht Tage nach der Vergiftung. Bei allen Patienten wurde Alopezie beobachtet; der Höhepunkt trat jeweils nach circa drei Wochen auf. Nach circa ¼ Jahr entwickelten sich Meessche Nägelbänder. Im Urin der Vergifteten wurden zwischen 5 und 43 mg/l und im Plasma zwischen 0,1 und 6 mg/l Thallium nachgewiesen [24].

Die Kombination Gastroenteritis, Polyneuropathie (Burning-feet-Syndrom) und Alopezie gelten als die klassischen Symptome der Thallium-Vergiftung. Die Symptome einer akuten Thallium-Vergiftung wurden von Agatha Christie im Kriminalroman "The Pale Horse" beschrieben. Durch die Lektüre dieses Buches wurde mindestens ein Fall einer Thallium-Vergiftung bei einem 19 Monate alten Mädchen rechtzeitig diagnostiziert und mit dem Antidot Preußischblau behandelt [20].

Die Symptome einer akuten Thallium-Intoxikation spielen jedoch heute und vor allem bei der umweltmedizinischen Beurteilung einer chronischen Thallium-Belastung keine Rolle mehr.

3.3 Chronische Toxizität

Fälle chronischer Thallium-Intoxikationen sind äußerst selten dokumentiert. Akute und chronische Vergiftungen unterscheiden sich jedoch anscheinend nur durch die Schwere des Krankheitsbildes. In zwei umfangreichen Fallstudien mit Kindern, die mit einem Thallium-haltigen Enthaarungsmittel behandelt, beziehungsweise mit einem Thallium-haltigen Rodentizid (Rattengift Zelio®) unabsichtlich in Kontakt gekommen waren, wurden in allen Fällen Alopezie gesehen, die circa zehn Tage nach Exposition einsetzte und nach einem Monat zu vollständigem Haarausfall führte. Nach dem Abklingen der Erkrankung begannen feine und nicht-pigmentierte Haare wieder zu wachsen. Symptome einer Neuropathie

wurden nicht bei allen Kindern beobachtet [9].

In einer sorgfältig durchgeführten Untersuchung an circa 1200 Anwohnern einer thalliumemittierenden Zementfabrik in Lengerich (1978/79) wurden keine typischen Symptome diagnostiziert, die mit der Thallium-Exposition in Verbindung gebracht werden konnten; jedoch wurden mit zunehmender Belastung vermehrt Befindlichkeitsstörungen wie ausgeprägte Müdigkeit, Schwäche, Kopfschmerz, visuelle Störungen, Schlaflosigkeit sowie in einigen Fällen Muskel- und Gelenkschmerzen und Parästhesien beobachtet [12, 25].

Über Langzeiteffekte bei niedriger Exposition ist beim Menschen wenig bekannt. Tierstudien haben gezeigt, dass bei subchronischer Exposition (Exposition im Bereich weniger Monate) Haarausfall als kritischer Effekt einzustufen ist. Neuro-, reproduktions- und entwicklungstoxische Effekte wurden allerdings nicht gründlich untersucht. Eine Übersicht über Thallium-Vergiftungen während der Schwangerschaft (18 ausgewertete Fälle) geben Hoffman & Hoffman [17]. Alle Mütter zeigten die klassischen Zeichen und Symptome einer Thallium-Vergiftung. Wenn die Mütter in der frühen Schwangerschaftsperiode exponiert waren, wurden regelmäßig Frühgeburten beobachtet bei vermindertem Geburtsgewicht. In einzelnen Fällen wurde dagegen eine normale Entwicklung festgestellt.

Weitergehende Angaben zur chronischen Toxizität von Thallium liegen in der Literatur nicht vor. Dies gilt auch für das erbgutschädigende, missbildende sowie fruchtschädigende Wirkungspotential von Thallium-Verbindungen. Zur kanzerogenen Wirkung von Thallium liegen weder Erfahrungen am Menschen noch Ergebnisse aus Langzeitstudien an Versuchstieren vor. Derzeit wird Thallium hinsichtlich eines kanzerogenen Potentials als nicht klassifizierbar eingestuft [4, 5, 7, 9]. Die neurotoxischen Wirkungen von Thallium sind hinreichend belegt [4, 5, 7, 9]. Der Nachweis neurotoxischer Wirkungen im Niedrigdosisbereich ist bisher nicht geführt worden.

4 Erfassung der inneren Belastung

4.1 Belastungsparameter

Thallium wird hauptsächlich im Urin bestimmt, zum Teil auch in Haaren, vor allem bei Fragestellungen der forensischen Medizin. Die Untersuchung von Thallium in Blutproben ist nicht sinnvoll, da Thallium sehr rasch aus dem Blut eliminiert wird und nur in sehr geringen Konzentrationen im Blut vorkommt.

