

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Eisenmenger

Zunahme der renalen Quecksilberausscheidung durch DMPS bei chronischer Quecksilbervergiftung

Eine Untersuchung an 103 Probanden aus Mindanao, Philippinen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Daniela Adolph, geb. Dzaja
aus
Essen
2007

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Gustav Drasch

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. St. Segerer

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. nat. Gabriele Roider**

Dekan: Prof. Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2007

Aufgrund der Aktualität des Themas wurde diese Dissertation bereits 2003 auszugsweise vorab veröffentlicht:

Böse-O'Reilly, S., Drasch, G., Beinhoff, C., Maydl, S., Vosko, M., Roider, G., Dzaja D. The Mt. Diwata Study on the Philippines 2000 – treatment of mercury intoxicated inhabitants of a gold mining area with DMPS (2,3-Dimercapto-1-propane-sulfonic acid, Dimaval®). *Sci Tot Environm* 707, S. 71-82 (2003)

Für Oli und Ronja

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	QUECKSILBER IN DER LITERATUR	2
2.1	Chemische und physikalische Eigenschaften von Quecksilber	2
2.2	Quecksilbervorkommen, Gewinnung und gewerbliche Verwendung	4
2.3	Quecksilber im Ökosystem	5
2.4	Goldgewinnung mittels Quecksilber; Vorgehensweise und technische Grundlagen	6
2.5	Quecksilberexposition der Bevölkerung	6
2.6	Metabolismus und Kinetik von Quecksilber	7
2.6.1	Aufnahme und Resorption von Quecksilber	7
2.6.1.1	Inhalation	7
2.6.1.2	Enteral	8
2.6.1.3	Perkutan	8
2.6.2	Verteilung und Biotransformation von Quecksilber	9
2.6.2.1	Anorganisches Quecksilber	9
2.6.2.2	Methylquecksilber	10
2.6.3	Elimination von Quecksilber	11
2.7	Toxizität von Quecksilber	12
2.7.1	Akute Toxizität	12
2.7.2	Chronische Toxizität	14
2.7.3	Mutagene, kanzerogene und teratogene Wirkung	15
2.8	Therapie von Quecksilbervergiftungen	16
3.	DMPS in der Literatur	18
3.1	DMPS chemisch	18
3.2	Toxikologische Eigenschaften von DMPS	20
3.2.1	Akute Toxizität	20
3.2.2	Chronische Toxizität	20
3.2.3	Mutagenität, Teratogenität	21
3.3	Pharmakokinetik und Metabolismus von DMPS	21
3.4	Pharmakodynamik von DMPS	22
3.4.1	DMPS Mobilisationstest	23
3.5	DMPS Nebenwirkungen	24
3.5.1	DMPS Kontraindikationen	24
3.5.2	DMPS Schwangerschaft/Stillzeit	25
3.5.3	DMPS Alkoholismus	25
4.	FRAGESTELLUNG	25
5.	DESIGN DER STUDIE	26
5.1	Ausgewählte Probanden	26
5.2	Pharmazeutisches Design	26
6.	MATERIAL UND METHODEN	27
6.1	Untersuchungsmaterial	27
6.2	Probenentnahme	27
6.3	Probenaufbereitung	28
6.3.1	Blut und Urin	28

6.3.2	Haare.....	28
6.4	Meßmethode zur Bestimmung der Quecksilberkonzentration	28
6.4.1	Meßeinrichtung der Hg-Bestimmung	28
6.4.2	Meßprinzip der Hg-Bestimmung	29
6.4.3	Meßprogramm der Hg-Bestimmung	30
6.5	Kontrolle der Messungen.....	30
6.5.1	Überprüfung der Kalibration.....	30
6.5.2	Methodenüberprüfung mit zertifiziertem Referenzmaterial	31
6.6	Exogene Kontamination.....	31
6.7	Messung der Kreatininkonzentration im Urin	31
7.	Ergebnisse der Messung von Blut, Urin und Haaren	32
8.	Statistische Auswertung und Diskussion	39
8.1	Allgemeines zur Auswertung	39
8.2	Untersuchungskollektiv.....	40
8.3	Ausgewertete Parameter.....	40
8.4	Überprüfung der Normalverteilung.....	40
8.5	Auswertung der Messergebnisse.....	44
8.5.1	Gesamtergebnisse.....	44
8.5.2	Altersverteilung Untersuchungskollektiv	45
8.5.3	Unterteilung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen:Kinder und Erwachsene	46
8.5.3.1	Vergleich von Alter, Größe, Gewicht und BMI	47
8.5.3.2	Vergleich der Quecksilberkonzentration in den Biomonitoren vor DMPS-Gabe; Einordnung nach HBM und BAT.....	48
8.5.3.3	Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin und Erhöhung der Quecksiberausscheidung 4 h nach Einnahme von DMPS.....	54
8.5.3.4	Vergleich der Quecksilberkonzentration in Blut und Urin nach 14-tägiger DMPS-Therapie; Vergleich zu Ausgangswerten.....	59
9.	Zusammenfassung	63
10.	Literaturverzeichnis.....	65
11.	Danksagung	
12.	Lebenslauf	

1. Einleitung

Einer der wichtigsten Wirtschaftszweige auf den Philippinen ist die Goldgewinnung durch Bergbau. Es wird vor allem in Klein- und Kleinstbetrieben abgebaut. Die größte Menge wird in Diwawal gefördert. Diwawal liegt auf Mindanao, der zweitgrößten Insel der Philippinen und wird vom Mount Diwata Massiv beherrscht. Seit Anfang der 80er Jahre wird hier Gold vor allem mit der sog. Amalgamierungstechnik gewonnen. Ungefähr 15.000 Leute leben direkt in dieser Siedlung, stromabwärts im Gebiet von Monkayo ungefähr 100.000 Leute. Aufgrund des fruchtbaren Landes werden Reis und Früchte angebaut, wegen des in der Nähe gelegenen Flusses wird viel Fisch verzehrt, so dass eine hohe Hg-Belastung der Bevölkerung angenommen werden muss. Um die interne Hg-Belastung der Bevölkerung und das Ausmaß möglicher Gesundheitsschäden einzuschätzen, wurde 1999 von der UNIDO (United Nations Industrial Development Organization) diese Region mit in das „Global Mercury Project“ einbezogen. Im Rahmen dieses Projektes wurden neben geologischen Untersuchungen auch 323 freiwillige Probanden von Diwawal, Monkayo und einer Kontrollgruppe von Davao anamnestisch und klinisch-neurologisch untersucht. Zusätzlich wurden, soweit möglich, Blut-, Urin- und Haarproben entnommen. Eine statistische Auswertung war bei 102 Arbeitern von Diwawal (von Beruf „ballmillers“ und „amalgam smelters“), bei 63 weiteren Bewohnern von Mount Diwawal (die nicht im Bergbau arbeiten), bei 100 Personen, die stromabwärts in Monkayo leben und bei 42 Bewohnern von Davao (dienten als Kontrollgruppe) möglich (Drasch/ Böse-O'Reilly/ Beinhoff/ Roider/ Maydl 2001).

Die Diagnose chronische Quecksilbervergiftung wurde nicht einfach anhand der Quecksilberkonzentrationen in den Biomonitoren, sondern anhand einer bestimmten definierten Befundkonstellation gestellt. Dafür wurden typische klinische Symptome und die Quecksilberkonzentrationen in den Biomonitoren Urin, Blut und Haar kombiniert und in einem Score verrechnet. Aufgrund dieser Methode wurden 128 Personen als chronisch quecksilbervergiftet diagnostiziert (71,6 % der untersuchten Arbeiter von Diwawal, 27 % der untersuchten übrigen Bewohner von Diwawal und 38 % der untersuchten Bevölkerung, die stromabwärts am Fuß des Mount Diwata in Monkayo lebt). Von der Kontrollgruppe in Davao war kein einziger Fall trotz der hohen biomonitoring-Werte chronisch vergiftet. Es wurde vorgeschlagen den Versuch zu starten, die als chronisch quecksilbervergiftet diagnostizierten Personen mit dem

Chelatbildner DMPS (2,3-Dimercapto-propan-1-sulfonsäure) zu behandeln (Drasch/ Böse-O'Reilly/ Beinhoff/ Roider/ Maydl 2001).

2. Quecksilber in der Literatur

2.1 Chemische und physikalische Eigenschaften von Quecksilber

Quecksilber hat das chemische Symbol Hg und steht in der 2. Nebengruppe des Periodensystems. Es ist ein chemisches Element mit der Ordnungszahl 80, einer relativen Atommasse von 200,59 und besteht aus 7 natürlichen Isotopen. Mit einer Dichte von $13,534 \text{ g/cm}^3$ bei 25° C zählt es neben Eisen, Gold, Silber, Kupfer und Blei zu den ältesten bekannten Schwermetallen. Es ist das einzige bei Raumtemperatur flüssige Metall. Im festen Zustand ist es weich und dehnbar. Der Schmelzpunkt liegt bei $-38,84^\circ \text{ C}$, der Siedepunkt bei $356,58^\circ \text{ C}$. Die Edelgase ausgenommen ist es das einzige Element, das einen einatomigen Dampf bildet (Holleman 1985, Welz 1997).

Metallisches Quecksilber besitzt einen im Vergleich zu anderen Metallen hohen Dampfdruck $1,2 \times 10^{-3} \text{ Torr}$ ($0,16 \text{ Pa}$) bei 20° C . Auf Grund dieses hohen Dampfdruckes enthält eine gesättigte Atmosphäre bei 20° C 15 mg Hg/m^3 (Weast 1988). Diese Konzentration, evtl. weniger reicht aus um bei langfristiger Inhalation eine chronische Vergiftung auszulösen. Chemisch ähnelt Quecksilber den Edelmetallen, in der elektrochemischen Spannungsreihe steht Hg/Hg^{2+} mit einem Normalpotential von $+0,850 \text{ V}$ in saurer Lösung zwischen den Edelmetallen Palladium und Silber. Aufgrund seines positiven Normalpotentials wird durch Einwirkung von Wasserstoff auf saure Lösungen von Quecksilbersalzen elementares Quecksilber gebildet. Das Metall ist bei Raumtemperatur beständig gegen Wasser, verdünnter Salzsäure, Schwefelsäure und Sauerstoff. In oxidierenden Säuren wie z. B. Salpetersäure löst sich Quecksilber auf. Beim Erwärmen entsteht Hg-Oxid, das jedoch bei steigender Temperatur wieder zerfällt. Viele Metalle lösen sich in Quecksilber und bilden Legierungen, die als Amalgame bezeichnet werden. Je nach Zusammensetzung sind diese flüssig, teigig oder fest, wobei die festen direkt nach der Verarbeitung noch plastisch sind und erst nach einiger Zeit erhärten. Da Quecksilber mit Eisen kein Amalgam bildet, kann es in Eisenbehältern gelagert werden.

In seinen anorganischen Verbindungen tritt Quecksilber einwertig, bimolekular (Hg_2^{2+} -Ion) und zweiwertig monomolekular (Hg^{2+} -Ion) auf.

Zum einen entstehen daraus anorganische Hg(I)-Salze wie z. B.

- Quecksilber (I)-chlorid Hg_2Cl_2 („Kalomel“, in Wasser praktisch unlöslich)

und anorganische Hg(II)-Salze wie z. B.

- Quecksilber (II)-sulfid HgS (rot, hexagonal = Zinnober; schwarz, kubisch = Metacinnabarit; wichtigstes Hg-Erz; unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren)
- Quecksilber (II)-chlorid HgCl_2 (Sublimat, farbloses bis weißes kristallines Pulver, gut löslich in Wasser und Alkohol)
- Quecksilber (II)-oxid HgO (je nach Darstellung als rotes kristallines Pulver oder als gelber amorpher Niederschlag vorliegend, wobei die Farbe abhängig von der Korngröße ist, wenig wasserlöslich)
- Quecksilberamidochlorid $\text{HgNH}_2\text{-Cl}$ (auch „unschmelzbares Präzipitat“ genannt aufgrund der Ausfällung der weißen Kristalle mit Ammoniaklösung aus HgCl_2 -Lösung, wasserunlöslich)

(Holleman 1985/Breuer 1992/Römpps Chemie Lexikon 1987)

Zum anderen gibt es die Organoquecksilberverbindungen, in denen das Quecksilberatom kovalent an das Kohlenstoffatom eines organischen Restes gebunden ist. Diese Organoquecksilberverbindungen können unterteilt werden u. a. in:

- Alkylquecksilberverbindungen, z. B. Methylquecksilber
- Arylquecksilberverbindungen, z. B. Phenylquecksilber
- Alkoxyalkylquecksilberverbindungen, z. B. Methoxyethylquecksilber

(Römpps Chemie Lexikon 1987)

Diese organischen Kationen bilden Salze mit anorganischen und organischen Säuren und reagieren schnell mit biologisch wichtigen Liganden. Verbindungen mit einem kurzkettigen Alkylrest, wie z. B. Methylquecksilber sind stabiler als Phenyl- oder Alkoxyalkylquecksilberverbindungen (von Burg 1991, Clarkson 1988a/1988b).

Allgemein nimmt die Stabilität der Verbindungen mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette ab (Kaiser 1980).

2.2 Quecksilbervorkommen, Gewinnung und gewerbliche Verwendung

Quecksilber gehört zu den seltenen Elementen. Es steht mit einem Anteil von etwa 10^{-5} Gewichtsprozenten an der Erdrinde an 66. Stelle der Elementhäufigkeit. Quecksilber tritt ubiquitär auf, jedoch ist das mengenmäßige Vorkommen regional stark unterschiedlich. In geringen Konzentrationen ist es weit verbreitet. Selten kommt es elementar in Form von in Gestein eingeschlossenen Tröpfchen vor. In der Natur tritt es überwiegend in Form von Quecksilbersulfid (Zinnober, HgS), sowie als Levingstonit ($\text{HgS} \times 2\text{Sb}_2\text{S}_3$) auf.

Durch Rösten bei ungefähr 700°C entweicht das dampfförmige Quecksilber aus dem Sulfid, wird dann kondensiert und als reines Quecksilber (99,99 %) in Eisenbehältern gesammelt. Weltweit liegen die größten Vorkommen in der ehemaligen Sowjetunion, China und Spanien. In Europa sind Almaden (Spanien), Idrija (Slowenien) und der Monte Amiata (Italien, Toskana) die Hauptfundorte, wobei nur noch die Mine in Almaden offen ist. In Deutschland befindet sich in der Rheinlandpfalz ein Quecksilbervorkommen, wo zeitweise Quecksilber abgebaut wurde (Hollemann 1985, Breuer 1992, von Burg 1991).

Die Weltproduktion hatte 1970 mit etwa 10.200 t/Jahr ihren Höhepunkt und ist seither rückläufig. 1990 lag sie bei etwa 5000 t/Jahr (Metallstatistik 1929 – 1991). Gründe hierfür sind eine Zunahme der Recyclingrate und vor allem die Abnahme der Verwendungsmöglichkeiten von quecksilberhaltigen Verbindungen. Die Pflanzenschutzanwendungsverordnung von 1988 verbietet die Verwendung von organischen Quecksilberverbindungen als Pflanzenschutzmittel (Fungizide/Saatgutbeizmittel etc.) in Europa. Auch in anderen Bereichen ist der Quecksilberbedarf durch den Einsatz von neuen Technologien sowie durch die Verwendung von Ersatzstoffen gesunken (von Burg 1991). Quecksilber wird in den verschiedensten Industriebereichen verwendet, wobei die Hauptanwendung, etwa ein Drittel der Produktion in der Elektroindustrie, z. B. für Batterien, Messgeräte, Lampen, Quecksilberdampflampen, Schaltern, Elektroden, Lötmetallen etc. liegt. Große Mengen an Quecksilber kommen in der chem. Industrie als Kathodenmaterial für die Chloralkali-Elektrolyse zur Chlorgewinnung zum Einsatz. 1985 war dieser Bereich mit einem Viertel am Gesamtverbrauch beteiligt. Auch bei der elektrolytischen Produktion weiterer Chemikalien wie z. B. Natriumhydroxid oder Essigsäure wird das Schwermetall als

flüssige Elektrode eingesetzt. Weitere Verwendung findet Quecksilber bei der Produktion von Thermometern, Barometern, Katalysatoren und Zahnamalgam (von Burg 1991/Breuer 1992). Mittels Quecksilber wird besonders in Ländern der dritten Welt aus edelmetallhaltigen Sanden durch Amalgamierung Gold und Silber gewonnen. Im medizinisch-pharmazeutischen Bereich kann die Verwendung von Quecksilber und seinen Verbindungen bis weit in die Vergangenheit zurückverfolgt werden.

2.3 Quecksilber im Ökosystem

Das in der Umwelt auftretende Quecksilber stammt aus geogenen und anthropogenen Quellen und wird weltweit auf 150 000 t/a geschätzt (von Burg 1991). Etwa $\frac{2}{3}$ stammen aus den geogenen Quellen, die vom Menschen unabhängig sind. Dabei gelangt das Quecksilber entweder direkt aufgrund seines hohen Dampfdruckes durch Ausgasen aus der Erdkruste oder aber durch Vulkanismus, Geysire oder Thermalquellen in die Atmosphäre. Zudem wird das Schwermetall durch Erosionsprozesse in das Oberflächenwasser eingebracht, von wo aus wieder ein Teil in gasförmigen Zustand in die Atmosphäre freigesetzt wird (Burg 1991). Die anthropogenen, d. h. vom Menschen verursachten Quecksilberemissionen machen $\frac{1}{3}$ der Gesamtemission aus. Ursachen sind u. a. die Verbrennung fossiler Stoffe, die Verhüttung von Eisen und anderen Metallen, sowie die Zement- und die Goldproduktion. Weltweit gesehen ist die anthropogene Belastung der Umwelt durch das Schwermetall seit einiger Zeit rückläufig. In Deutschland ist z. B. zwischen 1983 und 1985 ein Rückgang des Quecksilberausstoßes in die Atmosphäre von 5,5 t auf 4,2 t verzeichnet, die Abgabe ins Wasser nahm von 1,1 t auf 0,2 t ab (Umweltbundesamt 1988). Die lokale Quecksilberbelastung von Wasser, Luft und Boden ist stark von der geographischen Lage und dem örtlichen Grad der Industrialisierung abhängig. In der Luft liegt das Quecksilber hierbei elementar, im Wasser vor allem in Form von Hg^{2+} -Ionen vor (von Burg 1991).

2.4 Goldgewinnung mittels Quecksilber, Vorgehensweise und technische Grundlagen

Insbesondere in Ländern der Dritten Welt wird Gold mit der sogenannten Amalgamisierungsmethode gewonnen. Der deutsche Tüftler Kaspar Lohmann entwickelte diese Technik im Jahre 1550. Die jeweiligen Methoden unterscheiden sich nur geringfügig, das Grundprinzip ist identisch. Auf den Philippinen wird Erz aus Tunneln gefördert und danach in alten Ölfässern, die mit Eisenschrott gefüllt sind und von Diesel- bzw. Elektromotoren angetrieben werden zu Sand-Erz-Staub vermahlen. Dieser wiederum wird mehrmals gewaschen, wodurch Sandteilchen abgeschlemmt werden und so eine erste grobe Trennung erreicht wird. Dem verbliebenen goldhaltigen Staub wird anschließend flüssiges Quecksilber zugesetzt. Das Gold verbindet sich mit dem Quecksilber und bildet ein Amalgam mit hohem spezifischen Gewicht, das sich am Boden der Goldwaschpfanne ansammelt. Bei einem Verhältnis von etwa 1:2 zwischen Gold und Quecksilber wird dieses Amalgam fest und kann so leicht in der Pfanne abgetrennt werden. Für die Goldgewinnung muss danach das Quecksilber wieder aus dem Amalgam verdampft werden. Dies kann mit einem normalen Schweißbrenner geschehen, da Quecksilber einen sehr niedrigen Siedepunkt von ca. 357° C besitzt. Die gesundheitlichen Nachteile dieser Amalgamisierungstechnik werden aufgrund der Vorteile verkannt. Die Technik ist ohne große Vorkenntnisse leicht erlernbar, sie ist billig, da man wenig Hilfsmittel und keine große Ausstattung benötigt.

Somit erzielt man einen schnellen und sichtbaren Erfolg.

2.5 Quecksilberexposition der Bevölkerung

In der Normalbevölkerung ohne berufsbedingte Quecksilberexposition sind Nahrung und Zahnamalgam die Hauptquellen der Quecksilberbelastung (WHO 1990). Luft und Trinkwasser tragen zur Gesamtbelastung nur in Fällen lokaler Kontamination signifikant zur Exposition bei (WHO 1991). Die meisten Nahrungsmittel enthalten nur relativ wenig Quecksilber in anorganischer Form, normalerweise unter 20µg/kg (BGA 91). Im Gegensatz dazu können Meeres- und Süßwasserfische, Muscheln sowie Fischprodukte sehr hoch belastet sein, insbesondere in Form des lipidlöslichen Methylquecksilbers. Dieses Methylquecksilber entsteht im Wasser aus anorganischem Quecksilber durch Mikroorganismen, die es methylieren und tritt in die vielstufige aquatische Nahrungskette ein. In jeder Stufe kommt es zur biologischen Kumulation, so dass die

höchsten Quecksilberkonzentrationen in den großen Meeresraubfischen zu finden sind, die an der Spitze der Nahrungskette stehen. Hier finden sich Quecksilberkonzentrationen von etwa 1 mg/kg. Maximalwerte von 10 mg/kg werden berichtet (WHO 89/BGA 91/Kaiser + Tölg 1980/Burg 91).

Die tägliche Quecksilberaufnahme durch Nahrung ist schwer zu schätzen, da sie sehr von den individuellen Essgewohnheiten und vom Fisch- und Meeresfrüchtekonsum abhängt.

Zumindest bei moderatem Fischkonsum sind jedoch die Amalgamfüllungen die Hauptursache für die Quecksilberbelastung der Bevölkerung (Drasch et al.1992). Es wurde gezeigt, dass Quecksilberdampf nicht nur beim Legen, Entfernen und Polieren von neuen Amalgamfüllungen, sondern auch von ausgehärteten Zahnamalgamfüllungen abgegeben wird (Vimy 1986/Berglund 1990/Molin 1990). Dabei kommt es v. a. beim Kauen und Zähneputzen zu erhöhter Quecksilberabgabe (Patterson 1985).

2.6 Metabolismus und Kinetik von Quecksilber

Zwischen den verschiedenen Quecksilberarten bestehen große Unterschiede in der Fett- und Wasserlöslichkeit. Eine Einteilung in elementares, anorganisch und organisch gebundenes Quecksilber erscheint wegen des unterschiedlichen Metabolismus sinnvoll zu sein.

2.6.1 Aufnahme und Resorption von Quecksilber

Je nach Quecksilberverbindung erfolgt die Quecksilberaufnahme sehr unterschiedlich, vorwiegend über Inhalation, enteral und in geringen Mengen perkutan über die Haut.

2.6.1.1 Inhalation

Bei der inhalativen Aufnahme über die Lunge hat der aus metallischem Quecksilber freigesetzte elementare Quecksilberdampf die größte Bedeutung. Auf Grund seiner monoatomaren Struktur, dem quecksilberspezifischen hohen Dampfdruck und der hohen Lipophilie kommt es zu einer starken Ablagerung und einer schnellen Diffusion

durch die Alveolarmembran, wobei ca. 80 % der eingeatmeten Quecksilbermenge resorbiert werden, in den Alveolen sogar 100 % (WHO 1991).

Die Methylquecksilberaufnahme durch Inhalation wird ähnlich hoch geschätzt. Versuche mit Ratten bestätigen eine schnelle und fast vollständige Absorption des Methylquecksilbers in die Blutbahn (Fang 1980).

