

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

**Untersuchung der Quecksilberbelastung von
Muttermilch in Abhängigkeit von
Amalgamfüllungen und weiteren Faktoren
mit Berücksichtigung des Quecksilbergehal-
tes in Säuglingsnahrung**

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

vorgelegt von
Silvia-Beatrix Kees-Aigner
München
2002

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Berichterstatter:	Prof. Dr. Dr. G. Drasch
Mitberichterstatter	Prof. Dr. B. Koletzko
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Fr. Dr. G. Roider
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung	28.05.2002

Ergebnisse dieser Arbeit wurden auszugsweise vorveröffentlicht (Drasch, G., Aigner, S., Roider, G., Staiger, F., and Lipowsky, G.: Mercury in Human Colostrum and Early Breast Milk- Its Dependence on Dental Amalgam and other Factors. J. Trace Elements in Medicine and Biology Vol. 12, pp. 23 –27 (1998)).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. W. Eisenmenger bedanken, dass er es mir ermöglichte, diese Arbeit am Institut für Rechtsmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. G. Drasch für die interessante Aufgabenstellung, sowie für seine außerordentliche Unterstützung und Förderung, die er mir jederzeit im Rahmen dieser Dissertation entgegenbrachte.

Weiter gilt mein Dank Frau Dr. G. Roider, die mir bei der Durchführung der Untersuchungen behilflich war.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. G. Lipowsky für die Erlaubnis, die Proben in der Universitäts-Frauenklinik sammeln zu dürfen.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeiter/innen des Instituts für Rechtsmedizin für ihre stete Hilfsbereitschaft.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	4
2	ZIEL UND INHALT DER ARBEIT	5
3	GRUNDLAGEN	5
3.1	Physikalische und chemische Eigenschaften von Quecksilber	5
3.1.1	Physikalische Eigenschaften	5
3.1.2	Chemische Eigenschaften	5
3.2	Geschichte des Quecksilbers	6
3.3	Quecksilber in der Umwelt	7
3.3.1	Natürliches Vorkommen	7
3.3.2	Vorkommen in Nahrungsmitteln und Trinkwasser	7
3.4	Verwendung von Quecksilber in der Industrie, Medizin und Zahnmedizin	8
3.4.1	Verwendung in der Industrie	8
3.4.2	Verwendung in der Medizin	8
3.4.3	Verwendung in der Zahnmedizin	9
3.4.3.1	Amalgam	9
3.4.3.2	Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen	11
3.5	Resorption, Metabolisierung, Verteilung und Ausscheidung von Quecksilber	12
3.5.1	Elementares Quecksilber	12
3.5.2	Anorganisches Quecksilber	13
3.5.3	Organische Quecksilberverbindungen	14
3.6	Toxizität von Quecksilber	14
3.6.1	Elementares Quecksilber	14
3.6.1.1	Akute Toxizität	14
3.6.1.2	Chronische Toxizität	15
3.6.2	Anorganische Quecksilberverbindungen	15
3.6.2.1	Akute Toxizität	15
3.6.2.2	Chronische Toxizität	16
3.6.3	Organische Quecksilberverbindungen	17
3.6.3.1	Akute Toxizität	17
3.6.3.2	Chronische Toxizität	17
3.7	Überempfindlichkeitsreaktionen von Haut und Mundschleimhaut	17
3.8	Akrodynie (Feer-Swift-Krankheit)	18
3.9	Kanzerogene, mutagene und teratogene Wirkungen des Quecksilbers	18
3.10	Rechtliche Situation	19
3.10.1	Quecksilber-Grenzwerte	19

3.10.2	Anwendungseinschränkungen für Amalgame	21
4	MUTTERMILCH	21
4.1	Physiologie der Laktation	21
4.2	Stilldauer	22
4.3	Zusammensetzung der Muttermilch	22
4.4	Übertritt von Quecksilber in die Muttermilch	23
5	SÄUGLINGSNAHRUNG	24
5.1	Zusammensetzung der Säuglingsnahrung	24
5.2	Quecksilbergehalt in der Säuglingsnahrung	25
6	UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND - METHODEN	25
6.1	Probandenauswahl und Anamneseerhebung	25
6.2	Untersuchungsgut	28
6.2.1	Muttermilch	28
6.2.2	Säuglingsnahrung	28
6.2.3	Referenzmaterial	28
6.3	Probenvorbereitung	29
6.3.1	Reagenzien für die Quecksilberbestimmung	29
6.3.2	Eichlösung für die Quecksilberbestimmung	29
6.3.3	Vorbereitung der Muttermilchproben	30
6.3.4	Vorbereitung der Säuglingsnahrung	30
6.3.5	Vorbereitung des Referenzmaterials	30
6.4	Quantitative Bestimmung des Quecksilbergehaltes in Muttermilch, Säuglingsnahrung und Referenzmaterial	31
6.4.1	Messprinzip der Quecksilberbestimmung	31
6.4.2	Messgeräte und Geräteeinstellungen	32
6.4.3	Messvorgang bei der Quecksilberbestimmung	32
6.4.4	Kontrolle der Messergebnisse	33
7	STATISTISCHE AUSWERTUNG DES DATENMATERIALS	34
7.1	Beschreibung des gewonnenen Datenmaterials	34
7.1.1	Messwerte des Quecksilbergehalts der Muttermilch	34
7.1.2	Beschreibung des Untersuchungskollektivs	37
7.1.2.1	Altersverteilung	37
7.1.2.2	Art des konsumierten Fisches	38
7.1.2.3	Häufigkeit des Fischverzehr	38
7.1.2.4	Quecksilberbelastung der untersuchten Personen am Arbeitsplatz	38

7.1.2.5 Wohnort der Probandinnen	38
7.1.2.6 Häufigkeit der Abgabefrequenz der Milchprobe	38
7.1.3 Messwerte des Quecksilbergehalts in der Säuglingsnahrung	39
7.2 Statistische Auswertung der gemessenen Hg-Werte der Muttermilch	39
7.2.1 Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch von der Anzahl der Amalgamfüllungen im Vergleich zur Quecksilberkonzentration in der Säuglingsnahrung	39
7.2.1.1 Nachweis der Unabhängigkeit der Hg-M-Stichproben	41
7.2.2 Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch von dem Zeitpunkt der Probenentnahme	43
7.2.2.1 Unabhängigkeit der Hg-M-Stichproben	47
7.2.3 Korrelation der Hg-M-Messwerte mit der Anzahl der Amalgamfüllungen und dem Tag der Probenentnahme	48
7.2.4 Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration von weiteren Faktoren	51
7.2.4.1 Abhängigkeit vom Fischkonsum	51
7.2.4.2 Abhängigkeit von der Fischart	52
7.2.4.3 Abhängigkeit vom Lebensalter	53
7.2.4.4 Abhängigkeit vom Wohnort	54
7.3 Statistische Auswertung der gemessenen Hg-Werte in der Säuglingsnahrung	54
7.4 Vergleich mit anderen Studien	56
7.5 Toxikologische Bewertung	57
8 ZUSAMMENFASSUNG	58
9 LITERATURVERZEICHNIS	60
10 ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE	67
11 LEBENS LAUF	70

1 Einleitung

Zur Versorgung kariöser Läsionen, dem Ersatz verlorengegangener Zahnhartsubstanz und der Erneuerung von Füllungen, wurden seit über 150 Jahren Amalgame verwendet. Die Abgabe von Quecksilber aus Amalgamfüllungen in Spuren Mengen ist wissenschaftlich unbestritten (ref 17, ref 67, ref 105, ref 112, ref 135, ref 170). In diesem Zusammenhang wurden zahlreiche Untersuchungen von biologischen Materialien (Blut, Urin und Körpergewebe) durchgeführt, um den toxikologischen Aspekt dieses Füllungsmaterials beurteilen zu können. So ließen in den letzten Jahren Fragen über mögliche Nebenwirkungen von Amalgamfüllungen diesen Füllungswerkstoff in den Mittelpunkt öffentlicher Diskussionen rücken (ref 103, ref 149), was bei vielen Patienten und Zahnärzten zu einer kritischen Haltung gegenüber diesem Material führte.

Seit einigen Jahren kann eine Verlagerung dieser Problematik auf den heranwachsenden Organismus beobachtet werden.

In dem Gutachten einer schwedischen Expertengruppe, das dem schwedischen Sozialministerium 1987 vorgelegt wurde, ist auf die potentielle Gefahr für den Fetus bei Schwangeren mit frisch gelegten Amalgamfüllungen hingewiesen worden (ref 154). Besonders im fetalen und im Säuglingsstadium finden sich Besonderheiten im Metallstoffwechsel, die die Empfindlichkeit des Körpers gegenüber der Exposition mit Quecksilber steigern, was sich auf die weitere Entwicklung nachteilig auswirken kann (ref 86). Die Frage der Quecksilberübertragung von der Mutter auf den fetalen Organismus konnte in zahlreichen Untersuchungen zur Plazentagängigkeit sowohl von organischen (Methyl-Hg) als auch von anorganischen Quecksilberverbindungen beantwortet werden (ref 22, ref 41, ref 61, ref 92, ref 104, ref 107, ref 130, ref 163, ref 186). In diesem Zusammenhang wurden auch Amalgamfüllungen als potentielle Quecksilberquellen in Betracht gezogen. Studien zeigten, dass Zahnamalgam Quecksilberdampf freisetzt, welcher mit der Lunge aufgenommen, im ganzen Körper verteilt wird und sich in Gehirn, Niere und fetalem Gewebe ablagert (ref 33). So konnte auch in der Untersuchung von Drasch et al., „Mercury burden of human fetal and infant tissues“ (ref 43) nachgewiesen werden, dass die Quecksilberkonzentration in fetalem menschlichen Leber- und Nierengewebe mit der Anzahl der Amalgamfüllungen der Mutter korreliert. Zudem besteht im ersten Lebensjahr eines Kindes ein Zusammenhang zwischen der Quecksilberkonzentration in Gehirn und Leber und der Anzahl der mütterlichen Amalgamfüllungen.

Als Erklärung für diesen Sachverhalt wurde Muttermilch als zusätzlicher Weg der Quecksilberübertragung von der Mutter auf das Kind diskutiert (ref 44). Für den Säugling stellt Milch die einzige Nahrungsquelle dar. Diese kann sich sowohl aus Stillen - der natürlichen Brustmilchernährung - als auch aus Darreichung trinkfertiger Flaschennahrung oder der Kombination aus beiden zusammensetzen. Durch das ubiquitäre Vorkommen von Schwermetallen in allen Umweltbereichen kann die Nahrung aufgrund von Umweltkontaminanten nie frei von Schwermetallen, wie z. B. Quecksilber, sein. Dies gilt auch für Säuglingsfertignahrungen.

Im Rahmen der früheren Studie von Drasch et al. (ref 43) konnten weder der Einfluss von Muttermilch, noch von Säuglingsnahrung auf die Gesamtquecksilberbelastung des Kindes geklärt werden.

2 Ziel und Inhalt der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, den möglichen Einfluss von Zahnamalgame auf die Quecksilberkonzentration in der Muttermilch zu überprüfen.

Dazu wurden die Hg-Konzentrationen in Proben menschlicher Muttermilch vom 2. bis zum 7. Tage post partum bestimmt. Anschließend wurden Zusammenhänge zwischen den Quecksilberkonzentrationen in der Muttermilch und der Anzahl der mütterlichen Zahnamalgamefüllungen aufgezeigt.

Zudem erfolgte eine Prüfung des Einflusses weiterer Faktoren, z. B. Tag nach der Geburt oder Art und Häufigkeit des Fischkonsums auf die Quecksilberbelastung der Muttermilch.

Zusätzlich wurde der Quecksilbergehalt in verschiedenen Säuglingsnahrungen bestimmt.

3 Grundlagen

3.1 Physikalische und chemische Eigenschaften von Quecksilber

3.1.1 Physikalische Eigenschaften

Elementares Quecksilber ist ein chemisches Element der zweiten Nebengruppe mit dem chemischen Zeichen *Hg*:

Ordnungszahl ¹	80
Atomgewicht	200,59
Dichte	13,534 g/cm (bei 25°C)
Schmelzpunkt	-38,84°C
Siedepunkt	356,58°C
Sättigungsdampfdruck	0,0013 mm Hg (bei 25°C) (ref 50)

Quecksilber erscheint in der Natur in Form von sieben stabilen Hauptisotopen: ²⁰²Hg (29,80%), ²⁰⁰Hg (23,13%), ¹⁹⁹Hg (16,84%), ²⁰¹Hg (13,22%), ¹⁹⁸Hg (10,02%) und ²⁰⁴Hg (6,85%), in Spuren auch als ¹⁹⁶Hg (0,14%) und das relativ stabile Radioisotop ²⁰³Hg, das in der Tumordiagnostik Anwendung findet.

Die Halbwertszeiten der 26 instabilen Quecksilber-Isotope liegen zwischen 0,2 Sekunden (¹⁷⁷Hg) und 520 Tagen (¹⁹⁴Hg).

Es ist das einzige bei Raumtemperatur flüssige Metall. Wegen seiner hohen Oberflächenspannung benetzt Quecksilber die meisten Substanzen nicht und bildet in engen Röhren einen konvexen Meniskus. Geringe Verunreinigungen, z. B. eine Oxidhaut, reduzieren die Oberflächenspannung erheblich. Die elektrische Leitfähigkeit beträgt rund 2% der des Kupfers (ref 50).

3.1.2 Chemische Eigenschaften

Quecksilber vereinigt sich bei Temperaturen über 300°C mit Sauerstoff zum Quecksilber(II)-oxid, (HgO). Mit Fluor, Chlor und Schwefel verbindet sich das Metall schon bei Raumtemperatur. Mit einer Reihe von Metallen, insbesondere mit den Alkalimetallen, Silber, Gold, Zink und Cadmium bildet Quecksilber Legierungen, die *Amalgame* genannt werden.

Quecksilber besitzt drei verschiedene Oxidationsstufen: 0, 1⁺, 2⁺. Es kann relativ stabile

¹ Im Periodensystem der Elemente.

organometallische Verbindungen mit Alkyl- oder Aryl-Resten eingehen. Die bereits bei Zimmertemperatur austretenden metallischen Dämpfe des Quecksilbers sind giftig. Der MAK-Wert beträgt in Deutschland $0,1 \text{ mg/m}^3$, wird aber bei Beachtung der Verarbeitungsvorschriften in der Zahnmedizin nie erreicht (ref 73). In der elektrochemischen Spannungsreihe steht Quecksilber wie die Edelmetalle rechts vom Wasserstoff, ist also edler als dieser. Aus diesem Grunde löst es sich in verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure nicht auf. Dagegen wirken Salpetersäure und konzentrierte warme Schwefelsäure lösend und es kommt zur Bildung von Quecksilber(I)- bzw. Quecksilber(II)-Verbindungen, wobei die einwertigen Quecksilberverbindungen einen bimolekularen Aufbau aufweisen (ref 74).

Die wichtigsten Quecksilber-Verbindungen sind:

- Quecksilber(I)-chlorid
Kalomel (Hg_2Cl_2), ist ein weißes, feinkristallines Pulver. Es sublimiert und dunkelt am Licht durch Disproportionierung in HgCl_2 und Hg . Verwendung findet Kalomel in Kalomelektroden, in der Pyrotechnik und in Katalysatoren.
- Quecksilberoxid
 HgO , ist je nach Korngröße ein rotes oder gelbes, wasserunlösliches Pulver. Es bildet die Ausgangssubstanz für andere Quecksilberverbindungen, Antibewuchsanstriche und Katalysatoren.
- Quecksilbersulfid
 HgS , rote α -Form = Zinnober
schwarze β -Form = Metacinnabarit, Quecksilbermohr
Es ist unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren. Neben der Quecksilberherstellung findet es als scharlachrotes Pigment und als Bestandteil von Leuchtstoffen Verwendung.
- Quecksilber(II)-chlorid
 HgCl_2 , Sublimat, bildet farblose bis weiße kristalline Pulver oder Massen. Es weist eine gute Löslichkeit in Wasser und Alkohol auf und besitzt ein hohes toxisches Potential. Verwendung fand Sublimat vor allem als Desinfektionsmittel (ref 74).

3.2 Geschichte des Quecksilbers

Quecksilber und dessen Gewinnung aus Zinnober war schon den alten Griechen und Römern bekannt. Die Griechen nannten es *Hydor Argyros* (Wassersilber), die Römer *Argentum Vivum* (lebendes Silber). Die früheste Erwähnung des Quecksilbers findet sich bei *Theophrast*. Er beschreibt 315 v. Chr. die Behandlung von *spanischem Zinnober* durch Verreiben mit Essig in einem Bronzemörser zur Darstellung des Quecksilbers. Um 300 v. Chr. berichtet er von Quecksilbergruben in Almadén (Spanien). *Vitruvius* (ca. 50 v. Chr.-50 n. Chr.) erwähnt die Destillierbarkeit dieses Metalls in einem besonderen Ofen und kannte bereits das Auflösungsvermögen des flüssigen Quecksilbers für Gold und Silber. *Plinius* (23 n. Chr.-79 n. Chr.) und *Dioskurides* (1. Jh. n. Chr.) berichten über die Quecksilber-Gewinnung aus Zinnober durch seine thermische Zersetzung. Schon gegen Ende des 6. Jahrhunderts machte man das Quecksilber zur Gewinnung von Gold aus Golderzen nutzbar. Kurz nach der Mitte des 16. Jahrhunderts führte *Bartholomäus de Medina* in Mexiko die Amalgamation der Silbererze ein.

Von den Alchimisten wurde es dem Planeten *Merkur*, dem Gott der Händler zugeordnet und daraus leiten sich die heutigen Bezeichnungen *mercury* (engl.), *mercure* (franz.) bzw. *mercurio* (ital., span., port.) ab.

Im Mittelalter wurde ein Großteil der europäischen Quecksilberproduktion zur Edelmetall-Gewinnung nach dem *Amalgam*-Verfahren benutzt. Diese Methode hat bis heute eine gewisse Bedeutung behalten. Die von *Paracelsus* (1493 - 1541) begründete *Jatro-Chemie* befasste sich mit der direkten Verwendung des Quecksilbers in verschiedenen Zubereitungen und in Form seiner Verbindungen für therapeutische Zwecke.

Durch viele Jahrhunderte bestanden recht unterschiedliche Vorstellungen über die Natur des Quecksilbers. Man benutzte es u.a. auch für physikalische Apparate; so z. B. *Torricelli* (1608-1647) für sein Barometer oder *Fahrenheit* (1686-1736) für sein Thermometer. Aber erst 1759 entdeckte man den Schmelzpunkt des Quecksilbers und identifizierte es dadurch eindeutig als Metall (ref 167).

3.3 Quecksilber in der Umwelt

3.3.1 Natürliches Vorkommen

Quecksilber kommt in über zwanzig Mineralien vor und tritt elementar als im Gestein eingeschlossene Tröpfchen auf. Der Anteil an der Erdrinde beträgt etwa $4 \cdot 10^{-5}$ Gewichtsprozent. Das bei weitem wichtigste Quecksilbermineral ist der *Zinnober*, (*HgS*). Meist ist er eingebettet in porösen Gesteinen, wie Schiefer, Sandstein, Kalkstein, Dolomit oder Quarzit. *Livingstonit* ($\text{HgS} \cdot 2\text{Sb}_2\text{S}_3$), *Quecksilberhornerz* (Kalomel) (Hg_2Cl_2), *Tiemannit* (*HgSe*) und *Coloradoit* (*HgTe*) sind wirtschaftlich unbedeutend (ref 167). Die Hauptfundstätten für Zinnober sind Almadén in Spanien, Idria in Slowenien, Monte Amiata in der Toskana, ferner einige Plätze in Kalifornien, Mexiko, Texas, Oregon, Nevada und Nikitowka am Donez in der ehemaligen UdSSR.

In Spuren ist Quecksilber in der Natur weit verbreitet. In natürlichen, nicht verunreinigten Gewässern ist Hg in Konzentrationen zwischen 0,5-15 ng/l (Meerwasser) und 1-5 ng/l (Flusswasser) enthalten.

Natürliche Einträge in die Atmosphäre ergeben sich aus dem Vulkanismus und der Verwitterung wodurch jährlich 500-5.000 t Quecksilber in die Hydrosphäre gelangen. 25.000-150.000 Tonnen entweichen gasförmig aus der Erdkruste, 23.000 Tonnen aus dem Meer, 3.800 Tonnen stammen aus den Flüssen und Gletschern. Zu den natürlichen Hg-Emissionen addieren sich jene aus anthropogenen Quellen: Der Quecksilberverarbeitenden Industrie, der Erz- und Mineralaufbereitung und der Verbrennung von fossilen Brennstoffen (ref 50).

3.3.2 Vorkommen in Nahrungsmitteln und Trinkwasser

Heute spielt der größte Teil des vom Menschen aufgenommenen Quecksilbers in Form von Methyl-Hg als Verunreinigung in Nahrungsmitteln mit Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,02 mg/kg eine untergeordnete Rolle (ref 172).

Im Wasser kann es, auch aufgrund eines natürlichen geologischen Gesteinszerfalls in den Weltmeeren (geogen) in Mengen vorkommen, die bei Fischen und Meeresfrüchten infolge der langsamen Kumulation zu einer bemerkenswerten Konzentration in Innereien und anderen Geweben führen (ref 56, ref 184). Die Konzentrationen hängen vom Lebensort und dem Alter der Wasserbewohner ab. Frischwasser- und Seefische enthalten größere Mengen (0,2 mg Hg/kg Frischgewicht) als Friedfische aus Süßgewässern (ca. 0,02 mg/kg Frischgewicht). Ältere Raubfische (Stör, Heilbutt, Thunfisch) können auf-

grund der Akkumulation in der aquatischen Nahrungskette höhere Konzentrationen aufweisen (ref 123).

Nach heutigen Erkenntnissen geht man davon aus, dass jeweils etwa 1 µg Hg/Tag mit der Atemluft bzw. mit dem Trinkwasser und sonstigen Getränken aufgenommen wird. Der von der WHO empfohlene obere Grenzwert für Trinkwasser liegt bei 1 µg Hg/l (ref 110, ref 180). Untersuchungen zeigten, dass die Quecksilberbelastung aus der Luft und dem Trinkwasser weniger als 5 µg Hg/Tag beträgt (ref 102).

Von den übrigen Lebensmitteln weisen Schweine- und Rinderleber sowie gelegentlich Weizen höhere Belastungen auf. Auch in Blattgemüse kann bei entsprechender Belastung der Luft Quecksilber enthalten sein (ref 64).

Wöchentlich nimmt der Bundesbürger mit der Nahrung in Abhängigkeit vom Fischkonsum zwischen 42,1 µg und 53 µg Quecksilber auf (ref 94).

Vom Expertenkomitee der WHO wurden wöchentliche Hg-Aufnahmemengen von 300 µg festgelegt, wovon jedoch weniger als 200 µg als Methylquecksilber vorliegen sollten.

Nach den Berechnungen der ZEBS bzw. der DGE wird der noch tolerable Wert in Deutschland zu rund einem Drittel erreicht (ref 189).

3.4 Verwendung von Quecksilber in der Industrie, Medizin und Zahnmedizin

3.4.1 Verwendung in der Industrie

Wegen seiner besonderen Eigenschaften besitzt Quecksilber in der Apparatechnik eine große Bedeutung. Es wird schon seit langer Zeit beim Bau von Thermometern, Barometern, Manometern, Thermostaten und Strömungsmessern verwendet. In der Elektroindustrie wird hochreines Quecksilber für die Konstruktion verschiedener Lampen und bei der Herstellung von bestimmten Schaltern, Gleichrichtern oder Oszillatoren, Batterien sowie als Treibgas für Dampfturbinen benötigt.

Zur Erzeugung von Hochvakuum dienen Quecksilberdampfstrahl-Diffusionspumpen. Drehbare Prismen von Leuchttürmen (Richtstrahler) schwimmen auf Quecksilber. Das gute Formfüllungsvermögen des Metalls und seine leichte Erstarrung und Wiederverflüssigung werden zur Erzeugung von Formmassen bei der Herstellung von Präzisionsgussteilen ausgenutzt. Als Kathodenmaterial bei der Alkalichlorid-Elektrolyse nach dem Amalgam-Verfahren und bei der Darstellung von Zink, Cadmium oder Aluminium nach bestimmten Verfahren ist es ebenso von Bedeutung wie bei einigen organischen Synthesen direkt oder als Katalysator.

Schließlich wird Quecksilber zur Amalgamherstellung und zur Synthese einer Reihe von Quecksilberverbindungen verwendet (ref 167).

3.4.2 Verwendung in der Medizin

Seit Jahrhunderten zählte man Quecksilber und seine Verbindungen zu den wirksamen Arzneimitteln.

Einen großen Anwendungsbereich hatte es bei der Behandlung der Syphilis. In Form von *Hydragyrum salicylatum* wurde es intramuskulär injiziert. Auch quecksilberhaltige Salben, wie z. B. *Unguentum Hydragyri cinereum* („Graue Salbe“) welche Paracelsus bereits 1527 verschrieb, waren in der Medizin weitverbreitet. Als Kalomel, Quecksilber(I)-chlorid, war es als Laxans, Diuretikum und zur Erleichterung der Dentition bei Kindern in Zahnungspulvern in Gebrauch. Durch den weitverbreiteten Einsatz quecksilberhaltiger Medikamente traten jedoch in großem Umfang Intoxikationen auf. Aus die-

sem Grunde finden in der modernen Medizin diese Medikamente kaum noch Anwendung und wurden durch besser verträgliche Substanzen weitgehend abgelöst. Zu therapeutischen Zwecken wird Quecksilber heute lediglich noch als Stabilisator in Augentropfen und mit dem Wirkstoff *Merbromin* unter dem Namen *Mercurochrom*® in Form von Wund- und Schleimhautantiseptika eingesetzt (ref 110). Sein Hauptanwendungsgebiet hatte Quecksilber bis vor kurzem in der Zahnheilkunde als Füllungswerkstoff *Amalgam* (ref 110, ref 141).

3.4.3 Verwendung in der Zahnmedizin

3.4.3.1 Amalgam

Amalgame (arabisch: al-malgam = erweichende Salbe, griechisch: malagma = das Erweichende) sind flüssige, knetbare oder feste Legierungen des Quecksilbers mit anderen Metallen. Bereits 600 Jahre vor Christi Geburt befasste sich eine chinesische Vorschrift mit der Herstellung einer Silber-Zinn-Quecksilber-Paste. Berichte des chinesischen Arztes *Li Shi Chen* aus dem Jahre 1596 und Manuskripte des Ulmer Arztes *Johannes Stocker* weisen auf die Verwendung von Quecksilber und des daraus gewonnenen Amalgams zur „Reparatur zerstörter Zähne“ hin (ref 144).

Im Jahre 1835 verschmolz der französische Zahnarzt *Taveau* aus Münzen gewonnene Silberspäne, also eine Silber-Kupfer-Legierung, mit Quecksilber. Das so entstandene knetbare Amalgam (*pâte d'argent*) benutzte er zum Füllen von Zahnkavitäten und gilt seither als Pionier auf dem Gebiet der Amalgamverwendung (ref 37). Silberamalgam wird seit über 150 Jahren als Füllungsmaterial verwendet.

Amalgam wird als flüssige (Quecksilber) und feste Phase, die aus einer Silber-Zinn-Kupfer-Legierung mit Zusätzen von Zink und Quecksilber (Feilungspulver oder *Alloy*) besteht, geliefert. Beide Phasen werden in etwa gleichen Gewichtsanteilen miteinander vermischt. Eine zähe Masse entsteht, die in die Kavität eingebracht wird und dort nach 20-30 Minuten erhärtet. Die ausgehärtete Amalgamfüllung besteht zu mehr als 50% aus Quecksilber.

Die Klassifikation der Alloys erfolgt nach der Partikelform des Feilungspulvers. So werden *splitterförmige* von *kugelförmigen* und *gemischten* Alloys unterschieden.

Eine Unterteilung der Amalgame erfolgt nach den spezifischen Zusammensetzungen des Legierungspulvers in *Gamma-2-haltig* (konventionelles Alloy) und *Gamma-2-frei* (hochkupferhaltiges Alloy).

	gamma-2-haltig	gamma-2-frei
Ag	min. 65%	min. 40%
Sn	max. 29%	max. 32%
Cu	max. 6%	max. 30%
Zn	max. 2%	max. 3%
Hg	max. 3%	max. 2%

Tabelle 3–1: Spezifische Zusammensetzung des Legierungspulvers (ref 20)

- *Gamma-2-haltige Amalgame*

Die konventionellen Alloys weisen einen Kupfergehalt von maximal 6% auf und be-

stehen aus zwei Phasen:

der *b/g-Phase* (Ag_3Sn), eine Silber-Zinn-Legierung und der *e-Phase* (Cu_3Sn).

