

QUECKSILBER

- eine der schädlichsten Substanzen weltweit

Peter Jennrich

Facharzt für Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren

Direktor des International Board of Clinical Metal Toxicology
(Nichtregierungsorganisation)

Wissenschaftlicher Berater der Deutschen Ärztesgesellschaft für klinische Metalltoxikologie
(Nichtregierungsorganisation)

Im Auftrag von:

Greenpeace e. V.

Hongkongstraße 10

20457 Hamburg

WÜRZBURG, MAI 2015

Aufgrund seiner Giftigkeit und der Häufigkeit mit der Quecksilber in der Umwelt vorkommt, zählt das Schwermetall zu den drei schädlichsten Substanzen, mit denen ein Mensch im täglichen Leben in Kontakt kommt. Seine Giftigkeit beruht auf der Schädigung mehrerer lebenswichtiger biochemischer Reaktionen, die zu vielfältigen neurologischen, immunologischen, hormonellen und kardiovaskulären Beschwerden führen kann. Von besonderer Bedeutung für die Allgemeinbevölkerung ist die wiederholte Aufnahme geringer Quecksilbermengen, die die vorgegebenen Richtwerte noch nicht überschreiten. Diese für sich allein bewertet zunächst ungiftigen Mengen können jedoch bei chronischer Zufuhr zu Vergiftungserscheinungen führen. Grund dafür ist einerseits die lange Halbwertszeit im menschlichen Körper, die auf der Grundlage von Untersuchungen am Menschen mit deutlich über 20 Jahren berechnet wurde. Zum anderen erhöht sich die Giftigkeit von Quecksilber in Gegenwart anderer potentiell toxischer Metalle und Chemikalien. Diesen Substanzen ist der Mensch vielfach schon im Mutterleib ausgesetzt. Ein weiterer Aspekt, der Einfluss auf die Giftigkeit von Quecksilber hat, sind relativ häufig vorkommende Genvarianten, die bei bis zu 50 % der Bevölkerung zu finden sind. Da die individuelle Mehrfachbelastung mit Umweltschadstoffen und die individuellen genetischen Voraussetzungen nicht bekannt sind, ist es nahezu unmöglich, eine für alle Menschen mit Sicherheit tolerierbare wöchentliche Quecksilberaufnahme festzulegen, die auch nach Jahren der Exposition nicht zu Folgeschäden führt. Ein primäres Zielorgan der chronischen Quecksilbervergiftung ist das zentrale Nervensystem. Zu den Symptomen zählen neurologische und psychische Veränderungen wie Konzentrationsstörungen, verminderte Merkfähigkeit, Verlust des logischen Denkens, Depressionen, Angstzustände, Antriebsstörungen, starke Erregbarkeit und Gedächtnisverlust.

Der volkswirtschaftliche Schaden, der allein durch die Methylquecksilberbelastung von Neugeborenen in Europa entsteht, wird auf 8000 bis 9000 Millionen Euro jährlich geschätzt. Zur Langzeitexposition trägt die Belastung der Luft, des Wassers und des Bodens mit Quecksilber aus der Kohleverbrennung, der Erdgasförderung, der Verhüttung und Produktion von Eisen und Nichteisenmetallen und anderen anthropogenen Quellen wesentlich bei. Zusätzliche individuelle Risiken entstehen durch quecksilberhaltiges Zahnamalgam und durch Fischessen. Besondere Beachtung und Aufmerksamkeit muss neuen Technologien, wie dem sogenannten „Fracking“ gewidmet werden, die zur weiteren Quecksilberbelastung der Umwelt beitragen könnten. Bei der Bewertung der eventuell tolerierbaren Quecksilberexposition durch die Industrie, den Energiesektor oder die Medizin, muss berücksichtigt werden, dass die Quecksilberbelastung in der Umwelt kontinuierlich zunimmt. Da die Exposition aus natürlichen Quellen unvermeidbar ist, ist es umso wichtiger, die zusätzliche durch den Menschen bedingte Belastung, auf ein Minimum zu reduzieren und wenn möglich ganz zu unterbinden.

Medizinisch bedeutsame Möglichkeiten zur Diagnose, Behandlung und Vorbeugung von quecksilberbedingten Erkrankungen bestehen im Einsatz der Komplexbildner DMPS und DMSA. Diese haben ihren festen Platz in der Therapie akuter Quecksilbervergiftungen. Leider findet die Diagnose und Behandlung der wesentlich häufiger auftretenden chronischen Quecksilberbelastungen bei den Verantwortlichen im Gesundheitswesen zu wenig Beachtung und Anerkennung. Durch den Einsatz der Komplexbildner lässt sich die Akkumulation von Quecksilber im menschlichen Körper erheblich reduzieren. Dadurch kann die Toleranz für kaum vermeidbare Neubelastungen erhöht und potenziellen Folgekrankheiten vorgebeugt werden. Im Idealfall können so auch bereits bestehende gesundheitliche quecksilberbedingte Krankheiten ursächlich behandelt werden. Darin liegt ein großes Potenzial für die Volksgesundheit, das bisher noch viel zu wenig beachtet wird. Die Verantwortungsträger im Gesundheitswesen sollten den Betroffenen den Zugang zu einer geeigneten Diagnose und Behandlung quecksilberbedingter Beschwerden durch die dafür notwendige Kostenerstattung ermöglichen. Die Mitgliedstaaten der Europäischen Union sind dazu aufgefordert, so viele toxische Metalle wie möglich aus der menschlichen Umwelt zu entfernen und ihre Bioakkumulation in der Natur sowie ihre Anreicherung in der Nahrungskette und im menschlichen Körper zu verhindern. Dies gilt im Besonderen auch für die Reduzierung der Quecksilberemissionen aus dem Energiesektor.

1. Quecksilber kann von keinem Lebewesen abgebaut werden

Quecksilber (Hg) ist ein Element des Periodensystems und somit von keinem Lebewesen abbaubar. Als Konsequenz daraus steigt, durch die Freisetzung von Quecksilber in die Umwelt, die globale Belastung kontinuierlich an. Nach dem Eintrag in die Umwelt verteilt sich Quecksilber zyklisch zwischen Luft, Land und Wasser. Eine zeitweise Elimination aus diesem Kreislauf findet statt, wenn Quecksilber sich in tiefen Ozeansedimenten oder in den Sedimenten großer, tiefer Seen abgelagert oder in stabilen mineralischen Verbindungen eingeschlossen wird.

Quecksilber kann von einem lebenden Organismus aufgenommen, gespeichert und wieder ausgeschieden werden. Durch die Biotransformation kann die Giftigkeit des Elements innerhalb eines Lebewesens verändert werden. Einige Bakterien und Hefen besitzen die Fähigkeit anorganisches Quecksilber in das deutlich giftigere organische Methylquecksilber umzuwandeln. Diese Mikroorganismen befinden sich auch im Mikrobiom des Menschen - in der Mundhöhle und im Darm.

Quecksilber kann über große Entfernungen transportiert werden und weit entfernt von dem Ort der Freisetzung zur Anreicherung in der Umwelt beitragen. So werden nach Aussagen des UN-Umweltprogramms der Vereinten Nationen (UNEP) allein in der Arktis pro Jahr rund 200 Tonnen Quecksilber abgelagert. Dies hat Auswirkungen auf die Eisbären, Ringelrobben und Narwale im Nordpolarmeer. Ein Konsortium internationaler Arktisforscher im Rahmen des Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP) spricht von einer zunehmenden Quecksilberbelastung. Rund 20 % der Tiere, die in den vergangenen Jahren untersucht wurden, zeigten in ihrem Körpergewebe erhöhte Konzentrationen des giftigen Schwermetalls. Besonders hohe Konzentrationen, die alle neurotoxischen Grenzwerte übertreffen, fand man im Gehirn von Beluga Walen¹.

Zu den Bevölkerungsgruppen mit besonders hoher Quecksilberbelastung zählen Menschen, die an den Küstenregionen der Arktis, Südostasiens, des westlichen Pazifiks und des Mittelmeeres leben².

Das Europäische Beobachtungs- und Evaluierungsprogramm EMEP (= European Monitoring and Evaluation Programme) ist im Rahmen des internationalen Übereinkommens über weiträumige Luftverunreinigung CLRTAP (= Convention on Long-range Transboundary Air Pollution) tätig, um grenzüberschreitende Probleme der Luftverschmutzung zu lösen. EMEP Modellrechnungen ergaben, dass im Jahr 2010 in Deutschland insgesamt 5,4 Tonnen Quecksilber aus der Atmosphäre deponiert wurden. Die Quecksilberdepositionen in Deutschland lagen größtenteils im Bereich von 12 bis 30 g pro Quadratkilometer. Die höchsten Depositionen (ca. 40 bis 44 g Hg/km²) traten in Westdeutschland (NRW), die niedrigsten (ca. 8 bis 12 g Hg/km²) vorwiegend in Norddeutschland auf. Für den Zeitraum von 1990 bis 2010 wurde mit dem EMEP-Modell ein Rückgang der mittleren Quecksilbergesamtdeposition in Deutschland um ca. 55 % von 34 g Hg/km² im Jahr 1990 auf 15 g Hg/km² im Jahr 2010 berechnet³.

2. Quellen der Quecksilberexposition

➤ NATÜRLICHE QUELLEN

Natürliche Quellen der weltweiten Quecksilberemissionen sind die Verwitterung quecksilberhaltiger Gesteinsschichten und Vulkanausbrüche. Neuere Modelle, die die Verteilung von Quecksilber in der Umwelt berechnen, vermuten, dass ca. 10 % der geschätzten 5500-8900 Tonnen Quecksilber, die sich im globalen Umlauf befinden, aus diesen natürlichen Quellen stammen⁴.

➤ ANTHROPOGENE QUELLEN

Durch menschliche Aktivitäten gelangen jährlich ca. 30 % des gesamten Quecksilbereintrags in die Atmosphäre. Dazu zählen die Verbrennung von Kohle, der Bergbau, die Verhüttung und Produktion von Eisen und Nichteisenmetallen, die Zementproduktion, die Öl-Raffinerie, der Goldbergbau, Abfälle aus Verbrauchsgegenständen, Zahnamalgam, die Wiederverwertung von Almetallen, die Produktion von Vinylchlorid - Monomer (VCM) aus Acetylen (hauptsächlich in China) und die Chlor-Alkali-Industrie⁴.

➤ RE-EMISSION UND RE-MOBILISATION

60 % der Quecksilberemission in der Luft stammen aus der Re-Emission von Ablagerungen im Boden, Eis, Gewässern und in der Vegetation. Durch natürliche Prozesse werden anorganische und organische Formen von Quecksilber in elementares Quecksilber umgewandelt. Da elementares Quecksilber flüchtig ist, gelangt es wieder in die Atmosphäre. Quecksilber, das in Bäumen und Pflanzen gespeichert ist, wird durch Waldbrände und Holzverbrennung wieder freigesetzt. Das Quecksilber, das aus Boden, Eis, Gewässern und der Vegetation remobilisiert wird, stammt aus natürlichen und anthropogenen Quellen. Wie hoch der Anteil des Menschen an dem Primäreintrag ist, der wieder freigesetzt wird, ist nicht genau messbar. Da aber der Einfluss des Menschen auf die globale Quecksilberbelastung weit über den natürlichen Quellen liegt, ist er auch in großem Maß für das remobilisierte Quecksilber verantwortlich. Hinzu kommt, dass der Klimawandel, der anthropogenen Ursprungs ist, die Re-Emission beschleunigt. Deswegen bleibt festzuhalten, dass es sich bei der Re-Emission nicht um eine natürliche Quelle handelt⁴.

3. Quellen der Quecksilberexposition mit besonderer Bedeutung für den Menschen

➤ FISCH

Quecksilber, das über natürliche oder menschliche Einflüsse oder durch Re-Emission in die Naturkreisläufe gelangt, wird im Boden und im Sediment von Gewässern zwischengelagert.

Überwiegend aufgrund der Methylierung durch Bakterien sowie in geringem Maß durch abiotische Vorgänge wird aus anorganischem Quecksilber organisches Methylquecksilber (MeHg). Dies geschieht vor allem im Meer und in tiefen Seen. Fische nehmen das von den Bakterien erzeugte MeHg auf und speichern es in ihrem Körper. Nicht nur in den inneren Organen der Fische, sondern auch im Muskelfleisch findet sich MeHg in einer Konzentration, die bis zu einer Million Mal größer sein kann als die Konzentration im Wasser, in dem der Fisch lebt. Die höchsten Konzentrationen wurden in Raubfischen gemessen⁵. Da Methylquecksilber ein sehr starkes Nervengift ist, wird besonders kleinen Kindern, Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, entweder ihren Fischkonsum auf ein paar Mahlzeiten pro Woche zu beschränken oder Fischarten auszuwählen, die für einen eher niedrigen Gehalt an Methylquecksilber bekannt sind. Ob diese Empfehlungen ausreichend Schutz gewährleisten, darf bezweifelt werden. Untersuchungen der letzten Jahre weisen darauf hin, dass neurokognitive Schäden in der frühen Kindheit durch MeHg auch bei relativ seltenem Fischverzehr auftreten können⁶.

In einer 2015 veröffentlichten Studie wurde bei gering dosierter Methylquecksilberzufuhr, die bis dahin als sicher eingestuft wurde, eine erhöhte Autoantikörperbildung gemessen. Die Autoren betonen, dass die Autoantikörperbildung einer klinisch manifesten Erkrankung um Jahre vorausgehen kann und dementsprechend auch gering dosierte Methylquecksilberkonzentrationen relevant für die Entstehung nachfolgender Autoimmunerkrankungen sein können⁷.

Aktuellen Informationen des Bundesumweltministeriums zufolge wird die Konzentration von Quecksilber in Fischen in Deutschland "dauerhaft und flächendeckend überschritten". Das haben Untersuchungen in den Flussgebieten Elbe, Rhein und Donau ergeben. Hier finden sich Belastungen, die 5- bis 15-fach über der Umweltqualitätsnorm liegen⁸.

Wildlebende Flussfische sind zudem häufig mit Dioxinen und PCB belastet. Die Verbraucher können bei wiederholtem Verzehr von Fischen mit einer Schadstoffbelastung unterhalb des geltenden Höchstgehaltes, dennoch den Wert für die lebenslange duldbare wöchentliche Aufnahme (TWI) überschreiten⁹.

➤ ZAHNAMALGAM

Zahnamalgam ist die wichtigste Expositionsquelle von anorganischem Quecksilber (Hg) für die Durchschnittsbevölkerung¹⁰. Autopsiebefunde zeigen eine deutliche positive Korrelation zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und der Quecksilberbelastung im menschlichen Gehirn¹¹. Eine vergleichende Untersuchung zwischen Mitarbeitern von Zahnarztpraxen und einer Kontrollgruppe zeigte in der Gruppe der Zahnarztmitarbeiter hohe Quecksilberkonzentrationen vorwiegend in der Hirnanhangdrüse und in der Rinde des Okzipitallappens sowie in der Niere¹². Eine Untersuchung des schwedischen Karolinska-Institutes aus dem Jahr 1987 kommt aufgrund von Autopsiebefunden zu dem Ergebnis, dass die hohen Quecksilbermengen, die im Gehirn und in den Nieren gemessen wurden, auf die Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen zurückzuführen ist¹³. Eine Untersuchung der Quecksilberkonzentration im Vollblut, im Blutplasma und im Urin von 12 gesunden Probanden, die zwischen 13 bis 34 Amalgamfüllungen in einer Zahnarztbehandlung entfernt bekamen, zeigten einen Anstieg der Quecksilberkonzentrationen im Vollblut und Blutplasma innerhalb von 48 Stunden. Der höchste Anstieg wurde mit 32 % im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Amalgamentfernung im Blutplasma gemessen. Im Urin hingegen wurde keine erhöhte Quecksilberausscheidung gemessen. Die Halbwertszeit, mit der die Quecksilberwerte im Plasma wieder sanken, wurde mit durchschnittlich 88 Tagen berechnet¹⁰. Werden die Amalgamfüllungen im Mund belassen, so kann dies eine kontinuierliche Hg-Belastung zur Folge haben^{14, 15, 77}. Die Hg-Freisetzung erfolgt durch Korrosion und Abrieb. Besonders viel Quecksilber kann beim Kaugummi-Kauen freigesetzt werden. Während 30 Minuten Kaugummi-Kauens wurden bei 35 Probanden konstant hohe Werte gemessen, die innerhalb von 90 Minuten nach Beendigung des Kauens langsam wieder absanken. Die aus den Messungen berechnete tägliche Aufnahmemenge lag bei durchschnittlich 20 Mikrogramm. Dabei wurde für Personen mit 12 oder mehr Amalgamfüllungen eine tägliche Aufnahme von 29 Mikrogramm errechnet und für Personen mit maximal 4 Füllungen ein Wert von 8 Mikrogramm¹⁵. Entsprechend dieser Berechnungen kann, zumindest im Einzelfall, durch Kauen aus Amalgamfüllungen eine Quecksilberbelastung erfolgen, die über der von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit angegebenen tolerierbaren wöchentlichen Aufnahmemenge (Tolerable Weekly Intakes – TWI) in Höhe von 4 µg/kg Körpergewicht liegt¹⁶.

5

➤ KOHLEKRAFTWERKE

Die deutschen Kohlekraftwerke stoßen ca. zwei Drittel der in Deutschland emittierten Gesamtmenge an Quecksilber aus und tragen damit erheblich zur Quecksilberexposition bei. Im Jahr 2012 waren allein acht Braunkohle-Großkraftwerke mit Jahresemissionen von jeweils mehreren Hundert Kilogramm Quecksilber für gut 40 % der Gesamtemissionen an Quecksilber in Deutschland verantwortlich¹⁷.

➤ ERDGASFÖRDERUNG

Bei der Erdgasförderung gelangt Quecksilber als ein Element, das natürlich in Erdgaslagerstätten vorkommt, an die Oberfläche¹⁸. In den meisten Fällen liegt das Quecksilber, das bei der Erdgasförderung frei wird, in metallischer Form vor. Es tritt aber auch in Verbindungen, z.B. als Quecksilberchlorid, an die Oberfläche. In Bodenproben in der Nähe von Unternehmen der Erdgasindustrie wurden mehrfach Quecksilberbelastungen nachgewiesen. Ein Weg über den Quecksilber frei wird, ist die Diffusion durch die Wände der Gasleitungen. Auch aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Ethylbenzol und Xylol, BTEX) diffundieren durch die Rohrwände in den Boden¹⁹. In direkter Umgebung zweier Erdgas-Bohrplätze in Söhlingen wurden 40 -70 fach überhöhte Quecksilberwerte nachgewiesen. Diese Einträge sind nach Einschätzung von Umweltschützern durch Wasser erfolgt, das von den Bohrplätzen abgelaufen ist. Aber auch durch die Luft gelangt Quecksilber aus Erdgasförderstätten in die Umgebung²⁰. Dort wurde in Bodenproben bis zu 120 mg Quecksilber pro Kilogramm Trockensubstanz (TS) gemessen. Das liegt ein Vielfaches über den empfohlenen Prüfwerten für Grünland (2 mg/Kg TS), Ackerflächen (5 mg/Kg TS), Kinderspielflächen (10 mg/Kg TS) und Wohnflächen (20 mg/Kg TS)¹⁸.

Im Gegensatz zur konventionellen Gasförderung benötigt die Gewinnung von Erdgas mittels Fracking bedeutend mehr Bohrungen und Bohrplätze. Das bedeutet auch mehr Flächenverbrauch und eine höhere Schadstoffbelastung^{21, 22}. Da Quecksilber als Schadstoff bei der Erdgasförderung frei wird, muss man damit rechnen, dass beim Fracking mehr Quecksilber frei werden kann, als bei konventioneller Gasförderung.