Für anorganische Quecksilberverbindungen nimmt man an, dass Partikel, die in den oberen Respirationstrakt gelangt sind, durch ziliare Reinigungsmechanismen über den Gastrointestinaltrakt eliminiert bzw. dort teilweise resorbiert werden, während im unteren Respirationstrakt eine direkte Aufnahme über die Lunge stattzufinden scheint (WHO 1991).

2.6.1.2 Enteral

Elementares flüssiges Quecksilber wird in sehr geringen Mengen (bei Ratten sind es $<<0,01$ % im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Dies liegt an den großen kugelförmigen Partikeln von flüssigem Quecksilber und an der fehlenden Möglichkeit, in den Dampfzustand überzugehen oder zu Ionen oxidiert zu werden. Selbst wenn sich Ionen bilden, würden sie sich sofort mit Schwefel zu unlöslichem Sulfid verbinden (Berlin 86/Burg 91)

Die Resorptionsrate für Quecksilbersalze im Gastrointestinaltrakt hängt im wesentlichen von ihrer Löslichkeit ab: je löslicher das Salz, desto höher die Resorptionsrate.

Man schätzt, dass anorganisches Quecksilber aus der Nahrung zu weniger als 10 % resorbiert wird (Elinder et al. 88).

Im Gegensatz hierzu liegt die Resorptionsrate für Methylquecksilber aus der Nahrung bei 90 % – 95 % (Clarkson 1972). Dies ist auf die hohe Fettlöslichkeit der organischen Hg-Verbindungen zurückzuführen.

2.6.1.3 Perkutan

Die perkutane Resorption von Quecksilberdampf wird auf 2,6 % geschätzt (Hursh 1989).

Anorganische Quecksilbersalze und organische Quecksilberverbindungen scheinen jedoch in wesentlich höherem Prozentsatz aufgenommen zu werden, da Fälle von Vergiftungen nach Verwendung von quecksilberhaltigen Hautpräparaten und nach Hautkontakt bekannt sind. Jedoch liegen für Quecksilber, wie auch für alle anderen Metalle, für die Hautabsorption keine gesicherten Werte vor (von Burg 91/Elinder 88/WHO 91).

2.6.2 Verteilung und Biotransformation von Quecksilber

2.6.2.1 Anorganisches Quecksilber

Elementarer Quecksilberdampf gelangt physikalisch gelöst über die Alveolarmembran in die Blutbahn, wo er in den Erythrozyten rasch zu zweiwertigem Quecksilber oxidiert wird. Dennoch bleibt ein Teil des Quecksilberdampfes lange genug im Blut gelöst. Es ist somit als elementares Quecksilber fettlöslich und hat ein hohes Diffusionsvermögen. In dieser noch nicht oxidierten und damit membrangängigen Form diffundiert es in die Organe bzw. passiert die Blut-Hirn- oder die Plazentaschranke. Die wenigen Minuten, in denen sich das elementare Quecksilber in Lösung befindet, sollen nur zu einer 3%igen Oxidation führen und somit erreichen 97 % des resorbierten Quecksilberdampfes als elementares Quecksilber das Gehirn (Hursh 88).

In den Organen wird er dann in wenigen Minuten zu anorganischem zweiwertigem Quecksilber oxidiert. Wegen der schlechten Membrangängigkeit in ionogener Form kann es nur in geringen Mengen durch die Blut-Hirn-Schranke zurück in die Blutbahn. Im Gewebe kommt es hierdurch zu einer Anreicherung, v. a. im Gehirn und im Fötus (Clarkson 1988/von Burg 1991/WHO 1991/Drasch 1994). Nur ein geringer Anteil wird wieder zu elementarem Quecksilber reduziert und in dieser Form exhaliert.

Ethanol hemmt die Oxidation von Hg. Diese ist jedoch wichtig, weil sie die Aufnahme von elementarem Quecksilber in die Organe erschwert. (Hallbach 1978/Hursh 1980).

Einwertige Quecksilberionen und Arylquecksilberverbindungen wie Phenylquecksilber werden im Körper schnell in zweiwertiges Quecksilber überführt (WHO 1991/Gerstner 1977) und entsprechen daher hinsichtlich ihrer Verteilung den Quecksilber-II-Verbindungen. Zielorgan für anorganisches Quecksilber ist die Niere, besonders die

Nierenrinde. Relativ hohe Konzentrationen finden sich auch in der Leber, gefolgt von Milz und Gehirn.

Quecksilber hat auch eine besondere Affinität zu ektodermalen und endodermalen Epithelzellen und Drüsen. So findet man es in den epithelialen Zellen des Intestinaltraktes, der Schilddrüse, der Hypophyse, des Pankreas, der Speichel- und Schweißdrüsen, des Testis, der Ovarien und der Prostata. In der Haut, den Nägeln und Haaren wird Quecksilber abgelagert und schließlich abgestoßen (Belin 1986/Clarkson 1988/Barregard 1992).

Im menschlichen Körper ist die Bildung von organischen Quecksilberverbindungen aus anorganischen nicht möglich (WHO 1991). Geringfügige Methylierungen können evtl. durch Bakterien im Mund oder im Darm erfolgen (Rowland 1975/Heintze 1983).

2.6.2.2 Methylquecksilber

Methylquecksilber wird auf Grund der kurz-kettigen Verbindungen nicht so schnell abgebaut wie länger-kettige Alkyl-Quecksilberverbindungen, da die Kohlenstoff-Quecksilberbindung MeHg sehr stabil ist. Bei der Spaltung der Kohlenstoff-Quecksilber-Bindung im Gewebe wird pro Tag weniger als 1 % an elementarem Quecksilber gebildet (Clarkson 1977). Zudem ist die Darmflora am Abbau beteiligt (Rowland 1980/1984).

Aber trotz des langsamen Abbaus kann es zu einer beträchtlichen Akkumulation von anorganischem Quecksilber kommen.

Methylquecksilber ist im Körper an Sulfhydrylgruppen von Proteinen gebunden, im Blut zu mehr als 90 % am Hämoglobin der Erythrozyten, der Rest am Plasmaproteine (Berlin 1986/Elinder 1988). Aufgrund seiner Lipophilie wird es innerhalb von 4 Tagen aus dem Blut relativ gleichmäßig auf alle Organe und Gewebe verteilt (Kershaw 1980). Die Organkonzentrationen sind sehr einheitlich (Clarkson 1988 b). So befindet sich nur ca. 5 % des gesamten im Körper vorhandenen Methylquecksilbers im Blut.

Methylquecksilber ist zudem gut plazentagängig und überschreitet mühelos die Blut-Hirn-Schranke. Ca. 10 % des Methylquecksilbers befindet sich im Gehirn (Clarkson

1988b/Elinder 1988). Hierbei dienen wahrscheinlich Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht und Sulfhydrylgruppen wie z. B. L-Cystein als Carrier (Aschner 1990).

2.6.3 Elimination von Quecksilber

Elementarer Quecksilberdampf wird zum größten Teil als anorganisches zweiwertiges Quecksilber über Urin und Faeces ausgeschieden (Berlin 1986), geringe Mengen (ca. 7 %) an Quecksilberdampf werden ausgeatmet (Hursh 1976), wobei ein Teil davon durch die Reduktion von zweiwertigem Quecksilber im Gewebe entstanden ist (Dunn 1981 a).

Bei kurzzeitiger Quecksilberdampfexposition werden 37 % mit der Ausatemluft, 13 % im Urin und 50 % über die Faeces ausgeschieden (Hursh 1976/Clerian 1978). Bei Quecksilberdampfexposition geht man von einem Zeitraum von 2 – 4 Tagen aus, in der 90 % des Quecksilbers aus dem Blut abtransportiert werden. Danach folgt eine Phase von 15 – 30 Tagen, in der der größte Teil der Restmenge entfernt wird (Cherian 1978/Clarkson 1988 a, 1988 b/Hursh 1980).

Anorganisches Quecksilber wird zum größten Teil über Urin und Fäces eliminiert, wobei bei starker Exposition die renale Ausscheidung überwiegt (WHO 1991). Weitere Ausscheidungsmöglichkeiten sind Schweiß, Speichel, Tränen und Muttermilch. Zudem wird es in Haaren, Nägeln und Haut eingelagert und abgestoßen (Berlin 1986/Clarkson 1988 b/von Burg 1991). Die Ausscheidung von anorganischem Quecksilber ist kompliziert. Biologische Halbwertszeiten von anorganischem Quecksilber sind bei unterschiedlichen Organen sehr verschieden. Sie unterscheiden sich je nach Gewebe und Zeit nach der Aufnahme (WHO 1991). Zusätzlich zu Kompartimenten mit kurzer Halbwertszeit von wenigen Tagen oder Wochen (in denen sich das meiste Quecksilber befindet) gibt es tiefe Kompartimente mit Halbwertszeiten von Jahren (Cherian 1978/Newton u. Frey 1978/Hursh 1980/Clarkson 1988). Biochemisch weitgehend inaktives Quecksilberselenid ist möglicherweise für die extrem langen Halbwertszeiten eines Teils des anorganischen Quecksilbers verantwortlich (WHO 1991).

Methylquecksilber wird zu etwa 90 % in Form von zweiwertigem Quecksilber über die Fäces ausgeschieden (WHO 1990), wobei es durch Darmbakterien zu anorganischem Quecksilber demethyliert wird (Rowland 1980). Die restlichen 10 % werden vorwiegend

über die Nieren ausgeschieden (WHO 1990). Einen geringen Anteil an der Gesamtelimination tragen Haare und Schweiß (Clarkson 1988 b/von Burg 1991). Es wird auch mit der Muttermilch ausgeschieden (Suzuki 1977).

Beim Menschen kann die Elimination von Methylquecksilber durch ein Ein-Kompartiment-Modell mit einer Halbwertszeit von 40 – 70 Tagen beschrieben werden (Kershaw 1980/Sherlock 1984). Allerdings wurden abweichend davon längere Halbwertszeiten von ca. 120 Tagen bei einem Teil einer mit Methylquecksilber vergifteten irakischen Bevölkerungsgruppe festgestellt (von Burg 1991).

Eine besondere Form der Elimination stellt der Übergang von Quecksilber durch die Plazenta in den Föten dar. Sie wird sowohl bei der Methylquecksilber- wie auch der Quecksilberdampfexposition der Mutter beobachtet (Suzuki et al 1977).

2.7 Toxizität von Quecksilber

Bedingt durch die unterschiedlichen chemischen und physiologischen Eigenschaften der unterschiedlichen Quecksilberspezies ist die toxische Wirkung des Schwermetalls maßgeblich von der Bindungsform abhängig. Zudem muss man zwischen akuten und chronischen Vergiftungen unterscheiden, die völlig unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder haben (Drasch 1994). Aufgrund der hohen Affinität des Schwermetalls zu Thiolgruppen und Pyridin-Coenzymen (NAD/NADP) kommt es zu kovalenten Bindungen, die wichtige Enzymsysteme hemmen. Das hat schwere Stoffwechselstörungen zur Folge (Raderecht 1998).

2.7.1 Akute Toxizität

Die häufigste Form der akuten Quecksilbervergiftung erfolgt durch Inhalation von metallischem Quecksilberdampf über die Lunge. Nach einer Latenzzeit von einigen Stunden treten erste Symptome wie Übelkeit, Fieber, Kopfschmerzen, starker Metallgeschmack im Mund, Benommenheit und Erbrechen auf. Später kommt es dann zu Koliken und Diarrhöen. Durch die Inhalation von metallischem Quecksilberdampf kann es zu einer thorakalen Symptomatik wie Husten und Dyspnoe kommen, die später u. U. zu einer Bronchitis und Lungenentzündung führt. Nach einigen Tagen kann eine erhöhte Speichelsekretion oder auch eine Xerostomie, Stomatitis, Gingivitis,

Schwellung der Speicheldrüsen und Zahnlockerung auftreten. Es können sich ein schwarzer Quecksilbersulfidsaum am Gaumen oder sogar Lippenulcera bilden.

Die Symptomatik kann sich bei leichteren Vergiftungsfällen nach 2 Wochen bessern oder aber in einen chronischen Prozess übergehen (Gerstner 1977/von Burg 1991/WHO 1991).

Akute Vergiftungen mit anorganischen Quecksilberionen werden meist durch orale Aufnahme verursacht. Die Quecksilberionen binden die Sulfhydrylgruppen von Proteinen und Enzymen und bewirken so eine Blockade bzw. Denaturierung (Ludewig 1988). Sie führen zu lokalen Entzündungen und Verätzungen der Mundhöhle, des Rachens, des Ösophagus und des Gastro-Intestinaltraktes verbunden mit brennenden Schmerzen und Schluckbeschwerden.

Es folgen Krankheitssymptome wie Übelkeit, Erbrechen von Schleim und Blut, blutige Diarrhöe, nekrotische Schleimhautgeschwüre, Speicheldrüsenanschwellung, Stomatitis und Zahnlockerung. In Ausnahmefällen kann es durch die Folgen der Verätzung zum schnellen Tod kommen, verursacht durch ein Glottisödem, durch Aspiration oder Schock (von Burg 1991/Drasch 1994).

Über das Blut gelangt resorbiertes, anorganisches Quecksilber in die Nieren, wo es aufgrund der glomerulären Filtration hauptsächlich in den proximalen Tubuli abgelagert wird. Durch die Reizung des Epithels tritt zunächst eine verstärkte Diurese auf, gefolgt von einer Nekrose des tubulären Epithels. Wenn es nicht zur Regeneration des tubulären Epithels kommt, führt dies erst zur Oligurie und schließlich zur Anurie.(Gerstner 1977/Mc Lauchlan 1991).

Bei Vergiftungen mit Methylquecksilber besteht kein eindeutiger Unterschied zwischen akuter und chronischer Intoxikation (WHO 1990). Akute Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und die Niere fehlen meist ganz. Intoxikationserscheinungen des ZNS manifestieren sich erst nach einer gewissen Latenzzeit. Es kommt zu Unruhe, Tremor, Einschränkung der sinnlichen Wahrnehmungsfähigkeiten wie z. B. Taubheitsgefühl in Zehen, Fingern, Lippen, Zunge und Schrumpfen des Gesichtsfeldes. Später folgen Sehstörungen, Taubheit, Verlust des Geschmacksinns, Dysarthrose, Ataxien und Sprachstörungen sowie massive cerebrale Störungen. Zudem kommt es zu Krämpfen

und Lähmungszuständen. Bei leichten und mittleren Vergiftungen sind die Schäden des ZNS teilweise reversibel, in schweren Fällen kommt es zum Koma und Tod. Ein Charakteristikum für Vergiftungen mit Organoquecksilberverbindungen sind die langen Latenzzeiten.

Auch bei hohen letalen Dosen von Methylquecksilber tritt der Tod normalerweise nicht vor 4 – 7 Wochen ein (Berlin 1986/von Burg 1991/WHO 1991/Heuschler 1992).

2.7.2 Chronische Toxizität

Bei der chronischen Quecksilbervergiftung (Mercurialismus) wird vor allem das ZNS geschädigt. Dies kann durch Quecksilberdampf, Methylquecksilberverbindungen, aber auch durch anorganische Quecksilberverbindungen bei chronischer Belastung verursacht werden. Die klinischen Symptome lassen sich kaum voneinander abgrenzen und treten in der Regel nach einer gewissen Latenzzeit auf. Zunächst werden die motorischen Zentren des ZNS angegriffen. Primäres Zeichen dafür ist ein feinschlägiger Muskeltremor („Tremor mercurialis“), der an den Händen und Armen beginnt und durch den es zur sog. „Zitterschrift“ kommt. Diese Handschriftprobe kann quantitativ erfasst und u. U. als Verlaufskontrolle für eine chronische Vergiftung dienen. Der Tremor kann auch die Gesichtsmuskeln und die Zunge, in schweren Fällen sogar den gesamten Körper befallen (WHO 1976/1990).

Auch kommt es zu emotionalen Veränderungen wie Konzentrationsstörungen, verminderte Merkfähigkeit, Verlust des logischen Denkens, Depression, Angstzuständen, Antriebsstörungen, starker Erregbarkeit und Amnesien. Durch den Mercurialismus werden auch neurologische Störungen verursacht, die zu Verlust von Geschmack, Geruch und Gehör sowie zu Parästhesien und Neuralgien führen können. Wenn die äußere Quecksilberexposition beendet wird, dauert es selbst in leichteren Fällen in der Regel bis zu Jahren, bis sich die Symptome zurückbilden. Massive Langzeitexposition führt zu Muskelkrämpfen, Halluzinationen, Delirium und letztendlich zum Tod (von Burg 1991/WHO 1991/Wolf 1992/Drasch 1994).

Das Zielorgan für peroral aufgenommene anorganische Quecksilbersalze ist die Niere. Ähnlich wie bei der akuten Vergiftung kommt es durch tubuläre Nekrosen zu Oligurie, Proteinurie bis hin zu Anurie. (WHO 1991).

Symptome bei chronischer Methylquecksilberexposition manifestieren sich v. a. im Nervensystem. Es kommt zunächst zu unspezifischen Symptomen wie Tremor, Empfindungsstörungen, Übelkeit, Bewusstseinsstörungen, dann zu Ataxie und massiver Schädigung des ZNS, v. a. im Cerebellum und in der Sehrinde. Dies führt zu einer konzentrischen Einengung des Gesichtsfelds. Das Maß der Auswirkung der Methylquecksilberintoxikation hängt von der aufgenommenen Menge und vor allem von der Expositionsdauer ab. Wenn die Belastung über mehrere Jahre ging, ist meist keine Reversibilität der Symptome mehr zu erwarten. Bei kürzeren Belastungszeiten tritt oft eine Besserung ein (Magos 1978/WHO 1990).

Anorganische Quecksilberverbindungen und Quecksilberdampf können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Kontaktdermatiden und Erytheme auslösen. Solche Symptome werden u. a. auf Amalgamfüllungen zurückgeführt (Duxbury 1982/WHO 1991).

Quecksilberdampfexposition kann auch zum sog. Kawasaki-Syndrom führen, einer Erkrankung der Lymphknoten der Schleimhaut (Orlowski u. Mercer 1980).

Eine besondere Form der chronischen Quecksilbervergiftung findet man in der Pädiatrie. Das Krankheitsbild Morbus Feer (auch „Pink disease“, Akrodynie) wurde in den 30er Jahren bei Kindern unter 5 Jahren beschrieben. Das Krankheitsbild, das durch quecksilberhaltige Puder und Salben verursacht wurde, ist durch generalisierten Hautausschlag und Rötungen sowie schmerzhaften Schwellungen an den Extremitäten gekennzeichnet. Daneben tritt starkes Schwitzen, Lichtscheuheit und ein verändertes psychisches Verhalten auf (Feer 1931/WHO 1991).

2.7.3 Mutagene, kanzerogene und teratogene Wirkung

Anorganisches Quecksilber wird beim Menschen als nicht mutagen und nicht kanzerogen eingestuft (WHO 1991/Kazantzis 1986). Für Methylquecksilber wurde dagegen in Zellkulturen eine chromosomenschädigende Wirkung festgestellt (Curle 1983/Watanabe 1982).

Die mutagene Wirkung nach Langzeitaufnahme von Methylquecksilber ist auf seine Reaktionen mit DNA und RNA (als Auslöser für genetische Folgen) zurückzuführen. Es

wird von Chromosomenaberrationen und Aneuploidie berichtet. Für Quecksilberdampf wird das Gleiche vermutet (Verschaefe 1976/Wulf 1986).

Eine durch Methylquecksilber verursachte Tumorentstehung und -förderung wurde bei sehr hoher Dosierung im Tierversuch beobachtet, es liegt jedoch kein gesicherter Nachweis vor (Berlin 1986/WHO 1991). In einigen Studien wurden bei Personen, die berufs- oder ernährungsbedingt organischem oder anorganischem Quecksilber exponiert sind, vermehrt chromosomale Veränderungen gefunden. Andere Untersuchungen hingegen zeigten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung (WHO 1991/von Burg 1991).

Weitere Untersuchungen ergaben, dass das ZNS des Fötus, das sich in der Entwicklung befindet, wesentlich empfindlicher auf eine Schädigung durch Methylquecksilber reagiert als das ZNS des Erwachsenen (Drasch 1994).

Bei Methylquecksilbermassenvergiftungen in Minamata (Harada 1976) und im Irak (Bahir et al. 1973) stellte man fest, dass Mütter, die nur leicht vergiftet waren, Kinder mit schweren Schädigungen des ZNS entbanden. Postmortale Untersuchungen an den Gehirnen der Kinder zeigten, dass die schweren pränatalen Veränderungen durch eine unvollständige und abnormale Migration der Nervenzellen im Cerebellum und der Großhirnrinde hervorgerufen waren (Choi 1978).

2.8 Therapie von Quecksilbervergiftungen

Bei oraler Aufnahme von Hg-II-Chlorid kann noch nicht resorbiertes Sublimat wirksam durch die perorale Gabe hoher Eiweißgruppen (Bindung des Hg an die SH-Gruppen) und Aktivkohle gebunden werden (Küttler 1996). Auch Magnesia usta (MgO) inaktiviert 2-wertiges Quecksilber weitgehend.

Bei resorbiertem Quecksilber waren bis Anfang der 90er Jahre Dimercaprol (BAL®/British-Anti-Lewisile) und CaNa₂EDTA die etablierten Chelatbildner, mit denen die Ausscheidung erhöht werden konnte. D-Penicillamin, kombiniert als Infusion oder per os wurde wegen geringer Nebenwirkungen gelegentlich bevorzugt, obwohl die Antidotwirkung im Tierversuch der von BAL® nachsteht (Forth/Heuschler/Rummel/Starke 1993).

Diese Substanzen enthalten SH-Gruppen, die die Hg-Ionen binden und damit die Enzym-SH-Gruppen entlasten. Das an Dimercaprol (BAL®) oder Penicillamin gebundene Quecksilber wird renal ausgeschieden (Küttler 1996).

Ein großer Nachteil dieser Substanzen ist deren relativ hohe Toxizität sowie die Notwendigkeit der parenteralen Verabreichung. Daher konzentrierte sich die Forschung auf die Entwicklung neuer Chelatbildner, die bei besserer Effizienz weniger toxisch und oral verabreichbar sind (Aesath 1995/Gonzales-Ramirez 1998). Inzwischen verfügen wir mit den beiden neuen Chelatbildnern DMPS und DMSA über zwei Antidota, die diesen Bedingungen nahe kommen. Sie sind zwei chemisch nah verwandte vicinale Dithiolverbindungen mit einem sehr ähnlichen Wirkungsprofil. Beim DMPS handelt es sich um ein Racemat des Natriumsalzes der 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure, das als Dimaval®, als DMPS-Heyl® bzw. als Dimercuval® im Handel ist. DMPS ist vom Bundesinstitut für Arzneimittel für die Behandlung von Quecksilbervergiftungen zugelassen. Beim DMSA handelt es sich um die meso-2,3-Dimercaptobornsteinsäure, die zur Zeit unter der Bezeichnung Clement® als Importpräparat erhältlich ist. DMSA findet man v. a. in Russland und anderen osteuropäischen Staaten. Die Chelatbildner dürfen jedoch nur bei erhaltener Nierenfunktion gegeben werden, da sonst eine zusätzliche Nierenschädigung auftritt. Bei Anurie ist zusätzlich eine Hämodialyse erforderlich. Sind die Nieren jedoch irreversibel geschädigt, was nach schweren Vergiftungen schon nach dem dritten Tag sein kann, bleibt diese Maßnahme evtl. erfolglos (Forth/Henschler/Rummel/Starke 1993).

