

Aus dem Institut und Poliklinik  
für Arbeits- und Sozialmedizin  
der Universität Heidelberg  
Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. G. Triebig

---

**Untersuchungen zur Quecksilberbelastung  
beim Umgang mit dem Dentalwerkstoff Amalgam  
unter besonderer Berücksichtigung der  
Anwendung von Dimercaptopropansulfonat**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät Heidelberg  
der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von  
**Claus Hölzel**  
aus Heidelberg

**1997**

Dekan: Prof. Dr. med. H.-G. Sonntag

Referent: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. G. Triebig

Abkürzungen	5
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1. Zielsetzung	8
1.2. Literaturübersicht	10
1.2.1. Vorkommen von Quecksilber	10
1.2.2. Toxikologische Eigenschaften von Quecksilber	10
1.2.3. Quecksilberexposition des Menschen	13
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1. Probanden	17
2.1.1. Anamnese und Probandeninformation	18
2.1.2. Untersuchung der Probanden	18
2.1.3. Kriterien für die Teilnahme an der Studie	19
2.1.4. Probengewinnung und Applikation von DMPS	19
2.1.5. Nachuntersuchung und Erfassung unerwünschter Wirkungen	20
2.2. Geräte und Materialien	20
2.2.1. Grundlage des Verfahrens	20
2.2.2. Geräte und Verbrauchsmaterial	20
2.2.3. Chemikalien und Pharmaka	22
2.2.4. Lösungen	22
2.3. Justierung und Kalibrierung der Meßanordnung	24
2.4. Probenaufbereitung und analytische Quecksilberbestimmung	25
2.5. Qualitätssicherung	27
2.6. Statistische Auswertung	28
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>31</b>
3.1. Probandenbeschreibung	31
3.1.1. Studienabbrecher	31
3.2. Vergleich der Parameter für die Quecksilberbelastung	33
3.3. Zusammenhang zwischen der inneren Quecksilberbelastung und Lebensgewohnheiten	35
3.3.1. Amalgamfüllungen	35
3.3.2. Ernährung und Quecksilberausscheidung im Urin	37
3.3.3. Einfluß durch Kauen von Kaugummi, häufige Mahlzeiten, Zähneputzen und Rauchen	39
3.3.4. Allergien	40
3.3.5. Quecksilberbelastung und subjektive Befindlichkeit	42

3.4. Follow-up über zwei Semester bei Studenten der Zahnmedizin	43
3.4.1. Vergleich der Quecksilberbelastungsparameter vor und nach dem Phantomkurs, sowie nach dem Behandlungskurs	43
3.4.2. Quecksilberverbrauch im Phantomkurs	45
3.4.3. Hypothese der Belastung mit verdampfendem Quecksilber bei der Trituration des Amalgams im Phantomkurs	46
3.4.4. Zahnärztliche Behandlung von Amalgamfüllungen während des Phantomkurses	47
3.5. Herausbohren von Amalgamfüllungen beim Patienten	49
3.5.1. Vergleich der Quecksilberkonzentration in Blut und Urin	49
3.5.2. Anzahl der entfernten Amalgamfüllungen	50
3.5.3. Einfluß der Amalgamentfernung auf das subjektive Befinden	51
3.6. Die „Mobilisation“ von Quecksilber mit DMPS	52
3.6.1. Quecksilberausscheidung im Urin vor und nach DMPS-Applikation	52
3.6.2. DMPS-Mobilisationstests als „Diagnostikum“	54
3.6.3. Orale und intravenöse Applikation von DMPS	55
3.6.4. Vergleich der Quecksilberausscheidung im Urin unter Anwendung von DMPS bei beruflich Exponierten und bei Probanden	56
3.6.5. Unerwünschte Wirkungen von Dimaval® und DMPS-Heyl®	57
<b>4. Diskussion</b>	<b>60</b>
4.1. Belastungspfade und Toxikokinetik von Quecksilber	61
4.2. Quecksilberbelastung beim zahnärztlichen Umgang mit Amalgam	64
4.3. „Quecksilber-Mobilisationstest“ mit DMPS	66
4.4. Schlußfolgerungen aus der vorliegenden Arbeit	69
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>81</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>82</b>
Anamnesebogen	82
Klinischer Untersuchungsbogen	86
Überwachungsprotokoll	89
<b>9. Lebenslauf</b>	<b>90</b>

$\alpha$	Irrtumswahrscheinlichkeit
$\gamma$ GT	$\gamma$ -Glutamyltranspeptidase
$\lambda$	Wellenlänge [nm]
AAS	Atomabsorptionsspektrophotometer
b	Steigung der Regressionsgeraden
BAT-Wert	Biologischer Arbeitsstofftoleranz-Wert
c	Umrechnungsfaktor, Kehrwert von b
DMPS	2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure Natriumsalz
ED-Lampe	(electrodeless discharge) elektrodenlose Entladungslampe
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
f.A.	fehlende Angabe
GOT	Glutamatoxalazetattransaminase, Aspartataminotransferase
GPT	Glutamatpyruvattransaminase, Alaninaminotransferase
Hg	Quecksilber
i.v.	intravenös
MHS	Mercury Hydrid System (Quecksilberhydridsystem)
MW	arithmetischer Mittelwert
n.u.	nicht untersucht
p	Signifikanzniveau
p.a.	pro analysi
r	empirischer linearer Korrelationskoeffizient
rs	Spearman'scher Rang-Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SE	Standardabweichung des Mittelwerts
Triturator	Gerät zum Mischen von Amalgam in Kapseln
VE-Wasser	deionisiertes und mit „Milli-Q Plus Ultra Pure Watersystem“ behandeltes Wasser
VK	Variationskoeffizient
Z.n.	Zustand nach

## **1. Einleitung**

Amalgam ist das weltweit am häufigsten verwendete Füllungsmaterial in der Zahnheilkunde. Es ist ein kostengünstiger und gut zu verarbeitender Werkstoff, der sich besonders für die dauerhafte Versorgung von Kavitäten im kaukraftbeanspruchten Seitenzahnbereich eignet. Seit der Einführung in die Zahnmedizin im letzten Jahrhundert gibt es immer wieder Kritik an der Verwendung des quecksilberhaltigen Füllstoffes. In den alten Bundesländern werden jährlich etwa 35 Millionen Füllungen dieser Art gelegt, was einem Quecksilberverbrauch von über 20 Tonnen entspricht [SCHIELE 1988].

In den letzten Jahren wird die Anwendung von Amalgam zunehmend in den Massenmedien diskutiert. Nach STAEHLE [1992] findet die aktuelle Auseinandersetzung nicht mehr alleine auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnisse statt. Er sieht sie vielmehr als Ausdruck einer immer sensibler werdenden Einstellung der Bevölkerung zur Entwicklung der herkömmlichen Medizin. Patienten werden derartig verunsichert, daß sie wissenschaftlichen Argumenten zu Amalgam, beispielsweise im Rahmen eines aufklärenden Gespräches bei ihrem Zahnarzt, oft nicht mehr zugänglich sind.

STAEHLE [1994] vermutet, daß es inzwischen eine nicht zu unterschätzende Anzahl von Personen geben dürfte, die weniger durch Inhaltsstoffe des Amalgams, sondern vielmehr durch die Angst vor diesen Inhaltsstoffen „krank“ geworden sind. NILSSON et al. [1994] sprechen in diesem Zusammenhang von einem durch die Massenmedien ausgelösten epidemischem Auftreten des sogenannten „Environmental Somatization Syndrom“.

Das damalige Bundesgesundheitsamt gab eine Informationsschrift über „Amalgame in der zahnärztlichen Therapie“ heraus [BGA 1992]. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand würde kein begründeter Verdacht auf ein medizinisch nicht vertretbares gesundheitliches Risiko durch Amalgamfüllungen bestehen. Dennoch empfiehlt das BGA, den Einsatz von Amalgam auf „das unbedingt notwendige Maß“ einzuschränken. Die Aussage ist nach Auffassung vieler Autoren widersprüchlich.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte berichtet im Juli 1994 in seiner ersten Pressemitteilung, daß „aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes“ die allgemeine Quecksilberbelastung des Menschen zu verringern sei [BFARM 1994]. Zu dieser Belastung trage jede Amalgamfüllung bei. Mit Bescheid vom 31. März 1995 hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine Ergänzung zur Gebrauchs- und Fachinformation für Gamma-2-freie Amalgame erlassen, die seit dem 1. Juli 1995 umgesetzt werden muß [BFARM 1995]. Auch hier wird der „vorbeugende Gesundheitsschutz“ in den Vordergrund gestellt.

Dies wird durch die Bundeszahnärztekammer und die Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung kritisch kommentiert, da nicht konsequent „Vermutung“ und „wissenschaftlich nachgewiesen“ voneinander abgegrenzt sei [BZÄK / KZBV 1995]. Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte wird vorgeworfen, daß es seiner Aufgabe, die Bevölkerung aufzuklären und unbegründeten Verunsicherungen entgegenzutreten, hiermit nicht gerecht werde.

Nicht nur die Primärversorgung kariöser Zähne mit Amalgam wird von den Patienten zunehmend abgelehnt, vielmehr suchen immer öfter „Amalgamträger“ ihren Zahnarzt mit dem Wunsch nach Entfernung und Ersatz ihrer vorhandenen Amalgamfüllungen auf. Ein Verbot des Füllungsmaterials Amalgam würde eine Welle von Amalgamentfernungen mit einem kaum zu vertretenden Kostenaufwand für unser Gesundheitswesen führen.

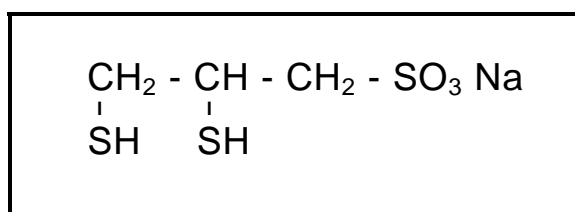
Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der Höhe einer möglichen zusätzlichen Quecksilberbelastung der Patienten beim Entfernen vorhandener Amalgamfüllungen. Auch von Zahnärzten wird immer häufiger eine kritische Haltung gegenüber der Verarbeitung von Amalgam vertreten. Der Zahnärzteverband für „ganzheitliche Zahnmedizin“ fordert in Rundfunk und Presse immer wieder einen völligen Verzicht auf Amalgam in der Zahnheilkunde.

Aber auch wirtschaftliche Interessen, die mit einem höheren Verdienst bei der Verarbeitung alternativer Materialien verbunden sind, können diskutiert werden. Dies mag in Einzelfällen auch Einfluß auf die Materialauswahl bei der Beratung des Patienten haben.

Zur Abschätzung einer „chronischen Amalgamvergiftungen durch Zahnfüllungen“ werden häufig Methoden eingesetzt, deren Validität und diagnostische Spezifität noch unklar sind oder sogar bezweifelt werden müssen. Unter anderem werden Messungen im Speichel nach Kauen von Kaugummi [GERHARD et al. 1992], die Bestimmung von Quecksilber in Haaren [KATZ und KATZ 1992], Elektroakupunktur-Diagnostik nach Voll, Mundstrommessungen und medikamentöse Diagnoseverfahren als Beweismittel angepriesen [aus VISSER 1992].

So hat beispielsweise der „Quecksilber-Mobilisationstest“ mit Dimaval weite Verbreitung gefunden. Hierbei wird mit dem oral oder intravenös verabreichten Chelatkomplexbildner 2,3-Dimercaptopropan-1-Natriumsulfonat (Dimaval®, bzw. DMPS-Heyl®) eine kurzzeitige Konzentrationssteigerung von Quecksilber im Urin erzielt [APOSHIAN et al. 1992; GERHARD et al. 1992; ZANDER et al. 1992].

Diese Substanz steht als Fertigarzneimittel zur Behandlung von Intoxikationen mit organischem und anorganischem Quecksilber zur Verfügung und stellt dabei lediglich ein apotheken-, nicht aber verschreibungspflichtiges Medikament dar.



**Abbildung 1.1**  
2,3-Dimercaptopropan-1-Natriumsulfonat

Es handelt sich um einen Komplexbildner aus der Gruppe der vicinalen Dithiole [HEYL 1995]. Durch zwei in der Molekülstruktur benachbarte SH-Gruppen kommt es in Verbindung mit verschiedenen Schwermetallen zur Bildung stabiler Komplexe (siehe Abbildung 1.1). Die darauffolgende Konzentrationssteigerung im Urin wird von den Befürwortern des Tests als „wahres Korrelat zum Vergiftungsgrad“ angesehen [z.B. GERHARD et al. 1992].

### **1.1. Zielsetzung**

In dieser Arbeit soll die Belastung von Zahnärzten, Zahnmedizinstudenten und Patienten mit dem Schwermetall Quecksilber bei der Anwendung von Amalgam als Zahnfüllstoff untersucht werden. Der Einfluß von Ernährungsfaktoren und verschiedenen Lebensgewohnheiten auf die Konzentrationen in Blut und Urin soll dargestellt werden. Es erfolgt die kritische Betrachtung des Einsatzes von DMPS als Diagnostikum in oraler und intravenöser Wirkform.



Fragestellung:

- Welche Zusammenhänge bestehen zwischen Exposition und Körperbelastung mit dem Schwermetall Quecksilber?  
Welche Bedeutung hat die alimentäre Quecksilberaufnahme in unserem Lebensraum?  
Haben unterschiedliche Lebensgewohnheiten, wie beispielsweise Rauchen, Einfluß auf die Belastung mit Quecksilber?
- Welche Aussagen zur Toxikokinetik lassen sich beim Umgang mit Amalgam treffen?  
Korrelieren Quecksilberkonzentrationen im Niedrigdosisbereich in Blut und Urin?  
Kommt es nach vermehrter Hg-Exposition innerhalb kurzer Zeit auch wieder zu einer spontanen Elimination des Schwermetalles?  
Welche Faktoren führen zu einem stärkeren Freisetzen von Quecksilber aus Amalgamfüllungen und bestimmen die innere Belastung der Patienten?
- Zu welcher Quecksilberbelastung führt der Umgang mit dem Werkstoff Amalgam bei Zahnärzten und Zahnmedizinstudenten?  
Gehen hiervon Gefahren aus, werden die gesetzlichen Grenzwerte eingehalten?  
Besteht eine höhere Hg-Exposition in unmittelbarer Nähe des Amalgamtriturators?
- Führen Amalgamfüllungen bei Patienten zu einer gesundheitlichen Gefährdung?  
Bewirkt die Entfernung von Amalgamfüllungen eine zusätzliche Belastung für Patienten?
- Wie beeinflußt eine einmalige DMPS-Applikation die Quecksilberparameter des Biomonitorings?  
Wo liegen die Unterschiede zwischen oraler und intravenöser DMPS-Gabe?  
In welchem Zeitraum nach DMPS-Applikation ist eine Probenahme sinnvoll?  
Können zweckmäßige Durchführungskriterien zum Quecksilber-Mobilisationstest mit DMPS angegeben werden?  
Erreichen häufig mit Amalgam arbeitende Zahnärzte und Zahnmedizinstudenten nach einmaliger Anwendung von DMPS höhere relative Quecksilbersteigerungen im Urin als Patienten nach Amalgamentfernung?  
Weist der Quecksilber-Mobilisationstest mit DMPS gegenüber den in der Arbeitsmedizin etablierten Methoden des Biomonitorings zusätzliche Informationen auf?  
Welche Wirkungen oder Nebenwirkungen können bei DMPS-Applikation beobachtet werden?