Bei Zugabe von Quecksilber spielt sich folgende Reaktion ab:



Es bilden sich die *g₁-Phase* (Ag_3Hg_4) und die *g₂-Phase* (Sn_8Hg).

Die *g₂-Phase*, die sich in dieser Matrix befindet, weist eine erhöhte Korrosionsanfälligkeit auf (ref 71).

- Korrosionsverhalten

Wie alle Metalle zeigen auch Amalgamfüllungen mit ihrem heterogenen Gefügebau in der Mundhöhle elektrochemische Reaktionen und die Möglichkeit einer Korrosion durch Lokalelemente.

Mundhygiene, Qualität der Amalgamfüllungen, die Pufferkapazität des Speichels und seine Zusammensetzung, das Vorhandensein bestimmter Mikroorganismen, der pH-Wert von Getränken sowie mechanische Belastungen beim Kauen und Zähneputzen, beeinflussen die Korrosion (ref 18, ref 120).

Herkömmliche Silberamalgame weisen aufgrund ihres hohen Gehaltes an unedlem Zinn eine größere Korrosionsanfälligkeit als Non-Gamma-2-Amalgame auf:

Die γ_2 -Phase ist am unedelsten. Sie besitzt das elektrochemische Potential des Zinns, welches durch seine schnelle Korrosion das Korrosionspotential des gesamten Amalgams bestimmt. Zudem ist sie wegen ihrer geringen Härte auch mechanisch die schwächste Phase im Amalgamgefüge (ref 2, ref 5, ref 38, ref 45, ref 47, ref 65).

Bei dieser Korrosion bilden sich vor allem schwerlösliche *Zinnoxide*, *Zinnchloride* und *Kupferhydroxychloride*, die auf der Oberfläche der Füllung graue, passivierende Deckschichten und zwischen Füllung und Dentinwand durchaus erwünschte, spaltabdichtende Zwischenschichten bilden (ref 117).

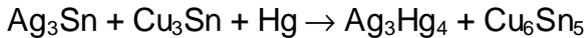
Das während der Korrosionsvorgänge frei werdende Quecksilber diffundiert nicht ab, sondern wandert zum Teil in die Tiefe des Füllungsmaterials zurück und verbindet sich mit noch unverbrauchten Teilen der Gamma-Phase. Zusammen mit dem Silber aus den noch vorhandenen Ursprungspartikeln bildet es erneut eine Gamma-1-Phase (ref 119). Es kommt zur *merkuroskopischen Expansion* der Füllung, einer sekundären Ausdehnung der randnahen Amalgamschicht, die dann aus der Kavität herauswächst. Die Füllungsänderer wölben sich auf und frakturieren letztlich unter Kaudruck, was die Entstehung von Prädilektionsstellen für Sekundärkaries begünstigen kann (ref 72, ref 99).

- Non-Gamma-2-Amalgame

Diese Erkenntnis und der Zwang zur Verbesserung der Materialeigenschaften führte zur Entwicklung Gamma-2-freier Amalgame (ref 72). Mit der ADA-Spezifikation Nr. 1 von 1960, die einen Silbergehalt von mindestens 65% festlegte, konnten akzeptable Qualitätsstandards definiert werden. Die Entwicklung der modernen *Non-Gamma-2-Amalgame*, die wesentlich mehr Kupfer (bis zu 30%) enthalten, ermöglichte es, die

Bildung der Gamma-2-Phase zu unterdrücken. Dabei wurde die γ_2 -Phase durch die wesentlich korrosionsbeständigere *h*-Phase, Cu_6Sn_5 ersetzt.

Die Reaktion läuft nach folgender Gleichung ab:



Non-Gamma-2-Amalgame sind weniger korrosionsanfällig und polierbeständiger, so dass merkuroskopische Expansion und Randspaltbildung an Füllungsrandern nicht auftreten können (ref 23, ref 45, ref 57, ref 69, ref 109). Moderne Gamma-2-freie Amalgame werden heute vordosiert in Kapseln angeboten (ref 72).

3.4.3.2 Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen

Bei der Bearbeitung und beim Tragen von Amalgamfüllungen erfolgt eine Hg-Belastung des Patienten in unterschiedlicher Form.

Metallisches, flüssiges Quecksilber, wie es bei der Trituration, dem Anmischen des Amalgams verwendet wird, besitzt nur eine geringe toxikologische Bedeutung. Dagegen wird dampfförmiges, elementares Quecksilber bei der Verarbeitung, beim Einbringen, Kondensieren (Stopfen), Schnitzen und Herausbohren von Amalgam freigesetzt. Auch aus fertig abgebundenem Amalgam treten kleine Mengen an Quecksilberdampf aus und werden inhaliert. Die freigesetzte Menge steht im Verhältnis zur Oberfläche der Amalgamfüllungen und ist weniger bei hochkupferhaltigem Amalgam. Das Ausmaß der Exposition mit Quecksilberdampf aus Amalgamfüllungen kann aus der Bestimmung der Quecksilberkonzentrationen in der aus der Mundhöhle entnommenen Luft, im Speichel, sowie in Blut und Urin abgeleitet werden. Diese Werte sind mit entsprechenden Werten von Personen ohne Zahnfüllungen aus Amalgam zu vergleichen (ref 39, ref 59, ref 142).

Untersuchungen zeigten, dass durch Abrasion der Füllungsflächen (z. B. durch Kaugummikauen oder Zähneputzen) der Anteil der Quecksilberdampf-Freisetzung im Mund deutlich erhöht wird, wobei eine starke Abhängigkeit vom Alter der Füllungen beobachtet werden konnte (ref 1, ref 62, ref 136, ref 161, ref 169). Die Expirationsluft enthielt bei amalgamfreien Probanden $0,06 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$, bei Amalgamträgern mit ungestörter Oberfläche der Füllungen $1,9$ bzw. nach Aktivierung durch einminütiges Zähneputzen $8,2 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ (ref 136). Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden täglich $3,8 \mu\text{g}$ bis $21 \mu\text{g}$ Quecksilber aus Amalgamfüllungen freigesetzt, wovon ca. $3 \mu\text{g}$ bis $17 \mu\text{g}$ resorbiert werden. Die zusätzliche Aufnahme von Quecksilber aus Amalgamfüllungen errechnet sich danach auf maximal das 6,5fache der durchschnittlichen Aufnahme von $2,61 \mu\text{g}$ pro Tag aus anderen Quellen (ref 182).

In Studien zur Quecksilberbelastung des Organismus konnte nachgewiesen werden, dass die Quecksilberkonzentration in Organen und Körperflüssigkeiten (ref 11) von der Zahl der Amalgamfüllungen abhängig ist. In der Untersuchung von Drasch et al. (ref 43) wurde an 173 Leichen die Konzentration von organisch und anorganisch gebundenem Quecksilber in Leber, Nierenrinde und Hirn ermittelt. Dabei ergab sich eine hoch signifikant positive Korrelation der Quecksilberkonzentrationen in den untersuchten Organen mit der Anzahl der Amalgamfüllungen. Im Durchschnitt lagen die anorganischen Quecksilberkonzentrationen bei Personen mit mehr als 10 Zähnen mit Amalgamfüllungen um den Faktor 11 (Nierenrinde), 5,3 (Leber) und ca. 2 (Gehirn) höher als bei der Kontrollgruppe mit 0-2 amalgamgefüllten Zähnen.

Molin et al. (ref 121) untersuchten die Quecksilberkonzentration in Plasma, Nilsson (ref 128) sowie Olstadt et al. (ref 132) in Urinproben, und Abraham et al. (ref 1) in Vollblut. Sowohl nach Kauen (ref 1), als auch nach Entfernung von Amalgamfüllungen, konnte ein Anstieg der Quecksilberkonzentration im Blut verzeichnet werden. Dabei bestand eine enge Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration in Blut und Urin sowohl mit der Zahl der Amalgamfüllungen als auch mit der Zahl der Füllungsflächen. Andererseits fanden Kröncke et al. (ref 103) und Ott et al. (ref 133) keinen Zusammenhang zwischen Amalgam und dem Quecksilber-Blutspiegel.

Neben der Akkumulation in verschiedenen Körpergeweben konnte auch der Übertritt von Quecksilber aus Amalgamfüllungen auf den Fetus nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Quecksilberkonzentrationen in Leber und Niere der Feten und dem Amalgamstatus der Mutter (ref 43).

3.5 Resorption, Metabolisierung, Verteilung und Ausscheidung von Quecksilber

3.5.1 Elementares Quecksilber

Elementares Quecksilber wird einerseits als Dampf über die Atemorgane resorbiert, andererseits kann es, im Speichel gelöst oder fein verteilt, verschluckt und aus dem Magen-Darm-Kanal in die Blutbahn aufgenommen werden. Die Aufnahme von oral aufgenommenen Quecksilbermetall über den Gastrointestinaltrakt erfolgt in einer Größenordnung von weniger als 0,01%. Ausschlaggebend ist neben seinem Aggregatzustand die Tatsache, dass sich metallisches Quecksilber mit einer Sulfidschicht überziehen kann und so in geringerem Umfang resorbiert wird (ref 116). Auch eine perkutane Resorption konnte beobachtet werden (ref 21, ref 182).

Aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie und seines Diffusionsvermögens passiert dampfförmiges Quecksilber leicht die Zellmembranen. Es ist davon auszugehen, dass bei Mundatmung 80% des Quecksilberdampfes in der Lunge resorbiert werden. Davon treten etwa 80% aus der Alveolarmembran direkt in das Blut über. Der Rest wird im Lungengewebe zurückgehalten. Die tägliche Resorption variiert zwischen 2,5 und 17,5 µg, wobei der höchste Wert auf Daten einer Arbeit von 1981 beruht (ref 161), während aus den Angaben drei weiterer Arbeiten (ref 1, ref 136, ref 168) eine maximale Hg-Aufnahme von 8 µg/Person und Tag abgeleitet werden kann. Diese Werte liegen in der Größenordnung der täglichen Aufnahme an Gesamtquecksilber durch beruflich nicht exponierte Personen in der Gesamtbevölkerung: USA: 5 µg (ref 34), Schweden: 10 µg (ref 180) und Deutschland 8 bis 27 µg (ref 180).

Resorbiertes elementares Hg wird zunächst physikalisch im Plasma gelöst, dann aber auch in die Erythrozyten aufgenommen und dort durch den *Katalase-H₂O₂-Komplex* zu zweiwertigem Quecksilber oxidiert (ref 68, ref 129).

Die Oxidation beeinträchtigt die freie Durchtrittsfähigkeit des Quecksilbers durch Membranen, wodurch seine Verweilzeit in den Geweben erhöht wird. Oxidiertes Quecksilber reagiert leicht mit Sulfhydrylgruppen von Proteinen oder mit Glutathion. Aufgrund der begrenzten Kapazität des Katalase-H₂O₂-Komplexes kann ein Teil des physikalisch gelösten Quecksilbers nicht sofort oxidiert werden und verbleibt lange genug in elementarer Form im Blut, um sowohl Blut-Hirn, als auch Plazentaschranke passieren zu können. In Gehirn, Plazenta und fetalem Gewebe, kommt es durch Oxidation des dampfförmigen Quecksilbers in die ionische Form zur Akkumulation (ref 180). Somit wirkt die Oxidation im Gewebe wie eine Quecksilberfalle. Im Gehirn reichert sich Quecksilber vor allem in der Grauen Substanz an (ref 34).

Geringe Mengen an zweiwertigem Quecksilber werden zu metallischem Quecksilber reduziert und in dieser Form ausgeatmet (ref 29).

Ein Beweis für die Methylierung von anorganischem oder metallischem Quecksilber durch Mund- oder Darmbakterien konnte nicht erbracht werden (ref 71, ref 146).

In Niere, Leber, Milz und Großhirnrinde können normalerweise die höchsten Quecksilberkonzentrationen nachgewiesen werden (ref 15, ref 42, ref 131). Auch in Pankreas, Hoden, Speichel- und Schweißdrüsen, im Plattenepithel der Haut und in den Haaren erfolgt durch chronische Exposition eine Akkumulation von elementarem Quecksilber (ref 114). Ausgeschieden wird elementares Quecksilber überwiegend in Form von Hg^{2+} über die Niere und mit den Fäzes (ref 10, ref 12).

Ausgehend von einer kurzen Exposition (etwa 20 min) mit Hg-Dampf in einer nicht-toxischen Dosis, beträgt die Halbwertszeit für den Gesamtorganismus etwa 60 Tage. Im Blut wurden 2 Halbwertszeiten beschrieben: Eine mit 3 Tagen, bezogen auf etwa 90 % des Hg im Gesamtblut, und die andere mit etwa 30 Tagen, die für die verbleibenden 10 % angenommen wird. Die längsten Retentionshalbwertszeiten weisen Gehirn, Nieren und die Hoden auf (ref 9, ref 24, ref 34).

3.5.2 Anorganisches Quecksilber

In anorganischen Verbindungen kommt Quecksilber in einwertiger (Hg^+) oder häufiger in zweiwertiger (Hg^{++}) Form vor.

Die Resorption von Quecksilber(II)-Verbindungen über den Magen-Darm-Trakt liegt unter 15%, perkutan können sie jedoch, einem Konzentrationsgradienten folgend, zu einem hohen Prozentsatz aufgenommen werden. Die Erythrozyten-zu-Plasma-Relation bei Quecksilber(II)-Verbindungen wird auf 1:1 geschätzt.

Aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit ist die Resorption von Quecksilber(I)-verbindungen aus dem Magen-Darm-Trakt begrenzt. Die Nierenrinde stellt das bevorzugte Organ für die Akkumulation anorganischer Quecksilberverbindungen dar. Unterstützt wird dies durch die Eigenschaft des Metallothioneins der Tubuluszellen im Nierengewebe, einen beträchtlichen Anteil des Quecksilbers binden zu können (ref 116).

Die Beobachtung, dass nach langjähriger oraler Verabreichung von Quecksilber(I)-chlorid in Form eines Abführmittels eine Anreicherung dieser Verbindung in der Niere (> 0,5 mg Hg/g Gewebe) erfolgte, verdeutlicht diesen Sachverhalt (ref 182).

Neugeborene Ratten wiesen nach oraler Verabreichung von Quecksilber(II)-chlorid eine Resorption von durchschnittlich 38 % auf. Bei älteren Tieren konnte nach oraler Aufnahme dieser Quecksilberverbindung eine Resorptionsrate von nur 1% nachgewiesen werden (ref 100, ref 101). Dies legt die Vermutung einer höheren Quecksilberresorption in Kleinkindern nahe (ref 183).

Die Ausscheidung anorganischer Quecksilberverbindungen erfolgt überwiegend über Urin und Fäzes (zu 90%) mit einer Halbwertszeit von ca. 60 Tagen (ref 13, ref 21). In die Fäzes gelangt es in Form von Glutathionkomplexen hauptsächlich über die Galle und in geringem Maße über die Mukosa des Magen-Darm-Traktes.

Die renale Ausscheidung des anorganischen Quecksilbers beruht auf seiner Bindung an Proteine geringeren Molekulargewichts. Dialysierbare Quecksilberkomplexe aus dem Plasma erreichen die proximalen Tubuli durch glomeruläre Filtration. Das Quecksilber wird in den mittleren und endständigen Abschnitten der proximalen Tubuli aus dem Primärharn teilweise rückresorbiert (ref 13).

Außer der renalen und fäkalen Elimination tragen noch die Speicheldrüsen, Schweiß, Tränen und die Milchdrüsen zur Ausscheidung bei (ref 13, ref 21, ref 34). Quecksilber-Ionen können auch durch die Reduktasen in den Erythrozyten zu metallischem Quecksilber reduziert werden, wodurch eine Abatmung über die Lunge möglich ist (ref 58).

3.5.3 Organische Quecksilberverbindungen

Zu den wichtigsten organischen Quecksilberverbindungen zählen die Halogensalze der kurzkettigen Alkyl-Quecksilberverbindungen (Methyl- und Ethylquecksilber). Sie zeichnen sich durch eine sehr hohe Lipophilie aus und weisen eine hohe Bioverfügbarkeit auf. Sie passieren die Magenwand unzersetzt und werden daher fast vollständig (zu 95 %) aus dem Magen-Darm-Trakt in die Blutbahn aufgenommen (ref 27, ref 28).

Im Darmlumen erfolgt eine Demethylierung von Methylquecksilber und anderen Alkylquecksilberverbindungen durch die Darmflora in Hg^{2+} . Unterstützt wird diese Umsetzung durch Makrophagen in der Milz. Nach längerer, geringfügiger Exposition mit Methylquecksilber konnte in den Organen hauptsächlich anorganisches Quecksilber nachgewiesen werden (ref 116).

Aufgrund der unterschiedlichen Bindungscharakteristiken ist Methylquecksilber im Erythrozyten der Ratte 300fach, bei Menschen 20fach und bei Maus und Affe 10fach gegenüber dem Plasma angereichert (ref 97). Im Neugeborenen findet man relativ mehr Methyl-Hg im Erythrozyten, was auf den höheren Gehalt von Hämoglobin und Sulfhydrylhaltigen Verbindungen im fetalen Erythrozyten zurückzuführen ist.

Organische Quecksilberverbindungen werden gut diaplazentar auf den Feten oder auch mit der Muttermilch (ca. 5% der Blutkonzentration) auf den Säugling übertragen. Nach Exposition gravidier Frauen erreichten die Quecksilberkonzentrationen in der Plazenta, dem Nabelvenenblut und den Erythrozyten der Neugeborenen höhere Werte als im mütterlichen Blut (ref 4, ref 153).

Die Exkretion von Methylquecksilber folgt einer Kinetik 1. Ordnung. Seine biologische Halbwertszeit liegt im Menschen bei 50 Tagen, wobei die Spanne von 39 bis zu 70 Tagen reicht. Im ZNS ist seine Verweilzeit hingegen deutlich länger und kann eine Halbwertszeit von mehr als 100 Tagen erreichen (ref 151).

Da Methylquecksilber die stabilste organische Quecksilberverbindung ist, erfolgt seine Biotransformation im Körper nur langsam. Durch Bindung an Sulfhydrylgruppen der Aminosäure L-Cystein, kann dieser Prozess beschleunigt werden (ref 181). Nur 1% des Anteils an anorganischem Quecksilber im menschlichen Körper stammt aus der Umsetzung von Methylquecksilber. Aus einigen Untersuchungen an Gehirnen von Opfern akuter oder chronischer Methylquecksilber-Vergiftungen in Japan ging hervor, dass Methylquecksilber im Gehirn mit der Zeit teilweise in anorganisches Quecksilber umgewandelt wird.

Die Ausscheidung des Methylquecksilbers erfolgt zu 25-85% über die Gallenflüssigkeit vorwiegend mit dem Stuhl und unterliegt damit einem enterohepatischen Kreislauf (ref 13, ref 21, ref 91).

Ein kleinerer Anteil (10%) verlässt den Körper über den Urin. Im menschlichen Haar ist Methyl-Quecksilber ca. 250fach stärker angereichert als im Blut (ref 3), (ref 162).

3.6 Toxizität von Quecksilber

3.6.1 Elementares Quecksilber

3.6.1.1 Akute Toxizität

Eine mehrstündige Exposition mit Quecksilberdämpfen in einer Konzentration von über 1-3 mg Hg/m^3 kann das Bild einer akuten Quecksilberdampfvergiftung hervorrufen. Die Symptome manifestieren sich - neben Kopfschmerzen - insbesondere in Entzündungserscheinungen der Schleimhäute der Atemwege und der Lungen. Es kann zu entzündlichen Prozessen in Form von Bronchitis, Bronchiolitis und Lungenfunktio-

onsstörungen kommen, einhergehend mit einer interstitiellen Pneumonie, die zum Tode führen kann (ref 109, ref 160, ref 182).

3.6.1.2 Chronische Toxizität

Chronische Quecksilberdampfvergiftungen werden vor allem nach Langzeitexposition beobachtet, wobei Konzentrationen von mehr als $0,2 \text{ mg Hg/m}^3$ gemessen wurden. Die typischen Symptome dieser Vergiftung, welche unter dem Synonym des *Merkurialis-mus* bekannt sind, äußern sich oft zunächst in Form von unspezifischen Beschwerden wie Mattigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetit- und Gewichtsverlust und gastro-intestinalen Störungen. Auch Hypersalivation, Stomatitis und Gingivitis mit Zahnausfall werden häufig beobachtet. Später treten auch die Symptome einer *Enzephalopathie* als Folge einer Schädigung des Zentralnervensystems hervor: Diese, als *Erethismus merkurialis* bezeichnete, psychische Störung geht einher mit Stimmungslabilität, akuter Reizbarkeit, Überreaktion auf Kritik und anomaler Schüchternheit) gefolgt vom *Intentionstremor*, dem Zittern der Extremitäten, insbesondere bei gezielten Bewegungen, welcher ebenso die Gesichtsmuskeln betrifft und zu *Pseuilismus*, einer verschwommenen Aussprache führen kann (ref 141). Die Neurotoxizität des zweiwertigen Quecksilberions, welche nach Exposition mit Quecksilberdampf zu beobachten ist, wird auf eine Behinderung der Enzymfunktionen zurückgeführt. In diesem Zusammenhang wird eine Bindung an die Sulfhydrylgruppen dieser Enzyme diskutiert. Dabei besteht ein enger Zusammenhang zwischen der kritischen Quecksilberkonzentration für die Enzym-Inhibition und derjenigen Konzentration, welche schädigende Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem induzieren kann (ref 13, ref 21).

3.6.2 Anorganische Quecksilberverbindungen

3.6.2.1 Akute Toxizität

Für anorganische Quecksilberverbindungen, wie Quecksilberchlorid (Sublimat), stellt die Niere das hauptsächliche Zielorgan dar. Nach einem WHO-Bericht von 1976 beginnen unspezifische Frühsymptome der Vergiftung mit anorganischem Quecksilber bei empfindlichsten Individuen ab einer Konzentration von $35 \text{ } \mu\text{g Hg/l}$ Blut bzw. $50 \text{ } \mu\text{g Hg/l}$ Urin (ref 180). Die Reabsorption und Akkumulation dieser Verbindungen, vor allem in den Zellen der proximalen Nierentubuli, führt zur Zerstörung der Epithelzellen. Die Membranpermeabilität wird gestört, was eine geringere Pinozytose, eine Abnahme der Paraa-minohippursäure und eine Beeinträchtigung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Transportprozesse zur Folge hat. Es kommt zur Entwicklung einer *Glomerulonephritis*, welche dem Krankheitsbild des *Nephrotischen Syndroms* zugrunde liegt. Die Quecksilberausscheidung ist zwar erhöht, jedoch fehlen die typischen Anzeichen einer Quecksilbervergiftung. Wichtige klinische Anzeichen für ein nephrotisches Syndrom sind eine *Albuminurie* (Eiweißausscheidung im Urin) mit oder ohne reduziertem Proteinspiegel im Plasma und Ödeme. Zunächst tritt ein verstärkter Harnfluss, eine *Polyurie*, ein. Die Urinproduktion wird jedoch nach kurzer Zeit reduziert, die Folge ist eine *Oligurie* und schließlich eine *Anurie*. Dabei kommt es zur Ansammlung von harnpflichtigen Stoffen im Blut, die ab einer bestimmten Konzentration zu einer Nierentubulinektose und in der Folge zu einer tödlichen *Urämie* führen können. Meist ist die Prognose jedoch gut und das tubuläre Epithel regeneriert sich langsam nach Beendigung der Quecksilberexposition (ref 114), (ref 141). Ein weiterer Aspekt der durch anorganische Hg-Verbindungen induzierten Proteinämie, stellt sich durch immunhistologische Untersuchungen an geschädigten glomerulären Basalmembranen dar: Durch den Nachweis der Produktion und Ablagerung von IgG-

Antikörpern an diesen Geweben wird eine autoimmunologische Komponente des nephrotischen Syndroms in Betracht gezogen (ref 182).

Ein weiteres kritisches Organ für anorganische Quecksilbersalze stellt der Gastrointestinaltrakt dar. Nach Aufnahme kommt es zu lokalen Wirkungen an der Schleimhaut von Mund, Magen und Oesophagus. Verätzung und Nekrose dieser Gewebe rufen Brennen, Magenschmerzen, blutiges Erbrechen und Stuhlgang hervor, die sich als Symptome der Gastroenteritis, der *Colitis mucomembranacea* und *Stomatitis mercurialis* manifestieren (ref 183).

In Tierversuchen betrug die LD₅₀ für Quecksilber(II)-salze bei parenteraler Gabe etwa 5 mg Hg/kg KG. Bei enteraler Gabe dieser Quecksilberverbindung stieg die LD₅₀ auf das 10fache an. Die oral minimal tödliche Dosis (LD_{L0}) von Hg(II)-salzen liegt beim Menschen zwischen 3 und 15 mg Hg pro kg Körpergewicht (ref 116). Dieser Sachverhalt und weitere toxikologische Daten einiger Quecksilberverbindungen werden in Tabelle 3–2 dargestellt.

Verbindung	Spezies	Toxizitätsparameter ²	
Quecksilber(II)- Chlorid	Maus	LD ₅₀	5-7 mg/kg; i.p.
	Ratte	LD ₅₀	30-50 mg/kg; p.o.
Quecksilber(I)- Chlorid	Mensch	LD ₅₀	3-15 mg/kg; p.o.
	Mensch	LD _{L0}	30-40 mg/kg; p.o.
Methylquecksilber- chlorid	Maus	LD ₅₀	14 mg/kg; i.p.
	Ratte	LD ₅₀	10 mg/kg; p.o.
	Mensch	LD _{L0}	5 mg/kg; p.o.
Ethylquecksilber- chlorid	Ratte	LD ₅₀	14 mg/kg; i.p..
	Ratte	LD ₅₀	40 mg/kg; p.o.
Phenylquecksilber- chlorid	Maus	LD _{L0}	8mg/kg; i.p.
	Maus	LD ₅₀	16 mg/kg; i.v.
	Maus	LD ₅₀	26 mg/kg; p.o.
	Ratte	LD ₅₀	60 mg/kg; p.o.
	Mensch	LD _{L0}	5 mg/kg; p.o.

Tabelle 3–2: Toxikologische Daten einiger Quecksilberverbindungen (ref 116)

3.6.2.2 Chronische Toxizität

Es liegen nur wenig Berichte über chronische Vergiftungen durch anorganische Quecksilberverbindungen vor. Oft erfolgt eine Kombination mit Inhalation von Quecksilberdämpfen (ref 116).

² mg- Angaben entsprechen mg Hg.

3.6.3 Organische Quecksilberverbindungen

3.6.3.1 Akute Toxizität

Unter den organischen Verbindungen hat methyliertes Quecksilber die größte Toxizität (ref 98, ref 148). Das bekannteste Beispiel einer Methylquecksilber-Vergiftung stellt die *Minimata-Katastrophe* dar, die Ende der fünfziger Jahre das Aufsehen der Öffentlichkeit erregte. Die Ursache der *Minimata-Krankheit* lag in der Einleitung von quecksilberverseuchten Abwässern in die Meeresbucht von Minimata (Japan). Der Verzehr von Fischen, in denen sich das eingeleitete Quecksilber akkumuliert hatte, führte schließlich zu schweren Quecksilbervergiftungen der Bewohner dieser Bucht.

Eine weitere Massenvergiftung wurde in den 70er Jahren aus dem Irak gemeldet, die durch Verwendung von mit Methylquecksilber behandelten Saatgutes für die Brotzubereitung eintrat. Die Ursache dieser Epidemie lag nicht in der indirekten Akkumulation des Methylquecksilbers in der Nahrungskette, sondern in seiner direkten Aufnahme (ref 180).

Die Tatsache, dass Methylquecksilber ungehindert die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, lässt das ZNS zum Zielorgan für diese Verbindung werden. Hieraus resultieren neurotoxische Störungen durch Bindung des Methylquecksilbers an Sulfhydrylgruppen und die Nukleinsäuren DNA und RNA. Es kommt zu Dysfunktionen in der Proteinsynthese. Da Nervenzellen nur in geringem Maße die Fähigkeit zur Zellregeneration besitzen, kommt es zur Zerstörung ihrer Membranstruktur und sie gehen schließlich zugrunde (ref 13), (ref 21).

Vergiftungen durch Methylquecksilber betreffen vor allem das sensorische System durch Degeneration der sensorischen Neurone. Das poröse Endothel von Dorsalwurzel- und autonomen Ganglien ermöglicht eine Penetration von zirkulierenden organischen Quecksilberverbindungen in die peripheren sensorischen Neurone und die proximalen Abschnitte ihrer Axone. Erstes Symptom ist eine *Parästhesie*, einhergehend mit einem kribbelnden oder tauben Gefühl. Es kommt bald zur *Ataxie*, die sich in Störungen der Koordination von Bewegungsabläufen und Gangstörungen manifestiert. Auch das Sehen wird in Mitleidenschaft gezogen: Es kommt zur Einengung des peripheren Gesichtsfeldes, zum *Tunnelblick*. In vielen Fällen wurde überdies eine Beeinträchtigung des Hörvermögens beobachtet. Schwere Vergiftungsfälle gehen einher mit völliger Erblindung, Taubheit und enden für die Betroffenen schließlich letal (ref 141).