Symptomatisch behandelt man die durch die Verätzung ausgelösten starken Schmerzen mit Opiaten, die Koliken mit Spasmolytika. Wegen der hohen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste muss eine intensive Infusionstherapie durchgeführt werden.

Bei den organischen Quecksilbervergiftungen sind von den genannten Chelatbildnern nur DMPS und DMSA für die Therapie geeignet (Oberdisse/Hackenthal/Kuschinsky 1997). Hier erweist sich BAL® als kontraindiziert, da es das Eindringen von Quecksilberverbindungen ins Gehirn begünstigt und zusätzlich Quecksilber aus anderen Geweben mobilisiert wird. Ebenso wenig eignet sich EDTA (Ogawa 1976). Einfache SH-Gruppenträger können bei i. v. Zufuhr einige organische Quecksilberverbindungen im Blut abfangen (Forth/Henschler/Rummel/Starke 1993).

Suzuki zeigte 1976 eine höhere Ausscheidung von organischen als anorganischen Quecksilberverbindungen im Urin nach Gabe von D-Penicillamin (Merian 1986).

Die zur Verfügung stehenden Ergebnisse einer Chelattherapie mit klinischer Verbesserung beziehen sich nahezu ausschließlich auf die Behandlung akuter Metallvergiftungen. Die Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf chronische Metallvergiftungen übertragbar, zumal das Mobilisierungsverhalten der Chelatbildner bei akuten und chronischen Metallvergiftungen unterschiedlich sein kann (Angle 1993). Bis heute gibt es keine zuverlässigen Studien, ob der klinische Verlauf einer chronischen Metallvergiftung durch eine Chelattherapie überhaupt günstig beeinflusst werden kann (Glotzer 1993/Mortensen 1993).

3. DMPS in der Literatur

3.1 DMPS chemisch

DMPS ist das Natriumsalz der (R,S) –2,3- Dimercaptopropan-1-sulfonsäure. Es ist ein Komplexbildner (Chelatbildner) aus der Gruppe der vicinalen Dithiole. Aufgrund seiner beiden benachbarten SH-Gruppen besitzt es eine hohe Affinität zu vielen schwefelaffinen Schwermetallen, wie z. B. Quecksilber, mit denen es stabile wasserlösliche Komplexe bildet (Jones/Basinger 1982). DMPS hat die Summenformel $C_3 H_7 NaO_3 S_3$ und ein Molekulargewicht von 210,27 (Pharmazeutische Stoffliste/10. Auflage 1996).

DMPS enthält normalerweise ein Kristallwasser ($C_3H_7NaO_3S_3 \times H_2O$). DMPS ist ein weißliches kristallines Pulver mit schwachem charakteristischem Eigengeruch, das nicht hygroskopisch ist (Aposhian 1983). Es hat einen Schmelzpunkt von 235 °C (Hopkins 1981).

Als Natriumsalz einer Sulfonsäure ist DMPS gut löslich in Wasser, die Löslichkeit beträgt 350 mg/ml. In Methanol ist es weniger löslich, noch schlechter löslich in Ethanol. In unpolaren Lösungsmitteln wie Ether ist DMPS unlöslich (Hruby /Danner 1987).

Die Synthese von DMPS wurde erstmals 1955 beschrieben. Heute hat die Firma Heyl ein eigenes Verfahren zur Herstellung entwickelt und patentiert, wodurch eine erhöhte Reinheit und Ausbeute erreicht wird. Die Reinigung des DMPS erfolgt durch Fällen als Bleisalz. Aus dem Niederschlag wird DMPS durch Schwefelwasserstoff wieder freigesetzt. Anschließend wird es aus Alkohol umkristallisiert (Hopkins 1981/Parr 1983).

In kristalliner Form ist DMPS stabil, die Wirksamkeit bleibt erhalten. In Lösung ist es wie alle Dithiole oxidationsempfindlich, vor allem im alkalischen Bereich bei einem pH >7.

Die Zersetzungsgeschwindigkeit beschleunigt sich durch erhöhte Temperatur oder durch Anwesenheit von Metallkatalysatoren wie z. B. Eisen. Dabei entstehen Disulfide entweder aus 2 Molekülen DMPS oder durch Reaktion mit anderen Thioverbindungen (Zheng /Maiorino /Brendel/Aposhian 1990).

Angebrochene Ampullen müssen wegen der Oxidationsempfindlichkeit verworfen werden, geschlossene sind aufgrund eines speziellen Herstellungsverfahrens bis zu 3 Jahren haltbar.

DMPS hat 3 acide Protonen, die bei steigendem pH-Wert nacheinander abgegeben werden. Mit vielen Schwermetallen bildet DMPS stabile Komplexe, wobei es sich überwiegend um Chelate handelt, also Komplexe bei denen die Schwermetalle in einer Ringstruktur gebunden sind (Aposhian /Maiorino 1995). Durch die Stabilität der Ringstruktur können die Dithiole das Quecksilber besser aus seinen Bindungen an Biomoleküle lösen als Monothiole (Rabenstein /Isab 1982). Da DMPS eine weiche Lewisbase ist, bevorzugt es zur Komplexbildung weiche Lewissäuren oder aber Metalle, die unlösliche Sulfide bilden. Die DMPS-Komplexe mit Cadmium, Kobalt, Kupfer, Nickel, Quecksilber und Zink sind wasserlöslich, während der Bleikomplex ausfällt. (Jones /Prah 1976).

Bei der Komplexbildung sind verschiedene Gleichgewichtsreaktionen von Bedeutung, die u. a. für die pH-Abhängigkeit der Chelatbildung verantwortlich sind. Auch haben die Metalle unterschiedliche Stabilitätskonstanten. Quecksilber wird am stärksten gebunden, die Bindung zum Zink ist am schwächsten (Nukhin /Ospanov /Vasilev /Garavin 1992).

In Lösung bildet DMPS mit anorganischen Hg-Verbindungen (Hg^{2+} -Ionen) und mit Methylquecksilber ($\text{CH}_3\text{-Hg}$) stabile wasserlösliche Komplexe, was sich u.a. darin zeigt, dass durch die Komplexbildung die Reduktionsgeschwindigkeit von Hg^{2+} zu Hg^0 erschwert ist. Diese Reaktion verläuft exotherm. Auch wenn freie Ionen bereits reduziert werden, sind die Quecksilberionen im Komplex noch stabil (Gopinath /Kaaret /Bruce 1989).

Wenn man eine Quecksilberlösung mit DMPS titriert, so kommt es zunächst zu einer Trübung bzw. einem Niederschlag, der sich bei weiterer DMPS-Zugabe wieder auflöst (Usatenko/Klimovich/Loshkarev 1961).

3.2 Toxikologische Eigenschaften von DMPS

3.2.1 Akute Toxizität

Die LD_{50} von DMPS hängt von der Tierart ab und variiert zwischen 150 mg/kg Körpergewicht (Katze, Hund s.c.) und 2000 mg/kg Körpergewicht (Maus s.c.). Die Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten gegenüber DMPS nahm in folgender Reihenfolge ab: Katze > Hund > Meerschweinchen > Kaninchen > Ratte > Maus (Aposhian 1983/Klimova 1958).

Nach Verabreichen der letalen Dosen waren die Tiere zunächst für einige Minuten sehr reizbar, bevor sie dann apathisch wurden. Sie verstarben relativ rasch innerhalb eines Tages nach Applikation. Es wurden Apathie, Krämpfe, Diarrhöe, Atemstillstand und Verlangsamung des Herzschlages beobachtet. Schließlich trat Herzstillstand ein. Überlebende Tiere erholten sich relativ rasch von den Vergiftungssymptomen. Bei hochdosierter i.v.-Gabe weist DMPS kardiovaskuläre Wirkungen auf. In Studien an Hunden wurde ein deutlicher Blutdruckabfall bei Injektion von 15 mg bis 150 mg/kg Körpergewicht gemessen, der reversibel war. Bei sehr hohen Dosen (300 mg/kg Körpergewicht) war der hypotensive Effekt irreversibel (Klimova 1958).

3.2.2 Chronische Toxizität

Die Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden durchgeführt. Auch bei täglicher intravenöser Gabe von 15 mg DMPS pro kg

Körpergewicht über 6 Monate an Hunden wurden bis auf einen erniedrigten Serumspiegel des Kupfers weder histologische Veränderungen in den Organen und Geweben noch Veränderungen in den untersuchten biochemischen und histologischen Parametern festgestellt (Szinicz /Wiedemann /Häring /Wager 1983). Bei Tierexperimenten kam es zu keiner Schwermetallanreicherung von DMPS im Gehirn. Es wurden keine Anzeichen für eine Nierenschädigung gefunden. Die Immunantwort wurde nicht modifiziert. Untersuchungen zum Einfluß auf das allgemeine Verhalten zeigten keine bleibenden Veränderungen. Die i.V.-Gabe von 30 mg DMPS (Na)/kg Körpergewicht beeinflusste bei Ratten Herz- und Atemfunktion nicht.

3.2.3 Mutagenität/Teratogenität

DMPS wurde im Ames-Test auf mutagene Effekte überprüft. Dieser war negativ. In einer Dosis von 0,004 μmol – 2,5 μmol wurde keine Erhöhung der Mutationsrate festgestellt. Untersuchungen zur Teratogenität an Ratten und Mäusen lieferten keine Hinweise auf Veränderungen (Kemper /Jekat /Bertram /Eckard 1989).

3.3 Pharmakokinetik und Metabolismus von DMPS

Nach oraler Gabe wird DMPS rasch aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Dies erfolgt vermutlich unverändert mittels passiver Diffusion durch die Darmmukosa (McGown/ Tillotson /Knudsen /Dumlao 1984). Beim Menschen werden ca. 50 % des oral verabreichten DMPS im Urin nachgewiesen. Die höchste DMPS-Konzentration im Urin wird 2 – 3 h nach oraler Gabe erreicht (Stephan 1989). Nach intravenöser Injektion erreicht DMPS, unabhängig von der gegebenen Dosis seine höchsten Konzentrationen im Plasma und in den Nieren. Höhere Konzentrationen werden auch in der Haut gemessen. In den übrigen Organen, insbesondere im Gehirn finden sich nur geringe Mengen (Aposhian 1983/Arnold 1997). Zunächst wurde anhand von Untersuchungen an Tier und Mensch nur der Extrazellulärraum als Verteilungsraum vermutet. In-vitro wurde jedoch an menschlichen Erythrozyten nachgewiesen, dass DMPS die intakte Membran durchdringt und sich in den Zellen anreichert (Jones 1994). Dies geschieht vermutlich durch aktiven Anionentransport, da nach Zugabe entsprechender Anionentransportinhibitoren die Aufnahme gehemmt war (Reuther /Wildenauer/Weger 1982).

Die Proteinbindung von DMPS liegt bei 70 – 90 %. Die gebundene Menge war abhängig von der zugegebenen Dosis. Die größte Affinität zeigte α -Globulin. Aber auch Albumin, Transferrin und γ -Globulin banden den Chelatbildner. Aufgrund der raschen Clearance dürfte die Proteinbindung jedoch nur sehr locker sein (Schleicher 1977).

Im Blut, im Plasma und in vitro wird DMPS rasch zu zyklischen und azyklischen polymeren Sulfiden oxidiert, wobei die azyklischen Metaboliten vermutlich Zwischenprodukte bei der Bildung der zyklischen Verbindungen sind (Luganskii /Loboda 1960). Die Oxidation findet vermutlich spontan, enzymatisch (Katalasen, Thiooxidasen) oder katalysiert ($\text{Cu}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) statt. Daneben bilden sich gemischte Disulfide mit Cystein und Glutathion (Maiorino /Barry /Aposhian 1987). Während beim Menschen 30 min nach oraler Verabreichung noch ca. 20 % des resorbierten DMPS im Blut unverändert vorlagen, konnte nach 12 h kein unverändertes DMPS mehr nachgewiesen werden. Die Metaboliten waren auch im Urin nachweisbar (Maiorino /Dart /Carter /Aposhian 1991). Beim Menschen war die Verteilung der Metaboliten von der Art der Applikation des Chelatbildners abhängig. Nach i.v.-Gabe wurden 20 % des DMPS monomer, nach oraler Gabe nur 0,5 % monomer ausgeschieden (Maiorino /Xu/ Aposhian 1996). DMPS wird relativ schnell eliminiert. Die Elimination erfolgt zu etwa 90 % über die Nieren. Beim Menschen waren nach 6 h mehr als die Hälfte der verabreichten Dosis, nach 24 h rund 90 % mit dem Urin bzw. nach oraler Gabe auch mit den Faeces ausgeschieden. Wie im Plasma fällt auch in den Organen die Konzentration rasch ab (Gabard 1978).

Eine Akkumulation des Wirkstoffs nach wiederholter Gabe findet nicht statt (Hruby/ Donner 1987).

3.4 Pharmakodynamik von DMPS

DMPS erweist sich als effektives Antidot bei Vergiftungen mit Ag, As, Au, Co, Cr, Cu, Hg, Pb, Po, Sb (Bulman /1987). Die Toxizität der Schwermetalle wird bereits durch die Bindung der Metalle in den DMPS-Komplexen gesenkt, da die Schwermetalle nicht mehr die SH-Gruppen in lebenswichtigen Enzymen blockieren können (Arnold 1997). DMPS beschleunigt die Schwermetallausscheidung. Vor allem zu Behandlungsbeginn wird die Ausscheidung gesteigert (Schäfer 1987/Schleicher 1977), wobei insbesondere die Depots in den Nieren abgebaut werden. DMPS reagiert jedoch nicht nur selektiv mit

toxischen Schwermetallen, sondern mobilisiert auch essentielle Metalle wie Zink und Kupfer, die zur Aufrechterhaltung der Körperfunktionen benötigt werden. Wenn man jedoch die vorgeschriebenen Dosierungen einhält, ist bei einer DMPS-Therapie die Gabe von Multimineralstoffpräparaten nicht erforderlich. Nur Zink sollte im Urin vor DMPS-Gabe kontrolliert werden.

DMPS mobilisiert und eliminiert das im Extrazellularraum vorhandene Quecksilber. Dies führt zu einer Störung des Verteilungsgleichgewichts zwischen den verschiedenen Kompartimenten des Organismus, in denen Quecksilber und andere Schwermetalle gespeichert sind. Es kommt zu einer Art „Sogeffekt“ auf Schwermetalle in den Depots, auch auf die Depots im Gehirn, obwohl DMPS wegen seiner geringen Fettlöslichkeit die Blut-Liquor-Schranke praktisch nicht überwindet. Sofern die Schwermetalle nicht zu fest in diesen Kompartimenten gebunden sind, wird der Organismus nach einer DMPS-Gabe erneut versuchen, ein Gleichgewicht zwischen den Depots einzustellen. Die Schwermetalle wandern also teilweise in den Extrazellularraum ab, wo sie für die nächste DMPS-Gabe erreichbar sind (Daudeker 1992). Untersuchungen ergaben allerdings, dass der Quecksilbergehalt des Gehirns durch DMPS nicht gesenkt wurde, es jedoch auch nicht zu einer Umverteilung des Schwermetalls ins Gehirn kam (Mac Gregor/Clarkson 1974).

3.4.1 DMPS-Mobilisationstest

Nach der Gabe von DMPS gab es in Tierexperimenten eine Korrelation zwischen der bestehenden Gesamtkörperbelastung und dem Anstieg der Quecksilberausscheidung im Urin (Goyer/Cherian/Jones/Reigart 1995). Daher kann man mittels Mobilisationstest aus der Schwermetallkonzentration im Urin Rückschlüsse auf die Belastung des Gesamtorganismus ziehen (NN 1994). Der Mobilisationstest eignet sich also sowohl zur Therapie als auch zur Diagnose. Heute wird er vor allem für die Bestimmung der Quecksilberbelastung aus Amalgam und zur Erkennung der Schwermetallbelastung von beruflich exponierten Personen eingesetzt (Meisinger/Jahn 1987). Allein zur Diagnose wird er allerdings kontrovers diskutiert, da er eine unnötige Gabe eines Arzneimittels darstellt (Peters/Schmidt/Huber 1996). Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat DMPS für die Behandlung von Blei- und Quecksilbervergiftungen zugelassen, nicht jedoch für Diagnosezwecke.

3.5 DMPS-Nebenwirkungen

Bei den meisten unerwünschten Reaktionen handelt es sich um allergische Reaktionen, die insbesondere bei langer Therapiedauer auftraten. Möglicherweise liegt eine Beeinflussung des Komplementsystems durch die SH-Gruppen zugrunde (Hruty/Donner 1987/von Zabern/Nolte R 1987). Es können Schwindel, Schüttelfrost, Fieber oder Hautreaktionen wie Juckreiz und Hautausschlag (z. B. Exantheme, Mash) auftreten, die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel sind (Maut 1985/Schiele/Schaller 1990). In Einzelfällen wurde auch das Auftreten schwerer allergischer Hauterscheinungen (z. B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) beschrieben (Paglinca/Mufti/Baldwin/Lestas/Wallis/Bellingham/1990). Bei länger andauernder Therapie kann DMPS vor allem den Mineralstoffhaushalt von Zink und Kupfer beeinflussen (Kemper/Jekat/Bertam/Eckard 1990). Wenn notwendig, sollten die fehlenden Spurenelemente substituiert werden, jedoch nicht gleichzeitig mit dem DMPS gegeben werden (Bleul 1996). Nach Gabe von DMPS kommt es zu einer Mobilisierung des Quecksilbers im Körper. In Einzelfällen können so die klinischen Symptome einer Quecksilbervergiftung ausgelöst werden. Manchmal war eine Erhöhung der Transaminasen festzustellen, die z. T. nur zwischenzeitlich auftraten oder sich bei Therapieende wieder normalisierten (Kemper/Jekat/Bertram/Eckard/1990). Bei zu schneller Injektion von DMPS können kurze Zeit später kardiovaskuläre Reaktionen wie Schwäche, Schwindel, Übelkeit, Herzklopfen und Blutdruckabfall auftreten (Aposhian 1982/Schleicher 1996).

3.5.1 DMPS-Kontraindikationen

Eine DMPS-Therapie ist kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegen DMPS oder seine Salze vorliegt. Vor allem bei Allergie- und Asthmapatienten sollte eine parenterale Verabreichung vermieden werden, da hier das Risiko einer Nebenwirkung erhöht ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden, da die Nieren wichtigstes Ausscheidungsorgan für DMPS und seine Komplexe sind (Peters/Schmidt/Huber 1996/Peters 1996). Dies gilt auch bei Patienten mit akuten Infekten, denn Zink spielt eine wichtige Rolle bei der Körperabwehr (Zinecker 1995).

3.5.2 DMPS-Schwangerschaft/Stillzeit

In Tierversuchen zeigte DMPS keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte (Domingo 1994). Ausreichende Erfahrungen am Menschen liegen jedoch nicht vor, deshalb sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Therapie mit DMPS durchgeführt werden (Angle 1995/Peters/Schmidt/Huber 1996). Ist die Anwendung von DMPS aus vitaler Indikation erforderlich, sollten die Mineralstoffspiegel, insbesondere Zink genau überwacht werden. Denn ein Zinkmangel, der durch einen Chelatbildner verursacht ist, kann seinerseits teratogen wirken (Paternain/Folch/Bosque 1993). Wenn eine Schwermetallvergiftung vorliegt, sollte grundsätzlich nicht gestillt werden.

3.5.3 DMPS-Alkoholismus

Hier wurden positive klinische Effekte beobachtet. Im Tierversuch verbesserte eine Kombination von Vitaminen und DMPS die alkoholinduzierte Polyneuritis (Iliash 1979).

Toxische Auswirkungen von Allylalkohol auf die Leber wurden verringert (Shakun/Moroz/Tsilyurik/Volkova/Oleinik/Kovalschuk/Kudin 1987).

4. Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob und in welchem Umfang DMPS in der Lage ist, die renale Hg-Ausscheidung bei chronisch quecksilbervergifteten Personen zu erhöhen.

Darüber hinaus sollte geprüft werden, ob eine 14tägige Therapie zu einer Verbesserung der neurologischen Parameter führt. Dieser zweite Teil der Studie wird getrennt von dieser Dissertation ausgewertet.

5. Design der Studie

5.1 Ausgewählte Probanden

Bei dem Global Mercury Project der UNIDO im Gebiet von Diwalwal auf Mindanao/Philippinen sind 128 Personen als chronisch quecksilbervergiftet diagnostiziert worden (Drasch/ Böse-O'Reilly/ Beinhoff/ Roider/ Maydl 2001). Sie wurden darüber aufgeklärt und zur Behandlung mit DMPS (Dimaval®) eingeladen. Die Teilnehmer wurden über mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen des Medikamentes eingehend informiert und mussten eine schriftliche Einwilligung für die Untersuchung und Behandlung abgeben. 116 Probanden haben dann eine Behandlung mit DMPS begonnen. 103 Probanden davon nahmen das Medikament regelmäßig über 14 Tage ein und wurden sowohl vor als auch nach der Therapie untersucht. Um die Auswirkungen der medikamentösen Therapie mit DMPS (Dimaval®) zu erfassen, wurden diese 103 Probanden im Rahmen der Studie anamnestisch und klinisch-neurologisch untersucht und es wurden Blut-, Urin- und Haarproben entnommen.

5.2 Pharmazeutisches Design

Zur Behandlung wurden Dimaval®-Kapseln von der Firma Heyl, (chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH u. Co.KG, Berlin) verwendet.

Eine Kapsel enthält 100 mg DMPS.

Jeder erwachsene Proband nahm 14 Tage lang 2 mal täglich 2 Kapseln ein (bei Kindern galt die Dosis 5 mg pro kg Körpergewicht am Tag). Die Probanden mussten sich morgens und abends bei ihrer örtlichen Gesundheitsstation, entweder in Monkayo oder in Diwawal einfinden um ihre Medikation unter direkter Beobachtung einzunehmen. War dies nicht der Fall, gingen die Krankenschwestern der Gesundheitsstationen zum Probanden nach Hause und verabreichten ihm dort unter Aufsicht das Medikament.

6. Material und Methoden

6.1 Untersuchungsmaterial

Vor der Behandlung mit DMPS wurden von jedem Probanden folgende Proben entnommen:

- 10 ml Spontanurin
- 10 ml EDTA-Blut
- eine Haarprobe

Danach bekamen die Probanden die ersten 200 mg DMPS (Dimaval ®) in der Gesundheitsstation. Sie mussten für 2 – 3 h den Urin einbehalten. Dann wurde eine weitere Urinprobe entnommen („DMPS-Urin“).

Nach 14 Tagen Behandlungsdauer mit DMPS wurden nach der letzten DMPS-Dosis von jedem Probanden erneut eine Blut- und Urinprobe entnommen.

6.2 Probenentnahme

Das Blut wurde durch Entnahme mit EDTA-Röhrchen (Monovette, Fa. Sarstedt) ungerinnbar gemacht. Der Urin wurde aus den ausgeteilten Probebechern in Monovetten der Fa. Sarstedt aufgenommen und durch Zusatz von 10 µl 96 %iger Essigsäure auf einen pH-Wert zwischen 4,0 und 4,5 angesäuert. Dies diente zum einen dazu, die Urinprobe zu stabilisieren, zum anderen um eine bakterielle Besiedelung zu verhindern. Sofort nach Entnahme wurden die Blut- und Urinproben in einer elektrischen Kühlbox gelagert und so nach Deutschland überführt. Bis zur Analyse war die Aufbewahrungstemperatur ständig 4° C. Die entnommene Haarprobe besteht aus drei verschiedenen Haarsträngen aus der occipitalen Schädelregion. Diese wurden mit einer Schere aus rostfreiem Stahl an der Kopfhaut abgeschnitten und bis zur Analyse in wiederverschließbaren Plastiktütchen gelagert.