## **1.2. Literaturübersicht**

### **1.2.1. Vorkommen von Quecksilber**

Quecksilber kommt in der Natur ubiquitär vor. Das Schwermetall gelangt aus zwei natürlichen Quellen in unsere Umwelt. Durch natürliche Landerosionen bedingt wird es über die Flüsse ins Meer transportiert und somit der globalen Wasserzirkulation zugeführt [GREENWOOD und v. BURG 1984]. Außerdem wird elementares Quecksilber über die Entgasung aus der Erdkruste oder während Vulkanausbrüchen in die Atmosphäre freigesetzt.

Weltweit werden jährlich schätzungsweise 120000 bis 150000 Tonnen Quecksilber aus natürlichen Quellen abgegeben [INSKIP und PIOTROWSKI 1985; SCHÄFER et al. 1994]. Die Weltgesundheitsorganisation geht von einer natürlichen Quecksilberemission um 30000 Tonnen/Jahr aus [WHO 1976]. Nach einem neueren Bericht soll diese jedoch lediglich zwischen 2700 und 6000 Tonnen jährlich betragen [WHO 1991].

Die anthropogene Quecksilberfreisetzung in die Atmosphäre wird auf 3000 Tonnen/Jahr geschätzt [WHO 1991]. Der relativ geringe Anteil der vom Menschen verursachten Freisetzung an der gesamten Quecksilberfreisetzung in die Umwelt kann anhand des unveränderten Quecksilbergehaltes im über die Jahrhunderte entstandenen Polareis belegt werden [HALBACH 1990]. Anthropogene Emissionen entstehen auch bei der Verbrennung fossiler Energiequellen, bei industriellen Prozessen, bei der Müllverbrennung, sowie bei der Gewinnung und Verarbeitung von Quecksilber.

Für industrielle Zwecke werden jährlich etwa 10000 Tonnen aus Quecksilberminen gewonnen. Es findet unter anderem bei der Chloralkalielektrolyse, zur Herstellung von Akkumulatoren, Batterien, Leuchtstoffröhren und Thermometern Verwendung. Weiterhin gibt es quecksilberhaltige Saatbeizen, Desinfektionsmittel, Homöopathika, Augentropfen, Lösungen für Kontaktlinsen und dermatologische Therapeutika. Außerdem ist Quecksilber wesentlicher Bestandteil der in der Zahnmedizin als Füllwerkstoff verwendeten Amalgame [HEIDEMANN 1992].

### **1.2.2. Toxikologische Eigenschaften von Quecksilber**

Quecksilber der Oxidationsstufe Null ( $\text{Hg}^0$ ) kommt in Form von flüssigem, metallischem Quecksilber und als Quecksilberdampf vor. Die orale Aufnahme metallischen Quecksilbers ist toxikokinetisch nahezu bedeutungslos, da es nach der Passage des Magen-Darm-Traktes den Organismus nahezu vollständig via naturalis wieder verläßt. Die gastrointestinale Resorptionsrate liegt unter 0,01% [SCHÄFER et al. 1994; HALBACH 1990; VISSER 1992]. HAFFNER et al. [1991] beschrieben einen Fall, bei dem in suizidaler Absicht große Mengen metallischen Quecksilbers intravenös appliziert wurde, ohne daß es zu den bekannten Symptomen einer typischen Quecksilberintoxikation kam.

Das Einatmen von Quecksilberdämpfen kann dagegen folgenschwer sein. Sie sind farb- und geruchlos, ihre Inhalation wird nicht bemerkt. Dampfförmiges, elementares  $\text{Hg}^0$  wird wegen seiner Lipophilie und hohen Diffusionsfähigkeit in der Lunge leicht resorbiert. Der Resorptionsgrad beträgt dabei etwa 80% der gesamten inhalierten Quecksilbermenge [MAGOS 1993]. Das auf diesem Weg aufgenommene Quecksilber wird zunächst physikalisch im Blut gelöst. In Erythrozyten und Hepatozyten kommt es dann durch die Aktivität des Enzyms Katalase bei Anwesenheit von Spuren von  $\text{H}_2\text{O}_2$  zur Oxidation zu  $\text{Hg}^{2+}$  [HALBACH 1990]. Auf dieser Oxidationsstufe kann Quecksilber die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr passieren [WHO 1976].

Es kommt zur Speicherung des Schwermetalls vor allem in den Nieren und der Leber. Bei Inhalation größerer Mengen Quecksilberdampfes wird diskutiert, daß nicht das gesamte resorbierte Quecksilber auf dem Weg von der Lunge zum zentralen Nervensystem oxidiert wird. Dadurch kann nichtoxidiertes, elementares Quecksilber in stärkerem Maße über die Blut-Hirn-Schranke in das ZNS penetriert [HURSH et al. 1988].

Bei den anorganischen Quecksilberverbindungen liegt das Element ein- oder zweiwertig vor. Von Bedeutung sind hierbei die Verbindungen mit  $\text{Hg}^{2+}$ . Aus toxikologischer Sicht unterscheiden sich anorganische Quecksilbersalze von elementarem Quecksilber im wesentlichen nur hinsichtlich der Aufnahme in den Organismus [HALBACH 1990]. Nach oraler Aufnahme beträgt die gastrointestinale Resorptionsrate von anorganischen Quecksilbersalzen zwischen 5 und 10 %. Die mögliche Aufnahme über die Haut wird etwa gleich hoch eingeschätzt [BERLIN 1986].

Die aufgenommene Menge  $\text{Hg}^{2+}$  wird im Blut zu etwa gleichen Teilen zwischen Plasma und Erythrozyten aufgeteilt [MAGOS 1993]. Quecksilberionen besitzen eine hohe Affinität zu parenchymatösen Organen wie der Leber und der Niere und werden deshalb überwiegend in diesen angereichert. Ihre Ausscheidung erfolgt im wesentlichen renal und fäkal, wobei die Eliminationshalbwertszeit in der Literatur mit 20 - 95 Tagen angegeben wird [MAGOS 1993; BARREGÅRD et al. 1992; HALBACH 1990; SKARE und ENGQVIST 1990].

Bei organischen Quecksilberverbindungen ist das Quecksilber kovalent an ein Kohlenstoffatom gebunden. Hierbei sind überwiegend kurz-kettige Alkylverbindungen wie Methyl- oder Ethylquecksilber von Bedeutung, da die Stabilität mit zunehmender Länge des organischen Restmoleküls abnimmt. Die Aufnahme von organischen Quecksilberverbindungen erfolgt im wesentlichen über die Nahrung. Überwiegend handelt es sich hierbei um Methylquecksilber, das in vergleichsweise hohen Konzentrationen in Fisch und Meeresfrüchten zu finden ist [PETERSON et al. 1994]. Die gastrointestinale Resorptionsrate von Methylquecksilber beträgt beim Menschen 90 - 95 % [SCHÄFER et al. 1994].

Methylquecksilber, wie auch andere Alkylquecksilberverbindungen werden im Körpergewebe in  $\text{Hg}^{2+}$  überführt. Für die Ausscheidung von Methylquecksilber über die Gallenwege ist diese Umwandlung in der Leber Voraussetzung. Die Eliminationshalbwertszeit ist aufgrund dieser zuvor notwendigen Umwandlung zu  $\text{Hg}^{2+}$  verlängert und beträgt

ca. 70 Tage [SCHÄFER et al. 1994]. Etwa 90 % der Quecksilberausscheidung nach Aufnahme von Methylquecksilber erfolgt über den Stuhl.

Die klassischen Symptome einer chronischen Quecksilbervergiftung sind seit langem bekannt und wissenschaftlich gut untersucht [BAADER 1961; VALENTIN et al. 1985]. Im Vordergrund stehen Symptome des zentralen und peripheren Nervensystems [ALBERS et al. 1988]. Konzentrationsabhängig kann es zu Erethismus, Tremor, Psellismus, Stomatitis, Merkfähigkeitsstörung, Persönlichkeitsschwund, Nierenfunktionsstörungen und einem allgemeinen Krankheitsgefühl kommen. Erethismus ist eine psychische Störung, die durch vermehrte Reizbarkeit, abnorme Schüchternheit, mangelnde Entscheidungsfreudigkeit und Überreaktion auf Kritik gekennzeichnet ist. Aus der Literatur ist zu entnehmen, daß bei empfindlichen Menschen bei einer Quecksilberkonzentration im Blut von 70 bis 140 µg/l, sowie einer Urinausscheidung von 300 bis 600 µg/l ein Intentionstremor der Hände und Finger auftreten kann [HALBACH 1990; TAUEG et al. 1992]. Psellismus (Dysarthria syllabaris) äußert sich als Stottern mit verwaschener, undeutlicher Sprache. Die in vielen Publikationen und Lehrbüchern als Charakteristikum hervorgehobenen Entzündungen der Mundschleimhaut (Stomatitis; Gingivitis) sowie klinisch manifeste Nierenschäden treten bei einer Quecksilberexposition und -belastung im Niedrigdosisbereich nicht auf. Diese Krankheitserscheinungen sind Folge einer chronischen, massiven und vergleichsweise hohen Exposition gegenüber metallischem Quecksilber, wie sie in bestimmten Arbeitsbereichen früher aufgetreten sind (z.B. Thermometerindustrie). Die quecksilberbedingte Nephrotoxizität kann sich als nephrotisches Syndrom oder als Veränderung am tubulären System der Nieren mit einer vermehrten Ausscheidung bestimmter Proteine, wie beispielsweise  $\beta$ -N-Azetylglukosaminidase, mit dem Harn darstellen [HALBACH 1990; HAUSER et al. 1991; KLEIN 1991; LAUWERYS und BERNHARD 1989].

Bei den „adversen Effekten“, wie sie bei besonders empfindlichen Personen beschrieben werden, handelt es sich um biologische Effekte und Wirkungen, die bei intermittierender oder kontinuierlicher Exposition gegenüber Quecksilber auftreten können. Diese beeinträchtigen die funktionellen Fähigkeiten jedoch nicht [VALENTIN und SCHALLER 1981]. So wird beispielsweise beschrieben, daß bei einer Belastung von mehr als 35 µg Hg/l Blut oder mehr als 150 µg Hg/l Urin unspezifische Beschwerden wie Appetit- und Gewichtsverlust, Leistungsschwäche und Adynamie auftreten können [WHO 1991]. In dieser von der WHO durchgeführten, kritischen Beurteilung der international vorliegenden wissenschaftlichen Studien wurde als Ergebnis festgehalten, daß bei Quecksilberkonzentrationen von weniger als 20 µg/l Blut und 50 µg/l Urin auch mit modernen subtilen Untersuchungsmethoden keine präklinischen Funktionsstörungen oder Effekte feststellbar sind. Derartige Quecksilberkonzentrationen werden durch das Tragen von Amalgamfüllungen nicht erreicht. Für WIRZ [1990] liegt die Aufnahme von Quecksilber aus Amalgamfüllungen weit entfernt vom toxikologisch relevanten Bereich. Amalgamfüllungen tragen möglicherweise in größerem Umfang zur individuellen Quecksilberbelas-

tung bei, als es in den letzten Jahren aus experimentellen Modellversuchen abgeleitet werden konnte [CLARKSON et al. 1988]. Die Feststellung, daß die aus Amalgamfüllungen resultierende Belastung noch um Größenordnungen unterhalb toxikologisch begründeter Grenzwerte zur Verhütung einer Quecksilbervergiftung liegt, ist aber unverändert gültig. Nach SCHIELE [1991] sind toxikologische Zusammenhänge zwischen Amalgamfüllungen und Gesundheitsschäden nicht zu begründen. In Fallbeispielen wird jedoch über unspezifische Symptome berichtet. Diese können unter dem Begriff „Befindlichkeitsstörungen“ zusammengefaßt werden. In der Regel entsprechen sie nicht den wissenschaftlich belegten Leitsymptomen einer chronischen Quecksilberintoxikation. Dennoch stellt sich die Frage nach der Problematik einer unterschiedlichen „individuellen Suszeptibilität“. Die Möglichkeit einer individuellen Überempfindlichkeit gegenüber verschiedenen Noxen, gerade bei einer Belastung im Niedrigdosisbereich, läßt sich nicht ausschließen. Bestimmte Menschen könnten demnach im Vergleich zur Normalbevölkerung bereits bei geringen Schadstoffbelastungen auffällig reagieren. In diesem Fall bleibt jedoch zu klären, inwieweit auch eine psychische Komponente in Bezug auf die Problematik zunehmend an Bedeutung gewinnt. Schließlich sind einige Symptome, die mit einer chronischen Quecksilberintoxikation in Verbindung gebracht werden, nur schwer von Symptomen abgrenzbar, die auch auf die allgemeinen physischen und psychischen Belastungen des modernen Lebens zurückgeführt werden könnten.

### **1.2.3. Quecksilberexposition des Menschen**

#### **1.2.3.1. Alimentäre und umweltbedingte Exposition**

Die Ernährungsweise und der geographische Aufenthaltsort führen zu einer unterschiedlichen Höhe der individuellen Quecksilberaufnahme. Besonders in Ländern mit fischreicher Ernährung kann die alimentär bedingte Quecksilberaufnahme deutlich erhöht sein. Es dominiert hierbei die Belastung mit organisch gebundenem Quecksilber.

VISSER [1992] gibt diese in der Bundesrepublik mit 10 - 20 µg Hg/Tag an. Die Quecksilberaufnahme aus der Luft und dem Trinkwasser ist vernachlässigbar. GÜNTHER [1992] gibt eine in der Bundesrepublik durchschnittlich in der Atmosphäre vorherrschende Quecksilberkonzentration zwischen 1 und 37 ng Hg/m<sup>3</sup> Luft an. Im Regenwasser finden sich 1 - 5 ng Hg/l, in Flüssen 1 - 3 ng Hg/l und im Grundwasser 10 - 50 ng Hg/l. Der zugelassene Grenzwert liegt laut Trinkwasserverordnung von 1991 bei 1,0 µg Hg/l.