3.6.3.2 Chronische Toxizität

Die Übergänge zur chronischen Vergiftung sind bei Methylquecksilber fließend und von Höhe und Dauer der Stoffaufnahme abhängig. Hauptmanifestationsort der chronischen Quecksilbervergiftung ist das zentrale Nervensystem (ref 77). Im Anfangsstadium besteht eine Übereinstimmung mit den Symptomen der akuten Vergiftung. Mit zunehmender Konzentration und Expositionsdauer treten jedoch gravierende Schädigungen auf. So besteht für einen Erwachsenen nach Aufnahme von 200 µg Methylquecksilber pro Tag ein größeres Risiko (8%) der Manifestation einer Parästhesie, als bei einer täglichen Methylquecksilber-Aufnahme von 50 µg/Tag (Risiko von 0,3%) (ref 116).

3.7 Überempfindlichkeitsreaktionen von Haut und Mundschleimhaut

Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sind häufig. Alle Quecksilberverbindungen reizen die Haut und verursachen Rötungen, Brennen, Schwellungen und Blasenbildung. Der Grad der Reizung ist abhängig von der Dauer des Kontakts und der Konzentration. Durch den Kontakt mit Quecksilberverbindungen kann es auch zu einer Sensibilisierung

der Haut kommen. Diese kann auch durch Freisetzung von Quecksilber aus Amalgam ausgelöst werden (ref 114).

Entsprechende Reaktionen der Mundschleimhaut sind selten. Zudem zeigt diese Schleimhaut eine geringere Sensibilisierungsneigung als die Haut. Wird die Mundschleimhaut im Zusammenhang mit Zahnrestorationen in Mitleidenschaft gezogen, so wird das klinische Bild vor dem Hintergrund einer immunologischen Reaktion, als *Kontaktläsion* bezeichnet (ref 16).

Bei Zervikalfüllungen mit Amalgam wurde in einigen Fällen das klinische Bild einer lokalen Zahnfleischentzündung beobachtet (ref 188).

In enger Nachbarschaft zu Amalgamfüllungen kann in einigen Fällen auch *Lichen planus*, eine der häufigsten Oralerkrankungen, diagnostiziert werden. Charakteristisch für diese Dermatose ist die Bildung von feinen, weißlichen, hirschgeweih- und netzartigen Zeichnungen (*Wickham-Streifen*) sowie milchweißen Stippchen und Plaques (ref 73). Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Quecksilber aus korrodierenden Amalgamfüllungen wurde in zahlreichen Untersuchungen (ref 49, ref 55, ref 81, ref 111) mit dem Bestehen eines Lichen planus in Zusammenhang gebracht; es konnte jedoch kein Beweis für die Induktion des Lichen planus durch Amalgamfüllungen erbracht werden (ref 16, ref 76). Vielmehr konnten Mundschleimhautläsionen, darunter auch der Lichen planus, durch Elimination von Plaqueansammlungen an Füllungsrandern von Amalgamrestorationen zum Abheilen gebracht werden (ref 76).

3.8 Akrodynie (Feer-Swift-Krankheit)

In den 40er Jahren beschrieb Emil Feer eine Erkrankung, die vor allem Kinder unter fünf Jahren betraf und später unter den Synonymen *Pink disease* und *Akrodynie* bekannt wurde. Warkany und Hubbard trugen wesentlich dazu bei, die Akrodynie als eine durch Quecksilber bedingte Vergiftungskrankheit zu beschreiben (ref 173). Diese Stammhirnzephalopathie des Kleinkindesalters konnte auf die Verabreichung von Quecksilber(I)-chlorid-haltigen Zahnungspulvern oder Salben zurückgeführt werden. Auch quecksilberhaltige Laxantien, wie beispielsweise Kalomel, aber auch Antihelminthika und Diuretika wurden für diese Quecksilbervergiftung verantwortlich gemacht. Die betroffenen Kinder zeigten eine Wesensveränderung, litten an Reizbarkeit und profusen Schlafstörungen. Weitere Symptome dieser Erkrankung äußerten sich in Inappetenz, Schweißausbrüchen, Hyperhidrosis (mit „Mäusegeruch“), feuchter Akrozyanose mit Parästhesien und lanzinierenden Schmerzen (*Akrodynie*). Hinzu kamen eine groblamellöse Schuppung und Rötung der Haut, ein generalisiertes Exanthem, Lichtscheu und Muskeldynamie mit Motilitätsstörungen (ref 51, ref 54, ref 141, ref 173). Nachdem die Zahnungspulver 1953 von den meisten Herstellern vom Markt genommen wurden, konnte ein starker Rückgang der Akrodynien beobachtet werden. Diese Entwicklung erfuhren auch die damals in der Pädiatrie häufig anzutreffenden primären renalen Azidosen, welche bis dahin mit dem Zahnungspulver nicht in Zusammenhang gebracht worden waren. (ref 114).

3.9 Kanzerogene, mutagene und teratogene Wirkungen des Quecksilbers

Ein kanzerogenes Potential konnte weder bei anorganischen noch bei organischen Methylquecksilberverbindungen beobachtet werden (ref 13), (ref 89). Es existieren einige Berichte über chromosomale Aberrationen die durch Quecksilberdampf (ref 140) oder Methylquecksilber verursacht wurden (ref 174).

Aus tierexperimentellen Studien, die den Einfluss von organischen Quecksilberverbindungen, insbesondere von Methylquecksilber auf die Embryonalentwicklung untersuchten, geht hervor, dass organische Quecksilberverbindungen embryotoxische und

teratogene Wirkungen besitzen. Diese manifestieren sich in Wachstumshemmung, vermehrter intrauteriner Resorption der Feten und Spontanaborten. Vor allem das ZNS und das Skelett wiesen massive Missbildungen auf (ref 158).

Auch die Exposition mit erhöhten Quecksilberdampf-Konzentrationen und anorganischen Quecksilbersalzen führte im Tierversuch mit Ratten zu Wachstumsstörungen, prä- und postnataler Mortalität, Gewichtsreduktion des Fetus und Missbildungen (ref 158).

Während die postnatale Mortalität der Jungtiere nach maternalen Exposition von 2,5 mg Hg/m³ erhöht war, zeigte sich bei 100 µg Hg/m³ (NOEL) und bei einer Effektkonzentration von 500 µg Hg/m³ (LOAEL) keine Fruchtschädigung (ref 80).

Nach den Massenvergiftungen mit organischem Quecksilber wie sie Anfang der 50er Jahre in Minimata, Ende der 60er Jahre in der ehemaligen UdSSR (ref 162), und im Irak 1971-72 aufgetreten sind, wurden fetale Schädigungen beobachtet. Bei Kindern, deren Mütter keine oder nur leichte Vergiftungserscheinungen wie Parästhesien aufwiesen, beobachtete man nur geringgradige, grobstrukturelle Missbildungen: *Strabismus* (Schielen) und Störungen in der Zahnentwicklung. Die exponierten Kinder hingegen wurden mit schweren Schäden des Zentralnervensystems geboren, die sich in einer spastischen Zerebralparese mit motorischen Ausfällen und Verhaltensänderungen manifestierten. Mentale Störungen, Wachstumsstörungen, Koordinationsmängel beim Kauen und Schlucken, Motilitätsstörungen und Ataxie waren die Folge. Auch im Kindesalter konnten Einschränkungen der Motorik, der Sprache und eine Hyperreflexie beobachtet werden. Das klinische Bild ist abhängig von der Dosis des Quecksilbers, der der Fetus ausgesetzt war (ref 4, ref 6).

Postmortale Untersuchungen führten zu der Annahme, dass die beobachteten schweren pränatalen Schäden durch ein unvollständiges und abnormales Einsprossen von neuronalen Zellen in Kleinhirn und Hirnrinde hervorgerufen wurden. Darüber hinaus hemmt Methylquecksilber die Zellteilung, indem es die Metaphase zum Stillstand bringt (ref 25). Es existieren bisher noch keine Berichte über quecksilberbedingte Fertilitätsstörungen beim Menschen (ref 36). Die Studien von Ericson et al. (1989) und Larsson et al. (1992) erbrachten keine Hinweise auf erhöhte Missbildungsraten bei Kindern quecksilber-exponierter Eltern (ref 48, ref 106).

Einige tierexperimentelle Studien weisen jedoch auf den schnellen diaplazentaren Transport von elementarem Quecksilber, wie es aus Amalgamfüllungen freigesetzt wird, hin (ref 27). Eine japanische Studie beschreibt die hohe Akkumulationsrate von Quecksilber in der Plazenta von trächtigen Meerschweinchen nach Quecksilberdampf-Exposition (ref 186).

3.10 Rechtliche Situation

3.10.1 Quecksilber-Grenzwerte

Zum Schutz von beruflich exponierten Personen legte die Arbeitsmedizin folgende Höchstmengen für die Quecksilberaufnahme fest:

- MAK-Werte (maximale Arbeitsplatzkonzentration)
metallisches Quecksilber: 0,1 mg/m³ Luft
organisches Quecksilber: 0,01 mg/m³ Luft

Dieser Wert resultiert aus der Beobachtung, dass bei Arbeitern, die während einer 40-Stunden-Woche dieser Konzentration am Arbeitsplatz ausgesetzt sind, keine An-

zeichen eines Mikromerkuralismus auftreten (ref 115).

- BAT-Werte (Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte)
Dieser Wert wird gemessen durch den Gehalt von Quecksilber im Blut und Urin. Solange diese Spitzenwerte nicht überschritten werden, ist die Quecksilberbelastung als tolerabel anzusehen (ref 115).

Quecksilber	Blut	Harn
metallisch und anorganisch	50 µg/l	200 µg/l
organisch	100 µg/l	

Tabelle 3–3: BAT-Werte für Quecksilber in Blut und Harn (ref 115)

- Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte (HBM-I und HBM-II)
Diese Werte werden auf der Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen im Sinne eines *expert judgement* abgeleitet. Der *HBM-I-Wert* entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei dessen Unterschreitung nach dem Stand der derzeitigen Bewertung durch die *Kommission „Human Biomonitoring“* nicht mit einer gesundheitlichen Belastung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt. Bei Überschreitung des *HBM-I-Wertes* und gleichzeitiger Unterschreitung des *HBM-II-Wertes* kann eine gesundheitliche Gefährdung nicht ausgeschlossen werden. Eine Kontrolle der Werte (Analytik, zeitlicher Verlauf), eine Suche nach spezifischen Belastungsquellen und gegebenenfalls eine Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand ist angezeigt. Der *HBM-II-Wert* entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei dessen Überschreitung nach dem Stand der derzeitigen Bewertung durch die Kommission eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist. Es besteht akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung und eine umweltmedizinische Betreuung (Beratung) ist zu veranlassen (ref 96).

Das Umweltbundesamt hat folgende *Human-Biomonitoring-Werte* (HBM) als toxikologisch begründete Grenzwerte für Quecksilber im Urin empfohlen.

	HBM I	HBM II
Kinder und Erwachsene	5 µg/g Krea.	15 µg/g Krea.

Tabelle 3–4: Human-Biomonitoring (HBM)- Grenzwerte für die Quecksilberkonzentration im Urin (ref 96)

Das Umweltbundesamt hat folgende *Human-Biomonitoring-Werte* (HBM) als toxikologisch begründete Grenzwerte für Quecksilber im Blut empfohlen.

	HBM I	HBM II
Kinder und Erwachsene	5 µg/L	15 µg/L

Tabelle 3–5: Human-Biomonitoring (HBM)- Grenzwerte für die Quecksilberkonzentration im Blut (ref 96)

- WHO-Wert
 Gesamt-Hg-Aufnahme: 350 µg Hg/70 kg und Woche
 kritische Dosis für Methyl-Hg: 400 µg Hg/Tag
 Höchstgrenze: 5 µg Hg/l (Blut), 5 µg Hg/l (Urin)

Fischverzehr	biologisches Material		
	Vollblut	Erythrozyten	Serum
keiner	2 ± 2,2	3,8 ± 0,8	1,3 ± 0,8
geringer	5 ± 3,8	11,1 ± 5,4	2,6 ± 1,1
hoher	43 ± 27	80,3 ± 36	4,8 ± 3,4

Tabelle 3–6: Internationale Referenzwerte für Quecksilber (µg Hg/l) (ref 186)

- Trinkwasserverordnung (TrinkwV)
 Maximal zulässige Hg-Konzentration: 0,001 mg/l (ref 166).

3.10.2 Anwendungseinschränkungen für Amalgame

In der Gebrauchs- und Fachinformation für Gamma-2-freie Amalgame werden die Anwendungsgebiete vom BfArM (01. Juli 1995) wie folgt formuliert:

„Amalgamfüllungen dürfen nur für okklusionstragende Füllungen im Seitenzahnbereich (Klasse I und II) eingesetzt werden, wenn andere plastische Füllungswerkstoffe nicht indiziert sind und andere Restaurationstechniken nicht in Frage kommen. Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes sollte die Zahl der Amalgamfüllungen für den einzelnen Patienten so gering wie möglich sein, da jede Amalgamfüllung zur Quecksilberbelastung des Menschen beiträgt“ (ref 14).

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen und Kleinkindern bis zum 6. Lebensjahr stellt die Versorgung mit Amalgamfüllungen eine relative Kontraindikation dar. Bei Schwangeren soll auf eine umfangreiche Füllungstherapie verzichtet werden, die über eine Notfallbehandlung (Schmerzbehandlung, Füllungsverlust) hinausgeht; Zudem sollen in der Schwangerschaft möglichst keine Amalgamfüllungen gelegt bzw. entfernt werden. Alternativmaterialien sollten nach Möglichkeit den Vorrang haben (ref 20, ref 143). Dem Abschnitt *Gegenanzeigen* der Gebrauchs- bzw. Fachinformation für Gamma-2-freie Amalgamfüllungen kann entnommen werden, dass „Amalgam nicht geeignet ist für retrograde Wurzelfüllungen, als Material für Stumpfaufbauten zur Aufnahme von Kronen oder Inlays. Auch als Füllungsmaterial in gegossenen Kronen, bei okklusalem oder approximalem Kontakt mit vorhandenem gegossenen Zahnersatz, sollte keine neue Amalgamfüllung gelegt werden“ (ref 14).

4 Muttermilch

4.1 Physiologie der Laktation

Mit Beginn einer Schwangerschaft kommt es unter dem Einfluss der plazentaren Östrogene, des *Progesterons* sowie des *Plazentalaktogens* und des *Prolaktins* zu einer Zunahme des Parenchyms der Mammæ und folglich zu einer Volumenzunahme der Brust. Durch steigende Prolaktinspiegel setzt schon relativ früh die Bildung von *Kolostrum* ein. *Östrogen* und *Prolaktin* blockieren jedoch noch die eigentliche Milchsekretion. Der Be-

ginn der Laktation, die *Galaktogenese*, beginnt unmittelbar nach Abstoßung der Plazenta unter der Geburt. Die Auslösung der Laktogenese erfolgt durch Prolaktin aus dem Hypophysenvorderlappen. Der eigentliche Milcheinschuss setzt am 3.- 4. Wochenbetttag ein. Zu diesem Zeitpunkt sind die Plasmaspiegel von Östrogen und Progesteron steil abgesunken. Die Aufrechterhaltung der Milchsekretion, die *Galaktopoese*, ist während der Stillzeit zunächst an den Saugreflex gebunden, der durch Abgabe von *Oxytocin* Kontraktionen der myoepithelialen Korbzellen zur Beförderung von Milch in die Milchgänge induziert. Die Aufrechterhaltung der Milchproduktion erfolgt zudem durch eine, vom Saugreiz hervorgerufene, Prolaktinsekretion (ref 118).

4.2 Stilldauer

Die natürliche Stilldauer beim Menschen ist sehr unbestimmt. Gesunde Säuglinge stillen sich zwischen dem 10. und 12. Monat von selbst ab. Vor dem Hintergrund der ernährungsphysiologischen und immunologischen Vorteile der Muttermilch empfehlen Kinderärzte ein Vollstillen bis zum 4.-6. Monat.

Danach muss das Kind Beikost erhalten, kann aber dennoch zusätzlich weitergestillt werden. Je nach Stillfähigkeit- und -bereitschaft der Mutter kann die Stilldauer über ein Jahr betragen (ref 118).

4.3 Zusammensetzung der Muttermilch

Es werden drei Sekretionsphasen mit unterschiedlichem Energie- und Nährstoffgehalt unterschieden:

Schon ab der vierten Schwangerschaftswoche bis wenige Tage nach der Entbindung wird die Vormilch, das *Kolostrum* gebildet. Dieses ist vergleichsweise konzentriert und besteht aus phagozytierten Fetttröpfchen (Kolostrumkörperchen). Es ist reich an Eiweiß und Vitamin C, kaseinarm, durch Carotin gelblich. Neben den Vitaminen A, C und E, dem sekretorischen Immunglobulin A, enthält das Kolostrum im Vergleich zu reifer Muttermilch relativ viel Protein und Salze.

Um den fünften Tag post partum ist die Vormilch bereits reduziert; man spricht nun von *Übergangsmilch (transitorische Milch)*.

Ab dem 15. Tag nach der Geburt wird die *reife Frauenmilch* gebildet: Eine weißliche Flüssigkeit, mit geringerem Eiweiß- und Salz- aber höheren Lactosegehalt. Sie zeichnet sich durch einen hohen Gehalt an essentiellen Fettsäuren, Vitamin A und C, Lipase und Diastase aus und enthält mütterliche Immunglobuline und Blutgruppenantikörper. Mit dem Übergang der Muttermilch vom Kolostrum zur transitorischen und schließlich zur reifen Milch geht eine Zunahme des Milchvolumens mit einem klaren Rückgang des Protein- und Mineralgehalts einher (ref 118).

Laktationsphase	Alter in Tagen	Fett (%)	Protein (%)	Kohlenhydrat (%)
Kolostrum	0-4	44	17	39
Übergangsmilch	5-10	48	9	43
Reife Milch	ab 11	50	7	43

Tabelle 4-1: Nährstoffverteilung in den verschiedenen Phasen der Muttermilchsekretion (ref 118)

4.4 Übertritt von Quecksilber in die Muttermilch

In die Muttermilch können verschiedene Schadstoffe (Genuß- und Umweltgifte) und Medikamente übergehen.

So konnten Pixberg et al. in szintigraphischen Untersuchungen mit radiomarkierten Quecksilber den Übertritt einer messbaren Konzentration dieser Schwermetallverbindung in Muttermilch nachweisen (ref 139).

Nach pharmakokinetischen Untersuchungen hängt der Übertritt von Schadstoffen und Pharmaka in die Milch von verschiedenen Faktoren ab. Wichtige Kriterien hierbei sind:

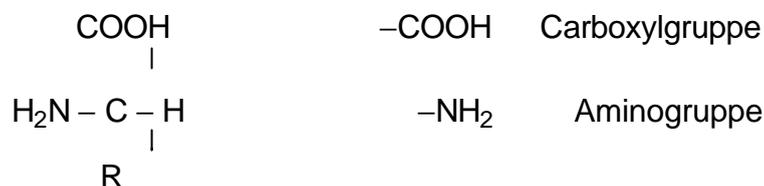
- Fettlöslichkeit
- Löslichkeit in Wasser
- Ionisationsgrad
- Molekulargewicht
- Proteinbindung
- pH-Differenz zwischen Plasma und Muttermilch (ref 95).

Untersuchungen an Kuhmilch mit radioaktiv markiertem Sublimat, Quecksilber(II)-chlorid, ($^{203}\text{HgCl}_2$), zeigten dabei die wichtige Rolle der Milchproteine in diesem Prozess auf. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die wasserunlöslichen *Kasein*-Micellen, wasserlösliche, schwefelhaltige Proteine wie *b-Lactoglobulin* (nicht in Frauenmilch vorhanden) und hoch schwefelhaltige Proteine, die Bestandteil der Fetttröpfchenmembran sind.

In der Muttermilch liegt Fett in Form von mikroskopisch kleinen Fettkügelchen vor, die zu 98 % aus Triglyceriden bestehen (ref 90).

Umgeben werden diese Fettgebilde von einer Membran, welche sowohl mit Phospholipiden als auch mit cholesterinreichen Steroiden und Proteinen assoziiert ist. Die Analyse der Membran ergab hier auch die größten Konzentrationen an Quecksilber, welches vor allem an HDL gebunden war. Der Anteil des Quecksilbers am Kasein lag dabei um das Hundertfache niedriger.

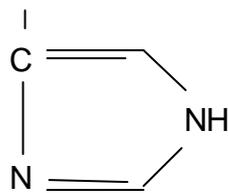
Aminosäuren, als einfachste Bausteine der Eiweiße und Proteine, besitzen *funktionelle Gruppen* in ihrem Molekül, welche eine rasche Interaktion mit Quecksilber ermöglichen. Eine Bindung ist sowohl an das Sauerstoffatom (O) der *Carboxylgruppe* der Aminosäure, als auch an das Stickstoff-Atom (N) der *Aminogruppe* möglich (ref 108).



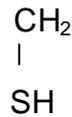
Strukturformel einer Aminosäure

Eine höhere Bindungsaffinität jedoch besitzt Quecksilber zur *Imidazolgruppe* des *Histidins* und zum Schwefelatom der *Sulphydrylgruppe* des *Cysteins*.





Histidin



Cystein

Ein ähnlicher Mechanismus wird auch für den Übertritt des aus Amalgamfüllungen freigesetzten elementaren Quecksilbers in die Muttermilch diskutiert. Dieses wird im Blut durch die Gewebs-Katalase-I zu zweiwertigem Quecksilber (Hg^{2+}) oxidiert. In dieser Form tritt es aus dem Kapillargeflecht, welches das Milchdrüsengewebe umgibt, per diffusionem in die Muttermilch über und geht dort mit spezifischen Proteinen Bindungen ein. Ausschlaggebend für diesen Vorgang ist das jeweilige Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Brustdrüsengewebe (ref 185).

5 Säuglingsnahrung

In einigen Fällen wird das Stillen durch psychologische (Zweifel, Unentschlossenheit, fehlende Bereitschaft) oder physiologische Stillhindernisse (Flach- und Hohlwarzen, Rhagaden, Mastitis), außerdem beispielsweise auch infolge Einnahme milchgängiger Medikamente, behindert oder unmöglich gemacht. Ein absolutes Stillhindernis ist die Erkrankung der Mutter an Tuberkulose. Stillhindernisse von seiten des Kindes, wie sie z. B. bei Frühgeborenen oder einigen Erkrankungen des Neugeborenen vorliegen, sind seltener (ref 141).

Heute stellen qualitativ hochwertige Formelnahrungen für nicht bzw. nicht voll gestillte Kinder eine befriedigende Alternative zur Muttermilch dar.

Grundlage bzw. Ausgangspunkt für einen Muttermilchersatz ist in erster Linie die Kuhmilch, gefolgt von der Sojabohne.

Um Kuhmilch für die menschliche Frühnahrung zuträglich zu machen, sind bestimmte Veränderungen vorzunehmen, die durch Milchverdünnungen plus Zugabe von Kohlenhydraten oder durch Adaptation an die Frauenmilch mittels industrieller Techniken erreicht werden (ref 122).

5.1 Zusammensetzung der Säuglingsnahrung

Die Zusammensetzung der Säuglingsmilchnahrungen wird in Deutschland durch gesetzliche Vorschriften reglementiert. Entsprechende Rechtsverordnungen sind das *Lebensmittel- und Bedarfsgegenstände-gesetz* und die *Verordnung über Diätetische Lebensmittel*. Die Reihe dieser Bestimmungen lässt sich durch die *Zusatzstoff-Zulassungs-*, *Nährwert-Kennzeichnungs-* und die *Lebensmittel-Kennzeichnungs-Verordnung* fortsetzen. Diese Regelungen enthalten Angaben über die Höchstmengen an Schadstoffen (Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, Nitrat), die mikrobiologische Struktur und andere für die Zusammensetzung der Säuglingsnahrung wichtige Daten (ref 122).

Wegen ihrer guten Bioverfügbarkeit bei biologischer Hochwertigkeit bildet Kuhmilch die Basis für fast alle Flaschennahrungen.

Industriell aus Kuhmilch hergestellte Säuglingsmilchen werden quantitativ der Muttermilch angeglichen und dann als *volladaptierte Milch* bezeichnet.

Sie erfüllt die folgenden Bedingungen:

- Das Gesamteiweiß wird auf 1,5 bis 2g/100ml eingestellt,
- zur Verbesserung der Aminosäuren-Zusammensetzung erfolgt eine Reduktion des Kasein-Anteils,
- einziger Zucker ist Laktose,
- sie ist entmineralisiert und mit Vitamin C und D angereichert,
- in der Fettfraktion ist Butterfett teilweise durch pflanzliche Öle mit mehrfach ungesättigten essentiellen Fettsäuren ersetzt. Dadurch wird die Fettresorption auf 90% erhöht.

Alle anderen Säuglingsmilchen werden als *teiladaptierte Milchen* bezeichnet. Ihre Zusammensetzung variiert. Sie enthalten meistens weniger Eiweiß als die Kuhmilch, der Kasein-Anteil ist jedoch unverändert. Meist sind neben der Laktose noch andere Kohlenhydrate wie Saccharose und/oder Oligosaccharide bzw. Stärke enthalten.

Eine Untergruppe teiladaptierter Milchen sind die sogenannten *Folgemilchen*. Sie ähneln in ihrer Zusammensetzung weitgehend der Kuhmilch, enthalten reichlich Eiweiß und zusätzlich Kohlenhydrate in Form von Saccharose und/oder Oligosacchariden oder Stärke. Sie sind gedacht für die Ernährung in der Abstillphase nach dem 4. Lebensmonat.

Formelnahrungen werden unterteilt in *Säuglingsanfangsnahrungen* und *Folgenahrungen*. Säuglingsanfangsnahrungen werden nach der europäischen Leitlinie definiert als Produkte, die für die Säuglingsernährung von Geburt an bestimmt sind und als alleinige Nahrung die kindlichen Ernährungserfordernisse decken können.

Folgenahrungen sind Produkte, die erst ab dem 4. Lebensmonat des Säuglings eingesetzt werden dürfen.

Auch hinsichtlich der Zusammensetzung können Unterschiede zwischen den Formelnahrungen bestehen. Sojaprotein oder Kuhmilchprotein können in Säuglingsanfangsnahrungen und Folgenahrungen enthalten sein. Die Bezeichnung *Säuglingsmilchnahrung* (von Geburt an) und *Folgemilch* (für Säuglinge, die älter als 4 Monate sind) dürfen nur jene Produkte tragen, welche einen Eiweißkörper ausschließlich aus Kuhmilch enthalten (ref 122).

5.2 Quecksilbergehalt in der Säuglingsnahrung

Käferstein et al. untersuchten Stichproben industrieller Säuglingsnahrung auf ihren Quecksilbergehalt und verglichen diesen mit jenem in Muttermilch. Es wurden Hg-Konzentrationen zwischen 0,002 mg Hg/kg und 0,013 mg Hg/kg gemessen. Während in Milchnahrung auf Kuhmilchbasis mittlere Hg-Konzentrationen von 0,005 mg Hg/kg gefunden wurden, ergaben die Messungen in Vollnahrungen eine Hg-Belastung von 0,007 mg Hg/kg. Die Qualität des zur Aufbereitung der Säuglingsnahrung benötigten Wassers (geringe/starke Hg-Kontamination) ließ keinen Einfluss auf den Gesamt-Hg-Gehalt der trinkfertigen Nahrung erkennen, welcher in allen Produkten an der Nachweisgrenze des spezifischen Analysensystems lag (ref 87).

6 Untersuchungsmaterial und - methoden

6.1 Probandenauswahl und Anamneseerhebung

Die Muttermilchproben für diese Untersuchung stammten von 46 deutschen stillenden Müttern aus dem süddeutschen Raum, die in der I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Jahre 1995 entbunden hatten.

Die Aufklärung der Probandinnen über die Untersuchung erfolgte am Wochenbett.

Nachdem eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt wurde, erfolgte die Erstellung eines standardisierten Anamnesebogens. Dieser umfasste Fragen, die Hinweis auf eine potentielle Quecksilberbelastung der Mütter geben könnten. Zudem wurde ein Zahnstatus der Probandinnen erstellt, in welchem Angaben über die Existenz von Amalgamfüllungen, deren Anzahl und Lokalisation vermerkt wurden.