4.2 Bestimmung von Thallium

Zur Bestimmung von Thallium im biologischen Material werden üblicherweise Verfahren der elektrothermalen Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) oder zunehmend massenspektrometrische Verfahren wie die induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) eingesetzt. Wegen der relativ hohen Flüchtigkeit von Thallium-Verbindungen im Graphitrohr der AAS vor allem bei der Mineralisierung und Atomisierung biologischen Materials sind mehrfach Verminderungen der Nachweisgrenze durch Zusatz von Matrix-Modifizierern oder Einsatz instrumenteller Techniken (Deuterium- oder Zeeman-Untergrundkompensation) erreicht worden. Dennoch erlaubt die AAS im Allgemeinen zuverlässige Bestimmungen von Thallium im Urin nur bei höheren Konzentrationen (>1 µg/l). Erst durch Entwicklung massenspektrometrischer Verfahren konnten die Nachweisgrenzen von Thallium in biologischem Material außerordentlich gesenkt werden. Sowohl die Quadrupol-MS (Nachweisgrenze 0,005 µg/l Urin) wie auch die hochauflösende Massenspektrometrie (HR-ICP-MS) mit einer Nachweisgrenze von etwa 0,0005 µg/l sind allen anderen Bestimmungsverfahren weit überlegen [26]. Wegen der sehr geringen Thallium-Konzentrationen im Urin von nicht erkennbar zusätzlich belasteten Personen und wegen der Schwierigkeiten, diese Konzentrationen mit AAS zu quantifizieren, sind nach derzeitiger Kenntnis nur massenspektrometrische Verfahren geeignet, verlässliche Referenzwerte für Thallium im Urin zu ermitteln.

5 Datenlage zur Exposition der Bevölkerung mit Thallium

In der älteren Literatur wird beschrieben, dass die Thallium-Konzentrationen im Urin von Personen ohne erkennbare Exposition im Mittel 0,3 bis 0,4 µg/l betragen (Bereich: 0,05-1,5 µg/l) [27].

Inzwischen existieren umfangreiche neuere Studien, in denen die Thalliumbelastung der Allgemeinbevölkerung durch Messung der Thallium-Konzentration im Urin untersucht wurde.

Im "Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals" des Centers for Disease Control and Prevention [28] wurden Ergebnisse der Untersuchungen von 1999 bis 2004 ausgewertet. Dabei wurde ein randomisiertes Kollektiv (im Alter ab sechs Jahren; circa 6000 Personen) der U.S. Allgemeinbevölkerung aus dem "National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES) zusammengestellt. Das "Environmental Health Laboratory" quantifizierte von 212 Umweltstoffen auch die Thalliumkonzentration im Urin; dabei wurde Spontanurin mit ICP-MS analysiert. Diese Daten zeigen in der Tendenz höhere mittlere Thalliumgehalte im Urin der Kinder (sechs bis elf Jahre) im Vergleich zu den Erwachsenen (20 Jahre und älter). In den Jahren 2003 bis 2004 betragen die 95. Perzentile der Thalliumkonzentrationen im Spontanurin der Sechs- bis Elfjährigen 0,51 µg/l (95 %-Konfidenzintervall: 0,43-0,69 µg/l) und der 20-Jährigen und älteren Personen 0,42 µg/l (95 %-Konfidenzintervall: 0,39-0,46 µg/l) (■ Tabelle 1).

In Deutschland wurden von der Umweltprobenbank des Bundes [29], Teilbank für Humanproben an der Universität Münster die Thalliumkonzentrationen im 24-h-Sammelurin (von 2000 bis 2008), aber auch im Vollblut (zwischen 2001 und 2008) von ausgewählten Studenten und Studentinnen der Universitäten Münster, Greifswald, Halle und Ulm mit ICP-MS bestimmt. Die Probandenkollektive umfassten jeweils 110 bis 130 Studenten/Studentinnen pro Standort und Jahr. Im Untersuchungszeitraum war keine zeitliche Veränderung der Thalliumkonzentrationen weder im Urin noch im Vollblut feststellbar. Das 95. Per-