#### **1.2.3.2. Berufliche Quecksilberexposition**

Die beruflich bedingte Quecksilberexposition spielt in einigen Industriezweigen wie z.B. der Thermometerherstellung oder bei der Chloralkalielektrolyse eine Rolle. Die dabei zulässige Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft erarbeitet und von der Gesetzgebung als Grenzwert gefordert. Der MAK-Wert 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 im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten und deren Nachkommen nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belastigt [DFG 1995]. Für Quecksilber liegt dieser in der Bundesrepublik Deutschland bei  $100 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$  Luft.

Neben diesem üblicherweise herangezogenen Grenzwert für die Maximale Arbeitsplatzkonzentration von Quecksilberdampf existiert auch ein Kurzzeitgrenzwert. Dieser bezieht sich auf eine Expositionsdauer von bis zu 30 Minuten. Während dieser Kurzzeitbelastung darf eine Quecksilberdampfkonzentration von  $1000 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$  Luft nicht überschritten werden [DFG 1995].

Der BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert) ist die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt. Auch hier wird wie bei den MAK-Werten eine Arbeitsstoffbelastung von maximal acht Stunden täglich und 40 Stunden wöchentlich zugrunde gelegt. Die BAT-Werte werden unter Berücksichtigung der Wirkungscharakteristika der Arbeitsstoffe und einer angemessenen Sicherheitsspanne für Blut und Harn aufgestellt [DFG 1995].

Zahnärzte und zahnärztliche Assistenzberufe gehören zur Gruppe der beruflich mit Quecksilber exponierten Personen. CHANG et al. [1992] fanden signifikant „erhöhte“ Quecksilberkonzentrationen im Blut von Zahnärzten im Vergleich zu beruflich nicht quecksilberexponierten Menschen. AKESSON et al. [1991] belegen die berufsbedingte Belastung von Zahnärzten und zahnärztlicher Assistenz anhand „erhöhter“ Quecksilberausscheidung im Urin. SKARE et al. [1990] schätzen die beruflich bedingte Exposition gegenüber Quecksilber bei Zahnärzten und deren Assistenz jedoch nicht höher als die aus eigenen Amalgamfüllungen resultierende Belastung ein.

FUNG und MOLVAR [1992] kommen zwar zum Ergebnis, daß von der Verwendung von Amalgam in der zahnärztlichen Praxis keine nachweisbare gesundheitliche Gefährdung für den Zahnarzt und sein Personal ausgehe, Voraussetzung ist aber eine sachgemäße Verarbeitung sowie die Einhaltung entsprechender Entsorgungsrichtlinien [MARTIN et al. 1995].

DERMANN und DERMANN [1993] fanden bei der Messung der Quecksilberdampfkonzentrationen in der Raumluft von Zahnarztpraxen Werte zwischen  $2 - 12 \mu\text{g Hg}/\text{m}^3$  Luft. Die hierbei gemessenen Höchstwerte lagen damit bei etwa 10% des in der Bundesrepublik gültigen MAK-Wertes.

### 1.2.3.3. Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen

Die in der Zahnmedizin eingesetzten Amalgame sind Legierungen von Quecksilber mit Silber, Zinn, Kupfer und Spuren weiterer Metalle [HEIDEMANN 1992]. Vor der Verarbeitung liegt das Material in Form von Legierungspulver (Alloy), der sog. Feilung (Ag-Cu-Sn-Legierung) und hochreinem, flüssigen Quecksilber vor. Bei der Trituration werden die beiden Komponenten im Gewichtsverhältnis (ca. 1:1) intensiv durchmischt. Das Amalgam liegt danach zunächst als plastische Masse vor, die nach dem Einbringen in die Kavität in einem Metallgitter auskristallisiert und damit erhärtet.

Amalgamfüllungen können die durchschnittliche Quecksilberbelastung der Bevölkerung erhöhen [STAEHLE 1994; BEGEROW et al. 1994]. Quecksilber wird aus Amalgamfüllungen sowohl durch Abrasion als auch durch Korrosionsvorgänge freigesetzt [MOLIN et al. 1990b]. Hierbei ist jedoch zwischen einer durch die Quecksilberfreisetzung bedingten Exposition und der tatsächlichen Aufnahme in den Organismus zu unterscheiden. Die Höhe der Quecksilberabgabe aus Amalgamfüllungen ist abhängig von der Anzahl, der Größe und dem Zustand (Oberflächenbeschaffenheit) der Füllungen [ZANDER et al. 1990b und 1992]. Eine Abhängigkeit zwischen der Quecksilberausscheidung im Urin und der Anzahl der vorhandenen Amalgamfüllungen wurde von SCHIELE und KRÖNKE [1989] beschrieben. Aber auch individuelle Faktoren wie häufiges und langes Putzen der Zähne, Kaugummikauen, häufige Mahlzeiten oder Zähneknirschen können die Abgabe von Quecksilber aus Amalgamfüllungen erhöhen [SÄLLSTEN et al. 1996].

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation werden täglich durchschnittlich 4 bis 20 µg Quecksilber pro Person aus Amalgamfüllungen abgegeben [WHO 1991]. Allerdings ist es nach derzeitigem Stand der Wissenschaft schwierig, die davon tatsächlich resorbierte Menge anzugeben. Untersuchungen zu Folge variiert die nach Freisetzung aus Amalgamfüllungen täglich resorbierte Menge Quecksilbers in Abhängigkeit von Zahl, Größe und Zustand der Füllungen zwischen 2,5 und 8 µg pro Person [PATTERSON et al. 1985; VIMY und LORSCHIEDER 1985; CLARKSON et al. 1988].

Eine isolierte Messung der Quecksilberabgabe aus Amalgamfüllungen mit der entsprechenden Aufnahme in den Organismus und die Erfassung der Quecksilberaufnahme durch die Nahrung ist nicht möglich. Daher hat es sich bewährt, die gesamte innere Quecksilberbelastung des Organismus integrativ durch Analysen im Blut und Urin im Rahmen eines Biomonitorings zu erfassen. Die Bestimmung von Quecksilber im Blut und im 24-Stunden-Sammelurin ist als Indikator zur Darstellung der Gesamtbelastung des Organismus wissenschaftlich anerkannt.

Als obere Normgrenze für die Quecksilberbelastung der Durchschnittsbevölkerung werden 3,0 µg/l im Urin und 2,0 µg/l im Blut angegeben [SCHALLER et al. 1993]. Arbeitnehmer, die einer Arbeitsplatzkonzentration von 50 µg Hg/m<sup>3</sup> Luft ausgesetzt sind, weisen schätzungsweise eine Quecksilberkonzentration von 30 µg/l im Blut, sowie 80 µg/l im Urin auf [HÖRSTED-BINDSLEV und MAGOS 1993]. Amalgamfüllungen tragen meßbar nur geringfügig zur Belastung beruflich nicht exponierter Personen mit Quecksilber bei. Es handelt sich dabei um Konzentrationen im sogenannten Niedrigdosisbereich (Low-Dose-Bereich), in dem Dosis-Wirkungsbeziehungen nicht bekannt sind.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach der möglichen Belastungssteigerung mit dem Schwermetall Quecksilber als Folge der Entfernung vorhandener Amalgamfüllungen. Viele „Amalgamträger“ haben sich ihre Amalgamfüllungen bereits entfernen und gegen andere Füllungsmaterialien austauschen lassen. Einige Patienten fragen sogar nach der Notwendigkeit einer, mit einem solchen Füllungsaustausch verbundenen, medikamentösen Quecksilberentgiftung z.B. mit Dimaval®.

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die die Freisetzung von Quecksilberdampf während der Amalgamentfernung untersucht haben. In diesen wird mehrfach darüber berichtet, daß die dabei meßbare Quecksilberdampfkonzentration im Atembereich von Patient und Zahnarzt die in den USA gültige Maximale Arbeitsplatzkonzentration von 50 µg Hg/m<sup>3</sup> übersteigt [z.B. COOLEY und BARKMEIER 1978; RICHARDS und WARREN 1985]. HÖRSTED-BINDSLEV und ARENHOLT-BINDSLEV [1993] berichten darüber, daß es während der Entfernung von Amalgamfüllungen bei insuffizienter Wasserkühlung und Absaugung zu einer Überschreitung des Kurzzeit-MAK-Wertes von 1000 µg Hg/m<sup>3</sup> kommen kann. Außerdem kann eine Erhöhung der Quecksilberdampfkonzentration der Raumluft in der Zahnarztpraxis die Folge sein. POWELL et al. [1994] konnten in ihrer in vitro Untersuchung dagegen nur geringfügig erhöhte Quecksilberdampfkonzentrationen im Atembereich von Patient und Behandler nach Amalgamentfernung feststellen, die 50 µg Hg/m<sup>3</sup> Luft (MAK-Wert USA) nicht überstiegen. Dennoch weisen sie auf die Notwendigkeit suffizienter Wasserkühlung und Absaugung hin. Über erhöhte Quecksilberkonzentrationen nach Amalgamentfernung in Urin und Blut berichten u.a. MOLIN et al. [1990a], SNAPP et al. [1989], BEGEROW et al. [1994] und KLEBER et al. [1994].



## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Probanden**

#### **Studentinnen und Studenten**

Studienteilnehmer waren Studentinnen und Studenten der Zahnmedizin an der Universität Heidelberg, die freiwillig an der Untersuchung zur Quecksilberbelastung teilnahmen. Alle Studenten sollten im gleichen Raum unterrichtet und zur selben Zeit untersucht werden. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über zwei klinische Semester in denen die Studenten erstmals mit Amalgam arbeiteten. Im ersten Halbjahr erlernten die Studenten grundlegende zahnärztliche Arbeitstechniken, wie z.B. das Zubereiten und Legen von Amalgamfüllungen. Sie alle wurden im Phantomkurssaal der Universitätsklinik für Zahnerhaltung Heidelberg, der insgesamt 40 Studenten Einzelplätze bietet, unterrichtet. Im darauf folgenden Halbjahr wendeten die Studenten ihre dort erworbenen Fähigkeiten im Patientenkurs an. Blut- und Urinproben wurden zum jeweiligen Kursbeginn, sowie nach dem letzten Kurs genommen. Zu diesen Zeitpunkten erfolgte ebenso eine Beantwortung von Fragebögen (siehe Anhang). Diese Fragen zur Anamnese dienten u.a. der Feststellung von Veränderungen der Lebensgewohnheiten, Ernährung, Wohlbefinden etc.. Nach Abschluß des zweiten Kurses nahmen die Studierenden z.T. entweder 300 mg Dimaval® (drei Kapseln à 100 mg DMPS) ein oder sie bekamen 250 mg DMPS-Heyl® (eine Ampulle à 250 mg DMPS) i.v. appliziert. Bis 24 Stunden nach der Arzneimittelgabe wurde der Urin der Probanden gesammelt.

#### **Wissenschaftliche Assistenten**

Wissenschaftliche Assistenten der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde der Universität Heidelberg, die in den gleichen Räumlichkeiten schon mindestens zwei Jahre tätig waren, wurden in die Studie einbezogen. Der Ablauf der Untersuchungen war gleich denen der Studenten nach Beendigung des Patientenurses.

#### **Patienten**

Eine weiteres Kollektiv bestand aus Patienten der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, die sich auf eigenen Wunsch mehrere Amalgamfüllungen in einer Sitzung entfernen lassen wollten. Vor dem Herausbohren der Füllungen wurden Blut- und Spontanurinproben genommen. Bis 24 Stunden nach dem Eingriff sammelten die Patienten Urin. Nach dieser Zeitspanne wurden abermals Blutproben genommen und Spontanurin abgegeben, sowie Dimaval® bzw. DMPS® verabreicht. Nach der Applikation sammelten die Patienten wiederum 24 Stunden lang Urin. Als Aufwandsentschädigung für die Studienteilnahme war die Behandlung kostenfrei.

Jeder Proband konnte die Studie zu jedem Zeitpunkt - ohne Angabe von Gründen - vorzeitig abbrechen. In solch einem Fall wurde jedoch angestrebt, den Anlaß für seine Entscheidung zu erfragen und zu dokumentieren.

### 2.1.1. Anamnese und Probandeninformation

Es erfolgte eine Vorbefragung der Probanden mit standardisierten Fragebögen (siehe Anhang), die auch der Erfassung eventuell bestehender Ausschlußkriterien dienten. Erfragt wurden unter anderem Ernährungsgewohnheiten, Vorerkrankungen, Operationen, Medikamente und Mundhygiene.

Die Informationsschrift für die Teilnehmer der Studie enthielt eine kurze Zusammenfassung über die Entwicklung, Zusammensetzung und aktuelle Anwendung von DMPS. Sie beinhaltete ebenfalls die Zielsetzung und den Ablaufplan der Studie, der auch der Ethikkommission vorgelegt wurde, sowie Hinweise zur Probandenversicherung, Rücktritt von der Studie, Datenschutz und Literaturangaben.

Erwähnung fand auch die Verpflichtung der Teilnehmer zur gewissenhaften Ausführung der Anweisungen. Besonderen Wert wurde dabei auf die sorgfältige Sammlung des Urins gelegt.

Die Fachinformationen des Herstellers zu den Medikamenten Dimaval® und DMPS-Heyl® wurden den Probanden zur Verfügung gestellt.

Vor Versuchsbeginn erfolgte eine Beratung der Probanden durch die durchführenden Ärzte des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin. Sie erläuterten den Probanden nochmals Ziele, Art und Ablauf der Studie.

### 2.1.2. Untersuchung der Probanden

Vor der DMPS-Gabe erfolgte eine eingehende körperliche Untersuchung der Probanden. Diese wurde mittels eines standardisierten Untersuchungsprotokolls durchgeführt (siehe Anhang). Besondere Beachtung fanden die unter Ausschlußkriterien aufgeführten Kriterien. Des weiteren wurden folgende laborchemischen Parameter bestimmt: GOT, GPT und  $\gamma$ GT im Serum, Quecksilbergehalt in Blut und Urin und Kreatinin im Urin. Mittels Combur®-Teststreifen wurden semiquantitativ Glucose, Protein, Ketone, Urobilinogen, Bilirubin, Leukozyten und Erythrozyten bestimmt. Unmittelbar vor Einnahme des Medikaments wurde ein EKG angefertigt.

