

Quecksilber-Expositionsgrenzwerte

(Hg⁰ elementar; Quecksilber)

CAS 7439-97-6

1. Zusammenfassung

Die Exposition gegenüber elementarem Quecksilber wirkt sich schädlich auf verschiedene Organsysteme aus. Die Auswirkungen eines akuten hohen inhalativen Expositionsniveaus treten zuerst als Dysfunktion der Lungen auf, eventuell gefolgt von Atemversagen, das zum Tode führen kann. Bei niedrigerer Exposition sind die Nieren und das Gehirn, insbesondere das in der Entwicklung befindliche Gehirn, die empfindlicheren Ziele. Auch kurzzeitige Quecksilberdampfexposition während der Schwangerschaft kann zu bleibenden neurobehavioralen Schäden der Nachkommenschaft führen - Auswirkungen, auf denen der akute Expositionsgrenzwert (EGW) basiert. Auch chronische niedrige Expositionsniveaus wirken sich nachteilig auf das Zentralnervensystem aus und äußern sich in motorischen Defiziten (Tremor, schwankender Gang, verminderte Leistung), Stimmungsschwankungen (Reizbarkeit, Nervosität), schlechter Konzentration, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, zitteriger Sprache, unscharfem Sehen, Parästhesie und verminderter Nervenleitung. Ebenso sind die Nieren- und kardiovaskulären Funktionen bei Langzeitexposition beeinträchtigt. Die vorliegenden Expositionsgrenzwerte konzentrieren sich auf inhalative Expositionen. Es existiert eine große Auswahl an Literatur über Methylquecksilbervergiftungen und die Toxikologie von auf oralem Weg aufgenommenem Quecksilber. Letztere kann zu einem großen Teil in der Dokumentation der OEHHA über "Public Health Goal for Drinking Water" (öffentliche Ziele zum Trinkwasser) (OEHHA 1999) nachgelesen werden.

1.1 Expositionsgrenzwert für akute Quecksilberexposition

Expositionsgrenze	0,6 µg Hg/m³ (0,07 ppb Hg⁰)
kritische(r) Effekt(e)	ZNS-Störungen bei Nachkommen
Gefahrenindex-Ziel(e)	Nervensystem

1.2 Expositionsgrenzwert für 8-stündige Quecksilberexposition

Expositionsgrenze	0,06 µg Hg/m³ (0,007 ppb Hg⁰)
kritische(r) Effekt(e)	Störung der neurobehavioralen Funktionen beim Menschen
Gefahrenindex-Ziel(e)	Nervensystem

1.3 Expositionsgrenze für chronische Quecksilberexposition

Expositionsgrenze	0,03 µg Hg/m³ (0,004 ppb Hg⁰)
kritische(r) Effekt(e)	Störung der neurobehavioralen Funktionen beim Menschen
Gefahrenindex-Ziel(e)	Nervensystem

2. Physische & chemische Eigenschaften - elementares Quecksilber

<i>Beschreibung</i>	silbrig-weiß, schwer, beweglich, geruchlos, Flüssigmetall
<i>chemische Formel</i>	Hg ⁰
<i>Molekulargewicht</i>	200,59 g/mol
<i>Dichte</i>	13,53 g/cm ³ @ 25° C
<i>Siedepunkte</i>	356,73° C
<i>Schmelzpunkt</i>	-38,7° C
<i>Dampfdruck</i>	2 x 10 ⁻³ mm Hg @ 25° C
<i>Löslichkeit</i>	löslich in Salpetersäure, teilweise in Lipiden und bis zu 0,28 µmol in Wasser @ 25° C
<i>Geruchsschwellenkonzentration</i>	geruchlos
<i>Umrechnungsfaktor</i>	1 ppm in Luft = 8,34 mg/m ³ @ 25° C

3. Vorkommen und wichtigste Verwendungen

Quecksilber und quecksilberhaltige Verbindungen werden für verschiedenste Anwendungen verwendet. Thermometer, Barometer und Thermostate nutzen die temperatur-abhängige räumliche Ausdehnung des Quecksilbers über eine große Temperaturbandbreite. Es findet Verwendung in Quecksilberdampf- und Fluoreszenzlampen, als Katalysator für die Oxidation organischer Verbindungen, bei der Extraktion von Gold und Silber aus Erzen und als Kathode bei der Elektrolyse. Darüber hinaus wird es in der Papier und Zellstoffherstellung, als Bestandteil in Batterien, für Amalgam in der Zahnmedizin und bei der Herstellung von Schaltanlagen wie Oszillatoren, bei der Produktion von Chlor und Natronlauge, als Schmierstoff und als Laborreagenz verwendet. In geringerem Maße wird es für die Getreidebegasung, in Arzneimitteln, Agrochemikalien und als Konservierungsmittel (ACGIH, 1986) verwendet.

Die jährlichen im California Toxics Inventory aufgeführten Quecksilberemissionen für den Staat Kalifornien durch mobile, stationäre und natürliche Quellen wurden für 2004 auf 18 Tonnen (CARB, 2005a) geschätzt. Die Umgebungswerte für Quecksilber in diesem Staat betragen im Jahr 2002 1,7 ng/m³ (CARB, 2005b). In metallischer Form ausgeschiedenes Quecksilber oxidiert in der Atmosphäre langsam in ionisches Quecksilber I und Quecksilber II, welche viel leichter in Wasser löslich sind. Diese Formen lösen sich in Regentropfen auf und lagern sich so auf dem Land und im Wasser ab. Ein erheblicher Teil dieser Niederschläge gelangt in das Sediment von Flüssen oder sonstigen Gewässern, wo es in Methylquecksilber umgewandelt wird und sich in Fischen ansammelt. Daher kann die Exposition des Menschen gegenüber Quecksilber in der Luft sowohl direkt über die Inhalation erfolgen als auch indirekt über Nahrung, die belasteten Fisch enthält. Für die Einschätzung des Expositionsgrenzwerts konzentrieren wir uns jedoch auf Studien zur inhalative Exposition von Quecksilber.

4. Stoffwechsel/ Toxikokinetik

Die inhalative Exposition gegenüber Quecksilber besteht in der Regel aus der Exposition gegenüber Dämpfen der elementaren Form. Verbrennungsprozesse können jedoch auch Quecksilbersalze (Chloride und Oxide) abgeben. Auch gegenüber diesen Formen kommt

inhalative Exposition vor. Die Exposition gegenüber anorganischen Formen von Quecksilber, den Quecksilbersalzen I und II, kann auch auf oralem Wege erfolgen. Allerdings ist die Absorption über den Verdauungstrakt viel weniger wirksam (2 - 38 %) als über die Lungen (70 - 80 %) (ATSDR, 1999). Zum Schutz vor oraler Exposition gegenüber anorganischem Quecksilber im Trinkwasser hat das OEHHA (1999) ein öffentliches Gesundheitsziel (PHG) von 0,0012 mg/l (1,2 ppb) als Expositionsgrenzwert aufgestellt, der bei täglichem Wasserkonsum kein nennenswertes Gesundheitsrisiko für den Einzelnen darstellt. Der Unterschied zwischen den im vorliegenden Dokument angegebenen PHG- und EGW-Werten spiegelt teilweise die auf die verschiedenen Expositionspfade zurückzuführenden Unterschiede in der Toxikokinetik wider. Auf Studien an Menschen und experimentelle Tierstudien gestützte Modelle für die inhalative Exposition gegenüber Quecksilberdampf deuten an, dass sich etwa 80 % des inhalierten Quecksilbers im Atemtrakt ablagert, wovon etwa 70 % schnell, also mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Minute, vom Blutkreislauf aufgenommen werden. Der Rest wird langsamer mit einer Halbwertszeit von 8 Stunden bis zu 5 Tagen (Leggett et al., 2001) aufgenommen. Die Absorption wird erheblich verringert, wenn das Einatmen nur durch den Mund erfolgt (Teisinger and Fiserova-Bergerova, 1965). Es ist nicht klar, ob diese direkte Aufnahme von Quecksilber mit den Nasenwegen in Zusammenhang steht, aber es ist bekannt, dass Quecksilber über die Riechnerven direkt zum Gehirn transportiert wird (Tjalve and Henriksson, 1999). Im Blut kann das elementare Quecksilber (Hg⁰) durch Katalase und Peroxidase in die giftigeren anorganischen Formen oxidieren. Die Zellmembranen und die Blut-Gehirn-Schranke sind leicht permeabel für Hg⁰, allerdings viel weniger für die anorganischen Formen. Hg⁰-Reste im Blut können in Targetzellen eindringen und intrazellulär in Quecksilber II oxidiert werden, wodurch es wirksam in den Zellen gefangen wird. Die biologische Halbwertszeit von Quecksilber im menschlichen Kopf soll 21 Tage betragen und 64 Tage in der Niere (Hursh et al., 1976). Quecksilber wird über den Urin, den Kot und die ausgeatmete Luft ausgeschieden.