zentil gemittelt über acht Jahre betrug 0,45 µg/l Urin (n = 3540) und lag somit im Bereich wie die Ergebnisse der CDC-Untersuchung an Spontanurin. Für die rezenten StudentInnen-Kollektive aus dem Jahre 2008 lagen die Werte zwischen 0,47 µg/l (Münster) und 0,40 µg/l (Ulm). Die 95. Perzentilwerte der Thalliumkonzentrationen im Vollblut lagen im Bereich zwischen 0,040 µg/l (Ulm) und 0,048 µg/l (Halle) und damit um etwa eine Zehnerpotenz niedriger als die 95. Perzentilwerte der Thalliumkonzentrationen im Urin. In den Probandenkollektiven der Umweltprobenbank des Bundes wurden von 2001 bis 2004 auch Kopfhare analysiert. Die Mittelwerte des 95. Perzentils der Thalliumkonzentrationen im Kopfhare der einzelnen Kollektive lagen zwischen 0,68 µg/kg (Münster) und 0,40 µg/kg (Ulm). Die gemittelten Medianwerte dieser Stichproben betragen circa 0,25 µg/kg und lagen damit deutlich niedriger als die in früheren Studien angegeben Thallium-Konzentrationen im Kopfhare, mutmaßlich auf Grund der verbesserten Analysetechnik. Diese Werte sind weitgehend unabhängig vom Probenahmeort und können als Anhaltswerte für die Beurteilung der in Kopfhareproben gemessenen Thallium-Konzentrationen herangezogen werden. Wie bereits in einer früheren Stellungnahme dargelegt, sieht es die Kommission jedoch nicht als sinnvoll an, Referenzwerte für Schadstoffkonzentrationen in Kopfharen abzuleiten und zu empfehlen [30]. Aus diesem Grund wird auch davon abgesehen, in umweltmedizinischen Untersuchungen für Thallium im Kopfhare einen Referenzwert abzuleiten. Davon unberührt bleibt jedoch die forensische Relevanz derartiger Untersuchungen.

In Deutschland wurden ferner die Thalliumgehalte im Morgenurin von Kindern im Rahmen des Kinder-Umwelt-Surveys (KUS) bestimmt. Wie die vorangegangenen Umwelt-Surveys [31] ist der KUS eine bevölkerungsrepräsentative Querschnittsuntersuchung, bei der die Auswahl der Probanden nach einem gestuften mehrfach geschichteten Zufallsverfahren erfolgte. Der KUS ist das Umweltmodul des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) des Robert

Koch-Instituts (RKI) [32], welches die Stichprobenziehung und die Feldarbeit auch für den KUS übernommen hat. Die Untersuchung der aus 150 Studienorten zufällig ausgewählten drei- bis 14-jährigen Kinder erfolgte zwischen Mai 2003 und Mai 2006. Die angewandten Methoden (Stichprobenziehung, Fragebogen, Probenahme, Analytik, Statistik) sind bei Becker et al. [33] und Schulz et al. [34] beschrieben.

Die Thalliumgehalte im Morgenurin (N = 1729) von drei- bis 14-jährigen Kindern in Deutschland lagen 2003 bis 2006 zwischen <0,003 und 2,24 µg/l mit einem Median von 0,26 µg/l und einem 95. Perzentil von 0,57 µg/l (■ Tabelle 1). Die im Rahmen des KUS bei Kindern gemessenen Thalliumkonzentrationen im Urin stehen in guter Übereinstimmung mit den Daten des US-amerikanischen Surveys NHANES (vergleiche ■ Tabelle 1).

6 Referenzwerte für Thallium im Urin

Der Referenzwert ist definiert als das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation. Er wird aus dem 95 %-Konfidenzintervall des geschätzten 95. Populationsperzentils abgeleitet und möglichst als einfacher Zahlenwert angegeben [35].

Auf Grund der einheitlichen Datenlage aus den Untersuchungen der Umweltprobenbank der Jahre 2000 bis 2008 wird der Referenzwert für **Thallium im Urin von Erwachsenen mit 0,5 µg/l** angegeben.

Basierend auf den Daten des bevölkerungsrepräsentativen KUS hatte die Kommission erstmalig anhand des 95 %-Konfidenzintervalls des geschätzten 95. Populationsperzentils (vergleiche ■ Tabelle 1) einen Referenzwert für **Thallium im Urin der drei- bis 14-jährigen Kinder in Höhe von 0,6 µg/l** veröffentlicht [36].

7 Ableitung von HBM-Werten für Thallium im Urin

Zur Ableitung von HBM-Werten für Thallium im Urin werden die Ergebnisse des Expertengremiums der Weltgesundheitsorganisation [4] sowie die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie, die bei