Anamnesebogen

- lfd. Nummer:
- Datum der Milchprobe:
- Name der Mutter:
- Vorname:
- Alter:
- Tag der Geburt des Kindes:
- Körpergewicht der Mutter (kg):
- Körpergröße der Mutter (cm):
- Körpergewicht des Kindes (kg):
- Länge des Kindes (cm):

I. Allgemeine Anamnese

1. Wievieltens Kind:

2. Zahnärztliche Versorgung:

- a) letzter Termin beim Zahnarzt
- b) wurden vor kurzem Amalgamfüllungen gelegt/entfernt?
- c) erfolgte die zahnärztliche Versorgung v.a. im In- oder im Ausland?
(Art der Versorgung)

3. Fischkonsum:

- a) *Fischart*
 - () Seefisch
 - () Süßwasserfisch

- b) *Häufigkeit*
 - () nie
 - () einmal pro Monat
 - (..) zweimal pro Monat
 - (..) viermal pro Monat
 - (..) alle zwei Monate

4. Hg-Exposition am Arbeitsplatz (Beruf):

5. Wohngegend (urban/ländlich)

6. beabsichtigte Stilldauer

7. steht die Mutter für weitere Untersuchungen zur Verfügung?

II. Intraoraler Befund/Zahnstatus

6.2 Untersuchungsgut

6.2.1 Muttermilch

Zwischen dem zweiten und dem siebten Tag post partum wurden von 46 Müttern Milchproben gesammelt. In 24 Fällen wurde von der selben Mutter eine zweite Milchprobe am folgenden Tag gewonnen.

Die Sammlung der Milchproben erfolgte mit kontaminationsfreien Polypropylengefäßen, die zweimal mit 1 M Salpetersäure und danach dreimal mit Aqua ad injectabilia gespült und bei Raumtemperatur getrocknet wurden.

Die Probennahme wurde von den entsprechenden Probandinnen manuell durchgeführt. Um eine Kontamination zu vermeiden, erfolgte vor der Milchentnahme eine Reinigung der Mamillen. Durch Ausstreichen der Brust zur Mamilla hin wurde die Milchejektion unterstützt, wobei es zu keinem Kontakt zwischen Probengefäß und Brust kam. In das, mit der jeweiligen Identifikations-Nummer gekennzeichnete, Probengefäß wurden ca. 5 ml Muttermilch exprimiert und sofort bei -20°C bis zur Analyse tiefgefroren.

6.2.2 Säuglingsnahrung

Für die Untersuchungen der Formelnahrungen wurden Proben von folgenden Produkten genommen:

Säuglingsanfangsnahrungen (Nahrungen mit Laktose als einzigem Kohlenhydrat):

- Pre-Aponti-Anfangsmilch³
- Milumil⁴
- Aptamil⁵

Folgenahrungen:

- Milumil 2⁶
- Alete Folgemilch⁷
- Hipp Anfangsmilch⁸
- Hipp HA⁹
- Humana Anfangsmilch¹⁰
- Humana HA¹¹

6.2.3 Referenzmaterial

Um die Richtigkeit der späteren Quecksilberbestimmung in Muttermilch und Säuglingsnahrung mittels flammenloser Atomabsorptionsspektroskopie evaluieren zu können, wurde als zertifiziertes Standard-Referenzmaterial *Milchpulver BCR 150*, Art.-Nr. 0603 (Commission of the European Communities) der Firma *Promochem GmbH, Wessel* untersucht.

³ Hersteller: Aponti GmbH München

⁴ Hersteller: Milupa GmbH & Co KG Friedrichsdorf

⁵ Hersteller: Milupa GmbH & Co KG Friedrichsdorf

⁶ Hersteller: Milupa GmbH & Co KG Friedrichsdorf

⁷ Hersteller: Nestlé Alete GmbH München

⁸ Hersteller: Hipp GmbH & Co Vertriebs KG Pfaffenhofen

⁹ Hersteller: Hipp GmbH & Co Vertriebs KG Pfaffenhofen

¹⁰ Hersteller: Humana Milchwerke Westfalen eG Herford

¹¹ Hersteller: Humana Milchwerke Westfalen eG Herford

Standard-Referenzmaterialien finden zum einen im Rahmen von Qualitätskontrollen der milchverarbeitenden Industrie Anwendung. Zudem werden sie auch für die Nachprüfung von Referenzmethoden empfohlen, die vom IDF entwickelt wurden.

Im Falle des Standard-Referenzmaterials BCR 150 wird in einem speziellen Aufbereitungsverfahren entrahmte Milch mit einer definierten Menge an Quecksilber in Form von HgCl_2 versetzt und durch Trocknen in homogenes Milchpulver überführt. Das so abgepackte Referenzmaterial weist durchschnittlich einen Feuchtigkeitsanteil von 3-3,5% auf.

Da die Stabilität des Milchpulvers sowohl vom Feuchtigkeitsgehalt als auch von der Umgebungstemperatur abhängig ist, wurde das Referenzmaterial im geschlossenen Probehältnis bei einer Temperatur von 18°C und ohne Lichteinfall in einem Desikator gelagert.

Ein gewisser Feuchtigkeitszutritt lässt sich aufgrund der stark hygroskopischen Eigenschaften des Milchpulvers im Laufe der Zeit nicht immer vermeiden. Dies kann zu Ungenauigkeiten im Analyseergebnis führen. Aus diesem Grunde empfiehlt das BCR, neben der Quecksilberanalyse im Milchpulver auch die Bestimmung der Trockenmasse an einer gesonderten Probe vorzunehmen, um so einen Korrekturmaßstab für die Messergebnisse zu erhalten (ref 35).

6.3 *Probenvorbereitung*

6.3.1 Reagenzien für die Quecksilberbestimmung

- Reduktionslösung

Als Reduktionslösung wurde eine 3% (Vol %) Lösung von NaBH_4 (Fa. Merck), in 1% (Vol %) NaOH hergestellt:

3g NaOH -Pellets wurden in 300 ml entionisiertem und quarzdestilliertem Wasser zusammen mit 9g NaBH_4 -Pulver gelöst und nachfolgend durch Papierfilter (Fa. Schleicher & Schnell, 595/1/2, Ø 125 mm) filtriert.

Entschäumungsmittel: Octanol

- Standardlösungen

Die Eichlösungen mit 2,50 und 5,00 $\mu\text{g Hg/l}$ in 1,5% HNO_3 wurden durch Verdünnen aus einer Quecksilberstandardlösung (Nr. 19.795, 1,0g Hg/l in 0,5 mol HNO_3 , Fa. Merck, Darmstadt) hergestellt:

- Quecksilber-Standardlösung (A):

$\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in HNO_3 , enthält $1000 \pm 2 \mu\text{g Hg/ml}$

Zwischenverdünnung (B)

50 μl (A) ad 5000 μl 1 M HNO_3

Gebrauchsstandard

100 ng Hg/ml

50 μl (B) ad 5000 μl 1 M HNO_3

6.3.2 Eichlösung für die Quecksilberbestimmung

2,50 μg -Standard (2,50 $\mu\text{g Hg/l}$)

10 ml 1,5% HNO_3 + 25 μl (C) + 2 Tropfen Octanol

5,00 µg-Standard (5,00 µg Hg/l)
10 ml 1,5% HNO₃ + 50 µl (C) + 2 Tropfen Octanol

6.3.3 Vorbereitung der Muttermilchproben

Bis zur Analyse wurden die Muttermilchproben bei -20°C tiefgekühlt und bis zur Aufarbeitung und Messung im Institut für Rechtsmedizin der Universität München gelagert. Die Muttermilchproben wurden im aufgetauten Zustand im Vortex-Mischer (*Fa. Haidolph*) homogenisiert.

Der Aufschluss von jeweils 1 ml Muttermilch erfolgte mit 1 ml 65% HNO₃ (Suprapur, *Fa. Merck*, Darmstadt).

6.3.4 Vorbereitung der Säuglingsnahrung

Die Flaschennahrung wurde nach den Herstellerangaben zubereitet: Um 100 ml trinkfertige Nahrung zu erhalten, wurde eine definierte Menge an Milchpulver mit jeweils 90 ml Hg-freiem Wasser (Wasser mit einer Hg-Konzentration < 0,1 ng/ml, der quantitativen Messgrenze dieser Methode) in einem Glaskolben vermischt.

Anschließend wurden Probenvolumina von jeweils 1 ml mit 1 ml 65% HNO₃ versetzt.

6.3.5 Vorbereitung des Referenzmaterials

Vom Standardreferenzmaterial *BCR 150* wurden insgesamt vier Proben für den Aufschluss in Druckbomben genommen: Zwei Proben à 200 mg wurden ohne Wasserzusatz in ein Probengefäß appliziert. Zudem wurden zwei weitere Milchpulver-Proben à 100 mg abgewogen, doch nun mit 900 µl Aqua ad injectabilia aufbereitet. Die Probengefäße wurden sofort abgedeckt, um eine Kontamination zu vermeiden.

Der Aufschluss der Proben von Referenzmaterial, Muttermilch und Säuglingsnahrung erfolgte in Druckaufschlussbomben mit Tefloneinsatz (*Fa. Parr*, *Fa. H. Kürner*, Rosenheim) im Trockenschrank bei 140°C für die Dauer von 6 Stunden.

Nach dem Abkühlen wurden die Aufschlusslösungen mit bidestilliertem Wasser (*Fa. Braun* Melsungen) in einem Reagenzglas mit Schraubverschluss (Nr. 60.541, 13 ml aus Polypropylen, *Fa. Sarstedt*, Nürnberg) auf 10 ml aufgefüllt.

Bestimmung des Trockengewichtes

Prinzip

Eine definierte Menge des Referenzmaterials wird bei 102°C ± 1°C unter Atmosphärendruck im Heißluftofen so lange getrocknet, bis kein messbarer Massenverlust mehr durch Feuchtigkeitsaustritt stattfindet. Anschließend wird die verbleibende Masse bestimmt. Der Massenverlust wird als prozentualer Anteil an der Probenmasse berechnet.

Durchführung

1. Ein Edelstahlbehältnis (Durchmesser 60 mm; Tiefe 24 mm) und der dazugehörige Verschluss wurden getrennt für eine Stunde bei 102°C im Heißluftofen erhitzt.
2. Das Metallbehältnis wurde mit dem Verschluss verschraubt und in einen Exsikkator auf Raumtemperatur abgekühlt. Mit Hilfe einer Analysenwaage (*Mettler AE 166*) wurde das Gewicht (M_0) mit einer Genauigkeit von 0,1 mg ermittelt.

3. Danach wurden 2 g des Standardreferenzmaterials in das Behältnis appliziert, und ohne Abdeckung wiederum das Gewicht (M_1) bestimmt.
4. Der Aufnahmekörper samt Abdeckung wurden separat zwei Stunden einem Erwärmungsprozess mit einer Temperatur von 102°C unterworfen.
5. Nach der Verschraubung erfolgte die Abkühlung des Probegefäßes im Exsikkator auf Raumtemperatur. Beim erneuten Abwiegen wurde die Abdeckung nicht entfernt.
6. Anschließend wurden Behältnis mit Milchpulver und Abdeckung getrennt voneinander für eine Stunde wiederum bei 102°C erhitzt.
7. Die Arbeitsschritte 5 und 6 wurden so oft wiederholt, bis die Massenabnahme zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen nicht mehr als 0,5 mg betrug. Das unter dieser Bedingung ermittelte Gesamtgewicht wurde mit M_2 bezeichnet.

Der relative Massenverlustes M_{rel} berechnet sich zu

$$M_{rel} = \frac{M_1 - M_2}{M_1 - M_0} \cdot 100.$$

Dabei bezeichnet (alle Gewichtsangaben in Gramm)

- M_0 die Masse des Behältnisses und ihrer Abdeckung nach Arbeitsschritt 2,
- M_1 die Masse des Behältnisses und Probe nach Arbeitsschritt 3 und
- M_2 die Masse des Behältnisses, der Abdeckung und letzter Probe nach Arbeitsschritt 8.

6.4 Quantitative Bestimmung des Quecksilbergehaltes in Muttermilch, Säuglingsnahrung und Referenzmaterial

6.4.1 Messprinzip der Quecksilberbestimmung

Die Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) ist ein aus der Flammenspektroskopie entwickeltes Verfahren der Absorptionsmessung.

Das Quecksilber der sauren Probelösung liegt nach dem Aufschluss in ionogener Form vor. Durch Zugabe von Natriumborhydrid als Reduktionslösung wird das Quecksilber zur elementaren Form reduziert, wobei Zwischenradikale gebildet werden. Wasserstoff, der bei der Reduktion frei wird, und Stickstoff, der als zusätzliches Trägergas dient, beschleunigen nun die Weiterleitung des metallischen Quecksilberdampfes auf ein feinmaschiges Gold-Platin-Netz, welches sich in einem Quarzröhrchen befindet. Dieses Netz ist Bestandteil eines Amalgamzusatzes, der zum Nachweis geringster Quecksilberspuren eingesetzt wird.

Dort wird das verflüchtigte Quecksilber quantitativ als Amalgam gebunden. Durch schnelles Erhitzen des Netzes auf ca. 600°C wird das dadurch wieder freigesetzte Quecksilber in eine Quarzküvette geleitet.

Eine Hohlkathodenlampe erzeugt aufgrund einer elektrischen Glimmentladung das Linienspektrum des atomisierten Probenelements. Dieses Licht wird durch den Probenraum einer Quarzküvette geleitet, in der sich der Hg-Dampf befindet. Für die eigentliche Messung wird das Phänomen der *Resonanzabsorption* genutzt: Das Quecksilber schwächt die Strahlung proportional zu seiner Konzentration in der Probe ab. Nachdem

ein Detektor die Extinktionszunahme registriert hat, kann nach dem Lambert-Beerschen Gesetz die Konzentration des Quecksilbers in der Probe berechnet werden. Die Auswertung erfolgt über die Peakhöhe (ref 137).

6.4.2 Messgeräte und Geräteeinstellungen

Die Messungen der Quecksilberkonzentrationen erfolgten mit dem Atomabsorptionsspektrometer AAS 1100 B mit MHS 20 nach der Kaltdampfmethode mit Amalgamzusatz. Sowohl diese Geräte als auch der Schreiber LQ 850 stammen von der Fa. Perkin-Elmer, Bodenseewerke, Überlingen.

Es wurde mit den folgenden Geräteeinstellungen gearbeitet:

- AAS 1100 B, EDL-Lampe

Spalt:	0,7 nm
Wellenlänge:	253,6 nm

- MHS-20

Messart:	Amalgam
Küvettemperatur:	200°C
Spülgas:	Stickstoff
Kühlgas:	Druckluft
Reaction:	10 Sekunden
Purge I:	30 Sekunden
Purge II:	40 Sekunden

- Kalibration des Atomabsorptionsspektrometers

Im Rahmen der Messserien für die vorliegende Arbeit wurde das AAS mittels einer Blindlösung (10 ml 1,5% HNO₃ ad 2 Tropfen Octanol) und den 2,5 bzw. 5,0 µg Hg/l-Eichlösungen kalibriert.

- Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze für Quecksilber in Muttermilch und Säuglingsnahrung liegt bei 0,2 ng Hg/ml.

6.4.3 Messvorgang bei der Quecksilberbestimmung

Im Reaktionsgefäß des AAS wird die Probenlösung mit 10 ml 1,5% HNO₃ und acht Tropfen Octanol gut vermischt und an die Reaktionseinheit angeschlossen. Nach Auspülen der Luft aus dem Reaktionsgefäß, wird Natriumborhydrid-Lösung für 10 Sekunden eingeleitet (*Reaction*). Quecksilberdampf wird freigesetzt und mit dem Gasstrom auf das Gold-Platin-Netz des Amalgamzusatzes befördert (*Purge I*). Nach Aufheizen des Netzes auf ca. 600°C erfolgen Freisetzung und Weiterleitung des gesammelten Quecksilbers in eine Quarzküvette mit einer Küvettemperatur von 200°C. Dort wird

seine Lichtabsorption bestimmt. Nach Abschluss dieses Vorgangs wird in der *Purge-II*-Reaktion das System von Probenrückständen freigespült; gleichzeitig erfolgt eine Abkühlung des Amalgamzusatzes (ref 137).

Analysenschritt	Dauer [sec]	Reaktionsablauf
Reaction	10	Zusatz von Natriumborhydrid-Lösung
Purge I	30	Freisetzen von metallischem Quecksilber und Transfer in den Amalgamzusatz
Manual heat	15	Aufheizen des Gold-Platin-Netzes und Verdampfen des Quecksilbers
Purge II	40	Weiterleiten des Quecksilberdampfes in die Quarzküvette
Cooling	50	

Tabelle 6–1: Programm für die Analysen von Referenzmaterial, Muttermilch und Säuglingsnahrung (ref 137)

6.4.4 Kontrolle der Messergebnisse

Die Richtigkeit der Quecksilberbestimmung wurde mit Hilfe des zertifizierten Standardreferenzmaterials *Milchpulver BCR 150* (European Community Bureau of Reference) geprüft.

Nach Aufschluss des Referenzmaterials in Druckbomben wurden Hg-Konzentrationen zwischen 9,0 und 9,5 ng pro Gramm Trockenmasse gemessen. Der Referenzwert des zertifizierten Standardreferenzmaterials wurde vom *European Community Bureau of Reference* mit $9,4 \pm 1,7$ ng pro Gramm Trockenmasse angesetzt.

Die ermittelten Konzentrationen entsprechen innerhalb der Fehlergrenzen den zertifizierten Werten.

Da menschliches Kolostrum und entrahmte Kuhmilch eine unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen, wurden 10 verschiedene Kolostrumproben entweder mit 10 ng Hg^{2+} oder 10 ng MeHg^+ versetzt und wie oben beschrieben aufbereitet und analysiert. Die Ausbeute lag zwischen 92 und 103% für Hg^{2+} und 90 bis 105% für MeHg^+ .

7 Statistische Auswertung des Datenmaterials

7.1 Beschreibung des gewonnenen Datenmaterials

7.1.1 Messwerte des Quecksilbergehalts der Muttermilch

Es wurden 46 Probandinnen befragt. 70 Muttermilchproben wurden genommen. In der Tabelle 7-7-1 sind alle Messwerte, die aus der Untersuchung des Quecksilbergehalts der Muttermilch (Hg-M) stammen, gelistet. Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

- *ldnr* laufende Nummerierung
- *amalgam* Anzahl der Amalgamfüllungen der Probandinnen
- *entfernt* Jahr der Entfernung der Amalgamfüllungen
Jahreszahl: Amalgamfüllungen wurden im Jahr x entfernt
0: keine Amalgamfüllungen vorhanden
- *alter* Alter der Probandinnen in Jahren
- *fischart* Art des konsumierten Fisches
- *fluss*: Süßwasserfisch
- *meer*: Meeresfisch
- *unbek*: unbekannt
- *fischkon* 0,5: Fischkonsum einmal in zwei Monaten
1: Fischkonsum einmal pro Monat
2: Fischkonsum zweimal pro Monat
4: Fischkonsum viermal pro Monat
- *hgarb* Quecksilberbelastung am Arbeitsplatz
- *ort* Wohnort der Probandin: *urban*, *land*
- *Hg-M* Quecksilberkonzentration (ng/ml) in der Muttermilch
- *hg2 - hg7* Quecksilberkonzentration (ng/ml) in der Muttermilch am 2. bis 7. Tag post partum
Fehlende Einträge weisen auf nicht durchgeführte Entnahmen von Muttermilchproben hin

Lfdnr	amalgam	entfernt	alter	fischart	fischkon	hgarb	ort	hg2	hg3	hg4	hg5	hg6	hg7
1	0	0	30	meer	4	nein	urban			0,41	0,10		
2	6	0	36	meer	4	nein	land					0,76	0,49
3	6	0	34	fluss	2	nein	urban	0,25		0,25	0,81		
4	13	0	33	fluss	1	nein	urban					1,13	1,43
5	8	0	35	meer	4	nein	land	6,68	3,10				
6	0	0	27	fluss	4	nein	land			0,10			
7	12	0	36	fluss	4	nein	urban		1,82	1,89			
8	0	1991	31	fluss	4	nein	land			0,10	0,10		
9	0	1992	26	fluss	0,5	nein	urban		0,58				
10	0	1992	39	fluss	1	nein	urban			0,50	0,50		
11	0	0	25	fluss	4	nein	land			0,10	0,10		
12	1	0	38	unbek	2	nein	urban				0,24		
13	8	0	28	meer	4	nein	urban		1,23	0,92			
14	0	1992	29	fluss	0,5	nein	urban		0,26	0,10			
15	0	1992	30	fluss	4	nein	urban			0,10			
16	0	1989	31	fluss	4	nein	urban			2,11	1,79		
17	2	0	36	unbek	4	nein	land				0,80		
18	0	1990	25	fluss	0,5	nein	urban			0,10			
19	7	0	22	fluss	4	nein	land				1,53		
20	5	0	26	meer	4	ja	land			0,10			
21	0	0	30	fluss	0,5	nein	land			0,10			
22	0	0	36	fluss	0,5	nein	land			0,24			
23	0	1988	36	meer	0,5	nein	urban				0,10		
24	0	0	32	meer	4	nein	land			0,10			
25	0	1993	38	fluss	0,5	nein	urban		0,1				
26	7	0	38	fluss	4	nein	land		2,31				
27	5	0	33	unbek	4	nein	urban				0,10	0,10	
28	0	1987	35	fluss	0,5	nein	land			0,41			
29	0	1992	35	meer	4	nein	urban			0,39	0,10		
30	4	0	35	meer	4	nein	land				0,37		
31	0	0	29	fluss	4	nein	land				0,10		
32	4	0	27	fluss	2	nein	urban		0,39	0,10			
33	6	0	31	fluss	4	nein	urban		0,10				
34	0	1993	28	meer	4	nein	urban		0,89				

35	0	0	32	fluss	1	nein	urban		0,35	0,10			
36	0	1992	28	fluss	0,5	nein	urban				0,10	0,10	
37	6	0	30	meer	4	nein	urban			0,10			
38	8	0	30	meer	4	nein	urban		4,89				
39	6	0	29	fluss	4	nein	land			1,36	0,37		
40	7	0	30	fluss	4	nein	land				1,30	0,50	
41	0	1993	27	fluss	2	nein	urban		0,10				
42	0	1990	35	fluss	2	nein	urban				8,24	0,10	
43	1	0	26	fluss	0,5	nein	urban				1,15	0,72	
44	2	0	33	fluss	4	nein	urban			0,75	0,45		
45	10	0	35	fluss	1	nein	urban	3,56	0,54				
46	0	1992	31	fluss	4	nein	urban	1,78	0,10				

Tabelle 7-7-1: Tabellierung der Untersuchungsergebnisse

7.1.2 Beschreibung des Untersuchungskollektivs

In den folgenden Unterpunkten erfolgt eine Beschreibung des Untersuchungskollektivs.

7.1.2.1 Altersverteilung

Die jüngste Probandin ist 22 Jahre alt, die älteste Probandin 39 Jahre. Das Durchschnittsalter ermittelt sich zu 31,4 Jahren. Abbildung 7-1 zeigt eine graphische Häufigkeitsverteilung (Histogramm) der Variable *Alter der Probandinnen*.

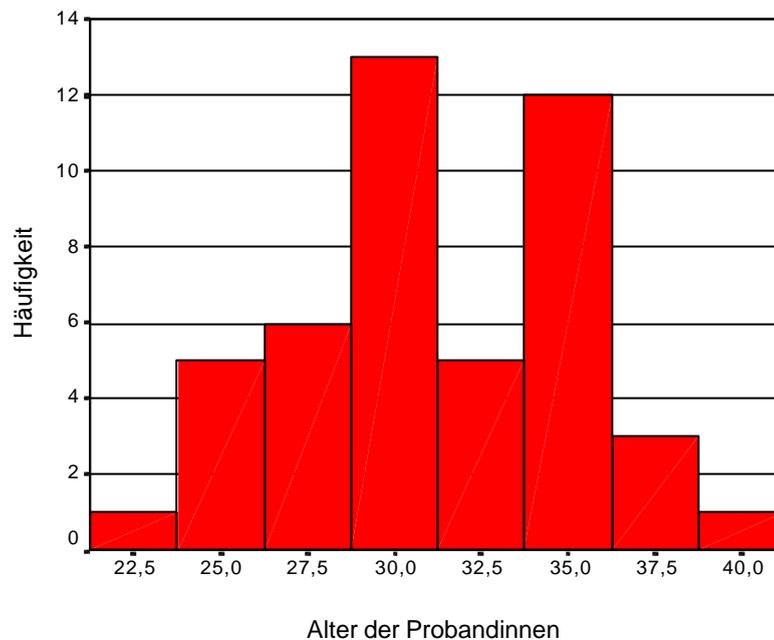


Abbildung 7-1: Altersverteilung der Probandinnen

Anzahl der Zähne der Probandinnen mit Amalgamfüllung

Es wurden 46 Probandinnen untersucht. Die Anzahl der Zähne mit Amalgamfüllungen pro Probandin schwankt zwischen 0 und 13. Am häufigsten wurden Probandinnen mit 0 Amalgamfüllungen beobachtet (Modalwert¹² 0), (24 Probandinnen). Der Stichprobenmittelwert¹³ \bar{x} beträgt 2,4; die empirische Standardabweichung s wurde zu 3,75 ermittelt. Abbildung 7-2 zeigt die Häufigkeitsverteilung.

¹² Unter Modalwert versteht man den häufigsten Merkmalswert einer empirischen Verteilung.

¹³ Arithmetisches Mittel.

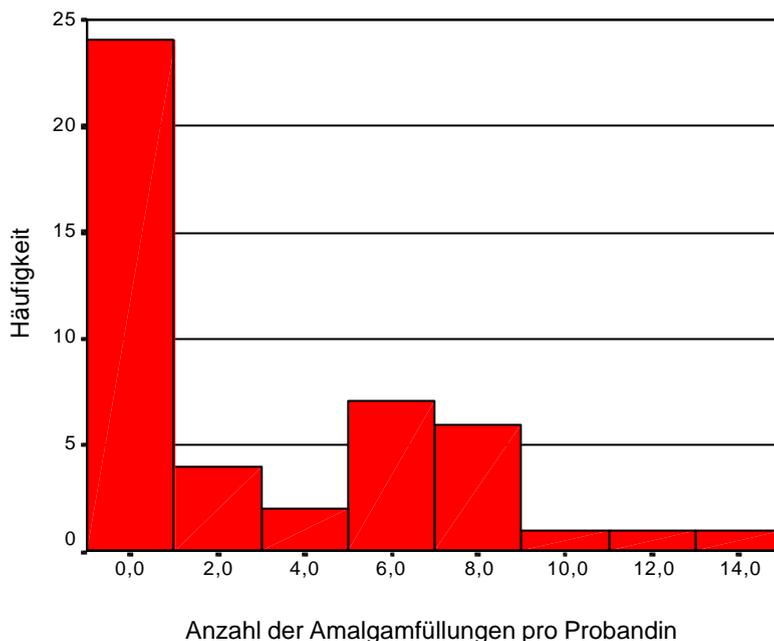


Abbildung 7-2: Häufigkeitsverteilung der Anzahl der Amalgamfüllungen

7.1.2.2 Art des konsumierten Fisches

Die Art des konsumierten Fisches wurde in Meer- und Flussfisch gegliedert. Die Quecksilberkonzentration in einem Meeresfisch liegt deutlich höher als die in einem Flussfisch (ref. 121). Die Auswertung zeigt, dass der Flussfisch dominiert. Er wurde in 70% der Fälle verzehrt. Drei Probandinnen gaben an, weder Fluss- noch Meeresfisch zu konsumieren.

7.1.2.3 Häufigkeit des Fischverzehr

Die Häufigkeit des Fischverzehr wurde wie folgt ermittelt:

- Fischverzehr viermal pro Monat (Wertigkeit 4)
- Fischverzehr zweimal pro Monat (Wertigkeit 2)
- Fischverzehr einmal pro Monat (Wertigkeit 1)
- Fischverzehr einmal in zwei Monaten (Wertigkeit 0,5)

Im Durchschnitt wurde einmal in 2,9 Wochen Fisch verzehrt.

7.1.2.4 Quecksilberbelastung der untersuchten Personen am Arbeitsplatz

Eine Probandin (Chemielehrerin) kam an ihrem Arbeitsplatz bei der Durchführung von Experimenten mit Quecksilber in Berührung. Der Hg-M-Wert dieser Mutter lag bei 0,1 ng/ml. Eine berufliche Belastung wurde deshalb ausgeschlossen und der Fall in die statistische Auswertung mit einbezogen.

7.1.2.5 Wohnort der Probandinnen

Der Wohnort der Probandinnen wurde in *urban* und *land* unterschieden.