Die Toxizität des Quecksilbers wird über verschiedene Mechanismen wirksam, die hauptsächlich auf die hohe Affinität des Quecksilber II-Ions gegenüber Sulfhydrylgruppen zurückzuführen sind. Durch die Verbindung mit nichtprotein-Sulfhydrylen wie Glutathion und N-Acetylcystein verändert Quecksilber den intrazellulären Thiol-Status und fördert damit den oxidativen Stress und die Lipidperoxidation. Quecksilber tritt in Wechselwirkung mit der mitochondrialen Elektronentransportkette, was zu erhöhten H₂O₂-Konzentrationen führt. Damit einher gehen eine Erschöpfung des mitochondrialen Glutathions, eine Depolarisation der inneren Mitochondrienmembran und eine erhöhte Anfälligkeit der Mitochondrienmembran für Peroxidation. Dadurch wird die Funktion der Mitochondrien behindert und der oxidative Stress erhöht (Lund et al., 1993). Abgesehen von der prooxidativen Wirkung des Quecksilbers unterbricht die Bindung des Quecksilbers durch sulfhydryl-haltige Proteine unzählige wichtige Zellfunktionen wie die Mikrotubulus-Polymerisation (Yole et al., 2007), die DNA-Transkription (Rodgers et al., 2001), die Glutaminsynthese (Allen et al., 2001) und die Kalzium-Homöostase (Yole et al., 2007). Diese Effekte können zur Zelldysfunktion und zum Tod führen, ein Wirkung, die auf Grund der Fähigkeit des Quecksilbers, Autoimmunantworten zu fördern, verschärft wird (Rowley and Monestier, 2005). Tatsächlich wird ein Großteil der mit Quecksilber-Expositionen in Zusammenhang stehenden Nierenpathologie bei genetisch vorbelasteten Personen den Auto-Antikörpern von Nierenproteinen zugeschrieben (Hua et al., 1993). Die Unterbrechung zellulärer Prozesse während der Entwicklung kann zu ernsten und dauerhaften Schäden führen. Dies gilt insbesondere für die Phase des Wachstums und der Organisation des Zentralnervensystems, da diese entscheidend von der Zellteilung und der neuronalen Migration abhängt. Diese Prozesse sind wiederum abhängig von der Mikrotubulus-Polymerisation, die sowohl vom Quecksilberion als auch vom Methylquecksilber wirksam gehemmt wird.

5. Akute Toxizität von Quecksilber

5.1 Akute Toxizität für Erwachsene

Im Falle einer akuten Vergiftung durch Inhalation ist der Atemtrakt das erste betroffene Organsystem (Levin et al., 1988). Eine akute Exposition gegenüber Hg^0 kann innerhalb von 24 Stunden Kurzatmigkeit und einen sich rasch verschlechternden Verlauf zur Folge haben, der aufgrund von Atemstillstand zum Tode führen kann (Kanluen and Gottlieb, 1991; Asano et al., 2000). In einem Fallbericht beobachteten Kanluen und Gottlieb (1991) vier Personen eines Privathaushaltes, in dem Silber aus Zahnamalgam mit einer unbekanntem Menge Hg^0 ausgeschmolzen wurde. Alle Personen starben 9 - 23 Tage nach der Exposition an Atemnot, obwohl sie mit Dimercaprol, einem Quecksilber-Chelator behandelt wurden. Die Autopsie ergab eine akute Lungenverletzung, die durch eine nekrotisierende Bronchiolitis mit Ödem, Emphysem und Vernichtung der Alveolarräume mit erheblicher Interstitialfibrose gekennzeichnet war. Die Quecksilberkonzentrationen, der die einzelnen Personen ausgesetzt waren, so wie die Dauer der Exposition sind nicht bekannt.

Auswirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) wie Tremor oder erhöhte Reizbarkeit sind gelegentlich in Fällen zufälliger akuter Exposition zu beobachten (Netterstrom et al., 1996). Dauerhafte Auswirkungen durch eine einzige Exposition gegenüber Hg^0 wurden bei 6 männlichen Arbeitern gemeldet, die für einen Zeitraum von mehreren Stunden einer geschätzten Konzentration von 44 mg Hg/m^3 ausgesetzt waren (McFarland and Reigel, 1978). Zu den dauerhaften ZNS-Schäden zählte Nervosität, Reizbarkeit, Antriebslosigkeit sowie Verlust des Sexualtriebs für mehrere Jahre. In allen Fällen bestand mehrere Jahre lang Kurzatmigkeit. Bei 15 Personen führte die akute inhalative Exposition gegenüber Hg^0 -Dämpfen durch zerbrochene Thermometer zu allgemeinen Hautausschlägen (Nakayama et al., 1983). Dosis und Dauer der Exposition wurden nicht geschätzt.

Eine ähnliche Symptomatik wurde von Sexton et al. (1978) nach dem Auslaufen von 100 - 300 ml elementarem Quecksilber in zwei Wohnmobilen gemeldet, wodurch 11 Menschen dem Quecksilberdampf ein oder zwei Monate lang ausgesetzt waren. Nach einer Exposition von ein bis zwei Wochen berichteten die dem Dampf am intensivsten ausgesetzten Bewohner, drei weibliche Teenager, über den Ausbruch von Anorexie, einen schmerzhaften Mund, Bauchkrämpfe, leichte Diarrhö, Zahnfleischbluten, gereizte Augen, Schlaflosigkeit, Konzentrationsprobleme und allgemeine Unruhe. Vor der Einweisung der Mädchen ins Krankenhaus bemerkten deren Lehrer Veränderungen der schulischen Leistungen, der Handschrift und der Persönlichkeit. Bei den übrigen acht exponierten Bewohnern wurden daraufhin ähnliche Symptome, einschließlich Intentionstremor, beobachtet. Hautausschläge unterschiedlicher Schweregrade waren bei fünf Bewohnern zu verzeichnen. Die Quecksilberkonzentration im Blut variierte von 183 bis 620 ng/ml (normal sind $< 5 \text{ ng/ml}$). Der höchste gemessene Quecksilbergehalt in der Luft in einem der evakuierten und versiegelten Wohnmobile betrug fünf Monate nach dem ersten Auslaufen $1,0 \text{ mg/m}^3$. Neurologische Untersuchungen zwei und vier Monate nach Beendigung der Exposition ergaben bei acht Bewohnern ein normales Ergebnis. Nach vier Monaten wiesen zwei der intensiv exponierten Mädchen immer noch neurologische Abnormalitäten auf, die sich in Schwierigkeiten beim Abschreiben einfacher Diagramme und abnormalen Elektroenzephalogrammen äußerten.

Die akuten Effekte der inhalativen Exposition gegenüber Quecksilber können mit einer gleichzeitigen Aufnahme von Methylquecksilber über die Nahrung verbunden sein. Die Anwendung der Amalgamation bei der Gewinnung von Gold im Amazonasbecken hat zu lokal erhöhten Quecksilberwerten sowohl in Innenräumen als auch in Goldgeschäften ($250 - 40.600 \text{ ng/m}^3$) sowie in der städtischen Umgebungsluft geführt ($20 - 5.800 \text{ ng/m}^3$) (Hacon et al., 1995), wodurch sich die Gelegenheiten für akute und Langzeit-Expositionen erhöht haben. Gleichzeitig

haben die Goldgewinnungsarbeiten zu Quecksilber-Verunreinigungen der Wasserwege geführt, was mit einer Erhöhung des Methylquecksilbergehalts in der Ernährung durch den Verzehr von belastetem Fisch einherging (Cordier et al., 1998). Negative neurologische und otologische Auswirkungen wurden sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern in dieser Umgebung mit erhöhten Quecksilberwerten im Blut in Zusammenhang gebracht (Counter et al., 1998).

Prädisponierende Bedingungen für Quecksilber-Toxizität

Medizinisch: Personen mit Störungen des Nervensystems oder Nierenerkrankungen können einem erhöhten Quecksilber-Toxizitätsrisiko unterliegen. Gegenüber Quecksilber schon sensibilisierte Menschen (Lerch and Bircher, 2004) sowie für Quecksilber-induzierte Überempfindlichkeit genetisch prädispositionierte Personen (Warfvinge et al., 1995) haben ein höheres Risiko. Im Wachstum befindliche Organismen (Föten und Kleinkinder) sind besonders anfällig für die Neurotoxizität von Quecksilber (USEPA, 1997).

Sonstige: Menschen, die erhebliche Mengen von Fisch aus Gegenden verzehren, für die auf Grund von Quecksilberverseuchung Empfehlungen für die tägliche Nahrungsaufnahme mit Fisch abgegeben wurden, sind gegebenenfalls auf Grund der schon bestehenden Belastungen im Körper anfälliger für die chronische Toxizität von Quecksilber in der Luft.

5.2 Akute Toxizität für Kleinkinder und Kinder

Daten über die toxischen Auswirkungen akuter Expositionen von Kindern gegenüber Hg^0 sind größtenteils auf Fallberichte beschränkt, die nur wenig oder keine Informationen über den Expositionsgrad enthalten. Bei Kindern, die große Mengen an toxischen Hg^0 -Dämpfen inhalieren, sind Fehlfunktionen der Lunge der wichtigste Sterblichkeitsgrund. Zum Beispiel zeigte die Autopsie eines 4 Monate alten Kindes, das nach einer Hg^0 -Dampf-Exposition starb, Lungen- und allgemein Ödeme, eine Degeneration der Niere, Ventrikeldilatation und ein gräuliches nekrotisches Erscheinungsbild der Darmschleimhaut (Campbell, 1948). In einer weiteren Fallstudie wurden von Matthes et al. (1958) nach dem Tod von drei Kindern im Alter von 4, 20 und 30 Monaten auf Grund einer Hg^0 -Dampf-Exposition zu Hause schwere interstitielle Pneumonie, Erosion des Bronchialepithels, Membranläsionen der Alveolen und der Alveolargänge sowie erheblich erhöhte Hg-Werte in Nieren und Leber dokumentiert. Bei Kindern, die Dämpfen von im Haus ausgelaufenem elementarem Quecksilber ausgesetzt waren, wurde von Störungen des ZNS, einschließlich Reizbarkeit, Schlafstörungen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Ataxie und Kopfschmerzen berichtet (Florentine and Sanfilippo, 1991).

5.3 Akute Toxizität für Versuchstiere

Wie auch beim Menschen ist die akute inhalative Exposition von Versuchstieren gegenüber hohen Quecksilber-Konzentrationen mit pulmonaler Toxizität verbunden. Es wurden jedoch auch die Auswirkungen nach kurzfristiger inhalativer Exposition im Hinblick auf Neurotoxizität, insbesondere auf die neurobehavioralen Effekte, und die Ablagerung und Verteilung des Quecksilbers im Nervensystem sowie pathologische Veränderungen verschiedener Organe untersucht.