6.3 Probenaufbereitung

6.3.1 Blut und Urin

Die Quecksilberkonzentration in Blut und Urin wurden direkt ohne vorausgegangenen Probenaufschluß bestimmt.

6.3.2 Haare

Je nach vorhandener Probenmenge wurden ca. 150 – 250 mg aus den Plastiktütchen entnommen und in Polypropylenröhrchen mit Schraubverschluss (Nr.60.541, Fa. Sarstedt, Nürnberg) eingewogen (Analysewaage Mettler Deltarange AE 166, Fa. Mettler Toledo, Gießen).

Dann wurden die Proben mit jeweils 2,0 ml konzentrierter Salpetersäure (mind.65 %, Suprapur, Nr.441, Fa. Merck, Darmstadt), 0,5 ml Wasserstoffperoxid (30 %, medizinisch reinst, Nr. 8957, Fa. Merck, Darmstadt) und 2,5 ml bidestilliertem Wasser (Aqua ad Inhibitabilia, Fa. Braun, Melsungen) versetzt. Der Aufschluß erfolgte in der Mikrowelle.

Nach dem Abkühlen wurden die klaren Aufschlüsse mit bidestilliertem Wasser (Aqua ad Inhibitabilia, Fa. Braun, Melsungen) auf ein Volumen von 5,0 ml aufgefüllt und gemischt. (Vortex-mischer, Fa. Heidolph).

6.4 Messmethode zur Bestimmung der Quecksilberkonzentration: AAS (Atomabsorptionsspektrometrie)

6.4.1 Messeinrichtung der Hg-Bestimmung

Zur Bestimmung der Quecksilberkonzentration der verschiedenen Proben mittels Kaltdampf-AAS (CV-AAS) wurden folgende Geräte der Firma Perkin-Elmer, Überlingen verwendet:

- Spektrometer: AAS 1100B
- Reaktionseinheit: Quecksilber-Hybrid-System MHS 20
- Amalgamierungszusatz: Quarzrohr mit Gold-Platin-Netz
- Strahlungsquelle: Quecksilber-Hohlkathodenlampe

6.4.2 Messprinzip der Hg-Bestimmung und Vorgehensweise

Elementares Quecksilber hat als einziges Metall bereits bei Raumtemperatur einen hohen Dampfdruck (0,0016 mbar bei 20° C), daher der Begriff Kaltdampf-AAS.

Um es mittels AAS direkt zu bestimmen, muß es lediglich aus seinen Verbindungen zu seiner metallischen Form reduziert und in den Dampfraum überführt werden.

Das elementare Quecksilber entsteht im MHS-20. In dessen Reaktionsgefäß wird organisch und anorganisch gebundenes Quecksilber durch Natriumborhydrid in saurer Lösung zu elementarem Quecksilber unter Bildung von Zwischenradikalen reduziert.

Das Gefäß wurde an die Reaktionseinheit angeschlossen, dann wurde über eine Reaktionszeit (Reaction) von 10 sec Natriumborhydrid-Lösung zugeführt. Durch den entstehenden naszierenden Wasserstoff wird aus allen Hg-Ionen in der Messlösung elementares Quecksilber Hg^0 gebildet, das mit dem Wasserstoffstrom sowie dem Trägergas Stickstoff über eine definierte Zeit (Purge I) in den Amalgamierungszusatz überführt wird, wo es auf einem feinmaschigen Gold-Platin-Netz quantitativ als Amalgam gesammelt wird. Ein zwischengeschalteter Glasfaserfilter hält Flüssigkeitströpfchen, die mit dem Gasstrom mitgerissen werden, zurück. Anschließend wird das Netz rasch auf 600°C erhitzt und das so schlagartig freigesetzte Quecksilber mit dem Trägergas in die Quarzküvette geleitet. Durch diese Messküvette wird das Licht einer Hohlkathodenlampe mit elementspezifischer Wellenlänge gestrahlt. Diese Strahlung wird von dem Quecksilber durch Resonanzabsorption proportional seiner Konzentration in der Probe abgeschwächt. Diese Strahlungsabschwächung wird mittels eines Detektors über die Messzeit hinweg gemessen, daraus dann nach dem Lambert-Beerschen Gesetz die Konzentration des Quecksilbers in der Probe berechnet. Der Messwert wird über die Höhe des resultierenden Peaks ermittelt. In einem Ausspülschritt (Purge II) wird das gesamte System durch einen erhöhten Stickstoffstrom von Probenresten befreit und das Amalgamierungsnetz wieder auf Raumtemperatur abgekühlt.

6.4.3 Meßprogramm der Hg-Bestimmung

Programmierung der Reaktionseinheit MHS 20

Parameter	Einstellung
Messart	Amalgam
Purge I	40 Sekunden
Reaction	10 Sekunden
Purge II	30 Sekunden
Küvettemperatur	200° C

Programmierung des Spektrometers

Element: Hg	Wellenlänge: 253,8 nm	Spalt: 0,7 nm
1. Technik: AA	2. Lampenstrom: 8 mA	
3. Messwertbildung: Peak Höhe	4. Messzeit: 20,0 Sekunden	
5. Messverzögerung: 8,0 Sekunden	6. Drucker: 1,00 Graphik	
7. Wiederholung: 1	8. Graphik: Ext. Achse Automatisch	
9. Untergrund: Ext. Achse Automatisch	10. Kalibrierung: Automatisch	
11. Standardeinheit: µg/l	12. Probeneinheit: µg/l	
13. Standard 1: 2,50 µg/l	14. Standard 2: 5,0 µg/l	

6.5 Kontrolle der Messungen

6.5.1 Überprüfung der Kalibration

An jedem Messtag wurde vor Beginn der Messung von Quecksilber eine Kalibration durchgeführt. Dazu wurde eine Quecksilberstandardlösung (Nr. 19795, 1,0 g Hg/l in 0,5 mol HNO₃, Fa. Merck, Darmstedt) entsprechend verdünnt. Die Messungen wurden innerhalb des belegten linearen Kalibrationsbereichs vorgenommen. Im Messverlauf wurde jeweils nach Messung von 6 Proben eine Kalibrationslösung gemessen. Wenn der resultierende Messwert um mehr als 10 % vom Sollwert abwich, wurde nachkalibriert. In einem derartigen Fall wurden die letzten Messungen dann wiederholt.

6.5.2 Messmethodenüberprüfung mit zertifiziertem Referenzmaterial

Die Richtigkeit der Messergebnisse wurde mit Standardreferenzmaterial mit zertifizierter Hg-Konzentration überprüft (Seronorm Whole Blood Nr. 203056; Human Hair Powder GBW Nr. 7601). Dieses wurde in gleicher Weise wie die zu untersuchenden Proben behandelt, d. h. aufgeschlossen und gemessen. Die gefundenen Konzentrationen lagen im angegebenen Bereich.

6.6 Exogene Kontamination

Um das Probenmaterial bis zur analytischen Messung im Labor nicht durch exogene Kontamination zu verfälschen wurde die Probenvorbehandlung bewusst in wenigen Arbeitsschritten erledigt, in denen die Proben nur mit wenigen Gefäßen und Materialien in Berührung kamen. Die mit der Probenlösung in Kontakt kommenden Oberflächen waren klein und aus Materialien mit geringer Absorptionsrate. Die Proben zur Quecksilberbestimmung wurden mit Kolbenhubpipetten mit Einmalpipettenspitzen aus Polypropylen aufgenommen, nie mit Glaspipetten. Zur Aufbereitung, Probenvorbereitung und Analyse wurden Kunststoffgefäße aus Polypropylen und Polystyrol verwendet.

6.7 Messung der Kreatininkonzentration im Urin

Die Kreatininkonzentration des Urins wurde aus 250 µl Urin in einem automatischen Analysegerät (Automatic Analyses AA 911, Fa. Boehringer, Mannheim/Hitachi) bestimmt.

7. Ergebnisse der Messungen von Blut, Urin und Haaren

In der folgenden Tabelle sind allgemeine Angaben zum Probandenkollektiv und die gemessenen Quecksilberkonzentrationen zusammengestellt.

In der Tabelle werden folgende Bezeichnungen und Abkürzungen verwendet.

Nr.....	fortlaufende Nummerierung der Proben
Kenn-Nr.	Identifizierungsnummer
Alter	in Jahren
Geschlecht.....	0 = weiblich
.....	1 = männlich
Gewicht.....	in kg
Größe	in cm
BMI	Bodymass-Index
Hg-U1	Quecksilberkonzentration im Urin vor Behandlung mit DMPS ($\mu\text{g/L}$)
Hg-B1	Quecksilberkonzentration im Blut vor Behandlung mit DMPS ($\mu\text{g/L}$)
Hg-U2	Quecksilberkonzentration im Urin ca. 2-3 h nach der ersten DMPS- Verabreichung ($\mu\text{g/L}$)
Hg-U3	Quecksilberkonzentration im Urin nach 14 Tagen Behandlung mit DMPS ($\mu\text{g/L}$)
Hg-B3	Quecksilberkonzentration im Blut nach 14 Tagen Behandlung mit DMPS ($\mu\text{g/L}$)
Hg-Hair	Quecksilberkonzentration in den Haaren ($\mu\text{g/g}$)
Crea.....	Kreatininkonzentration (mg/dl)
U1 crea	Kreatininkonzentration von Urin 1
U2 crea	Kreatininkonzentration von Urin 2
U3 crea	Kreatininkonzentration von Urin 3
HgU1 crea	Hg-konzentration von U1 berechnet auf Kreatinin ($\mu\text{g Hg/g crea}$)
HgU2 crea	Hg-konzentration von U2 berechnet auf Kreatinin ($\mu\text{g Hg/g crea}$)
HgU3 crea	Hg-konzentration von U3 berechnet auf Kreatinin ($\mu\text{g Hg/g crea}$)

Nr.	Kenn-Nr.	Alter	Sex	Gewicht	Größe	BMI	Nr.	Kenn-Nr.	Alter	Sex	Gewicht	Größe	BMI
1	4.921	36	0	70	155	29,14	53	4.872	28	1	53	163	19,95
2	4.949	39	0	50	141	25,15	54	5.025	12	0	34	141	17,10
3	4.910	28	1	71	167	25,46	55	5.005	46	1	61	169	21,36
4	4.904	55	1	65	162	24,77	56	5.052	46	1	58	157	23,53
5	4.955	43	1	62	167	22,23	57	5.021	39	1	60	167	21,51
6	4.957	41	0	58	152	25,10	58	4.987	45	1	68	164	25,28
7	4.908	33	0	68	150	30,22	59	4.991	12	1	34	140	17,35
8	4.968	25	0	54	155	22,48	60	4.891	38	1	60	167	21,51
9	4.876	24	0	43	150	19,11	61	5.032	36	1	56	153	23,92
10	4.854	31	1	55	163	20,70	62	5.003	10	1	28	131	16,32
11	4.905	46	0	66	155	27,47	63	4.823	29	1	56	159	22,15
12	5.063	11	1	22	123	14,54	64	4.953	45	0	50	152	21,64
13	4.999	40	1	63	173	21,05	65	4.936	34	1	65	165	23,88
14	5.047	29	0	48	151	21,05	66	4.901	40	0	73	146	34,25
15	4.877	20	1	48	154	20,24	67	4.925	34	1	62	166	22,50
16	4.931	7	0	21	121	14,34	68	4.993	39	1	76	166	27,58
17	4.934	28	1	74	171	25,31	69	5.036	32	0	48	153	20,50
18	5.066	11	1	24	125	15,36	70	4.895	41	0	62	163	23,34
19	4.903	50	1	76	166	27,58	71	4.829	29	1	53	154	22,35
20	5.076	13	1	38	147	17,59	72	4.897	33	1	93	166	33,75
21	4.871	35	1	55	165	20,20	73	5.008	40	1	61	166	22,14
22	5.075	10	0	25	134	13,92	74	4.839	8	1	22	123	14,54
23	4.935	36	1	63	162	24,01	75	5.068	10	0	22	121	15,03
24	5.059	13	0	39	147	18,05	76	4.985	13	1	27	133	15,26
25	4.817	48	1	68	171	23,26	77	4.832	40	1	52	151	22,81
26	4.943	40	1	60	163	22,58	78	5.002	44	1	55	155	22,89
27	4.882	67	1	54	151	23,68	79	4.990	31	1	68	171	23,26
28	5.039	46	1	52	162	19,81	80	5.062	12	0	35	134	19,49
29	4.866	32	1	68	162	25,91	81	5.069	11	1	21	122	14,11
30	4.843	50	1	86	174	28,41	82	4.851	28	1	63	165	23,14
31	5.055	13	1	30	137	15,98	83	4.828	24	1	47	151	20,61
32	4.938	47	0	58	151	25,44	84	4.855	44	1	65	160	25,39
33	5.044	42	0	84	151	36,84	85	4.894	50	1	70	166	25,40
34	4.880	27	1	63	158	25,24	86	5.035	11	1	26	135	14,27
35	4.875	26	1	59	153	25,20	87	4.853	64	1	84	173	28,07
36	4.974	28	1	58	169	20,31	88	4.942	35	0	61	152	26,40
37	4.937	40	0	61	153	26,06	89	5.011	67	1	56	156	23,01
38	4.881	26	1	61	161	23,53	90	4.977	49	1	50	160	19,53
39	4.874	31	1	56	157	22,72	91	4.984	42	1	53	163	19,95
40	5.015	46	1	61	165	22,41	92	4.838	41	1	72	165	26,45
41	4.976	28	0	90	155	37,46	93	4.833	27	1	55	156	22,60
42	5.006	10	0	21	123	13,88	94	4.863	23	1	52	169	18,21
43	4.859	39	1	67	162	25,53	95	4.878	50	1	60	150	26,67
44	4.842	39	1	84	165	30,85	96	4.873	37	1	59	166	21,41
45	5.038	12	1	26	134	14,48	97	5.034	36	1	48	163	18,07
46	5.007	43	0	48	146	22,52	98	4.865	33	1	71	168	25,16
47	4.988	9	0	24	122	16,12	99	4.886	40	1	45	152	19,48
48	4.883	34	1	60	159	23,73	100	4.846	39	1	70	163	26,35
49	5.033	10	0	22	128	13,43	101	4.818	43	0	70	150	31,11
50	4.870	34	1	59	153	25,20	102	4.918	22	1	66	160	25,78
51	4.825	53	1	55	165	20,20	103	4.841	33	1	66	158	26,44
52	4.927	41	0	52	142	25,79							

Nr.	Kenn-Nr.	Hg-Hair	Hg-B1	Hg-B3		Nr.	Kenn-Nr.	Hg-Hair	Hg-B1	Hg-B3
1	4.921	1,77	4,2	3,0		53	4.872	2,40	15,2	12,4
2	4.949	1,68	4,9	3,0		54	5.025	6,31	16,3	13,5
3	4.910	1,85	5,4	3,3		55	5.005	3,61	16,0	13,8
4	4.904	1,32	3,0	3,9		56	5.052	4,87	16,3	13,8
5	4.955	1,74	6,5	4,1		57	5.021	9,17	18,3	13,8
6	4.957	1,67	5,6	4,2		58	4.987	4,87	19,9	15,2
7	4.908	1,85	6,1	4,5		59	4.991	4,75	9,7	15,3
8	4.968	2,88	7,9	4,6		60	4.891	2,51	20,8	15,8
9	4.876	2,06	5,7	4,8		61	5.032	2,37	16,0	16,0
10	4.854	19,65	7,5	5,3		62	5.003	3,85	23,9	16,0
11	4.905	8,09	9,7	5,4		63	4.823	3,19	12,9	16,3
12	5.063	1,12	6,2	5,8		64	4.953	6,57	29,2	16,3
13	4.999	1,99	7,0	5,8		65	4.936	4,11	15,5	16,9
14	5.047	2,48	5,7	6,1		66	4.901	7,88	22,2	17,7
15	4.877	1,00	5,7	6,2		67	4.925	5,01	18,5	18,5
16	4.931	9,36	6,5	6,2		68	4.993	5,37	20,2	18,8
17	4.934	1,70	5,3	6,8		69	5.036	10,52	28,0	19,4
18	5.066	1,79	7,1	7,1		70	4.895	1,53	18,8	19,7
19	4.903	2,28	7,5	7,2		71	4.829	3,22	13,9	19,8
20	5.076	1,01	8,0	7,2		72	4.897	18,77	23,2	21,1
21	4.871	3,04	11,4	7,2		73	5.008	11,60	26,4	21,1
22	5.075	2,00	9,3	8,1		74	4.839	1,99	25,7	21,3
23	4.935	42,20	11,9	8,3		75	5.068	1,88	19,9	22,7
24	5.059	1,67	11,0	8,4		76	4.985	6,49	27,8	22,7
25	4.817	1,77	9,8	8,5		77	4.832	17,31	20,8	23,3
26	4.943	5,33	12,4	8,6		78	5.002	9,02	32,5	24,1
27	4.882	1,74	9,9	8,9		79	4.990	5,72	24,4	25,5
28	5.039	4,25	11,6	9,3		80	5.062	2,36	22,2	25,8
29	4.866	1,98	8,6	9,4		81	5.069	2,20	21,1	26,1
30	4.843	2,70	10,6	9,4		82	4.851	39,17	28,4	26,4
31	5.055	1,93	9,2	9,6		83	4.828	2,99	14,2	27,5
32	4.938	5,13	12,4	9,7		84	4.855	5,85	35,0	27,8
33	5.044	2,82	9,9	9,8		85	4.894	6,41	34,7	29,5
34	4.880	1,98	10,7	9,9		86	5.035	14,21	40,4	31,7
35	4.875	2,73	13,7	9,9		87	4.853	11,12	32,9	32,3
36	4.974	5,46	9,7	10,0		88	4.942	1,89	34,8	32,3
37	4.937	5,83	6,4	10,2		89	5.011	10,71	41,0	33,7
38	4.881	2,73	11,7	10,2		90	4.977	9,13	49,8	33,9
39	4.874	2,55	17,5	10,2		91	4.984	15,13	38,7	34,2
40	5.015	3,88	12,4	10,6		92	4.838	2,89	37,6	38,2
41	4.976	4,23	16,0	10,8		93	4.833	16,83	38,7	38,7
42	5.006	4,80	9,9	10,9		94	4.863	6,49	41,0	41,0
43	4.859	3,32	10,6	11,0		95	4.878	7,04	42,6	42,7
44	4.842	4,10	13,9	11,0		96	4.873	19,40	34,4	43,3
45	5.038	6,95	14,4	11,3		97	5.034	23,50	59,0	46,6
46	5.007	2,87	10,8	11,4		98	4.865	5,30	77,2	46,6
47	4.988	3,75	15,8	11,6		99	4.886	9,18	32,1	49,4
48	4.883	1,47	7,6	11,7		100	4.846	7,77	54,0	55,6
49	5.033	7,76	13,5	11,8		101	4.818	9,24	47,4	65,6
50	4.870	3,81	20,5	11,9		102	4.918	12,96	23,3	70,8
51	4.825	5,98	11,6	12,2		103	4.841	13,74	110,0	74,0
52	4.927	3,05	29,2	12,2						

Nr.	Kenn-Nr.	Hg-U1	Hg-U2	U1crea	U2crea	Hg-U1crea	Hg-U2crea
1	4.921	3,3	24,1	168,6	148,4	2,0	16,2
2	4.949	17,8	41,1	116,1	64,9	15,3	63,3
3	4.910	3,5	4,3	241,7	185,6	1,4	2,3
4	4.904	1,9	3,9	108,0	77,1	1,7	5,0
5	4.955	7,6	22,7	43,1	72,8	17,6	31,2
6	4.957	17,2	21,0	73,3	64,9	23,5	32,4
7	4.908	9,9	29,0	140,1	97,4	7,1	29,8
8	4.968	16,4	38,0	56,6	243,4	29,0	15,6
9	4.876	19,6	33,4	70,4	171,3	27,8	19,5
10	4.854	1,6	126,0	28,0	77,2	5,5	163,2
11	4.905	3,5	18,7	143,0	63,8	2,4	29,3
12	5.063	27,3	778,0	55,0	100,7	49,6	773,0
13	4.999	3,5	54,5	241,3	296,9	1,5	18,4
14	5.047	10,6	40,2	267,1	51,2	4,0	78,6
15	4.877	25,6	476,0	155,3	229,0	16,5	207,9
16	4.931	29,0	834,0	108,8	116,9	26,7	713,3
17	4.934	11,1	67,4	197,1	112,8	5,6	59,8
18	5.066	29,0	414,0	246,5	293,6	11,8	141,0
19	4.903	4,1	48,9	26,7	40,7	15,5	120,3
20	5.076	24,7	323,0	149,2	167,1	16,6	193,3
21	4.871	5,4	55,0	34,6	176,1	15,6	31,2
22	5.075	21,9	261,0	65,2	64,7	33,6	403,6
23	4.935	16,0	428,0	144,1	170,5	11,1	251,1
24	5.059	59,1	2610,0	140,2	171,0	42,1	1526,4
25	4.817	32,3	329,0	161,9	193,2	20,0	170,3
26	4.943	1,6	20,7	105,2	206,7	1,5	10,0
27	4.882	16,7	129,0	51,0	94,9	32,7	135,9
28	5.039	1,7	29,8	132,1	167,9	1,3	17,8
29	4.866	4,8	495,0	97,0	209,5	4,9	236,3
30	4.843	5,8	6,7	114,1	169,6	5,1	4,0
31	5.055	39,7	741,0	75,8	135,6	52,4	546,6
32	4.938	13,7	216,0	129,8	79,1	10,6	273,0
33	5.044	3,2	29,2	213,5	278,6	1,5	10,5
34	4.880	14,0	25,0	145,7	104,5	9,6	23,9
35	4.875	12,3	25,6	66,0	103,4	18,6	24,8
36	4.974	6,5	47,6	170,7	94,6	3,8	50,3
37	4.937	11,9	1020,0	41,0	175,9	29,0	580,0
38	4.881	5,6	13,7	50,8	32,4	11,0	42,3
39	4.874	13,2	17,8	127,3	168,5	10,4	10,6
40	5.015	0,4	28,6	26,7	59,3	1,6	48,2
41	4.976	6,4	43,3	92,5	88,2	6,9	49,1
42	5.006	0,6	38,0	28,1	60,6	2,1	62,7
43	4.859	20,1	503,0	42,9	113,9	46,9	441,7
44	4.842	44,9	484,0	160,1	177,9	28,0	272,0
45	5.038	2,4	337,0	57,9	100,3	4,2	335,9
46	5.007	0,4	70,8	30,8	122,1	1,4	58,0
47	4.988	3,0	32,0	65,8	83,8	4,5	38,2
48	4.883	14,0	576,0	106,9	262,0	13,1	219,8
49	5.033	1,4	12,0	50,6	145,6	2,8	8,2
50	4.870	11,4	389,0	65,8	69,2	17,3	561,9
51	4.825	21,6	102,0	133,5	62,9	16,2	162,3
52	4.927	38,4	2500,0	121,1	219,7	31,7	1138,0