➤ IMPfstOFFE

Thiomersal ist ein quecksilberhaltiges Konservierungsmittel, das in Impfstoffen und anderen Arzneimitteln eingesetzt wird, um mikrobielles Wachstum zu verhüten. Auch wenn Zusammenhänge zwischen dem Einsatz quecksilberhaltiger Impfstoffe und dem Auftreten von Autismus und anderen neurodegenerativen Erkrankungen nicht eindeutig bestätigt werden konnten, so sollte doch im Sinne der Reduzierung der globalen Quecksilberbelastung die Bereitstellung von thiomersalfreien Impfstoffen weiter vorangetrieben werden²³.

Heutige in Deutschland zugelassene Impfstoffe sind thiomersalfrei. Eine Ausnahme bilden lediglich pandemische und präpandemische Grippe-Impfstoffe in Mehrdosenbehältnissen²⁴.

4. Aufnahme von Quecksilber in den menschlichen Organismus

In der Normalbevölkerung ohne berufsbedingte Quecksilberexposition sind belastete Nahrungsmittel und Zahnamalgam die Hauptquellen der Quecksilberbelastung²⁵. Die Aufnahme von Quecksilber in den menschlichen Organismus hängt von der Form des Quecksilbers (elementar, anorganisch, organisch) und dem Organsystem, das mit Quecksilber in Kontakt kommt, ab.

➤ ELEMENTARES , METALLISCHES QUECKSILBER

Expositionsquellen von elementarem, metallischem Quecksilber sind und waren Zahnamalgamfüllungen, Energiesparlampen (=Kompaktleuchtstofflampen), Leuchtstoffröhren, Thermometer, Manometer, der Apparatebau, die Chlor-Alkali-Elektrolyse und das Goldwaschen nach dem Amalgamverfahren wie es z. B. in Brasilien angewandt wird. Elementares Quecksilber hat eine sehr große Oberflächenspannung, wodurch es sich nicht flächig ausbreitet, sondern zur Tropfenbildung neigt. In dieser Form kann es die Darmschleimhaut kaum überwinden und wirkt nach oraler Aufnahme auch in größeren Mengen wenig toxisch. Die Ursache dafür ist die bei oraler Aufnahme sehr geringe Resorptionsrate von ca. 0,01 %²⁶. Elementares Quecksilber kann bei Zimmertemperatur verdampfen. Der so entstehende Quecksilberdampf wird zu ca. 80 % in den Atemwegen resorbiert²⁷. Die Einatmung kann über die Nase oder über die Bronchien erfolgen. Beim Atmen durch die Nase ist die direkte Aufnahme ins Gehirn möglich. Durch Quecksilberdämpfe, die sich auf den Schleimhäuten des Naseninnenraums niederschlagen, kann Quecksilber von dort direkt in das Gehirn und die Hirnanhangdrüse (Hypophyse) transportiert werden. Die Transportwege sind die Riechnerven oder das klappenlose Venensystem des Schädels, wodurch eine offene Verbindung zwischen dem Nasen-Rachen-Raum und dem Schädelinneren gegeben ist, die den allgemeinen arteriellen Blutkreislauf und die Leber mit ihren Entgiftungsprozessen umgeht^{28, 29}.

Das Umweltbundesamt hat 2010 untersuchen lassen, wie viel Quecksilber aus zerbrochenen Energiesparlampen austritt. Die Behörde kam zu dem Ergebnis, dass beim Zerschlagen der Lampen Quecksilber in Mengen freigesetzt werden kann, die gesundheitlich durchaus bedeutsam sein können. Unmittelbar nach dem Bruch kann die Quecksilberbelastung um das 20-fache über dem Richtwert von 0,35 Mikrogramm/Kubikmeter ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) für Innenräume liegen³⁰. Bei einer weitergehenden Untersuchung deutscher Hersteller wurden in Prüfkammerversuchen beim Zerschlagen der heißen Lampe 30 cm über dem Fußboden Spitzenwerte bis 500 μg Quecksilber/ m^3 Raumluft gefunden. Das ist mehr als das 1400-fache des Richtwertes in einer Höhe, in der kleine Kinder auf dem Boden krabbeln können³¹. Von den roten Blutkörperchen wird das elementare Quecksilber oxidiert, was seine Giftigkeit erhöht³². Durch die Haut wird dampfförmiges elementares Quecksilber nur zu ca. 1 % resorbiert³³.

Mittlerweile wurden quecksilberfreie Leuchtstofflampen entwickelt³⁴. Im April 2013 wurde die weltweit erste quecksilberfreie Kompaktleuchtstofflampe der Öffentlichkeit vorgestellt.

➤ ANORGANISCHES ZWEIWERDIGES MONOMOLEKULARES QUECKSILBER

Quecksilberchlorid (HgCl_2) wurde als Konservierungsmittel für die Entwicklung von fotografischen Filmen verwendet. Es ist ein Bestandteil einiger aufhellender Hautcremes. Nur etwa 2 % des oral aufgenommenen Quecksilberchlorids werden zunächst resorbiert³⁵. Aufgrund der ätzenden Wirkung von Quecksilberchlorid geht man jedoch bei längerer Einwirkung auf die Darmschleimhaut von einer erhöhten Quecksilberaufnahme aus³⁶, die dann 7-15 % betragen kann³⁷. Über die Haut können 2-3 % anorganisches Hg^{2+} aufgenommen werden³⁷. Zur Aufnahme von Hg^{2+} über die Atemwege gibt es keine verlässlichen Angaben. Wie das metallische Quecksilber bindet sich auch Hg^{2+} in den Blutgefäßen an die Schwefelgruppen der Erythrozyten, an Metallothioneine oder befindet sich im Blutplasma. Es überwindet kaum die Blut-Hirn-Schranke, reichert sich aber in der Plazenta, im Fötus und in der Amnionflüssigkeit an³⁸. Ein Großteil der Körperbelastung von Hg^{2+} findet sich in den Nieren und in der Leber^{39, 40}.

➤ ORGANISCHES METHYLQUECKSILBER

Organisches Methylquecksilber (MeHg) wird als hochgiftig eingestuft. Dies beruht auf Daten, die zeigen, dass sich die negativen Auswirkungen von MeHg während eines Menschenlebens in mehreren Organsystemen manifestieren können. Dazu zählen das Nervensystem, das Immunsystem, das Herz-Kreislauf-System und die Nieren³⁷. Besonders schwerwiegend sind die Auswirkungen auf das noch in der Entwicklung befindliche kindliche Nervensystem während der Schwangerschaft und in den ersten Lebensjahren^{25, 41}. Die Hauptquelle für die Allgemeinbevölkerung stammt aus dem Verzehr von Fisch und Meeressäugtieren. Neue Studien zeigen, dass auch Reis, vor allem aus quecksilberbelasteten Regionen in China, einen nicht unerheblichen Beitrag zur MeHg-Belastung beitragen kann⁴². Die Aufnahme von Methylquecksilber aus dem Darm kann durch Darmbakterien reduziert werden, die MeHg zu anorganischen Hg-Ionen demethylieren^{43, 44}.

7

ORGANSYSTEM	METALLISCHES Hg	ANORGANISCHES Hg^{2+}	ORGANISCHES Me-Hg
Atemwege	80 %	-	80 %
Magen-Darm-Trakt	ca. 0,01 %.	2 % - 15 %	80 %
Haut	1 %	2-3 %	3-5 %

Tabelle 1: Resorptionsraten verschiedener Quecksilberarten

Dennoch werden ca. 80 % des Methylquecksilbers, das beispielsweise mit Fisch über die Nahrung aufgenommen wird, über den Magen-Darm-Trakt resorbiert⁴⁵. Nach Einatmung von dampfförmigen Methylquecksilber werden ebenfalls ca. 80 % über die Atemwege absorbiert⁴⁶. Im Blut akkumuliert MeHg zu ca. 90 % innerhalb der roten Blutkörperchen. Es wird langsam von der Blutbahn in den Körper abgegeben. Im Körper reichert es sich im Gehirn, in Leber und Nieren, im peripheren Nervensystem und im Knochenmark, in der Plazenta sowie im Fötus - hier vor allem im Gehirn - an⁴⁷.

5. Ausscheidung von Quecksilber aus dem menschlichen Organismus

➤ NATÜRLICHE WEGE DER AUSSCHIEDUNG

Die Ausscheidung von metallischem und anorganischem Quecksilber erfolgt über die Nieren (Urin) und den Darm (Fäzes). Die Ausscheidung ist dosisabhängig. Bei chronischer Zufuhr wird anorganisches Quecksilber vorwiegend über den Darm ausgeschieden, bei akuter Belastung steigt der Anteil, der mit dem Urin über die Nieren ausgeschieden wird⁴⁸.

Organische Quecksilberverbindungen werden zu ca. 90 % über den Darm und zu ca. 10 % mit dem Urin ausgeschieden³⁷. Eine kleine Menge an elementarem Quecksilberdampf wird unverändert wieder mit der Atemluft ausgeatmet: Menschen, die Quecksilberdampf für weniger als eine Stunde eingeatmet haben, atmen davon rund 7 % wieder aus^{29,49}.

Geringe Quecksilbermengen können auch mit dem Schweiß und dem Speichel ausgeschieden werden⁴⁹. Sowohl anorganische als auch organische Quecksilberverbindungen werden mit der Muttermilch abgegeben. Es liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass sich der Weg der Exposition auf den Weg der Ausscheidung von anorganischen und organischen Quecksilber auswirkt⁴⁸. Eine langsame Ausscheidung geringer Quecksilbermengen erfolgt auch über die Haut, die Haare und die Nägel. Dort wird Quecksilber abgelagert und schließlich abgestoßen^{46,50}.

➤ HALBWERTSZEIT

Die Quecksilbermenge, die über die genannten Wege nicht wieder ausgeschieden wird, verbleibt zunächst im menschlichen Körper und neigt bei wiederholter Aufnahme von Quecksilber zur Anreicherung. Die Halbwertszeit einer potentiell toxischen Substanz wie Quecksilber ist von grundlegender Bedeutung für die kurz-, mittel- und langfristige Konzentration des Giftstoffes in verschiedenen Geweben und Organen eines Lebewesens. Sie bezeichnet die Zeit, die benötigt wird, um die Konzentration der Substanz in einem Organ um 50 % zu verringern. Je länger die Halbwertszeit der körperfremden Substanz ist, desto größer ist ihre Bioakkumulation. Bei langer Halbwertszeit kommt es bei konstanter Exposition gegenüber sehr niedrigen Schadstoffkonzentrationen zu einer langsamen Erhöhung der Gewebespiegel des Giftstoffes⁵¹.

Durch die Untersuchung von 166 Gewebeproben von tödlich verunglückten Verkehrsoffern, die keiner bekannten überdurchschnittlich hohen Quecksilberbelastung ausgesetzt waren, wurde eine Halbwertszeit von 22 Jahren für die Gesamtquecksilberbelastung bestimmt⁵². Dies steht im deutlichen Gegensatz zu 69 Tagen Halbwertszeit, die auf der Basis von Tierversuchen an Mäusen, Hamstern, Ratten, Meerschweinchen, Katzen, Kaninchen, Affen, Schafen, Schweinen, Ziegen und Kühen und unter Einbeziehung menschlicher Daten berechnet wurden⁵³. Allerdings muss man davon ausgehen, dass Berechnungen, die auf der Untersuchung des Menschen beruhen, verlässlichere Zahlen liefern als Berechnungen, die auf der Basis von Tierversuchen durchgeführt werden. Dies trifft vor allem dann zu, wenn Fragestellungen beantwortet werden sollen, die den menschlichen Stoffwechsel betreffen. Aufgrund der Auswertung von 131 Studien muss man davon ausgehen, dass anorganisches Quecksilber eine sehr lange Halbwertszeit im menschlichen Gehirn hat, die wahrscheinlich Jahre oder Jahrzehnte beträgt. Während Einzelfälle von menschlichen Quecksilbervergiftungen auf eine Halbwertszeit von etwas über 5 Jahren hinweisen, legen Berechnungen, die auf einer größeren Anzahl von Menschen beruhen, eine Halbwertszeit von 22 Jahren nahe. Bestätigt werden diese langen Halbwertszeiten durch weitere wissenschaftliche Modelle, die eine Halbwertszeit von mehr als 27 Jahren berechnet haben^{51, 54,57}.

Obwohl anorganisches Quecksilber selbst nicht ins Gehirn gelangt, entsteht es im Gehirn durch Verstoffwechslung von elementarem Quecksilber und organischen Quecksilberverbindungen, die in hohem Maß vom Gehirn aufgenommen werden⁵⁶⁻⁵⁸. Deswegen ist die Kenntnis der Halbwertszeit von anorganischem Quecksilber im menschlichen Gehirn wichtig für die Risikobewertung aller Formen von Quecksilber, die Einfluss auf den Menschen haben⁵¹. Berücksichtigt man die lange Halbwertszeit von Quecksilber im menschlichen Gehirn, so wird verständlich, warum auch bei geringer, aber chronischer Aufnahme im Laufe von Jahren und Jahrzehnten neurologische und psychische Beschwerden und Krankheiten auftreten können.

➤ ERHÖHTE AUSSCHIEDUNG DURCH DEN EINSATZ VON KOMPLEXBILDNERN

Synthetische Komplexbildner erhöhen die renale Ausscheidung von organischem und anorganischem Quecksilber sowie von elementarem Quecksilber, das aus Amalgamfüllungen frei wird. Dies führt zur

Verringerung der Quecksilberbelastung des Körpers^{59, 60,213,214}, und ermöglicht eine wesentliche Verkürzung der Halbwertszeit von bereits gespeichertem Quecksilber. Die therapeutische Wirkung der Komplexbildner ist sowohl für akute als auch für chronische Quecksilbervergiftungen von Bedeutung. Klinische Beschwerden und quecksilberbedingte Krankheiten können dadurch erfolgreich behandelt werden⁶¹⁻⁶⁴.

Verbindungen, die therapeutisch verwendet werden, sind 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS) und meso-2,3-Dimercaptobornsteinsäure (DMSA). Beides sind zwei effektive, gut verträgliche, relativ spezifische und leicht zu verabreichende Substanzen⁶⁵, die für die Behandlung von Quecksilbervergiftungen unverzichtbar geworden sind.

Der Einsatz von DMPS zur Messung von Quecksilberbelastungen wird hingegen kontrovers diskutiert. So erfolgt die Ermittlung der Quecksilberbelastung der Bevölkerung in Deutschland überwiegend durch die Bestimmung von Quecksilber in Blut- und Urinproben. Zur Beurteilung der inneren Belastung mit anorganischen Quecksilberverbindungen empfiehlt das Umweltbundesamt die Bestimmung des Gesamt-quecksilbergehaltes im Urin und zur Beurteilung der inneren Belastung mit organischem Methylquecksilber die Bestimmung des Gesamtquecksilbergehaltes im Blut²¹⁵. Die Ergebnisse der letzten „Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit“ (ehemals: Umwelt-Survey) des Umweltbundesamtes zeigen, dass Quecksilberkonzentrationen im Blut und im Urin, bei denen eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, bei weniger als 1 Prozent der Bevölkerung beobachtet wurde. Dieser Einschätzung schließt sich die Bundesregierung an^{216,217}. Hauptkritikpunkt an dieser Einschätzung ist die Art der Messmethode, die den Ergebnissen zugrunde liegt. Bereits in der 1990er Jahren konnte nachgewiesen werden, dass die Quecksilberbestimmung im Urin nach dem Einsatz des Komplexbildners DMPS ein besserer Biomarker für die Bestimmung der Quecksilberbelastung ist, als die Messung im Spontanurin. Es konnte gezeigt werden, dass die Quecksilberausscheidung nach Gabe von DMPS um das 35- bis 88-fache über den Spontanurinwerten ansteigen kann^{218,219}. Ähnlich hohe Werte konnten mehrfach reproduziert werden^{214,220,221,222,223}. Besondere Aussagekraft hat der DMPS-Test bei geringer aber wiederholter Quecksilberexposition, bei der die Werte im Blut und Spontanurin niedrig sind²¹⁸. Werden geringe Quecksilberkonzentrationen im Blut oder Urin gemessen, so spiegelt dies hauptsächlich eine geringe Exposition zum Messzeitpunkt wieder. Wie hoch die bereits im Körper gespeicherte gesundheitlich relevante Quecksilbermenge ist, lässt sich damit aber nicht zuverlässig bestimmen. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit im menschlichen Körper zählt Quecksilber zu den Summationsgiften und kann auch bei wiederholter gering dosierter Aufnahme zu Vergiftungserscheinungen führen. Werden also geringe Messwerte im Blut oder im Urin, die die Belastung zum Messzeitpunkt widerspiegeln, dazu verwendet, um Aussagen zu machen, dass die gemessene Person keine gesundheitlich relevante Quecksilberbelastung im Körper gespeichert habe, so ist dies in Frage zu stellen. Man muß sogar davon ausgehen, dass die Quecksilberbelastung der Bevölkerung in Deutschland verharmlost wird, wenn die Risikoeinschätzung nur aufgrund der Bestimmung von Blut- und Urinproben erfolgt. Um der diagnostischen Unsicherheit, die durch einfache Blut- und Urinmessungen entstehen, entgegen zu treten, wurde vom staatlichen medizinischen Labor in Luxemburg (=Laboratoire national de santé) 1995 der sogenannte „Triple Test“ entwickelt und standardisiert. Er umfasst die Quecksilberbestimmung im Urin vor und nach DMPS Gabe, in den Haaren und im Speichel und ermöglicht zuverlässige Informationen über die relativen Quecksilberspiegel des einzelnen Patienten²²⁴.

Auch Prof. Dr. D. Meißner vom Institut für Klinische Chemie und Labormedizin des Krankenhauses und Städtischen Klinikums Dresden Friedrichstadt nimmt im Mitteilungsblatt der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie zum Einsatz von DMPS zur Diagnose einer Quecksilberbelastung Stellung²²⁵. Er schreibt darin im Jahr 2011: „Die chronische Vergiftung ist die Folge einer Akkumulation, wenn die Aufnahme - auch von geringen Mengen - über einen längeren Zeitraum erfolgt.“ (...) „Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik sind die sog. Mobilisationstests. Chelatbildner, die oral oder i. v. verabreicht werden, bewirken die Freisetzung von Metallen aus ihren Depots und eine vermehrte Ausscheidung im Urin. Beispiele sind Penicillamin (Cu), EDTA (Pb), Deferoxamin (Fe) oder DMPS (Hg,

Pb, Cd). Diese Tests sind dann von Bedeutung, wenn die Untersuchung der Körperflüssigkeiten keine eindeutigen Ergebnisse liefert.“ Das besagt, dass bei geringen Messwerten in Blut- und Urinproben, ein DMPS-Mobilisationstest in Frage kommt, um Aussagen über die chronische Quecksilberbelastung zu erlangen. Erfolgt dies nicht, so läuft man Gefahr, das wahre Ausmaß der Quecksilberbelastung zu übersehen.

Das Umweltbundesamt lehnt den Mobilisationstest mit DMPS zur Beurteilung einer amalgambedingten Quecksilberbelastung ab, da er nach Auffassung des UBA keinen wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber der Bestimmung der spontanen Hg-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin bringen würde⁶⁵. Allerdings stammt diese Stellungnahme aus dem Jahr 1999. Nachfolgende Erkenntnisse über die Toxizität von Quecksilber bei chronischer niedrig dosierter Exposition und die sich daraus ergebende Notwendigkeit weitergehende Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten zu entwickeln, konnten bei dieser Stellungnahme noch nicht berücksichtigt werden. Will man sich den neuen Herausforderungen stellen, so wäre es jetzt an der Zeit die Möglichkeiten des DMPS-Testes und der Therapie chronischer Quecksilberbelastungen mit DMPS neu zu bewerten.

6. Biotransformation

Zahlreiche Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass im menschlichen Körper die Umwandlung von organischem Quecksilber in anorganisches Quecksilber möglich ist. Man geht davon aus, dass im Gehirn von Mensch und Tier eine langsame Biotransformation von Methylquecksilber zu anorganischem Quecksilber stattfindet^{58, 66-68}.