Pathologische Veränderungen des Lungengewebes, die vergleichbar mit den beim Menschen gefundenen Veränderungen sind, (Ödem, Fibrose und Nekrose des Alveolarepithels und der Hyalinmembran) wurden von Livardjani et al. (1991) in Ratten beobachtet, die 1 Stunde lang einer Konzentration von 26 mg (3.1 ppm) Hg/m^3 bzw. 2 Stunden lang einer Konzentration von 27 mg (3,2 ppm) ausgesetzt waren. Die Lungenpathologie und Mortalität sind abhängig von der Dosis. In den 15 Tagen nach der 1-stündigen Exposition wurde keine Mortalität beobachtet,

wohingegen 50 % der Mortalität und der schweren Läsionen innerhalb der ersten 5 Tage nach der 2-stündigen Exposition zu verzeichnen waren.

In einer Studie über die Auswirkungen der Quecksilber-Inhalation auf die Lunge und die mögliche Rolle von Metallothionein (MT) setzte Yoshida et al. (1999) sowohl MT-Null als auch Wildtyp-Mäuse 3 Tage lang je vier Stunden einer Quecksilberdampfkonzentration von 6,6 - 7,5 mg/m³ (0,79 - 0,90 ppm) aus. Die Untersuchung der Lungen 24 Stunden nach der Exposition ließ eine schwere Kongestion, Atelektase (unvollständige Ausdehnung der Lunge) und eine schwache Blutung der Alveolen bei den MT-Null-Mäusen, einhergehend mit einer Sterblichkeit von 60 %, erkennen. Bei den Wildtyp-Mäusen waren diese Auswirkungen auf die Lunge viel weniger stark, die Lungen-MT-Expression war merklich erhöht und es wurde keine Letalität beobachtet. Das Quecksilber war an die MT in den Lungen der Wildtyp-Mäuse gebunden, nicht jedoch der MT-Null-Mäuse. MT scheint also die Auswirkungen einer Quecksilber-Inhalation zu mildern.

Die neurobehavioralen Erscheinungen bei den Nachkommen von Mäusen, deren Mütter während der Schwangerschaft Quecksilberdämpfen ausgesetzt waren, lassen auf eine Schädigung der motorischen Steuerung und des Lernzentrums schließen. In der Studie, auf die sich die akuten Grenzwertableitungen stützen, haben Danielsson et al. (1993) schwangere Ratten (12 pro Gruppe) durch Inhalation 1 Stunde/Tag (0,07 mg/kg/T) einer Hg⁰-Dampfkonzentration von 1,8 mg/m³ (0,22 ppm) bzw. 3 Stunden/Tag (0,2 mg/kg/T) der Trächtigkeitstage 11 - 14 und 17 - 20 ausgesetzt. Diese Dosis wurde gewählt, um eine Toxizität der Mutter zu vermeiden. Prüfungen der motorischen Aktivität (Fortbewegung, Aufrichten, Aufrichtzeit, Gesamtaktivitäten) der Nachkommen im Alter von 3 Monaten machen erhebliche Dosis-abhängige Defizite im Vergleich zu den Kontrollgruppen (p < 0,01) deutlich. Als sie im Alter von 14 Monaten nochmals getestet wurden, bestand die im Alter von 3 Monaten festgestellte Hypoaktivität nicht mehr; an ihre Stelle war in der Gruppe mit der 0,2 mg/kg/T-Dosis eine erhebliche Hyperaktivität getreten (Tabelle 5.3.1).

TABELLE 5.3.2 AUSWIRKUNGEN VON PRÄNATALEM METALLISCHEM QUECKSILBER AUF DIE MOTORISCHE AKTIVITÄT

Aktivität	Tag	3 Monate			14 Monate		
		Kontrollgr. (SEM)	0,07 mg/kg/T	0,2 mg/kg/T	Kontrollgr. (SEM)	0,07 mg/kg/T	0,2 mg/kg/T
Fortbewegung	1	2785 (135)	2141 (104)*	2212 (135)*	1862 (119)	1289 (167)	1767 (127)
	2	2069 (127)	1432 (119)*	1385 (143)*	1194 (111)	1218 (104)	1512 (119)
	3	1719 (175)	1663 (191)	1090 (135)*	1162 (111)	915 (135)	1369 (119)
Aufrichten	1	404 (25)	321 (25)*	338 (25)*	204 (22)	143 (20)	210 (27)
	2	312 (29)	190 (20) *	161 (25)*	87 (22)	110 (28)	123 (22)
	3	247 (29)	238 (18)	157 (32)*	84 (18)	98 (25)	106 (18)
Aufrichtzeit	1	431 (19)	243 (20)*	232 (22)*	159 (21)	78 (24)	167 (26)
	2	269 (21)	138 (23)*	160 (24)*	66 (19)	99 (24)	114 (23)
	3	212 (21)	179 (23)	138 (21)*	87 (17)	76 (22)	138 (24)
Gesamtaktivität	1	4854 (271)	3836 (318)*	3979 (302)*	3565 (302)	2435 (223)*	3151 (271)
	2	3804 (223)	2737 (239)*	2817 (350)*	2308 (255)	2324 (302)	3151 (334)*
	3	3183 (318)	3183 (350)	2132 (318)*	2228 (255)	2069 (271)	2546 (2711)

*p < 0,01 Daten geschätzt von Danielsson et al. (1993) Abbildung 1.

Bei den gegenüber 0,2 mg/kg/T exponierten im Alter von 15 Monaten getesteten Ratten (p < 0,05) (Tabelle 5.3.2), nicht aber bei den Ratten mit niedrigerer Exposition, wurden erhebliche Lerndefizite (Leistung im Schwimmlabyrinth) festgestellt. Die Quecksilberkonzentrationen im

Gehirn der 0,2 mg/kg/T-Dosis-Gruppe (0,012 mg/kg) waren 2,5 Mal höher als in der 0,07 mg/kg/T-Dosis-Gruppe (0,005 mg/kg) und 12 Mal höher als in der Kontrollgruppe (0,001 mg/kg).

TABELLE 5.3.3 PRÄNATALES METALLISCHES QUECKSILBER UND LERNDEFIZITE

Morris Labyrinth	Tag	7 Monate			15 Monate		
		Kontrolle	0,07	0,2	Kontrolle	0,07	0,2
			mg/kg/T	mg/kg/T		mg/kg/T	mg/kg/T
	1	53	48	46	42	40	29
	2	30	41	26	29	21	13*

*p < 0,01 Daten geschätzt von Danielsson et al. (1993) Abbildung 3.

Diese Daten weisen auf schädliche Auswirkungen durch Quecksilber-Exposition auf das im Wachstum befindliche Gehirn hin, es ist jedoch nicht klar, bei welchen Konzentrationen im Nervengewebe sich erstmals Auswirkungen zeigen.

Um die Quecksilber-Ablagerung in den Neuronen bei niedriger Exposition zu bewerten, setzten Pamphlett und Coote (1998) weibliche BALB/c Mäuse 2 - 20 Stunden lang einer Quecksilberdampfkonzentration von 25 µg/m³ (0,003 ppm) bzw. 5 - 240 Minuten lang einer Konzentration von 500 µg/m³ (0,06 ppm) aus. Bei 25 µg/m³ wurde Quecksilber erstmals in den Perikarya verstreuter großer motorischer Neuronen im Cornu anterius ventriculi lateralis (oder Vorderhorn) des Rückenmarks nach einer Exposition von 12 Stunden festgestellt. Das Expositionsniveau für 16 und 20 Stunden führte zu einer Markierung der meisten großen Neuronen in diesem Bereich. Im Vergleich dazu wurde Quecksilber nach einer Exposition von nur 2 Stunden im Nierentubulusepithel festgestellt. Mäuse, die länger als 6 Wochen überlebten, wiesen kein Quecksilber im Nierenepithel auf, während das Quecksilber in den Motoneuronen des Hirnstamms bis zu 30 Wochen bestehen blieb. Bei der höheren Dosis von 500 µg/m³ war die Quecksilber-Kennzeichnung der motorischen Neuronen schon nach 30 Minuten festzustellen. Die Dosis, die bei diesen Experimenten zur Aufnahme des Quecksilbers in den Motoneuronen der Mäuse führte, ist vergleichbar mit der Dosis, der Arbeiter im Laufe einiger Stunden in Beschäftigungen ausgesetzt sind, bei denen Quecksilber verwendet wird. Während die toxikologische Signifikanz der beobachteten Quecksilber-Kennzeichnung in diesen Mäusen nicht angesprochen wurde, deckt sich die Anhäufung des Quecksilbers in den Motoneuronen mit den oben berichteten behavioralen Veränderungen.

Die Auswirkungen einer kurzzeitigen hohen Quecksilber-Exposition sind nicht auf das Lungen- und Nervengewebe beschränkt. Bei 2 Kaninchen, die 4 Stunden lang einer Konzentration von 29,7 mg Hg/m³ (3,6 ppm) (Ashe et al., 1953) ausgesetzt wurden, wurde eine schwere Zelldegeneration und Nekrose in den Nieren, dem Gehirn, Dickdarm und Herzgewebe beobachtet. Die Exposition von Kaninchen gegenüber 31,3 mg Hg/m³ (3,8 ppm) für 1 Stunde führte zu milden (unspezifizierten) pathologischen Veränderungen, jedoch nicht zur Nekrose in Gehirn und Niere. Herz- und Lungengewebe wies dagegen milde pathologische Veränderungen auf (Ashe et al., 1953). Eine erhöhte Expositionsdauer (6 Stunden/Tag 5 Tage lang) war bei dieser Konzentration tödlich.