Nr.	Kenn-Nr.	Hg-U1	Hg-U2	U1crea	U2crea	Hg-U1crea	Hg-U2crea
53	4.872	50,0	428,0	130,1	121,3	38,4	352,8
54	5.025	0,6	45,4	41,7	63,3	1,4	71,7
55	5.005	1,9	35,6	55,3	83,5	3,5	42,6
56	5.052	2,2	16,9	145,3	135,7	1,5	12,5
57	5.021	1,2	36,8	56,1	182,4	2,2	20,2
58	4.987	1,3	24,4	34,0	72,9	3,8	33,5
59	4.991	2,3	247,0	94,0	128,6	2,4	192,1
60	4.891	40,3	140,0	66,3	78,1	60,7	179,3
61	5.032	4,1	17,5	166,9	63,3	2,4	27,7
62	5.003	0,8	56,3	32,7	39,8	2,5	141,4
63	4.823	25,9	41,9	152,2	206,8	17,0	20,3
64	4.953	13,4	59,0	123,5	38,7	10,9	152,6
65	4.936	84,8	2440,0	361,2	360,8	23,5	676,3
66	4.901	41,4	605,0	86,8	34,2	47,7	1769,5
67	4.925	10,5	52,1	113,8	135,8	9,2	38,4
68	4.993	3,4	45,7	210,3	286,5	1,6	16,0
69	5.036	11,2	329,0	229,9	321,7	4,9	102,3
70	4.895	66,1	1320,0	226,2	205,0	29,2	644,0
71	4.829	24,4	398,0	176,4	102,4	13,8	388,9
72	4.897	164,0	233,0	232,1	162,6	70,6	143,3
73	5.008	5,6	108,4	181,4	201,2	3,1	53,9
74	4.839	44,6	505,0	87,8	128,7	50,8	392,4
75	5.068	23,6	1980,0	38,2	76,8	61,9	2578,8
76	4.985	21,3	42,5	105,3	103,6	20,2	41,0
77	4.832	99,0	2840,0	230,9	246,8	42,9	1151,0
78	5.002	1,9	55,0	117,2	108,5	1,7	50,7
79	4.990	3,8	40,6	22,4	123,7	16,9	32,8
80	5.062	158,0	2870,0	214,7	254,2	73,6	1129,3
81	5.069	105,0	2010,0	107,9	90,0	97,3	2232,6
82	4.851	108,0	1520,0	223,6	260,0	48,3	584,5
83	4.828	38,4	3290,0	138,8	227,8	27,7	1444,1
84	4.855	24,7	134,0	156,2	184,5	15,8	72,6
85	4.894	146,0	3090,0	149,0	133,5	98,0	2315,0
86	5.035	12,9	566,0	142,6	221,8	9,0	255,2
87	4.853	63,8	2780,0	91,5	125,7	69,7	2210,9
88	4.942	3,0	105,0	17,9	25,5	16,7	411,1
89	5.011	2,9	56,2	107,9	231,1	2,7	24,3
90	4.977	2,5	35,9	103,7	60,1	2,4	59,7
91	4.984	23,6	233,0	176,6	139,4	13,4	167,1
92	4.838	96,0	1930,0	107,2	119,9	89,5	1610,3
93	4.833	36,2	304,0	77,6	107,1	46,7	283,7
94	4.863	105,0	12300,0	155,3	211,6	67,6	5812,3
95	4.878	143,0	3430,0	129,0	162,0	110,9	2117,2
96	4.873	146,0	686,0	144,1	177,4	101,3	386,7
97	5.034	6,8	395,0	145,9	175,0	4,6	225,7
98	4.865	233,0	1930,0	125,0	68,7	186,5	2809,3
99	4.886	25,3	48,1	90,7	44,7	27,9	107,6
100	4.846	315,0	17800,0	123,2	192,6	255,6	9244,4
101	4.818	65,8	3450,0	106,0	140,2	62,1	2461,5
102	4.918	12,3	379,0	26,1	46,9	47,2	809,0
103	4.841	511,0	1780,0	131,6	85,6	388,4	2080,7

Nr.	Kenn-Nr.	Hg-U1	Hg-U3	U1crea	U3crea	Hg-U1crea	Hg-U3crea
1	4.921	3,3	4,1	168,6	83,0	2,0	4,9
2	4.949	17,8	2,4	116,1	104,8	15,3	2,3
3	4.910	3,5	11,4	241,7	97,2	1,4	11,7
4	4.904	1,9	3,7	108,0	141,3	1,7	2,6
5	4.955	7,6	5,2	43,1	299,3	17,6	1,7
6	4.957	17,2	1,1	73,3	32,0	23,5	3,3
7	4.908	9,9	7,2	140,1	123,9	7,1	5,8
8	4.968	16,4	47,9	56,6	175,6	29,0	27,3
9	4.876	19,6	43,6	70,4	180,5	27,8	24,2
10	4.854	1,6	14,9	28,0	151,1	5,5	9,9
11	4.905	3,5	4,1	143,0	70,9	2,4	5,8
12	5.063	27,3	34,5	55,0	59,6	49,6	57,9
13	4.999	3,5	2,8	241,3	315,1	1,5	0,9
14	5.047	10,6	4,9	267,1	74,1	4,0	6,7
15	4.877	25,6	30,9	155,3	77,7	16,5	39,8
16	4.931	29,0	120,0	108,8	105,8	26,7	113,4
17	4.934	11,1	7,5	197,1	102,7	5,6	7,3
18	5.066	29,0	10,5	246,5	133,9	11,8	7,8
19	4.903	4,1	25,9	26,7	110,4	15,5	23,5
20	5.076	24,7	40,3	149,2	156,3	16,6	25,8
21	4.871	5,4	51,1	34,6	141,3	15,6	36,2
22	5.075	21,9	20,1	65,2	69,1	33,6	29,1
23	4.935	16,0	1,6	144,1	28,6	11,1	5,4
24	5.059	59,1	140,0	140,2	55,4	42,1	252,9
25	4.817	32,3	59,0	161,9	140,7	20,0	41,9
26	4.943	1,6	13,4	105,2	136,3	1,5	9,8
27	4.882	16,7	29,2	51,0	125,9	32,7	23,2
28	5.039	1,7	51,6	132,1	241,3	1,3	21,4
29	4.866	4,8	12,0	97,0	292,7	4,9	4,1
30	4.843	5,8	4,8	114,1	52,1	5,1	9,3
31	5.055	39,7	54,5	75,8	99,0	52,4	55,0
32	4.938	13,7	10,8	129,8	53,5	10,6	20,2
33	5.044	3,2	10,5	213,5	236,8	1,5	4,4
34	4.880	14,0	36,2	145,7	183,1	9,6	19,8
35	4.875	12,3	4,9	66,0	56,3	18,6	8,7
36	4.974	6,5	3,2	170,7	212,1	3,8	1,5
37	4.937	11,9	511,0	41,0	257,8	29,0	198,2
38	4.881	5,6	61,2	50,8	31,5	11,0	194,2
39	4.874	13,2	29,5	127,3	106,7	10,4	27,7
40	5.015	0,4	5,1	26,7	164,2	1,6	3,1
41	4.976	6,4	1,4	92,5	67,0	6,9	2,1
42	5.006	0,6	1,7	28,1	68,1	2,1	2,5
43	4.859	20,1	38,7	42,9	73,2	46,9	52,9
44	4.842	44,9	137,0	160,1	187,6	28,0	73,0
45	5.038	2,4	10,2	57,9	88,8	4,2	11,5
46	5.007	0,4	25,3	30,8	357,9	1,4	7,1
47	4.988	3,0	0,6	65,8	24,8	4,5	2,4
48	4.883	14,0	19,3	106,9	65,7	13,1	29,4
49	5.033	1,4	6,7	50,6	110,6	2,8	6,1
50	4.870	11,4	30,4	65,8	234,4	17,3	13,0
51	4.825	21,6	33,2	133,5	131,2	16,2	25,3
52	4.927	38,4	140,0	121,1	261,5	31,7	53,5

Nr.	Kenn-Nr.	Hg-U1	Hg-U3	U1crea	U3crea	Hg-U1crea	Hg-U3crea
53	4.872	50,0	16,7	130,1	48,8	38,4	34,2
54	5.025	0,6	6,1	41,7	59,2	1,4	10,3
55	5.005	1,9	11,4	55,3	155,5	3,5	7,3
56	5.052	2,2	4,7	145,3	69,6	1,5	6,8
57	5.021	1,2	10,2	56,1	150,1	2,2	6,8
58	4.987	1,3	0,7	34,0	55,2	3,8	1,3
59	4.991	2,3	6,5	94,0	163,4	2,4	4,0
60	4.891	40,3	50,5	66,3	56,5	60,7	89,4
61	5.032	4,1	5,7	166,9	144,3	2,4	3,9
62	5.003	0,8	3,0	32,7	68,2	2,5	4,4
63	4.823	25,9	120,0	152,2	151,2	17,0	79,4
64	4.953	13,4	1,3	123,5	33,3	10,9	4,0
65	4.936	84,8	45,7	361,2	177,9	23,5	25,7
66	4.901	41,4	16,4	86,8	41,5	47,7	39,6
67	4.925	10,5	29,8	113,8	59,0	9,2	50,5
68	4.993	3,4	1,3	210,3	86,7	1,6	1,5
69	5.036	11,2	19,6	229,9	416,9	4,9	4,7
70	4.895	66,1	155,0	226,2	263,3	29,2	58,9
71	4.829	24,4	449,0	176,4	253,4	13,8	177,2
72	4.897	164,0	167,0	232,1	229,0	70,6	72,9
73	5.008	5,6	14,6	181,4	165,8	3,1	8,8
74	4.839	44,6	18,4	87,8	27,4	50,8	67,2
75	5.068	23,6	21,9	38,2	66,2	61,9	33,1
76	4.985	21,3	11,7	105,3	45,5	20,2	25,7
77	4.832	99,0	18,7	230,9	24,1	42,9	77,5
78	5.002	1,9	1,4	117,2	85,0	1,7	1,7
79	4.990	3,8	1,1	22,4	32,1	16,9	3,3
80	5.062	158,0	59,6	214,7	125,4	73,6	47,5
81	5.069	105,0	126,0	107,9	56,7	97,3	222,2
82	4.851	108,0	230,0	223,6	116,6	48,3	197,2
83	4.828	38,4	16,4	138,8	36,3	27,7	45,2
84	4.855	24,7	24,7	156,2	136,6	15,8	18,1
85	4.894	146,0	351,0	149,0	207,1	98,0	169,5
86	5.035	12,9	7,5	142,6	87,9	9,0	8,6
87	4.853	63,8	236,0	91,5	105,4	69,7	224,0
88	4.942	3,0	244,0	17,9	177,7	16,7	137,3
89	5.011	2,9	16,7	107,9	162,2	2,7	10,3
90	4.977	2,5	1,7	103,7	36,4	2,4	4,7
91	4.984	23,6	92,6	176,6	144,4	13,4	64,1
92	4.838	96,0	99,0	107,2	84,2	89,5	117,6
93	4.833	36,2	193,0	77,6	99,2	46,7	194,6
94	4.863	105,0	198,0	155,3	179,5	67,6	110,3
95	4.878	143,0	306,0	129,0	198,7	110,9	154,0
96	4.873	146,0	264,0	144,1	182,2	101,3	144,9
97	5.034	6,8	3,6	145,9	40,1	4,6	9,0
98	4.865	233,0	721,0	125,0	328,3	186,5	219,6
99	4.886	25,3	39,5	90,7	29,2	27,9	135,4
100	4.846	315,0	1852,0	123,2	271,8	255,6	681,5
101	4.818	65,8	409,0	106,0	155,8	62,1	262,5
102	4.918	12,3	406,0	26,1	187,9	47,2	216,1
103	4.841	511,0	1250,0	131,6	411,2	388,4	304,0

8. Statistische Auswertung, Beurteilung und Diskussion der Ergebnisse

8.1 Allgemeines zur Auswertung

Für die statistische Auswertung der vorliegenden Arbeit wurde das Softwareprogramm SPSS 14 verwendet. Bei der Wahl der statistischen Grundbegriffe und zur Interpretation der Zahlenangaben dieses Programms wurde das Handbuch zur Einführung in die moderne Datenanalyse mittels SPSS für Windows (Bühl 1998) zuhelfe genommen.

Es wurden eine graphische Häufigkeitsverteilung und eine Darstellung der Einzelwerte angefertigt. Bei der statistischen Verarbeitung der Daten stellte sich heraus, dass die Quecksilberwerte in den einzelnen Biomonitoren nicht angenähert normal, sondern vorwiegend linksschief verteilt sind und eine starke Streuung mit Ausreißern aufweisen. Die asymmetrische Verteilung der Quecksilberkonzentrationen liegt u. a. darin begründet, dass der linke Schrankenwert, nämlich 0 nicht erreicht werden kann. Durch Logarithmieren kommt man zu annähernd normalverteilten Werten. Daher wurde für die einzelnen Kollektive neben dem arithmetischen Mittelwert auch der Median (50 % Perzentile) berechnet. Zur Berechnung des Einflusses nominalskalierte Größen wie z. B. Geschlecht auf die gemessenen Größen wurde der verteilungsunabhängige Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Abhängigkeit von rangskalierten Größen (Alter/Konzentrationen) wurden mit Hilfe der Spearmanschen Rangkorrelation ermittelt. Damit kann man nichtlineare Zusammenhänge zwischen nicht normalverteilten Reihen mit beliebiger stetiger Verteilung prüfen. Wenn der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient (r_0) Null ist, besteht zwischen beiden Reihen Unabhängigkeit. Bei Gleichheit zweier Rangordnungen ist $r_0 = +1$; ist eine Rangordnung die Umkehrung der anderen ist $r_0 = -1$. Die statistische Absicherung erfolgte auf dem 95 % Signifikanzniveau ($p < 0,05$ signifikant, $p > 0,05$ nicht signifikant).

8.2 Untersuchungskollektiv

Das gesamte untersuchte Kollektiv umfaßt 103 Personen, davon 74 männlich und 29 weiblich.

Das Lebensalter liegt zwischen 7 und 67 Jahren; davon sind 20 Kinder im Alter von 7 bis 13 Jahren und 83 Erwachsene im Alter von 20 bis 67 Jahren. Personen im Alter von 14 bis 19 Jahren sind nicht vorhanden.

8.3 Ausgewertete Parameter

Es wurden alle in 7. aufgelisteten Parameter statistisch ausgewertet mit Ausnahme der Urinkonzentration in $\mu\text{g}/\text{L}$. Im Vergleich wurden nur die Hg-Konzentrationen im Urin bezogen auf die Kreatininkonzentration ($\mu\text{g}/\text{gcrea}$) ausgewertet, um die Urinausscheidung zu normieren.

8.4 Überprüfung der Normalverteilung

Die Kenntnis der Verteilungsart der Meßergebnisse ist Voraussetzung für die korrekte Wahl der statistischen Methoden zur Auswertung. Zur groben Einschätzung können hierzu Histogramme verwendet werden. Ergibt sich ein Balkenverlauf angenähert an eine Gauß'sche Glockenkurve, so liegt eine Normalverteilung der Werte vor. Die Quecksilberwerte in allen Urinproben (Hg-U1, Hg-U2, Hg-U3) zeigen dagegen eine stark linksschiefe Verteilung mit einem Maximum im unteren Konzentrationsbereich (Abbildung 1).

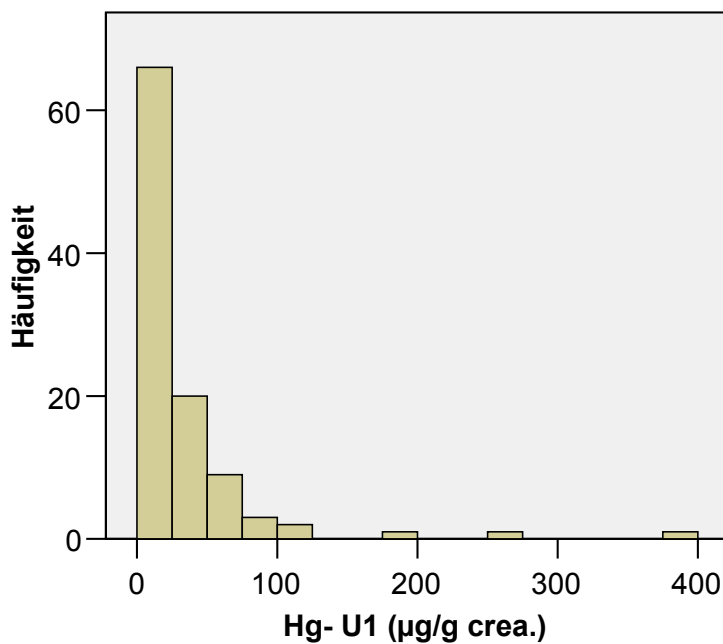


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Quecksilberkonzentration im Urin vor Behandlungsbeginn im Normalkollektiv mit einem Wertintervall von 25 µg/g

Diese Beobachtung ist durch die Rolle von Quecksilber im Organismus erklärbar. Quecksilber ist keine homöostatisch regulierte Substanz, sondern ein toxisches Schwermetall.

Die Verteilung von Schwermetallgehalten läuft oft positiv schief, linkssteil und rechts flach auslaufend. Bei logarithmischer Auftragung der Werte wird im Vergleich zu der numerischen Auftragung der linke Bereich stark gestreckt, der rechte stark gestaucht. Daher kann bei derartigen Verteilungen häufig durch logarithmische Transformation der Werte eine annähernde Normalverteilung erzielt werden, vor allem, wenn die Verteilung links durch den Wert Null begrenzt ist. Man spricht in diesem Falle von einer sog. "Lognormalverteilung" der Werte (Sachs 1984).

Zur genaueren Überprüfung der Verteilungsart wurden Normalverteilungsplots (Normal-P-P-Plots) herangezogen. Hierbei wird in graphischer Darstellung jeder beobachtete Wert mit seinem unter Annahme einer Normalverteilung erwarteten Wert gepaart. Sind

die beobachteten Werte exakt normalverteilt, liegen die gegeneinander aufgetragenen Wertepaare auf einer Geraden. In den Abb. 2 und 3 ist dies exemplarisch für den Ausgangsurin (U1) dargestellt.

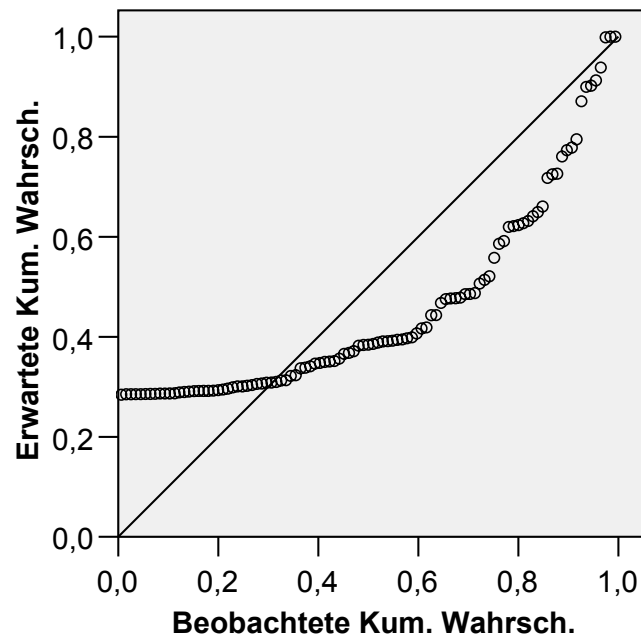


Abb. 2: *Normal-P-P-Plot der Quecksilberkonzentrationen im Ausgangsurin vor Behandlung mit DMPS in numerischer Darstellung*

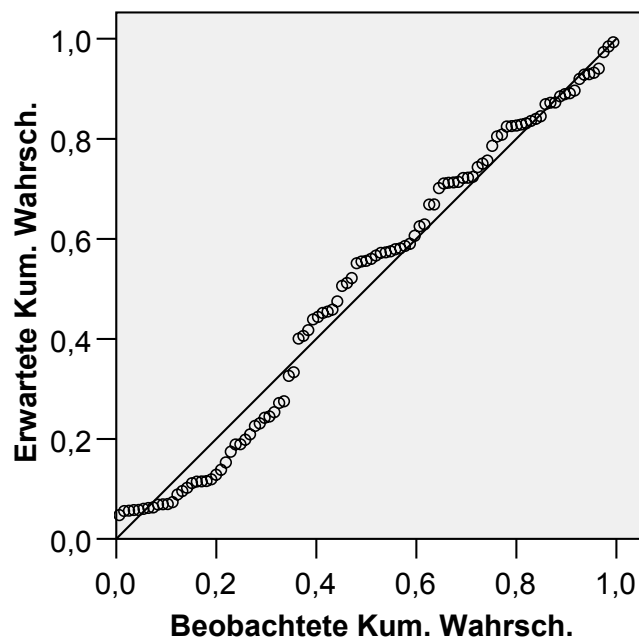


Abb. 3: *Normal-P-P-Plot der Quecksilberkonzentrationen im Ausgangsurin vor Behandlung mit DMPS in logarithmischer Darstellung*

Für die Quecksilberkonzentration in den Ausgangsurinen zeichnet sich in diesen Plots wie erwartet eine deutliche Abweichung von der Sollgeraden ab. Nach Transformation der Meßwerte durch Logarithmieren (natürlicher Logarithmus) liegen die Wertepaare jedoch für alle Urine annähernd auf einer Geraden (Abb. 3). Sämtliche andere Meßwerte von Quecksilber (Hg-U2, Hg-U3, Hg-B1, Hg-B3 und Hg-Hair) zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster. Zusammenfassend zeigen die durchgeführten Tests, dass die Quecksilberwerte lognormal verteilt sind.

8.5 Auswertung der Messergebnisse

8.5.1 Gesamtergebnisse

In Tabelle 1 ist eine Gesamtübersicht über die Mediane (50 %-Perzentile), über die 10 %-Perzentile, die 90 %-Perzentile, die Minimal-und Maximalwerte, den Mittelwert und die Standardabweichungen unter Angabe der jeweiligen Fallzahlen für das Alter, der Größe, das Gewicht und den Bodymassindex BMI = Körpergewicht : (Körpergröße in m²) angegeben.

	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Fallzahl	103	103	103	103
Median	34,00	156,00	58,00	23,53
Min	7,0	121,0	21,0	18,1
10% Perc.	11,00	131,80	25,40	20,05
90% perc.	48,6	167,6	72,6	28,8
Maximum	67,0	174,0	93,0	37,5
Mittelwert	32,82	154,05	55,0	24,26
Standardabweichung	13,84	13,7	16,83	3,83

Tab. 1: Alter in Jahren, Größe in cm, Gewicht in kg, BMI in kg/m²

In Tabelle 2 ist eine Gesamtübersicht über die Mediane (50 %-Perzentile), über die 10 %-Perzentile, die 90 %-Perzentile, die Minimal-und Maximalwerte, den Mittelwert und die Standardabweichungen unter Angabe der jeweiligen Fallzahlen für die Quecksilberkonzentrationen in den untersuchten Biomonitoren angegeben.

	Hg-U1 crea	Hg-B1	Hg-Hair	Hg-U2 crea	Hg-U3 crea	Hg-B3
Fallzahl	103	103	103	103	103	103
Median	15,59	15,20	3,88	143,26	23,47	12,20
Min	1,3	3,0	1,0	2,3	0,9	3,0
10% Perc.	1,65	6,11	1,72	16,07	2,53	5,33
90% perc.	70,29	39,72	14,02	1956,20	196,17	40,08
Maximum	388,4	110,0	42,2	9244,4	681,5	74,0
Mittelwert	30,88	20,02	6,23	569,3	60,44	18,38
Standardabweichung	51,90	16,23	6,77	1215,35	95,18	14,81

Tab. 2: Quecksilberkonzentrationen in den untersuchten Biomonitoren; im Urin in µg/g crea, im Blut in µg/l, in den Haaren in µg/g

8.5.2 Altersverteilung Untersuchungskollektiv

Das durchschnittliche Lebensalter des Gesamtkollektivs liegt bei 32,8 Jahren. Das untersuchte Gesamtkollektiv lässt sich altersmäßig in zwei Gruppen unterteilen, in Kinder bis 13 Jahre und Erwachsene ab 20 Jahre. Das durchschnittliche Lebensalter der Kinder liegt bei 10,9 Jahren, das der Erwachsenen bei 38,1 Jahren.