Wie dadurch die Neurotoxizität von Quecksilber beeinflusst wird, ist noch nicht abschließend geklärt. Man weiß jedoch, dass die Giftigkeit zum einen auf dem direkten Einfluss von Methylquecksilber auf das Gehirn beruht^{69, 70} und zum anderen das Ausmaß der Hirnschädigung auch mit der Konzentration von anorganischem Quecksilber korreliert⁷¹. Eine Erklärung dafür ist, dass organisches Methylquecksilber, das im Gehirn demethyliert wird, als anorganische Form im Gehirn gespeichert bleibt und dieses anorganische Quecksilber aufgrund seiner langen Halbwertszeit im Gehirn für die latenten und langfristigen Schäden mitverantwortlich ist, die nach Aufnahme von Methylquecksilber beobachtet werden³⁷.

Neben der Demethylierung von Methylquecksilber ist im menschlichen Körper auch der umgekehrte Weg möglich: die Methylierung von anorganischem Quecksilber in das wesentlich giftigere Methylquecksilber. Die Umwandlung erfolgt durch Bakterien und Hefepilze der Mund- und Darmflora⁷²⁻⁷⁵. Schätzungsweise werden täglich aus anorganischem Quecksilber bis zu 9 µg Methylquecksilber im Darm gebildet, wovon ein Teil in den Körper absorbiert wird³⁷. Die Schätzung bezieht sich auf eine durchschnittliche Quecksilberaufnahme, auf eine normale Darmflora und eine normale Darmtätigkeit. Wie groß die Schwankungsbreite ist, ist nicht bekannt. Besondere Bedeutung kann die Methylierung von anorganischem Quecksilber aus Amalgamfüllungen gewinnen. Quecksilber, das aus den Füllungen korrodiert oder durch Abrieb frei wird, wird zum Teil verschluckt und gelangt so in den Darm, wo die Biotransformation zu Methylquecksilber erfolgen kann. Auch in der Mundhöhle gibt es Bakterien, die anorganisches Amalgamquecksilber in das deutlich giftigere Methylquecksilber umwandeln können⁷⁵. In Speichelproben von Amalgamträgern wurde eine bis zu dreimal höhere Methylquecksilberkonzentration gemessen als bei Personen ohne Amalgamfüllungen⁷⁶. Daraus ergeben sich Aspekte zur Bewertung der Toxizität von Amalgamquecksilber, die bislang zu wenig beachtet werden: womöglich ist Amalgam als Quelle für Methylquecksilber wesentlich toxischer als bislang zugegeben wird⁷⁷. Bekannt ist auch, dass die Biotransformation von anorganischem Quecksilber in Methylquecksilber durch Methylcobalamin, eine Form des Vitamins B 12, begünstigt wird⁷⁸.

7. Toxische und immunologische Effekte

Grundlage für die Toxizität von Quecksilber ist der negative Einfluss auf verschiedene elementare Stoffwechselfvorgänge im menschlichen Körper. Da einige der Pathomechanismen, die von Quecksilber

verursacht werden, in nahezu allen Zellen in allen Organen des menschlichen Körpers ablaufen können, muss man davon ausgehen, dass noch nicht alle Zusammenhänge zwischen dem Einfluss einer chronischen niedrig dosierten Quecksilberbelastung und der Entstehung von Krankheiten erforscht sind. Umso mehr Bedeutung kommt einem größtmöglichen Schutz der Menschen vor weiteren Quecksilberbelastungen zu.

➤ WECHSELWIRKUNG MIT SCHWEFELGRUPPEN

Quecksilber hat eine hohe Affinität zu Schwefelgruppen und Pyridin-Coenzymen (NAD/NADP), mit denen es kovalente Bindungen eingeht. Dies führt zur Hemmung wichtiger Enzymsysteme und hat schwere Stoffwechselstörungen zur Folge⁷⁹.

Die hohe Affinität von Quecksilber zu Schwefel-Gruppen (SH-Gruppen) der Erythrozyten bewirkt eine gute Bindung an die roten Blutkörperchen und eine weite Verbreitung im menschlichen Körper. SH-Gruppen finden sich auch häufig in Proteinen, die in vielen Organen lebenswichtige Aufgaben erfüllen. Diese SH Gruppen stellen molekulare Bindungsstellen für Quecksilber dar und führen zu einer mehr oder weniger gleichförmigen Speicherung von Quecksilber im Körper, die nach langfristiger Exposition beobachtet wird⁸⁰.

➤ HEMMUNG DES ENZYMS CYP 450

Cytochrom P 450 ist ein körpereigenes Enzym, das in nahezu allen Lebewesen zu finden ist. Es existieren zahlreiche Formen des CYP 450, weshalb man auch von der CYP 450 Superfamilie spricht. Beim Menschen sind bislang 60 verschiedene Variationen bekannt, deren Aufgabe es ist, aufgenommene Giftstoffe in harmlose leicht ausscheidbare Verbindungen zu überführen⁸¹. Darüber hinaus sind Enzyme der Cytochrom P450 Familie an der Verstoffwechslung von Medikamenten, an der Synthese von Steroidhormonen, Prostaglandinen, Retinoiden und Vitamin D3 beteiligt. Schätzungen zufolge sind die CYP 450 Enzyme an bis zu 75 % aller Stoffwechselreaktionen beteiligt. Quecksilber bewirkt eine Hemmung des lebenswichtigen Enzyms Cytochrom P 450^{82,83}. Wie weitreichend die Folgen sind, die sich dadurch für die Akkumulation von Giftstoffen, für die Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Medikamenten, das Auftreten von Nebenwirkungen und für die Synthese von Vitaminen und Hormonen ergeben, ist noch nicht abschließend geklärt.

➤ ENTZÜNDUNGSFÖRDERNDE UND IMMUNOLOGISCHE EFFEKTE

Experimentell führt Quecksilber zur Bildung von Entzündungsbotenstoffen (Interferon-gamma und Interleukin-4), zur Aktivierung autoreaktiver T-Zellen und zur Entwicklung einer autoimmunbedingten Enzephalomyelitis. Die gleiche pathophysiologische Reaktion ist auch durch Gold auslösbar⁸⁴.

Quecksilber stimuliert die Aktivierung des Nukleären Faktors Kappa B (NF-kB) und verändert die Bindung von NF-kB an die Zellkern-DNS. NF-kB ist ein Eiweiß, das in praktisch allen Zelltypen und Geweben vorkommt und durch die Bindung an die Zellkern-DNS die Transkription abhängiger Gene beeinflussen kann. Die Aktivierung von NF-kB begünstigt Entzündungsprozesse, Zellwachstum und die Tumorentstehung. Neben Quecksilber sind auch Gold, Nickel, Arsen, Palladium und Kupfer äußere Stimuli für die Aktivierung von NF-kB^{85,86}. Metallisches Quecksilber reduziert die Zahl der natürlichen Killerzellen, die für die Tumorabwehr wichtig sind. Darüber hinaus beeinträchtigt es die Bildung und Freisetzung von Botenstoffen, die Abwehrzellen an den Ort einer Entzündung oder einer Krebserkrankung locken⁸⁷. Gelangen nicht genügend Abwehrzellen zu dem erkrankten Organ, so kann sich eine Entzündung oder ein Tumor ungehinderter ausbreiten.

➤ MOLEKULARE MIMIKRY

Die Eigenschaft von Quecksilberionen, den Platz von essentiellen Mineralien (Calcium, Magnesium) und Spurenelementen (Zink, Selen) im menschlichen Organismus einzunehmen, bezeichnet man als

molekulare und ionische Mimikry. Dies führt zu einer Schädigung der Homöostase und der physiologischen Funktion von Mineralien und Spurenelementen im menschlichen Körper. Folge ist der Funktionsverlust von kleinen Molekülen, Enzymen und Nucleinsäuren mit vielfältigen Schäden von Zellfunktionen und Stoffwechselprozessen. Die Fähigkeit zur molekularen Mimikry besitzen auch Beryllium-, Blei-, Cadmium-, Mangan-, Kobalt- und Nickelionen⁸⁸⁻⁹⁰.

Durch die Verdrängung von Zink aus lebenswichtigen Bindungsstellen kann Quecksilber sogenannte Zink-Finger-Proteine (ZFP) schädigen und ihre Regulationsfähigkeit verändern.

ZFP sind Eiweiße mit einem funktionellen Zink Atom, die sich mit der DNA und RNA verbinden können. Sie bilden Transkriptionsfaktoren und Rezeptoren für Steroidhormone. Beispiele sind der Östrogen-Rezeptor, der Schilddrüsenhormon(TSH)-Rezeptor und der Vitamin D-Rezeptor. Durch Quecksilber geschädigte ZFP können die Gentranskription stören und schwere Zellschäden zur Folge haben. Auch Blei und Cadmium schädigen die Zink-Finger-Proteine⁹¹.

Durch die Verdrängung von Calcium können Quecksilber und Methylquecksilber, ebenso wie Aluminium und Blei, den Calcium-Einstrom über spannungsabhängige Calciumkanäle in die Zelle verringern und blockieren^{92,93}. Calcium ist für die Zelle lebenswichtig als intrazellulärer Botenstoff (Second-Messenger) und als Substrat der Energieerzeugung. Als Second-Messenger ist Calcium wichtig für die Steuerung von Zellfunktionen durch Hormone und Transmitter. Dies ist wiederum von elementarer Bedeutung für die Muskelkontraktion, die Synthese und Sekretion von Neurotransmittern und Hormonen, die Genexpression, die Regulation von Enzymaktivitäten und die Regulation von Ionen-Pumpen.

➤ SCHÄDIGUNG DES ENERGIESTOFFWECHSELS

12

Erhält eine Körperzelle von außen über die Zellmembran eine Information, so muss sie unmittelbar Energie bereitstellen, um die für sie charakteristische Aufgabe erfüllen zu können. Die Energiebereitstellung erfolgt in den Mitochondrien innerhalb der Zelle und ist calciumabhängig⁹⁴. Quecksilber schädigt die Calcium-Homöostase, verursacht einen Potentialabfall an der Mitochondrien-Membran und hemmt die Atmungskette in den Mitochondrien, die für die Energieproduktion nötig ist⁹⁵. Dies kann zum Energiemangel und Funktionsverlust in den Körperzellen aller Organe des menschlichen Körpers führen. Die Schädigung der Mitochondrien geht mit vielen verschiedenen Krankheitsbildern einher. Dazu zählen Multiple Sklerose, Alzheimer-Demenz, Depressionen, Krebserkrankungen, das Metabolische Syndrom, frühzeitige Alterungsprozesse und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Neben Quecksilber schädigen auch Aluminium, Cadmium, Blei, Nickel und Nanopartikel von Titandioxid den Energiestoffwechsel der Mitochondrien⁹⁶⁻¹⁰⁰.

➤ AKTIVIERUNG DES GLUTAMAT-REZEPTORS

Methylquecksilber führt im Nervensystem zu einer Aktivierung des Glutamat-Rezeptors und wirkt auf diese Weise als Nervengift¹⁰¹. Auch Blei führt durch die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zu einem erhöhten Glutamat-Einstrom und in Folge zu einer Aktivierung des Glutamat-Rezeptors¹⁰². Die Überaktivität des Glutamat-Rezeptors ist schädlich für die Nervenzellen. Bei längerer Einwirkung von Glutamat kommt es zur Schädigung und zum Absterben von Neuronen. Dieser Pathomechanismus spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Erkrankungen des Nervensystems wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Multipler Sklerose, Amyotropher Lateralsklerose, Epilepsie und Chorea Huntington¹⁰³.

➤ HORMONELLE EFFEKTE

Quecksilber gehört zur Gruppe der Metalloöstrogene, die die Fähigkeit besitzen, an den Östrogenrezeptor zu binden und östrogenverwandte Funktionen zu imitieren. Den Metalloöstrogenen

wird eine wichtige Rolle bei der Entstehung hormonabhängiger Brustkrebskrankungen zugeschrieben¹⁰⁴.

Durch die Aktivierung von Östrogenrezeptoren wird die Stickoxid (NO) Produktion in der Zelle gesteigert. Dies kann in erheblichem Maße zur Einschränkung der Zellvitalität bis hin zum Absterben der Zellen führen. Metalloöstrogene lösen auch Veränderungen an den Östrogenbindungsstellen der Gene im Zellkern aus. In Brustdrüsenzellen führt dies zu einer Erhöhung der Zellteilung. Dadurch entstehen mehr Fehler bei der DNA-Vervielfältigung, was ein entsprechend erhöhtes Krebsrisiko zur Folge hat. Zellen, die bereits zu Brustkrebszellen entartet sind und Östrogenrezeptor-positiv sind, werden durch Quecksilber zum Wachstum angeregt¹⁰⁵. Da die überwiegende Zahl der weiblichen Brusttumoren hormonabhängig ist, ist die hormonähnliche Wirkung von Quecksilber als potentieller Stimulus des Tumorwachstums womöglich von besonderer Bedeutung. Abschließende Studien liegen hierzu jedoch noch nicht vor. Neben Quecksilber gehören auch Aluminium, Cadmium, Kupfer, Nickel, Chrom, Blei und weitere Metalle zur Gruppe der Metalloöstrogene, die das Wachstum von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszellen anregen^{104, 105}.

Diese wenigen Beispiele machen den Einfluss von Quecksilber auf schwefelhaltige Enzyme, auf den Mineralstoffhaushalt, auf den Energiestoffwechsel, auf den Hormonhaushalt und auf das Immunsystem deutlich. Auch andere Metalle wirken über gleiche und ähnliche Pathomechanismen schädlich auf den Zellstoffwechsel. Dementsprechend muss man davon ausgehen, dass synergistische Effekte auftreten, wenn mehrere Metalle auf die Zellen und die Organe des Körpers einwirken.

➤ ÜBERBLICK ÜBER TOXISCHE, IMMUNOLOGISCHE UND HORMONELLE EFFEKTE

In einer Dokumentation, die der staatlichen Behörde für Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassung der USA (Food and Drug Administration - FDA) vorliegt, werden weitere Auswirkungen von Quecksilber auf den Zellstoffwechsel und die Organfunktionen aufgezeigt¹⁰⁶ (siehe Tabelle 2). Die Dokumentation umfasst 78 Seiten und stützt sich auf über 500 Quellenangaben. Nicht alle Auswirkungen, die in dieser Dokumentation erfasst sind, sind unwidersprochen geblieben. Dementsprechend ist man sich über alle krankmachenden Auswirkungen von Quecksilber und deren Bedeutung für große Bevölkerungsgruppen noch nicht in allen Punkten einig.

Dennoch bleibt festzuhalten, dass die Erkenntnisse über die negativen Auswirkungen ausreichen, um Quecksilber als eine der schädlichsten Substanzen für den Menschen zu identifizieren¹⁰⁷. Zudem gibt es keinen Beweis für eine absolut sichere, langfristig tolerierbare Quecksilberbelastung im menschlichen Körper, die nicht in der Lage ist, dem Körper zu schaden und Zellen abzutöten¹⁰⁶.

8. Symptome und Folgen der Quecksilbervergiftung

Die Amerikanische Umweltbehörde (United States Environmental Protection Agency - EPA) und die Agentur für die Registrierung Toxischer Substanzen (Agency for Toxic Substances and Disease Registry - ATSDR) haben im Auftrag der amerikanischen Regierung eine Liste von Substanzen erstellt, die für den Menschen besonders schädlich sind. Die Priorität, mit der eine Substanz auf dieser Liste erscheint, richtet sich danach, wie häufig die Substanz in der Umwelt vorkommt, wie leicht ein Mensch damit in Kontakt kommen kann und wie giftig diese Substanz ist. Gemäß dieser Liste ist Quecksilber die drittschädlichste Substanz weltweit. Nur Arsen und Blei sind schädlicher¹⁰⁷.

Alle Formen des Quecksilbers (elementar, anorganisch, organisch) rufen beim Menschen Vergiftungserscheinungen hervor. Das Ausmaß der Vergiftungserscheinungen hängt ab von der Form des Quecksilbers zum Zeitpunkt der Aufnahme, von der aufgenommenen Menge, von der Zeitdauer der Aufnahme und vom Expositionsweg. Die toxische Wirkung von Quecksilber kann nach einer einmaligen oder nach mehrmaliger Exposition zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Erscheinung treten.

Quecksilber

- wirkt als Zellgift und führt zum Absterben von Zellen
- durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und führt zu einer Anreicherung von Hg u.a. Nervengiften im Gehirn
 - reichert sich in den motorischen Regionen des Gehirns an, die für die Bewegung zuständig sind
 - tötet Nervenzellen ab durch die Bildung freier Sauerstoffradikale und dem daraus resultierenden oxidativen Stress sowie durch den Verbrauch von Glutathion und Schwefelgruppen und die Wechselwirkung mit Glutamat und Dopamin
 - hemmt die Produktion von Neurotransmittern
- ist giftig für die Nieren
- ist als „Endokriner Disruptor“ eine hormonell wirksame Substanz mit schädigender Wirkung auf das Hormonsystem
 - hemmt bereits in geringer Konzentration die Funktion der Hirnanhangdrüse, der Schilddrüse, der Nebennieren und der Thymusdrüse
 - reichert sich auch in den Eierstöcken, den Hoden und der Prostata an
- ist schädlich für die Fortpflanzungsfähigkeit und kann unfruchtbar machen
 - senkt die Spermienzahl und verringert ihre Beweglichkeit
 - verursacht Menstruationsbeschwerden
- ist schädlich für die Kindesentwicklung
 - wird als Methylquecksilber und als Quecksilberdampf schnell über die Plazenta auf den Fötus übertragen
 - beeinträchtigt erheblich die Entwicklung des Kindes im Mutterleib bereits in Konzentrationen, die für die Mutter noch unschädlich sind
 - schädigt die Erbinformation (DNS) und hemmt die Bildung der DNS und der RNS, die der Umsetzung der genetischen Information in Eiweiße dient
 - verringert die Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff und wichtige Nährstoffe (Aminosäuren, Glucose, Magnesium, Zink, Vitamin B12) zum Fötus zu transportieren
 - unterdrückt im Fötus die Isocitrat-Dehydrogenase (IDH), die als Enzym im Zitronensäurezyklus wichtig für den Energiehaushalt und den Stoffwechsel von Zucker, Fett und Eiweiß ist
 - führt zu einer verringerten Jod-Aufnahme und zur Unterfunktion der Schilddrüse
 - führt zu Fehlbildungen und Missbildungen
 - hat bei pränataler und früher postnataler Exposition eine Verringerung des Nervenwachstumsfaktors zur Folge, beeinträchtigt die Funktion der Astrozyten und führt so zur Störung der Gehirnentwicklung
 - bewirkt Lernstörungen und führt zu einer Verringerung des Intelligenzquotienten (IQ)
- verursacht Herz-Kreislauf-Erkrankungen
 - schädigt die vaskulären Endothelzellen
 - senkt die Sauerstoffkonzentration der roten Blutkörperchen
 - führt zu Bluthochdruck
 - führt zu Herzrhythmusstörungen (Tachykardie)
 - erhöht das Risiko eines akuten Herzinfarktes
- verursacht Schäden im Immunsystem, was zu Allergien, Asthma, Lupus erythematodes, Sklerodemie, chronischem Erschöpfungssyndrom (englisch: chronic fatigue syndrome - CFS) und Multipler Chemikaliensensitivität (MCS) führen kann
 - schädigt die zelluläre Immunabwehr durch Beeinträchtigung der T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und der Neutrophilen Granulozyten
 - führt zur Bildung von Antinukleären Antikörpern (ANA) und zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen
 - erhöht die Antibiotikaresistenz
 - begünstigt Infektionen mit Bakterien, Viren und Pilzen
- bewirkt eine Unterbrechung der Mitochondrialen Atmungskette und der ATP-Bereitstellung
 - führt dadurch auch zu einem erhöhten Anfall von Porphyrinen
 - bewirkt eine erhöhte Porphyrinausscheidung im Urin (progressive Porphyrinurie)
 - bewirkt Energiemangel und Verdauungsprobleme
- verursacht eine signifikante Zerstörung von Schleimhautzellen des Magen und des Darmes
 - hat Schäden an der Magenschleimhaut zu Folge
 - erhöht durch die Bindung an Schwefelgruppen in der Zellmembran die Permeabilität der Schleimhautzellen
 - verändert die Bakterien-Populationen im Darm
 - führt zu einer schlechteren Nährstoffverwertung
 - verursacht eine erhöhte Durchlässigkeit der Darmschleimhaut

Abhängig von dem Zeitpunkt des Wirkungseintrittes unterscheidet man zwischen

- akuter Toxizität
- chronischer Toxizität
- Spätfolgen und Langzeit-Effekten

➤ AKUTE TOXIZITÄT

Entstehen Beschwerden relativ zeitnah nach Aufnahme einer großen Quecksilbermenge, so ist der ursächliche Zusammenhang zwischen akuter Vergiftung und Krankheit relativ einfach festzustellen. Akute Quecksilbervergiftungen sind wesentlich seltener als chronische Vergiftungen oder als Langzeit-Effekte durch chronische niedrig dosierte Quecksilberexpositionen.