Tabelle 1

Thallium im Urin [$\mu\text{g/l}$] – Literaturübersicht

Land	Studie; Stichprobe, Untersuchungsjahr	N	% > BG	BG	50.P.	95.P.	KI-95. P.	Min-Max	Autor
Deutschland	Beruflich unbelastete Erwachsene, 21 bis 56 Jahre; 24h-Urin	14	k.A.	0,005	0,25	k.A.	k.A.	0,05–0,40	Schramel et al. 1997 [26]
Deutschland	Beruflich unbelastete Erwachsene, 18 bis 65 Jahre; Umgebung Aachen, Erkelenz und Bremen, Januar 2005; Morgenurin	87	85 %	0,01	0,15	0,43	k.A.	< 0,01–1,44	Heitland et al. 2006 [48]
Deutschland	Kinder sechs bis 17 Jahre, Umgebung Aachen, Erkelenz und Bremen, Januar 2005; Morgenurin	72	85 %	0,01	0,18	0,47	k.A.	< 0,01–0,52	Heitland et al. 2006 [48]
Deutschland	Umweltprobenbank des Bundes, Teil Human, StudentInnen 20 bis 29 Jahre, 2000 bis 2008; 24h-Urin	3540	100 %	0,003	0,18	0,45	0,40–0,52	0,03–1,01	UPB 2009 [41]
	Münster 2008	107	100 %	0,003	0,19	0,47	0,38–0,58	0,05–0,67	UPB 2009 [41]
	Greifswald 2008	121	100 %	0,003	0,20	0,42	0,36–0,46	0,07–0,81	UPB 2009 [41]
	Halle 2008	107	100 %	0,003	0,20	0,46	0,40–0,56	0,04–0,56	UPB 2009 [41]
	Ulm 2008	119	100 %	0,003	0,15	0,40	0,37–0,46	0,04–0,52	UPB 2009 [41]
	Gesamt 2008	454	100 %	0,003	0,18	0,42	0,38–0,51	0,04–0,81	UPB 2009 [41]
Deutschland	Kinder-Umwelt-Survey, drei bis 14 Jahre, 2003 bis 2006, Morgenurin	1729	100 %	0,003	0,26	0,57	0,56–0,61	Max: 2,24	Seiwert 2009 [42]
Großbritannien	Gesunde Erwachsene aus drei unterschiedlichen Regionen GB	101	99,9 %	0,03	0,26	Referenzintervall: 0-0,56		< 0,03–0,67	White et al. 1998 [48]
USA	NHANES, sechs Jahre und älter; 2001 bis 2002, Spontanurin	2653	k.A.	0,02	0,19	0,44	0,41-0,47	k.A.	CDC 2009 [28]
	sechs bis elf Jahre	362	k.A.	0,02	0,20	0,38	0,36-0,42	k.A.	CDC 2009 [28]
	zwölf bis 19 Jahre	746	k.A.	0,02	0,21	0,46	0,40–0,50	k.A.	CDC 2009 [28]
	20 Jahre und älter	1545	k.A.	0,02	0,19	0,44	0,40–0,49	k.A.	CDC 2009 [28]
USA	NHANES, sechs Jahre und älter; 2003 bis 2004, Spontanurin	2558	k.A.	0,02	0,17	0,44	0,41-0,49	k.A.	CDC 2009 [28]
	sechs bis elf Jahre	290	k.A.	0,02	0,191	0,51	0,43-0,69	k.A.	CDC 2009 [28]
	zwölf bis 19 Jahre	725	k.A.	0,02	0,22	0,50	0,42–0,56	k.A.	CDC 2009 [28]
	20 Jahre und älter	1543	k.A.	0,02	0,16	0,42	0,39–0,46	k.A.	CDC 2009 [28]

Anmerkungen: N = Stichprobenumfang; BG = Bestimmungsgrenze, 50 P, 95 P = Perzentile, KI-95P = 95. Konfidenzintervall des 95. P, Max = maximaler Wert; k.A. = keine Angabe

einem Kollektiv der Allgemeinbevölkerung mit einer lokalen Thallium-Belastung (Zementwerk) durchgeführt wurde, herangezogen.

Bei einem Zementwerk in Lengerich wurden 1979 mit der Entfernung zum Werk und in Abhängigkeit von der Windrichtung abnehmende Thallium-Gehalte im Boden von 6,9 µg/g Trockensubstanz (TS) in unmittelbarer Nähe bis < 0,1 µg/g TS in weiterer Entfernung gemessen [37]. Normalerweise liegen die Bodenwerte bei nicht geogener oder auch anthropogener Belastung unter 1 µg/g TS [38]. Daraufhin erfolgte eine umfangreiche und detaillierte Untersuchung an 1200 Personen (60 % Frauen; 40 % Männer; durchschnittliches Alter circa 40 Jahre; Bereich: 1 bis 95 Jahre), die in der Umgebung des thalliumemittierenden Zementwerkes wohnten [12]. Die Belastung resultierte vor allem aus dem Konsum von selbst angebautem Obst und Gemüse, das durch thalliumhaltigen Staubbiederschlag kontaminiert war. Die Studie ergab deutlich erhöhte Thallium-Werte für Urin und Haare. In der **■ Tabelle 2** ist die untersuchte Kohorte in drei Gruppen unterschiedlicher innerer Belastungen gegliedert.