6. Chronische Toxizität von Quecksilber

6.1 Chronische Toxizität für Erwachsene

Dieser Abschnitt liefert eine kurze Zusammenfassung über die Toxizität von Quecksilber und legt besonderes Augenmerk auf Studien über die inhalative Exposition, die für die Entwicklung des 8-Stunden und des chronischen Expositionsgrenzwerts nützlich sind. Für weitere Informationen über Messungen der Toxizität bei oraler Exposition wird der Leser auf OEHHA (1999) verwiesen. Die Auswirkungen der chronischen Exposition von Quecksilberdämpfen sind schon seit Jahrhunderten bekannt und treten verstärkt im Zentralnervensystem auf. Zu den toxischen Wirkungen gehören Tremor (mild oder schwer), schwankender Gang, Reizbarkeit, schlechte Konzentration, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, zitterige Sprache, unscharfes Sehen, verminderte Leistung, Parästhesie und verminderte Nervenleitung (Smith et al., 1970; Langolf et al., 1978; Fawer et al., 1983; Piikivi et al., 1984; Albers et al., 1988; Kishi et al., 1993). Störungen des motorischen Systems können durch Beendigung der Exposition teilweise rückgängig gemacht werden, Gedächtnisprobleme können jedoch bleibend sein (Kishi et al., 1993). Studien haben bei Arbeitern, die einer Quecksilberdampfkonzentration von $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,003 ppm) ausgesetzt waren, Auswirkungen wie Tremor und Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten aufgezeigt (Piikivi et al., 1984; Piikivi and Hanninen, 1989; Piikivi and Toulonen, 1989) (siehe Erläuterung unten).

Auch die Nieren sind ein empfindliches Zielorgan für Quecksilber-Toxizität. Auswirkungen wie Proteinurie, proximale tubuläre und glomeruläre Veränderungen, Albuminurie, Glomerulosklerose und erhöhte N-acetyl- β -Glucosaminidasewerte im Urin wurden bei Arbeitern festgestellt, die einer Quecksilberdampfkonzentration von etwa $25 - 60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,003 - 0,007 ppm) ausgesetzt waren (Roels et al., 1982; Bernard et al., 1987; Barregard et al., 1988; Piikivi and Ruukonen, 1989).

Chronische Expositionen gegenüber Quecksilberdämpfen haben außerdem zu kardiovaskulären Störungen wie erhöhter Herzfrequenz und erhöhtem Blutdruck (Piikivi, 1989; Fagala and Wigg, 1992; Taueg et al., 1992) sowie zu Leukozytose und Neutrophilie geführt (Fagala and Wigg, 1992).

In einer Reihe weiterer Studien mit ähnlichem Expositionsniveau wurden negative psychologische und neurologische Auswirkungen bei exponierten Personen im Vergleich zu nicht exponierten Personen festgestellt. Fawer et al. (1983) haben den Intentionstremor bei 26 Arbeitern (Durchschnittsalter 44 Jahre), die geringen Konzentrationen von Quecksilberdampf ausgesetzt waren, mit Hilfe eines am dritten Mittelhandknochen der rechten Hand befestigten Bewegungsmessers gemessen. Die Männer arbeiteten entweder in einer Chloralkalifabrik ($n = 12$), bei einem Leuchtstoffröhrenhersteller ($n = 7$) oder in der Acetaldehyd-Produktion ($n = 7$). Fünfundzwanzig Vergleichspersonen kamen aus verschiedenen Teilen der gleichen Fabriken und waren beruflich dem Quecksilber nicht ausgesetzt. Die durchschnittliche anhand personenbezogener Luftproben gemessene Exposition betrug $0,026 \text{ mg}/\text{m}^3$ (0,003 ppm) und die durchschnittliche Expositionsdauer betrug 15 Jahre. Die Messungen des Intentionstremors waren bei den exponierten Arbeitern signifikant höher als bei den Vergleichspersonen ($p = 0,011$). Wenn die durchschnittliche Exposition als LOAEL angenommen und um die Ventilationsrate der beruflichen Umgebung und die Arbeitswoche bereinigt wird, liegt die Ergebnis-LOAEL bei $0,009 \text{ mg}/\text{m}^3$ (0,001 ppm).

Piikivi und Tolonen (1989) untersuchten die Auswirkungen von Langzeitexpositionen gegenüber Quecksilberdampf in Elektroenzephalogrammen (EEGs) von 41 Chloralkali-Arbeitern, die im Vergleich zu 41 entsprechenden Kontrollpersonen durchschnittlich 15,6 Jahre exponiert waren. Die EEGs wurden sowohl qualitativ als auch quantitativ untersucht. Bei der qualitativen Analyse

wurden die EEGs optisch anhand einer Klassifikation von normal und abnormal interpretiert, die sich nach einer zuvor erstellten Skala richtet, der zufolge fokale, generalisierte und paroxysmale Störungen in vier Klassen eingeteilt werden (normal, leicht, mittel oder schwer gestört).

Exponierte Arbeiter, deren Quecksilberwerte im Blut 11,6 µg/l betragen, neigen zu zahlreicheren EEG-Auffälligkeiten und die Gehirntätigkeit war signifikant niedriger als bei den Vergleichspersonen ($p < 0,001$). Die Auffälligkeiten zeigten sich insbesondere im Parietalkortex, jedoch nicht im vorderen Kortex. Die Autoren verwendeten einen von Roels et al. (1989) berechneten Umrechnungsfaktor, um aus den Quecksilberwerten im Blut von 12 µg/l in einen Luftwert von 25 µg/m³ (0,003 ppm) zu extrapolieren.

In einer weiteren Studie von Piikivi (1989) wurden subjektive und objektive Symptome für autonome Dysfunktionen bei den gleichen oben beschriebenen 41 Chloralkali-Arbeitern untersucht. Die exponierten Arbeiter hatten mittlere Blutwerte von 11,6 µg/l, die einem zeitgewichteten Expositions-Mittelwert (TWA) von 25 µg Hg/m³ in Luft entsprechen (Roels et al., 1987). Die Pulsfrequenz der Arbeiter wurde getestet bei normalem und tiefem Einatmen, mit dem Valsalva Manöver, bei Vertikalbeugung und im Hinblick auf die Blutdruckantwort beim Stehen und bei isometrischer Arbeit. Der einzige signifikante Unterschied bei den subjektiven Symptomen war eine höhere Anzahl an Berichten über Herzklopfen bei den exponierten Arbeitern. Die objektiven Tests ergaben eine höhere Anzahl an Pulsfrequenzvariationen bei 30 µg Hg/m³ (0,006 ppm; extrapoliert aus Blutwerten nach den Methoden von Roels et al. (1987)), was kennzeichnend für autonome Reflex-Dysfunktionen ist.

Piikivi und Hanninen (1989) untersuchten subjektive Symptome und psychologisches Verhalten anhand einer computergestützten Testbatterie bei 60 Chloralkali-Arbeitern, die durchschnittlich 13,7 Jahre einer Quecksilberdampfkonzentration von 25 µg/m³ ausgesetzt waren. Zu den anhand von Fragebögen ausgewerteten subjektiven Symptomen gehörten die Häufigkeit oder Intensität von Gedächtnisstörungen, Konzentrationsproblemen, Schlafstörungen und Handtremoren. Zusätzlich wurde eine Stimmungsskala verwendet, um Anspannung, Depression, Wut, Müdigkeit und Verwirrung zu bewerten. Der psychomotorische Test beinhaltete Finger Tapping, Augen-Hand-Koordination, Symbol-Zahlen-Einsatztest, Formenvergleich und ein Test zur kontinuierlichen Leistung. Gedächtnis- und Lerneffekte wurden anhand von Tests zum assoziativen Lernen, assoziativen Gedächtnis, Formengedächtnis und Lernen serieller Ziffern durchgeführt. Eine statistisch signifikante Steigerung der subjektiven Symptome in Bezug auf Schlaf- und Gedächtnisstörungen wurde bei den exponierten Arbeitern festgestellt ($p < 0,001$), ebenso wie erhöhte Wut, Müdigkeit und Verwirrung ($p < 0,01$). Mit Ausnahme einer schlechteren Augen-Hand-Koordination traten bei den objektive Messungen des Gedächtnisses, des Lernens oder der motorischen Fähigkeiten keine Unterschiede auf ($p < 0,001$).

Ngim et al. (1992) bewertete das neurobehaviorale Verhalten in einer Querschnittsstudie mit 98 einer TWA-Konzentration von 14 µg Hg/m³ (im Bereich von 0,7 bis 42 µg/m³) ausgesetzten Zahnärzten, im Vergleich zu 54 Vergleichspersonen ohne Vorgeschichte einer beruflich bedingten Quecksilber-Exposition. Die exponierten Zahnärzte wurden in Bezug auf das Alter, den Fischkonsum und die Anzahl der Amalgamfüllungen mit der Kontrollgruppe abgeglichen. Die Konzentrationen in der Luft wurden von persönlichen Probenmessgeräten während der typischen Arbeitszeiten (8 - 10 Stunden/Tag) gemessen und in ein TWA umgerechnet. Außerdem wurden Blutproben entnommen (durchschnittlich 9,8 µg/l). Die durchschnittliche Konzentration in der Luft wurde auf 23 µg Hg/m³ geschätzt, wenn die Methoden von Roels et al. (1987) angewendet wurden. Die durchschnittliche Dauer dieser Zahnarzt-Studie betrug nur 5,5 Jahre und war damit kürzer als die oben genannten Studien. Die Leistung der Zahnärzte war bei einer Reihe von neurobehavioralen Tests schlechter als die der Kontrollgruppe; gemessen wurden die motorische Geschwindigkeit (Finger Tapping), visuelles Erfassen, visuomotorische Koordination und Konzentration, visuelles Gedächtnis und visuomotorische Koordinationsgeschwindigkeit ($p <$

0,05). Diese neurobehavioralen Veränderungen entsprechen der allgemein bei chronischer Quecksilber-Toxizität beobachteten zentralen und peripheren Neurotoxizität.