7.1.2.6 Häufigkeit der Abgabetage der Milchprobe

Zwischen dem zweiten und dem siebten Tag post partum wurden von 46 Probandinnen Milchproben genommen. In 24 Fällen wurde von den selben Probandinnen am Folgetag eine weitere Milchprobe genommen. Insgesamt wurden 70 Milchproben ausgewertet.

7.1.3 Messwerte des Quecksilbergehalts in der Säuglingsnahrung

Die Tabelle 7–2 gibt Auskunft über die Quecksilberkonzentration in der Säuglingsnahrung diverser Hersteller. Die erste Spalte bezeichnet das Produkt der Säuglingsnahrung; die zweite Spalte gibt den ermittelten Quecksilberanteil in ng/ml wieder.

Produkt	Hersteller	Quecksilberkonzentration [ng/ml]
Aptamil	Milupa	0,94
Milumil 1	Milupa	0,91
Milumil 2	Milupa	2,47
pre-Aponti Anfangsmilch	Aponti	0,59
Alete Folgemilch	Nestlé Alete	0,36
Hipp HA	Hipp	0,76
Humana HA	Humana	0,65
Humana Anfangsmilch	Humana	0,62
Hipp Anfangsmilch	Hipp	0,85

Tabelle 7–2: Quecksilbergehalt verschiedener Säuglingsnahrungsprodukte

7.2 Statistische Auswertung der gemessenen Hg-Werte der Muttermilch¹⁴

In den 70 untersuchten Muttermilchproben von 46 Probandinnen wurden Quecksilberkonzentrationen zwischen 6,68 ng/ml und Werten, welche unter der Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml lagen, gemessen. Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Hg-M-Konzentrationen aller Proben, die unter der Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml lagen, auf 0,1 ng/ml gesetzt.

Der durchschnittliche Quecksilbergehalt ermittelte sich zu 0,78 ng/ml (arithmetisches Mittel) bzw. zu 0,38 ng/ml (Medianwert). Die empirische Standardabweichung s wurde zu 1,15 bestimmt. Bei einer Probandin ohne Amalgamfüllungen wurde in der Kolostrum-Probe am fünften Tag post partum ein Hg-Wert von 8,24 ng/ml gemessen, während der Hg-M-Wert am sechsten Tag post partum bei 0,1 ng/ml lag.

Der Hg-M-Wert von 8,24 ng/ml wurde als Messfehler deklariert und nicht in die statistische Auswertung miteinbezogen.

7.2.1 Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch von der Anzahl der Amalgamfüllungen im Vergleich zur Quecksilberkonzentration in der Säuglingsnahrung

Die Illustrierung der Auswertungsergebnisse erfolgt mit Hilfe einer Boxplotdarstellung

Es wurde folgende Gruppeneinteilung für die Boxplotdarstellung vorgenommen:

- Gruppe G_1
Probandinnen ohne Amalgamfüllungen
- Gruppe G_2
Probandinnen mit 1 bis 13 Amalgamfüllungen
- Gruppe G_3
Säuglingsnahrungsprodukte diverser Hersteller

¹⁴ Zur Auswertung und Darstellung der Messdaten wurde das Programm *SPSS für Windows 95, Version 7.5* (SPSS GmbH in München) verwendet (ref 153), (ref 154).

Lizenz: LRZ-SPSS-Lizenz für Forschung und Lehre des Leibniz-Rechenzentrums der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

Der Boxplot jeder Gruppe enthält in der Mitte einen farbig ausgefüllten Kasten (Box). Er gibt den Bereich an, in dem die mittleren 50 % der Fälle der Verteilung liegen. Die Breite dieses Kästchens ist ein Hinweis auf die Streuung der Werte dieser Gruppe. Ein schwarzer Strich in der Mitte dieses Kästchens zeigt die Lage des Medianwertes an. Seine Lage innerhalb des Kästchens gibt einen Hinweis auf die Symmetrie. Liegt er in der Mitte, ist die Verteilung symmetrisch, liegt er zu einer Seite verschoben, ist sie schief.

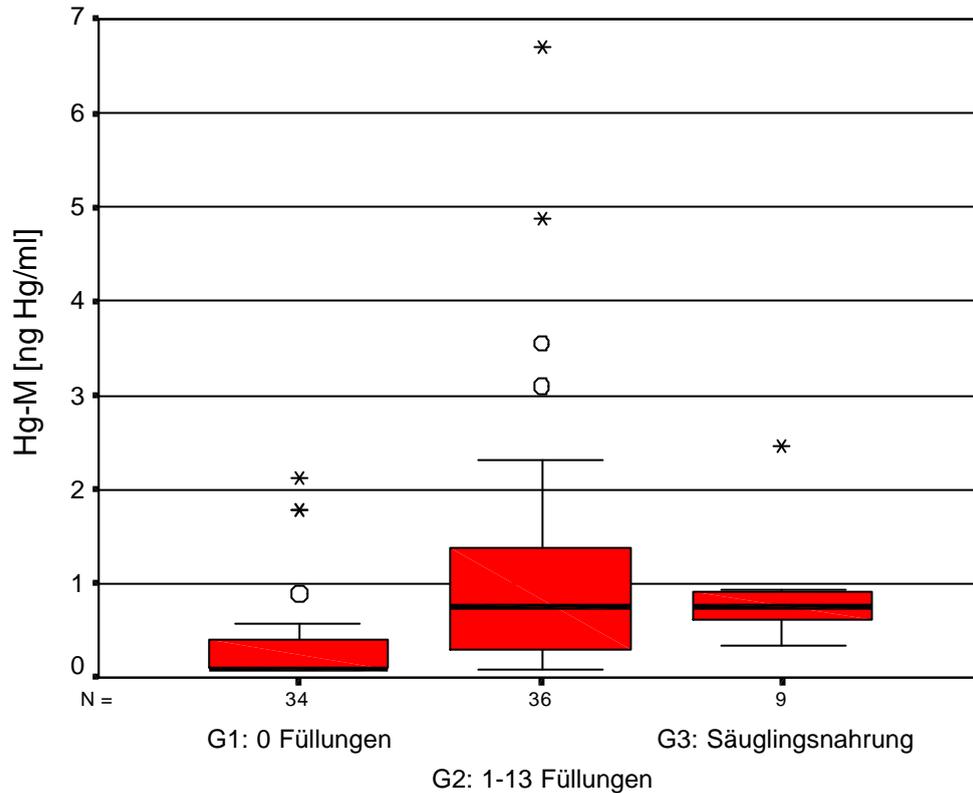


Abbildung 7-3: Probandinnen ohne Amalgamfüllung (Gruppe G₁); Probandinnen mit 1-13 Amalgamfüllungen (Gruppe G₂); Säuglingsnahrung (Gruppe G₃)

Die Querstriche am Ende der jeweiligen Längsachse geben den höchsten und den niedrigsten beobachteten Wert an, die keine „Extremwerte“ bzw. „Ausreißer“ sind. Ausreißer (Outliers) sind Werte, die zwischen 1,5 und drei Boxlängen vom oberen Quartilsbereich (75. Perzentil¹⁵) nach oben bzw. vom unteren Quartilsbereich (25. Perzentil) nach unten abweichen. Sie werden durch einen kleinen Kreis (◦) gekennzeichnet. Extremwerte sind Werte, die mehr als drei Boxlängen vom oberen Quartilsbereich nach oben bzw. vom unteren Quartilsbereich nach unten abweichen. Sie wurden mit * gekennzeichnet.

Die Quecksilberkonzentration in der Muttermilch (Hg-M) zeigt bei den Probandinnen ohne Amalgamfüllungen im Vergleich zu den Probandinnen mit Amalgamfüllungen eine geringere Streuung. Die durchschnittliche Quecksilberkonzentration liegt in Muttermilchproben von Frauen mit Amalgamfüllungen deutlich höher als bei Frauen ohne Zahnfüllungen aus Amalgam. Abbildung 7-3 und Tabelle 7-3 verdeutlichen diesen Sachverhalt.

¹⁵ Ein Perzentilwert P einer Verteilung ist der Wert auf der Messskala, unter dem P Prozent und über dem (100-P) Prozent der Messwerte liegen, z. B. liegen unterhalb des 10. Perzentilwert 10%, darüber 90% der Werte.

Bei der Gruppe G_1 wurde 34 Hg-M-Werte berücksichtigt und bei der Gruppe G_2 36 Hg-M-Werte. Bei der Gruppe G_3 wurden neun Säuglingsnahrungsproben diverser Hersteller untersucht.¹⁶

	Probandinnen ohne Amalgamfüllungen (Gruppe G_1)	Probandinnen mit Amalgamfüllungen (Gruppe G_2)	Säuglingsnahrung (Gruppe G_3)
Anzahl	34	36	9
Minimaler Wert	0,1 ng Hg/ml	0,1 ng Hg/ml	0,36 ng Hg/ml
Maximaler Wert	2,11 ng Hg/ml	6,68 ng Hg/ml	2,47 ng Hg/ml
arithmetischer Mittelwert	0,36 ng Hg/ml	1,18 ng Hg/ml	0,9 ng Hg/ml
Medianwert	0,1 ng Hg/ml	0,75 ng Hg/ml	0,76 ng Hg/ml
Standardabweichung	0,52 ng Hg/ml	1,42 ng Hg/ml	0,61 ng Hg/ml

Tabelle 7-3: Statistische Parameter der Gruppen G_1 , G_2 und G_3

7.2.1.1 Nachweis der Unabhängigkeit der Hg-M-Stichproben¹⁷

Eine tatsächliche Mittelwertänderung der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch (Hg-M) mit zunehmender Anzahl der Amalgamfüllungen [Gruppe G_1 (Probandinnen ohne Amalgamfüllungen), Gruppe G_2 (Probandinnen mit Amalgamfüllungen)] kann konstatiert werden, wenn die einzelnen Stichproben voneinander unabhängig sind.

Eine Möglichkeit des Nachweises der Unabhängigkeit der Hg-M-Stichproben, d.h. die Muttermilchproben stammen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten und können somit unterschiedliche Mittelwerte besitzen, kann mit Hilfe des *Mann-Whitney-Test (U-Test)*¹⁸ oder des *Kruskal-Wallis-Test*¹⁹ geführt werden. Da im weiteren Verlauf der Diskussion der Untersuchungsergebnisse k Stichproben betrachtet werden, wird die Beweisführung anhand des *Kruskal-Wallis-Tests* geführt.

Es wird die H_0 -Hypothese getestet, dass die Stichproben aus G_1 und G_2 bezüglich des Merkmals Hg-M die gleiche Verteilung haben. Die übliche parametrische Methode für eine derartige Fragestellung ist der F-Test der einfaktoriellen Varianzanalyse. Voraussetzung dafür ist, dass die Messwerte unabhängig voneinander aus normalverteilten Grundgesamtheiten mit gleichen Varianzen stammen. Des weiteren ist Voraussetzung, dass das Messniveau der abhängigen Variablen mindestens intervallskaliert ist. Wenn die untersuchte Variable ordinalskaliert ist oder die Annahme einer Normalverteilung fragwürdig ist, sind nichtparametrische Tests, z. B. der Kruskal-Wallis-Test, einzusetzen. In dem hier gegebenen Fall kann nicht von einer Normalverteilung der Merkmale ausgegangen werden. Um die Hypothese zu prüfen, ob die beiden Verteilungen identisch sind (die Anzahl der Amalgamfüllungen hat keine Auswirkungen auf die Verteilung der Hg-M-Werte), wird auf den Kruskal-Wallis-Test zurückgegriffen.

¹⁶ Untersuchungskollektiv: Tabelle 7-2.

¹⁷ Probandinnen ohne Amalgamfüllungen im Vergleich zu Probandinnen mit Amalgamfüllungen.

¹⁸ Testzweck: Zwei Stichproben aus gleicher Verteilung.

¹⁹ Testzweck: k Stichproben aus gleicher Verteilung.

Der Kruskal-Wallis-Test eignet sich gut zur Prüfung auf eine unterschiedliche zentrale Tendenz von Verteilungen. Er ist eine einfaktorische Varianzanalyse für Rangziffern. Die Messwerte der k Stichproben werden in eine gemeinsame Rangordnung gebracht, aus der die Prüfgröße H ermittelt wird.

Folgende Nullhypothese wird formuliert:

H_0 : G_1 und G_2 haben bezüglich der Hg-M-Mittelwerte die gleiche Verteilung, d.h. die Anzahl der Amalgamfüllungen hat keinen Einfluss auf die Hg-M-Werte.²⁰

$$\bar{x}_{\text{ohne Amalgamfüllungen}} = \bar{x}_{\text{mit Amalgamfüllungen}}$$

Die Prüfgröße

$$H = \frac{12}{n \cdot (n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3 \cdot (n+1)$$

genügt im Falle großer Stichproben (Stichprobenumfang n größer 5 für alle Stichproben) näherungsweise einer χ^2 -Verteilung mit m=k-1 Freiheitsgraden. Die Variable k bezeichnet die maximale Anzahl der Stichproben. R_i bezeichnet die Summe der Ränge der Merkmalswerte der i-ten Stichprobe.

Der kritische Bereich (Ablehnungsbereich für die Hypothese) des Kruskal-Wallis-Tests ermittelt sich zu:

$$H > c_{k-1; 1-\alpha}^2$$

Die Variable α kennzeichnet hierbei das Signifikanzniveau²¹. Die χ^2 -Verteilungswerte können einer Tabelle (z. B. Bronstein-Semendjajew) entnommen werden.

Vorgehensweise

- **Schritt 1**

Es sei das Signifikanzniveau²² $\alpha=0,01$ festgelegt, dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit der Hypothese H_0 von 99%. Der kritische Wert der Hypothese ergibt sich aus der χ^2 -Tabelle für m=k-1=2-1=1 Freiheitsgrade zu 6,63. Die Variable k bezeichnet hierbei die Anzahl der Stichproben.

- **Schritt 2**

Die korrigierte Prüfgröße²³ H_{kor} (Chi-Square) wird ermittelt.

²⁰ Stichprobenmittelwertänderungen sind auf Stichprobenfehler oder Zufallsfehler zurückzuführen.

²¹ Es wird ein Signifikanzniveau festgelegt, d.h. die Wahrscheinlichkeit, ab der H_0 abgelehnt und H_1 angenommen werden soll. Üblich sind das 5%-Niveau (ist dieses erreicht spricht man von einem signifikanten Ergebnis) und das 1%-Niveau (ist dieses erreicht, spricht man von einem hochsignifikanten Ergebnis).

²² Irrtumswahrscheinlichkeit.

²³ Stammen weniger als 25 % der Meßwerte aus Bindungen (gleiche Merkmalswerte), so braucht die Prüfgröße H nicht korrigiert werden. Liegt bereits der unkorrigierte Wert H im kritischen Bereich, so braucht wegen $H_{\text{kor}} > H$ der korrigierte Wert H_{kor} , auch bei einer größeren Anzahl von Bindungen, nicht berechnet werden.

In Tabelle 7-4 und Tabelle 7-5 ist die Ergebnisausgabe des Tests zu sehen. Unter „Mean Rank“ werden die durchschnittlichen Rangziffern und unter der Spalte N die Fallzahlen der zwei Gruppen aufgeführt.

Der Wert der approximativ chi-quadrat-verteilten Prüfgröße H_{korrr} ist mit 16,346 größer als ein aus der einer Chi-Quadrat-Tabelle mit einem Freiheitsgrad ($df=1$) und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,01$ entnehmbarer kritischer Wert von 6,63.

	Gruppe	N	Mean Rank
Hg-M-Werte	1	34	25,68
	2	36	44,78
	Total	70	

Tabelle 7-4: Ränge der Stichproben von Hg-M-Werte, ermittelt bei Probandinnen ohne Amalgamfüllungen (Gruppe G_1) und bei Probandinnen mit Amalgamfüllungen (Gruppe G_2)²⁴

	Hg-M-Werte
Chi-Square	16,343
df	1
Asymp. Sig.	0,000

Tabelle 7-5: Prüfgröße H (Chi-Square), Freiheitsgrade (df) und die Wahrscheinlichkeit der Hypothese (Asymp. Sig.)²⁵

Die Prüfgröße H fällt in den Ablehnungsbereich der Hypothese ($H > c_{k-1;1-\alpha}^2$), d.h. die Hypothese, dass die beiden Merkmale dieselbe Verteilung haben, wird abgelehnt. Bei diesem Test liegt der Wert bei $< 0,01$ und damit deutlich unter dem vorgegebenen Signifikanzwert.

Es sei hervorgehoben, dass der Testwert χ^2 nur eine Entscheidung über die Unabhängigkeit bzw. Abhängigkeit schlechthin erlaubt und nicht etwa ein Maß für die Stärke der Abhängigkeit oder für die Art der Abhängigkeit ist. Dies erfordert weitergehende Untersuchungen, z. B. im Rahmen von Korrelations- und Regressionsrechnungen.

7.2.2 Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch von dem Zeitpunkt der Probenentnahme

Die Abbildung 7-4 zeigt die Verteilungen der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch (Hg-M) (Ordinate) in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Probenentnahme in Tage nach der Geburt (Abszisse).

Die Hg-M-Werte nehmen mit zunehmender Anzahl der Tage nach der Geburt ab. Die eingezeichnete empirische Regressionsgerade, die nach dem Gauß'schen Prinzip der kleinsten Quadrate bestimmt wurde, zeigt die Abnahme der Hg-Konzentration in der Muttermilch mit zunehmenden zeitlichen Abstand nach der Geburt.

²⁴ Ergebnistabelle mit Programm SPSS erzeugt.

²⁵ Ergebnistabelle mit Programm SPSS erzeugt.

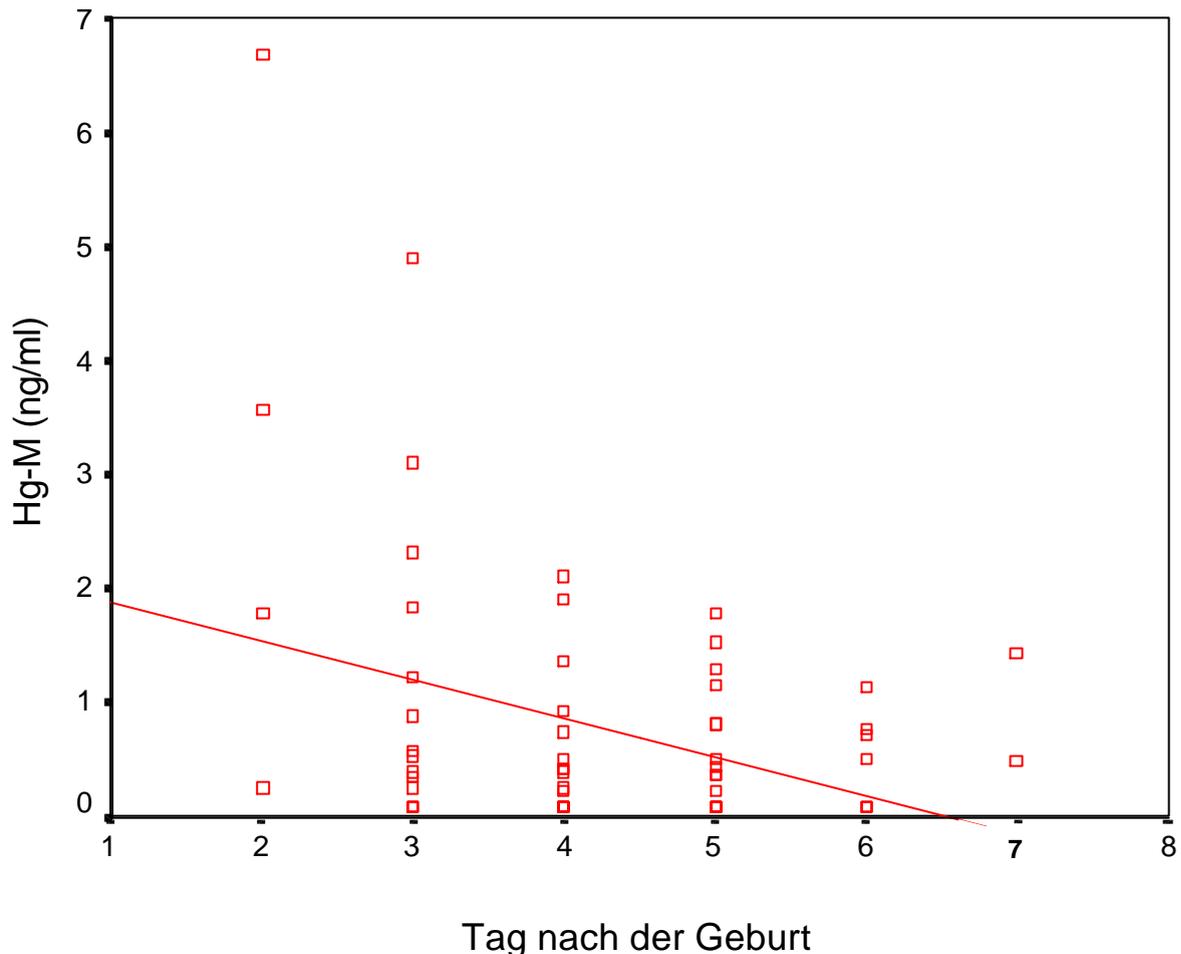


Abbildung 7-4: Quecksilberkonzentration in der Muttermilch in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Probenabnahme

Die Steigung der Regressionsgeraden, also der Regressionskoeffizient, kann aus der Zeichnung entnommen werden; er beträgt rund $-0,3$ ng/ml pro Tag. Eine Korrelationsuntersuchung zwischen den einzelnen Messwerten hg_1 (Hg-M-Wert 1. Tag), hg_2 (Hg-M-Wert 2. Tag), ..., hg_7 (Hg-M-Wert 7. Tag) könnte die oben getroffene Aussage in bezug auf die Abnahme des Hg-M-Wertes manifestieren. Sie wird in Kapitel 7.2.3 durchgeführt.

In den 24 Fällen, bei den zwei Milchproben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt werden konnte, fiel der Hg-M-Wert mit dem Tag nach der Erstentnahme.

Der ähnliche Sachverhalt sei nochmals mit Hilfe einer Boxplot-Darstellung illustriert (Abbildung 7-5). Der Stichprobenmittelwert (arithmetischer Mittelwert) nimmt mit zunehmender Anzahl der Tage nach der Geburt ab.

Am siebten Tag konnten nur zwei Muttermilchproben genommen werden; der wiederum ansteigende Stichprobenmittelwert wird als nicht signifikant verworfen.

Tabelle 7-6 gibt Auskunft über weitere statistische Parameter. Gelistet sind die Anzahl der Messwerte N , der Stichprobenmittelwert (*Mean*: arithm. Mittelwert) und die minimalen und maximalen Hg-M-Werte.

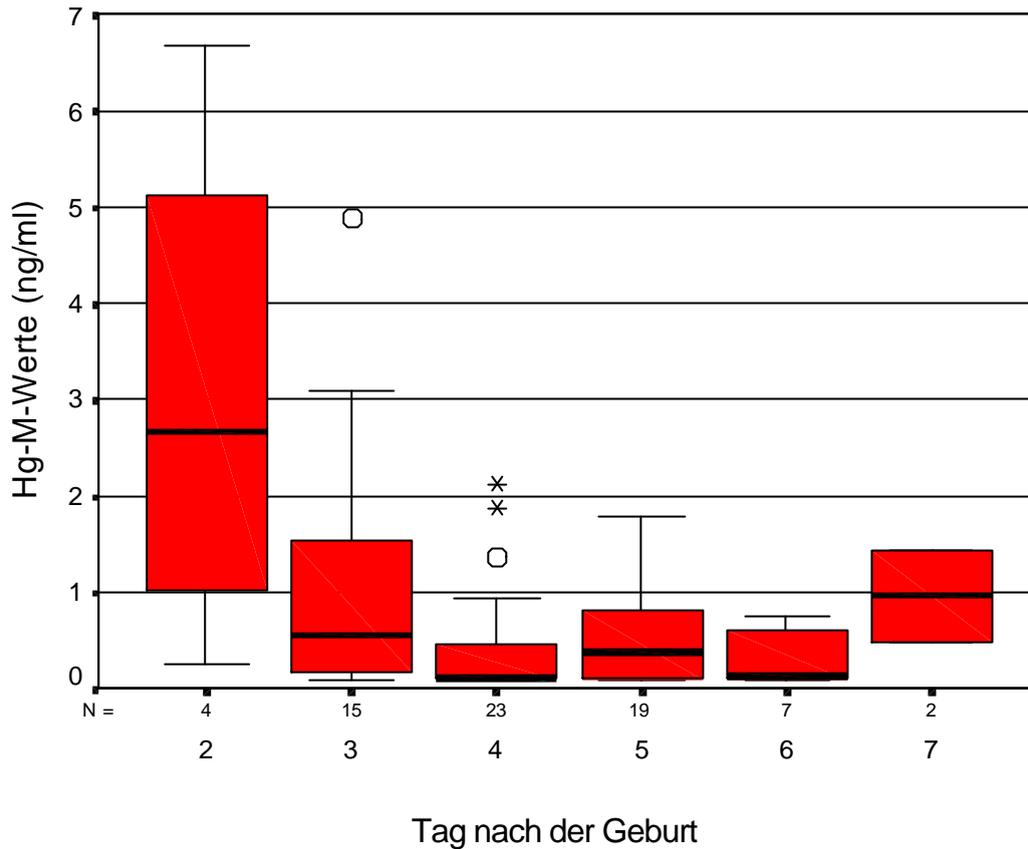


Abbildung 7-5: Hg-M-Werte mit zunehmender Anzahl der Tage nach der Geburt²⁶

			N	Mean	Minimum	Maximum
Hg-M-Werte [ng Hg/ml]	Tage	2	4	3,0675	,25	6,68
	nach der	3	15	1,1173	,10	4,89
	Geburt	4	23	,4535	,10	2,11
		5	19	,5321	,10	1,79
		6	7	,3443	,10	,76
		7	2	,9600	,49	1,43
		Total		70	,7700	,10

Tabelle 7-6: Statistische Parameter der Stichproben, aufgenommen an verschiedenen Tagen nach der Geburt

Ein Detaillieren der statistischen Parameter erfolgt in den Tabellen 7-7, 7-8 und 7-9, die u.a. die Momente²⁷ der Verteilungen der Hg-Werte in der Muttermilch zeigen. Tabelle 7-7 illustriert hierbei die Momente, ermittelt über alle genommenen Hg-M-Proben. Tabelle 7-8 bzw. Tabelle 7-9 veranschaulichen die Ergebnisse der Hg-M-Probenuntersuchung, aufgeteilt in Probandinnen ohne (Gruppe G₁) bzw. mit Amalgamfüllungen (Gruppe G₂).

²⁶ Erläuterung der Boxplotdarstellung in Kap. 9.2.1.

²⁷ Die Momente einer Verteilung gliedern sich in dieser Betrachtung in das Lagemaß (arithmetischer Mittelwert; 1. Moment; mean statistic), in das Streuungsmaß (Varianz; 2. Moment; variance statistic, hier Standardabweichung σ) und in die Schiefe (3. Moment; skewness). Das Steilheitsmaß (4. Moment, Exzeß; kurtosis) wurde nicht betrachtet.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std.	Skewness	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Hg-M (2. Tag)	4	,25	6,68	3,0675	2,7622	,720	1,014
Hg-M (3. Tag)	15	,10	4,89	1,1173	1,3825	1,793	,580
Hg-M (4. Tag)	23	,10	2,11	,4535	,5851	1,947	,481
Hg-M (5. Tag)	19	,10	1,79	,5321	,5446	1,167	,524
Hg-M (6. Tag)	7	,10	1,13	,4871	,4066	,432	,794
Hg-M (7. Tag)	2	,49	1,43	,9600	,6647	,	,

Tabelle 7-7: Statistische Auswertung der Hg-Werte der Muttermilchproben (alle Probandinnen)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std.	Skewness	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Hg-M (2. Tag)	1	1,78	1,78	1,7800	,	,	,
Hg-M (3. Tag)	7	,10	,89	,3400	,2998	1,196	,794
Hg-M (4. Tag)	15	,10	2,11	,3307	,5139	3,356	,580
Hg-M (5. Tag)	9	,10	1,79	,3322	,5624	2,723	,717
Hg-M (6. Tag)	2	,10	,10	,1000	,0000	,	,
Hg-M (7. Tag)	0						

Tabelle 7-8: Statistische Auswertung der Hg-Werte der Muttermilchproben (Probandinnen ohne Amalgamfüllungen)

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std.	Skewness	
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error
Hg-M (2. Tag)	3	,25	6,68	3,4967	3,2155	-,089	1,225
Hg-M (3. Tag)	8	,10	4,89	1,7975	1,6164	,995	,752
Hg-M (4. Tag)	8	,10	1,89	,6838	,6743	,869	,752
Hg-M (5. Tag)	10	,10	1,53	,7120	,4858	,489	,687
Hg-M (6. Tag)	5	,10	1,13	,6420	,3782	-,337	,913
Hg-M (7. Tag)	2	,49	1,43	,9600	,6647	,	,

Tabelle 7-9: Statistische Auswertung der Hg-Werte der Muttermilchproben (Probandinnen mit Amalgamfüllungen)

7.2.2.1 Unabhängigkeit der Hg-M-Stichproben²⁸

Der Nachweis der Unabhängigkeit der Hg-M-Stichproben (d.h. die Muttermilchproben stammen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten und können somit unterschiedliche Mittelwerte besitzen) wird anhand des *Kruskal-Wallis-Tests* geführt, da in dem hier gegebenen Fall nicht von einer Normalverteilung der Merkmale ausgegangen werden kann.