Die Korrelation zwischen Thallium im Urin und Thallium im Kopfhaar ist nicht sehr stark ausgeprägt; mutmaßlich lag bei einigen Probanden neben der oralen Zufuhr durch pflanzliche Nahrungsmittel eine exogene Exposition der Haare durch thalliumhaltigen Staub vor. Außerdem wird durch eine Haaranalyse – anders als bei der Urinuntersuchung – die Exposition über einen längeren zurückliegenden Zeitraum erfasst beziehungsweise ist eine Differenzierung zwischen endogenem und exogenem Anteil eines Stoffes im Haar schwierig.

In der Umgebung des thalliumemittierenden Betriebes fanden sich bei der betroffenen Bevölkerung renale Ausscheidungsraten von 0,1 µg/l bis zu 76,5 µg/l; bei einem Mittelwert von 5,2 µg/l Urin [12]. Nicht exponierte Personen scheiden im Mittel 0,3 bis 0,4 µg/l Urin und Tag aus. Vor allem der Verzehr von Früchten und Gemüse aus heimischen Gärten trug zur erhöhten Thallium-Belastung bei. Es fanden sich keine Zusammenhänge zwischen dermalen beziehungsweise gastro-intestinaler Symptome und der Thallium-

Tabelle 2

Thallium-Belastung in Urin und Haaren bei circa 1200 Bewohnern von Lengerich verursacht durch eine thalliumemittierende Zementfabrik, gegliedert in drei Belastungsgruppen [37]

Thallium-Belastung	< 2 µg/l Urin	2–20 µg/l Urin	> 20 µg/l Urin
Stichprobenumfang (n)	523	617	51
TI-U (arith. Mittel; µg/l)	0,9	4,7	32,6
Thallium-Belastung	< 2 µg/kg Haar	2–20 µg/kg Haar	> 20 µg/kg Haar
Stichprobenumfang (n)	704	376	87
TI-H (arith. Mittel; µg/kg)	4,4 (< 10)*	18,7 (10–50)*	93,6 (> 50)*

*Anmerkung: TI-U = Thallium im Urin; TI-H = Thallium im Kopfhaar; * = Bereich*

belastung. Bemerkenswerterweise fand sich sogar entgegen der allgemeinen Erwartung eine Negativkorrelation zwischen Thallium und Haarausfall. Eine positive Assoziation wurde jedoch zwischen Thallium-Spiegel und berichteter Allgemeinsymptomatik wie Schlafstörungen, Müdigkeit, Schwäche, Nervosität, Kopfschmerz, psychische Alterationen sowie neurologischer und muskulärer Symptomatik beobachtet, dies bereits bei der mittleren Belastungsgruppe mit einer mittleren Thallium-Konzentration von 4,7 µg/l [12]. Zur Beurteilung eines entwicklungstoxikologischen Effekts wurden überdies 300 Geburten in Lengerich zwischen 1978 und 1979 verfolgt [25]. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Thalliumbelastung und kongenitaler Fehlbildung konnte nicht erkannt werden.

In einer weiteren Studie mit 128 männlichen Beschäftigten in der Zementherstellung in Mittel- und Unterfranken ergaben sich Thallium-Werte im Urin im Bereich zwischen < 0,3–6,3 µg/g Kreatinin. Bei den Probanden wurden keine adversen Effekte diagnostiziert, die mit einer Thallium-Exposition in Verbindung gebracht werden können [13]. Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse wird angenommen, dass die Erhöhung der normalen renalen Ausscheidungsrate um das 15-fache mit ersten nachteiligen Effekten verbunden ist.

Das Expertengremium der Weltgesundheitsorganisation für die Anfertigung der „Environmental Health Criteria for Thallium“ kam zu dem Schluss, dass Thalliumexpositionen, die renale Thalliumausscheidungen unter 5 µg/l Urin bewirken, keine nachteiligen gesundheitli-

chen Effekte verursachen [4]. Die gesundheitliche Relevanz von Ausscheidungsraten zwischen 5 und 500 µg/l Urin bleibt unklar, während Konzentrationen im Harn über 500 µg/l mit klinisch manifesten Vergiftungen einhergehen.

Aus der angeführten epidemiologischen Studie von Brockhaus et al. [12] lässt sich aus dem Mittelwert der Thallium-Konzentrationen im Urin der mittleren Belastungsgruppe in Übereinstimmung mit den Schlussfolgerungen und Empfehlungen der Arbeitsgruppe der WHO [4] für Thallium im Urin ein Wert von etwa 5 µg/l angeben, oberhalb dessen unspezifische adverse Effekte auftreten können.