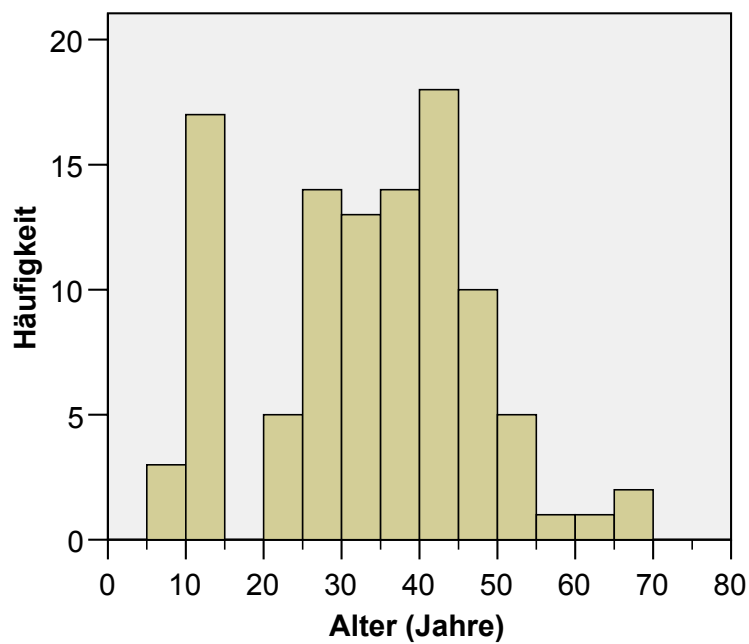


Abb. 4: Altershistogramm

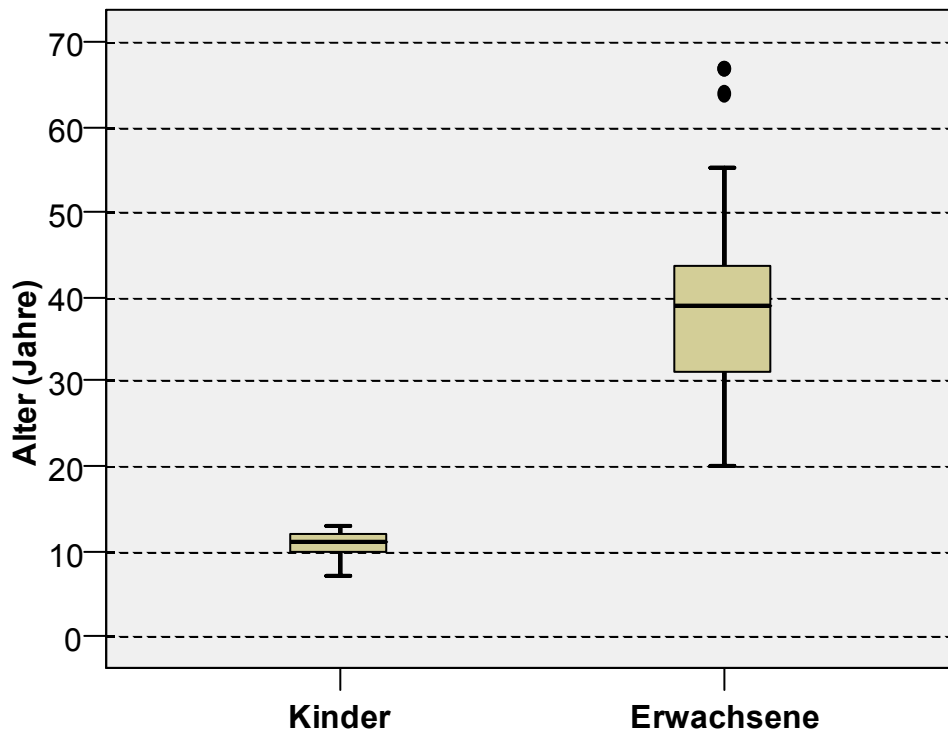


Abb. 5: Altersverteilung Gesamtkollektiv, eingeteilt in 2 Gruppen mit Angabe der Mediane (schwarze Linien)

8.5.3 Unterteilung des Gesamtkollektivs in zwei Gruppen: Kinder und Erwachsene

Zur weiteren Untersuchung werden die Gesamtergebnisse in 2 Kollektive unterteilt, 20 Kinder und 83 Erwachsene. Die einzelnen Parameter (Alter, Größe, Gewicht, BMI, Hg-U1, Hg-B1, Hg-Hair, Hg-U2, Hg-U3 und Hg-B3) werden verglichen.

8.5.3.1 Vergleich von Alter, Größe, Gewicht und BMI

Alter

Alter	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	11,00	39,00
Min	7,0	20,0
10% Perc.	8,10	26,40
90% perc.	13,00	50,00
Maximum	13,0	67,0
Mittelwert	10,90	38,10
Standardabweichung	1,68	9,61

Tab. 3: Altersverteilung der Kinder und der Erwachsenen in Jahren

Größe

Größe	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	132,00	161,00
Min	121,0	141,0
10% Perc.	121,10	150,40
90% perc.	146,40	169,00
Maximum	147,0	174,0
Mittelwert	131,05	159,59
Standardabweichung	8,51	7,52

Tab. 4: Größenverteilung der Kinder und der Erwachsenen in cm

Gewicht

Gewicht	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	25,50	61,00
Min	21,0	43,0
10% Perc.	21,00	48,80
90% perc.	37,70	75,20
Maximum	39,0	93,0
Mittelwert	27,05	61,76
Standardabweichung	5,93	10,35

Tab. 5: Gewichtsverteilung der Kinder und der Erwachsenen in kg

BMI

BMI	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	15,15	23,53
Min	13,4	18,1
10% Perc.	13,89	20,05
90% perc.	18,00	28,84
Maximum	19,5	37,5
Mittelwert	15,56	24,26
Standardabweichung	1,64	3,83

Tab. 6: BMI-Verteilung bei den Kindern und Erwachsenen in kg/m²

Erwartungsgemäß unterscheiden sich die Kinder von den Erwachsenen in Alter, Gewicht, und Größe. Sie unterscheiden sich auch signifikant im BMI (Kinder Median 15,15/Erwachsene Median 23,53).

8.5.3.2 Vergleich der Quecksilberkonzentration in den Biomonitoren vor DMPS-Gabe; Einordnung nach HBM und BAT

Hg-U1

Hg-U1	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	18,39	15,52
Min	1,4	1,3
10% Perc.	2,13	1,64
90% perc.	72,43	70,29
Maximum	97,3	388,4
Mittelwert	28,27	31,5
Standardabweichung	28,18	56,25

Tab. 7: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin bei den Kindern und Erwachsenen in µg/g crea vor DMPS-Gabe

Hg-B1

Hg-B1	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	13,95	15,50
Min	6,2	3,0
10% Perc.	6,52	5,73
90% perc.	27,59	41,00
Maximum	40,4	110,0
Mittelwert	15,89	21,01
Standardabweichung	8,90	17,44

Tab. 8: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Blut bei den Kindern und Erwachsenen in µg/L vor DMPS-Gabe

Hg-Hair

Hg-Hair	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	3,06	4,11
Min	1,0	1,0
10% Perc.	1,18	1,74
90% perc.	9,20	16,15
Maximum	14,2	42,2
Mittelwert	4,31	6,69
Standardabweichung	3,38	7,30

Tab. 9: Vergleich der Quecksilberkonzentration der Haare vor DMPS-Gabe, bei den Kindern und Erwachsenen in µg/g

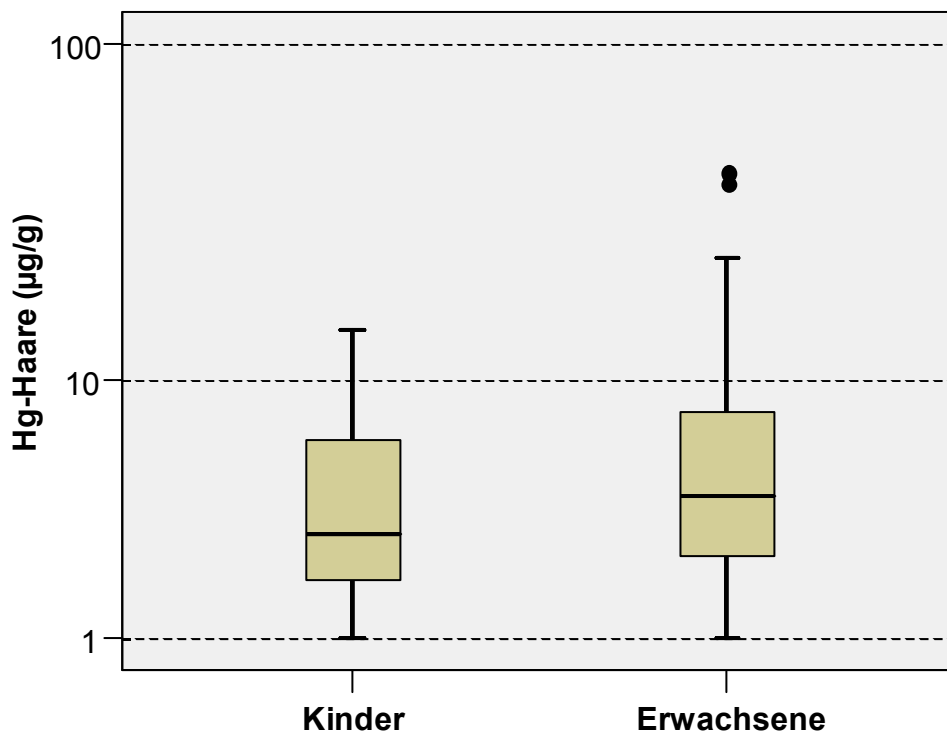


Abb. 6: Darstellung der Quecksilberkonzentration der Haare vor DMPS-Gabe, bei den Kindern und Erwachsenen in $\mu\text{g/g}$

Bezüglich der Ausgangswerte der Hg-Konzentrationen (U1, B1, Hair) unterscheiden sich die Kinder und die Erwachsenen nicht signifikant.

In der internationalen Literatur werden nur wenige Grenzwerte für eine Belastung mit Quecksilber angegeben. Empfehlungen für Belastungen mit metallischem Quecksilberdampf und anorganischen Quecksilberverbindungen fehlen fast völlig. Die Arbeiten befassen sich ganz überwiegend mit der Belastung mit organischem Quecksilber durch Verzehr von kontaminiertem Fisch, wie die Quecksilberbelastung auf den Seychellen (Davidson 1998) oder der Amazonasbevölkerung (Grandjean 1999) zeigen. Um die Ausgangswerte, die eine Mischbelastung aus metallischem, anorganischem und organischen Quecksilber darstellen, einzuordnen, wurden als Grenzwerte der HBM und der BAT-Wert verwendet.

Der HBM (Humane-Biomonitoring)-Wert entstand aus toxikologischen Überlegungen. Der HBM I-Wert wurde als Testwert festgelegt. Personen mit über diesem Wert liegenden Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin sollten untersucht und entsprechend die Ursache dafür ausgeschaltet werden. Nach Meinung der Kommission

bedeutet dieser Wert jedoch keine Gesundheitsgefährdung. Der HBM II-Wert dagegen stellt eine Indikation für ein therapeutisches Eingreifen dar. Ab diesen Quecksilberwerten in Blut und Urin können gesundheitliche Schäden nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Therapie besteht zum einen darin, die Ursache der Vergiftung zu erkennen und zu reduzieren bzw. zu eliminieren, zum anderen muß eine klinische Untersuchung auf Symptome einer Quecksilbervergiftung und ggf. eine medikamentöse Therapie erfolgen. Der BAT (Biologischer Arbeitsstofftoleranz)-wert ist ein anderer toxikologisch relevanter Grenzwert für die beruflich bedingte Quecksilberbelastung (BAT, Deutsche Forschungsgemeinschaft 1999). Nachteil der BAT-Werte ist, dass sie nur für gesunde Arbeiter unter bestimmten definierten Kriterien und arbeitsmedizinischer Kontrolle gelten. Die berufliche Tätigkeit muß bei Überschreiten des BAT-Werts sofort gestoppt werden. Somit ist dieser Wert nicht auf die Gesamtpopulation anwendbar. Dies gilt vor allem für Risikogruppen, die einer Dauerquecksilberexposition ausgesetzt sind. Genau diese sind aber in Mount Diwata oft zu finden. Trotzdem wurden die BAT-Werte zur Veranschaulichung der teilweise sehr hohen Quecksilberwerte in der philippinischen Bevölkerung in dieser Studie verwendet. Einen Überblick über die einzelnen Grenzwerte (HBM, BAT) gibt die folgende Tabelle.

	Hg-Blut (µg/l)	Hg-Urin (µg/l)	Hg-Urin (µg/g Crea)	Hg-Haare (µg/g)
HBM I	5	7	5	
HBM II	15	25	20	analog 5
BAT met./anorg.	25	100		
BAT org.	100			

Tab. 10: Toxikologisch relevante Grenzwerte für Quecksilber in Blut, Urin und Haaren (HBM = Human Bio-Monitoring, BAT met./anorg.= Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert für metallisches und anorganisches Quecksilber, BAT org.= Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert für organisches Quecksilber)

Wenn man die Ausgangswerte der Kinder und der Erwachsenen nach den HBM-Werten einordnet, ergibt sich folgende Kreuztabelle.

	< HBM I	HBM I – HBM II	> HBM II
Kinder	0	11	9
EW	3	37	43

Tab.11: Einteilung der Ausgangsquecksilberbelastung des Untersuchungskollektivs nach HBM

Bei den 43 Erwachsenen, bei denen der Ausgangsquecksilberwert größer als der HBM II war, lagen 27 über dem BAT-Wert, d. h. 26 % aller Fälle. Von den 9 Kindern, bei denen der Ausgangswert größer als der HBM II war, waren 3 über dem BAT-Wert, d. h. 15 % aller Fälle. Dies zeigt, dass das untersuchte Kollektiv hoch belastet war.

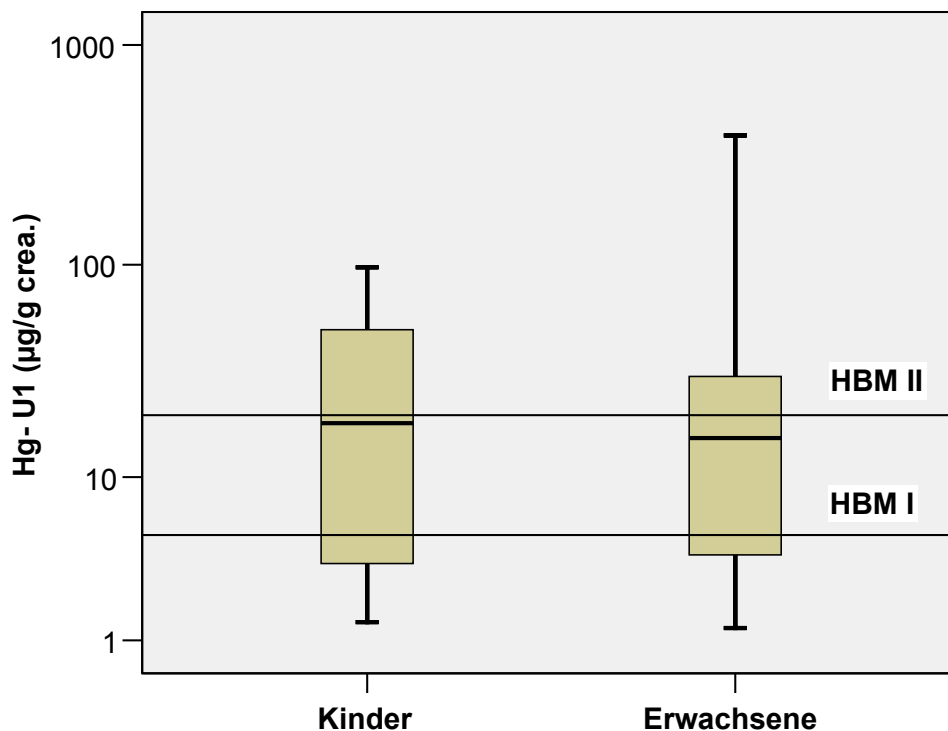


Abb. 7: Darstellung der Ausgangsquecksilberkonzentration vom Urin der Kinder und Erwachsenen durch Boxplots in logarithmischer Form mit Angabe der Mediane (dicke schwarze Linie); dünne Linien entsprechen den toxikologischen Grenzwerten HBM I und HBM II

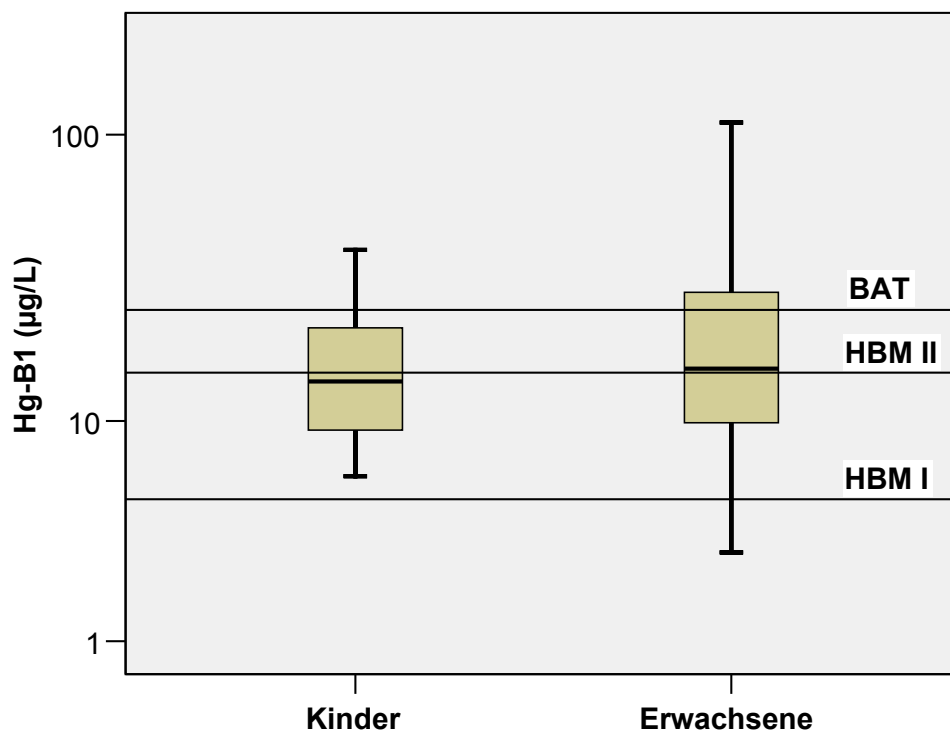


Abb. 8: Darstellung der Ausgangsquecksilberkonzentration vom Blut der Kinder und Erwachsenen durch Boxplots mit Angabe der Mediane (dicke schwarze Linie); dünne Linien entsprechen den toxikologischen Grenzwerten HBM I, HBM II und BAT

8.5.3.3 Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin und Erhöhung der Quecksiberausscheidung 2-3 h nach Einnahme von DMPS

Hg-U2

Hg-U2	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	295,55	107,56
Min	8,2	2,3
10% Perc.	38,49	15,75
90% perc.	2161,9	1956,20
Maximum	2578,8	9244,4
Mittelwert	588,84	564,60
Standardabweichung	737,41	1308,13

Tab. 12: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin 2-3 h nach DMPS-Gabe; bei den Kindern und Erwachsenen in $\mu\text{g/g}$ crea.

Bei U2 liegen die Kinder (Median 295,55) signifikant höher als die Erwachsenen (Median 107,56).

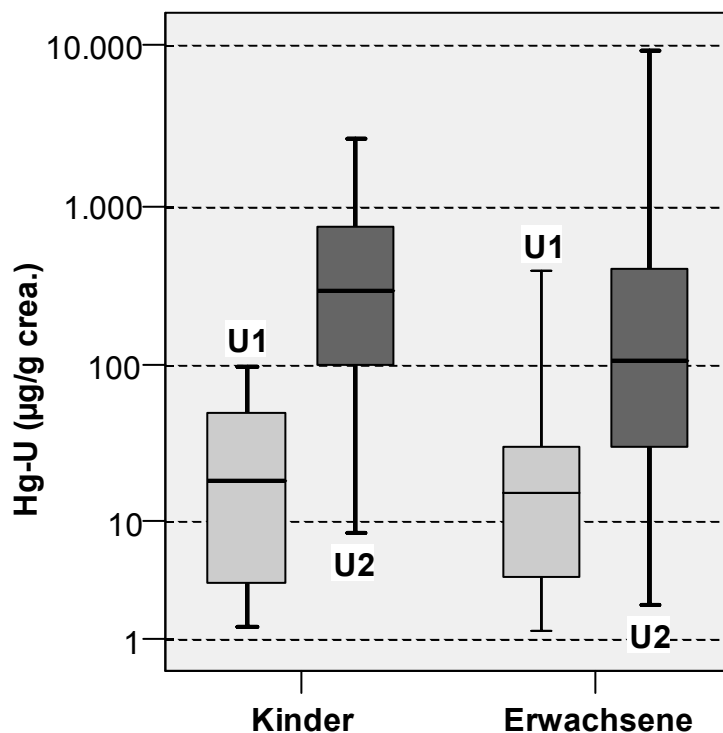


Abb. 9: Darstellung der Quecksilberkonzentrationen im Urin vor DMPS-Gabe und 2-3 h nach DMPS-Gabe bei den Kindern und Erwachsenen durch Boxplots mit Angabe der Mediane (dicke schwarze Linie) in logarithmischer Form

F (Hg-U2/Hg-U1)	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	19,27	11,37
Min	2,0	0,5
10 % Perc.	3,38	1,66
90 % perc.	76,90	36,05
Maximum	80,3	86,0
Mittelwert	27,52	15,72
Standardabweichung	23,46	14,87

Tab. 13: Faktor Hg-U2/Hg-U1 (Erhöhung der Quecksilberausscheidung 2-3 h nach DMPS-Gabe, jeweils berechnet auf g crea), Vergleich Kinder und Erwachsene

Errechnet man den Faktor U2/U1, um den sich die Hg-Ausscheidung durch DMPS erhöht, so ist dieser bei den Kindern (Median 19,27) ebenfalls signifikant höher als bei den Erwachsenen (Median 11,37).