Die Probanden füllten die „Beschwerden-Liste der Klinischen Selbstbeurteilungs-Skalen“ aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem in der Parallelfarm B-L aus, um eventuell bestehende Befindlichkeitsstörungen frühzeitig zu erkennen [VON ZERSEN UND KOELLER 1976].

### 2.1.3. Kriterien für die Teilnahme an der Studie

Oben genannte Probanden bei denen ein Zahnstatus erhoben wurde. Bei der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, beim EKG und den erfaßten Laborparametern ergaben sich keine pathologischen oder unter Ausschlußkriterien genannten Befunde. Eine Überprüfung des Urinstatus mittels Teststreifen erfolgte ohne Anhalt auf pathologische Mengen von Glucose, Protein, Ketonen, Bilirubin, Leukozyten oder Erythrozyten. Eine schriftliche Einverständniserklärung nach Information der Probanden über Risiken, Studienzweck und -ablauf lag vor.

Als Ausschlußkriterium galt bereits einer der folgenden Befunde: Nierenerkrankungen, Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen, Herzkreislaufkrankungen, neurologische Erkrankungen, endokrine Erkrankungen, schwerwiegende Dermatosen und Allergien, ausgeprägte psychovegetative Störungen, Alkohol- oder Drogenabusus, vorangegangene Quecksilberintoxikation, Behandlung mit einem Komplexbildner, bekannte Schwangerschaft, Stillperiode, Blutspende oder Operation innerhalb der letzten vier Wochen.

### 2.1.4. Probengewinnung und Applikation von DMPS

Bei der Sammlung von Urin wurden die Probanden angewiesen, keine Arbeitskleidung (Studenten und Zahnärzte) zu tragen und sich vor jedem Gang zur Toilette die Hände zu waschen. Der Urin sollte direkt in die bereitgestellten Behältnisse gelassen werden. Bis zur Abgabe am folgenden Tag war das Probengefäß kühl aufzubewahren. Alle Behältnisse und Monovetten waren bereits vorab mit den Namen der jeweiligen Teilnehmer versehen, so daß eine Verwechslung ausgeschlossen war. Die Probennahme entsprach den Empfehlungen von SCHALLER et al. [1996].

Die Spontanurinsammlungen erfolgten in 100 ml Urinbehältern. Die darin enthaltenen Volumina wurden zum Gesamtvolumen des 24-Stunden-Urins addiert, der in 2000 ml Behältern verblieb. Nach Abschluß der Sammlung erleichterte die Umfüllung eines Teils der Urproben in 10 ml Urinmonovetten die weitere Aufbewahrung. Vor der Aufnahme in die Monovetten mittels Plastikkanülen erfolgte eine Durchmischung der Behälter, um den Bodensatz gleichmäßig zu verteilen. Hierbei reduzierte das Tragen von Latexhandschuhen und Mundschutz die Kontaminationsgefahr der Proben.

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Probanden im Liegen. Nach dem Stauen am Oberarm und der Desinfektion mit Polyalkohol wurde in der Regel die Vena intermedia cubiti mit einer Monovettenkanüle punktiert. Das Blut in der Kalium-EDTA-Blutmonovette diente der Quecksilberanalytik, das in der NH<sub>4</sub>-Heparin-Blutmonovette zur Gewinnung von Serum.

Probanden, die zur Applikation von DMPS-Heyl® vorgesehen waren, erhielten eine Ampulle à 250 mg DMPS langsam i.v. injiziert. Die Dimaval®-Gruppe nahm drei Kapseln à 100 mg DMPS zu sich. Beide Gruppen tranken im Anschluß 300 ml Mineralwasser.

### **2.1.5. Nachuntersuchung und Erfassung unerwünschter Wirkungen**

Bis zwei Stunden nach Applikation von DMPS blieben die Probanden unter ärztlicher Beobachtung. Besonderes Augenmerk richtete sich hierbei auf die vom Hersteller angegebenen möglichen Nebenwirkungen, wie Blutdruckabfall, Hautreaktionen (Exantheme, Rash), Schüttelfrost und Pruritus.

Bei Abgabe des Sammelurins nach 24 Stunden erfolgte die Nachuntersuchung und ein ärztliches Abschlußgespräch. Alle von Probanden geäußerten gesundheitlichen Beeinträchtigungen wurden dokumentiert.

## **2.2. Geräte und Materialien**

### **2.2.1. Grundlage des Verfahrens**

Die Bestimmung der Quecksilberkonzentrationen in Blut- und Urinproben erfolgte mittels Direktanalyse in Kaltdampfhydridtechnik unter Einsatz eines Atomabsorptionsspektrophotometers [WELZ 1983; SCHIERLING und SCHALLER 1981].

Verwendung fand das AAS-280 von Perkin Elmer mit den unter 2.2.2. genannten Modifikationen. Des weiteren wurde das Quecksilberhydridsystem MHS-20 mit integriertem Amalgamzusatz (Gold/Platinnetz) zur Analyse eingesetzt. Als Reduktionsmittel in diesem System diente Natriumborhydrid. Die Aufzeichnung der Spektrogramme erfolgte auf dem Schreiber Recorder 56.

Der Bestimmung des Kreatinins im Harn diene die Methode nach Jaffé, ergänzt durch extinktionsphotometrische Quantifizierung. Hierbei bildet Kreatinin im alkalischen Medium mit Pikrinsäure einen Kreatinin-Pikrat-Komplex, welcher der Lösung einen orangen Farbton verleiht [THOMAS 1992]. Die Absorption ist in einem mit einer Eichreihe definierten Bereich proportional der Kreatininkonzentration im Urin. Die Erstellung und Berechnung der Eichgeraden erfolgte in ähnlicher Weise wie in 2.3. beschrieben.

### **2.2.2. Geräte und Verbrauchsmaterial**

- 10 ml Kalium-EDTA-Blutmonovetten (Sarsted, D-Nümbrecht)
- 10 ml Urinmonovetten inklusive Plastikkanülen (Sarsted, D-Nümbrecht)
- 100 ml Urinbehälter (Sarsted, D-Nümbrecht)
- 2000 ml Sammelurinbehälter (Sarsted, D-Nümbrecht)
- 4 ml NH<sub>4</sub>-Heparin-Blutmonovetten (Sarsted, D-Nümbrecht)
- Amalgamzusatz B010-3661 (Gold/Platin-Netz) (Perkin Elmer, D-Überlingen)
- Atomic Absorption Spectrophotometer 280 (Perkin Elmer, D-Überlingen)
- Beschwerden-Liste nach VON ZERSSSEN UND KOELLER [1976] in der Parallelform B-L (Beltz Test Gesellschaft mbH, D-Weinheim)

- Blutdruckmanschette mit Manometer Pressostabil (Speidel+Keller, Germany)
- Combur-Test für Urin (Boehringer Mannheim, D-Mannheim)
- EDL System 2 (Electrodeless Discharge Lamp) (Perkin Elmer, D-Überlingen)
- EDL System 2 Quecksilberlampe ( $\lambda=253,6$  nm) (Perkin Elmer, D-Überlingen)
- Elektrokardiograph Sicard 440 (Siemens, Schweden)
- Elektronische Personenwaage und Metermaß seca Modell 920 (seca, Germany)
- Elektronische Präzisionswaage Handy H 120 (Sartorius AG, D-Göttingen)
- Eppendorf Pipetten, verschiedene Dosiervolumina (Eppendorf-Netheler-Hinz-GmbH, D-Hamburg)
- Extinktionsphotometer Model 42 (Beckman, USA)
- Glassfibre Prefilter (Sartorius AG, Göttingen)
- GOT-, GPT- und  $\gamma$ GT- In Vitro Diagnostikum für Reflotron (Boehringer Mannheim, D-Mannheim)
- Littmann Classic II Stethoscope (3M Medical Devices, USA)
- Milli-Q plus Ultra Pure Watersystem (Millipore, Frankreich)
- Monovetten-Kanülen (Sarsted, D-Nümbrecht)
- Quecksilberhydridsystem MHS-20 (Perkin Elmer, D-Überlingen)
- Recorder 56 (Perkin Elmer, D-Überlingen)
- Reflexionsphotometer Reflotron (Boehringer Mannheim, D-Mannheim)
- Reflotron 32  $\mu$ l-Pipetten (Boehringer Mannheim, D-Mannheim)
- Reflotron Clean + Check (Boehringer Mannheim, D-Mannheim)
- Rollenmischer RM5 (Karl Hecht Assistent GmbH, D-Sondheim)
- Zentrifuge Hettich Universal (Hettich-Zentrifugen, D-Tuttlingen)

Gegenüber der vom Hersteller angegebenen Meßanordnung erwies sich folgende Modifikation am AAS 280 als sinnvoll [vgl. PERKIN ELMER 1979]:

Die im Atomabsorptionsspektrophotometer integrierte Einheit zur Lampenregulation und die Quecksilberlampe wurden durch das moderne externe EDL System 2 ersetzt. Hierzu war es notwendig, die Abdeckhaube der Lampenkammer mit einer 9 mm-Bohrung zu versehen. Nach dem Entgraten der Bohrung wurde ein handelsüblicher Knickschutz um das Verbindungskabel zwischen EDL System 2 und Quecksilberlampe angebracht. Der Knickschutz schützte nicht nur das Kabel, sondern bewahrte die Lampenkammer auch vor zusätzlich einfallendem Licht.

### 2.2.3. Chemikalien und Pharmaka

- 1-Octanol (Fluka Chemie AG, Schweiz)
- Argon 4.6 (Gutttroff, D-Reicholzheim)
- Dimaval®, Kapsel à 100 mg 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure Natriumsalz (Heyl GmbH & Co. KG, D-Berlin)
- DMPS-Heyl®, 5 ml-Ampulle à 250 mg 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure Natriumsalz (Heyl GmbH & Co. KG, D-Berlin)
- n-Hexan für die Spektroskopie (E. Merck, D-Darmstadt)
- Kaliumpermanganat p.a. (E. Merck, D-Darmstadt)
- Kontrollblut, diverse Chargen (Nycomed Pharma AS, Norwegen)
- Kontrollurine Lyphocheck 1, Lyphocheck 2 (Bio Rad, D-München)
- Kreatinin, chem. rein (Riedel-deHaën, D-Seelze)
- Mercury Ion Standard Solution 1g/l (Fluka Chemie AG, Schweiz)
- Methanol p.a. (Carl Roth GmbH, D-Karlsruhe)
- Natriumborhydrid p.a. (E. Merck, D-Darmstadt)
- Natriumhydroxid Plätzchen p.a. (E. Merck, D-Darmstadt)
- Pikrinsäure p.a., gesättigt (E. Merck, D-Darmstadt)
- Poly-Alcohol Haut (Antiseptica GmbH, D-Pulheim)
- Salpetersäure 65% Suprapur (E. Merck, D-Darmstadt)
- Schwefelsäure 95%-97% p.a. (E. Merck, D-Darmstadt)

### 2.2.4. Lösungen

Alle Lösungen wurden mit deionisiertem und gereinigtem Wasser hergestellt. Die Reinigung mittels Milli-Q Plus Ultra Pure Watersystem umfaßte organische, inorganische und mikrobiologische Partikel. Der Einfachheit halber wurde im Folgenden alles auf diese Art behandelte Wasser als VE-Wasser bezeichnet.

Die Zubereitung aller benötigten Lösungen, bis auf die Kaliumpermanganatlösung, erfolgte zu Beginn eines jeden Labortages.

#### **Quecksilber-Eichlösung:**

Zur Herstellung einer Eichlösung wurde 1 ml Mercury Ion Standard Solution (enthält 1g Hg/l) in ein 100 ml Kölbchen pipettiert, mit VE-Wasser aufgefüllt und durchmischt. Der gleiche Vorgang, wiederholt mit 1 ml dieser Verdünnung, führte zur fertigen Eichlösung mit einer Hg-Konzentration von 100 ng/ml.

**Mischsäure** (1,5 Vol% HNO<sub>3</sub>, 1,5 Vol% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>):

Die Zubereitung der Mischsäure erfolgte in einem 1000 ml Glaskolben, der mit etwa ¼ l VE-Wasser gefüllt war. Das Hinzupipettieren von 15 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde unter Kühlung durchgeführt. Ein zweiter Glaskolben wurde ebenfalls mit ¼ l VE-Wasser gefüllt und mit 21 ml 65% Salpetersäure versetzt. Ebenfalls unter Kühlung wurde der Inhalt des zweiten Kolbens zu dem des ersten hinzugegeben, durchmischt und auf 1000 ml aufgefüllt.

**Kaliumpermanganatlösung** (5% KMnO<sub>4</sub>):

Das Einwiegen von 5 g Kaliumpermanganat erfolgte in einem 100 ml Kölbchen, das anschließend mit VE-Wasser aufgefüllt und mehrere Stunden bis zur vollständigen Lösung geschüttelt wurde.

**Reduktionslösung** (3% NaBH<sub>4</sub>, 1% NaOH):

Der Herstellung der Reduktionslösung diente ein mit ¼ l VE-Wasser gefüllter 1000 ml Glaskolben, in dem 10 g Natriumhydroxid-Plätzchen unter Schwenken in Lösung gebracht wurden. In einem zweiten Glaskolben erfolgte die Lösung von 30 g Natriumborhydrid. Nach dem Mischen der beiden Ansätze wurde mit VE-Wasser auf 1000 ml aufgefüllt. Die fertige Reduktionslösung verblieb, im Anschluß an das Umfüllen, in der Vorratsflasche am Quecksilberhydridsystem.

**Kreatinin-Eichlösung:**

Zur Zubereitung einer Kreatininstammlösung wurde 2,5g Kreatinin eingewogen und in einem 250 ml Meßkolben mit VE-Wasser gelöst. Der Erstellung einer Eichreihe dienten weitere Meßkolben à 100 ml. Diese wurden in 5 ml-Schritten von 5 bis 40 ml mit Stammlösung gefüllt und anschließend mit VE-Wasser aufgefüllt. Dies entsprach Kreatininkonzentrationen von 0,5 bis 4 g/l.

**Natronlauge** (10% NaOH):

10 g Natriumhydroxid-Plätzchen dienen der Herstellung von 10%iger Natronlauge in einem 100 ml Meßkolben.

**Gesättigte Pikrinsäure:**

Ein mit VE-Wasser gefüllter 250 ml Meßkolben wurde mit Pikrinsäure gesättigt.