Auswirkungen einer akuten Quecksilbervergiftung umfassen:

- entzündliche Veränderungen des Magen-Darm-Traktes
 - Nierenschädigungen bis hin zum Nierenversagen
 - Entzündungen des Dickdarmes mit Krämpfen und blutigen Durchfällen
 - Entzündungen der Mundhöhle mit Metallgeschmack und vermehrtem Speichelfluss
 - Beschwerden durch Schädigung des Nervensystems mit Kopfschmerzen, Verwirrtheit, psychischen Beschwerden und Muskelzittern (Tremor)
 - Todesfälle
- Quecksilberdampf

Akute Vergiftungen durch eingeatmeten Quecksilberdampf wurden bei Bergleuten in Quecksilberminen mehrfach beobachtet. Die ersten Symptome sind Metallgeschmack im Mund, Benommenheit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Erbrechen, zuweilen auch eine erhöhte Eiweißausscheidung im Urin. Nach einigen Tagen kann es zu vermehrter oder verminderter Speichelsekretion, zur Mundschleimhaut- und Zahnfleischentzündung sowie zur Schwellung der Speicheldrüsen und zur Lockerung der Zähne kommen. Ein schwarzer Quecksilbersulfidsaum am Gaumen oder sogar löchrige Geschwüre an den Lippen können auftreten. Die Symptome können sich bei leichteren Vergiftungsfällen nach 2 Wochen bessern oder aber in einen chronischen Prozess übergehen, der mit erhöhter Erregbarkeit, Muskelzittern und psychischen Störungen einhergeht^{32,108-110}. Die Quecksilberdampfexposition kann auch zum sog. Kawasaki-Syndrom führen, einer akuten Erkrankung mit Gefäßentzündung und Lymphknotenschwellung^{111, 112}.

- Anorganisches Quecksilber

Akute Vergiftungen mit anorganischen Quecksilbersalzen erfolgen vorwiegend oral und schädigen den Magen-Darm-Trakt und die Nieren. Sie führen zu lokalen Entzündungen und Verätzungen der Mundhöhle bis hin zu nekrotischen Schleimhautgeschwüren, die als „Stomatitis mercurialis“ bezeichnet werden. Außerdem kann es zur Schwellung der Speicheldrüsen und zur Lockerung der Zähne kommen. Auch im Rachen, in der Speiseröhre und dem weiteren Magen-Darm-Trakt kommt es zu Entzündungen und Verätzungen, verbunden mit brennenden Schmerzen und Schluckbeschwerden. Später kommt es zu Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und blutigen Durchfällen. Der Tod kann eintreten durch eine Bauchfellentzündung sowie durch einen septischen oder hypovolämischen Schock. Überlebende Patienten entwickeln häufig eine schwere Nierenschädigung, die vorübergehend oder dauerhaft sein kann^{32, 108,113-115}.

- Organisches Quecksilber

Akute Vergiftungen mit organischem Methylquecksilber und Ethylquecksilber führen zu ähnlichen Symptomen. Am besten erforscht sind die Auswirkungen von Methylquecksilber. Besonderes Merkmal ist, dass die Symptome auch nach einer akuten Vergiftung erst nach einer Latenzzeit von einer oder

mehreren Wochen auftreten. Eine hohe vorgeburtliche Belastung kann zu Lähmungen, Nervenschmerzen, Missempfindungen, Seh- und Hörstörungen, zu Krampfanfällen, zum Koma oder zum Tod des Neugeborenen führen¹¹⁶⁻¹¹⁹. Eine hohe Aufnahme von Methylquecksilber nach der Geburt führt zu einer Reihe neurologischer Beschwerden wie Unruhe, Tremor, Einschränkung der Sinneswahrnehmung, zu Taubheitsgefühl der Zehen, Finger, Lippen und der Zunge sowie zur Einengung des Gesichtsfeldes, Sehstörungen, Taubheit, Verlust des Geschmacksinns, Gangstörungen und Sprachstörungen, zu Krämpfen und Lähmungszuständen. Bei leichten und mittleren Vergiftungen sind die Schäden des ZNS teilweise reversibel, in schweren Fällen kommt es zum Koma bis hin zum Tod^{32, 46,120}.

➤ CHRONISCHE TOXIZITÄT

Die Symptome nach niedrig dosierter chronischer Exposition sind subtiler und unspezifischer. Sie entstehen durch wiederholte Aufnahme geringer Quecksilbermengen aus gleichen oder unterschiedlichen Quellen. Sie erzeugen zum Zeitpunkt der Aufnahme noch keine Vergiftungserscheinungen, schädigen aber den Körper unterschwellig. Durch die wiederholte Zufuhr geringer Quecksilbermengen kommt es im Laufe der Zeit zu Schäden an verschiedenen Körperzellen, bis schließlich Symptome auftreten. Da die Zeitspanne zwischen der Aufnahme gering dosierter Quecksilbermengen und dem Auftreten erster Beschwerden unterschiedlich groß ist, ist es oft schwierig, die ursächlichen Zusammenhänge zu erkennen. Häufig kommt es zur Schädigung des Nervensystems mit teils schwersten Symptomen. Auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schäden am Immunsystem, die an Autoimmunkrankheiten oder sogar an der Entstehung und am Fortschreiten von Krebserkrankungen beteiligt sein können, werden beobachtet.

▪ Schädigung des Nervensystems

Ein primäres Zielorgan der chronischen Quecksilbervergiftung ist das zentrale Nervensystem (ZNS). Dies gilt gleichermaßen für Vergiftungen durch Quecksilberdampf, Methylquecksilberverbindungen und anorganische Quecksilberverbindungen. Die klinischen Symptome sind ähnlich und lassen sich kaum voneinander abgrenzen. Sie treten in der Regel nach einer gewissen Latenzzeit auf, was die ursächliche Zuordnung der Symptome erschwert. Zunächst werden die motorischen Zentren des ZNS angegriffen. Primäres Zeichen dafür ist ein feinschlägiges Muskelzittern („Tremor mercurialis“), das an den Händen und Armen beginnt. Die Schrift wird zitterig und gilt als ein charakteristisches Merkmal für eine chronische Quecksilbervergiftung, das aber nicht immer auftreten muss. Das Muskelzittern kann auch die Gesichtsmuskeln und die Zunge, in schweren Fällen sogar den gesamten Körper befallen^{25, 121,122}.

Weitere neurologische und psychische Veränderungen wie Konzentrationsstörungen, verminderte Merkfähigkeit, Verlust des logischen Denkens, Depressionen, Angstzustände, Antriebsstörungen, starke Erregbarkeit und Gedächtnisverlust können auftreten. Durch die chronische Quecksilbervergiftung werden auch neurologische Störungen verursacht, die zu Verlust von Geschmack, Geruch und Gehör sowie zu Parästhesien und Nervenschmerzen führen können^{32, 110,114,121}.

Auch eine erhöhte psychische Reizbarkeit, der sog. Erethismus mercurialis, eine Zahnfleischentzündung, übermäßiger Speichelfluss und Störungen des Immunsystems treten bei chronischer Quecksilbervergiftung auf^{123,124}. Ein Vergleich zwischen dem psychischen Befinden von Frauen mit und ohne Quecksilberexposition durch Amalgamfüllungen zeigt vermehrt Depressionen, Wut und Angst bei den Amalgamträgerinnen. Die Symptome entstehen möglicherweise durch die Einwirkung des Quecksilbers auf verschiedene Neurotransmitter im Gehirn¹²⁵. Zu den objektiv messbaren Veränderungen gehören veränderte visuell evozierte Potentiale¹²⁶, zuweilen auch eine verringerte periphere Nervenleitgeschwindigkeit¹²⁷, ferner die Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses sowie Seh- und Hörstörungen^{128, 129,130}.

Wenn die äußere Quecksilberexposition beendet wird, dauert es selbst in leichteren Fällen in der Regel Monate bis Jahre, bis sich die Symptome zurückbilden. Eine höher dosierte Langzeitexposition führt zu Muskelkrämpfen, Halluzinationen, Delirium und letztendlich zum Tod^{32, 110,114}.

- Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Wissenschaftliche Untersuchungen der letzten Jahre zeigen einen Zusammenhang zwischen Quecksilberbelastungen und der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Mehrere pathophysiologische Effekte von Quecksilber und Methylquecksilber sind bekannt, die zur Entstehung von Gefäßschäden und Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen können (siehe Tab.3).

- Bildung freier Radikale
- Schädigung der Zellkern-DNA
- Schädigung der mitochondrialen Atmungskette
- Lipidperoxidation mit Erhöhung der Malondialdehydkonzentration im Urin
- Depletion schwefelhaltiger Enzyme (z.B. Glutathion)
- Depletion/Verbrauch von Antioxidantien (Vitamin C, Vit. E, Selen, SOD, Katalase)
- negativer Einfluss auf die endotheliale NO-Synthese
- Auslösung der endothelialen Dysfunktion
- Inaktivierung von S-Adenosylmethionin (SAM)
- Hemmung der Catechol-O-methyltransferase (COMT)
- erhöhte Serum- und Urinkonzentration von Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin

Tabelle 3: Kardiotoxische Effekte von Quecksilber und Methylquecksilber¹³¹

17

Wissenschaftler der amerikanischen „Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group“ stellten fest, dass die Quecksilberbelastung von Herzinfarktpatienten oft erhöht ist. Auf Grund der Auswertung der Essgewohnheiten der betroffenen Patienten kamen sie zu dem Schluss, dass Fischessen ein Risiko für die Quecksilberbelastung und das damit verbundene erhöhte Herzinfarktrisiko ist¹³². Mehrere renommierte Forschungsinstitute aus Frankreich, Spanien, Italien, Schweden, Slowenien und Russland sind der Frage nachgegangen, ob bereits geringe Quecksilbermengen eine toxische Wirkung auf den menschlichen Organismus haben. Nach Auswertung der Befunde von über 7000 Menschen kamen die Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass bereits eine chronische Belastung mit geringen Mengen an Quecksilber ausreicht, um eine erhöhte Sterblichkeit durch Bluthochdruck, Herz-, Lungen- und Nierenerkrankungen zu verursachen¹³³. Koreanische Forscher fanden heraus, dass eine Quecksilberbelastung auch mit einem erhöhten Cholesterinspiegel und Übergewicht als weiteren Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen kann¹³⁴. An Bewohnern Ost-Finnlands, deren Hauptnahrungsmittel Fisch ist, konnte eine Verbindung zwischen der Speicherung von Methylquecksilber im Körper und dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gezeigt werden¹³⁵.

In einer weiteren Untersuchung beobachteten finnische Wissenschaftler vier Jahre lang 1000 Männer, um die Risikofaktoren für die Entstehung einer Verkalkung der Halsschlagader zu ermitteln. Sie bestimmten bekannte Risikofaktoren einer Arteriosklerose, die Gefäßwanddicke der Halsschlagader sowie den Quecksilbergehalt in Haarproben. Nach Auswertung der Testergebnisse kamen die finnischen Forscher zu dem Schluss, dass ein hoher Quecksilbergehalt einer der stärksten Risikofaktoren für ein schnelles Fortschreiten der Karotissklerose war¹³⁶.

- Krebserkrankungen

Methylquecksilberverbindungen wurden von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (engl. International Agency for Research on Cancer = IARC), einer Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), als möglicherweise krebserregend für den Menschen eingestuft (Kategorie 2B).

Zwar gibt es im Tierversuch ausreichend Evidenz für die krebserzeugende Wirkung von Methylquecksilber, die Untersuchungsergebnisse am Menschen sind aber uneinheitlich¹³⁷.

Das mag damit zusammenhängen, dass Menschen immer mehreren Einflüssen gleichzeitig unterliegen. Dadurch ist es schwierig, die Auswirkungen eines einzelnen Faktors von den anderen Einflüssen zu trennen. So haben zwar zwei Studien an Chlor-Alkali-Arbeitern in Schweden und Norwegen ein zweifach erhöhtes Lungenkrebsrisiko und bei den schwedischen Arbeitern zusätzlich ein nicht signifikant erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen der Niere und des Gehirns gezeigt. Die Arbeiter standen aber nicht nur unter dem Einfluss der Quecksilberdämpfe, sondern auch unter Asbest- und Nikotinfluss. Schließlich wurden nicht die Quecksilberdämpfe, sondern Asbest und Rauchen für das erhöhte Lungenkrebsrisiko verantwortlich gemacht¹³⁷. Eine Studie an Zahnärzten und Zahnarthelferinnen in Schweden ergab ein zweifach erhöhtes Risiko für Hirntumoren. Das Ergebnis konnte bei einer Untersuchung amerikanischer Zahnärzte, Zahntechniker und Medizintechniker jedoch nicht bestätigt werden. Allerdings fand sich in dieser Gruppe ein erhöhtes Bauchspeicheldrüsen- und Darmkrebsrisiko¹³⁷. Die Untersuchung von 1351 Menschen, die die Methylquecksilbervergiftung in Minamata überlebt hatten, zeigte auch nach vielen Jahren noch ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs und ein 8-fach erhöhtes Leukämierisiko¹³⁸. Ein Vergleich von 47 Leukämie-Patienten mit 52 gesunden Personen ergab anhand von Haarmineralanalysen eine signifikant höhere Quecksilberbelastung bei Patienten mit akuter Leukämie, nicht aber bei Patienten mit chronischer Leukämie¹³⁹. Weitere Untersuchungen an verschiedenen Bevölkerungs- und Berufsgruppen erbrachten keine einheitlichen Befunde. Folglich wird Methylquecksilber bislang nur als möglicherweise krebserregend für den Menschen eingestuft¹³⁷.

- Autoimmunerkrankungen

Arbeitsplatzbedingte Quecksilberbelastungen können zur Bildung von Antikörpern und zu einer Autoimmunerkrankung der Nieren (Immunkomplex-Glomerulonephritis) führen^{140, 141}. Die Untersuchung von 2047 amerikanischen Frauen ergab eine deutliche Korrelation zwischen einer chronischen umweltbedingten Quecksilberbelastung und dem Auftreten von Schilddrüsenautoantikörpern. Aufgrund dieser Ergebnisse und angesichts der weit verbreiteten Exposition gegenüber niedrigdosierten Quecksilbermengen in der Allgemeinbevölkerung, fordern die Wissenschaftler des amerikanischen „National Center for Health Statistics (NCHS)“ den Zusammenhang zwischen einer chronischen Quecksilberbelastung und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus Erythematoses, perniziöser Anämie, Diabetes mellitus Typ I, rheumatoider Arthritis, Autoimmun-Thyreoiditis und Schilddrüsenkrebs weiter zu erforschen¹⁴². Eine Meta-Analyse der zum Untersuchungszeitpunkt (2007) zur Verfügung stehenden Studien ergab einen leicht positiven aber statistisch nicht signifikanten Zusammenhang zwischen einer chronischen amalgambedingten Quecksilberbelastung und dem Auftreten von Multipler Sklerose.

➤ SPÄTFOLGEN UND LANGZEIT-EFFEKTE

Akute und chronische Quecksilbervergiftungen können zu Spätfolgen führen, die auch noch Jahrzehnte nach Expositionsstop persistieren können. Daneben gibt es Beschwerden, die auch bei sehr niedrig dosierten Belastungen, die über Jahre auf den Körper einwirken, erst langsam in Erscheinung treten.

Durch neuropsychologische Untersuchungen von Zahnärzten sind Schädigungen des Nervensystems und körperlicher Funktionen bekannt, die auf amalgambedingte Quecksilberdämpfe zurückzuführen sind. Dabei zeigte sich, dass schon bei geringen Luftkonzentrationen und relativ kurzer Einwirkzeit (durchschnittlich 5,5 Jahre) bereits Störungen auftreten, die mit geeigneten Testverfahren messbar sind. Signifikant negativ beeinträchtigt waren motorische Fähigkeiten, visuelle Fähigkeiten, Konzentration und Gedächtnis. Diese Defizite wurden erst durch geeignete neuropsychologische Testverfahren entdeckt, denn die Zahnärzte zeigten keine offensichtlichen Anzeichen von neurologischen Störungen oder Verhaltensauffälligkeiten bei einer orientierenden medizinischen Untersuchung. Auch beklagten sie keine Schwierigkeiten, die ihre Arbeit beeinträchtigt hätten. Die Zahnärzte waren auf den

ersten Blick und subjektiv empfunden also nicht krank, sondern arbeitsfähig. Die neurologischen Defizite waren aber bereits messbar. Veröffentlicht wurden die Ergebnisse bereits 1992 im „British Journal of Industrial Medicine“¹⁴⁴.

Auch bei der Beobachtung von Arbeitern durch Wissenschaftler der Universität Lausanne/Schweiz zeigte sich, dass metallisches Quecksilber in geringer Konzentration bereits zu neurologischen Schäden führen kann¹⁴⁵.

Aufgrund fehlender anderweitiger spezifischer Indikatoren für die klinischen Frühzeichen einer arbeitsplatzbedingten Quecksilberbelastung sind neuropsychologische Testverfahren das einzige Mittel mit dem Arbeitnehmer, die geringen Quecksilberkonzentrationen ausgesetzt sind, medizinisch überwacht werden können und mit Hilfe derer präklinische neurologische Symptome entdeckt und dokumentiert werden können^{146, 147}. Dazu zählen u.a. der Benton-Test und der Wechsler Intelligenztest für Erwachsene.

Eine Post-Mortem-Studie von Menschen, die beruflich einer Quecksilberexposition ausgesetzt waren, zeigte über 10 Jahre nach dem Expositionsstop eine hohe Quecksilberkonzentration im Okzipitallappen und in der Substantia nigra¹⁴⁸. Der Okzipitallappen ist für das Sehen, genauer gesagt für die Wahrnehmung und Verarbeitung visueller Eindrücke wichtig, die Substantia nigra für die Koordination von Bewegungsabläufen, bei deren Schädigung es u.a. zum Tremor kommt.

Auch die Autopsie eines Arbeiters, der lediglich 18 Monate lang mit Quecksilberdämpfen in Kontakt kam, ergab noch 16 Jahre später eine erhöhte Quecksilberbelastung des Gehirns¹⁴⁹.

Eine Untersuchung von über 240 Arbeitern 20-35 Jahre nach Beendigung der Quecksilberexposition (elementares Quecksilber) zeigte vermehrt neurologische Symptome bei den Betroffenen in Form von eingeschränkter Koordinationsfähigkeit, zunehmendem Tremor, Polyneuropathie und weiteren Beschwerden. Durchgeführt wurde die Studie an der Abteilung für Neurologie der Universität Michigan/USA¹⁵⁰.

Auch Langzeitstudien aus Japan zeigen, dass Schäden durch Methylquecksilber noch 30 Jahre nach Expositionsstop in Form von neurologischen und psychischen Beschwerden nachweisbar sind. Bei Männern findet sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant höhere Prävalenz für folgende Beschwerden: Schlafstörungen (Insomnie), Missempfindungen, Schwindel, Tremor der Hände, Krämpfe, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen sowie eine Muskelatrophie am Unterarm. Bei Frauen zeigt sich zudem eine signifikant höhere Inzidenz für Tremor der Beine, Tinnitus, Muskelschwäche, Beinmuskelatrophie und eine Verminderung des Berührungsempfindens¹⁵¹.