Die hierzu notwendigen theoretischen Grundlagen wurden bereits im Kapitel 7.2.1.1 näher beleuchtet.

Eine tatsächliche Mittelwertänderung der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch (Hg-M) mit zunehmender Anzahl der Tage nach der Geburt (hg2, hg3,...,hg7) kann konstatiert werden, wenn die einzelnen Stichproben hg_x voneinander unabhängig sind. Es wird die H₀-Hypothese - alle Stichproben stammen aus der gleichen Grundgesamtheit gegen die H₁-Hypothese - die Stichproben entstammen aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten - geprüft

Am siebten Tag nach der Geburt konnten nur zwei Muttermilchproben genommen werden; die Messwerte des siebten Tages wurden deshalb in der folgenden Auswertung nicht berücksichtigt.

Es wird die folgende Nullhypothese formuliert:

H₀: Die Hg-M-Mittelwerte der Probandinnen und der Tag der Entnahme nach der Geburt (hg2, hg3, ..., hg6) sind abhängige Merkmale, d.h. die Elemente der einzelnen Stichproben stammen aus der gleichen Grundgesamtheit.

Der kritische Bereich (Ablehnungsbereich für die Hypothese) des Kruskal-Wallis-Tests ist gegeben durch $H > c_{k-1;1-\alpha}^2$.

Die korrigierte Prüfgröße H_{kor} (Chi-Square) berechnet sich zu 9,158 (unter Berücksichtigung der Hg-M-Werte aller Probandinnen).

Es sei die Signifikanzzahl $\alpha=0,1$ (0,05) festgelegt, dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit der Hypothese H₀ von 90% (95%). Die Annahmegrenze der Hypothese ergibt sich aus der χ^2 -Tabelle für m=k-1=5-1=4 Freiheitsgrade²⁹ zu 7,78 (9,49).

Ranks

	GROUP	N	Mean Rank
Hg-M-Werte;	2	4	56,13
Probandinnen mit	3	15	41,03
und ohne	4	23	29,20
Amalgamfüllungen	5	19	32,92
	6	7	29,86
	Total	68	

²⁸ Entnommen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Geburt.

²⁹ Die Variable *k* bezeichnet hierbei die Anzahl der Stichproben (Anzahl der Tage nach der Geburt). Die Variable *k* entspricht der Variablen *df* in der Tabelle 7-. Die Tabelle wurde durch das Programm SPSS erzeugt und hier ohne Änderung eingebunden.

Tabelle 7-10: Ränge der Stichproben der Hg-M-Werte

Test Statistics^{b,c}

			Hg-M-Werte; Probandinnen mit und ohne Amalgamfüllungen
Chi-Square			9,158
df			4
Asymp. Sig.			,057
Monte Carlo Sig.	Sig.		,050 ^a
	99%	Lower	
	Confidence	Bound	,049
	Interval	Upper	
		Bound	,052

a. Based on 100000 sampled tables with starting seed 1158346787.

b. Kruskal Wallis Test

c. Grouping Variable: GROUP

Tabelle 7-11: Prüfgröße H (Chi-Square), Freiheitsgrade (df) und die Wahrscheinlichkeit der Hypothese H_0 (Asymp. Sig.)

Die Prüfgröße H fällt in den Ablehnungsbereich der Hypothese ($H > c_{k-1;1-\alpha}^2$), d.h. die Merkmale (die Hg-M-Werte der Probandinnen und der Tag der Entnahme nach der Geburt (hg2, hg3, ..., hg6) sind unabhängig voneinander. Die fünf Stichproben (hg2, hg3, ..., hg6) stammen in diesem Fall somit nicht aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit. Diese Schlussfolgerung ergibt sich wiederum auch aus dem angegebenen Signifikanzniveau *Monte Carlo Sig.* von 0,05 (entsprechend 95%), (Tabelle 7-11), das der vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 (0,05) entspricht.³⁰ Der *Asymp.-Sig.-Wert* beträgt 0,057 und liegt damit geringfügig oberhalb der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit.

7.2.3 Korrelation der Hg-M-Messwerte mit der Anzahl der Amalgamfüllungen und dem Tag der Probenentnahme

Die Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch (Hg-M) von der Anzahl der Amalgamfüllungen (N_{amal}) der Probandinnen kann ebenfalls durch eine Messung des Korrelationskoeffizienten r , also der Messung der Stärke und Richtung des Zusammenhangs zwischen den beiden Variablen Hg-M und N_{amal} bestimmt werden.

³⁰ Beim Testen von Hypothesen wird zumeist auf Testverteilungen zurückgegriffen, d.h. man geht davon aus, dass die berechnete Prüfgröße einer bekannten und in Tabellenform vorliegenden theoretischen Verteilung folgt. Je größer der Stichprobenumfang ist, umso besser ist die Approximation. Man spricht daher von asymptotischen Tests. Bei exakten Berechnungen stützt man sich bei den Testverteilungen nicht auf bekannte theoretische Verteilungen, sondern es werden die Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Prüfgrößen eigens für die Daten einer vorliegenden Stichprobe berechnet. Aus Rechenzeit- und Speicherplatzgründen wurde hier eine Schätzung mit Hilfe des Monte-Carlo-Verfahrens durchgeführt.

Es liegen keine normalverteilten Zufallsvariablen vor; aus diesem Grund wurde zur Ermittlung des Signifikanzniveaus p ein Spearman-Rangkorrelationsverfahren ausgewählt.³¹ Anstelle der Werte der Variablen werden die Rangplätze der Fälle bezüglich dieser Variablen verwendet.

Zu beachten ist, dass die Korrelationskoeffizienten die Stärke eines *linearen* Zusammenhangs messen. Ein *nichtlinearer* Zusammenhang zwischen den zu untersuchenden Variablen führt zu einem Korrelationsfehler, der eine Funktion der Nichtlinearität ist.

Die Tabelle 7-12 illustriert das Korrelationsergebnis nach Spearman. Es ist ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und den Hg-M-Werten am 3., 4., 5. und 6. Tag zu erkennen. Die Stärke der Korrelation schwankt zwischen 0,69 am 3. Tag und 0,748 am 6. Tag. Bedingt durch die geringe Anzahl der Wertepaare, die für die Korrelation zur Verfügung standen (2. Tag: $N=4$; 7. Tag: $N=8$) liefert der zweite und der siebte Tag kein schlüssiges Ergebnis.

Das Signifikanzniveau p , das über die Annahme bzw. Ablehnung der Hypothese - *eine Korrelation der Messwerte liegt vor* - entscheidet, liegt am 3., 4., 5. und 6. Tag bei kleiner bzw. gleich 0,05. Das Signifikanzniveau entspricht somit einer Wahrscheinlichkeit von 5 %, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Insofern wäre die H_0 -Hypothese - *eine Korrelation ist nicht vorhanden* - abzulehnen.

Bei weiterer Betrachtung ist ein Zusammenhang zwischen der Quecksilberkonzentration der Muttermilchproben, die an verschiedenen Tagen genommen wurden, erkennbar. Das Signifikanzniveau schwankt zwischen 0,002 (3. Tag) und 0,05 (4. Tag). Die H_0 -Hypothese - es besteht kein Zusammenhang - wäre abzulehnen. Es liegt somit ein Zusammenhang vor. Die unter Kapitel 7.2.2 getroffenen Annahme, dass die Hg-Konzentrationen im Mittel mit zunehmender Anzahl der Tage nach der Geburt abnehmen, wird somit weiter untermauert. Die Annahme, dass sich die Mittelwerte rein zufällig ergaben (Stichprobenfehler, Zufallsfehler), ist somit abzulehnen.

³¹ Rangkorrelationskoeffizienten werden berechnet, wenn entweder mindestens eine der beiden zu korrelierenden Variablen ordinalskaliert ist oder aber bei Vorliegen von metrischen Variablen ein statistischer Signifikanztest durchgeführt werden soll, aber die Voraussetzung einer bivariaten Normalverteilung nicht erfüllt ist.

Correlations

			Amalgamfüllungen	Hq-M (2. Tag)	Hq-M (3. Tag)	Hq-M (4. Tag)	Hq-M (5. Tag)	Hq-M (6. Tag)	Hq-M (7. Tag)
Spearman's r	Correlation Coefficient	Amalgamfüllungen	1.000	.316	.690**	.351	.556**	.748*	1.000
		Hq-M (2. Tag)	.316	1.000	1.000**
		Hq-M (3. Tag)	.690**	1.000**	1.000	.894*	.	.	.
		Hq-M (4. Tag)	.351	.	.894*	1.000	.594*	.	.
		Hq-M (5. Tag)	.556**	.	.	.594*	1.000	.778	.
		Hq-M (6. Tag)	.748*778	1.000	1.000
		Hq-M (7. Tag)	1.000	1.000	1.000
		Sig. (1-tailed)	Amalgamfüllungen	.	.342	.002	.050	.007	.027
	Hq-M (2. Tag)	.342	.	.000	
	Hq-M (3. Tag)	.002	.000	.	.020	.	.	.	
	Hq-M (4. Tag)	.050	.	.020	.	.046	.	.	
	Hq-M (5. Tag)	.007	.	.	.046	.	.111	.	
	Hq-M (6. Tag)	.027111	.	.500	
	Hq-M (7. Tag)	.500500	.	
N		Amalgamfüllungen	46	4	15	23	19	7	2
		Hq-M (2. Tag)	4	4	3	1	1	0	0
		Hq-M (3. Tag)	15	3	15	5	0	0	0
		Hq-M (4. Tag)	23	1	5	23	9	0	0
		Hq-M (5. Tag)	19	1	0	9	19	4	0
		Hq-M (6. Tag)	7	0	0	0	4	7	2
		Hq-M (7. Tag)	2	0	0	0	0	2	2

** - Correlation is significant at the .01 level (1-tailed).

* - Correlation is significant at the .05 level (1-tailed).

Tabelle 7-12: Korrelationsfaktoren und Signifikanzniveaus nach Spearman

7.2.4 Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration von weiteren Faktoren

7.2.4.1 Abhängigkeit vom Fischkonsum

Zur Ermittlung des Korrelationskoeffizienten wurde das Korrelationsverfahren nach Pearson herangezogen. Der Korrelationskoeffizient wurde zu 0,2 ermittelt. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,048, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass die H_0 -Hypothese (die Merkmale sind unkorreliert) zutrifft, liegt bei rund 4,8 Prozent. Die Hypothese - es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Fischkonsum und den gemessenen Hg-M-Werten - ist somit anzunehmen. Die Tabelle 7-13 illustriert die ermittelten Korrelationswerte nach Pearson.

		Hg-M-Werte [ng Hg/ml]	Fischverzehr pro Monat
Pearson Correlation	Hg-M-Werte [ng Hg/ml]	1,000	,200*
	Fischverzehr pro Monat	,200*	1,000
Sig. (1-tailed)	Hg-M-Werte [ng Hg/ml]	,	,048
	Fischverzehr pro Monat	,048	,
N	Hg-M-Werte [ng Hg/ml]	70	70
	Fischverzehr pro Monat	70	70

*. Correlation is significant at the 0.05 level (1-tailed).

Tabelle 7-13: Korrelationskoeffizient nach Pearson

Da Korrelationskoeffizienten die Stärke eines linearen Zusammenhangs messen, kann die Höhe des berechneten Korrelationskoeffizienten den tatsächlich bestehenden Zusammenhang nicht immer zum Ausdruck bringen. Aus diesem Grunde wurde neben der Berechnung des Korrelationskoeffizienten auch das Streudiagramm ausgewertet. Abbildung 7-6 zeigt das dazugehörige Scatter-Plot.

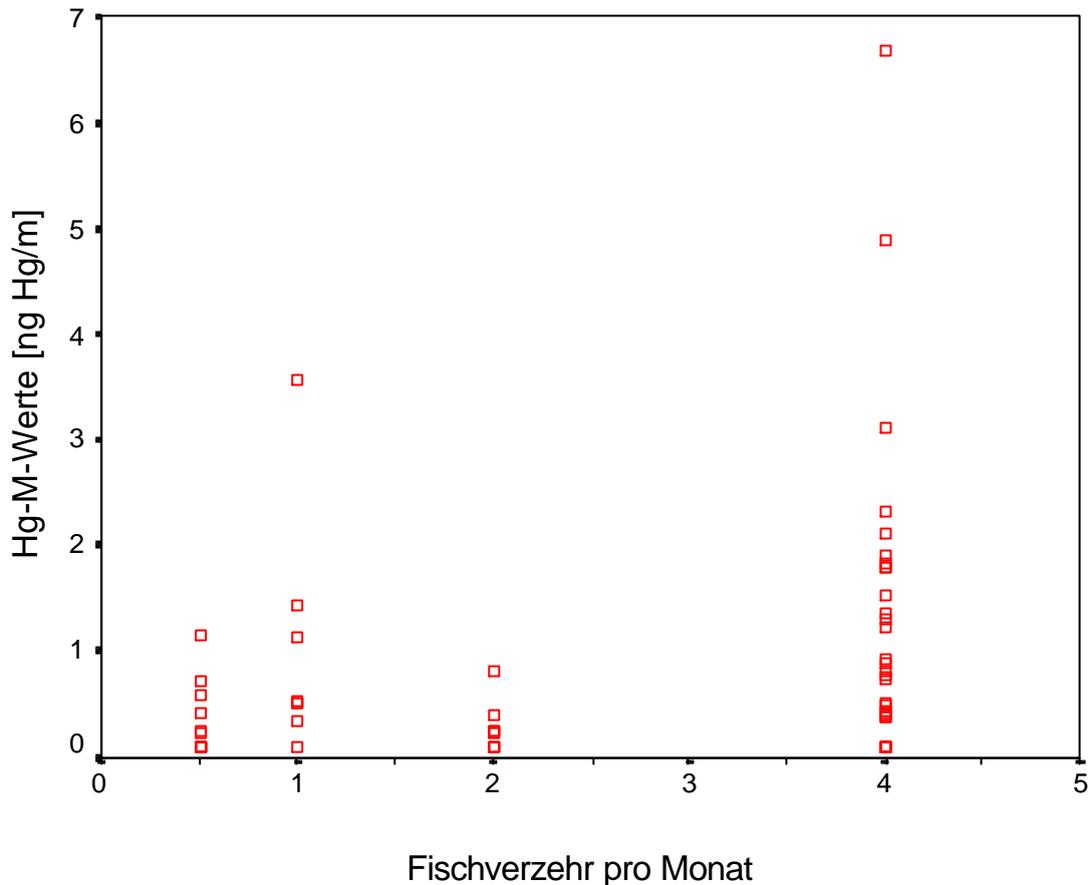


Abbildung 7-6: Scatter-Plot Hg-M-Werte/Fischverzehr pro Monat

7.2.4.2 Abhängigkeit von der Fischart

Um zu ermitteln, ob eine Abhängigkeit zwischen den Hg-Konzentrationen in der Muttermilch und der konsumierten Fischart besteht, wird ausgehend von zwei unabhängigen Messreihen der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummentest für $\alpha=0,05$ durchgeführt. Die Testgröße ist W .

Als äquivalente Teststatistik kann der U-Test von Mann-Whitney herangezogen werden. Das ermittelte Signifikanzniveau $p=0,836$ (2-tailed) liegt deutlich über der bei statistischen Tests üblichen Höhe von 5% ($\alpha=0,05$). Insofern wird die H_0 -Hypothese - es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang - nicht erschüttert. Dieser Sachverhalt wird in den Tabellen 7-14 und 7-15 dargelegt.

Ranks

	Fischart	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hg-M Muttermilch	1 meer	12	22,63	271,50
	2 fluss	31	21,76	674,50
	Total	43		

Tabelle 7-14: Ränge der Variable *Fischart* (meer/fluss)

Test Statistics^b

	Hg-M Muttermilch
Mann-Whitney U	178,500
Wilcoxon W	674,500
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,836
Exact Sig.[2* (1-tailed Sig.)]	0,841 ^a

a. Not corrected for ties

b. Grouping Variable: FISCHART

Tabelle 7-15: Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon W-Test und Wahrscheinlichkeit der Hypothese H_0 (Asymp. Sig.)

7.2.4.3 Abhängigkeit vom Lebensalter

Abbildung 7-7 zeigt das Streuungsdiagramm.

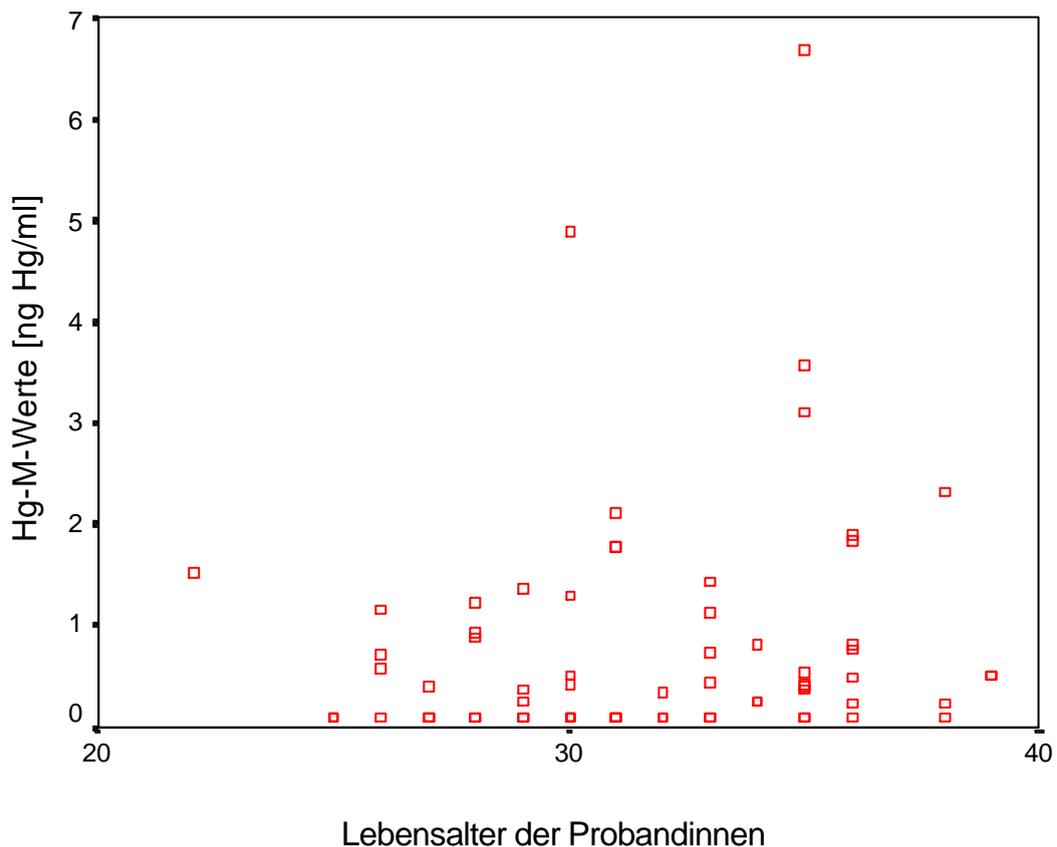


Abbildung 7-7: Scatter-Plot: Hg-M-Werte im Vergleich zum Lebensalter

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelte sich zu 0,16. Das Signifikanzniveau p_{pearson} wurde zu 0,09 ermittelt (Sig. (1-tailed)). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman ergibt sich zu 0,22, das Signifikanzniveau p_{spearman} zu 0,033 (Sig. (1-tailed)). Eine signifikante Korrelation zwischen Lebensalter und den Hg-M-Werten kann nicht festgestellt werden.

7.2.4.4 Abhängigkeit vom Wohnort

Wie aus Tabelle 7-16 und 7-17 zu entnehmen ist, kann eine Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch der Probandinnen von ihrem Wohnort (*urban*, *land*) weder bei Anwendung des Wilcoxon-Rangsummentests (Prüfgröße *W*) noch des äquivalenten Mann-Whitney U-Tests beobachtet werden. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,693 (Sig. 2-tailed) und damit über der bei statistischen Tests üblichen Höhe von 5% ($\alpha=0,05$).

Ranks

	Ort	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Hg-M Muttermilch	1 urban	29	24,09	698,50
	2 land	17	22,50	382,50
	Total	46		

Tabelle 7-16: Tabelle der Ränge der Variable *Ort* (urban/land)

Test Statistics^a

	Hg-M Muttermilch
Mann-Whitney U	229,500
Wilcoxon W	382,500
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,693

a. grouping Variable: ORT

Tabelle 7-17: Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon W-Test und Wahrscheinlichkeit der Hypothese H_0 (Asymp. Sig.)

7.3 Statistische Auswertung der gemessenen Hg-Werte in der Säuglingsnahrung

In den neun aufbereiteten Säuglingsnahrungsproben wurden Hg-Konzentrationen zwischen 0,36 ng/ml und 2,47 ng/ml gemessen. Der Mittelwert (Median) wurde zu 0,76 ng/ml berechnet. Die Stichprobenstandardabweichung beträgt 0,61.

Abbildung 7-8 illustriert die Häufigkeitsverteilung der gemessenen Hg-Konzentrationen in den Säuglingsnahrungen. Das Produkt mit der höchsten Hg-Konzentration (2,47 ng/ml) ist Milumil 2 des Herstellers Milupa.

Abbildung 7-9 zeigt eine graphische Darstellung der Hg-Konzentrationen in Säuglingsnahrungen diverser Hersteller.

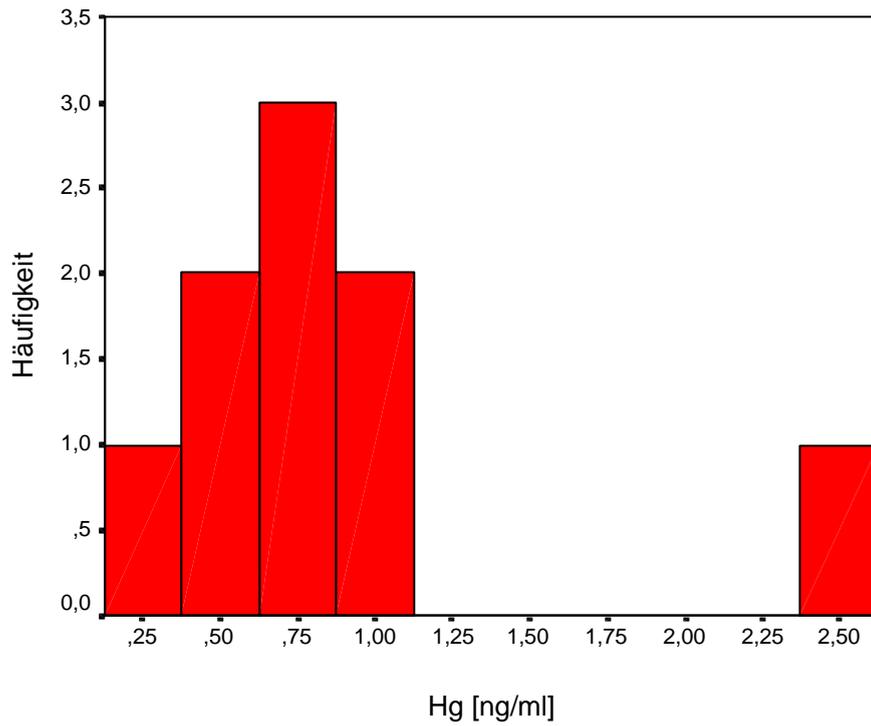


Abbildung 7-8: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Hg-Konzentrationen in Säuglingsnahrungen diverser Hersteller

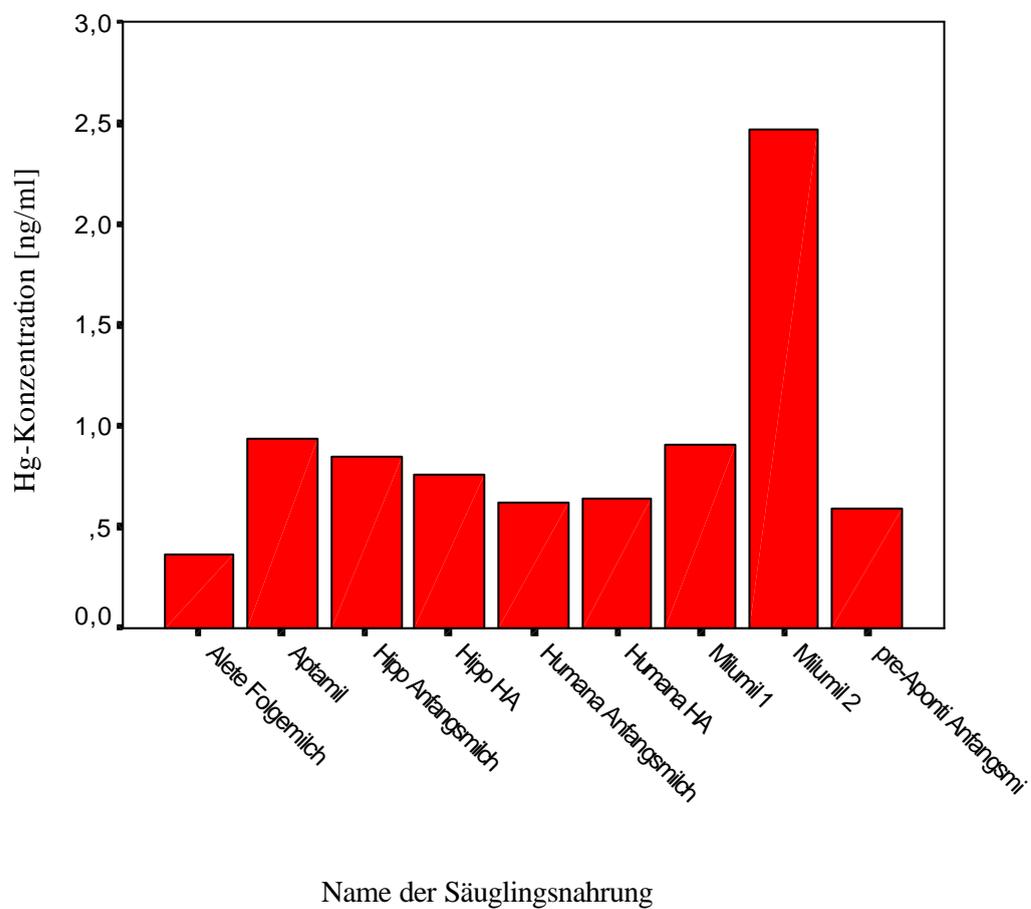


Abbildung 7-9: Graphische Darstellung der Hg-Konzentrationen in diversen Säuglingsnahrungen

7.4 Vergleich mit anderen Studien

Einige Unglücksfälle aus der Vergangenheit, die die Auswirkungen von mit Methylquecksilber kontaminierter Nahrung auf den menschlichen Organismus (z. B. Minimata-Krankheit, 1956; Epidemie im Irak 1971/72) aufzeigten, gaben den Anlass zu fundierten Untersuchungen des Quecksilbergehaltes in Muttermilch.