Aus den dargestellten Ergebnissen leitet die Kommission für Thallium im Urin einen **HBM-I-Wert von 5 µg/l Urin** ab. Dieser Wert ist für die Gesamtbevölkerung anwendbar.

Die renale Thalliumausscheidung in Höhe von 5 µg/l Urin korrespondiert mit einer Thalliumaufnahme von etwa 10 µg Thallium in Form von löslichen Verbindungen [4].

Für die Ableitung eines HBM-II-Werts stehen derzeit keine geeigneten Daten zur Verfügung.

8 Maßnahmen bei auffälligen Messwerten

In den Fällen, in denen der HBM- oder Referenzwert überschritten ist, sind Kontrollmessungen angezeigt. Extrem verdünnte oder konzentrierte Urinproben sind für Kontrollmessungen auszuschließen [39]. Bei zuverlässiger und bestätigter Überschreitung des HBM-Wertes besteht aus toxikologischer Sicht Handlungsbe-

darf, das heißt die Suche nach spezifischen Belastungsquellen und gegebenenfalls die Minimierung oder Elimination der Quelle unter vertretbarem Aufwand sind angezeigt [35, 40].

Ist der Referenzwert zuverlässig und bestätigt überschritten, sollte unter umweltspezifischen und präventivmedizinischen Aspekten geprüft werden, ob die Exposition mit vertretbarem Aufwand vermindert werden kann, das heißt ob auffällige Quellen vorhanden und vermeidbar sind oder ob eine andere Erklärung für den „unüblich hohen“ Wert gefunden werden kann [35, 40]. Als Quellen kommen in Frage: thalliumhaltige Mineralwässer und gegebenenfalls der unsachgemäße Gebrauch alter, nicht mehr zugelassener, thalliumhaltiger Präparate zur Schädlingsbekämpfung und kosmetischen Enthaarung.

Aus den umfangreichen Studien des CDC [28], der Umweltprobenbank, Münster [29, 41] und dem Kinder-Umwelt-Survey [34, 42] ergaben sich für Thallium im Urin Maximalwerte von < 2,5 µg/l (vergleiche **■ Tabelle 1**). Der Vergleich mit dem hier abgeleiteten HBM-I-Wert für Thallium im Urin von 5 µg/l zeigt, dass es in der Allgemeinbevölkerung nur sehr selten zu einer gesundheitsrelevanten Belastung durch Thallium kommen dürfte.

9 Vergleich mit anderen Werten

Die aktuelle Einstufung für lösliche Thallium-Verbindungen der MAK-Kommission erfolgt nach Gruppe II b der Stoffliste: „Stoffe, für die derzeit keine MAK-Werte aufgestellt werden können“, da weder aus Erfahrungen am Menschen noch aus Tierversuchen hinreichende Informationen für die Aufstellung eines MAK-Wertes vorliegen [43].

Die Länderarbeitsgemeinschaft Wasser hat für Grundwasser einen Geringfügigkeitsschwellenwert (GFS) für Thallium von 0,8 µg/l festgelegt [44]. Der GFS ist die Konzentration, bei der trotz einer Erhöhung der Stoffgehalte gegenüber regionalen Hintergrundwerten keine relevanten ökotoxischen Wirkungen auftreten können und die Anforderungen der Trinkwasserverordnung oder entsprechend abgeleiteter Werte eingehalten wer-

den. Die Werte für GFS sind wirkungsorientiert, das heißt human- und ökotoxikologisch begründet (LAWA 2004).

In den USA werden gemäß „National Primary Drinking Water Regulations“ von der U.S. Environmental Protection Agency (EPA) folgende Grenzwerte für Thallium im Trinkwasser festgelegt: Maximum Contaminant Level (MCL): 0,002 mg/l, dieser Grenzwert muss eingehalten werden; Maximum Contaminant Level Goal (MCLG): 0,0005 mg/l, der Wert soll eingehalten werden [45]. Bei Einhaltung sind keine Gesundheitsschäden zu erwarten; diese Werte haben für die USA seit 1992 Gültigkeit.

Aus subchronischen Versuchen mit Ratten wurden LOAEL/NOAEL-Werte abgeleitet, aus denen nach Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 3000 für verschiedene Thalliumverbindungen ein RfD-Wert (Oral Reference Dose) von 0,080 µg/kg KG und Tag abgeleitet wurde [46, 47]. Mit dem RfD-Wert errechnet sich eine tolerierbare tägliche Thallium-Zufuhr von circa 6 µg für einen 70 kg schweren Erwachsenen. Diese Dosis entspricht einer Urinkonzentration von circa 3 µg/l. Die tierexperimentell begründete Ableitung von TRD- beziehungsweise RfD-Wert zeigt bei einer mit dem RfD-Wert korrespondierenden Thallium-Konzentration von circa 3 µg/l im Urin eine gute Übereinstimmung mit dem von der Kommission aus humantoxikologischen Untersuchungen abgeleiteten HBM-I-Wert von 5 µg/l für Thallium im Urin.