Die Methylquecksilberexposition und die daraus resultierenden Gesundheitsschäden am Menschen sind ein weltweites Problem. Folgen sind neurologische Schäden, die bei Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern zu geistiger Retardierung, Gehstörungen, Sprachstörungen, motorischer Überaktivität und einer verlangsamten Entwicklung des Nervensystems führen. Im Erwachsenenalter kommt es zur Beeinträchtigung des Bewegungsablaufes, zu Seh- und Gedächtnisstörungen und zu psychomotorischen Beschwerden. Ferner sind Herz-Kreislauf-Störungen und Schäden am Immunsystem als Folge von Methylquecksilbervergiftungen bekannt¹⁵². Diese wenigen Beispiele stehen stellvertretend für weitere Untersuchungsergebnisse an Betroffenen, die zeigen, dass Spätfolgen von Quecksilbervergiftungen Jahrzehnte persistieren und Langzeiteffekte nach chronischer niedrig dosierter Quecksilberexposition erst nach langer Latenzzeit in Erscheinung treten können.

Aufgrund der bereits beschriebenen schädlichen Auswirkungen von Quecksilber auf den Zellstoffwechsel, auf das Gleichgewicht von Mineralien und Spurenelementen und schwefelhaltigen Enzymen, muss man davon ausgehen, dass Quecksilber bei chronischer geringer Exposition zu weiteren Langzeiteffekten führen kann und noch bei einer Vielzahl von chronischen Krankheiten eine ursächliche oder zumindest eine teilursächliche Wirkung hat. Viele Zusammenhänge sind allerdings noch nicht hin-

reichend erforscht. Epidemiologische Studien und gut dokumentierte Einzelfallberichte könnten darüber weiteren Aufschluss geben.

9. Allergische Reaktionen auf Quecksilberverbindungen

Anfang des 20. Jahrhunderts waren allergische Reaktionen auf Quecksilberverbindungen recht häufig, da diese früher vielfältig in der Medizin verwendet wurden¹⁵³. Statistische Untersuchungen aus mehreren deutschen Universitätskliniken zeigten in der Mitte des 20. Jahrhunderts eine Häufigkeit nachgewiesener Quecksilbersensibilisierungen von 10-20 %¹⁵⁴.

Inzwischen ist die Häufigkeit der Quecksilberallergien rückläufig, dennoch belegt Quecksilber auch im 21. Jahrhundert in der Hitliste der häufigsten Allergene als quecksilberhaltiges Thiomersal den 5. Platz¹⁵⁵. Auch Phenylquecksilberacetat, das als Konservierungsstoff in Arzneimitteln, Kosmetika, Scheuer-, Putz- und Spülmitteln Verwendung findet, kann eine Typ IV Kontaktallergie auslösen. Quecksilber(II-)amidchlorid, das in der Zahnmedizin (Amalgam), als Konservierungsmittel in Impfstoffen (Thiomersal, Natriumtimerfonat), als Holz- und Saatgutbehandlungsmittel und in speziellen Industriebereichen (Batterieherstellung, Fotoindustrie etc.) Anwendung findet, kann eine Typ IV-Allergie und eine Gruppenallergie gegen Quecksilber und dessen anorganischen und organischen Verbindungen auslösen^{156, 157}.

Allergische Reaktionen auf Quecksilberverbindungen zeigen sich vor allem als umschriebene Kontaktdermatitis der Hände oder des Gesichtes. Auch ein generalisiertes Ekzem oder eine Rötung der gesamten Hautoberfläche (Erythrodermie) werden beobachtet. Auslöser können ein Epikutantest mit quecksilberhaltigem Thiomersal¹⁵⁸ sowie die orale Aufnahme von Quecksilber und die inhalative Aufnahme von Quecksilberdämpfen sein^{153, 159}. In seltenen Fällen können auch Erythema multiforme-ähnliche oder erysipelartige Reaktionen auftreten¹⁶⁰.

Wenn eine Quecksilberallergie vorliegt, sollen weitere Quecksilberexpositionen vermieden werden, da in diesem Falle auch geringste Mengen, die an sich als nicht giftig eingestuft werden, eine allergische Reaktion hervorrufen können.

10. Auswirkungen auf den kindlichen Organismus

Bevor das Immunsystem ausgereift ist, bevor das Skelettsystem ausgewachsen ist und bevor sich das Nervensystem vollständig entwickelt hat, sind Kinder oft einer Vielzahl von Umweltgiften gleichzeitig oder durch wiederholten Kontakt zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgesetzt. Umweltgifte können die Kinder in verschiedenen Stadien der Entwicklung vom Mutterleib bis hin zur Pubertät unterschiedlich stark schädigen. Wissenschaftler, die sich mit dieser Problematik befassen, fordern einen Schutz der Kinder vor Umweltgiften, der so weitreichend sein sollte, dass es Kindern möglich ist, zu wachsen, sich zu entwickeln und das Erwachsenenalter zu erreichen, ohne neurologische Schäden, ohne Immunstörungen, ohne Beeinträchtigungen der Fortpflanzungsfähigkeit zu erleiden und ohne einem erhöhten Krebsrisiko ausgesetzt zu sein¹⁶¹.

Methylquecksilber ist ein starkes Nervengift. Untersuchungen von Kindern, die vor der Geburt im Mutterleib hohen Dosen von Methylquecksilber ausgesetzt waren, zeigen schwerste neurologische Funktionsstörungen und Entwicklungsanomalien. Die angeborenen Nervenschäden, die als Folge des massenhaften Konsums von methylquecksilberbelastetem Fisch in der Nähe der Minamata-Bucht in Japan zuerst in den 1950er Jahren beobachtet wurden, werden als angeborene Minamata-Krankheit bezeichnet (engl. Congenital Minamata Disease = CMD). Diese äußert sich in geistiger Behinderung (Retardierung), Wachstumsstörungen, Gehstörungen (zerebelläre Ataxie), Sprachstörungen, Primitiv-Reflexen und Missbildungen der Geschlechtsorgane. Ein Großteil der Betroffenen litt zudem unter krankhaft gesteigerten Bewegungen (Hyperkinese, 95 %), übermäßigem Speichelfluss (Hypersalivation, 95 %), Krampfanfällen (82 %), Schielen (77 %), und Pyramidenbahnzeichen (75 %). Auch schwe-

re Bewegungsstörungen, deren Ursache in der quecksilberbedingten frühkindlichen Hirnschädigung liegen (infantile Zerebralparese), wurden vermehrt beobachtet¹¹⁹.

Obwohl die verheerenden Auswirkungen der hohen pränatalen Methylquecksilberbelastung seit Jahrzehnten anerkannt sind, ist die Bedeutung einer chronischen niedrigen Quecksilberexposition während der Schwangerschaft noch umstritten. Dies liegt vor allem an widersprüchlichen Ergebnissen und Interpretationen der beiden größten prospektiven Geburtskohortenstudien, die auf den Färöer-Inseln und den Seychellen-Inseln durchgeführt wurden. Berichte von den Färöer-Inseln kamen konsequent zu dem Ergebnis, dass die Entwicklung im Kindes- und Jugendalter durch relativ geringe pränatale Quecksilberbelastungen nachhaltig beeinträchtigt wird¹¹⁷. Die Studie umfasst 1022 Kinder die 1986-1987 auf den Färöer-Inseln geboren wurden. Nach 7 Jahren wurden erneut 970 Kinder untersucht und weitere 7 Jahre später 878 Jugendliche¹⁶². Im Alter von 7 Jahren waren vor allem die neuropsychologischen Defizite im Bereich der Sprache, Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung deutlich nachweisbar. In geringerem Ausmaß waren auch die visuell-räumliche Aufmerksamkeit und motorische Funktionen beeinträchtigt. Ausgeschlossen von der Untersuchung waren Kinder mit hoher pränataler Exposition und einer hohen mütterlichen Haarquecksilberkonzentration oberhalb von 10 Mikrogramm/g. Aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse kamen die Forscher zu dem Schluss, dass auch eine geringe, bis dahin als sicher angesehene, pränatale Methylquecksilberexposition negative Auswirkungen auf die Gehirnfunktion von Schulkindern haben kann¹¹⁷. Sieben Jahre später wurden die inzwischen 14-jährigen Jugendlichen erneut untersucht. Die schlechten Testergebnisse bestätigten sich. Die quecksilberassozierten Defizite hatten sich zwischen den beiden Prüfungen nicht geändert: Aufmerksamkeit, sprachliche und motorische Fähigkeiten waren weiterhin signifikant beeinträchtigt. Folglich scheinen die Auswirkungen einer geringgradigen pränatalen Methylquecksilberexposition multifokal und dauerhaft zu sein¹⁶².

Ganz anders fielen zunächst die Ergebnisse der sogenannten Seychellen-Studie aus. Hier kam man zu dem Schluss, dass geringe vorgeburtliche Methylquecksilberexpositionen keine negativen Auswirkungen auf die spätere Entwicklung von Kindern haben, sondern sogar mit einer tendenziell besseren Entwicklung des Kindes einhergehen¹⁶³. Um diese offensichtliche Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der Färöer- und der Seychellen-Studien aufzuklären, wurden weitere Untersuchungen veranlasst. Diese kamen zu dem Schluss, dass in der Seychellen-Studie der Einfluss der Nährstoffe, die in den Fischen enthalten sind und die kindliche Entwicklung fördern können, womöglich überschätzt und der negative Einfluss von Methylquecksilber eher unterschätzt wurde. Dies hatte zu falschen Schlussfolgerungen und zu einer Verharmlosung der Quecksilberzufuhr geführt¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. In einer neueren Studie, die eine andere Seychellen-Kohorte untersucht hat, korreliert die pränatale Methylquecksilberexposition mit einer schlechteren Entwicklung des Kindes¹⁶⁷.

Weitere Untersuchungen zeigen, dass die Entwicklung des Nervensystems durch eine niedrig dosierte vorgeburtliche Quecksilberbelastung nachhaltig geschädigt wird^{168, 169}. Eine Beeinträchtigung der kindlichen Entwicklung wurde bereits bei niedrigen Quecksilberwerten beobachtet, die nahe dem nationalen US-amerikanischen Durchschnitt lagen¹⁷⁰. Eine niedrig dosierte pränatale Quecksilberbelastung kann auch mit einem erhöhten Risiko einhergehen, im späteren Leben an einem Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) zu erkranken¹⁷¹.

Stoffwechselprozesse, einschließlich körpereigener Entgiftungsfunktionen, sind vor der Geburt und in den ersten Monaten nach der Geburt noch nicht ausgereift. Folglich ist die Fähigkeit, Quecksilber und andere Umweltgifte zu tolerieren und zu entgiften, in dieser Lebensphase eingeschränkt und der kindliche Organismus besonders gefährdet. Von Bedeutung für die kindliche Entwicklung und die Risikobewertung prä- und postnataler Quecksilberbelastungen ist auch, dass die Umweltbelastungen schwangerer Frauen und neugeborener Kinder aus einem Komplex verschiedener Umweltgifte bestehen^{164, 172}. Die Zusammensetzung des Schadstoffkomplexes und die damit verbundenen Wechselwirkungen der verschiedenen Schadstoffe variieren individuell und können die Toxizität von Quecksilber erheblich beeinflussen. Dementsprechend schwierig bis unmöglich ist es, sicher

verlässliche Grenzwerte für die zumutbare und tolerierbare Quecksilberbelastung von Schwangeren, Neugeborenen und Kleinkindern festzulegen.

Im Interesse der Gesundheit von Kindern und Jugendlichen haben Mitarbeiter des öffentlichen Gesundheitswesens aus 17 europäischen Staaten, den Färöer Inseln und der Harvard School of Public Health in Boston / USA den volkswirtschaftlichen Schaden, der durch die chronische vorgeburtliche Methylquecksilberbelastung in Europa entsteht, berechnet. Um das Ausmaß der vorgeburtlichen Methylquecksilberbelastung einzuschätzen, wurden die Quecksilberkonzentrationen in den Haaren der Mütter gemessen²⁰⁸. Bekannt ist, dass der Anstieg der Quecksilberkonzentration in den Haaren der Mütter um je 1 µg/g mit einem Intelligenzverlust des Kindes von je 0,465 IQ-Punkten einhergeht²²⁶. Einige Studien legen nahe, dass methylquecksilberbedingte Defizite bereits ab einer Konzentration von 0,58 µg/g Haar auftreten^{227,228,229,230}.

Den aktuellen Berechnungen zugrunde gelegt wurden die Daten von 1875 Frauen im gebärfähigen Alter aus 17 Ländern, die im Rahmen der europäischen Human-Biomonitoring-Studie DEMOCOPHES untersucht wurden, sowie die Daten von 6820 Frauen aus 8 Ländern, die aus bereits zuvor veröffentlichten Untersuchungen stammten. Die berechnete Zahl der Geburten mit einer mütterlichen Haarquecksilberkonzentration größer als 0,58 µg/g beträgt in der EU jährlich 1.8 Millionen. Davon überschreiten 900.000 einen Wert von 1 µg/g und 200.000 den Wert von 2,5 µg/g Haar. Der damit einhergehende Intelligenzverlust wird mit 600.000 IQ Punkten beziffert und der dadurch bedingte wirtschaftliche Schaden mit 8.000 Mio. € bis 9.000 Mio. € pro Jahr. Diese Schäden für die Intelligenz der heranwachsenden Generationen und für die Volkswirtschaft wären durch einen strengeren Expositionsschutz vermeidbar²⁰⁸.

11. Einflussfaktoren auf die Giftigkeit von Quecksilber

➤ GENETISCHE VERANLAGUNG/SUSZEPTIBILITÄT

22

Die Fähigkeit Quecksilber, das in den menschlichen Körper aufgenommen wurde, wieder zu entgiften, unterliegt genetischen Einflussfaktoren. Die Glutathion-S-Transferase M1 (GSTM1) gehört zu einer Multigen-Familie von Enzymen, die verschiedene exogene und endogene Stoffe entgiften, darunter auch viele krebserzeugende Stoffe. Sechs verschiedene Enzymklassen der Glutathion-S-Transferasen sind bekannt. Man geht davon aus, dass jeder zweite Europäer aufgrund einer genetischen Variation die GSTM1 nicht bilden kann¹⁷³.

Diese Variation stellt einen genetischen Polymorphismus dar, der als Null-Genotyp (GSTM1 0/0) bezeichnet wird. Weitere GST-Polymorphismen sind bekannt. Menschen mit unterschiedlichen GST-Genotypen können unterschiedlich empfindlich auf Umweltgifte reagieren und sind unter Umständen weniger gut in der Lage, Karzinogene abzubauen. Dies kann ein erhöhtes Risiko an somatischen Mutationen zur Folge haben und damit zur Krebsentstehung führen¹⁷⁴. Neben direkten Korrelationen mit Krebserkrankungen wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Kombination aus den Null-Genotypen von GSTM1 und GSTT1 und einem schlechten Ansprechen auf eine Chemotherapie beobachtet¹⁷⁵. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass auch die Fähigkeit Quecksilber zu entgiften bei Vorliegen eines GSTM1 0/0 Genotyps sowie weiterer GST-Polymorphismen eingeschränkt ist. Das führt bei den betroffenen Personen zu einer nachweisbar höheren Hg-Belastung, die in Blut, Urin und Haaren messbar ist:

- Eine Untersuchung von 417 schwangeren Frauen aus Nordkorea, die Methylquecksilber durch das Essen aufgenommen hatten, zeigte höhere Quecksilberbelastungen im Blut von Frauen mit einem GSTM1 0/0 und einem GSTT 0/0 Polymorphismus, im Vergleich zu Frauen, die diese Gene besaßen und die Entgiftungsenzyme bilden konnten. Auch im Nabelschnurblut der Kinder, die von den Frauen mit der schlechteren Entgiftungsfähigkeit geboren wurden, war die Quecksilberkonzentration messbar erhöht. Das Geburtsgewicht der betroffenen Kinder war reduziert¹⁷⁶.
- Blut- und Haarproben von 144 Menschen, die am Amazonas lebten und eine chronische Quecksilberzufuhr durch Fischverzehr hatten, zeigten höhere Quecksilberwerte bei der Bevölkerungsgruppe, die einen GSTM1 0/0 und einen GSTT 0/0 Polymorphismus hatten¹⁷⁷.

- Bei der Beobachtung von 292 Menschen aus Nord-Schweden, die einen hohen Fischkonsum und eine entsprechend hohe Quecksilberzufuhr hatten, wurde bei den Personen mit einem kompletten oder inkompletten genetischen Defekt der Glutathion-S Transferase P1 eine erhöhte Quecksilberkonzentration innerhalb der roten Blutkörperchen gemessen¹⁷⁸.
- Die Quecksilberkonzentration in Haarproben von 192 österreichischen Studenten war in der Gruppe mit schlechter Entgiftungsfähigkeit und zugrunde liegenden GST Polymorphismen, signifikant erhöht. Daraus ergibt sich für die betroffenen Studenten auch bei durchschnittlicher Quecksilberexposition ein Risikofaktor für eine erhöhte Quecksilberakkumulation¹⁷⁹.

Weitere Studien zeigen Zusammenhänge zwischen der genetischen Disposition und einer erhöhten Quecksilbertoxizität auf¹⁸⁰⁻¹⁸⁷. Als eine mögliche Ursache erhöhter Suszeptibilität wird neben der unterschiedlichen Entgiftungsfähigkeit durch Polymorphismen im Glutathion-System auch der Einfluss von Polymorphismen der Coproporphyrin-Oxidase und des Brain Derived Neurotropic Factor (BDNF) verantwortlich gemacht^{180, 183, 184}.

Auch der Polymorphismus APOE 4, des Apolipoproteins E, beeinflusst die Toxizität von Methylquecksilber, was sich negativ auf die Entwicklung der Kinder mit einem APOE 4 Polymorphismus auswirkt. Die betroffenen Kinder zeigten Beeinträchtigungen feinmotorischer Fähigkeiten, der Sprachentwicklung, der Wahrnehmung und der Entwicklung des Sozialverhaltens^{188, 189}.

Im höheren Lebensalter korreliert der Polymorphismus APOE4 mit dem geistigem Verfall und der klinischen Diagnose einer Demenz¹⁹⁰.

- Glutathion S Transferase M1 (GSTM1 0/0)
- Glutathion S Transferase T (GSTT 0/0)
- Glutathion-S Transferase P1 (GSTP1 0/0)
- Coproporphyrin-Oxidase (CPOX4)
- Brain Derived Neurotropic Factor (V66M)
- Apolipoprotein E (APOE 4)
- Catechol O-methyltransferase -COMT (VAL158MET)
- Serotonin Transporter Gen (5-HTTLPR)

Tabelle 4: Genetische Polymorphismen, die die Toxizität von Quecksilber beeinflussen

Die Existenz genetischer Polymorphismen, die eine individuell unterschiedliche Toleranz gegenüber Quecksilber zur Folge haben, macht verständlich, dass eine absolute Aussage über eine für alle Menschen tolerierbare Quecksilberbelastung unmöglich ist. Dies gilt vor allem bei chronischer Exposition gegenüber geringen Quecksilbermengen, die aus verschiedenen Expositionsquellen stammen.

➤ MEHRFACHBELASTUNG MIT POTENTIELL TOXISCHEN METALLEN

Die Annahme, dass ein Mensch nur mit einem toxischen Element, wie zum Beispiel Quecksilber, in Kontakt kommt, ist eine Idealvorstellung, die nicht dem täglichen Leben entspricht. Mehrere voneinander unabhängige Wissenschaftler und Institutionen haben Angaben zur durchschnittlichen täglichen Aufnahme verschiedener toxischer Metalle durch Luft, Wasser und Nahrung gemacht¹⁹¹⁻¹⁹⁵.