Fujita und Takabatake (ref 60) ermittelten bei Untersuchungen der Muttermilch japanischer Frauen aus der Umgebung von Tokio einen Durchschnittswert von 3,6 ng Hg/ml ($\pm 2,2$). In der Muttermilch spanischer Mütter konnte eine mittlere Hg-Konzentration von 9,5 ng/ml gemessen werden (ref 7). Juszkiewicz et al. (ref 85) ermittelten in der Muttermilch polnischer Frauen eine durchschnittliche Hg-Konzentration von 5,9 ng Hg/ml. Bei der ländlichen Bevölkerung von Iowa (USA) konnten Pitkin et al. (ref 138) in Proben reifer Muttermilch einen Hg-Wert von $0,9 \pm 0,2$ ng/ml messen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich aus den speziellen Ernährungsgewohnheiten der entsprechenden Bevölkerungsgruppen ableiten, wobei der Fischkonsum ein wichtiges Kriterium für höhere Quecksilberkonzentrationen darstellt. Dieser Sachverhalt wird durch Untersuchungen in Muttermilch von Eskimo-Frauen verdeutlicht. In der Brustmilch von Eskimo-Müttern, deren Nahrungsquelle sich hauptsächlich aus Fisch und Seehunden zusammensetzte, konnten Hg-Konzentrationen von durchschnittlich $7,6 \pm 2,7$ ng/ml nachgewiesen werden. Hingegen wiesen Muttermilchproben von Eskimo-Müttern, die nur sehr selten Fisch konsumierten, mittlere Hg-Konzentrationen von $3,2 \pm 0,8$ ng/ml bzw. $3,3 \pm 0,5$ ng/ml auf (ref 61).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Quecksilber aus mütterlichen Amalgamfüllungen die Quecksilberkonzentration in menschlichen Kolostrum erhöhen kann. Bei Muttermilchuntersuchungen von 33 stillenden Frauen konnten Vimy et al. (ref 171) eine ähnliche Abhängigkeit zwischen Zahnamalgam und der Hg-Konzentration in Muttermilch finden. Bei Müttern mit Amalgamfüllungen konnten signifikant höhere Hg-Werte im Untersuchungsmedium gemessen werden ($0,237 \pm 0,0034$ ng Hg/ml) als bei Müttern ohne Amalgamfüllungen ($0,146 \pm 0,025$ ng Hg/ml). Konträr zu den vorliegenden Ergebnissen von Vimy et al. fanden Klemann et al. (ref 93) keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration in Muttermilch und den mütterlichen Amalgamfüllungen (die Gesamt-Hg-Konzentration lag bei 1,9 ng/ml).

In der vorliegenden Arbeit konnte zudem nachgewiesen werden, dass die Quecksilberkonzentration in der Muttermilch mit dem Tag nach der Geburt abfällt. Auch die Studie von Brätter et al. (ref 127) zum Quecksilbergehalt der Brustmilch von Berliner Müttern in verschiedenen Laktationsstadien zeigten einen kontinuierlichen Rückgang der Quecksilberkonzentration im Untersuchungsmedium. Während das Kolostrum noch eine durchschnittliche Quecksilberkonzentration von 2,46 ng/ml aufwies, enthielt die reife Milch nur noch 1,33 ng Hg/ml. Auch Sternowsky et al. (ref 159) konnten in Muttermilch-Untersuchungen von 40 Frauen aufzeigen, dass der Quecksilbergehalt im Verlauf der Stillzeit stark abfällt und zudem von den Ernährungsgewohnheiten der Mutter abhängig ist. Dabei ließ sich ein kontinuierlicher Rückgang des Gesamtquecksilbergehaltes im Kolostrum nicht-fischartiger Frauen (Vergleichsgruppe) vom zweiten Stilltag ($4,58 \pm 1,48$ ng/ml) bis zum 15. Tag post partum in der reifen Milch ($0,5 \pm 0,15$ ng/ml) beobachten. Auffällig war, dass der Anfangswert im Kolostrum fischkonsumierender Mütter mit $10,10 \pm 2,38$ ng/ml wesentlich höher lag, aber nach drei Stillmonaten auf einen Wert von $0,98 \pm 0,21$ ng/ml sank. Dieser Endwert lag dennoch über dem Hg-Wert der Vergleichsgruppe. Während die Messungen von Sternowsky et al. über einen Zeitraum von drei Monaten erfolgten, konnten in der vorliegenden Arbeit die Veränderungen der

Quecksilberkonzentration nur in begrenztem Umfang über längere Zeit verfolgt werden, da viele Probandinnen bereits nach einer Woche abstillten.

7.5 Toxikologische Bewertung

Drasch et al. (ref 43) konnten eine höhere Quecksilberbelastung in Gewebeproben von Kindern nachweisen, deren Mütter Zahnfüllungen aus Amalgam besaßen. Dieser Sachverhalt wurde sowohl durch den Mechanismus eines pränatalen, diaplazentaren Transfers des aus Amalgamfüllungen freigesetzten Quecksilbers auf den Feten, als auch der Umverteilung des Quecksilbers im Körper des Neugeborenen erklärt (ref 27). Auf Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, dass Amalgamfüllungen auch die Quecksilberkonzentration in der Muttermilch beeinflussen.

In bezug auf die Ernährung des Säuglings muss die Bewertung der gemessenen Quecksilberkonzentrationen in Muttermilch und Säuglingsnahrung vor dem Hintergrund der toxischen Eigenschaften dieses Schwermetalls erfolgen. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang die Menge des Quecksilbers, die der Säugling mit der Nahrung aufnimmt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Quecksilberkonzentrationen in der Muttermilch eine positive Korrelation mit der Anzahl der mütterlichen Amalgamfüllungen aufweisen. In den frühen Kolostrum-Proben wurden bei allen Müttern (mit und ohne Amalgamfüllungen) relativ hohe Quecksilberkonzentrationen gemessen. Da Kolostrum von der Brustdrüse nur in einer relativ geringen Menge von weniger als 100 ml sezerniert wird, und die Muttermilch nur bis zum 4. Tage post partum eine kolostrale Zusammensetzung aufweist, besitzt diese Vormilch nur eine untergeordnete toxikologische Bedeutung. Einen höheren Stellenwert nimmt hierfür die weitere Ernährung des Säuglings durch transitorische und reife Muttermilch bzw. durch Säuglingsnahrung ein. Das FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (ref 52) setzte den Richtwert für die „vorläufig duldbare wöchentliche Gesamtquecksilberaufnahme (PTWI)“ einer 70 kg schweren Person mit 350 µg Hg bzw. 5 µg Hg/kg/Körpergewicht an. Dieser Wert wurde an das durchschnittliche altersentsprechende Säuglingsgewicht angeglichen (ref 125). So beträgt der PTWI-Wert für einen 3,9 kg schweren Säugling im ersten Lebensmonat 20 µg Hg/Woche (5 µg Hg/kg KG/Woche).

Um eine toxikologische Beurteilung des im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Datenmaterials zu ermöglichen, wurde eine Modellrechnung erstellt. Die Kalkulation der wöchentlichen Quecksilberaufnahme im ersten Lebensmonat erfolgte für einen fiktiven Säugling von 3,9 kg Körpergewicht und einem durchschnittlichen, auf der Grundlage eines genormten, repräsentativen Diätplanes, berechneten täglichen Nahrungsbedarfes von 600 ml (ref 151). Für die Berechnung der wöchentlichen Quecksilber-Aufnahmemenge³² wurden jeweils die Hg-M-Mittelwerte des 6. Tages post partum von Gruppe G₁ und Gruppe G₂ des Untersuchungskollektivs herangezogen. Bei einer Hg-M von 0,1 ng/ml (Mutter ohne Amalgamfüllungen) errechnet sich die wöchentliche Quecksilberaufnahme zu 0,11 µg/kg Körpergewicht. Milch mit einer Hg-Konzentration von 0,64 ng/ml (Mutter mit 1 bis 13 Füllungen) führt zu einer wöchentlichen Quecksilberaufnahme von 0,69 µg/kg Körpergewicht. Den Berechnungen zufolge werden mit der Säuglingsnahrung (arithmetischer Mittelwert Hg-M 0,9 ng Hg/ml) wöchentlich 0,97 µg Hg/kg Körpergewicht aufgenommen. Sowohl für die Muttermilch als auch für die Säuglingsnahrung ergeben sich so wöchentliche Quecksilberaufnahmemengen, die weit unter dem PTWI-Wert liegen.

³²Hg-Aufnahmemenge: Hg-M-Wert multipliziert mit aufgenommener Menge an Muttermilch.

Wie schon in Kapitel 3.2.2. erläutert wurde, zeigt sich ein Rückgang der Quecksilberkonzentration in der Muttermilch mit zunehmendem Tag nach der Geburt. Wie Sternowsky et al. (ref 159) zeigten, setzt sich dieser Trend im Laufe der Stillperiode fort und führt somit zu einer sinkenden Quecksilberaufnahme des Säuglings.

Da viele Mütter schon nach wenigen Tagen abstillten, konnte die Hg-Konzentration in reifer Muttermilch in diese Berechnungen nicht einbezogen werden. Zudem wird weder der Gewichtszunahme noch dem unterschiedlichen Nahrungsbedarf der Säuglinge im Laufe der ersten Wochen nach der Geburt Rechnung getragen. So können die Schätzungen zur Quecksilberaufnahme nur als Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen dienen. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass Säuglingen von Müttern mit Amalgamfüllungen eine größere Menge an Quecksilber durch die Muttermilch zugeführt wird, als denjenigen, deren Mütter keine Amalgamfüllungen besitzen.

Die Säuglingsnahrungen wurden im Rahmen dieser Studie mit Hg-freiem Wasser zubereitet. In vielen Haushalten erfolgt die Zubereitung der Säuglingsnahrung mit konventionellem Trinkwasser, welches einen regional unterschiedlichen Quecksilbergehalt aufweisen kann. Der Gesamtquecksilbergehalt in Säuglingsnahrung wird so durch die spezifische Hg-Konzentration des zur Rekonstitution benötigten Wassers beeinflusst und kann über jenen Werten liegen, welche im Rahmen dieser Untersuchung evaluiert wurden. So ist anzunehmen, dass sich über die Muttermilch für den Säugling über einen längeren Zeitraum eine geringere Quecksilberbelastung als über die Säuglingsnahrung ergeben wird.

Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte empfiehlt das Legen von Amalgamfüllungen bei Frauen vor und im gebärfähigem Alter einzuschränken (ref 14). Nach unseren Ergebnissen führt eine derartige Einschränkung zu einer Verringerung der Quecksilberbelastung gestillter Säuglinge.

8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss von Amalgamfüllungen und weiteren Faktoren auf die Quecksilberkonzentration in Kolostrum (bis 4. Tag post partum) und transitorischer Milch (5. bis 10. Tag post partum) untersucht.

Die Zielgruppe der Untersuchung bestand aus 46 stillenden Müttern aus dem süddeutschen Raum. Zur Abschätzung der Quecksilberbelastung von Kolostrum und transitorischer Milch wurden von diesen Frauen in den ersten sieben Tagen post partum insgesamt 70 Muttermilchproben gewonnen und deren Quecksilberkonzentration (Hg-M) bestimmt. Zur Quantifizierung der Amalgamfüllungen wurde von jeder Mutter ein Zahnstatus erhoben und mit Hilfe eines Fragebogens weitere Faktoren erfasst, die Einfluss auf die Hg-Konzentrationen in der Muttermilch haben konnten (Alter der Mutter, Art und Häufigkeit des Fischverzehr, Wohnort und Quecksilberbelastung am Arbeitsplatz). An der Untersuchung beteiligten sich 46 Frauen im Alter von 22 bis 39 Jahren (durchschnittliches Alter 31,4 Jahre). 24 Frauen hatten keine Amalgamfüllungen. Bei den übrigen Frauen wurden zwischen 1 und 13 (durchschnittlich 6,13) Amalgamfüllungen gezählt.

Für den Nachweis des Quecksilbers wurde die flammenlose Atomabsorptionsspektroskopie gewählt. Die Quecksilberanalyse wurde nach dem oxidativen Aufschluss der Muttermilchproben mit Salpetersäure unter erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck durchgeführt.

Zudem erfolgte die Messung der Quecksilberkonzentrationen in neun Säuglingsnahrungen, die mit Quecksilber-freiem Wasser zubereitet und als *Gruppe G₃* bezeichnet wurden.

Der höchste Quecksilbergehalt in den Muttermilchproben betrug 6,68 ng/ml, der niedrigste lag unter der Nachweisgrenze von 0,2 ng/ml. Der arithmetische Mittelwert lag bei 0,78 ng Hg/ml.

Die Aufteilung des Untersuchungskollektivs erfolgte in zwei Gruppen: *Gruppe G₁* (Probandinnen ohne Amalgamfüllungen) und *Gruppe G₂* (Probandinnen mit 1 bis 13 Amalgamfüllungen). Es konnte eine signifikant positive Korrelation zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen der Mütter und den Quecksilberwerten in Kolostrum und transitorischer Milch ermittelt werden. Während die Quecksilberkonzentrationen in Muttermilch von Frauen ohne Amalgamfüllungen bei 0,36 ng/ml (arithmetischer Mittelwert) lagen, konnten in den Muttermilchproben von Frauen mit 1 bis 13 Amalgamfüllungen Hg-Konzentrationen mit einem arithmetischen Mittelwert von 1,18 ng/ml bestimmt werden. Eine negative Korrelation bestand zwischen der Hg-M und dem Zeitpunkt der Probenentnahme nach der Geburt. So konnte eine Abnahme der Hg-M aller Probandinnen vom dritten (4,89 ng/ml) bis zum sechsten Tag (1,13 ng/ml) post partum beobachtet werden.

Eine signifikant positive Korrelation fand sich zwischen der Häufigkeit des Fischkonsums und den gemessenen Hg-M-Werten.

Eine statistische Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration in Muttermilch ergab sich weder in bezug auf die Art des konsumierten Fisches (Süß- bzw. Meerwasserfisch) noch auf das Lebensalter der Mütter und den Wohnort.

In den 9 Säuglingsnahrungen waren Quecksilberkonzentrationen von 0,36 bis 2,47 ng/ml nachweisbar. Der Medianwert berechnete sich zu 0,76 ng Hg/ml (arithmetischer Mittelwert: 0,9 ng Hg/ml) und lag somit in der Größenordnung des Hg-M der Probandinnen mit 1 bis 13 Amalgamfüllungen (arithmetischer Mittelwert: 1,18 ng Hg/ml).

Am zweiten und dritten Tag post partum wiesen einige Kolostrum-Proben Hg-Konzentrationen (6,68 ng/ml bzw. 4,89 ng/ml) auf, die über jenen lagen, welche in den Säuglingsnahrungen ermittelt werden konnten. Zu einem späteren Zeitpunkt lag die Quecksilberkonzentration in Muttermilch auf etwa dem gleichen Niveau oder sogar unter jener der Säuglingsnahrung.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann gezeigt werden, dass Amalgamfüllungen die Quecksilberkonzentration in der Muttermilch beeinflussen. Muttermilch und Säuglingsnahrung tragen zur Hg-Gesamtbelastung des Säuglings bei. Die nachgewiesenen, niedrigen Quecksilberkonzentrationen in diesen beiden Medien liegen jedoch in einem Bereich, in dem von keiner gesundheitlichen Gefährdung des Säuglings auszugehen ist. Dies -und - falls keine weiteren Stillhindernisse vorliegen - die diversen positiven Aspekte, die das Stillen für Mutter und Kind implizieren kann, sprechen selbst bei einer großen Anzahl von Amalgamfüllungen gegen eine Einschränkung bzw. Ablehnung der Brusternährung.

9 Literaturverzeichnis

- ref 1:** Abraham, J. E., Svare, C. W., and Frank, C. W.: The effect of dental amalgam restorations on blood mercury levels. *J. Dent. Res.* 63: 71-73 (1984).
- ref 2:** Allan, F. C, Asgar, K., and Peyton, F. A.: Microstructure of dental amalgam. *J. Dent. Res.* 44 1002 (1965).
- ref 3:** Al-Shahristani, H., Shibab, K., and al-Haddad, J. K.: Mercury in hair as an indicator of total body burden in: Conference on toxication due to alkyl-mercury-treated seed. Bagdad, Iraq, 9.-13. Sept., S. 105 (1974).
- ref 4:** Amin-Zaki, L.: Intra-uterine methylmercury poisoning in Irak. *Pediatrics* 54(5): 587-95 (1974).
- ref 5:** Asgar, K., and Reichmann, S. H.: Dental amalgam. United States Patent 38871876 (1975).
- ref 6:** Bakir, F., Rustam, H., and Tikriti, S.: Clinical and epidemiological aspects of methylmercury poisoning. *Postgrad. Med. J.* 56:1-19 (1980).
- ref 7:** Baluja, G., Hernandez, C. M., Gonzales, M. J.,and Rico, M. C.:Presence of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls and mercury in spanish human milk samples. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 28: 573-8 (1982).
- ref 8:** Barregard, L., Sallsten, G., Schutz, A., Attewell, R., Skerfving S., and Jarvholm, B.: Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure. *Arch Environ. Health* 47(3): 176 (1992).
- ref 9:** Barregard, L.: Biological monitoring of exposure to mercury vapor. *Scand. J. Work. Environ. Health* 19 suppl. 1:45-49 (1993).
- ref 10:** Barlow, S. M., Sullivan, and F. M.: Mercury and its compound (inorganic), reproductive hazards of industrial chemicals. London, England, Academic Press 386-406 (1982).
- ref 11:** Bauer, M.: Untersuchung des Quecksilbergehaltes von menschlichen Nieren, Gehirn und Knochenmark unter Berücksichtigung von Zahl und Größe der Amalgamfüllungen. *Med. Diss., Erlangen* (1989).
- ref 12:** Berlin, M., Nordberg, G., and Serenius, F.: On the site and mechanism of mercury vapor resorption in the lung. *Arch. Environ. Health* 18: 42 (1969).
- ref 13:** Berlin, M.: Mercury. in: Friberg, L., Nordberg, G. F., and Vouk, V. B. (Hrsg): Handbook on the toxicology of metals, Vol. II: Specific 378-445; 2th. ed., Elsevier, Amsterdam (1986).
- ref 14:** BfArM, 1995: Bescheid über die Änderung der Zulassungen für die Gamma-2-freien Amalgame als zahnärztliche Füllungswerkstoffe mit Wirkung vom 01. Juli 1995.
- ref 15:** Bidstrup, P. L.: Clinical symptoms of mercury poisoning in man. *Biochem. J.* 130: 59 (1972).
- ref 16:** Bolewska, J., Hansen, H. J., Holmstrup, P., Pindborg, J. J., and Stangerup, M.: Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70: 55-58 (1990).
- ref 17:** Brune, D.: Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials* 7: 163-175 (1986).
- ref 18:** Brune, D., and Evje, D. M.: Man's mercury loading from dental amalgam. *Science of the Total Environment* 44:51-63 (1985).
- ref 19:** Brunner, J. R.: Physical equilibria in milk: The lipid phase. Page 534 in *Fundamentals of dairy chemistry*. 2nd edition Webb, B. H., Johnson A. H., and Alford J. A, eds. AVI Pub. Co. Westport, CT; (1974).
- ref 20:** Bundesgesundheitsamt: bga-Informationsschrift: Amalgame in der zahnärztlichen Therapie. S. 1-16. Berlin, Deutschland (1992).
- ref 21:** Burg, R. von, and Greenwood, M. R.: Mercury. In: Merian, E. (Hrsg.): *Metals and their compounds In the environment*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1991. S. 1045-1088.
- ref 22:** Capelli, R. and Minganti, V.: The presence of mercury (total and organic) and selenium in human placenta. *The Science of the Total Environment* 48: 69-79 (1986).
- ref 23:** CDA: Council for dental materials and devices status report. High copper amalgams. *J. Canad. Dent. Ass.* 9:437 (1977).
- ref 24:** Cherian, M. G. et al.: Toxicity of mercury. *Arch. Environ. Health* 33:109 (1978).
- ref 25:** Choi, B. H., Lapham, L. W., Amin-Zaki, L., and Saleem, T.: Abnormal neuronal migration, deranged cerebral cortical organization and diffuse white matter astrocytosis of human fetal brain. A major effect of methylmercury poisoning in utero. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 37: 719 (1978).
- ref 26:** Ciba-Geigy Ltd (ed.): *Wissenschaftliche Tabellen*. Geigy, Basel, Schweiz (1977).
- ref 27:** Clarkson, T., Magos, L., and Greenwood, M.: The transport of elemental mercury into fetal tissues. *Biol. Neonate* 21: 239-244 (1972).

- ref 28:** Clarkson, T. W.: Mercury poisoning. in: Brown, S. S. (Hrsg.): Clinical chemistry and chemical toxicology of metals. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 189-200 (1977).
- ref 29:** Clarkson, T. W., and Klipper, R. W.: The metabolism of inhaled vapor in animals and man. In: Clarkson, T. W., editor. Heavy metals as environmental hazards to man. Rochester (N. Y.): Environmental Health Sciences Center Program Project, 449A - 449B.
- ref 30:** Clarkson, T. W., Magos, L., Cox, C., Greenwood, N. R., Amin-Zaki, L., Majeed, M. A., and Al-Damluji, S. F.: Tests of the efficacy of antidotes for removal of methyl mercury in human poisoning during the Iraq outbreak. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 74-83 (1981).
- ref 31:** Clarkson, T. W.: Biological monitoring of metals with special references to the early stage of the life cycle. *Sangyo Ika Daigaku Zasshi*, 9 Suppl. 50-8 (1987).
- ref 32:** Clarkson, T. W.: Mercury. *Journal of the American College of Toxicology* 8(7): 1291-1295 (1989).
- ref 33:** Clarkson, T. W., Friberg, L., Hursh, J. B., and Nylander, M.: The prediction of intake of mercury vapor from amalgams, in: Clarkson, T. W., Friberg, L., Nordberg, G. F., Sager, P. R. (Hrsg.): Biological monitoring of toxic metals. Plenum Press, New York London (1988a). S 247-264.
- ref 34:** Clarkson, T. W., Hursh, J. B., Saager, P. R., and Syversen, T. L. M.: Mercury. in: Clarkson, T. W., Friberg, L., Nordberg, G. F., Sager, P. R., (Hrsg.): Biological monitoring of toxic metals. Plenum Press, New York London 1988b. S. 199-246.
- ref 35:** Community Bureau of Reference: BCR information: The certification of the contents (mass fractions) of cadmium, copper, iron, mercury and lead in one natural sample of skim milk powder (BCR 63) and in two spiked samples of skim milk powder (BCR 150 and 151). Editors: Griepnk, B ; Colinet, E.; Gonska, H ; Muntau, H.
- ref 36:** Cordier, S., Deplan, F., Mandereau, L., and Hemon, D.: Paternal exposure to mercury and spontaneous abortions. *British Journal of Industrial Medicine* 48: 375-381 (1991).
- ref 37:** Crawford, P. R.: The story of silver amalgam (and how a Canadian changed it all !). *J. Can. Dent. Assoc.* 55(11): 887 (1989).
- ref 38:** Darvell, B. W.: Some studies on dental amalgam.,- Part 3: The constitution of amalgam and alloy. *Surface Technology* 5 487 (1977).
- ref 39:** Derand, T.: Mercury vapor from dental amalgams, an in vitro study. *Swed. Dent. Jour.* 13 169-175 (1989).
- ref 40:** Derand, T., and Johansson, B.: Corrosion of non-gamma-2-amalgams. *Scand. Jour. Dent. Res.* 91: 55-60 (1983).
- ref 41:** Doi, R., Kasamo, M., Ishkawa, M., and Shimizu, T.: Factors influencing placental transfer of methylmercury in man. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 33: 69-77 (1984).
- ref 42:** Drasch, G., Schupp, I., Riedl, G., und Günther, G.: Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentration in menschl. Organen. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 47: 490-496 (1992).
- ref 43:** Drasch, G., Schupp, I., Höf, H., Reinke, R., and Roider, G.: Mercury burden of human fetal and infant tissues. *Eur. J. Pediatr.* 153: 607-610 (1994).
- ref 44:** Drasch, G., und Roider, G.: Zahn amalgam und Schwangerschaft. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 55: 27-31 (1995).
- ref 45:** Dreyer-Jørgensen, K.: Amalgame in der Zahnheilkunde. Carl Hanser-Verlag, München, Wien, (1977).
- ref 46:** Dürr W.: Wahrscheinlichkeitsrechnung und Schließende Statistik, Studienbücher der Wirtschaft (1981).
- ref 47:** Edie, J. W., Boyer, D. B., and Chan, K. C.: Estimation of the phase distribution in dental amalgam with the electron microprobe. *J. Dent. Res.* 57 277 (1978).
- ref 48:** Ericson, A., and Källen, B.: Pregnancy outcome in women working as dentists, dental assistants or dental technicians. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 61(5): 329 (1989).
- ref 49:** Eversole, L. R., and Ringer, M.: The role of dental restorative metals in the pathogenesis of oral lichen planus. *Oral surg.* 57:383-7 (1984).
- ref 50:** Falbe, J., und Regitz, M. (Hrsg.): Römpp Chemie Lexikon. 9. Aufl., erweiterte und neubearbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1992).
- ref 51:** Fanconi, G., und Murali, G.: Die Feersche Krankheit (Akrodynie), eine seltsame Krankheit. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 78: 20 (1953).
- ref 52:** FAO/WHO joint Expert Committee: Evaluation of certain food additives and the containments mercury, lead and cadmium. WHO Technical Report Series No. 505, WHO (ed.) Geneva, Switzerland (1972).
- ref 53:** Farrel, H. M., jr., and Thomson, M. P.: Physical equilibria: Proteins. Page 442 in *Fundamentals of dairy chemistry*. 2 nd edition Webb, B. H., Johnson, A. H., Alford, J. A., eds. AVI Pub. Co. Westport, CT (1974).

- ref 54:** Feer, E.: Die Feersche Krankheit, in: Pfaundler, M., von Schloßmann, A. (Hrsg.): Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. 3, Vogel, Leipzig. 528-538 (1931).
- ref 55:** Finne, K., Göransson, K., and Winckler, L.: Oral lichen planus and contact allergy to mercury. *Int. J. Oral Surg.* 11: 236 (1982).
- ref 56:** Förstner, U., and Müller, G.: Heavy metal accumulation in river sediments: A response to the environmental pollution. *Geoform* 14: 53-61 (1973).
- ref 57:** Forsten, L.: Physical properties of dental amalgams. A study of standard and pre amalgamated zinc-containing and zinc-free amalgams uncontaminated and contaminated with moisture. *Med. Diss. Turku* 1969.
- ref 58:** Forth, W., Henschler, D., und Rummel, W. (Hrsg): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 5. Auflage: Biographisches Institut.
- ref 59:** Frykholm, K. O.: Mercury from dental amalgam. Its toxic and allergic effects and some comments on occupational hygiene. *Acta Odontol. Scand.* 15(22): 1 (1957).
- ref 60:** Fujita, M., and Takabatake, E.: Mercury levels in human maternal and neonatal blood, hair and milk. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 18: 205-9 (1977).
- ref 61:** Galster, W. A.: Mercury in alaskan eskimo mothers and infants. *Environ. Health Perspect.* 15: 135-40 (1976).
- ref 62:** Gay, D. D., Cox, R. D., and Reinhardt, J. W.: Chewing releases mercury from amalgam fillings. *Lancet*, 8123: 985 (1979).
- ref 63:** Greenwood, M. R. et al.: Blood clearance half-times in lactating and non-lactating members of a population exposed to methylmercury. *Environ. Res.* 16: 48 (1978).
- ref 64:** Gundermann, Rüden, und Sonntag: Lehrbuch der Hygiene. Gustav Fischer Verlag S. 248-249 (1991).
- ref 65:** Guthrow, C. E., Johnson, L. B., and Lawless, K. R.: Corrosion of dental amalgam and its component phases. *J. Dent. Res.* 46: 1372 (1967).
- ref 66:** Gynäkologische Praxis. Zeitschrift für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Bd 11-14 Hans Marseille Verlag GmbH München.
- ref 67:** Halbach, S.: Combined estimation of mercury species released from amalgam. *J. Dent. Res.* 74(4): 1103-1109 (1995).
- ref 68:** Halbach, S., Ballatori, N., and Clarkson, T. W.: Mercury vapor uptake and hydrogen peroxide detoxifikation in human and moused blood cells. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 96(3): 517 (1988).
- ref 69:** Hamilton, J. C., Moffa, J. P., Ellison, J. A., and Jenkins, W. A.: Marginal fracture not a predictor of longevity for two dental amalgam alloys: A ten-year study. *J. Prosthet. Dent.* 50: 200 (1983).
- ref 70:** Hammond, A. L.: Mercury in the environment: Natural and human factors. *Science* 171 788 (1971).
- ref 71:** Heintze, U., Edwardsson, S., and Derand, T.: Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci in vitro. *Scandinavian Journal of Dental Research* 91: 150-152 (1983).
- ref 72:** Hellwig, E., Klimek, J., und Attin, T.: Einführung in die Zahnerhaltung. Urban & Schwarzenberg Verl. (1995).
- ref 73:** Hoffmann-Axthelm: Lexikon der Zahnmedizin. 6. Aufl. Quintessenz-Verlags-GmbH (1995).
- ref 74:** Hollemann, A. F., und Wiberg, E.: und Wiberg, N. (Hrsg.): Lehrbuch der anorganischen Chemie. 91.-100. Aufl., de Gruyter, Berlin 1985. S. 1042-1054.
- ref 75:** Holmstrup, P.: Reaction of the oral mucosa related to silver amalgam: A review. *J. Oral Pathol. Med.* 20(1): 1-7 (1991).
- ref 76:** Holmstrup, P., Schiotz, A. W., and Westergaard, J.: Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg.* 69: 585-90 (1990).
- ref 77:** Hunter, D., Bomford, R. R., and Russel, D. S.: Poisoning by methylmercury compounds. *Q. J. Med.* 9: 193-213 (1940).
- ref 78:** Hursh, J. B., Clarkson, T. W., Cherian, M. G., Vostal, J. V., and Malie, R. V.: Clearance of mercury (¹⁹⁷Hg, ²⁰³Hg) vapor inhaled by human subjects. *Arch. Environ. Health* 31: 302 (1976).
- ref 79:** Hursh, J. B., Sichak, S. P., und Clarkson, T. W.: In vitro oxidation of mercury by blood. *Pharmacol. Toxicol.* 63: 266-73 (1988).
- ref 80:** Ilback, N. G., Sundberg, J., and Oskarson, A.: Methylmercury exposure via placenta and milk impairs natural killer (NK) cell funktion in newborn rats. *Toxicol.-lett.* 58(2): 149-158.