Weitere Informationen zur Arbeit der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes stehen zur Verfügung unter: <http://www.uba.de/gesundheits/monitor/index.htm>.

Danksagung

Die Kommission dankt Herrn Prof. Dr. Fritz Schweinsberg, Reutlingen, für die Erarbeitung der Stellungnahme und Herrn Dr. Eckard, Münster; Herrn Prof. Dr. Ulrich Ewers, Gelsenkirchen; Herrn Dr. Jochen Hardt, Augsburg; Frau Margarete Seiwert, Berlin, und Frau Christine Schulz, Berlin, für die kritischen Hinweise und fachlichen Ergänzungen.

Literatur

1. Peter ALJ, Viraraghavan T (2005) Thallium: a review of public health and environmental concerns. *Environ Internat* 31:493–501
2. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2006) Thallium in natürlichem Mineralwasser. Stellungnahme 008/2005 des BfR vom 14. Dezember 2004, aktualisiert 003/006, 2006 (http://www.bfr.bund.de/cm/208/thallium_in_natuerlichem_mineralwasser.pdf)
3. U.S. Environmental Protection Agency (EPA) (2008) Toxicological Review of Thallium and Compounds. In Support of Summary Information of the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/001, Washington DC http://oaspub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=471673
4. WHO – IPCS (International Programme on Chemical Safety) (1996) Thallium. *Environmental Health Criteria* 182, WHO, Geneva
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2000) Thalliumverbindungen, löslich. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologische-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*. 30. Lieferung, Wiley-VCH
6. Kazantzis G (2000) Thallium in the environment and health effects. *Environ Geochem Health* 22:275–280
7. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2004) Toxicological profile for thallium. U.S. Department of Health and Human Services. ATSDR ToxProfiles. Internet: <http://www.atsdr.cdc.gov/NEWS/toxprofiles102204.html>
8. Fischer AB, Eikmann Th (2002) Metalle/Thallium – VI-3. In: Wichmann, Schlipköter, Fülgraff (Hrsg.), *Handbuch der Umweltmedizin*, 25. Erg. Lfg. 9/2002. ecomed
9. Hoffman RS (2003) Thallium toxicity and the role of Prussian Blue in therapy. *Toxicol Rev* 22:29–40
10. Bertram HP, Bertram C (2004) Thallium, In: Merian, Anke, Ihnat, Stoeppeler (Hrsg), *Elements and their Compounds in the Environment*, 2nd Ed, Wiley-VHC Verlag, Weinheim, S 1099–1112
11. Richter O (1999) Thallium in Lebensmitteln. *Ernährungsumschau* 46 (10):360–364
12. Brockhaus A, Dolgner R, Ewers U, Krämer U, Sodemann H, Wiegand H (1981) Intake and health effects of thallium among a population living in the vicinity of a cement plant emitting thallium containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* (48):375–389
13. Schaller K-H, Manke G, Raithel HJ, Bühlmeier G, Schmidt M, Valentin H (1980) Investigations of thallium-exposed workers in cement factories. *Int Arch Occup Environ Health* (47):223–231
14. Cheam V (2001) Thallium concentration of water in Canada. *Water Qual Res J Canada* (36):851–877
15. Nielsen SG, Rehkämper M, Porcelli D et al. (2005) Thallium isotope composition of the upper continental crust and rivers – An investigation of the continental sources of dissolved marine thallium. *Geochim Cosmochim Acta* (19):2007–2019
16. Cröbmann G (1984) Thallium – eine neue Umweltkontaminante? *Angew. Botanik* 58:3–10
17. Hoffman RS, Hoffman R (2000) Thallium poisoning during pregnancy: a case report and comprehensive literature review. *Clin Toxicol* (38):767–775
18. Gehring PJ, Hammond PB (1967) The interrelationship between thallium and potassium in animals. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 155:187–201
19. Drasch G, Hauck G (1977) Verlaufskontrolle der Intensivtherapie von Thallium-intoxikationen. *Arch Toxicol* (38):209–215