Die Mengenangaben für Blei, Quecksilber, Cadmium, Nickel und Arsen sind zwar unterschiedlich, Übereinstimmung besteht jedoch darin, dass wir es im täglichen Leben nicht nur mit einem Metall, sondern mit einer ganzen Reihe von potentiell toxischen Metallen zu tun haben. Daraus ergeben sich Interaktionen, die nur schwer vorhersehbar sind und die die Festlegung von sicheren Grenzwerten erheblich erschweren, wenn nicht sogar unmöglich machen. So kamen Untersuchungen der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), die die Rolle von Mehrfachbelastungen mit Metallen bei

der Entstehung von Krebserkrankungen erforschten, zu dem Ergebnis, dass die gemeinsame Wirkung verschiedener Metalle größer sein kann, als die Summe ihrer Einzelwirkungen¹⁹⁶.

Eine andere Studie zeigte, dass eine für sich allein betrachtete ungiftige Menge von Quecksilber, die mit einer an sich ungiftigen Menge von Blei kombiniert wird, zu Vergiftungen führt. Die Autoren weisen darauf hin, dass Expositionsgrenzwerte bei der Exposition gegenüber einer Kombination von Wirkstoffen wirkungslos sein können¹⁹⁷. Weitere Untersuchungen bestätigen, dass geringe Quecksilbermengen, die für sich allein bewertet als tolerierbar einzustufen sind, in Kombination mit anderen Metallen zu nicht vorhersehbaren toxischen Wirkungen führen können^{198,199}. Die vorliegenden Erkenntnisse reichen noch nicht aus, um alle Fragen der Wechselwirkung von geringdosierten Mehrfachbelastungen verschiedener toxischer Metalle abschließend zu klären. Andererseits ist die Existenz von Mehrfachbelastungen mit potentiell toxischen Metallen im täglichen Leben der Menschen unbestritten. Folglich muss man davon ausgehen, dass die Wechselwirkungen dieser Mehrfachbelastungen es nach heutigem Kenntnisstand schwierig machen, eine für alle Menschen tolerierbare wöchentliche Quecksilberaufnahme festzulegen.

➤ WECHSELWIRKUNGEN MIT CHEMISCHEN SUBSTANZEN

▪ PCB

Polychlorierte Biphenyle (PCB) sind giftige und krebsauslösende organische Chlorverbindungen, die bis in die 1980er Jahre vor allem in Transformatoren, elektrischen Kondensatoren, in Hydraulikanlagen als Hydraulikflüssigkeit sowie als Weichmacher in Lacken, Dichtungsmassen, Isoliermitteln und Kunststoffen verwendet wurden. PCB sind seit 2001 weltweit verboten. Da PCB aber kaum abgebaut werden kann, persistiert es weiterhin in der Atmosphäre, im Wasser und im Boden und kann vom Menschen aufgenommen werden. Bei der Untersuchung, welchen Einfluss die Belastung mit PCB und Methylquecksilber auf die kognitive Entwicklung im Vorschulalter hat, fand man heraus, dass PCB den neurotoxischen Einfluss von MeHg verstärkt²⁰⁰.

▪ Chlorpyriphos

Chlorpyriphos ist ein Insektengift, das weltweite Verwendung findet. Es wirkt neurotoxisch. Die Belastung während der Schwangerschaft führt zu einem geringeren Kopfumfang der Kinder, zu einem geringeren Geburtsgewicht und zu einer Beeinträchtigung der postnatalen psychomotorischen und geistigen Entwicklung²⁰¹⁻²⁰³. Neben weiteren pathologischen Veränderungen bewirkt Chlorpyrifos auch eine Verringerung der Glutathion-S-Transferase Aktivität. Das führt zu einer Akkumulation und zu einer erhöhten Toxizität von Methylquecksilber²⁰⁴.

▪ Tetrazyklin

Thiomersal ist ein quecksilberhaltiges Konservierungsmittel, das in Impfstoffen und Medikamenten (Augentropfen) breite Anwendung gefunden hat. Wird gleichzeitig mit Thiomersal ein Antibiotikum (Tetrazyklin) verabreicht, so treten vermehrt allergisch-toxische Reaktionen auf²⁰⁵.

Diese ausgewählten Beispiele machen deutlich, dass die Toxizität von Quecksilber von einer ganzen Reihe weiterer Substanzen verstärkt wird. Nur ein Teil der möglichen Wechselwirkungen ist bisher erforscht. Dennoch wird an den bislang bekannten Zusammenhängen deutlich, dass die Toleranzgrenze gegenüber Quecksilber durch chemische Verbindungen nach unten gesenkt werden kann. Da es nicht möglich ist, die Gesamtbelastung eines Menschen mit toxischen Substanzen zu messen, bleibt eine nicht kalkulierbare Unsicherheit bei der Festlegung der Grenzwerte einer als unbedenklich tolerierbaren Quecksilberaufnahme bestehen.

12. Zusammenfassung und Konsequenzen

Das Problem der Quecksilberbelastung in der Bevölkerung bedarf einer differenzierten Betrachtung. Während das Risiko an einer akuten Quecksilbervergiftung zu erkranken eher als gering einzustufen ist, ist die chronische Belastung von Geburt an der Regelfall. Wie lange diese Belastung toleriert werden kann, ob und wann dadurch Beschwerden oder eine Krankheit entstehen, ist individuell unterschiedlich. Besonders schützenswerte Bevölkerungsgruppen sind ungeborene Kinder im Mutterleib, Neugeborene, Säuglinge, Kinder aller Altersgruppen, Jugendliche, Frauen im gebärfähigen Alter, Menschen mit einer Quecksilberallergie, Menschen mit einer oder mehreren Krankheiten des Nervensystems, des Herz-Kreislauf-Systems oder des Immunsystems sowie ältere Menschen.

Die Festlegung und Einhaltung von Grenzwerten und Richtwerten darf nicht darüber hinweg täuschen, dass damit zusätzliche Expositionen geduldet werden, die auf eine Umwelt und auf die darin lebenden Menschen, Pflanzen und Tiere einwirken, die bereits eine Vorbelastung mit Quecksilber und einer Vielzahl weiterer potentiell toxischer Metalle und Chemikalien aufweisen.

Mehrere Gründe sprechen für die Annahme, dass es keine für alle Menschen gleichermaßen gültigen Grenzwerte für eine chronische niedrig dosierte Quecksilberexposition gibt. Zum einen gibt es genetische Polymorphismen, die eine individuell unterschiedliche Toleranz gegenüber Quecksilber zur Folge haben, zum anderen können die Wechselwirkungen mit einer ganzen Reihe weiterer giftiger Metalle und Chemikalien die Toxizität von Quecksilber deutlich verstärken und die Festlegung von sicheren Expositionsgrenzwerten erheblich erschweren.

Die Belastung für den Einzelnen kann die Toleranzgrenze überschreiten, auch wenn die Durchschnittsbelastung für die Gesamtbevölkerung sich noch innerhalb der angegebenen Richtwerte bewegt. Grenzwertüberschreitende Belastungen sind möglich durch Amalgamfüllungen, Fischkonsum und ältere Energiesparlampen, die zu Bruch gehen. Weitere Expositionen können von Leder (Schuhe), exotischen Kräutern^{206, 207} und chinesischem Reis stammen. Die Langzeitexposition gegenüber geringen Quecksilbermengen führt zu Langzeiteffekten, die im Laufe von Monaten, Jahren und Jahrzehnten auftreten können. Dies begünstigt die Entstehung von Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen, Koordinations- und Bewegungsstörungen, Herz-Kreislauf-Beschwerden, Autoimmunerkrankungen und möglicherweise auch von Krebserkrankungen. Aufgrund der Vielzahl von bereits erforschten schädlichen Auswirkungen von Quecksilber auf den Zellstoffwechsel, muss man davon ausgehen, dass Quecksilber noch bei einer Vielzahl von chronischen Krankheiten eine ursächliche oder zumindest eine teilursächliche Rolle spielt.

Zur Langzeitexposition trägt die Belastung der Luft, des Wassers und des Bodens mit Quecksilber aus der Kohleverbrennung, der Erdgasförderung, der Verhüttung und Produktion von Eisen und Nicht-eisenmetallen und anderen anthropogenen Quellen wesentlich bei. Besondere Beachtung und Aufmerksamkeit muss neuen Technologien, wie dem sogenannten „Fracking“ gewidmet werden, die zur weiteren Quecksilberbelastung der Umwelt beitragen könnten. Die Exposition aus natürlichen Quellen ist unvermeidbar. Umso wichtiger ist es, die zusätzliche anthropogene Belastung auf ein Minimum zu reduzieren.

Eine Untersuchung von Mitarbeitern öffentlicher Gesundheits- und Umweltbehörden aus 17 europäischen Staaten und der Abteilung für Umweltmedizin der Harvard School of Public Health aus Boston /USA macht die ökonomischen Folgen der chronischen Quecksilberexposition deutlich. Die Wissenschaftler gehen von jährlich mehr als 1,8 Millionen Kindern innerhalb der Europäischen Union aus, die mit einer relevanten Methylquecksilberbelastung geboren werden. Schätzungsweise 200.000 Neugeborene werden mit einer Belastung geboren, die über den Grenzwerten der WHO liegen. Die Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten der Kinder, die mit 600.000 IQ-Punkten pro Jahr geschätzt werden, führt zu einem volkswirtschaftlichen Schaden zwischen 8000 bis 9000 Millionen Euro jährlich. Die Berechnungen beruhen auf den Daten, die durch das Europäische Forschungsprojekt

DEMOCOPHES erhoben wurden, in dem eine Human-Biomonitoring-Studie in 17 europäischen Ländern nach gleichen Vorgaben und mit gleichen Methoden durchgeführt wurde²⁰⁸.

Während die Diagnose und Therapie von akuten Quecksilbervergiftungen in das Fachgebiet der universitären Toxikologie fällt, wird das Ausmaß und die Bedeutung der weitverbreiteten chronischen Quecksilberbelastung verharmlost und entsprechend kaum beachtet. Innovative Konzepte wie der DMPS-Provokationstest, werden nicht zur Diagnostik herangezogen. Eine Therapie chronischer Belastungen wird für nicht nötig gehalten. Folglich bleiben chronische Quecksilberbelastungen in der Regel unerkannt und unbehandelt. Dadurch kann sich die Quecksilberbelastung auf dem Boden der langen Halbwertszeit von Quecksilber im menschlichen Körper ein Leben lang aufbauen. Entsprechend ist im Laufe eines Menschenlebens mit einem erhöhten Risiko zu rechnen, an einer oder mehreren quecksilberbedingten Beschwerden zu erkranken: Merkfähigkeitsstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten und eventuell Krebserkrankungen. Dabei kann Quecksilber als Hauptursache oder als Mitauslöser wirken. Im Weißbuch zur Chemikalienpolitik der Europäischen Kommission aus dem Jahr 2001 wird gefordert, dass bei Vorliegen zuverlässiger wissenschaftlicher Hinweise, dass ein chemischer Stoff nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen und die Umwelt haben könnte, die politische Entscheidungsfindung auf dem Prinzip der Vorsorge fußen muss, um Schäden zu verhüten, auch wenn noch Ungewissheiten über die genaue Art und Schwere der möglichen Schäden bestehen²⁰⁹. Deswegen bleibt zu fordern, dass erstens zusätzliche Quecksilberexpositionen vermieden werden und dass zweitens die Diagnose und Behandlung von chronischen Quecksilberbelastungen zu den Basistherapien für die Behandlung und Vorbeugung chronischer Krankheiten gehören sollte. Darin liegt ein großes Potential für die Volksgesundheit, das bisher noch viel zu wenig beachtet wird^{210,211}. Der Forderung eines weitestgehenden Schutzes der Bevölkerung vor den gesundheitlichen Gefahren einer chronischen Quecksilberexposition schließt sich auch die Parlamentarische Versammlung des Europarates an: In einer Resolution vom 27.05.2011 werden alle Mitgliedsstaaten dazu aufgefordert, so viele toxische Metalle wie möglich aus der menschlichen Umwelt zu entfernen und ihre Bioakkumulation in der Natur sowie ihre Anreicherung in der Nahrungskette und im menschlichen Körper zu verhindern. In Bezug auf die giftigsten Schwermetalle (z. B. Quecksilber) sollten die Mitgliedsstaaten den Gebrauch dieser Substanzen durch die Industrie, die Landwirtschaft und den medizinischen Sektor verbieten oder begrenzen – besonders den Gebrauch von Quecksilber in zahnmedizinischen Amalgamen. Präventive gesundheitspolitische Maßnahmen zur Reduzierung der menschlichen Belastung durch Quecksilber und weitere toxische Metalle sollen Priorität haben²¹². Dies gilt auch für den Schutz vor einer zusätzlichen Quecksilberexposition durch die Energieerzeugung.

Nachweise:

1. Krey A, Ostertag SK, Chan HM. Assessment of neurotoxic effects of mercury in beluga whales (*Delphinapterus leucas*), ringed seals (*Pusa hispida*), and polar bears (*Ursus maritimus*) from the Canadian Arctic. *Sci Total Environ*. 2015 Mar 15; 509-510:237-47.
2. Sheehan MC, Burke TA, Navas-Acien A, Breyse PN, McGready J, Fox MA. Global methylmercury exposure from seafood consumption and risk of developmental neurotoxicity: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2014 Apr 1; 92(4):254-269F.
3. Ilyin I, Gusev A, Rozovskaya O, Strijkina I. Transboundary Pollution of Germany by Heavy Metals and Persistent Organic Pollutants in 2010. EMEP/MSC-E Technical Report 5/2012.
4. UNEP, 2013. Global Mercury Assessment 2013: Sources, Emissions, Releases and Environmental Transport. UNEP Chemicals Branch, Geneva, Switzerland.
5. Hintelmann H. Organomercurials. Their formation and pathways in the environment. *Met Ions Life Sci*. 2010; 7: 365-401.
6. Karagas MR, Choi AL, Oken E, Horvat M, Schoeny R, Kamai E, Cowell W, Grandjean P, Korrick S. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environ Health Perspect* 2012; 120:799–806.
7. Somers EC, Ganser MA, Warren JS, Basu N, Wang L, Zick SM, Park SK. Mercury Exposure and Antinuclear Antibodies among Females of Reproductive Age in the United States: NHANES. *Environ Health Perspect*. 2015 Feb 10. DOI:10.1289/ehp.1408751.
8. DEUTSCHER BUNDESTAG: Position der Bundesregierung zu europäischen Vorgaben über die Emissionsfracht von Großfeuerungsanlagen. 18. Wahlperiode - Drucksache 18/4311. Vorabfassung.
9. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Belastung von wildlebenden Flussfischen mit Dioxinen und PCB. Aktualisierte Stellungnahme Nr. 027/2010 vom 16. Juni 2010 http://www.bfr.bund.de/cm/343/belastung_von_wildlebenden_flussfischen_mit_dioxinen_und_pcb.pdf - Letzter Zugriff: 25.04.2015.
10. Sandborgh-Englund G, Elinder CG, Langworth S, Schütz A, Ekstrand J. Mercury in biological fluids after amalgam removal. *J Dent Res*. 1998 Apr; 77(4):615-24.
11. Eggleston DW, Nylander M. Correlation of dental amalgam with mercury in brain tissue. *J Prosthet Dent*. 1987 Dec;58(6):704-7.
12. Nylander M, Friberg L, Eggleston D, Björkman L. Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. *Swed Dent J*. 1989;13(6):235-43.
13. Nylander M, Friberg L, Lind B. Mercury concentrations in the human brain and kidneys in relation to exposure from dental amalgam fillings. *Swed Dent J*. 1987;11(5):179-87.
14. Mackert JR Jr, Berglund A. Mercury exposure from dental amalgam fillings: absorbed dose and the potential for adverse health effects. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997; 8(4):410-36. Review.
15. Vimy MJ, Lorscheider FL. Serial measurements of intra-oral air mercury: estimation of daily dose from dental amalgam. *J Dent Res*. 1985 Aug; 64(8):1072-5.
16. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal* 2012;10 (12):2985. [241 pp.] www.efsa.europa.eu/efsajournal - Letzter Zugriff: 12.03.2015.
17. Zeschmar-Lahl B. Quecksilberemissionen aus Kohlekraftwerken in Deutschland – Stand der Technik der Emissionsminderung. Studie im Auftrag der Fraktion Bündnis 90/DIE GRÜNEN im Bundestag, April 2014. http://www.bzl-gmbh.de/de/sites/default/files/BZL_Studie_QuecksilberemissionenAusKohlekraftwerkenInDeutschland_final%281%29.pdf - letzter Zugriff: 05.04.2015.

18. Landesamt für Bergbau, Energie und Geologie (LBEG) Niedersachsen. Untersuchungsergebnisse zur Quecksilberbelastung an Erdgasförderstellen. 19.12.2014 http://www.lbeg.niedersachsen.de/startseite/bergbau/messergebnisse/quecksilberbelastung_an_erdgasfoerderstellen/untersuchungsergebnisse-zur-quecksilberbelastung-an-erdgasfoerderstellen-126155.html - Letzter Zugriff: 10.04.2015.
19. Landesamt für Bergbau, Energie und Geologie (LBEG) Niedersachsen. Verunreinigungen im Erdgasfeld Hengstlage festgestellt. Pressemitteilung vom 18.02.2011. http://www.lbeg.niedersachsen.de/aktuelles/pressemitteilungen/pressemitteilungen_2011/94394.html - Letzter Zugriff: 10.04.2015.
20. Naturschutzbund Deutschland e. V. / Rotenburg (NABU). Was kommt aus der Gasfackel? Pressemitteilung vom 30.05.2014. <http://nabu-rotenburg.jimdo.com/aktuelles> - Letzter Zugriff: 10.04.2015.
21. UMWELTBUNDESAMT (UBA). Umweltauswirkungen von Fracking bei der Aufsuchung und Gewinnung von Erdgas aus unkonventionellen Lagerstätten. November 2012 <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/461/publikationen/k4346.pdf> - Letzter Zugriff: 10.04.2015.
22. Naturschutzbund Deutschland e. V. (NABU). Dinosaurier des Jahres 2014. http://www.nabu.de/imperia/md/content/nabude/energie/141215_hintergrundpapier_dino_2014.pdf - Letzter Zugriff: 10.04.2015.
23. Weisser K, Bauer K, Volkens P, Keller-Stanislawski B. Thiomersal und Impfungen. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004. 47: 1165-174.
24. Paul Ehrlich Institut (PEI). Frage: Sind Quecksilberbestandteile von Impfstoffen schädlich und gefährlich? Aktualisiert: 26.11.2014 <http://www.pei.de/DE/infos/fachkreise/impfungen-impfstoffe/faq-antworten-impfkritische-fragen/impfung-quecksilber/impfung-quecksilber-thiomersal-inhalt.html> - Letzter Zugriff: 05.04.2015.
25. WHO - Environmental Health Criteria 101: Methylmercury. World Health Organisation, Geneva 1990.
26. Streit B. Lexikon Ökotoxikologie, VCH-Verlag, Weinheim (1991), S. 534-536.
27. Kudsk FN. Absorption of mercury vapour from the respiratory tract in man. Acta Pharmacol Toxicol. 1965; 23(2):250-62.
28. Störtebecker P. Zahnamalgambedingte Quecksilbervergiftung durch direkten Nase-Hirn-Transport. The Lancet 3, 1989, S. 9.
29. Hursh JB, Cherian MG, Clarkson TW, Vostal JJ, Mallie RV. Clearance of mercury (HG-197, HG-203) vapor inhaled by human subjects. Arch Environ Health. 1976 Nov-Dec; 31(6):302-9.
30. UMWELTBUNDESAMT (UBA). Quecksilber aus zerbrochenen Energiesparlampen. <http://www.umweltbundesamt.de/presse/presseinformationen/quecksilber-aus-zerbrochenen-energiesparlampen> - Letzter Zugriff: 17.02.2015.
31. UMWELTBUNDESAMT (Hrsg). HINTERGRUND - ENERGIESPARLAMPEN IN DER DISKUSSION. August 2011. <http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/energiesparlampen-in-diskussion> - Letzter Zugriff: 17.02.2015.
32. Burg v. R, Greenwood MR. Quecksilber in: E. Merian (Hrsg). Metalle in der Umwelt, Verlag Chemie, Weinheim (1984); S. 511-539.
33. Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor by man. Arch. environ. Health. 1989; 44:120-127.
34. Kling R, Ögün CM, Heuermann H, Holtrupp M. Neuartige Quecksilberfreie Kompaktleuchtstofflampe. LICHT 2012, 20. Gemeinschaftstagung, Berlin (2012).
35. Norseth T, Clarkson TW. Intestinal transport of ²⁰³Hg labeled methyl mercury chloride. Role of biotransformation in rats. Arch Environ Health. 1971 May; 22(5):568-77.