Liang et al. (1993) untersuchten Arbeiter in einer Leuchtstoffröhrenfabrik mit einem computergestützten neurobehavioralen Bewertungssystem und einem Stimmungsbestandsprofil. Die Kohorte bestand aus 88 Personen (19 weiblich und 69 männlich), die mindestens 2 Jahre vor der Studie exponiert waren. Die Exposition wurde mit Probennehmern überwacht und reichte von 8 bis 85 $\mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ an den verschiedenen Arbeitsstätten. Das durchschnittliche Expositionsniveau wurde auf 33 $\mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ geschätzt und die durchschnittliche Expositionsdauer auf 15,8 Jahre. Die exponierte Kohorte zeigte beim Finger Tapping, Kopfrechnen, Erfassen zweistelliger Zahlen, Switching Attention (Aufmerksamkeit bei Aufgabenwechsel) und der visuellen Reaktionszeit ($p < 0,05 - 0,01$) eine signifikant schlechtere Leistung als die Vergleichsgruppe. Die Auswirkungen auf die Leistung blieb auch nach der Kontrolle des chronologischen Alters als Confounder bestehen.

6.2 Chronische Toxizität für Kleinkinder und Kinder

Eine Reihe von Fallstudien weisen darauf hin, dass die Langzeitexposition gegenüber Hg^0 bei Kindern mit schwerem arteriellem Hochdruck, Akrodynie, Anfällen, Tachycardie, Beklemmungen, Reizbarkeit und allgemeinem Unwohlsein verbunden ist (Sexton et al., 1978; Torres et al., 2000). Diese Symptome decken sich mit der Tatsache, dass das Gehirn und die Nieren die Hauptzielorgane für Hg^0 sind. Bei Methylquecksilber (MeHg) hingegen ist das Gehirn das toxikologisch am meisten relevante Organ. Umfangreiche Literatur unterstützt die Verbindung zwischen chronischer MeHg-Exposition und neurologischen und Entwicklungsdefiziten bei Kindern (Choi, 1989; Harada, 1995; Grandjean et al., 1999). Im Gegensatz zu anorganischem Quecksilber durchdringen sowohl Hg^0 als auch MeHg leicht die Zellmembranen, die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta (Ask et al., 2002). Sowohl die intrazelluläre Oxidation von Hg^0 als auch die langsamere Demethylierung von MeHg führen zum Quecksilberion, das die zellulären Makromoleküle bindet, wodurch jenes in der Zelle gefangen wird und zur Toxizität beiträgt, die mit der Exposition gegenüber den jeweiligen Formen verbunden ist. Auch wenn die vollständigen Mechanismen für die Toxizität dieser beiden Quecksilberformen noch nicht hinreichend bekannt sind und wahrscheinlich nicht identisch sind, gibt es wichtige Gemeinsamkeiten. Methylquecksilber und das aus Hg^0 gebildete Quecksilberion binden sich eifrig an die Proteinsulphydryle und können Enzyme inaktivieren. Auch Unterbrechungen der Proteinsynthese wurden nach Exposition gegenüber entweder Hg^0 oder MeHg berichtet, obwohl erstere der leistungsfähigere Inhibitor ist (NAS, 2000). Die in erwachsenen Ratten nach *in utero*-Exposition gegenüber Hg^0 , MeHg oder beiden beobachteten neurotoxischen Auswirkungen sollen mit dem die Wirkung von Hg^0 verstärkenden MeHg vergleichbar sein (Fredriksson et al., 1996). Angesichts der hohen Suszeptibilität von Kindern gegenüber MeHg und den augenscheinlichen Ähnlichkeiten der Mechanismen von Hg^0 wird davon ausgegangen, dass Kinder auch der Hg^0 -Toxizität gegenüber anfälliger sind.

Es gibt genügend tatsächliche Beweise über Vergiftungsfälle von Menschen dahingehend, dass die Quecksilber-Exposition *in utero* und nach der Geburt zu Entwicklungs-Neurotoxizität führt (McKeown-Eyssen et al., 1983; Grandjean et al., 1994; Harada, 1995; Grandjean et al., 1997). Daher sind Kleinkinder und Kinder eine für Gesundheitsschäden durch Quecksilber-Exposition anfällige Teilpopulation. Diese Auswirkungen können in verschiedene allgemeine Kategorien eingeteilt werden: 1) Auswirkungen auf den neurologischen Status (Castoldi et al., 2001); 2) Alter, in dem wichtige Entwicklungsschritte erreicht werden (Marsh et al., 1979); 3) Entwicklung des Kleinkinds und Vorschulkinds (Kjellstrom et al., 1986; Kjellstrom et al., 1989); 4) kindliche Entwicklung (Alter 6 und höher) (Grandjean et al., 1997); und 5) Auswirkungen auf die neurophysiologische oder sinnliche Wahrnehmung (Murata et al., 1999). Diese sowie andere Studien werden von der U.S. EPA (2000) und der NAS (2000) eingehend geprüft.

Während MeHg und elementares Quecksilber die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke leicht überwinden, gilt dies nicht für das Quecksilberion (Hg^{+2}). Allerdings konzentrieren sich die Quecksilberformen in Föten und Neugeborenen mehr im Hirn, weil die Blut-Hirn-Schranke noch unvollständig ausgebildet ist. Methylquecksilber und elementares Quecksilber sind lipophil und verteilen sich im ganzen Körper. In Erwachsenen sammeln sich die verschiedenen Quecksilberformen eher in der Niere an. Bei Neugeborenen konzentrieren sich die Quecksilberformen jedoch nicht in den Nieren, sondern sind breit auf andere Gewebe verteilt (NAS, 2000). Es ist möglich, dass die vermehrte Verbreitung von Quecksilberformen im Gehirn von Föten und Neugeborenen für einen Teil der Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber Quecksilber während dieser Entwicklungsperioden verantwortlich ist. Die Empfindlichkeit des fötalen Gehirns könnte jedoch auch auf den hohen Anteil an Teilungs- und Differenzierungszellen während der neuronalen Entwicklung in der fetalen und neonatalen Periode zurückzuführen sein. Diese Teilungszellen könnten der schädlichen Wirkung der Quecksilberproteinkomplexe gegenüber empfindlicher sein. Darüber hinaus ist die Neuroentwicklung eine "Einbahnstraße". Eine Störung auf diesem Weg kann zu dauerhaften Schäden führen. Methylquecksilber kann überdies das relative Niveau der Schilddrüsenhormone, dem der Fötus ausgesetzt ist und von dem die normale Neuroentwicklung abhängt, ändern.

Zusätzlich zur prenatalen und postnatalen Exposition durch die Nahrung können Neugeborene weiterer postnataler Exposition gegenüber Quecksilberformen und MeHg in der Muttermilch ausgesetzt sein (Drexler and Schaller, 1998; Sundberg et al., 1999). Tierdaten lassen darauf schließen, dass neugeborene Ratten einen höheren Anteil an aufgenommenem organischem Quecksilber aufweisen als ausgewachsene Ratten und damit höhere Konzentrationen im Hirn vorhanden sind (Kostial et al., 1978). Schulkinder können zufällig elementarem Quecksilber exponiert sein, das selten zu sehen und eine willkommene Abwechslung ist (George et al., 1996; Lowry et al., 1999). Jüngere Kinder können auch exponiert sein, wenn elementares Quecksilber auf den Boden oder auf Teppiche verschüttet wird, wo sie aktiver sind.

6.3 Chronische Toxizität für Versuchstiere

Studien über die Auswirkungen von Quecksilber in Versuchstieren verwenden meist Quecksilberspiegel, die diejenigen übersteigen, denen Menschen meist ausgesetzt sind, wodurch ihre Modellfunktion für die Langzeitwirkung bei niedrigem Expositionsniveau begrenzt ist. Um dieses Problem anzugehen und die Rolle des Metallothionein (MT) bei der Abmilderung der Auswirkungen von Quecksilber zu untersuchen, exponierte Yoshida et al. (2004) Wildtyp- und MT-Null-Mäuse 8 Std./Tag 23 Wochen lang gegenüber Quecksilberdampf mit einer Konzentration von $0,06 \text{ mg/m}^3$ ($0,007 \text{ ppm}$). Neurobehaviorale Auswirkungen bei Tests im freien Gelände und passiven Vermeidungstests wurden bei 12 und 23 Wochen bewertet und der Quecksilbergehalt im Gehirn wurde bestimmt. Der Quecksilbergehalt im Gehirn der Mäuse betrug $0,66$ und $0,97 \text{ }\mu\text{g/g}$ Gewebe jeweils für MT-Null und Wildtypmäuse. Zum Vergleich zitieren die Autoren Quecksilbergehalt im menschlichen Gehirn von $0,3 \text{ }\mu\text{g/g}$ bei Zahnarztpersonal bis zu $33 \text{ }\mu\text{g/g}$ bei pensionierten Bergarbeitern. Quecksilber-exponierte Mäuse wiesen eine verbesserte motorische Aktivität auf, die für beide Stämme bei 12 Wochen ($p < 0,01$) und für die MT-Null-Mäuse bei 23 Wochen ($p < 0,05$) statistisch signifikant waren. In einer Lernaufgabe (passive Vermeidung eines elektrischen Schlags) traten nach einer Exposition von 12 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und einer der Mausstämmen auf. Nach einer Exposition von 23 Wochen jedoch zeigten die MT-Null-Mäuse, nicht aber die Wildtypmäuse, eine signifikant geringere Vermeidung als die Kontrollgruppe ($p < 0,05$) was auf ein beeinträchtigtes Langzeitgedächtnis schließen lässt. Diese Daten weisen darauf hin, dass Langzeit-Quecksilberexpositionen, die zu einem Quecksilbergehalt im Gehirn führen, der mit dem bei beruflich exponierten Menschen festgestellten Gehalt vergleichbar ist, Veränderungen des Neuroverhaltens verursachen - eine Wirkung, die durch niedrige MT-Spiegel verschärft wird. Zum Vergleich berichten Fawer et al (1983) über einen höheren Intentionstremor bei Arbeitern,

die durchschnittlich 15 Jahre lang einer Konzentration von 0,003 ppm ausgesetzt waren (Abschnitt 6.1).