### **2.3. Justierung und Kalibrierung der Meßanordnung**

#### **Justierung**

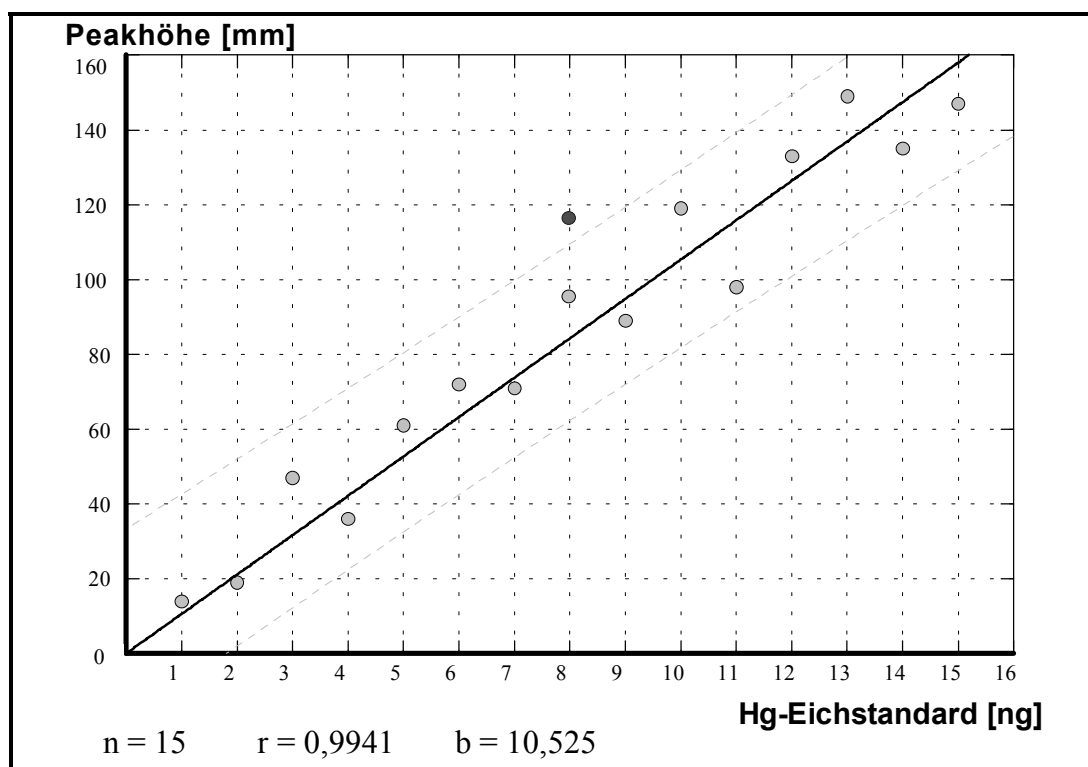
Zu Beginn der Messungen erfolgte die Justierung der ED-Lampe, sowie auch der in den Strahlengang verbrachten Quarzküvette. Hierzu dienten die Rändelschrauben, die sowohl in horizontaler, als auch in vertikaler Richtung bis zum Erreichen der minimalen Extinktion am AAS eingestellt werden. Die Messungen erfolgten bei einer Wellenlänge von 253,6 nm, mit 0,7 nm Schlitzbreite und einer Lampenstromstärke von 460 mA. Da sich die ED-Lampe gegenüber der Hohlkathodenlampe durch ein wesentlich reineres und intensiveres Emissionsspektrum auszeichnet, erwies es sich als notwendig, das Eingangspotential mit dem Gain-Regler am AAS zu reduzieren [PERKIN ELMER 1991]. Die Regulation der Intensität bei Leerlaufbetrieb erfolgte durch leichte Reduktion der Wellenlänge, so daß kurz unterhalb, im aufsteigenden Schenkel des Maximums gemessen wurde. Diese - von den Herstellerangaben abweichende - Anordnung diente der Verringerung des Basisrauschens.

#### **Kalibrierung der Meßanordnung**

Bei der Erstellung der Eichgeraden wurde zur Bestimmung der Meßpunkte in gleicher Weise verfahren wie in Abschnitt 2.4. beschrieben. Eine Eichreihe bestand aus 15 Einzelmeßpunkten, welche beginnend mit 10 µl Eichlösung in Abständen à 10 µl bis auf 150 µl anstiegen. Dies entsprach einer absoluten Quecksilbermasse von 1 bis 15 ng. Zusätzlich wurden 0,5 ml der später zu messenden Matrix nach dem Standardadditionsverfahren hinzupipettiert. Nach Abzug der Leerprobe (inklusive zugesetzter Matrix) wurde eine Gerade nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate berechnet. Danach erfolgte eine graphische Darstellung der Meßwerte mittels des Statistikprogramms „Unistat“. Lag einer der Eichpunkte außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls, so wurde die Messung wiederholt (als Beispiel siehe dunkler Punkt bei 8 ng in [Abbildung 2.1](#)).

Die Zuordnung einzelner Peakhöhen zu einer absoluten Quecksilbermasse [ng] erfolgte über Multiplikation der Peakhöhe [mm] mit dem Faktor  $c$ . Dieser Faktor ergab sich aus dem Kehrwert der Steigung  $b$  ( $c = b^{-1}$ ) mit der Dimension ng/mm. Die Konzentration des Einzelmeßwertes einer Probe ließ sich errechnen aus der absoluten Quecksilbermasse geteilt durch das eingesetzte Volumen abzüglich des Wertes der Leerprobe. Die Angabe erfolgte in ng/ml bzw. µg/l.



**Abbildung 2.1**

Beispiel einer Regressionsgeraden (durchgezogene Linie) zur Eichung des AAS auf Quecksilber. Die gestrichelten Linien stellen die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls dar.

## 2.4. Probenaufbereitung und analytische Quecksilberbestimmung

### Lagerung und Aufbereitung der Urproben

Die unter 2.1.4. beschriebenen Probenbehälter zur Hg-Bestimmung verblieben bis zur Messung bei  $-27^{\circ}\text{C}$  im Gefrierschrank. Das Auftauen der Proben erfolgte auf einem Monovettenroller bei Zimmertemperatur.

Die jeweils erste Messung erfolgte mit einem Probenvolumen von 1 ml. Dieses Volumen wurde der Peakhöhe entsprechend verringert, bzw. bei Blut auf 2 ml, bei Urin auf maximal 4 ml erhöht. Die Peakhöhe durfte nicht über dem mit der Steigung  $b$  der Regressionsgeraden errechneten Wert bei 15 ng liegen, d.h. in der Regel lag sie nicht über 160 mm. Bei Blutproben bewährte sich vorheriges Spülen der Pipettenspitzen mit  $n$ -Hexan. Dies reduzierte die Adhäsion des Blutes an die Kunststoffwand und führte somit zu einer höheren Pipettiergenauigkeit.

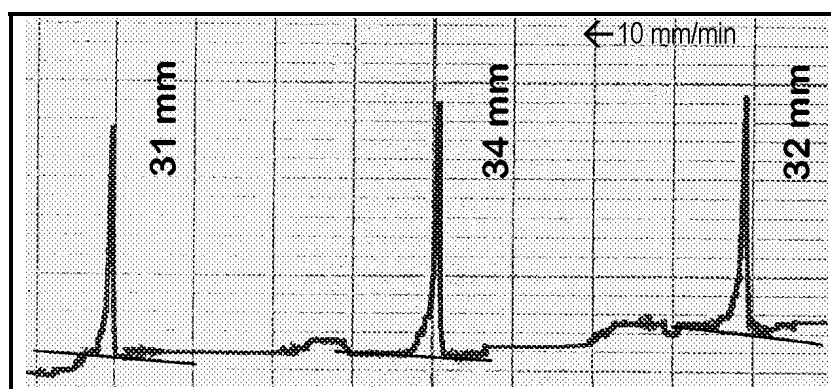
Im Reaktionsgefäß wurde die Urprobe mit Mischsäure auf 10 ml aufgefüllt. Zum oxidativen Aufschluß diente die Zugabe von 200  $\mu\text{l}$  5%ige Kaliumpermanganatlösung. Nach Durchmischung des Ansatzes kamen noch 200  $\mu\text{l}$   $n$ -Octanol zur Reduzierung der Schaumbildung hinzu. Nach mehrmaligem Schwenken wurde das Reaktionsgefäß mit der darin befindlichen Analysenprobe im Hydridsystem luftdicht fixiert.

### Ein Meßzyklus

Mit Argon als Treibgas wurden 15 ml natriumborhydridhaltige Reduktionslösung, gesteuert vom MHS 20, in das Reaktionsgefäß eingespritzt. Hierbei reduzierte sich in der Analysenprobe befindliche Gesamtquecksilber (organisches und auch methyliertes) zu metallischem Hg. Der im Reaktionsgefäß frei gewordene Quecksilberdampf (Dampfdruck bei Zimmertemperatur 1,6  $\mu\text{bar}$ , entsprechend einer Konzentration von 14 mg Hg/m<sup>3</sup> Luft) wurde mit einem kontinuierlichen Argonfluß durch ein Glasfaserfilter und anschließend durch ein Gold/Platinnetz geleitet, mit welchem das Quecksilber bei Zimmertemperatur ein Amalgam bildete. Nach 40 s wurde das Gold/Platinnetz innerhalb weniger Sekunden auf 600°C erhitzt. Dies führte zu einem raschen Verdampfen des Quecksilbers (Siedepunkt bei 357°C, alle Quecksilberverbindungen zersetzen sich bereits bei weniger als 500°C [WELZ 1983]). Der Dampf wurde durch eine im AAS auf 200°C beheizte Quarzglasküvette geleitet. Die Extinktion des monochromatischen Lichts zeichnete der Schreiber Recorder 56 bei einer Empfindlichkeit von 200 mV und mit einer Laufgeschwindigkeit von 10 mm/min auf.

### Auswertung der Spektrogramme

Zur einheitlichen Auswertung der Spektrogramme diente nachfolgende Arbeitsanleitung (als Beispiel siehe Abbildung 2.2). Bei den mit dem Schreiber aufgezeichneten Peaks wurden die beiden unmittelbar benachbarten „Täler“ mit einer möglichst tangential anliegenden Geraden 1 verbunden. Die Peakhöhe bestimmte sich durch einen Abschnitt einer Geraden 2, die senkrecht zur Papiervorschubsrichtung durch die Peakspitze verlaufend, einen Schnittpunkt mit der Geraden 1 hatte. Der Abschnitt der Geraden 2, der zwischen der Peakspitze und dem Schnittpunkt mit der Geraden 1 lag, wurde als Peakhöhe in mm erfaßt.



**Abbildung 2.2**

Beispiel der Meßreihe (jeweils 2 ml pro Meßpunkt) einer Urinprobe. Zur besseren Übersicht wurden lediglich die Geraden 1 eingezeichnet.

### Berechnung des Meßwertes

Jede Urprobe wurde nach Ermittlung des geeigneten Probenvolumens mindestens dreimal gemessen. Bei einer Probe, die dem Ausreißer-Test nach Grubbs nicht genügte, erfolgte eine weitere Messung und Berechnung (siehe Abschnitt 2.6). Dieses Prozedere wiederholte sich, wenn die Prüfgröße erneut größer als der Grubbs-Tabellenwert war, bis zu

einer Anzahl von insgesamt sechs Messungen. Ab dann wurden die Ausreißer eliminiert und die Meßpunkte neu berechnet. Der Einsatz eines vom Autor erstellten Programmes in „PowerBasic“ diente der Auswertung parallel zur Anfertigung der Spektrogramme. Berechnete Parameter waren der Mittelwert der Einzelmessungen, die Standardabweichung, der Variationskoeffizient und die Prüfgröße des Grubbs-Tests.

## 2.5. Qualitätssicherung

### Überprüfung der Eichgeraden

Die Präzision der angefertigten Eichgeraden und des resultierenden Umrechnungsfaktors  $c$  wurde mittels Kontrollurin und -blut in je zwei verschiedenen Hg-Konzentrationen überprüft. Zum Einsatz kamen Produkte der Firmen „Bio Rad“ und „Nycomed Pharma“, sowie der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. Die Wiederfindung erfolgte in den vom Hersteller genannten Grenzen jeweils zu Beginn und am Ende einer Meßserie.

### Bestimmung der Nachweis- und Erfassungsgrenzen

Die Berechnung der Nachweis- und Erfassungsgrenzen erfolgte über die Bestimmung aller Leerproben, die während der Studie ermittelt wurden, sowie dem Mittelwert aller Regressionskonstanten  $c$ . Grundlage der Berechnung waren die unter 2.6. genannten Formeln. Für Meßpunkte, die unter der Nachweisgrenze (d.h. qualitativ nicht nachweisbar) lagen, wurden die in der folgenden Tabelle genannten Werte eingesetzt, da die weitere statistische Auswertung Zahlenwerte erforderte. Dieses Vorgehen fand auch Anwendung bei Meßpunkten zwischen Nachweisgrenze und Erfassungsgrenze (d.h. qualitativ nachgewiesen, jedoch quantitativ nicht bestimmbar). In Tabelle 2.1 wurden die entsprechenden Ergebnisse aufgeführt. Die unterschiedlichen Grenzen für Blut und Urin erklären sich durch variierende maximale Matrixvolumina bei der Messung.

**Tabelle 2.1**

		Hg-Konzentration	eingesetzter Wert
<b>Nachweisgrenze</b> [µg/l]	Blut:	X = <b>0,3</b>	0,2
	Urin:	X = <b>0,2</b>	0,1
<b>Erfassungsgrenze</b> [µg/l]	Blut:	X = <b>0,5</b>	0,3
	Urin:	X = <b>0,3</b>	0,2

### Qualitätssicherung

Alle Analysen am Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Heidelberg wurden unter Berücksichtigung einer internen und einer externen Qualitätssicherung gemäß TRGS 410 (statistische Qualitätssicherung) durchgeführt.

## 2.6. Statistische Auswertung

### Hilfsmittel

Die statistische Berechnung und die anschließende Auswertung der Meßergebnisse erfolgte computergestützt auf einem CAT-PC mit 486 DX-50-Prozessor unter Windows 3.1 (©Microsoft Corp.) mit dem Betriebssystem MS-DOS 5.0 (©Microsoft Corp.).

Zur Anwendung kam ein vom Autor kompiliertes Programm in „PowerBasic 2.1“ (© Kirschbaum Software) und das Statistikpaket „Unistat Statistical Package“ (© Unistat Limited).

### Berechnung der Parameter

Die Berechnung der Eichgeraden und der einzelnen Proben erfolgte unter Einsatz des o.g. Basicprogrammes. Bestimmt wurden der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), die Standardabweichung des Mittelwertes (SE), der Variationskoeffizienten (VK), der maximal vom Mittelwert abweichende Meßwert ( $x^*$ ) und die Prüfgröße (PG) des Ausreißertests nach Grubbs. Die Anzahl der Meßwerte ( $n$ ) wurde akzeptiert, wenn  $PG \leq$  dem Tabellenwert  $r(\alpha)$  war.