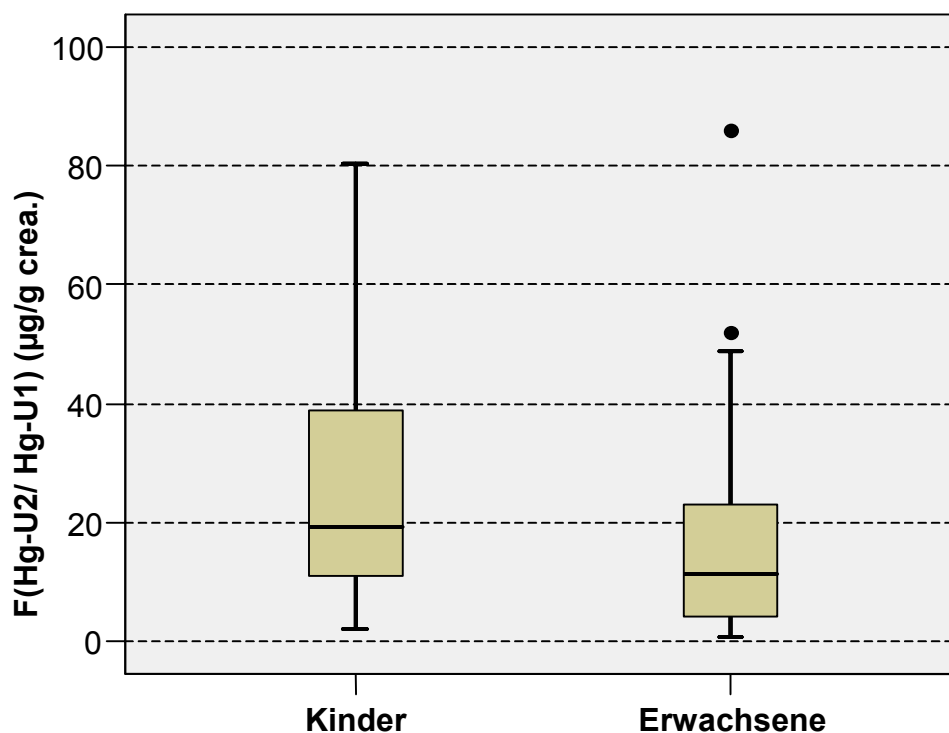


Abb. 10: Darstellung der Erhöhung der Quecksilberausscheidung 2-3 h nach DMPS-Gabe bei den Kindern und Erwachsenen durch Boxplots mit Angabe der Mediane (dicke schwarze Linie)

Allerdings unterscheiden sich die Kinder von den Erwachsenen auch signifikant im Verhältnis der Geschlechter (siehe Tabelle). Bei den Kindern ist das Verhältnis mit 9 Mädchen und 11 Jungen fast gleich. Das Erwachsenenkollektiv beinhaltet im Vergleich zu den Frauen mehr als dreimal so viele Männer (20/63).

	weiblich	männlich
Kinder	9	11
Erwachsene	20	63

Tab. 14: Geschlechterverhältnis bei den Kindern und Erwachsenen

Es war daher zu prüfen, ob die stärkere Erhöhung der Hg-Ausscheidung von Kindern gegenüber Erwachsenen durch DMPS nicht auf die unterschiedliche Geschlechtsverteilung von Kindern und Erwachsenen zurückzuführen ist.

Hg-U1	Mädchen	Jungen
Fallzahl	11	9
Median	26,66	16,55
Min	1,4	2,4
10% Perc.	1,42	2,43
90% perc.	-	88,29
Maximum	73,6	97,3
Mittelwert	27,64	28,79
Standardabweichung	27,43	30,10

Tab.15: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin vor DMPS-Gabe, bei den Mädchen und Jungen in $\mu\text{g/g}$ crea.

Hg-U2	Mädchen	Jungen
Fallzahl	11	9
Median	403,59	255,21
Min	8,2	41,0
10% Perc.	8,24	61,02
90% perc.	-	1940,67
Maximum	2578,8	2232,6
Mittelwert	725,80	476,77
Standardabweichung	880,09	618,72

Tab. 16: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin 2-3 h nach DMPS-Gabe, bei den Mädchen und Jungen in $\mu\text{g/g}$ crea.

F (Hg-U2/Hg-U1)	Mädchen	Jungen
Fallzahl	11	9
Median	26,76	15,58
Min	2,9	2,0
10% Perc.	2,90	3,17
90% perc.	-	80,08
Maximum	50,7	80,3
Mittelwert	24,88	29,69
Standardabweichung	16,25	28,69

Tab. 17: Vergleich der Erhöhung der Quecksilberausscheidung 2-3h nach DMPS-Gabe, bei den Mädchen und Jungen

Die Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen in Hg-U1 und Hg-U2 sind statistisch nicht signifikant. Gleiches gilt für den Faktor (Hg-U2/ Hg-U1). Hierbei sind allerdings die relativ geringen Fallzahlen (11/9) zu berücksichtigen.

Hg-U1	Frauen	Männer
Fallzahl	20	63
Median	13,09	15,59
Min	1,4	1,3
10% Perc.	1,54	1,64
90% perc.	46,10	94,63
Maximum	62,1	388,4
Mittelwert	18,17	35,74
Standardabweichung	16,67	63,44

Tab. 18: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin vor DMPS-Gabe, bei den Frauen und Männern in µg/g crea.

Hg-U2	Frauen	Männer
Fallzahl	20	63
Median	70,95	135,92
Min	10,5	2,3
10% Perc.	15,68	13,85
90% perc.	1.706,37	2102,55
Maximum	2461,5	9244,4
Mittelwert	396,72	617,89
Standardabweichung	664,34	1454,64

Tab. 19: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin 2-3h nach DMPS-Gabe, bei den Frauen und Männern in µg/g crea.

Auch bei den Erwachsenen unterscheiden sich Männer und Frauen statistisch signifikant weder in U1 (Median 15,59/13,09), noch in U2 (Median 135,92/70,95).

F (Hg-U2/Hg-U1)	Frauen	Männer
Fallzahl	20	63
Median	16,93	10,03
Min	0,5	0,8
10% Perc.	0,77	1,84
90% perc.	39,41	32,14
Maximum	40,7	86,0
Mittelwert	17,30	15,21
Standardabweichung	13,47	15,35

Tab. 20: Vergleich der Erhöhung der Quecksilberausscheidung 2-3 h nach DMPS-Gabe, bei den Frauen und Männern

Auch der Faktor U2/U1 unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Die unterschiedliche Geschlechterverteilung von Erwachsenen (63 männlich/20 weiblich) und Kindern (11/9) erklärt daher die stärkere Erhöhung der Ausscheidung durch DMPS bei den Kindern nicht.

Es war weiter zu berücksichtigen, dass die Kinder ein geringeres Gewicht in kg als die Erwachsenen hatten. DMPS wurde bei den Erwachsenen in Kapselform unabhängig vom Körpergewicht verabreicht (200 mg), während bei den Kindern versucht wurde, die Dosis in etwa dem Körpergewicht anzupassen (5 mg/kg KG). Dies war wegen der Nicht-Teilbarkeit der Kapseln nur sehr bedingt möglich. Im Mittel lag die Dosierung bei den Erwachsenen bei 3,3 mg/kg KG. Weder bei den Erwachsenen (n = 83) noch bei den Kindern (n= 20) war der Anstiegsfaktor F abhängig von Alter ($r_o = + 0,13$), Gewicht ($r_o = - 0,12$), Größe ($r_o = -0,14$) oder bmi ($r_o = - 0,2$) (Spearman Rangkorrelation).

Und damit zumindest bei den Erwachsenen auch nicht von der Dosierung, die unabhängig vom Körpergewicht erfolgt ist.

Darüber hinaus ist der Anstiegsfaktor F weder bei den Erwachsenen ($r_o = + 0,05$, $p > 0,05$) noch bei den Kindern ($r_o = - 0,32$, $p > 0,05$.) abhängig vom Ausgangswert Hg-U1.

Dies bedeutet, dass sich die höhere Ausscheidung bei den Kindern weder durch ein unterschiedliches Geschlechtsverhältnis, noch durch die im Mittel höhere Dosierung

des DMPS erklärt. Es ist daher davon auszugehen, dass Kinder besser auf DMPS ausscheiden als Erwachsene.

Auffällig sind die großen individuellen Unterschiede des Faktors F (Hg-U2/Hg-U1), Werte von unter 1 bis 86. Besonders bemerkenswert waren 7 "non-responder" ($F < 1,5$). Dies waren ausschließlich Erwachsene (3 Frauen, 4 Männer). Die Compliance war gesichert, da das DMPS unter Aufsicht eingenommen worden war. Diese Gruppe der "Non-responder" unterschied sich von den übrigen Erwachsenen nicht signifikant in Alter (Median 29,00/39,00), Gewicht (Median 56,00/61,00), Größe (Median 155,00/162,00) und Hg-U1 (Median 18,63/14,58). Erwartungsgemäß bestand ein großer Unterschied in Hg-U2, der Quecksilberkonzentration im Urin 2-3h nach der ersten DMPS-Verabreichung (Median 19,50/147,94). Eine Erklärung für dieses Verhalten konnte somit nicht gefunden werden.

8.5.3.4 Vergleich der Quecksilberkonzentration in Blut und Urin nach 14-tägiger DMPS-Therapie; Vergleich zu Ausgangswerten

Hg-U3

Hg-U3	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	25,76	23,19
Min	2,4	0,9
10% Perc.	2,63	2,44
90% perc.	211,31	196,17
Maximum	252,9	681,5
Mittelwert	49,38	63,11
Standardabweichung	70,46	100,40

Tab. 21: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Urin nach 14tägiger DMPS-Gabe, bei den Kindern und Erwachsenen in $\mu\text{g/g crea}$.

Hg-B3

Hg-B3	Kinder	EW
Fallzahl	20	83
Median	11,70	12,40
Min	5,8	3,0
10% Perc.	6,29	4,69
90% perc.	26,07	43,06
Maximum	31,7	74,0
Mittelwert	14,65	19,28
Standardabweichung	7,73	15,97

Tab. 22: Vergleich der Quecksilberkonzentration im Blut nach 14tägiger DMPS-Gabe, bei den Kindern und Erwachsenen in µg/L

Bezüglich der Hg-Konzentrationen (U3, B3) unterscheiden sich die Kinder von den Erwachsenen bei Therapieende nicht signifikant.

Nach 14 Tagen Therapie sank die Hg-Blutkonzentration bei den Erwachsenen von Hg-B1 15,50 auf Hg-B3 12,40 (Median) signifikant ab. Hg-U3 war hingegen signifikant höher als Hg-U1 (Median 23,19/15,52). Dies zeigt, dass nach 14tägiger DMPS-Gabe noch immer eine erhöhte Ausscheidung vorliegt. Somit ist die Therapiedauer von 14 Tagen zu kurz gewählt.

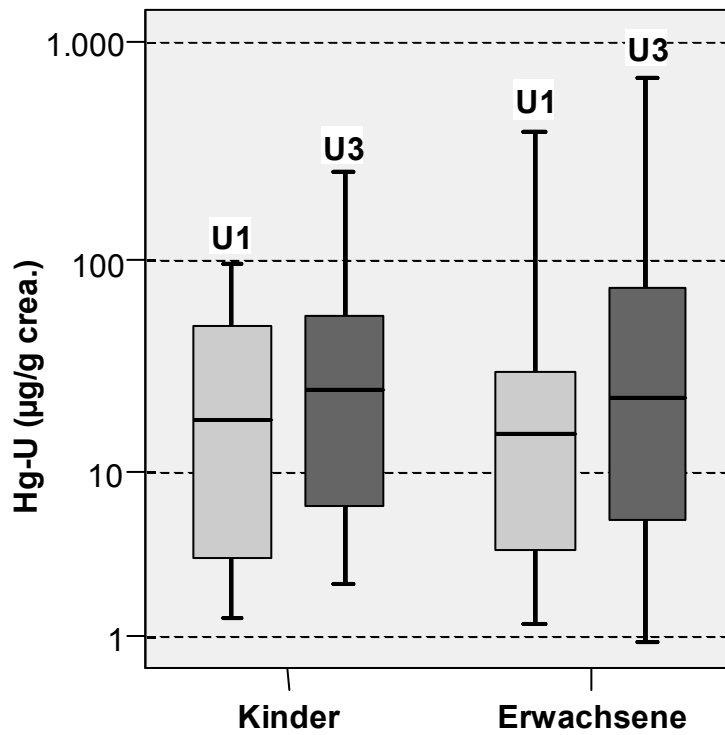


Abb. 11: Darstellung der Quecksilberkonzentrationen im Urin vor DMPS-Gabe und nach 14-tägiger DMPS-Gabe bei den Kindern und Erwachsenen durch Boxplots in logarithmischer Form mit Angabe der Mediane (dicke schwarze Linie).

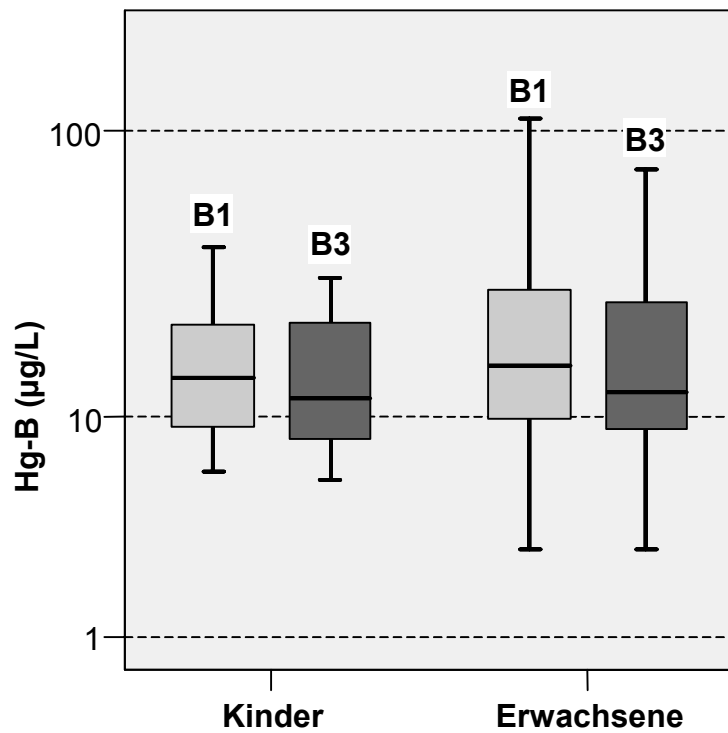


Abb. 12: Darstellung der Quecksilberkonzentrationen im Blut vor DMPS-Gabe und nach 14-tägiger DMPS-Gabe bei den Kindern und Erwachsenen durch Boxplots in logarithmischer Form mit Angabe der Mediane (dicke schwarze Linie).

Weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen war die Änderung von $F_{U3/U1}$ abhängig vom Ausgangswert U_1 . Auch der Faktor $B3/B1$ war nicht abhängig vom Ausgangswert B_1 .

9. Zusammenfassung

Auf den Philippinen wird Gold nicht-industriell mit der Amalgamierungstechnik gewonnen, das meiste davon in der Region um den Mt. Diwata auf der Insel Mindanao. 1999 wurde von der UNIDO (United Nations Industrial Development Organization) ein Projekt finanziert, um die hierdurch erhöhte Belastung der Bevölkerung durch Quecksilber (Hg) und das Ausmaß möglicher Gesundheitsschäden einzuschätzen. Hierzu wurden 323 Freiwillige aus der belasteten Region und einer Kontrollgruppe aus Davao anamnestisch und klinisch-neurologisch untersucht. 128 dieser Personen wurden als chronisch quecksilbervergiftet eingestuft.

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob und in welchem Umfang das Medikament DMPS in der Lage ist, bei diesen Probanden Hg vermehrt auszuscheiden. Da nur wenige vergleichbare Berichte über die Dauer einer solchen Behandlung vorliegen, wurde diese mit 14 Tagen willkürlich gewählt. Die Medikation erfolgte unter Beobachtung. Jeder Erwachsene nahm 14 Tage lang zweimal täglich 2 Kapseln à 100 mg DMPS ein, bei den Kindern galt die Dosis 5 mg pro kg Körpergewicht.

Vor der DMPS-Behandlung wurden von jedem Probanden 10 ml Spontanurin (U1), 10 ml EDTA-Blut (B1) und eine Haarprobe entnommen. 2 - 3 h nach der ersten DMPS-Einnahme wurde eine weitere Urinprobe entnommen (U2). Nach 14 Tagen Behandlungsdauer wurden nach der letzten DMPS-Dosis von jedem Probanden erneut eine Blut- und Urinprobe (B3/U3) entnommen. Die Hg-Konzentrationen in den einzelnen Biomonitoringproben wurden mit Hilfe der AAS (Atomabsorptionsspektrometrie) nach der sog. Kaltdampfmethode bestimmt. Um die Hg-Konzentrationen im Urin besser vergleichen zu können, wurden sie auf die Kreatininwerte bezogen.

103 Probanden führten die Therapie regelmäßig durch, 74 Männer und 29 Frauen. Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen unterteilt: 20 Kinder im Alter von 7 - 13 Jahren und 83 Erwachsene im Alter von 20 - 67 Jahren.

Bei den Ausgangs-Hg-Konzentrationen unterscheiden sich die Kinder (Hg-U1: 18,4 µg/g crea., Hg-B1: 14,0 µg/L; Hg-Hair: 3,1 µg/g) von den Erwachsenen (15,5; 15,5; 4,1) nicht signifikant. Um diese Ausgangswerte nach Hg-Belastung einzuordnen, wurden die Grenzwerte HBM (Human-Biomonitoring) und BAT (Biologische Arbeitsstofftoleranz) verwendet. Bei 43 Erwachsenen war der Ausgangs-Hg-Wert höher als der HBMI, 27 davon lagen sogar über dem BAT-Wert. Bei den Kindern war bei 9 von 20 der Ausgangswert höher als der HBMI, 3 davon lagen über dem BAT-Wert. Dies zeigt, dass das untersuchte Kollektiv hoch belastet war. Wenn man die Hg-

Konzentration im Urin 2 - 3 h nach der ersten DMPS-Gabe (Hg-U2) vergleicht, liegen die Kinder (Median 2296) signifikant höher als die Erwachsenen (Median 108). Auch der Faktor Hg U2/Hg-U1, um den sich die Hg-Ausscheidung durch DMPS erhöht, ist bei den Kindern (Median 19,3) signifikant höher als bei den Erwachsenen (Median 11,4). Da das Geschlechterverhältnis bei den Kindern (9 Mädchen/11 Jungen) im Gegensatz zu den Erwachsenen (20 Frauen/63 Männer) annähernd gleich ist, wurde geprüft, ob die stärkere Hg-Ausscheidung nach DMPS bei den Kindern auf den höheren Anteil an Mädchen zurückzuführen ist. Dazu wurden Hg-U1, Hg-U2 und der Faktor Hg-U2/Hg-U1 geschlechtsspezifisch verglichen. Die stärkere Hg-Ausscheidung war nicht geschlechtsabhängig. Auch bei den Erwachsenen zeigte sich, dass sich Männer und Frauen weder in U1, noch in U2, noch im Faktor HgU2/HgU1 signifikant unterschieden. Weder bei den Erwachsenen noch bei den Kindern war der Faktor Hg U2/Hg-U1, um den sich die Hg-Ausscheidung durch DMPS erhöht, abhängig vom Alter, Gewicht, Größe oder BMI. Auch zeigte sich, dass der Anstiegsfaktor Hg-U2/Hg-U1 bei den Erwachsenen und Kindern nicht abhängig ist vom Ausgangswert Hg-U1. Es ist daher davon auszugehen, dass Kinder besser auf DMPS ausscheiden als Erwachsene. Die Werte F, um die sich die Hg-Ausscheidung durch DMPS erhöht variieren individuell stark (< 1 bis 86); u.a. gab es 7 „non-responder“ (F <1,5), ausschließlich Erwachsene. Eine Erklärung für dieses Verhalten konnte nicht gefunden werden. Sie unterscheiden sich von den übrigen Erwachsenen nicht in Alter, Gewicht, Größe oder Hg-U1.

Nach 14 Tagen Therapie sank die Hg-Blutkonzentration bei den Erwachsenen von Hg-B1 15,5 auf Hg-B3 12,4 (Median) signifikant ab. Hg-U3 war hingegen immer noch signifikant höher als Hg-U1 (Median 23,2/15,5). Dies zeigt, dass nach 14-tägiger DMPS-Gabe noch eine erhöhte Ausscheidung vorliegt. Die Therapiedauer von 14 Tagen ist somit zu kurz gewählt worden.

10. Literaturverzeichnis

A

Aaseth, J., Jacobsen, D., Andersen, O., Wickstrom, E.
Treatment of mercury and lead poisoning with dimercaptosuccinic acid and sodium dimercaptopropanesulfonate: A review
Analyst. 120, S. 23 – 28 (1995)

Angle, C. R.
Childhood lead poisoning and its treatment
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32, S. 409 – 434 (1993)

Angle, C. R.
Organ-specific therapeutic intervention, in: Organ Specific Metal Toxicology
Academic Press, San Diego 1995, S. 71 - 110

Aposhian, H. V.
Biological chelation: 2,3-dimercapto-propanesulfonic acid and meso-dimercaptosuccinic acid
Adv. Enzyme Regul. 20, S. 301 – 319 (1982)

Aposhian, H. V.
DMSA and DMPS – water soluble antidotes for heavy metal poisoning
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23, S. 193 – 215 (1983)

Aposhian, H. V., Maiorino, R. M., Gonzales-Ramirez, D., Zuniga-Charles, M., Xu, Z., Hurlbut, K. M., Junco-Munoz, P., Dart, R. C., Aposhian, M. M.
Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents
Toxicology 97 (1-3), S. 23 – 38 (1995)

Arnold, B.
Eigenschaften und Einsatzgebiete des Chelatbildners Dimercaptopropan-sulfonsäure (DMPS)
Z. Umweltmedizin 5 (1), S. 38 – 41 (1997)

Aschner, M., Aschner, J. L.
Mercury neurotoxicity: mechanisms of blood-brain barrier transport
Neurosci. Biobehav. Rev., 14 (2), 169 (1990)

B

Bakir, F., et al.
Methylmercury poisoning in Iraq
Science 181, S. 230 – 241 (1973)

Barregard, L., Sallsten, G., Schutz, A., Attewell, R., Skerfving S., Jarvholm, B.
Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure
Arch. environ. Health, 47 (3), 176 (1992)

Berglund, A.

Estimation by a 24-hour study of daily dose of intra-oral mercury vapor inhaled after release from dental amalgam

J. dent. Res., 69 (10), S.1646 – 1651 (1990)

Berlin, M.

Mercury, in: Friberg, L., Nordberg, G. F., Vouk, V. B. (Hrsg.): Handbook on the Toxicology of Metals, Vol. II: Specific Metals

2. Ed., Elsevier, Amsterdam 1986, S. 387 - 445

BGA (Bundesgesundheitsamt)

Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien des Bundesgesundheitsamtes

Bundesgesundheitsbl. 34, S. 226 (1991)

Bidstrup, P. L.

Clinical Symptoms of Mercury Poisoning in Man

Biochem. J., 130, 59 (1972)

Bleul, G.

Anleitung zur Ausleitung- oder: Sinn und Unsinn von Drainagemitteln, potenzierten Giften und standardisierter Begleittherapie

Allg. Homöopath. Z. 241 (5), S. 188 – 197 (1996)

Böse-O'Reilly, S., Drasch, G., Beinhoff, C., Maydl, S., Vosko, M., Roider, G., Dzaja D.

The Mt. Diwata Study on the Philippines 2000 – treatment of mercury intoxicated inhabitants of a gold mining area with DMPS (2,3-Dimercapto-1-propane-sulfonic acid, Dimaval®). Sci Tot Environm 707, S. 71-82 (2003)

Breuer, H.

Dtv-Atlas zur Chemie, Band 1, Allgemeine und Anorganische Chemie

6.Aufl., Taschenbuch Verlag, München 1992, S. 213

Bulman, R. A.

The chemistry of chelating agents in medical sciences

Structure and Bonding 67, S. 91 – 141 (1987)

Burg, R. von, Greenwood, M. R.

Mercury, in: Merian, E. (Hrsg.): Metals and Their Compounds in the Environment

VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1991, S. 1045 – 1088

C

Cherian, M. G., Hursh, J. B., Clarkson, T. W., Allen, J.

Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor

Arch. environ. Health, 33, 109 (1978)

Choi, B. H., et al
Abnormal neuronal migration, deranged cerebral cortical organisation and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain: a mayor effekt of methylmercury poisoning in uterus
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 37 (6), S. 691 – 733 (1987)

Clarkson, T. W.
Mercury poisoning, in: Brown, S. S. (Hrsg.): Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals
Elsevier/ North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1977, S. 189 – 200

Clarkson, T. W., Fridberg, L., Hursh, J. B., Nylander, M.
The prediction of intake of mercury vapor from amalgams, in: Clarkson, T. W., Fridberg, L., Nordberg, G. F., Sager, P. R. (Hrsg.): Biological Monitoring of Toxic Metals
Plenum Press, New York London 1988 a, S . 247 – 264

Clarkson, T. W., Hursh, J. B., Sager, P. R., Syversen, T. L. M.
Mercury, in: Clarkson, T. W., Fridberg, L., Nordberg, G. F., Sager, P. R. (Hrsg.): Biological Monitoring of Toxic Metals
Plenum Press, New York London 1988 b, S. 199 – 246

Clarkson, T. W., Magos, L., Greenwood, M. R.
The transport of elemental mercury into fetal tissues
Biol. Neonate 21, S. 239 – 244 (1972)

Curle, D. C., Ray, M., Persand, T. V. N
Methylmercury toxicity: in vivo evaluation of teratogenesis and cytogenic changes
Anat. Anz. (Jena) 153, S. 69 – 82 (1983)

D

Dauderer, M.
Umweltgifte und Krebs
Erfahrungsheilkunde (3), S. 196 – 201 (1992)

Davidson, P. W., Myers, G. J., Cox, C., Axtell, C.
Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment
J. Am. Med. Assoc. 280, S. 701 – 707 (1998)

Domingo, J. L.
Metal- induced developmental toxicity in mammals: A review
J. Toxicol. Environ. Health 42 (2), S. 123 – 141 (1994)

Drasch G., Böse-O'Reilly S., Beinhoff, C., Roeder, G., Maydl, S.
The Mt. Diwata study on the Philippines 1999 – assessing mercury intoxication of the population by small scale gold mining. Sci Tot Environm 267, S. 151-168 (2001)

Drasch, G., Schupp, I., Riedl, G., Günther, G.
Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschlichen Organen
Dtsch. Zahnärztl. Z., 47 (8), S. 490 – 496 (1992)

Drasch, G.
Mercury, in: Seiler, H. G., Sigel, A. und Sigel, H. (Hrsg.): Handbook on metals in clinical and analytical chemistry
Marcel Dekker, New York 1994, S. 479 – 493

Dunn, J. D., Clarkson, T. W., Magos, L.
Ethanol reveals novel mercury detoxification step in tissues
Science, 213, 1123 (1981 a)

Duxbury, A. J., Ead, R. D., McMurrough, S., Watts, D. C.
Allergy to mercury in dental amalgam
Br. Dent. J., 152, 47 (1982)

E

Elinder, C. G., Gerhardsson, L., Oberdoerster, G.
Biological Monitoring of Toxic Metals-Overview, in: Clarkson, T. W., Friberg, L., Nordberg, G. F., Sager, P. R. (Hrsg.): Biological Monitoring of Toxic Metals
Plenum Press, New York London 1988, S. 56-71

F

Fang, S. C.
Comparative study of uptake and tissue distribution of methylmercury in female rats by inhalation and oral routes of administration
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 24, S. 65 – 72 (1980)

Feer, E.
Die Feersche Krankheit, in: Pfaundler, M. von, Schloßmann A. (Hrsg.): Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 3
Vogel, Leipzig 1931, S. 528 – 538

Forth, W., Heuschler, D., Rummel, W., Starke, K.
Pharmakologie und Toxikologie
6. Aufl., BI Wissenschaftsverlag 1993

G

Gabard, B.
Distribution and excretion of the mercury chelating agent sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in the rat
Arch. Toxicol. 39 (4), S. 289 – 298 (1978)

Gerstner, H. B., Huff, J. E.
Clinical toxicology of mercury
J. Toxicol. environ. Health, 2, 491 (1977)

Glotzer, D. E.
The current role of 2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) in the management of childhood lead poisoning
Drug safety 9 (2), S. 85 – 92 (1993)

Gonzales-Ramirez, D., Narro-Juarez, A., Zuniga-Charles, M., Molina Recio, Y., Hurlbut, K. M., Dart, R. C., Aposhian, H. V.
DMPS (2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonate, Dimaval®) decreases the body burden of humans exposed to Mercurous Chloride
J. Pharmacol. Exp. Therap. 287, S. 8 – 12 (1998)

Gopinath, E., Kaaret, T. W., Bruice, T. C.
Mechanism of mercury(II)reductase and influence of ligation on the reduction of mercury(II) by a water soluble 1,5-dihydroflavin
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86 (9), S. 3041 – 3044 (1989)

Goyer, R. A., Cherian, M. G., Jones, M. M., Reigart, J. R.
Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposures to toxic metals
Environ. Health Perspect. 103 (11), S. 1048 – 1052 (1995)

Grandjean, P., White, R. F., Nielsen, A., Cleary, D., de Oliveira-Santos, E. C.
Methylmercury Neurotoxicity in amazonian children downstream from gold mining
Environ. Health. Perspect. 107, S. 587 – 591 (1999)

H

Halbach, S., Clarkson, T. W.
Enzymatic oxidation of mercury vapor by erythrocytes
Biochem. Biophys. Acta, 523 (2), 522 (1978)

Harada, M.
Minamata Disease, Chronology and Medical Report. Bulletin of the Constitutional Medicine
Kumamoto University Press, Japan 1976, S. 1 – 78, Zit. Nach Choi B. H. (1989)

Heintze, U., Edwardsson, S., Derand, T., Birkhed, D.
Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci in vitro
Scand. J. dent. Res., 91, 150 (1983)

Heuschler, D.
Wichtige Gifte und Vergiftungen, Aufgaben und Arbeitsweisen der Toxikologie
In: Forth, W., Heuschler, D., Rummel, W., Starke, K. : Pharmakologie und Toxikologie
6. Aufl., Wissenschaftsverlag Mannheim – Leipzig – Wien – Zürich 1992, S. 747 – 841

Holleman, A.F., Wiberg, E.
Wiberg, N. (Hrsg.): Lehrbuch der anorganischen Chemie
91. – 100. Aufl., de Gruyter, Berlin 1985, S. 1042 – 1054

Hopkins, S.
2, 3-Dimercaptopropane sodium sulphonate
Drugs of the Future 6 (2), S. 75 – 77 (1981)

Hruby, K., Donner, A.
2, 3-Dimercapto-1-propanesulphonate in heavy metal poisoning
Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 2 (5), S. 317 – 323 (1987)

Hursh, J. B., Clarkson, T. W., Cherian, M. G., Vostal, J. V., Mallic, R. V.
Clearance of mercury (¹⁹⁷Hg, ²⁰³Hg) vapor inhaled by human subjects
Arch. environ. Health, 31, 302 (1976)

Hursh, J. B., Clarkson, T. W., Miles, E. F., Goldsmith, L. A.
Percutaneous Absorption of Mercury Vapor by Man
Arch. environ. Health, 44 (2), 120 (1989)

Hursh, J. B., Greenwood, M. R., Clarkson, T. W., Allen, J., Demuth, S.
The effect of ethanol on the fate of mercury vapor inhaled by man
J. Pharmacol. Exp. Ther., 214, 520 (1980)

Hursh, J. B., Sichak, S. P., Clarkson, T. W.
In vitro oxidation of mercury by the blood
Pharmacol. Toxicol., 63, 266 (1988)

I

Iliash, T. I.
Treatment of alcoholic polyneuritis
Vrach. Delo. (9), S. 93 – 96 (1979)

J

Jones, M. M.
Chemistry of chelation : Chelating agent antagonists for toxic metals, in : Goyer, R. A.,
Cherian, M. G. (Hrsg.): Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 115, Toxicology
of Metals: Biochemical Aspects
Springer Verlag, Berlin 1994, S. 279 - 304

Jones, M. M., Basinger, M. A.
A hypothesis for the selection of chelate antidotes for toxic metals
Med. Hypotheses 9 (5), S. 445 – 453 (1982)

Jones, M. M., Pratt, T. H.
Therapeutic chelating agents
J. Chem. Educ. 53 (6), S. 342 – 347 (1976)

K

Kaiser, G., Tölg, G.

Mercury, in: Hutzinger, O. (Hrsg.): The Handbook of Environmental Chemistry, Bd. 3, Teil A, Anthropogenic Compounds
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1980, S. 1 – 58

Kazantzis, G., Lilly, L. J.

Mutagenic and carcinogenic effects of metals, in:

Friberg, L., Nordberg, G. F., Vouk, V. B. (Hrsg.): Handbook on the Toxicology of Metals, Vol I: General Aspects

2. Ed., Elsevier, Amsterdam 1986, S. 319 - 390

Kemper, F. H., Jekat, F. W., Bertram, H. P., Eckard, R.

In: Volans, G. N., Sims, J., Sullivan, F. M., Turner, P. (Hrsg.): Basic Science in Toxicology, Proceedings of the 5th International Congress of Toxicology, England 1989

Taylor & Francis Publishers Ltd, London 1990, S. 523 - 546

Kershaw, T. G., Clarkson, T. W., Dhahir, P. H.

The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man

Arch. environ. Health, 35 (1), 28 (1980)

Khayat, A., Dencker, L.

Interactions between selenium and mercury in mice: Marked retention in the lung after inhalation of metallic mercury

Chem. – Biol. Interactions 46, S. 283 – 298 (1983)

Klimova, L. K.

Pharmacology of the new antidote Unithiol

Farmakol. i Toksikol. 21 (3), S. 53 – 59 (1958)

Küttler, T.

Pharmakologie und Toxikologie

17. Aufl., Gustav Fischer Verlag 1996

L

Ludewig, R., Lohs, K.

Quecksilber, in: Ludewig, R. und Lohs, K. (Hrsg.): Akute Vergiftungen

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart – New York 1988, S. 390 - 393

Luganskii, N. I., Loboda, Y. I.

Umwandlung von Unithiol im Organismus

Farmakol. Toksikol. 23 (4), S. 349 – 355 (1960)

M

MacGregor, J. T., Clarkson, T. W.

Treatment of mercury poisoning, in: Friedmann, M. (Hrsg.): Protein-Metal interactions

Plenum Press, New York 1974, S. 490 - 495

- Magos, L., Halbach, S., Clarkson, T. W.
Role of catalase in the oxidation of mercury vapor
Biochem. Pharmacol., 27, 1373 (1978)
- Maiorino, R. M., Barry, T. J., Aposhian, H. V.
Determination and metabolism of dithiol-chelating agents: electrolytic and chemical reduction of oxidized dithiols in urine
Anal. Biochem. 160 (1), S. 217 – 226 (1987)
- Maiorino, R. M., Dart, R. C., Carter, D. E., Aposhian, H. V.
Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XII Metabolism and pharmacokinetics of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in humans
J. Pharmacol. Exp. Ther. 259 (2), S. 808-814 (1991)
- Maiorino, R. M., Xu, Z. F., Aposhian, H. V.
Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XVII in humans, sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate is bound to plasma albumin via mixed disulfide formation and is found in the urine as cyclic polymeric disulfides
J. Pharmacol. Exp. Ther. 277 (1), S. 375 – 384 (1996)
- Mant, T. G. K.
Clinical studies with dimercapto sulphonate in mercury poisoning
Human Toxicology 4, 346 (1985)
- McGown, E. L., Tillotson, J. A., Knudsen, J. J., Dumlao, C. R.
Biological behavior and metabolic fate of the BAL analogues DMSA and DMPS
Proc. West. Pharmacol. Soc. 27, S. 169 – 176 (1984)
- McLauchlan, G. A.
Acute mercury poisoning
Anaesthesia 46 (2), 110 (1991)
- Meisinger, V., Jahn, O.
AAS als Anwendungstechnik der Spurenanalytik bei medizinischer Routineuntersuchung
GIT Labor Medizin 10 (6), S. 265 – 268 (1987)
- Merian, E.
(Hrsg.), Metalle in der Umwelt – Verteilung, Analytik u. biologische Relevanz
Verlag Chemie, Weinheim 1986
- Metallstatistik
Metallgesellschaft AG (Hrsg.)
30., 38., 41., 45. – 78. Jg., Frankfurt a. M. 1929, 1937, 1953, 1958 – 1991
- Molin, M., Bergmann, B., Marklund, S. L., Schütz, A., Skerfving, S.
Mercury, selenium and glutathione peroxidase before and after amalgam removal in man
Acta Odontol. Scand., 48 (3), 189 (1990)
- Mortensen, M. E., Walson, P. D.
Chelation therapy for childhood lead poisoning
Clin. Pediatr. 32, S. 284 – 291 (1993)

N

Newton, D., Fry, F. A.

The retention and distribution of radioactive mercuric oxide following accidental inhalation

Ann. Occup. Hyg., 21, 21 (1978)

NN

Pharmazeutische Stoffliste

10. Aufl., ABDATA-Pharma-Daten-Service (1996)

NN

DMPS Mittel der Wahl bei der Diagnose von Schwermetallbelastungen

APIS (01) 16 (1994)

Nukhin, A. N., Ospanov, K. K., Vasilev, V. P., Garavin, V. Y.

Thermodynamics of lead (II) unithiol complexes in aqueous solution

Russ. J. Inorganic Chemistry 37 (5), S. 571 – 573 (1992)

O

Oberdisse, E., Hackenthal, E., Kuschinsky, K.

Pharmakologie und Toxikologie

Springer Verlag Berlin – Heidelberg – New York 1997

Ogawa, E., Tsuzuki, H., Yamazaki, Y.

Radioisotopes, 25, S. 21 – 26 (1976) zit. nach Merian, E.

Orlowski, J. P., Mercer, R. D.

Urine mercury levels in kawasaki disease pediatrics, 66 (4), 633 (1980)

P

Pagliuca, A., Mufti, G. J., Baldwin, D., Lestas, A. N., Wallis, R. M., Bellingham, A. J.

Lead poisoning: Clinical, biochemical, and haematological aspects of a recent outbreak

J. Clin. Pathol. 43 (4), S. 277 – 281 (1990)

Parr, W.

Process for producing of 2, 3-dimercaptopropan-1-sulfonic acid and its salts

US Patent 4382040 (1983)

Paternain, J. L., Folch, J., Bosque, M. A.

Zinc, copper and metallothionin content in mice treated with 2,3-dimercapto-1-propanesulfonate (DMPS) during embryogenesis

Rev. Toxicol. 10 (3), S. 146 – 150 (1993)

Patterson, J. E., Weissberg, B. G., Dennison, P. J.

Mercury in human breath from dental amalgams

Bull. Environ. Contam. Toxicol. 34, 459 (1985)

Peters, U.
Umweltmedizinische Diagnostik am Beispiel der Schwermetallbelastung
Biol. Med. (4), S. 172 – 176 (1996)

Peters, U., Schmidt, H., Huber, H.
Organbelastungen aufspüren ? Mit dem DMPS-Mobilisationstest kein Problem
Heilpraxis-Magazin (5) 40 (1996)

R

Rabenstein, D. L., Isaab, A. A.
A proton nuclear magnetic resonance study of the interaction of mercury with intact human erythrocytes
Biochim. Biophys. Acta 721, S. 374 – 384 (1982)

Raderecht, H. J.
Molekular biology in the interpretation of metabolic toxic mechanisms and possibilities for estimating the potential toxicity of metals, illustrated by the example of mercury and iron
Clin. Lab. 44 (1), S. 33 – 55 (1998)

Reuther, H., Wildenauer, D. B., Weger, N.
Interactions of the chelating agent 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate with red blood cells in vitro. II. Effects on metalloproteins
Chem. Biol. Interact. 42 (2), S. 179 – 194 (1982)

Römpps Chemie-Lexikon
Neumüller, O.-A. (Hrsg.): Römpps Chemie-Lexikon, Band 5
8.Aufl., Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1987

Rowland, I. R., Davies, M. J., Evans, J.G.
Tissue content of mercury in rats given methylmercuric chloride orally: influence of intestinal flora
Arch. environ. Health, 35, 155 (1980)

Rowland, I. R., Grasso, P., Davies, M. J.
The methylation of mercuric chloride by human intestinal bacteria
Experientia, Basel, 31 (9), 1064 (1975)

Rowland, I. R., Robinson, R. D., Doherty, R. A.
Effects of diet on mercury metabolism and excretion in mice given methylmercury: role of gut flora
Arch. environ. Health, 39, 401 (1984)

S

Schäfer, S. G.
Treatment of methylmercury poisoning by subchronic administration of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate (DMPS), 2nd Int. Symp. Chelating Agents in Pharmacology Toxicology and Therapeutics
Pilsen 1987

Schiele, R., Schaller, K. H.
Einsatz des Komplexbildners DMPS (Dimaval) zur Feststellung von Quecksilber-Speicherungen, in: Schuckmann, F., Schopper-Jochum, S. (Hrsg.): Berufskrankheiten, Krebserzeugende Arbeitsstoffe, Biological Monitoring, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e. V., 30. Jahrestagung
Gentner Verlag Stuttgart 1990, S. 379 - 382

Schleicher, P.
Schwermetalle schädigen das Immunsystem
Mineraloscope (1) 37 (1996)

Schleicher, W.
Untersuchungen zur Verteilung und Dekorporation von anorganischem Quecksilber, In-vivo-Versuche mit Ratten, in-vitro-Experimente mit Humanserum
Dissertation Universität Karlsruhe (1977)

Sherlock, J.C., Hislop, J., Newton, D., Topping, G., Whittle, K.
Elevation of mercury in human blood from controlled chronic ingestion of methylmercury in fish
Human. Toxicol., 3, 117 (1984)

Skakun, N. P., Moroz, G. S., Tsilyurik, I. T., Volkova, L. A., Oleinik, A. V., Kovalchuk, S. F., Kudin, I.T.
Excretory function of the liver with an allyl alcohol lesion and the antioxidant correction of the disorders
Farmakol. Toksikol. 50 (1), S. 100 – 103 (1987)

Stephan, W.
Pharmacokinetics of uroprotective sulfhydryl groups in urine of normal test persons after oral admission of Na-mercatoethanesulfonate (Uromitexan) and Na-dimercaptopropansulfonate (Dimaval)
Dissertation, Universität Bern 1989

Suzuki, T., Takemoto, T., Shishido, S., Kani, K.
Mercury in human amniotic fluid
Scand. J. Work. environ.Health 3 (1), S. 32 – 35 (1977)

Szinicz, L., Wiedemann, P., Häring, H., Weger, N.
Effects of repeated treatment with sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in beagle dogs
Arzneimittelforschung 33 (6), S. 818 – 821 (1983)

U

Umweltbundesamt
The European river Rhine, and balance of the use and fate of mercury in the Federal Republic of Germany. Information of the German Federal Minister on Protection of the Environment and Nature
Nr. 9, S. 375 – 378, Nr. 10, S. 433 (1988)

Usatenko, Y. I., Klimovich, E. A., Loshkarev, Y. M
Amperometric titration of mercury using a unithiol solution
Ukrainski Khimicheskii Zh. 27 (6), S. 823 – 827 (1961)

V

Verschaeve, L., Kirsch-Volders, M., Susanne, C., Groetenbriel, C., Haustermans, R.,
Lecomte, A., Roossels, D.
Genetic damage induced by occupationally low mercury exposure
Environ. Res., 12 (3), 306 (1976)

Vimy, M.J., Luft, A. J., Lorscheider, F. L.
Estimation of mercury body burden from dental amalgam: Computer simulation of a
metabolic compartmental model
J. dent. Res., 65 (12), 1415 (1986)

W

Watanabe, T., Shimada, T., Endo, A.
Effects of mercury compounds on ovulation and meiotic and mitotic chromosomes in
female golden hamsters
Teratology 25, S. 381 – 384 (1982)

Welz, B., Sperling, M.
Atomabsorptionsspektrometrie
4.Aufl., Wiley-VCH, Weinheim 1997

Wulf, H. C., Kromann, N., Kousgaard, N., Hansen, J. C., Niebuhr, E., Alboge, K.
Sister chromatid exchange (SCE) in Greenlandic Eskimos. Dose-response relationship
Between SCE and seal diet, smoking and blood cadmium and mercury concentrations
Sci. total Environ., 48, 81 (1986)

WHO

Environmental Health Criteria 1: Mercury
World Health Organisation, Geneva 1976

WHO

Environmental Health Criteria 86: Mercury- Environmental Aspects
World Health Organisation, Geneva 1989

WHO

Environmental Health Criteria 101: Methylmercury
World Health Organisation, Geneva 1990

WHO

Environmental Health Criteria 118: Inorganic Mercury
World Health Organisation, Geneva 1991

Wolf, H. U.
(Hrsg.), Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Band 3: Gifte
Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York, 1992

Z

Zabern, I. von, Nolte, R.
Activation of the alternative pathway of human complement by sulfhydryl compounds of
analytic and therapeutic use
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 84 (2), S. 178 – 184 (1987)

<

Zheng, W., Maiorino, R. M., Brendel, K., Aposhian, H. V.
Determination and metabolism of dithiol chelating agents, VII Biliary excretion of dithiols
and their interactions with cadmium and metallothionein
Fundam. Appl. Toxicol. 14 (3), S. 598 – 607 (1990)

Zinecker, S.
Praxisproblem Amalgam: 5-Jahres-Beobachtung bei über 1800 Patienten mit dem
chron. Bild einer Schwermetallvergiftung
Der Allgemeinarzt 17 (11), S. 1215 – 1221 (1995)

11. Danksagung

Für die Arbeitsmöglichkeiten am Institut für Rechtsmedizin in München möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Eisenmenger herzlichst bedanken.

Ausdrücklich möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Gustav Drasch für die Überlassung des Themas, seine umfassende Betreuung und Unterstützung und die vielen wertvollen Anregungen für diese Arbeit danken.

Sehr herzlich danke ich auch Frau Dr. Gabriele Roider für ihre tatkräftige Hilfe und die wertvollen Ratschläge.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Institutes für Rechtsmedizin, insbesondere den Teams der Toxikologie und der EDV-Abteilung, die mich bei der Durchführung der Untersuchungen und bei der Auswertung der Ergebnisse unterstützt haben.

Allen Beteiligten des Teams auf den Philippinen gilt mein Dank für die Beschaffung von Untersuchungsmaterial und der Hilfsbereitschaft .

Mein größter Dank aber geht an meine Eltern, Gertrud und Mario Dzaja, dafür, dass sie mir das alles ermöglicht haben.

12. Lebenslauf

Name: Daniela Adolph, geb. Dzaja

Geburtsdatum: 20.06.1973

Geburtsort: Essen

Eltern: Mario Dzaja
Gertrud Dzaja, geb. Winkelmann

Familienstand: verheiratet; eine Tochter, Ronja

Schulbildung: 1979 – 1981 Grundschule (Nadistr./München)
1981 – 1983 Grundschule (Gotzmannstr./München)
1983 – 1993 Karls gymnasium München-Pasing

Studium: 1994 – 2000 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2000 Approbation als Zahnärztin

Beruf: Nov.2000 – Feb.2001 Assistenz Zahnärztin in der Praxis Dr. Myrna Mai in München
Feb.2001 – Nov.2003 Assistenz Zahnärztin in der Praxis H. Michl, Dr. K. Vogl, Dr. J. Schön in München
Seit Dez. 2003 Niedergelassene Zahnärztin in der Gemeinschaftspraxis H. Michl, Dr. K. Vogl, Dr. J. Schön, D. Adolph (vorher D. Dzaja) in München

Berufliche Weiterbildung: 2002 Curriculum Parodontologie erfolgreich beendet
Seit 2002 regelmäßige Hospitation in Praxis Prof. Dr. Dr. Randzio in München
2005 Curriculum Implantologie erfolgreich beendet
Diverse Fortbildungen der Bayrischen Landes Zahnärztekammer und DGI