Es gibt eine große Anzahl von Arbeiten, die die neurotoxischen Auswirkungen der MeHg-Exposition an im Mutterleib exponierten Tieren beschreiben. Ein Vergleich zwischen Quecksilberdampf und MeHg, getrennt und gemeinsam, wurde mit Ratten durchgeführt. Fredriksson et al. (1996) exponierten trächtige Ratten MeHg (2 mg/kg/T während dem 6. - 9. Tag der Trächtigkeit) über eine Magensonde und metallischem Quecksilberdampf (Hg^0) durch Inhalation ($1,8 \text{ mg/m}^3$ (0,22 ppm) 1,5 h pro Tag von Tag 14 - 19 der Trächtigkeit), oder beides. Die Kontrollgruppe erhielt für jede der beiden Behandlungen die kombinierte Trägersubstanz. Die Inhalationsdosis betrug etwa $0,1 \text{ mg Hg}^0/\text{kg}/\text{Tag}$. Bei den Gruppen wurden weder bei klinischen Beobachtungen noch bei Entwicklungsmarkern vor der Entwöhnung beobachtet. Im Alter von 4 - 5 Monaten durchgeführte Tests der Verhaltensfunktionen beinhalteten spontane motorische Aktivität, räumliches Lernen in einem Runden Bad und Lernen im Labyrinth für Futter als Belohnung. Die Nachkommen von Hg^0 -exponierten Muttertieren wiesen bei allen drei Messungen der motorischen Aktivitäten: Fortbewegung, Aufrichten, Gesamtaktivitäten, eine Hyperaktivität auf. Diese Wirkung wurde bei den Tieren der MeHg- + Hg^0 -Gruppe verstärkt. Im Vergleich zu den Kontroll- oder zu den MeHg-Gruppen im Schwimmlabyrinthtest brauchten die Ratten der MeHg- + Hg^0 - und der Hg^0 -Gruppen länger, um eine eingetauchte Plattform zu erreichen, deren Position sie am vorhergehenden Tag gelernt hatten. In ähnlicher Weise kam Herumlaufen und Aufrichten im Aktivitätstest vor dem Lernversuch im abgeschlossenen sternförmigen Radial Arm Maze bei den MeHg + Hg^0 und Hg^0 -Gruppen häufiger vor. Während des Lernversuchs wiesen diese gleichen Tiere längere Wartezeiten auf und machten mehr Fehler beim Auffinden der Futterbelohnung. Allgemein deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die pränatale Exposition gegenüber Hg^0 zu Veränderungen sowohl des spontanen als auch des gelernten Verhaltens führt, was wiederum auf ein Defizit der adaptiven Funktionen hinweist. In diesen Experimenten wurde nicht beobachtet, dass die Exposition gegenüber MeHg diese Funktionen änderte, sondern dass sie die Auswirkungen von Hg^0 eher verstärkte.

Die Ähnlichkeiten der Auswirkungen von MeHg und Hg^0 lassen auf ähnliche Ziele im Gehirn schließen, was tatsächlich der Fall zu sein scheint. Trächtige Totenkopffäffchen wurden ab der fünften bis siebten Trächtigkeitswoche und allgemein bis zur 18. und 23. Trächtigkeitswoche 4 bis 7 Stunden pro Tag Quecksilberdampf ($0,5$ oder 1 mg/m^3 (0,06 oder 0,12 ppm)) ausgesetzt (Warfvinge, 2000). Im mütterlichen Gehirn wurde eine höhere Quecksilberkonzentration ($0,80 - 2,58 \text{ } \mu\text{g/g}$ Gewebe) als im Gehirn der Nachkommen ($0,20 - 0,70 \text{ } \mu\text{g/g}$) gefunden, jedoch mit einer ähnlichen zerebellaren Verteilung. In dieser Studie wurde Quecksilber hauptsächlich in den Purkinje-Zellen und den Bergmannschen Gliazellen gefunden, was mit der nach einer MeHg-Exposition festgestellten Verteilung vergleichbar ist. Die in diesen und weiteren Studien betroffenen Zellkerne sind Teil des motorischen Systems.

In Ratten, die Quecksilberdampf 6 Std./Tag bei $\sim 1 \text{ mg/m}^3$ (0,12 ppm), 3 Tage/Woche für die Dauer von 5 Wochen (niedrige Dosis) und 24 Std./Tag 6 Tage/Woche für die Dauer von 5 Wochen (hohe Dosis) exponierte wurden, wurde ein von der Expositionsdauer abhängiger Verlust von Purkinje-Zellen und eine Vermehrung der Bergmannschen Gliazellen beobachtet (Hua et al., 1995). Während sich Quecksilber in höherem Maße in den Nieren als im Gehirn einlagerte, stieg der Quecksilbergehalt in den Nieren durch niedrige bis hohe Dosen lediglich um 17 % (90 bis $105 \text{ } \mu\text{g/g}$ Gewebe) an, der Quecksilbergehalt im Gehirn jedoch um 608 % ($0,71$ bis $5,03 \text{ } \mu\text{g/g}$). Diese neuropathologischen Veränderungen wurden bei den gleichen Quecksilber-Dosen beobachtet, wie bei der Gruppe, bei der zuvor Autoimmunerkrankungen in der Niere beobachtet wurden (Hua et al., 1993). Wegen seiner besseren Fähigkeit, das Metall zu konzentrieren, ist das Gehirn zumindest zu einem gewissen Teil ein anfälligeres Ziel für Quecksilber-Toxizität.

7. Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Berufsbedingte Quecksilberdampf-Exposition wurde in einer Reihe von epidemiologischen Studien mit Reproduktionsproblemen in Verbindung gebracht. In einer Studie mit 418 Zahnarzthelferinnen berichteten Rowland et al. (1994), dass die Fruchtbarkeit von Frauen mit hoher Exposition gegenüber Zahnamalgam 63 % (95 % CI 42 - 96 %) der bei Zahnarzthelferinnen ohne Amalgam-Exposition festgestellten beträgt. Auch in einer chinesischen Studie von Yang et al. (2002) wurde eine signifikant höhere Prävalenz von Bauch- (OR 1,47, 95 % CI 1,03; 2,11) und Menstruationsschmerzen (OR 1,66, 95 % CI 1,07; 2,59) bei gegenüber Quecksilberdampf exponierten Fabrikarbeiterinnen (0,001 - 0,200 mg/m³) im Vergleich zu Fabrikarbeiterinnen ohne Quecksilber-Exposition beobachtet. Einer weiteren Studie in Bezug auf gegenüber Quecksilberdampf exponierten Fabrikarbeiterinnen zufolge war die Häufigkeit von negativen Folgen bei einer Geburt, insbesondere angeborene Anomalien, bei den einer Quecksilberkonzentration von 0,6 mg/m³ oder erheblich darunter (Elghany et al., 1997) ausgesetzten Fabrikarbeiterinnen höher.

Die schädlichen Auswirkungen einer Exposition gegenüber elementarem Quecksilber sind auch in Tiermodellen nachgewiesen worden. In Ratten überwindet das elementare Quecksilber nach der Inhalation leicht die Plazentaschranke und sammelt sich im Fötus an (Morgan et al., 2002). Trächtige Ratten, die während der Trächtigkeit (Tag 11 bis 14 plus Tag 17 bis 20) für 1 oder 3 Stunden/Tag metallischem Quecksilber von 1,8 mg/m³ durch Inhalation ausgesetzt waren, gebaren Junge, die bei behavioralen Messungen 3 - 7 Monate nach der Geburt in Vergleich zu nicht exponierten Kontrollgruppen signifikante Dosis-abhängige Defizite zeigten (Danielsson et al., 1993). Zu den gemessenen Verhaltensweisen gehören spontane motorische Aktivitäten, Durchführung einer Aufgabe aus dem Bereich räumliches Lernen und Gewöhnung an den automatischen Testraum. Außerdem wiesen die Jungen 2 - 3 Tage nach der Geburt Dosis-abhängige erhöhte Quecksilberwerte im Gehirn, der Leber und den Nieren auf.

Morgan et al. (2002) haben trächtige Ratten während der Trächtigkeitstage 6 - 15 für 2 Std. pro Tag einer Quecksilberdampfmenge von 1, 2, 4 und 8 mg/m³ ausgesetzt und eine Dosis-abhängige Verteilung von Quecksilber auf sämtliche mütterlichen und fetalen Gewebe festgestellt. Negative Auswirkungen auf die Resorption, die postnatale Wurfgröße und das neonatale Körpergewicht wurden nur bei der höchsten Quecksilberdosis beobachtet, die auch mütterlicherseits toxisch war. Es ist von Interesse, dass nach Beendigung der mütterlichen Exposition nach dem Trächtigkeitstag 15 der Großteil des fetalen Gehirns und dessen Quecksilbergehalt um das zehnfache anstiegen. Dies bedeutet, dass das fetale Gehirn weiterhin Quecksilber aus dem mütterlichen Gewebe ansammelte. Daraus lässt sich schließen, dass die Exposition des Fötus länger andauert als die der Mutter und mehr Neuroentwicklungsphasen beeinflusst, als die mütterliche Exposition annehmen ließe.

Quecksilber und Quecksilberverbindungen einschließlich der anorganischen Formen sind in der California Proposition 65 (Cal/EPA, Safe Drinking Water and Toxic Enforcement Act of 1986) als toxisch für die Kindesentwicklung aufgelistet. Es ist zu beachten, dass hinreichend Beweise für die Toxizität bei der Kindesentwicklung durch Methylquecksilber vorliegen. Die vorliegende Zusammenfassung zum Expositionsgrenzwert ist für die Anwendung in Bezug auf elementares und anorganisches Quecksilber vorgesehen und daher gehen wir auf die Toxizität des Methylquecksilbers hierin nicht ausführlich ein.