Die Prüfgröße errechnete sich aus der Formel: 
$$PG = \frac{|x^* - MV|}{SD} \quad (2.6.1)$$

**Tabelle 2.2** Vergleichswerte für  $r(\alpha)$

n	3	4	5	6	7
$r(\alpha=0,05)$	1,153	1,463	1,672	1,822	1,938

aus Küster Thiel: Rechentafeln für die chemische Analytik, de Gruyter 104. Aufl.

Der Umrechnungsfaktor  $c$  der Regressionsgeraden ergab sich aus  $c = b^{-1}$ , wobei  $b$  die Steigung der Ursprungsgeraden darstellte. Aus den zur Kalibrierung eingesetzten Hg-Massen  $X_i$  und den daraus resultierenden Peakhöhen (abzüglich Leerprobe)  $Y_i$  errechnete sich aus dieser Formel die Steigung:

$$b = \frac{\sum X_i * Y_i}{\sum X_i^2} \quad (2.6.2)$$

Zur Berechnung der Nachweis- und Erfassungsgrenzen dienten zwei Funktionen aus dem Lehrbuch von K. Doerffel: Statistik in der analytischen Chemie, Verlag Chemie 3. Aufl. Hierbei entsprachen  $\bar{y}_B$  dem Leerprobenmittelwert von mindestens 25 Analysen,  $\sigma_B$  der Leerprobenstandardabweichung und  $n_A$  der Anzahl der Parallelbestimmungen.

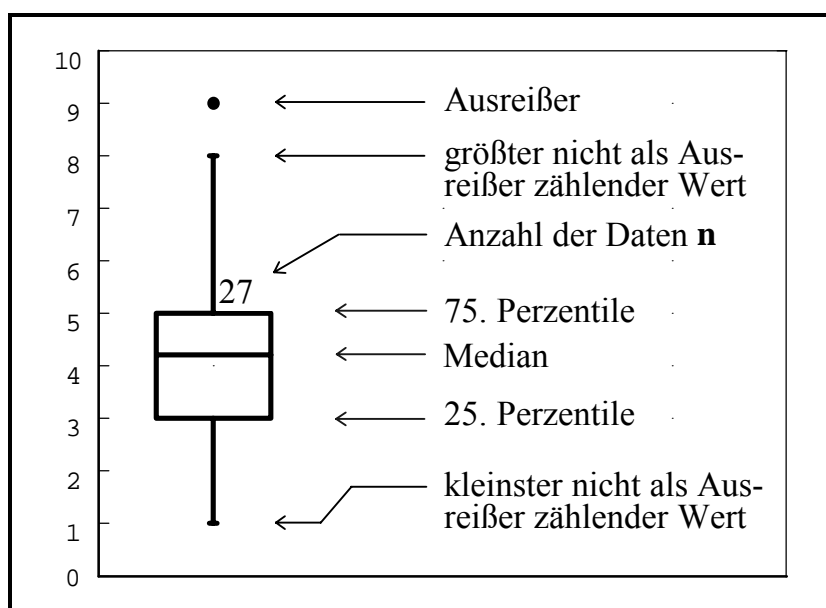
Nachweisgrenze: 
$$y_{\min} = \bar{y}_B + \frac{3\sigma_B}{\sqrt{n_A}} \quad (2.6.3)$$

Erfassungsgrenze: 
$$y = \bar{y}_B + 6\sigma_B \quad (2.6.4)$$

### Statistische Auswertung mittels „Unistat“

Nach Eingabe aller zur Verfügung stehender Daten wurden mit den entsprechenden Rechenverfahren Mittelwerte, Standardabweichung des Mittelwertes, absolute Häufigkeiten und Korrelationen in den verschiedenen Untergruppen bestimmt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte für Stichprobenumfänge  $< 50$  mit dem dafür aussagekräftigen „Shapiro-Wilk-Test of Normality“.

Zur graphischen Verdeutlichung von Streuungen in den einzelnen Untergruppen erwies sich der „Box and Whisker Plot“ als günstig (siehe [Abbildung 2.3](#)). Bei dieser Form der Darstellung liegen die in einer aufsteigenden Reihe angeordnet Daten zwischen der 25. und der 75. Perzentile innerhalb der Box. Der in der Box liegende Querstrich stellt den Median dar, die beiden T-förmigen Auszieher die Toleranzgrenze. Ausreißer werden als schwarze Punkte ober- bzw. unterhalb der Grenze dargestellt. Der Zahlenwert über der Box gibt die Anzahl der in der entsprechenden Reihe verwendeten Daten an.

**Abbildung 2.3**

„Box and Whisker Plot“ mit Erläuterungen

Die Berechnung linearer Zusammenhänge in den einzelnen Untergruppen bewerkstelligte die „Spearman’s Rank Correlation“. Bei Vorliegen von Normalverteilung diente die „Ordinary Least Squares Regression“ der Auswertung der Daten. Zur Unterscheidung wurde der empirische lineare Korrelationskoeffizient mit  $r$ , der Spearmansche Rang-Korrelationskoeffizient mit  $r_s$  bezeichnet. Der Vergleich der Wirkungen zweier Verfahren auf eine Zielgröße anhand zweier unabhängiger Stichproben mit unterschiedlichen Umfängen (z.B. Hg-Urinkonzentration nach i.v. oder oraler DMPS-Applikation) erfolgte mit dem „Mann-Whitney U Test“. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede bei der Anwendung zweier verschiedener Verfahren in derselben Stichprobe (z.B. Hg-Urin bei Studenten vor und nach dem Phantomkurs) wurde mit dem „Wilcoxon Signed Rank Test“ durchgeführt.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit war bei allen Testverfahren mit  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Ein Wert für das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant bezeichnet. Die Angabe der Mittelwerte erfolgte im fortlaufenden Text unter Nennung des entsprechenden Standardfehlers ( $MW \pm SE$ ).

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Probandenbeschreibung**

Das Probandenkollektiv setzte sich aus den folgenden drei Gruppen zusammen:

- 25 Studenten und 14 Studentinnen der Zahnmedizin der Universität Heidelberg, die zu Beginn der Follow-up-Studie noch keinen beruflichen Kontakt zu Quecksilber hatten. Die Anzahl der Studenten reduzierte sich im zweiten Semester des Beobachtungszeitraums von 39 auf 33 (siehe auch 3.1.1. Studienabbrecher). Von den verbleibenden waren 22 bereit, bzw. in der Lage, anschließend auch bei der Applikation von DMPS teilzunehmen. Das durchschnittliche Alter war mit  $25,3 \pm 0,4$  Jahren das niedrigste in allen Untergruppen.
- Die Patientengruppe mit einem Alter von  $28,1 \pm 0,7$  Jahren setzte sich aus je zehn Männern und Frauen zusammen. Eine interessierte Patientin durfte wegen eines Ausschlusskriteriums nicht teilnehmen. Die beruflichen Arbeitsgebiete der Patienten waren sehr vielschichtig, jedoch wurde in keinem Fall eine Tätigkeit mit erhöhter Quecksilberexposition ausgeübt. Allen gemeinsam war das mehrjährige Tragen von Amalgamfüllungen, welche zum Teil in einer Sitzung entfernt wurden.
- Zahnärzte bildeten mit einer Anzahl von fünf die kleinste Gruppe, die ausschließlich aus Männern bestand. Ursprünglich interessierten sich sieben Wissenschaftliche Mitarbeiter der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde der Universität Heidelberg für die Teilnahme, zwei konnten jedoch aufgrund von Ausschlusskriterien nicht teilnehmen. Das durchschnittliche Alter lag hier bei  $35,8 \pm 5,9$  Jahre.

##### **3.1.1. Studienabbrecher**

Bei allen Probanden, die aus eigener Entscheidung die Studie abbrachen, wurde versucht die Gründe hierfür zu erfragen und zu dokumentieren. Daraus ergab sich die folgende Zusammenstellung:

##### **Studenten in der Follow-up-Studie**

Am Ende des Behandlungskurses standen sechs von insgesamt 39 Studenten nicht mehr zur Verfügung. Vier Studenten mußten aufgrund schlechter Leistungen den vorausgegangenen Phantomkurs wiederholen. Die anderen beiden Studenten wechselten nach dem Phantomkurs zu einer anderen Universität.

### Studenten bei DMPS-Gabe

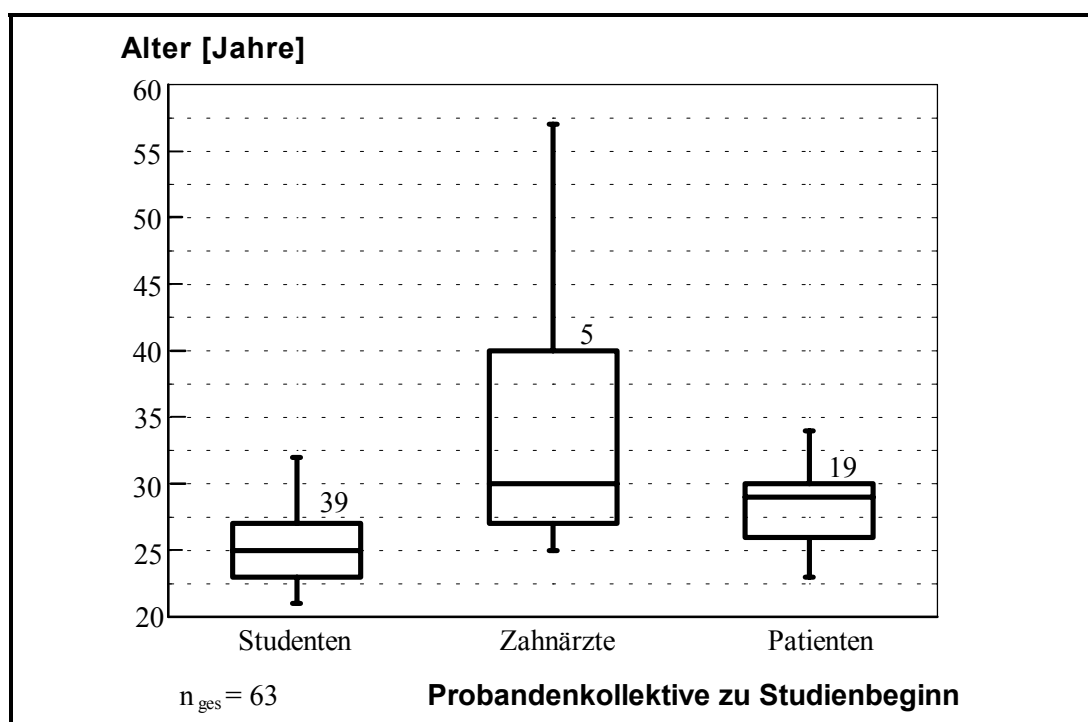
Elf der verbleibenden 33 Studenten nahmen zwar an der Follow-up-Studie teil, jedoch nicht an der Applikation von DMPS am Ende des Behandlungskurses. Von diesen elf gaben fünf an, Angst vor Nebenwirkungen des Medikaments sei der Grund für die Nichtteilnahme. Eine Studentin gab an, sie neige zu Ekzembildung, eine weitere litt unter medikamentös behandelter Hypotonie. Eine Studentin nahm aufgrund einer Hypothyreose L-Thyroxin ein. Ein Student wies eine Mitralklappeninsuffizienz nach rheumatischer Endokarditis im Kindesalter auf. Eine Erkältung und körperliches Unwohlsein in der Untersuchungswoche veranlaßten einen Studenten, seine Teilnahme an der DMPS-Mobilisation abzusagen. Er war jedoch bereit Blut- und Urinproben abzugeben. Ein Student wollte keine Angaben zur Nichtteilnahme machen.

### Wissenschaftliche Mitarbeiter

Zwei der sieben interessierten Zahnärzte nahmen nicht an der Studie teil. Einer erlitt vor kurzer Zeit einen Hörsturz und war deshalb noch in medikamentöser Behandlung. Der andere Zahnarzt wies im EKG eine Sinusarrhythmie auf.

### Patienten

Von 20 Patienten konnte eine Patientin nicht an der Studie teilnehmen, da sie in ihrer Anamnese eine Strumektomie wegen unifokaler Schilddrüsenautonomie angab.



**Abbildung 3.1**

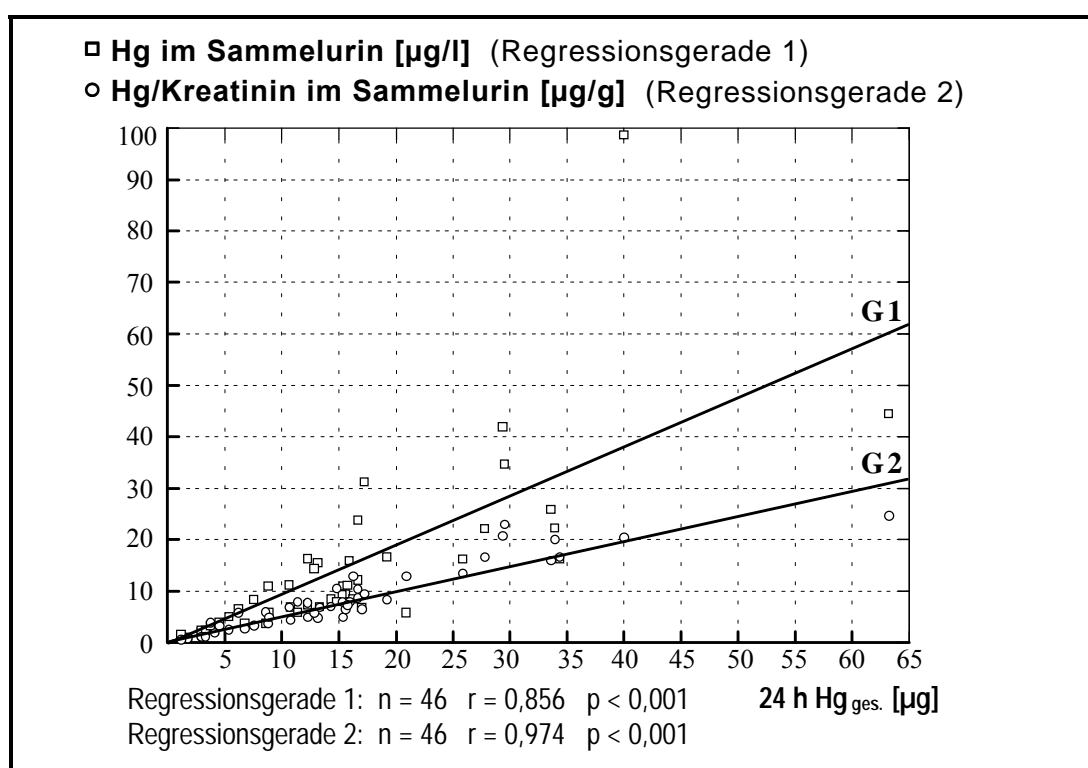
Altersverteilung der Probanden zu Studienbeginn



### 3.2. Vergleich der Parameter für die Quecksilberbelastung

Für die weitere Darstellung der Ergebnisse war es notwendig, eine geeignete Bezugsgröße für die Quecksilberbelastung im Urin zu finden. Da aus praktischen Gründen nicht immer die Möglichkeit bestand, Urin über 24 Stunden zu sammeln, mußte ein Korrelat für die absolute Hg-Ausscheidung gefunden werden. Zur Auswahl standen die Hg-Konzentration im Spontanurin und die Quecksilberkonzentration bezogen auf die im Urin befindliche Kreatininkonzentration.