36. Kostial K, Kello D, Jugo S, Rabar I, Maljković T. Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ Health Perspect.* 1978; 25:81-86.
37. National Research Council (US) Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. *Toxicological Effects of Methylmercury.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. COMMITTEE ON THE TOXICOLOGICAL EFFECTS OF METHYLMERCURY. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225773/> - Letzter Zugriff: 24.02.2015.
38. Suzuki T, Takemoto T, Shishido S, Kani K. Mercury in human amniotic fluid. *Scand J Work Environ Health.* 1977 Mar; 3(1):32-5.
39. Taugner R, zum Winkel K, Iravani J. The localization of mercuric chloride concentration in the rat kidney. *Virchows Archiv.* 1966; 340(4):369–383.
40. Berlin M, Ullberg S. Accumulation and retention of mercury in the mouse. I. An autoradiographic study after a single intravenous injection of mercuric chloride. *Arch Environ Health.* 1963 May; 6:589-601.
41. WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series No. 52. Methylmercury (Addendum) 2004. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je23.htm> - Letzter Zugriff:24.02.2015
42. Li P, Feng X, Qiu G. Methylmercury exposure and health effects from rice and fish consumption: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2010 Jun; 7(6):2666-91. Review.
43. Nakamura I, Hosokawa K, Tamura H, Miura T. Reduced mercury excretion with feces in germfree mice after oral administration of methyl mercury chloride. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1977 May; 17(5):528-33.
44. Rowland IR, Davies MJ, Evans JG. Tissue content of mercury in rats given methylmercuric chloride orally: influence of intestinal flora. *Arch Environ Health.* 1980 May-Jun;35(3):155-60.
45. EFSA (EUROPEAN FOOD STANDARDS AUTHORITY). Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on mercury as undesirable substance in feed, *The EFSA Journal* (2008) 654, 1-76.
46. Berlin M, Zalups R, Fowler BA. "Mercury," in *Handbook on the Toxicology of Metals*, G. F. Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg, and L. T. Friberg, Eds., chapter 33, Elsevier, New York, NY, USA, 3rd edition, 2007.
47. Bernhoft RA. Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *J Environ Public Health.* 2012; 2012: 460508. doi: 10.1155/2012/460508. Epub 2011 Dec 22. Review.
48. ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MERCURY. März 1999; <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf> - Letzter Zugriff: 24.02.2015.
49. Cherian MG, Hursh JB, Clarkson TW, Allen J. Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Arch Environ Health.* 1978 May-Jun; 33(3):109-14.
50. Barregård L, Sällsten G, Schütz A, Attewell R, Skerfving S, Järholm B. Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure. *Arch Environ Health.* 1992 May-Jun; 47(3):176-84.
51. Rooney JP. The retention time of inorganic mercury in the brain--a systematic review of the evidence. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Feb 1; 274(3):425-35.
52. Sugita, M. The biological half time of heavy metals the existence of a 3rd slowest component. *Int Arch Occup Environ Health.* 1978 Jan 27; 41(1):25-40.
53. Young JF, Wosilait WD, Luecke RH. Analysis of methylmercury disposition in humans utilizing a PBPK model and animal pharmacokinetic data. *J Toxicol Environ Health A.* 2001 May 11; 63(1):19-52.
54. Bernard SR, Purdue P. Metabolic models for methyl and inorganic mercury. *Health Phys.* 1984 Mar; 46(3):695-9.

55. Vimy MJ, Luft AJ, Lorscheider FL. Estimation of mercury body burden from dental amalgam: computer stimulation of a metabolic compartmental model. *J Dent Res.* 1986 Dec; 65(12): 1415-9.
56. Burbacher TM, Shen DD, Liberato N, Grant KS, Cernichiari E, Clarkson T. Comparison of Blood and Brain Mercury Levels in Infant Monkeys Exposed to Methylmercury or Vaccines Containing Thimerosal. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(8): 1015-1021.
57. Dórea JG, Farina M, Rocha JB. Toxicity of ethylmercury (and Thimerosal): a comparison with methylmercury. *J Appl Toxicol.* 2013 Aug; 33(8):700-11.
58. Vahter ME, Mottet NK, Friberg LT, Lind SB, Charleston JS, Burbacher TM. Demethylation of methyl mercury in different brain sites of *Macaca fascicularis* monkeys during long-term subclinical methyl mercury exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995 Oct; 134(2):273-84.
59. Aposhian HV. DMSA and DMPS--water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1983; 23:193-215.
60. Aposhian HV, Aposhian MM. meso-2,3-dimercaptosuccinic acid: Chemical, pharmacological and toxicological properties of an orally effective metal chelating agent *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1990; 30:279-306.
61. Glezos JD, Albrecht JE, Gair RD. Pneumonitis after inhalation of mercury vapours. *Can Respir J.* 2006 Apr; 13(3):150-2.
62. Stark AM, Barth H, Grabner JP, Mehdorn HM. Accidental intrathecal mercury application. *Eur Spine J.* 2004 May; 13(3):241-3.
63. Böse-O'Reilly S, Drasch G, Beinhoff C, Maydl S, Vosko MR, 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 Total Environ.* 2003 May 20; 307(1-3):71-82.
64. Campbell JR, Clarkson TW, Omar MD. The therapeutic use of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in two cases of inorganic mercury poisoning. *JAMA.* 1986 Dec 12; 256(22): 3127-30.
65. UMWELTBUNDESAMT (UBA). Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin? Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 1999; 42(19): 823-824.
66. Matsuo, N., Takasugi M, Kuroiwa A, Ueda H: Thymic and splenic alterations in mercuric chloride-induced glomerulopathy. In: Brown SS, Kodama Y Hrsg: *Toxicology of Metals: Clinical and Experimental Research.* Chichester, UK: Ellis Horwood Limited (1987). S. 333-334.
67. Takeuchi T, Eto K, Tokunaga H. Mercury level and histochemical distribution in a human brain with Minamata Disease following a long-term clinical course of 26 years. *Neurotoxicology.* 1989 10(4):651-657.
68. Takizawa, Y. Epidemiology of mercury poisoning. In: Nriagu JO: *The Biogeochemistry of Mercury in the Environment.* Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1979) S. 325-366.
69. Norseth T, Clarkson TW. Studies on the biotransformation of ²⁰³Hg-labeled methyl mercury chloride in rats. *Arch Environ Health.* 1970 Dec;21(6):717-27.
70. Syversen TL. Distribution of mercury in enzymatically characterized subcellular fractions from the developing rat brain after injections of methylmercuric chloride and diethylmercury. *Biochem Pharmacol.* 1974 Nov 1;23(21):2999-3007.
71. Magos L, Brown AW, Sparrow S, Bailey E, Snowden RT, Skipp WR. The comparative toxicology of ethyl- and methylmercury. *Arch Toxicol.* 1985 Sep; 57(4):260-7.
72. Rowland I, Davies M, Grasso P. Biosynthesis of methylmercury compounds by the intestinal flora of the rat. *Arch. Environ. Health.* 1977; 32(1):24-28.
73. Trevors JT. Mercury methylation by bacteria. *J Basic Microbiol.* 1986; 26(8):499-504.

74. Yannai S, Berdicevsky I, Duek L. Transformations of inorganic mercury by *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol.*1991; 57(1):245-7.
75. 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.* 1983;91(2):150-2
76. Leistevuo J, Leistevuo T, Helenius H, Pyy L, Osterblad M, Huovinen P, Tenovuo J. Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Res.* 2001 May-Jun; 35(3):163-6.
77. Mutter J, Naumann J, Guethlin C. Comments on the article "the toxicology of mercury and its chemical compounds" by Clarkson and Magos (2006). *Crit Rev Toxicol.* 2007; 37(6):537-49; discussion 551-2.
78. Imura N, Sukegawa E, Pan SK, Nagao K, Kim JY, Kwan T, Ukita T. Chemical methylation of inorganic mercury with methylcobalamin, a vitamin B12 analog. *Science.* 1971 Jun 18; 172(3989):1248-9.
79. Raderecht HJ. Molecular 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* 1998; 44: 33– 50.
80. Syversen T, Kaur P. The toxicology of mercury and its compounds. *J Trace Elem Med Biol.* 2012 Oct; 26(4):215-26. Review.
81. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P./ Schäfer U. (Hrsg). *Molekularbiologie der Zelle. 5., vollständig überarbeitete Auflage - April 2011, Wiley-VCH, Weinheim.*
82. Chernyak YI, Itskovich VB, D'yakovich OA, Kolesnikov SI. Role of cytochrome P450-dependent monooxygenases and polymorphic variants of GSTT1 and GSTM1 genes in the formation of brain lesions in individuals chronically exposed to mercury. *Bull Exp Biol Med.* 2013 Nov; 156(1):15-8.
83. Alvares AP, Leigh S, Cohn J, Kappas A. Lead and methyl mercury: effects of acute exposure on cytochrome P-450 and the mixed function oxidase system in the liver. *J Exp Med.* 1972 Jun 1; 135(6):1406-9.
84. Fournié GJ, Mas M, Cautain B, Savignac M, Subra JF, Pelletier L, Saoudi A, Lagrange D, Calise M, Druet P. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun.* 2001 May; 16(3):319-26.
85. Lewis JB, Wataha JC, McCloud V, Lockwood PE, Messer RL, Tseng WY. Au(III), Pd(II), Ni(II), and Hg(II) alter NF kappa B signaling in THP1 monocytic cells. *J Biomed Mater Res A.* 2005 Sep 1; 74(3):474-81.
86. Korashy HM, El-Kadi AO. The role of redox-sensitive transcription factors NF-kappaB and AP-1 in the modulation of the Cyp1a1 gene by mercury, lead, and copper. *Free Radic Biol Med.* 2008 Mar 1; 44(5):795-806.
87. Vimercati L, Santarelli L, Pesola G, Drago I, Lasorsa G, Valentino M, Vacca A, Soleo L. Monocyte-macrophage system and polymorphonuclear leukocytes in workers exposed to low levels of metallic mercury. *Sci Total Environ.* 2001 Apr 10; 270(1-3):157-63.
88. Jennette KW. The role of metals in carcinogenesis: biochemistry and metabolism. *Environ Health Perspect.* 1981 Aug; 40:233-52. Review.
89. Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (Suppl 5):689–694.
90. Fuhrmann GF. *Toxikologie für Naturwissenschaftler. 1 Auflage März 2006 . B.G. Teubner Verlag /GWV Fachverlage GmbH Wiesbaden 2006.*
91. Razmiafshari M, Kao J, d'Avignon A, Zawia NH. NMR identification of heavy metal-binding sites in a synthetic zinc finger peptide: toxicological implications for the interactions of xenobiotic metals with zinc finger proteins. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001 Apr 1;172(1):1-10.

92. Busselberg D. Calcium channels as target sites of heavy metals. *Toxicol Lett.* 1995 Dec;82-83:255-61.
93. Atchison WD. Effects of toxic environmental contaminants on voltage-gated calcium channel function: from past to present. *J Bioenerg Biomembr.* 2003 Dec; 35(6):507-32.
94. Hajnóczky G, Csordás G, Madesh M, Pacher P. The machinery of local Ca²⁺ signalling between sarco-endoplasmic reticulum and mitochondria. *J Physiol.* 2000 Nov 15;529 Pt 1:69-81.
95. Belyaeva EA, Dymkowska D, Wieckowski MR, Wojtczak L. Mitochondria as an important target in heavy metal toxicity in rat hepatoma AS-30D cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Aug 15;231(1):34-42.
96. Drago D, Cavaliere A, Mascetra N, Ciavardelli D, di Ilio C, Zatta P, Sensi SL. Aluminum modulates effects of beta amyloid(1-42) on neuronal calcium homeostasis and mitochondria functioning and is altered in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Rejuvenation Res.* 2008 Oct; 11(5):861-71.
97. Lasfer M, Vadrot N, Aoudjehane L, Conti F, Bringuier AF, Feldmann G, Reyl-Desmars F. Cadmium induces mitochondria-dependent apoptosis of normal human hepatocytes. *Cell Biol Toxicol.* 2008 Jan; 24(1):55-62.
98. M'Bemba-Meka P, Lemieux N, Chakrabarti SK. Role of oxidative stress, mitochondrial membrane potential, and calcium homeostasis in nickel subsulfide-induced human lymphocyte death in vitro. *Sci Total Environ.* 2006 Oct 1; 369(1-3):21-34.
99. Kang S.J., Kim B.M., Lee Y.J., Hong S.H., Chung H.W. Titanium dioxide nanoparticles induce apoptosis through the JNK/p38-caspase-8-Bid pathway in phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 386:682–687.
100. Verity MA. Comparative observations on inorganic and organic lead neurotoxicity. *Environ Health Perspect.* 1990 Nov; 89:43-8.
101. Xu F, Farkas S, Kortbeek S, Zhang FX, Chen L, Zamponi GW, Syed NI. Mercury-induced toxicity of rat cortical neurons is mediated through N-Methyl-D-Aspartate receptors. *Mol Brain.* 2012 Sep 14;5:30.
102. Dyatlov VA, Platoshin AV, Lawrence DA, Carpenter DO. Lead potentiates cytokine- and glutamate-mediated increases in permeability of the blood-brain barrier. *Neurotoxicology.* 1998 Apr; 19(2):283-91.
103. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Apr;30(4):379-87. Review.
104. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, Parodi DA, Martin MB. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013 Mar; 18(1): 63–73.
105. Martin MB, Reiter R, Pham T, Avellanet YR, Camara J, Lahm M, Pentecost E, Pratap K, Gilmore BA, Divekar S, Dagata RS, Bull JL, Stoica A. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology.* 2003 Jun;144(6):2425-36.
106. Windham B. Mercury Exposure Levels from Amalgam Dental fillings; Documentation of Mechanisms by which Mercury causes over 40 Chronic Health Conditions; Results of Replacement of Amalgam fillings; and Occupational Effects on Dental Staff. www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/02/Sep02/091602/80027dde.pdf
- Letzter Zugriff: 05.04.2015.
107. ATSDR - AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY: The ATSDR 2013 Substance Priority List, Atlanta, USA; <http://www.atsdr.cdc.gov/spl/> - Letzter Zugriff: 18.02.2015.
108. Gerstner HB, Huff JE. Clinical toxicology of mercury. *J Toxicol Environ Health.* 1977 Jan; 2(3):491-526.

109. Steinhausen M. Toxikologie von Quecksilber. Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA). 03.07.2013;
http://www.dguv.de/medien/ifa/de/vera/2013_saet_gefahrstoffe/11_Steinhausen.pdf
- Letzter Zugriff: 06.04.2015.
110. WHO - Environmental Health Criteria 118: Inorganic Mercury. World Health Organisation, Geneva 1991.
111. Orłowski JP, Mercer RD. Urine mercury levels in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1980 Oct; 66(4):633-6.
112. Mutter J, Yeter D. Kawasaki's disease, acrodynia, and mercury. *Curr Med Chem*. 2008; 15(28):3000-10.
113. Barnes JL, McDowell EM, McNeil JS, Flamenbaum W, Trump BF. Studies on the pathophysiology of acute renal failure. V. Effect of chronic saline loading on the progression of proximal tubular injury and functional impairment following administration of mercuric chloride in the rat. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1980; 32(3):233-60.
114. 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.
115. McLauchlan, GA. Acute mercury poisoning. *Anaesthesia* 1991; 46 (2):110-2.
116. Booth S, Zeller D. Mercury, food webs, and marine mammals: implications of diet and climate change for human health. *Environ Health Perspect*. 2005 May;113(5):521-6.
117. Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*. 1997 Nov-Dec; 19(6):417-28.
118. Ramirez GB, Pagulayan O, Akagi H, Francisco Rivera A, Lee LV, Berroya A, Vince Cruz MC, Casintahan D. Tagum study II: follow-up study at two years of age after prenatal exposure to mercury. *Pediatrics*. 2003 Mar; 111(3):e289-95.
119. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol*. 1995;25(1):1-24. Review.
120. Henschler D. Wichtige Gifte und Vergiftungen, Aufgaben und Arbeitsweisen der Toxikologie In: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K. : *Pharmakologie und Toxikologie*. 6.Aufl., Wissenschaftsverlag Mannheim – Leipzig – Wien – Zürich 1992, S. 747 – 841.
121. Adolph D. Zunahme der renalen Quecksilberausscheidung durch DMPS bei chronischer Quecksilbervergiftung: eine Untersuchung an 103 Probanden aus Mindanao, Philippinen. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät; 2007.
122. WHO - Environmental Health Criteria 1: Mercury. World Health Organisation, Geneva 1976.
123. Bakir F, Rustam H, Tikriti S, Al-Damluji SF, Shihristani H. Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad Med J*. 1980 Jan;56(651):1-10.
124. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Merkblatt zur BK Nr. 1102: Erkrankungen durch Quecksilber oder seine Verbindungen. *Bek. des BMA v. 19.5.1964*, BArbBl Fachteil Arbeitsschutz 1964, 129f.
125. Sibley RL, Motl J, Kienholz E. Psychometric evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in depression, excessive anger, and anxiety. *Psychol Rep*. 1994 Feb;74(1):67-80.
126. Yorifuji T, Murata K, Bjerve KS, Choi AL, Weihe P, Grandjean P. Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*. 2013 Jul; 37:15-8.