20. Emsley J (2006) Thallium – Kapitel 15/16. In: Emsley J Mörderische Elemente. Wiley-VCH, S 357–405
21. Trenkwalder P, Bencze K, Lydtin H (1984) Chronische Thalliumintoxikation. Beobachtung einer kriminellen Vergiftung. Dtsch Med Wochenschr (109):1561–1566
22. Maier O, Pillekamp F, Becker L, Roth B (2001) Schwere Thalliumintoxikation: Erfolgreiche Therapie mit Eisen(III)-Hexacyanoferrat(II) und forcierter Diurese. Z Geburtsh Neonatol, S. 88
23. Ennever FK (1994) Metals – Chapter 12. In: Hayes (Hrsg.) Principles and Methods of Toxicology. Raven Press, S 436 Thallium
24. Metter D, Vock R (1984) Untersuchungen über die Haarstruktur bei Thalliumvergiftung. Z Rechtsmed (91):201–214
25. Dolgner R, Brockhaus A, Ewers U, Wiegand H, Majewski F, Soddemann H (1983) Repeated surveillance of exposure to thallium in a population living in the vicinity of a cement plant emitting dust containing thallium. Int Arch Occup Environ Health (52):79–94
26. Schrammel P, Wendler I, Angerer J (1997) The determination of metals (antimony, bismuth, lead, cadmium, mercury, palladium, platinum, tellurium, thallium, tin and tungsten) in urine samples by inductively coupled plasma-mass spectrometry. Int Arch Occup Environ Health (69): 219–223
27. Ewers U (1988) Environmental exposure to thallium. Sci Total Environ (71):285–292
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009): "Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals" Internet: <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
29. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit / Umweltbundesamt (2010) Umweltprobenbank des Bundes <http://www.umweltprobenbank.de/de>
30. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2005) Haaranalyse in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (2):246–250
31. Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B (2007) Twenty years of the German Environmental Survey (GerES), Human biomonitoring – temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. Int J Hyg Environ Health 210 (3–4): 271–297
32. Kurth B-M (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGs): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50 (5–6):547–556
33. Becker K, Müssig-Zufika M, Conrad A, Lüdecke A, Schulz C, Seiwert M, Kolossa-Gehring M (2007) Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 -KUS-. Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland WaBoLu-Hefte 02/2007, Umweltbundesamt, Berlin
34. Schulz C, Seiwert M, Becker K, Conrad A, Kolossa-Gehring M (2008) Der Kinder-Umwelt-Survey (KUS) 2003–2006: Stichprobe und Studienbeschreibung. Umweltmed Forsch Prax 13 (6): 379–390
35. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsblatt 39 (6): 221–224
36. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2009b) Neue und aktualisierte Referenzwerte für Antimon, Arsen und Metalle (Blei, Cadmium, Nickel, Quecksilber, Thallium und Uran) im Urin und im Blut von Kindern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (10):977–982
37. Landesanstalt für Immissionsschutz (LIS) – Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales – Ministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten des Landes Nordrhein-Westfalen (1980) Umweltbelastung durch Thallium – Untersuchungen in der Umgebung der Dyckerhoff-Zementwerke AG in Lengerich sowie anderer Thalliumemittenten im Lande Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf
38. Zartner-Nyilas G, Valentin H, Schaller KH, Schiele R (1983) Thallium – ökologische, umweltmedizinische und industrielle Bedeutung. Agrar- und Umweltforschung in Baden-Württemberg Band 3, Eugen Ulmer Verlag Stuttgart
39. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2005) Normierung von Stoffgehalten im Urin – Kreatinin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 48 (5): 616–618
40. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2009a) Addendum zum Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (8):874–877
41. Umweltprobenbank des Bundes – Teilbank für Humanproben (2009) Anhang zum Jahresbericht 2009. Internet: <http://www.uni-muenster.de/UPBHum>
42. Seiwert M (2009) persönliche Mitteilung
43. Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2009) MAK- und BAT-Werte-Liste 2009. Mitteilung 45, Wiley-VCH, Weinheim
44. Länderarbeitsgemeinschaft Wasser (LAWA) (2004) Ableitung von Geringfügigkeitsschwellenwerten (GFS) für das Grundwasser, www.LAWA.de
45. U.S. Environmental Protection Agency (EPA) (1992) National Primary Drinking Water Regulations (NP-DWR) <http://water.epa.gov/drink/contaminants/index.cfm>
46. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Ground Water & Drinking Water: List of Drinking Water Contaminants & MCLs. <http://www.epa.gov/safewater/mcl.html>
47. U.S. Environmental Protection Agency (EPA) (1990) Integrated Risk Information System (IRIS): Thallium(I)sulphate (CAS Nr. 7446-18-6). <http://www.epa.gov/iris/subst/0116.htm>
48. Heitland P, Köster H.D. (2006) Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. Clinica Chimica Acta (365):310–318
49. White MA and Sabbioni E (1998) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. The Science of the total Environment (216): 253–270

Hier steht eine Anzeige.