8. Herleitung der Expositionsgrenzwerte

8.1 Akuter Quecksilber-Expositionsgrenzwert

<i>Studie</i>	Danielsson et al., 1993
<i>Studienpopulation</i>	Gruppen mit 12 trächtigen Ratten
<i>Expositionsmethode</i>	Inhalation metallischer Quecksilberdämpfe
<i>Expositionshäufigkeit</i>	
<i>Expositionsdauer</i>	1 Stunde pro Tag
<i>Kritische Auswirkungen</i>	Störungen des ZNS bei Nachkommen
<i>LOAEL</i>	1,8 mg/m ³
<i>NOAEL</i>	nicht beobachtet
<i>Benchmark-Konzentration</i>	nicht abgeleitet
<i>Zeitlich angepasste Exposition</i>	
<i>Äquivalenzkonzentration beim Menschen</i>	nicht zutreffend
<i>LOAEL Unsicherheitsfaktor (UF_L)</i>	10 (Standard; schwere Schädigung, kein NOAEL)
<i>Subchronischer Unsicherheitsfaktor (UFs)</i>	
<i>Interspezies-Unsicherheitsfaktor</i>	
<i>Toxikokinetik (UF_{A-k})</i>	√10 (Standard, Tierstudie)
<i>Toxikodynamik (UF_{A-d})</i>	10 (größere menschliche gegen Ratten- Suszeptibilität)
<i>Intraspezies-Unsicherheitsfaktor</i>	
<i>Toxikokinetik (UF_{H-k})</i>	√10 (Standard: kritische Studie in Jungen)
<i>Toxikodynamik (UF_{H-d})</i>	√10 (Standard: kritische Studie in Jungen)
<i>Kumulativer Unsicherheitsfaktor</i>	3000
<i>Expositionsgrenzwert</i>	0,6 µg Hg/m³ (0,07 ppb Hg⁰)

Akute Expositionsgrenzwerte sind Grenzwerte, für die bei zeitweiligen Expositionen von einer Stunde keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheit erwartet werden (vergleiche Kapitel 5 des Technischen Unterstützungsdokuments (TSD)).

Mangels Studien zur akuten Inhalation bei Menschen wurde die Studie von Danielsson et al. (1993) als entscheidende Studie ausgewählt, da sie einen sensiblen Endpunkt, die Neurotoxizität, in einem hoch anfälligen Entwicklungsstadium verwendete. Rattenmütter wurden in der Tragzeit durch Inhalation 1 Stunde/Tag bzw. 3 Stunden/Tag metallischem Quecksilberdampf von 1,8 mg/m³ exponiert. Die Nachkommen zeigten im Alter von 3 - 7 Monaten nach der Geburt im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Dosis-abhängige Verhaltensdefizite. Mangels eines NOAEL wird der Standard-Unsicherheitsfaktor 10 für die Verwendung eines LOAEL für mittlere bis schwere Auswirkungen angewendet.

Für die toxikokinetische (UF_{A-k}) Variabilität wurde ein Interspezies-Unsicherheitsfaktor von √10 eingesetzt, während für die toxikodynamischen Unterschiede ein größerer Interspezies UF_{A-d} von 10 eingesetzt wurde, um der potentiell höheren Suszeptibilität bei der Entwicklung des Menschen im Vergleich zu den Ratten Rechnung zu tragen. Dies stützt sich zum Teil auf Lewandowski et al. (2003), der einen komparativen Ansatz zur Analyse von *in vivo* und *in vitro* Daten über die

Reaktionen neuronaler Zellen von Ratten, Mäusen und Menschen gegenüber MeHg verwendete. Die Analyse dieser Daten lässt darauf schließen, dass Menschen MeHg gegenüber bis zu 10 Mal sensibler reagieren als Ratten. Bei Anwendung der Analyse von Lewandowski wird vermutet, dass die Reaktionen von Menschen und Ratten auf elementares Quecksilber vergleichbar mit denen auf MeHg sind. Die Studie von Fredriksson et al. (1996) (oben) unterstützt diese Annahme im Hinblick auf neurobehaviorale Effekte. Eine höhere Suszeptibilität von Menschen im Vergleich zu Versuchstieren gegenüber negativen neurobehavioralen Effekten nach Exposition in einem frühen Lebensstadium wurde auch bei anderen Metallen, insbesondere Blei, festgestellt. Schwartz (1994) konnte zum Beispiel keinen Nachweis für einen Schwellenwert vorlegen im Hinblick auf neurobehaviorale Effekte in Kindern mit Blutbleispiegeln von 1 µg/dl verglichen mit 15 µg/dL bei Primaten (Gilbert and Rice, 1987) und weniger als 20 µg/dl in Ratten (Cory-Slechta et al., 1985).

Da die entscheidende Studie Expositionen im frühen Lebensstadium berücksichtigt, wurde der toxikodynamische Intraspezies-Unsicherheitsfaktor (UF_{H-d}) von $\sqrt{10}$ zur Berücksichtigung der Variabilität des Einzelnen eingesetzt. Der toxikodynamische Intraspezies-Unsicherheitsfaktor von $\sqrt{10}$ zeigt den Mangel an Daten über junge Menschen, aber auch den mangelnden Grund, größere Altersunterschiede zu erwarten, zumindest in der Kurzzeit-Kinetik. Der sich daraus ergebende Expositionsgrenzwert betrug $0,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (0,07 ppb).

Dieser Expositionsgrenzwert wurde zwar für metallischen Quecksilberdampf entwickelt, es ist aber auch zu erwarten, dass er Schutz gegen die Inhalation von Quecksilbersalzen bietet. Auch wenn Quecksilbersalze unter normalen atmosphärischen Bedingungen keinen signifikanten Dampfdruck besitzen, sind sie als Gefahr von Belang, wenn sie aerosoliert werden oder während der Verbrennung entstehen. Tiere, die Quecksilberdampf durch Inhalation ausgesetzt waren, hatten zehn Mal höhere Quecksilberspiegel im Gehirn als Tiere, denen eine ähnliche Menge anorganisches Quecksilber (Quecksilbernitrat) injiziert wurde (Berlin et al., 1969); das Verhältnis zwischen der Kinetik von Quecksilberdampf und Quecksilbersalzen ist jedoch noch nicht ausführlich untersucht worden und möglicherweise komplex und abhängig vom Aufnahmepfad, der Konzentration und der Dauer der Exposition.

8.2 8-Stunden Expositionsgrenzwert für Quecksilber

Der 8-Stunden Expositionsgrenzwert ist eine Konzentration, bei oder unterhalb dieser bei wiederholter 8-Stunden-Exposition keine schädlichen nicht-kanzerogenen gesundheitlichen Auswirkungen zu erwarten sind (vergl. Kapitel 6 des Technischen Unterstützungsdokuments).

Die Eliminationshalbwertszeit von Quecksilber in Menschen nach einer einzigen inhalativen Exposition von 14 - 24 Min. betrug 21 Tage im Gehirn, 64 Tage in der Niere und 58 Tage im Körper insgesamt (Hursh et al., 1976). Die Ausscheidung über den Urin bei beruflich bedingt über einen Zeitraum von mehreren Jahren exponierten Arbeitern hatte eine Eliminationshalbwertszeit von 55 Tagen (Sallsten et al., 1994). Da Quecksilber also nur langsam ausgeschieden wird, sind die Abstände zwischen den 8-Stunden-Expositionen und zwischen den Wochen nicht groß genug, um wesentliche Mengen des Metalls auszuschleiden und es sammelt sich bei wiederholter Exposition im Körper an. Angesichts dieser bioakkumulativen Eigenschaft der Quecksilber-Exposition in Menschen wurde es als notwendig angesehen, für den 8-Stunden Expositionsgrenzwert die gleiche Studie und Ableitung (bezüglich der Exposition sieben Tage pro Woche gegenüber fünf Tagen pro Woche) anzuwenden wie für den unten beschriebenen chronischen Expositionsgrenzwert. Allerdings spiegelt die in diesem Fall angewendete Anpassung der Expositionsdauer die wiederholte Exposition von 8 Stunden pro Tag mit einer tätigkeitsbezogenen Luftaufnahme von 10 m^3 pro Tag wieder (d.h. die Hälfte davon wird für einen 24-Stunden-Zeitraum für den chronischen Expositionsgrenzwert angenommen). Daher ist

die zeitlich angepasste Exposition doppelt so lang wie die für den chronischen Expositionsgrenzwert. Diese Anpassung berücksichtigt die Erwartung, dass das Aktivitätsniveau, also auch die Atemfrequenz, während der Dauer der Exposition höher ist als in den übrigen 16 Stunden. Die höhere Atemfrequenz steigert die Quecksilber-Inhalation während der Dauer der 8-Stunden-Exposition.

<i>Studie</i>	Piikivi and Hanninen (1989); Fawer et al. (1983); Piikivi and Tolonen (1989); Piikivi (1989); Ngim et al. (1992)
<i>Studienpopulation</i>	Menschen (236)
<i>Expositionsmethode</i>	Inhalation von Luft am Arbeitsplatz
<i>Expositionshäufigkeit</i>	8 Stunden pro Tag, 5 Tage/Woche
<i>Expositionsdauer</i>	13,7 bis 15,6 Jahre
<i>Kritische Auswirkungen</i>	Neurotoxizität gemessen anhand: Intentionstremor; Gedächtnis- und Schlafstörungen; verringerte Leistung bei neurobehavioralen Tests (Finger Tapping, visuelles Erfassen, visuomotorische Koordination, visuelles Gedächtnis); verringerte EEG-Aktivität
<i>LOAEL</i>	25 µg/m ³ (3 ppb)
<i>NOAEL</i>	nicht beobachtet
<i>Benchmark-Konzentration</i>	nicht abgeleitet
<i>Zeitlich angepasste Exposition</i>	18 µg/m ³ für LOAEL Gruppe (25 x 5/7)
<i>LOAEL Unsicherheitsfaktor (UF_L)</i>	10 (Standard; schwere Schädigung, kein NOAEL)
<i>Subchronischer Unsicherheitsfaktor (UFs)</i>	1
<i>Interspezies-Unsicherheitsfaktor</i>	
<i>Toxikokinetik (UF_{A-k})</i>	1 (Standard: menschliche Studie)
<i>Toxikodynamik (UF_{A-d})</i>	1 (Standard: menschliche Studie)
<i>Intraspezies-Unsicherheitsfaktor</i>	
<i>Toxikokinetik (UF_{H-k})</i>	√10 (Standard für inter-individuelle Variabilität)
<i>Toxikodynamik (UF_{H-d})</i>	10 (höhere Suszeptibilität von Kindern und deren in der Entwicklung befindlichem Nervensystem)
<i>Kumulativer Unsicherheitsfaktor</i>	300
<i>Expositionsgrenzwert</i>	0,06 µg Hg/m³ (0,007 ppb Hg⁰)