127. Urban P, Lukás E, Nerudová J, Cábelková Z, Cikrt M. Neurological and electrophysiological examinations on three groups of workers with different levels of exposure to mercury vapors. *Eur J Neurol*. 1999 Sep; 6(5):571-7.
128. Rustam H, Hamdi T. Methyl mercury poisoning in Iraq. A neurological study. *Brain*. 1974 Sep; 97(3):500-10.
129. Amin-zaki L, Majeed MA, Clarkson TW, Greenwood MR. Methylmercury poisoning in Iraqi children: clinical observations over two years. *Br Med J*. 1978 Mar 11; 1(6113):613-6.
130. Maruyama K, Yorifuji T, Tsuda T, Sekikawa T, Nakadaira H, Saito H. Methyl mercury exposure at Niigata, Japan: results of neurological examinations of 103 adults. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012:635075. doi: 10.1155/2012/635075. Epub 2012 Jul 25.
131. Jennrich P. The Influence of Arsenic, Lead, and Mercury on the Development of Cardiovascular Diseases. *ISRN Hypertension*; Volume 2013 (2013), Article ID 234034, 15 pages; <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/234034/abs/> Review.
132. Guallar E, Sanz-Gallardo MI, van't Veer P, Bode P, Aro A, Gómez-Aracena J, Kark JD, Riemersma RA, Martín-Moreno JM, Kok FJ; Heavy Metals and Myocardial Infarction Study Group. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002 Nov 28; 347(22):1747-54.
133. Boffetta P, Sällsten G, Garcia-Gómez M, Pompe-Kirn V, Zaridze D, Bulbulyan M, Caballero JD, Ceccarelli F, Kopal AB, Merler E. Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury. *Occup Environ Med*. 2001; 58(7):461-466.
134. You CH, Kim BG, Kim JM, Yu SD, Kim YM, Kim RB, Hong YS. Relationship Between Blood Mercury Concentration and Waist-to-Hip Ratio in Elderly Korean Individuals Living in Coastal Areas. *J Prev Med Public Health*. 2011; 44(5):218-225.
135. Salonen JT, Seppänen K, Nyyssönen K, Korpela H, Kauhanen J, Kantola M, Tuomilehto J, Esterbauer H, Tatzber F, Salonen R. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men. *Circulation*. 1995 Feb 1; 91(3):645-55.
136. Salonen JT, Seppänen K, Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA. Mercury accumulation and accelerated progression of carotid atherosclerosis: a population-based prospective 4-year follow-up study in men in eastern Finland. *Atherosclerosis*. 2000 Feb; 148(2):265-73.
137. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS - Beryllium, Cadmium, Mercury, and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. VOLUME 58 Lyon, 9-16 February 1993.
138. Kinjo Y, Akiba S, Yamaguchi N, Mizuno S, Watanabe S, Wakamiya J, and Futatsuka M, Kato H.: Cancer mortality in Minamata disease patients exposed to methylmercury through fish diet. *J Epidemiol*. 1996 Sep; 6(3):134-8.
139. Janicki K, Dobrowolski J, Krasnicki K. Correlation between contamination of the rural environment with mercury and occurrence of leukemia in men and cattle. *Chemosphere* 1987; 16 (1):253-257.
140. Cárdenas A, Roels H, Bernard AM, Barbon R, Buchet JP, Lauwerys RR, Roselló J, Hotter G, Mutti A, Franchini I, et al Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour. *Br J Ind Med*. 1993 Jan; 50(1):17-27.
141. Tubbs RR, Gephardt GN, McMahon JT, Pohl MC, Vidt DG, Barenberg SA, Valenzuela R. Membranous glomerulonephritis associated with industrial mercury exposure. Study of pathogenetic mechanisms. *Am J Clin Pathol*. 1982 Apr; 77(4):409-13.
142. Gallagher CM, Meliker JR. Mercury and thyroid autoantibodies in U.S. women, NHANES 2007-2008. *Environ Int*. 2012 Apr; 40:39-43.

143. Aminzadeh KK, Etmnan M. Dental amalgam and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Public Health Dent*. 2007 Winter; 67(1):64-6.
144. Ngim CH, Foo SC, Boey KW, Jeyaratnam J. Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *Br J Indust Med*. 1992; 49:782-790.
145. Fawer RF, de Ribaupierre Y, Guillemin MP, et al. Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Br J Ind Med*. 1983; 40(2):204-8.
146. Cassitto MG, Gilioli R. Mercurio e sistema nervoso. *G Ital Med Law* 1980; 2: 181-6.
147. Johnson-B, Baker E, Gilioli R, Seppalainen A, El-Batawi M, Hanninen H, Xintaras C (eds). *Prevention of neurotoxic illness in working population*. New York: John Wiley & Sons, 1987 Jan. :1-275.
148. Takahata N, Hayashi H, Watanabe S, Anso T. Accumulation of mercury in the brains of two autopsy cases with chronic inorganic mercury poisoning. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1970; 24:60-9.
149. Hargreaves RJ, Evans JG, Janota I, Magos L, Cavanagh JB. Persistent mercury in nerve cells 16 years after metallic mercury poisoning. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1988;14:443-52.
150. Albers JW, Kallenbach LR, Fine LJ, et al. Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure. *Ann Neurol* 1988; 24:651- 9.
151. Fukuda Y, Ushinjima K, Kitano T, et al. An analysis of subjective complaints in a population living in a methylmercury-polluted area. *Environ Res*. 1999;81:100-107.
152. Mergler D, Anderson HA, Chan LH, et al. Methylmercury exposure and health effects in humans: a worldwide concern. *Ambio*. Feb 2007, 36(1): 3-11.
153. Schnuch A, Geier J, Lesmann H, Uter W. Untersuchungen zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich. Forschungsbericht 299 61 219 im Auftrag des Umweltbundesamtes, UBA-FB 000574; WaBoLu 01/04 ISSN 0175-4211.
154. Taugner M, Schütz R. Beitrag zur Quecksilber-Allergie. *Dermatologica*. 1966;133(4):245-61.
155. Straff W. (UBA). Umweltbedingte Kontaktallergien. Öffentlicher Gesundheitsdienst Fortbildung am 17.03.2005; http://www.bfr.bund.de/cm/343/umweltbedingte_kontaktallergien.pdf Letzter Zugriff 11.04.2015.
156. Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW). Beurteilung der Auswirkung von Allergien bei der Minderung der Erwerbsfähigkeit im Rahmen der BK 5101 . Stand 01/2015.
157. Grevers G, Röcken M. (Hrsg.). *Taschenatlas Allergologie. Grundlagen, Diagnostik, Klinik*. 252 S., Thieme, Stuttgart 2008, ISBN: 978-3-13-117552-6.
158. Bolzinger T, Ducombs G, Labreze C, Taïeb A, Maleville J. Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée chez un Enfant et Tests Épicutanés aux Mercuriels. *Ann Dermatol Venereol*. 1993; 120:223-5.
159. Bartolo E, Brandao FM. Mercury exanthem. *Contact Dermatitis*. 1998; 18:172.
160. Descamps V, Lejoyeux F, Marck Y, Bouscarat F, Crickx B, Belaich S. Erysipelas-like mercury exanthem. *Contact Dermatitis*. 1997; 36:277-278.
161. Landrigan PJ, Kimmel CA, Correa A, Eskenazi B. Children's health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. *Environ Health Perspect*. 2004 Feb;112(2):257-65.
162. Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol*. 2006; 28(3):363-375.

163. Davidson PW, Myers GJ, Cox C, Axtell C, Shamlaye C, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Needham L, Choi A, Wang Y, Berlin M, Clarkson TW. Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 1998;280:701-7.
164. Bellinger DC. Prenatal Exposures to Environmental Chemicals and Children's Neurodevelopment: An Update. *Saf Health Work*. 2013 Mar;4(1):1-11.
165. Budtz-Jørgensen E, Grandjean P, Weihe P. Separation of risks and benefits of seafood intake. *Environ Health Perspect* 2007; 115:323-7.
166. Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuaras J, Clarkson TW. Neurodevelopmental effects of maternal nutritional status and exposure to methylmercury from eating fish during pregnancy. *Neurotoxicology*. 2008 Sep; 29(5):767-75.
167. Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuaras J, Myers GJ, Clarkson TW. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology* 2008; 29:776-82.
168. Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiriwardena CJ, Kleinman KP, Hu H, Gillman MW. Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1171-81.
169. Oken E, Wright RO, Kleinman KP, Bellinger D, Amarasiriwardena CJ, Hu H, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environ Health Perspect* 2005; 113:1376-80.
170. Lederman SA, Jones RL, Caldwell KL, Rauh V, Sheets SE, Tang D, Viswanathan S, Becker M, Stein JL, Wang RY, Perera FP. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environ Health Perspect* 2008; 116:1085-91.
171. Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Amarasiriwardena C, Korrick SA. Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder-related behavior in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166:1123-31.
172. Dórea JG. Exposure to Mercury and Aluminum in Early Life: Developmental Vulnerability as a Modifying Factor in Neurologic and Immunologic Effects. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015, 12(2), 1295-1313; Review.
173. Seidegård J, Vorachek WR, Pero RW, Pearson WR. Hereditary differences in the expression of the human glutathione active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* (1988), 85, 7293-7297.
174. Coughlin SS, Hall IJ. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of ovarian cancer: a HuGE review. *Genet Med*. 2002 Jul-Aug; 4(4):250-7.
175. Howells RE, Redman CW, Dhar KK, Sarhanis P, Musgrove C, Jones PW, Aldersea J, Fryer AA, Hoban PR, Strange RC. Association of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes with clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 1998 Oct; 4(10):2439-45.
176. Lee BE, Hong YC, Park H, Ha M, Koo BS, Chang N, Roh YM, Kim BN, Kim YJ, Kim BM, Jo SJ, Ha EH. Interaction between GSTM1/GSTT1 polymorphism and blood mercury on birth weight. *Environ Health Perspect*. 2010 Mar; 118(3):437-43.
177. Mazzaron Barcelos GR, de Marco KC, Grotto D, Valentini J, Garcia SC, Leite Braga GÚ, Barbosa F Jr. Evaluation of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and

methylmercury metabolism in an exposed Amazon population. *J Toxicol Environ Health A*. 2012; 75(16-17):960-70.

178. Schläwicke Engström K, Strömberg U, Lundh T, Johansson I, Vessby B, Hallmans G, Skerfving S, Broberg K. Genetic variation in glutathione-related genes and body burden of methylmercury. *Environ Health Perspect*. 2008 Jun; 116(6):734-9.
179. Gundacker C, Komarnicki G, Jagiello P, Gencikova A, Dahmen N, Wittmann KJ, Gencik M.: Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria. *Sci Total Environ*. 2007 Oct 15; 385(1-3):37-47.
180. Heyer NJ, Echeverria D, Bittner AC Jr, Farin FM, Garabedian CC, Woods JS. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with self-reported symptoms and mood. *Toxicol Sci*. 2004 Oct; 81(2):354-63.
181. Heyer NJ, Echeverria D, Martin MD, Farin FM, Woods JS. Catechol O-methyltransferase (COMT) VAL158MET functional polymorphism, dental mercury exposure, and self-reported symptoms and mood. *J Toxicol Environ Health A*. 2009; 72(9):599-609.
182. Woods JS, Echeverria D, Heyer NJ, Simmonds PL, Wilkerson J, Farin FM. The association between genetic polymorphisms of coproporphyrinogen oxidase and an atypical porphyrinogenic response to mercury exposure in humans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Aug 7; 206(2):113-20.
183. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman DS, Farin FM, Bittner AC Jr, Li T, Garabedian C. Chronic low-level mercury exposure, BDNF polymorphism, and associations with cognitive and motor function. *Neurotoxicol Teratol*. 2005 Nov-Dec; 27(6):781-96.
184. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Rohlman D, Farin FM, Li T, Garabedian CE. The association between a genetic polymorphism of coproporphyrinogen oxidase, dental mercury exposure and neurobehavioral response in humans. *Neurotoxicol Teratol*. 2006 Jan-Feb; 28(1):39-48.
185. Echeverria D, Woods JS, Heyer NJ, Martin MD, Rohlman DS, Farin FM, Li T. The association between serotonin transporter gene promotor polymorphism (5-HTTLPR) and elemental mercury exposure on mood and behavior in humans. *J Toxicol Environ Health A*. 2010; 73(15):1003-20.
186. Custodio HM, Harari R, Gerhardsson L, Skerfving S, Broberg K. Genetic influences on the retention of inorganic mercury. *Arch Environ Occup Health*. 2005 Jan-Feb; 60(1):17-23.
187. Goodrich JM, Wang Y, Gillespie B, Werner R, Franzblau A, Basu N. Glutathione enzyme and selenoprotein polymorphisms associate with mercury biomarker levels in Michigan dental professionals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011 Dec 1; 257(2): 301-8.
188. Ng S, Lin CC, Hwang YH, Hsieh WS, Liao HF, Chen PC. Mercury, APOE, and children's neurodevelopment. *Neurotoxicology*. 2013 Jul; 37:85-92.
189. Ng S, Lin CC, Jeng SF, Hwang YH, Hsieh WS, Chen PC. Mercury, APOE, and child behavior. *Chemosphere*. 2015 Feb; 120:123-30.
190. Brayne C, Harrington CR, Wischik CM, Huppert FA, Chi LY, Xuereb JH, O'Connor DW, Paykel ES. Apolipoprotein E genotype in the prediction of cognitive decline and dementia in a prospectively studied elderly population. *Dementia*. 1996 May-Jun; 7(3):169-74.
191. Reichl FX (Hrsg.): Taschenatlas der Umweltmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. (2000).
192. Llobet JM, Falcó G, Casas C, Teixidó A, Domingo JL. Concentrations of arsenic, cadmium, mercury, and lead in common foods and estimated daily intake by children, adolescents, adults, and seniors of Catalonia, Spain. *J Agric Food Chem*. 2003 Jan 29; 51(3):838-42.
193. Pastorelli AA, Baldini M, Stacchini P, Baldini G, Morelli S, Sagratella E, Zaza S, Ciardullo S. Human exposure to lead, cadmium and mercury through fish and seafood product

consumption in Italy: a pilot evaluation. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2012; 29(12):1913-21.

194. Kim JA, Lee SH, Choi SH, et al. Heavy Metal Risk Management: Case Analysis. *Toxicol Res.* 2012; 28(3):143-149.
195. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. (2009) <http://www.cdc.gov/exposurereport/> letzter Zugriff: 03.04.2015.
196. Madden EF. The role of combined metal interactions in metal carcinogenesis: a review. *Rev Environ Health.* 2003 Apr-Jun; 18(2):91-109.
197. Instítóris L, Kovács D, Kecskeméti-Kovács I, Lukács A, Szabó A, Lengyel Z, Papp A, Nagymajtényi L, Dési I. Immunotoxicological investigation of subacute combined exposure with low doses of Pb, Hg and Cd in rats. *Acta Biol Hung.* 2006 Dec; 57(4):433-9.
198. Bellés M, Albina ML, Sánchez DJ, Corbella J, Domingo JL. Interactions in developmental toxicology: effects of concurrent exposure to lead, organic mercury, and arsenic in pregnant mice. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2002 Jan; 42(1):93-8.
199. Schubert J, Riley EJ, Tyler SA. Combined effects in toxicology--a rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead. *J Toxicol Environ Health.* 1978 Sep-Nov; 4(5-6):763-76.
200. Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 2003 Jan-Feb; 25(1):11-22.
201. Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski RH, Godbold JH, Holzman IR, Wolff MS. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. *Environ Health Perspect.* 2004; 112:388–391.
202. Whyatt RM, Rauh V, Barr DB, Camann DE, Andrews HF, Garfinkel R, Hoepner LA, Diaz D, Dietrich J, Reyes A, Tang D, Kinney PL, Perera FP. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environ Health Perspect.* 2004; 112: 1125–1132.
203. Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics.* 2006; 118(6):e1845–e1859.
204. Steevens JA, Benson WH. Toxicological interactions of chlorpyrifos and methyl mercury in the amphipod, *Hyalella azteca*. *Toxicol Sci.* 1999 Dec; 52(2):168-77.
205. Crook TG, Freeman JJ. Reactions induced by the concurrent use of thimerosal and tetracycline. *Am J Optom Physiol Opt.* 1983 Sep; 60(9):759-61.
206. Pandalai SL, Morgan BW. Case Files of the Emory University Medical Toxicology Fellowship: Inhalational Mercury Toxicity from a Traditional Vietnamese Product. *J Med Toxicol.* 2011; 7(4):295-305.
207. Koh C, Kwong KL, Wong SN. Mercury poisoning: a rare but treatable cause of failure to thrive and developmental regression in an infant. *Hong Kong Med J.* 2009 Feb; 15(1):61-4.
208. Bellanger M, Pichery C, Aerts D, Berglund M, Castaño A, Cejchanová M, Crettaz P, Davidson F, Esteban M, Fischer ME, Gurzau AE, Halzlova K, Katsonouri A, Knudsen LE, Kolossa-Gehring M, Koppen G, Ligocka D, Miklavčič A, Reis MF, Rudnai P, Tratnik JS, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P; DEMO/COPHES. Economic benefits of methylmercury exposure control in Europe: monetary value of neurotoxicity prevention. *Environ Health.* 2013 Jan 7; 12:3. doi: 10.1186/1476-069X-12-3.
209. Europäische Kommission. WEISSBUCH: Strategie für eine zukünftige Chemikalienpolitik. KOM(2001) 88 endg., 27.02.2001.

210. Jennrich P. Health hazards of heavy metals. Bericht vor dem Ausschuss für Soziales, Gesundheit und Familie des Europarates. 15.11.2010.
211. Huss, J. Health hazards of heavy metals. Report. Parliamentary Assembly of the Council of Europe. Doc.12613; 12 May 2011.
212. Parliamentary Assembly of the Council of Europe. Health hazards of heavy metals and other metals. Resolution 1816 (2011).
<http://assembly.coe.int/Main.asp?link=/Documents/AdoptedText/ta11/ERES1816.htm>
Letzter Zugriff: 22.04.2015.
213. Aposhian HV, Maiorino RM, Rivera M, Bruce DC, Dart RC, Hurlbut KM, Levine DJ, Zheng W, Fernando Q, Carter D, et al. Human studies with the chelating agents, DMPS and DMSA. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1992; 30(4):505-28.
214. Aposhian HV, Bruce DC, Alter W, Dart RC, Hurlbut KM, Aposhian MM. Urinary mercury after administration of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonic acid: correlation with dental amalgam score. *FASEB J*. 1992 Apr; 6(7):2472-6.
215. Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Quecksilber - Referenzwerte. *Bundesgesundhbl.*, Bd. 41 (6), (1998), 270
216. DEUTSCHER BUNDESTAG. Quecksilberbelastung für Mensch und Umwelt. 17. Wahlperiode - Drucksache 17/8776.
217. DEUTSCHER BUNDESTAG. Quecksilberemissionen aus Kohlekraftwerken. 18. Wahlperiode - Drucksache 18/993
218. Aposhian HV, Maiorino RM, Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Dart RC, Aposhian MM. Mobilization of heavy metals by newer, therapeutically useful chelating agents. *Toxicology*. 1995 Mar 31;97(1-3):23-38.
219. Aposhian HV. Mobilization of mercury and arsenic in humans by sodium 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS). *Environ Health Perspect*. 1998 Aug;106 Suppl 4:1017-25.
220. Gonzalez-Ramirez D, Zuniga-Charles M, Narro-Juarez A, Molina-Recio Y, Hurlbut KM, Dart RC, Aposhian HV. DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, dimaval) decreases the body burden of mercury in humans exposed to mercurous chloride. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 Oct;287(1):8-12.
221. Gonzalez-Ramirez D, Maiorino RM, Zuniga-Charles M, Xu Z, Hurlbut KM, Junco-Munoz P, Aposhian MM, Dart RC, Diaz Gama JH, Echeverria D, et al. Sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate challenge test for mercury in humans: II. Urinary mercury, porphyrins and neurobehavioral changes of dental workers in Monterrey, Mexico. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Jan; 272(1):264-74.
222. Sällsten G, Barregård L, Schütz A. Clearance half life of mercury in urine after the cessation of long term occupational exposure: influence of a chelating agent (DMPS) on excretion of mercury in urine. *Occup Environ Med*. 1994 May; 51(5):337-42.
223. Gerhard I, Waibel S, Daniel V, Runnebaum B. Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages. *Hum Reprod Update*. 1998 May-Jun;4(3):301-9.
224. Hansen G, Victor R, Engeldinger E, Schweitzer C. Evaluation of the mercury exposure of dental amalgam patients by the Mercury Triple Test. *Occup Environ Med*. 2004 Jun;61(6):535-40.
225. Meißner D. Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Eine Einführung. *Toxichem Krimtech* 2011;78(3):447-452.
226. Trasande L, Schechter C, Haynes KA, Landrigan PJ. Applying cost analyses to drive policy that protects children: mercury as a case study. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1076:911–923.

227. Lederman SA, Jones RL, Caldwell KL, Rauh V, Sheets SE, Tang D, Viswanathan S, Becker M, Stein JL, Wang RY, et al. Relation between cord blood mercury levels and early child development in a World Trade Center cohort. *Environ Health Perspect* 2008, 116(8):1085–1091.
228. Oken E, Osterdal ML, Gillman MW, Knudsen VK, Halldorsson TI, Strom M, Bellinger DC, Hadders-Algra M, Michaelsen KF, Olsen SF. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2008, 88(3):789–796.
229. Jedrychowski W, Perera F, Jankowski J, Rauh V, Flak E, Caldwell KL, Jones RL, Pac A, Lisowska-Miszczuk I. Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three years of life: Krakow epidemiologic study. *Environ Int* 2007, 33(8):1057–1062.
230. Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, et al. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010, 110(7):699–704.