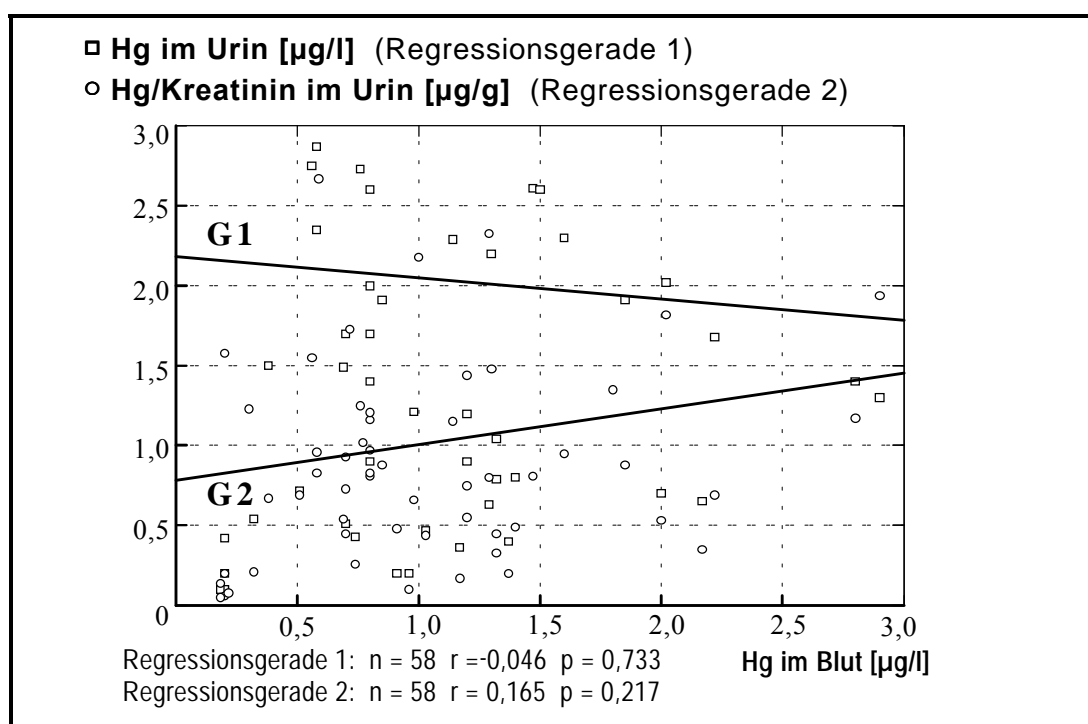
In Abbildung 3.2 wurden diese beiden Parameter dem im 24-Stunden-Sammelurin nach DMPS-Applikation befindlichen Quecksilber gegenübergestellt. Die Anzahl von  $n = 46$  entsprach der Gesamtheit aller mit DMPS behandelter Probanden. Dieses Gesamtquecksilber wurde aus der Hg-Konzentration und dem Volumen des Sammelurins berechnet. Sowohl die Hg-Konzentration (Quadrate, Gerade 1), als auch die auf Kreatinin bezogene Hg-Konzentration (Kreise, Gerade 2) korrelierten auf einem Signifikanzniveau unter 0,001 mit dem Gesamtquecksilber. Der lineare Korrelationskoeffizient wies mit  $r = 0,974$  bei Kreatininbezug auf eine engere Korrelation hin als die Quecksilberkonzentration mit  $r = 0,856$ .



**Abbildung 3.2**

Gesamtquecksilber und Hg-Konzentration im Sammelurin, bzw. Hg-Konzentration bezogen auf die Kreatininkonzentration nach DMPS-Applikation

Als weiterer Belastungsparameter stand die Konzentration des Schwermetalls im Blut zur Verfügung. Die in Abbildung 3.3 aufgetragenen Meßwerte stellten die jeweiligen Parameter eines Probanden in Blut und Urin gegenüber. Hierbei zeigte sich, daß die im „Low-Dose-Bereich“ erfaßten Daten nur schlecht miteinander korrelierten. Quecksilber im Urin bezogen auf Kreatinin (Kreise, Gerade 2) wies einen linearen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,165$  auf einem Signifikanzniveau von  $0,217$  gegenüber der Blutkonzentration auf. Die Regressionsgerade 1, welche die Korrelation von Hg im Urin (Quadrate) mit Hg im Blut darstellte, zeigte eine negative Steigung.



**Abbildung 3.3**

Hg-Konzentration im Blut und Urin, bzw. Hg-Konzentration im Urin bezogen auf die Kreatininkonzentration bei beruflich nicht belasteten Personen

### **3.3. Zusammenhang zwischen der inneren Quecksilberbelastung und Lebensgewohnheiten**

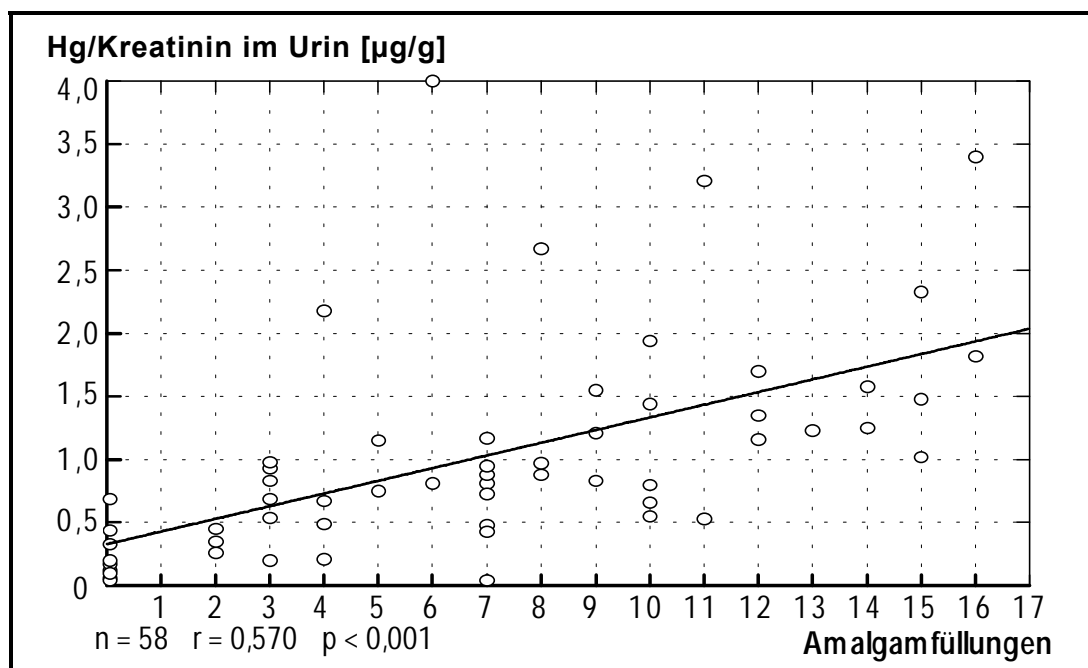
In diesem Kapitel wurden Zusammenhänge zwischen Hg-Belastungsparametern und verschiedenen Lebensgewohnheiten, bzw. Eigenschaften gesucht. Alle hier aufgeführten Quecksilberkonzentrationen wurden bei beruflich unbelasteten Probanden gemessen, d.h. die verwendeten Resultate und Angaben stammten von Patienten vor der Behandlung und von Studenten vor dem Phantomkurs. Daten von Zahnärzten wurden hier nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

#### **3.3.1. Amalgamfüllungen**

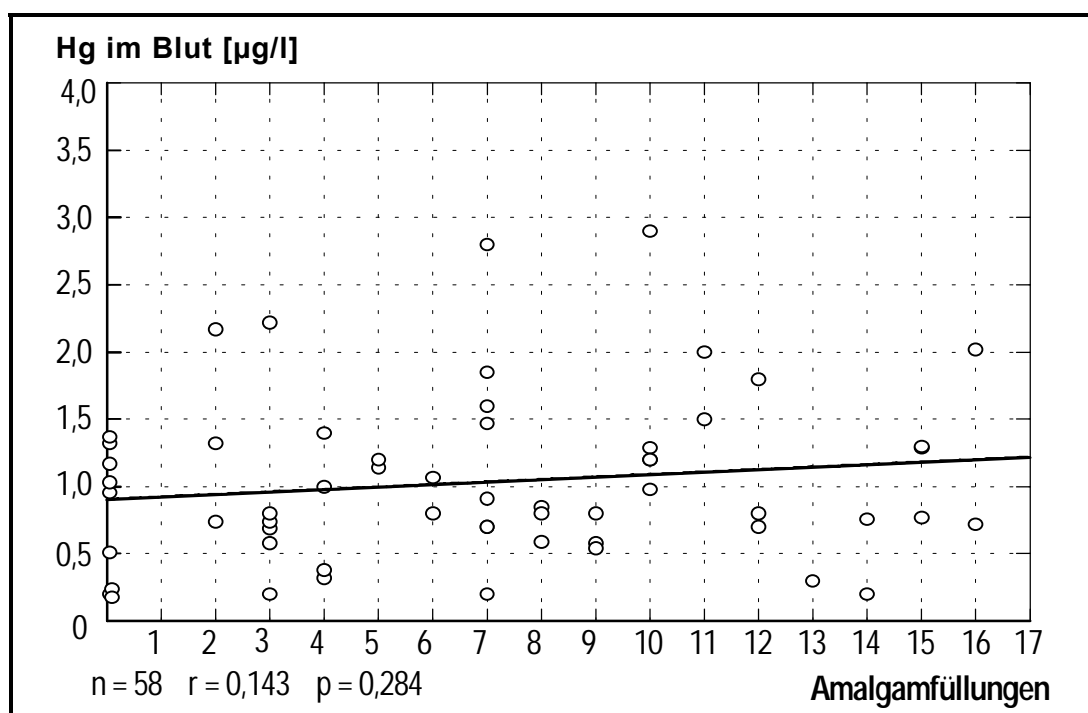
Die Anzahl der Amalgamfüllungen wurde sowohl mit dem Quecksilbergehalt im Urin als auch mit der Konzentration im Blut verglichen. Im Mittel trug jeder der Probanden 6,8 (SE = 0,6) Amalgamfüllungen. Neun Studenten hatten keine Füllungen aus Quecksilberlegierungen, zwei Probanden hatten mit je 16 die größte Anzahl.

Es bestand eine signifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) zwischen dem kreatininbezogenen Hg-Urinspiegel und der Anzahl der Amalgamfüllungen bei beruflich nicht mit Quecksilber belasteten Probanden. In [Abbildung 3.4](#) wurde dieser Zusammenhang graphisch dargestellt. Der lineare Korrelationskoeffizient mit 0,570 verdeutlichte die trotz der signifikanten Beziehung bestehende Streubreite der Meßwerte. Der Mittelwert der 58 Probanden lag bei  $1,0 \pm 0,1 \mu\text{g Hg/g Kreatinin}$  im Urin. Der höchste Wert betrug  $4,0 \mu\text{g/g}$ . Die Quecksilberspiegel im Urin lagen bei  $2,1 \pm 0,3 \mu\text{g/l}$ . Die höchste gemessene Konzentration war hier  $7,2 \mu\text{g/l}$ .

Der Mittelwert der Hg-Konzentrationen im Blut lag bei  $1,0 \pm 0,1 \mu\text{g/l}$ , die höchste betrug  $2,9 \mu\text{g/l}$ . Die Streubreite bei Hg-Blut war ähnlich der bei der Urin/Kreatinin-Konzentration, jedoch ergab sich kein linearer Zusammenhang zur Anzahl der Amalgamfüllungen (siehe [Abbildung 3.5](#)). Auf einem Signifikanzniveau von 0,284 wurde ein linearer Korrelationskoeffizient von 0,143 errechnet.

**Abbildung 3.4**

Anzahl der Amalgamfüllungen und Hg-Konzentration im Urin bezogen auf Kreatinin bei Probanden ohne beruflichen Kontakt zu Quecksilber

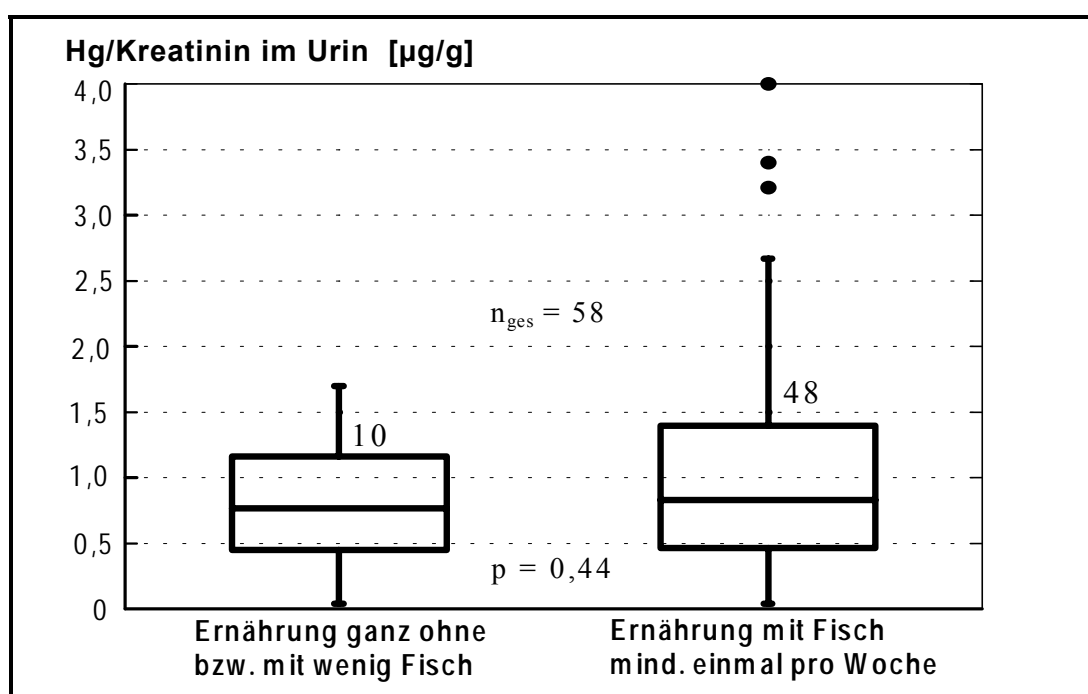
**Abbildung 3.5**

Anzahl der Amalgamfüllungen und Hg-Konzentration im Blut bei Probanden ohne beruflichen Kontakt zu Quecksilber

### 3.3.2. Ernährung und Quecksilberausscheidung im Urin

#### 3.3.2.1. Fischverzehr

In Abbildung 3.6 wurde der Einfluß des Fischkonsums auf die Quecksilberausscheidung im Urin dargestellt. Von den insgesamt 58 Probanden die keinen bzw. noch keinen beruflichen Kontakt zu Quecksilber hatten, gaben zehn an, weniger als einmal pro Woche oder überhaupt keinen Fisch zu essen. Drei Probanden aßen zweimal, die restlichen 45 einmal pro Woche Fisch. Obwohl die höchsten Meßwerte für Quecksilber im Urin von Personen stammten, die mindestens einmal pro Woche Fisch zu sich nahmen, konnte mit dem „Mann-Whitney U Test“ kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,44$ ). Der Median war mit etwa  $0,8 \mu\text{g/g}$  in beiden Gruppen nahezu gleich groß.