Die für die Bestimmung des 8-Stunden Expositionsgrenzwerts ausgewählten Studien untersuchten die Neurotoxizität in Menschen als sensiblen Endpunkt nach Langzeitexpositionen. Sie alle deuten auf ein LOAEL von annähernd 25 µg/m³ (3 ppb) hin mit einem zeitlich bereinigten Wert von 18 µg/m³ (25 x 5/7). Da keine NOAEL vorliegt, setzten wir einen Unsicherheitsfaktor von 10 ein, dem Standard, bei dem eine Neurotoxizität mit mittlerer bis potentiell schwerer Wirkung angenommen wird. Die entscheidende Studie wurde bei Menschen durchgeführt und war keine subchronische Studie, daher wurden auch keine Interspezies- oder subchronischen Unsicherheitsfaktoren verwendet. Um der interindividuellen Variabilität und besonders der höheren Suszeptibilität von Kindern Rechnung zu tragen, wurde ein Gesamt-Intraspezies-Unsicherheitsfaktor von 30 verwendet, wobei der toxikokinetische Faktor (H-k) von √10 die interindividuelle Variabilität und der toxikodynamische Faktor 10 die höhere Suszeptibilität des sich entwickelnden Nervensystems widerspiegeln. Die kumulative Unsicherheit ist 300 und der

sich daraus ergebende 8-Stunden Expositionsgrenzwert beträgt daher $0,06 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ ($0,007 \text{ ppb Hg}^0$).

8.3 Chronischer Expositionsgrenzwert für Quecksilber

<i>Studie</i>	Piikivi and Hanninen (1989); Fawer et al. (1983); Piikivi and Tolonen (1989); Piikivi (1989); Ngim et al. (1992)
<i>Studienpopulation</i>	Menschen (236)
<i>Expositionsmethode</i>	Inhalation von Luft am Arbeitsplatz
<i>Expositionshäufigkeit</i>	8 Stunden pro Tag ($10 \text{ m}^3/\text{Arbeitstag}$), 5 Tage/Woche
<i>Expositionsdauer</i>	13,7 bis 15,6 Jahre
<i>Kritische Auswirkungen</i>	Neurotoxizität gemessen anhand: Intentionstremor; Gedächtnis- und Schlafstörungen; verringerte Leistung bei neurobehavioralen Tests (Finger Tapping, visuelles Erfassen, visuomotorische Koordination, visuelles Gedächtnis); verringerte EEG-Aktivität
<i>LOAEL</i>	$25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (3 ppb)
<i>NOAEL</i>	nicht beobachtet
<i>Benchmark-Konzentration</i>	nicht abgeleitet
<i>Zeitlich angepasste Exposition</i>	$9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für LOAEL Gruppe ($25 \times 10/20 \times 5/7$)
<i>LOAEL Unsicherheitsfaktor (UF_L)</i>	10 (Standard; schwere Schädigung, kein NOAEL)
<i>Subchronischer Unsicherheitsfaktor (UF_s)</i>	1
<i>Interspezies-Unsicherheitsfaktor</i>	
<i>Toxikokinetik (UF_{A-k})</i>	1 (Standard: menschliche Studie)
<i>Toxikodynamik (UF_{A-d})</i>	1 (Standard: menschliche Studie)
<i>Intraspezies-Unsicherheitsfaktor</i>	
<i>Toxikokinetik (UF_{H-k})</i>	$\sqrt{10}$ (Standard für inter-individuelle Variabilität)
<i>Toxikodynamik (UF_{H-d})</i>	10 (höhere Suszeptibilität von Kindern und deren in der Entwicklung befindlichem Nervensystem)
<i>Kumulativer Unsicherheitsfaktor</i>	300
<i>Expositionsgrenzwert</i>	$0,03 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ ($0,004 \text{ ppb Hg}^0$)

Der chronische Expositionsgrenzwert ist eine Konzentration, bei der keine schädigenden nicht-kanzerogenen Wirkungen auf die Gesundheit auf Grund von chronischer Exposition erwartet werden (siehe Kapitel 7 des Technischen Unterstützungsdokuments).

Zur Berechnung des chronischen Expositionsgrenzwerts wurden Studien ausgewählt, die einen sensiblen Endpunkt (Neurotoxizität) in Menschen nach Langzeitexposition untersuchten. Sie alle deuten auf ein LOAEL von annähernd $0,025 \text{ mg}/\text{m}^3$ (3 ppb) hin. Bereinigt um die Belüftung in der Umgebung der Arbeiter und die Arbeitswochen-Exposition erreicht LOAEL einen Wert von $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 10 \text{ m}^3/20 \text{ m}^3 \times 5 \text{ d}/7 \text{ d}$). Da keine NOAEL vorliegt, setzten wir einen Unsicherheitsfaktor von 10 ein, dem Standard, bei dem eine Neurotoxizität mit mittlerer bis potentiell schwerer Wirkung angenommen wird. Die entscheidende Studie wurde bei Menschen durchgeführt und war keine subchronische Studie, daher wurden auch keine Interspezies- oder subchronischen Unsicherheitsfaktoren verwendet. Um der interindividuellen Variabilität und besonders der höheren Suszeptibilität von Kindern Rechnung zu tragen, wurde ein Gesamt-

Intraspezies-Unsicherheitsfaktor von 30 verwendet, wobei der toxikokinetische Faktor (H-k) von $\sqrt{10}$ die interindividuelle Variabilität und der toxikodynamische Faktor 10 die höhere Suszeptibilität des sich entwickelnden Nervensystems widerspiegelt. Die kumulative Unsicherheit ist 300 und der sich daraus ergebende Expositionsgrenzwert beträgt daher $0,03 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ ($0,004 \text{ ppb Hg}^0$).

Die US-amerikanische EPA (1995) stützte ihre Referenzkonzentration von $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,04 \text{ ppb}$) auf die gleiche Studie, verwendete jedoch einen Intraspezies-Unsicherheitsfaktor von 3, einen LOAEL-Unsicherheitsfaktor von 3 und fügte einen Modifikationsfaktor (Modifying Factor - MF) von 3 für Datenbankmängel (fehlende Daten über Entwicklungs- und reproduktive Toxizität) hinzu. Dieser Modifikationsfaktor wurde von der OEHHA nicht verwendet, da die Berichtigung für die bekannte Empfindlichkeit von Kindern gegenüber den neuroentwicklungsbezogenen Auswirkungen von Quecksilber über den $\text{UF}_{\text{H-d}}$ vorgenommen wurde.

Es ist zu beachten, dass keine der oben genannten Studien ausführlich genug eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Inhalation von Quecksilberdampf und den gemessenen toxischen Effekten erörtert hat. Da keine der Studien einen Grenzwert nennt, unter dem keine toxischen Wirkungen festgestellt wurden (ein NOAEL), sollte die Extrapolation aus einem LOAEL zu einem NOAEL mit Vorsicht betrachtet werden. Zweitens wurde in einer Studie (Ngim et al., 1992) auf neurotoxische Wirkungen durch Inhalation von Quecksilber bei einem Expositionsniveau hingewiesen, das leicht über dem der anderen Studien liegt, jedoch von kürzerer Dauer war. Möglicherweise kann Quecksilber schon nach kürzerer Expositionsdauer neurotoxische Wirkungen verursachen als bei der in der Studie berichteten Dauer, die in Ableitung des chronischen Expositionsgrenzwerts verwendet wurde.

Wie oben erwähnt, hat die OEHHA (1999) ein öffentliches Gesundheitsziel (PHG) für anorganisches Quecksilber in Trinkwasser von $0,0012 \text{ mg Hg}/\text{l}$ ($1,2 \text{ ppb}$) als Expositionsgrenzwert festgelegt, der bei täglichem Wasserkonsum kein nennenswertes Gesundheitsrisiko darstellt. Dieser Wert basiert auf Daten aus einer Studie von 1993 des National Toxicology Programms, das einen NOAEL von $0,16 \text{ mg Hg}/\text{kg-Tag}$ für die Nieren-Toxizität in Ratten mit chronischer oraler Exposition unterstützte. Die Anwendung des in der PHG-Ableitung verwendeten kumulativen Unsicherheitsfaktors von 1.000 (10 für die Verwendung einer subchronischen Studie und 10 jeweils für die Inter- und Intraspezies-Variabilität) ergibt einen oralen Expositionsgrenzwert von $0,16 \mu\text{g Hg}/\text{kg}/\text{Tag}$. Dieser Wert ist um ein Mehrfaches höher als der für die Inhalation von elementarem Quecksilber festgesetzte Expositionsgrenzwert und berücksichtigt die höhere Neigung, mit der das elementare Quecksilber (gegenüber anorganischem Quecksilber) in die Membranen eindringt, insbesondere wenn die Exposition über Inhalation und nicht über die orale Aufnahme erfolgt.

8.4 Quecksilber als toxischer Luftschadstoff, der Kinder überproportional stark belastet

Angesichts der verschiedenen in Abschnitt 6.2.1 aufgeführten Auswirkungen auf Kleinkinder und Kinder und der Aufnahmemöglichkeiten durch direkte (Inhalation) und indirekte (über den Verzehr von mit Methylquecksilber belasteten Meerestieren) Exposition empfiehlt die OEHHA, elementares Quecksilber als toxischen Luftschadstoff (toxic air contaminant - TAC) einzustufen, der Kinder gemäß dem Health and Safety Code, Section 39699.5, überproportional stark belastet.