- ref 81:** Jahn, K. R., Hansche, C., und Zuhrt, R.: Klinisch kontrolliertes Experiment zur Sekundärkarieshäufigkeit um Amalgam-bzw. Goldgußfüllungen. *Stomatol. DDR* 39: 225-9 (1989).
- ref 82:** Janssen J.: Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows, Springer Verlag (1977).
- ref 83:** Jorgensen, K. D.: Dentale amalgamer. Kobenhavn: Odontologisk Boghandels Forlag (1976).
- ref 84:** Jukes, T. H.: Fact and fancy in nutrition and food science. *J. Am. Diet. Assoc.* 59: 203-211 (1971).
- ref 85:** Juszkiewicz, T.; Szprengier, T., and Radomanski, T.: Mercury content of human milk. *Polski Tygodnik Lekarski* 9: 365-6 (1975).
- ref 86:** Kacew, S., and Reasor, M. J.: Toxicology and the newborn. Elsevier, Amsterdam, New York and Oxford (1984).
- ref 87:** Käferstein, F. K., und Möller, J.: Schwermetalle in Säuglingsnahrungen. ZEBBS-Berichte 1/1981. Dietrich Reimer Verl., Berlin 1981.
- ref 88:** Kazantzis, G.: Role of cobalt, iron, lead, manganese, mercury, platinum, selenium, and titanium in carcinogenesis. *Environ Health Persp.* 40: 143 (1981).
- ref 89:** Kazantzis, G. and Lilly, L. J.: In: Handbook on the toxicology of metals. Vol. I. (Friberg, L.; Nordberg, G. F., Vouk, V., eds.). Elsevier, Amsterdam, 319 ff (1986).
- ref 90:** Keller/ Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 1991.
- ref 91:** Kershaw, T. G., Clarkson, T. W., and Dhahir, P. H.: The relationship between blood levels and dose of methylmercury in man. *Arch Environ Health* 35: 28 (1980).
- ref 92:** Khayat, A., and Dencker, L.: Fetal uptake and distribution of metallic mercury vapor in the mouse: influence of ethanol and aminotriazole. *Biological Research in Pregnancy* 3(1): 38-46 (1982).
- ref 93:** Klemann, D.; Weinhold, J., Strubelt, O., Pentz, R., Jungbluth, J. R., und Klink, F.: Der Einfluß von Amalgamfüllungen auf die Quecksilberkonzentrationen in Fruchtwasser und Muttermilch. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 45: 142-145 (1990).
- ref 94:** Knolle, G. et al.: Amalgam- Pro und Contra. Köln: Institut der Deutschen Zahnärzte (1990).
- ref 95:** Knörr, Knörr-Gärtner, Beller, und Laurizen: Geburtshilfe und Gynäkologie. 3. Aufl. Springer Verlag.
- ref 96:** Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1999) Stoffmonographie Quecksilber- Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). Bundesgesundhbl 42: 522-532 (1999).
- ref 97:** Komuleinen, H.: Neurotoxicity of methylmercury: Cellular and subcellular aspects. In: Bondy, S. C., Prasad, K. N. (eds.): Metal Neurotoxicity. CRC Press, Boca Raton, Florida 10: 167-182 (1988).
- ref 98:** Koos, B. J., and Longo, L. D.: Mercury toxicity in the pregnant woman, fetus and newborn infant. *Am. J. Obst. Gynaecol.* 126: 390-409 (1976).
- ref 99:** Kopp, R.: In: Zahnärztliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung, Vol.II., Werkstoffe unter klinischen Aspekten, 5th. ed. (Eichner, K. ed.). Hüthig Verl. Heidelberg (1985).
- ref 100:** Kostial, K., Kello, D., Jugo, S., Rabar, I., and Maljkovic, R.: Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ. Health Perspect.* 25: 81-86 (1978).
- ref 101:** Kostial, K., Simonovic, I., Rabar, I., and Blanusa, M.: Age and intestinal retention of mercury and cadmium in rats. *Environ. Res.* 31: 111-115 (1983).
- ref 102:** Kreisler, M.: Untersuchungen zur normalen Belastung des Menschen mit Quecksilber durch die Nahrung. Med. Diss. Erlangen (1978).
- ref 103:** Kröncke, A.: Zur Frage der Toxikologie von Quecksilber aus Amalgamfüllungen. IDZ: Amalgam- Pro und Contra. Deutscher Ärzteverlag: Köln (1988).
- ref 104:** Kuhnert, P., Kuhnert, B., and Erhard, P.: Comparison of mercury levels in maternal blood, fetal cord blood, and placental tissues. *Am. J. Obst. and Gyn.* 139(2): 209-213 (1981).
- ref 105:** Langworth, S., Kölbeck, K.-G., and Akesson, A.: Mercury exposure from dental fillings. Vol. II: Release and absorption. *Swed. Dent. J.* 12: 71-72 (1988).
- ref 106:** Larsson, K. S.: Teratological aspects of dental amalgam. *Adv. Dent. Res.* 6: 114-119 (1992).
- ref 107:** Lauwerys, R., Buchet, J. P., Roels, H., and Hubermont, G.: Placental transfer of lead, mercury, cadmium and carbon monoxide in women. I.: Comparison of the frequency distributions of the biological indices in maternal and umbilical cord blood. *Environ. Res.* 15: 278-289 (1978).
- ref 108:** Lenz, G. R., and Matrell, A. E.: Metal chelates of some sulfur-containing amino-acids. *Biochemistry* 3: 745 (1964).

- ref 109:** Letzel, H. and Vrijhoef, M. M. A.: Experimental clinical research on dental amalgam restorations. *Biomaterials* 1980, 341 (1982).
- ref 110:** Loew, D., und Schaller, K.-H.: Quecksilber in der Umwelt. *Arbeitsmedizin und Pharmakotherapie. Berichtsband der Medicenale XV., Iserlohn* 339 (1985).
- ref 111:** Lundström, J. M.: Allergy and corrosion of dental materials in patients with oral lichen planus. *Int. J. Oral Surg.* 13: 16-24 (1984).
- ref 112:** Lussi, A.: Toxikologie der Amalgame. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* 97: 1271-1279 (1987).
- ref 113:** Magos, L., Halbach, S., and Clarkson, T. W.: Role of catalase in the oxidation of mercury vapor. *Biochem. Pharmacol.* 27: 1373-7 (1975).
- ref 114:** Magos, L.: Amalgam- eine Gefahr für die Gesundheit ?. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln (1993).
- ref 115:** MAK- und BAT-Werte-Liste 1997. Deutsche Forschungsgemeinschaft; Senatskommission zur Prüfung gesundheitschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 33; Verlag Wiley-Vch.
- ref 116:** Marquardt, H., und Schäfer, S. G. (Hrsg): *Lehrbuch der Toxikologie.* BI Wissenschaftsverlag Mannheim Leipzig Wien Zürich.
- ref 117:** Marshall, S. J., and Marshall, G. W.: Sn₄(OH)₆Cl₂ and SnO corrosion products of amalgams. *J Dent. Res.* 59: 820-823 (1980).
- ref 118:** Martius H.: *Lehrbuch der Geburtshilfe einschließlich der geburtshilflichen Operationen.* Thieme Verlag (1983).
- ref 119:** Marxkors, R.: Beurteilung des elektrochemischen Verhaltens von Metallen in der Mundhöhle. in: *Amalgam- Pro und Contra* (Hrsg.: Institut der Deutschen Zahnärzte), S. 44-46. Deutscher Ärzte-Verlag Köln (1988).
- ref 120:** Moberg, L. E.: Long term corrosion studies in vitro of amalgams and casting alloys in contact. *Acta Odontol. Scand.* 43(3): 163-77 (1985).
- ref 121:** Molin, M. S., Marklund, S., Bergmann, M., and Stenman, E.: Plasma-selenium, glutathione peroxidase in erythrocytes and mercury in plasma in patients allegedly subject to oral galvanism. *Scand. J. Dent. Res.* 95(4): 328-334 (1987).
- ref 122:** *Monatsschrift Kinderheilkunde: Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde;* 140 Band. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- ref 123:** Morton, J. D.: Toxic substances in food. *J. Hum. Nutr.* 31: 53-60 (1977).
- ref 124:** Muntau, N.: *Pädiatrie: Unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs;* München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, (1994).
- ref 125:** Müller, J., and Schmidt, E. H. F.: Heavy metals in the infant diet. In: Schmidt E. H. F., Hildebrandt, A., G. (eds): *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1-12 (1983).
- ref 126:** Natusch, D. F. S., und Porter, L. J.: Proton magnetic resonance study on metal-complex formation in some sulfur-containing α -amino acids. *J. Chem. Soc. A.* 2527 (1971).
- ref 127:** Negretti de Brätter, V. E., Brätter, P., Müller, J., Hildebrandt, A. G., und Weigert, P.: Quecksilbergehalt der Brustmilch und des Blutserums von Berliner Müttern in verschiedenen Laktationssatdien. *Lab Med* 11(6): 375-393 (1992).
- ref 128:** Nilsson, B.: Mercury in dental practice: II Urinary mercury excretion in dental personnel. *Swed. Dent. J.* 10: 221-32 (1986).
- ref 129:** Nielsen-Kudsk, F.: Factors influencing the in vitro uptake of mercury vapor in blood. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 27: 161-172 (1969).
- ref 130:** Nishimura, H., Hirota, S., Tanaka, O., Ueda, M., and Uno, T.: Normal mercury level in human embryos and fetuses. *Biol. Neonate* 24: 197-205 (1974).
- ref 131:** Nylander, M., Fryberg, L., Eggleston, D., and Bjorkman, L.: Mercury accumulation in tissues from dental staff and controls in relation to exposure. *Swed. Dent. J.* 11 ISS 5 179-187.
- ref 132:** Olstadt, M. L. Holland, R. I., and Wandel, N.: Correlation between amalgam restorations and mercury concentrations in urine. *J. Dent. Res.* 66: 1179-1182 (1987).
- ref 133:** Ott, K. H., Loh, F., Kröncke, A.: Schaller, K. H. Valentin, H.; und Weltle, D.: Zur Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 44(7): 551-554 (1984).
- ref 134:** *Pädiatrische Praxis; Zeitschrift für die Kinder - und Jugendmedizin.* 30: 633 (1984).
- ref 135:** *Patienteninformation über zahnärztliche Füllungsmaterialien; Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie; Ludwig-Maximilians-Universität München, Dez. 1997.*

- ref 136:** Patterson, J. E., Weissberg, B. G., and Dennison, P. J.: Mercury in human breath from dental amalgams. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 34: 459-68 (1985).
- ref 137:** Perkin-Elmer (Hrsg.): Bedienungsanleitung, ASS mit MHS 20 Amalgamzusatz. Bodenseewerke Perkin-Elmer & Co GmbH, Überlingen 1981, 1989.
- ref 138:** Pitkin, R. M., Bahns, J. A., and Filer, J. jr. et al.: Mercury in human maternal and cord blood, placenta and milk. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 151(3): 565-7, Mar. 1976.
- ref 139:** Pixberg, H. U., Geipel, K., und Nuic, M.: Nuklearmedizinische Diagnostik von Nierenschädigungen bei Gestosen. *Med. Klin.* 66(9): 265-7, 19. Februar 1971.
- ref 140:** Popescu, H., Negru, L. and Lancranjan, I.: Chromosome aberrations induced by occupational exposure to mercury. *Arch. Environ. Health* 34: 461-3 (1979).
- ref 141:** Pschyrembel: *Klin. Wörterbuch*. 256. Aufl. Walter de Gruyter-Verlag Berlin, New York (1990).
- ref 142:** Reinhardt, J. W., Boyer, D. B., Svare, C. W., Frank, C. W., Cox, R. D. and Gay, D. D.: Exhaled mercury following removal and insertion of amalgam restorations. *J. Prosthet. Dent.* 49: 652-6 (1983).
- ref 143:** Restaurationsmaterialien in der Zahnheilkunde. Konsenspapier des Bundesministeriums für Gesundheit, des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte, der Bundeszahnärztekammer, der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung, der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (1. Juli 1997).
- ref 144:** Rieth, P.: Amalgamfüllung Anno Domini 1528. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 35: 443-449 (1980).
- ref 145:** Roh, J. K., Bradley, R. L., Richardson, T., and Weckel, K. G.: Distribution and removal of added mercury in milk. *J. of Dairy Science.* 58(12) (1975).
- ref 146:** Rowland, I. R., Grasso, P., and Davies, M. J.: *Experientia* 31: 1064 (1975).
- ref 147:** Saager, R.: Quecksilber. In: *Metallic Rawmaterials Dictionary*. Bank von Tobel, Zürich, 99-102 (1984).
- ref 148:** Scanlon, J.: Human fetal hazards from environmental pollution with certain non-essential trace elements. *Clin. Pediatr. (Phila)* 11(3): 135-41 (1972).
- ref 149:** Schiele, R.: Zur Frage der Toxikologie von Quecksilber aus Amalgamfüllungen. IDZ: Amalgam- Pro und Contra. Deutscher Ärzteverlag: Köln (1988).
- ref 150:** Schulte, F. J., und Sprange, J.: *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Fischer Verlag New York (1988).
- ref 151:** Schümann et al.: Zur toxikologischen Beurteilung der Schwermetallgehalte (Cd, Hg, Pb) in Säuglings- und Kleinkindernahrung. *Zeitung für Ernährungswissenschaft* 29: 54-73 (1990).
- ref 152:** Seidl, M.: Fortbildung; Amalgam-Alternativen. Genehmigter, verkürzter Nachdruck aus *test*, Juli 1995, S. 94. *Der Allgemeinarzt* 11: 1211-1212 (1995).
- ref 153:** Shinkawa, J.: Mercury in raw umbilical cord: Comparative study of mercury content in maternal blood, placenta, umbilical cord and umbilical cord blood. *Acta. Obstet. Gynaecol. Jpn.* 21: 185-91 (1974).
- ref 154:** Socialstyrelsens Expertgrupp: Kvicksilver/Amalgam Hälsorisker. Modin Tryck. Stockholm (1987).
- ref 155:** SPSS Inc.: *SPSS Base 7.5 for Windows, User's Guide*, 1977 (Version 7.5).
- ref 156:** SPSS Inc.: *SPSS Base 7.5 Applications Guide*, 1977 (Version 7.5).
- ref 157:** Stadler, P.: Dental malgam: Exposure to mercury. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 29(4): 164-167 (1991).
- ref 158:** Steffek, A. J., Clayton, R., Siew, C., and Verrusio, A. C.: Effects of elemental mercury vapor exposure on pregnant sprague. dawley rats (abstract) *J. Dent. Res.* 66:239 (1987).
- ref 159:** Sternowsky, H. J., Wessolowsky, R., Friedrich, D., und von Schuckmann, S.: Schwermetalle in der Muttermilch. *der kinderarzt* 21(8): 1143-1150 (1990).
- ref 160:** Strubelt, O., Schiele, R., und Estler, C. J.: Zur Frage der Embryotoxizität von Quecksilber aus Amalgamfüllungen. *Zahnärztl. Mitteil.* 78: 641-646 (1988).
- ref 161:** Svare, C. W.: The effects of dental amalgams on mercury levels in expired air. *J. Dent. Res.* 68: 1668-1671 (1981).
- ref 162:** Takeuchi, T.: *Neuropathology of minimata disease in Kumamoto: Especially at the chronic stage in: Neurotoxicology Vol. 1*, Raven Press, New York 235 (1977).
- ref 163:** Thieme, R., Schramel, P., Klose, B.-J., und Waidl, E.: Spurenelemente in der menschlichen Plazenta. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 35(5):349-353 (1975).
- ref 164:** Thieme, R., Schramel, P., und Kurz, E.: Die Spurenelementkonzentration der menschlichen Plazenta in stark kontaminierter Umwelt. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 37(9): 756-761 (1977).

- ref 165:** Toropava, V. .F., and Arizov, Y. M.: Polarographic studies of the stability of complexes of mercury with certain amino acids. *J. Inorg. Chem.* 11: 288 (1966).
- ref 166:** Trinkwasserverordnung (1986) Bundesgesetzblatt I., 760.
- ref 167:** Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie: 4., neubearbeitete und erweiterte Aufl. Bd. 19. Verlag Chemie-Weinheim; Deerfield Beach, Florida; Basel.
- ref 168:** Vimy, M. J., and Lorscheider, F. L.: Intra-oral air mercury released from dental amalgam. *J. Dent. Res.* 64: 1069-1071 (1985a).
- ref 169:** Vimy, M. J., and Lorscheider, F. L.: Serial measurements of intra-oral air mercury: estimation of daily dose from dental amalgam. *J. Dent. Res.* 64: 1072-1075.
- ref 170:** Vimy, M. J., Luft, A. J., and Lorscheider, F. L.: Estimation of mercury body burden from dental amalgam: Computer simulation of a metabolic compartmental model. *J. Dent. Res.* 65(12): 1415-1419 (1986).
- ref 171:** Vimy, M., Hooper, D., King, W., and Lorscheider, F.: Mercury from maternal „silver“ tooth fillings in sheep and human breast milk. *Biol. Trace Elem. Res.* 56: 143-152 (1997).
- ref 172:** Voigt, R.: Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf. 7. überarbeitete Auflage, Ullstein/Mosby-Verlag.
- ref 173:** Warkany, J., and Hubbars, D. M.: Mercury in the urine of children with acrodynie. *Lancet I*: 829-830 (1948).
- ref 174:** Watanabe, T., Shimada, T., and Endoa, A.: Effects of mercury compounds on ovulation and meiotic chromosomes in female golden hamsters. *Teratology.* 25: 381-4 (1982).
- ref 175:** Weinhold, J.: Der Einfluß von Amalgamfüllungen auf den Quecksilbergehalt der Muttermilch. Med. Diss. Lübeck, 1992.
- ref 176:** Webb, J. L.: Enzymes and inhibitors. Vol. II. Academic Press, New York (1966).
- ref 177:** Weber H.: Einführung in die Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik für Ingenieure, Teubner Studienskripten (1992).
- ref 178:** Welz, B.: Atomabsorptionsspektrometrie, 3. Aufl., 1983, Verl. Chemie, Weinsheim, Bergstraße.
- ref 179:** Westöö, G.: Methylmercury compounds in foodstuffs, *Var. Foeda* 25:122 (1973).
- ref 180:** WHO: Environmental Health Criteria I. Mercury, p. 28. World Health Organization, Geneva (1976).
- ref 181:** WHO: Environmental Health Criteria II. Methylmercury. WHO, Geneva (1990).
- ref 182:** WHO: World Health Organization (Hrsg). Environmental Health Criteria 118: Inorganic mercury. WHO Geneva (1991).
- ref 183:** Wichmann, Schlipköter, und Fülgraf (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Bd 1; 5. Erg. Lfg: 10/94.
- ref 184:** Wimmer, J.: Untersuchung über die Wanderung und Auswaschung von Quecksilber im Boden. *Bodenkultur.* 25: 369-379 (1974).
- ref 185:** Wolff, M. S.: Occupationally derived chemicals in breast milk. *American Journal of Industrial medicine* 4: 259-281 (1983).
- ref 186:** Yoshida, Yamamura and Sakoh: Distribution of mercury in guinea pig offspring after in utero exposure to mercury during late gestation. *Archives of Toxikology* 58: 225-228 (1986).
- ref 187:** Yoshida, M., Satoh, H., Aoyama, H., Kojima, S., and Yamamura, Y.: Distribution of mercury in neonatal guinea pigs after exposure to mercury vapor. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 43: 697-704 (1989).
- ref 188:** Zander, H. A.: Effect of silicate cement and amalgam on the gingiva. *JADA* 1957: 11-5. App. Gr. Effect of silicate, amalgam and cast gold on the gingiva. *Prosthet. Dent.* 522-532 (1961).
- ref 189:** ZEBS: Zentrale Erfassungs- und Bewertungsstelle für Umweltchemikalien. Richtwerte für Schadstoffe in Lebensmitteln. *Bundesgesundheitsblatt* 34: 226-227 (1991). *Zeitschrift für Ernährungswissenschaft* 29: 54-73 (1990).

10 Abkürzungen und Symbole

α	Signifikanzzahl
AAS	A tom a bsorptions s pektroskopie
ADA	A merican D ental A ssociation
Akute Toxizität	Durch kurzzeitige Schadstoffaufnahme verursachte, meist schnell einsetzende Gesundheitsschädigung.
Amalgam	Anzahl der Amalgamfüllungen der Probandinnen
BAT	B iologischer A rbeitsstoff- T oleranz- W ert. Ist die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoffmetaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird. In der Regel wird eine Arbeitsstoffbelastung von maximal acht Stunden täglich und 40 Stunden wöchentlich zugrunde gelegt“ (Deutsche Forschungsgemeinschaft; MAK- und BAT-Werte-Liste 1997). Die BAT-Werte geben die höchstzulässige interne Belastung mit einem Arbeitsstoff oder dessen Metaboliten an, bei der eine gesundheitsschädliche Gefährdung des Arbeitnehmers nicht zu befürchten ist.
BCR	C ommunity B ureau of R eference
BfArM	B undesamt für A rzneimittel und M edizinprodukte
BGA	B undes g esundheits a mt
chronische Toxizität	durch Schadstoffaufnahme über längere Zeit verursachte, meist langsam einsetzende Gesundheitsschädigung
DGE	D eutsche G esellschaft für E rnährung
DNA	engl.: D esoxiribonucleid A cid, Desoxiribonukleinsäure. DNA bildet bei den meisten Lebewesen das genetische Material.
entfernt	Jahr der Entfernung der Amalgamfüllungen Jahreszahl: Amalgamfüllungen wurden im Jahr x entfernt 0: keine Amalgamfüllungen vorhanden
FAO	engl.: F ood and A griculture O rganization of the United Nations ,Welt-Ernährungs -und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen
fischart	Art des konsumierten Fisches - <i>fluss</i> : Süßwasserfisch - <i>meer</i> : Meeresfisch - <i>unbek</i> : unbekannt
fischkon	0,5: Fischkonsum einmal in zwei Monaten 1: Fischkonsum einmal pro Monat 2: Fischkonsum zweimal pro Monat 4: Fischkonsum viermal pro Monat
HA	H ypo a llergen; Milchnahrungen mit dieser Bezeichnung sind antigenreduziert
HBM	H uman B io m onitoring; spielt bei Bewertungsfragen in der Umweltmedizin und für die Beurteilung der korporalen Schadstoffbelastung der Be-

völkerung sowie von Personengruppen und Einzelpersonen eine wesentliche Rolle. Human-Biomonitoring-Werte werden von der Kommission „Human Biomonitoring“ auf der Grundlage von Stoffmonographien (Vorkommen, Verwendung und Verbreitung in der Umwelt, Aufnahmepfad und Toxikokinetik, Hinweise auf Einflussfaktoren, interne Belastung und gesundheitliche Bedeutung) abgeleitet und begründet (Kommission „Human Biomonitoring“, 1999).

HDL	engl.: H igh- D ensity L ipoproteine, Lipoproteine hoher Dichte, welche zu 50% aus Proteinen und zu ca. 50% aus Lipiden bestehen.	
Hg	Chemisches Symbol für Quecksilber	
Hg-M	Quecksilberkonzentration in der Muttermilch	[µg/l]
hgarb	Quecksilberbelastung am Arbeitsplatz	
hg2-hg7	Quecksilberkonzentration in der Muttermilch am 2. bis 7. Tag post partum Fehlende Einträge weisen auf nicht durchgeführte Entnahmen von Muttermilchproben hin	[µg/l]
IDF	engl.: I nternational D airy F ederation, Internationaler Molkerei-Verbund	
i.d.Tr.	i n d er T rockenmasse	
IgA	I mmunglobuline der Klasse A ; Bedeutung: Antikörper, die Viren und Toxine neutralisieren bzw. Bakterien und andere partikuläre Antigene agglutinieren; ist von besonderer Bedeutung für die immunologische Abwehr an Schleimhautoberflächen, vor allem als sog. <i>sekretorisches IgA</i> .	
IgG	I mmunglobuline der Klasse G ; können als einzige Klasse der Ig die Plazenta passieren und sind daher von besonderer Bedeutung für den postnatalen Infektionsschutz während der ersten Lebensmonate	
LD ₅₀	L etaldosis; Dosis, bei der innerhalb eines Zeitraums bei 50% der Individuen der Tod eintritt.	
LDL	engl.: L ow D ensity L ipoproteins, Lipoproteine geringer Dichte. LDL sind die Hauptvehikel für die Anlieferung von Cholesterinestern an extrahepatische Zellen.	
M	M uttermilch	
MAK	M aximale A rbeitsplatz- K onzentration. Ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich achtstündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden (in Vierschichtbetrieben 42 Stunden je Woche im Durchschnitt von vier aufeinanderfolgenden Wochen) im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt“ (MAK-und BAT-Werte-Liste 1997).	
MHS	engl.: M ercury- H ydrid- S ystem, Quecksilber-Hydrid-System	
LOAEL	engl.: L owest O bserved A dverse E ffect L evel ist die niedrigste Gefahrstoffdosis, bei der die adversen Effekte noch zu beobachten sind	
n	Stichprobenumfang	
NOEL	engl.: N o O bserved E ffect L evel. Der NOEL-Wert ist eine tierexperimentell festgelegte Dosis oder Konzentration, bei der kein schädigender	

Effekt mehr nachweisbar ist; dient, unter Benutzung eines Sicherheitsfaktors (meist 10 oder 100), zur Festlegung einer tolerierbaren Exposition für den Menschen, wenn keine direkten Daten für den Menschen verfügbar sind. Mit Hilfe des NOEL läßt sich die **Annehmbare Tages-Dosis** (ATD, engl.: ADI, **A**ceptable **D**aily **I**ntake) abschätzen..

ort	Wohnort der Probandin: <i>urban, land</i>
PTWI	engl.: P rovisional T olerable W eekly I ntake, vorläufige tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge
RNA	engl.: R ibonucleic A cid, Ribonukleinsäure
s	Standardabweichung einer Stichprobe
TrinkwV	Trinkwasserverordnung Diese Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittelbetriebe wurde auf der Basis des Bundesseuchengesetzes und des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes erlassen. Sie schreibt die mikrobiologischen, physikalischen, physikalisch-chemischen und chemischen Anforderungen an Trinkwasser vor.
WHO	engl.: W orld H ealth O rganization, Weltgesundheitsorganisation
WHO-Wert	Dieser Wert ist auf die besonders hohe Toxizität von Methylquecksilber abgestellt, welches die weit überwiegende Quecksilberform in Lebensmitteln ist. Er wurde von den japanischen Opfern der "Minimata-Krankheit" mit einem Sicherheitsfaktor 10 abgeleitet. Der WHO-Wert ist freigesetzt worden als "vorläufig duldbare wöchentliche Zufuhr" bei lebenslanger Belastung zum Schutz der Allgemeinbevölkerung.
\bar{x}	Arithmetisches Mittel der Stichprobe
ZEBS	Z entrale E rfassungs- und B ewertungsstelle für Umweltchemikalien des Bundesgesundheitsamtes
ZNS	Z entralnervensystem

11 Lebenslauf

Silvia Beatrix Kees-Aigner

Geboren:	09.10.1969 in München als Tochter von Anneliese und Waldemar Aigner
1976 - 1980	Grundschule in München
1980 - 1984	Städtisches Werner-von-Siemens-Gymnasium, München
1984 - 1990	Edith-Stein-Gymnasium der Dominikanerinnen, München
6/1990	Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife
8/1990 - 10/1991	Ausbildung zum Sanitätsoffiziersanwärter an der Akademie des Sanitäts- und Gesundheitswesens der Bundeswehr, München
1995	Beendigung der Laufbahn zum Sanitätsoffizier
11/1991 - 3/1999	Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
3/2000	Approbation als Zahnärztin
seit 4/2000	Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in freier Praxis
ab 1993	Doktorandin bei Prof. Dr. G. Drasch am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München