**Abbildung 3.6**

Einfluß der Ernährung mit und ohne Fisch auf die kreatininbezogene Quecksilberkonzentration im Urin [ $\mu\text{g/g}$ ] bei Probanden ohne berufliche Hg-Exposition

#### 3.3.2.2. Innereien

Im Anamnesebogen wurde nach der Häufigkeit des Verzehrs von Innereien (z.B. Niere, Leber) gefragt. 48 Probanden gaben an, weniger als einmal pro Woche Innereien zu essen. Lediglich zehn berichteten von derlei regelmäßigem Genuß. Die statistische Auswertung erfolgte in analoger Weise zu der bei Fischverzehr.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Innereien und der Quecksilberausscheidung im Urin konnte nicht gefunden werden ( $p = 0,434$ ).

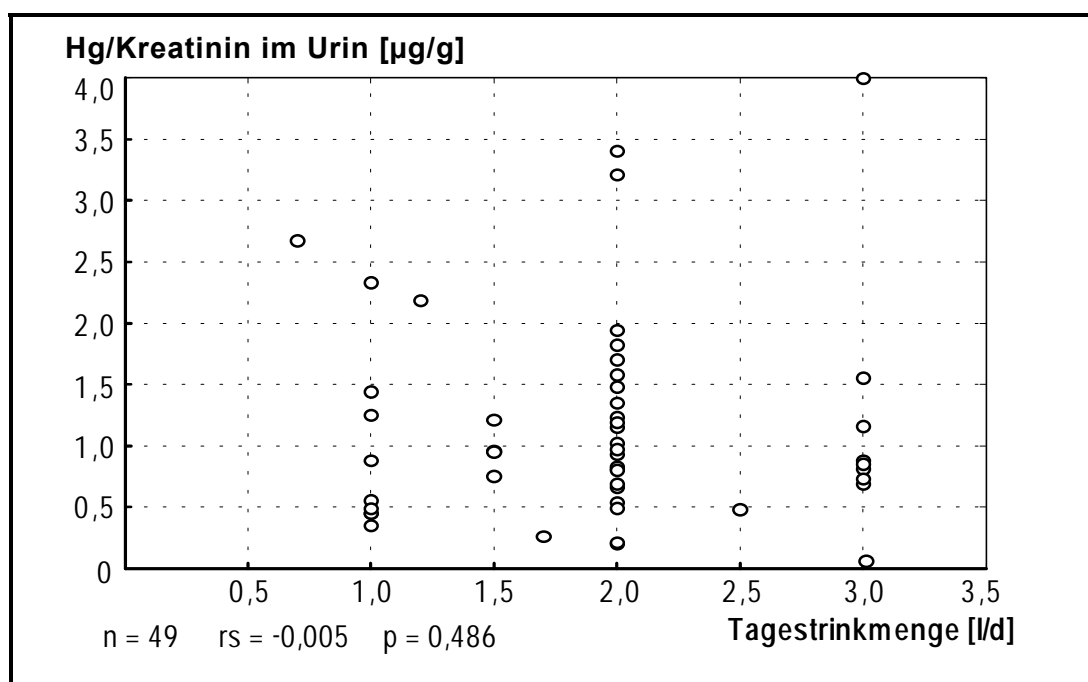
### 3.3.2.3. Flüssigkeitszufuhr

Die Spearmansche Rangkorrelation ( $r_s = -0,005$ ) ergab keinen signifikanten Zusammenhang ( $p = 0,486$ ) zwischen dem täglichen Trinkvolumen und der Quecksilberausscheidung bezogen auf Kreatinin im Urin bei Amalgamträgern. Die in Abbildung 3.7 dargestellte Gerade aus Meßwerten der 49 Amalgam tragenden Probanden zeigte einen geradezu konstanten Verlauf des Belastungsparameters.

Auch bei der Quecksilberausscheidung im Spontanurin ergab sich mit  $r_s = -0,051$  auf einem Signifikanzniveau von 0,364 kein Zusammenhang mit der Trinkmenge.

Beim analogen Vergleich mit dem Quecksilbergehalt im Blut zeigte sich ebenfalls kein wesentlicher Verdünnungseffekt ( $r_s = 0,186$ ;  $p = 0,101$ ) aufgrund der täglich zugeführten Flüssigkeitsmenge.

Weiterhin konnte auch bei keinem der drei oben genannten Belastungsparameter ein erwähnenswerter Zusammenhang zum Genuß von sauren Getränken (z.B. Coca Cola, Fruchtsäfte) gefunden werden.



**Abbildung 3.7**

Trinkmenge pro Tag [l/d] und Hg/Kreatinin im Urin [ $\mu\text{g/g}$ ] bei beruflich nicht mit Quecksilber belasteten Probanden mit Amalgamfüllungen

### 3.3.3. Einfluß durch Kauen von Kaugummi, häufige Mahlzeiten, Zähneputzen und Rauchen

#### 3.3.3.1. Kaugummi

Häufiges Kauen von Kaugummi führt zu mechanischer Beanspruchung des Zahnfüllmaterials. Bei 49 Probanden mit Amalgamfüllungen erfolgte durch verschiedene statistische Testverfahren eine Ermittlung von Korrelationen mit Quecksilberbelastungsparametern im Urin und Blut. Folgende Zusammenhänge wurden überprüft:

- Die Dauer des täglichen Kauens wurde mit der Spearmanschen Rangkorrelation untersucht.
- Mittels U-Test erfolgte eine Gegenüberstellung der 29 Probanden, die nie Kaugummi kauten mit den 20, die dies regelmäßig taten.
- Zwölf Probanden, die mehr als fünf Stunden in der Woche Kaugummi kauten, wurden mit den  $n = 29$  Probanden ohne Kaugummigenuß verglichen. Hierbei ergab sich mit  $p = 0,316$  insgesamt die beste Korrelation mit der Hg/Kreatininausscheidung im Urin (U-Test).

Bei keiner der oben genannten Korrelationen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Quecksilberbelastung und Kaugummikauen gefunden werden.

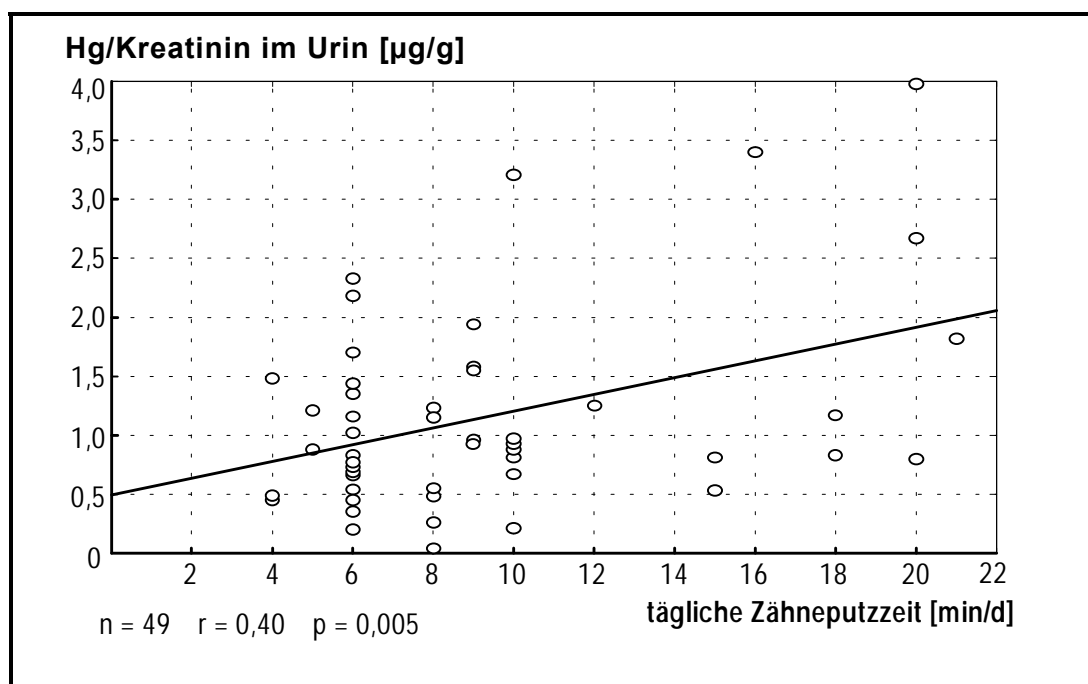
#### 3.3.3.2. Häufigkeit der Mahlzeiten

Die Anzahl der täglichen Mahlzeiten wurden in analoger Weise den oben genannten Verfahren unterzogen. Auch hier bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen den erfaßten Hg-Belastungsparametern im Blut und Urin und der Häufigkeit der Mahlzeiten.

#### 3.3.3.3. Zahnpflege

Aus den Angaben in den Fragebögen konnte die täglich aufgewendete Zeit für das Putzen der Zähne errechnet werden. Es ergaben sich Differenzen in der Putzzeit von 4 - 21 Minuten pro Tag, wobei der Median bei 8 min/d lag. Der Zusammenhang zwischen der Putzzeit und der Hg/Kreatininkonzentration im Urin war mit  $p = 0,005$  signifikant. Ein linearer Korrelationskoeffizient von  $r = 0,40$  wies jedoch auf eine große Schwankungsbreite hin (siehe [Abbildung 3.8](#)).

Es bestand die Vermutung, Probanden mit vielen Amalgamfüllungen könnten - möglicherweise aufgrund größerer Angst vor weiterem Karies - häufiger bzw. länger die Zähne putzen. Auch die Anzahl der Amalgamfüllungen korrelierte signifikant mit der Hg/Kreatinin-Konzentration im Urin. Die entsprechende Nullhypothese konnte jedoch auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,141$  verworfen werden.



**Abbildung 3.8**

Täglich für das Zähneputzen aufgebrauchte Zeit [min/d] und Hg/Kreatinin-konzentration im Urin [µg/g] bei Probanden mit Amalgamfüllungen

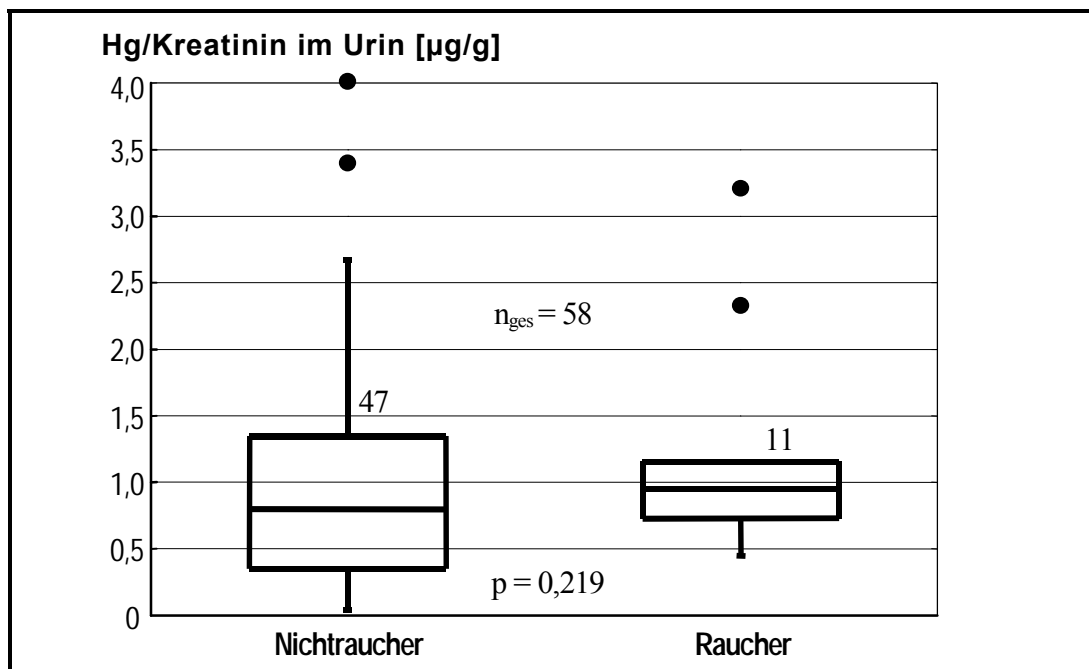
#### 3.3.3.4. Rauchen

Mit dem „Mann-Whitney U Test“ wurde untersucht, ob Rauchen einen Einfluß auf die gemessenen Hg-Belastungsparameter hatte. Unter den 58 beruflich nicht mit Quecksilber exponierten Probanden waren elf Raucher. In [Abbildung 3.9](#) wurden diese den Nichtrauchern gegenübergestellt. Von allen Hg-Belastungsparametern korrelierten mit  $p = 0,219$  der Hg/Kreatininspiegel im Urin am besten miteinander, was jedoch keinen signifikanten Unterschied in den Verteilungen der beiden Untergruppen darstellte.

#### 3.3.4. Allergien

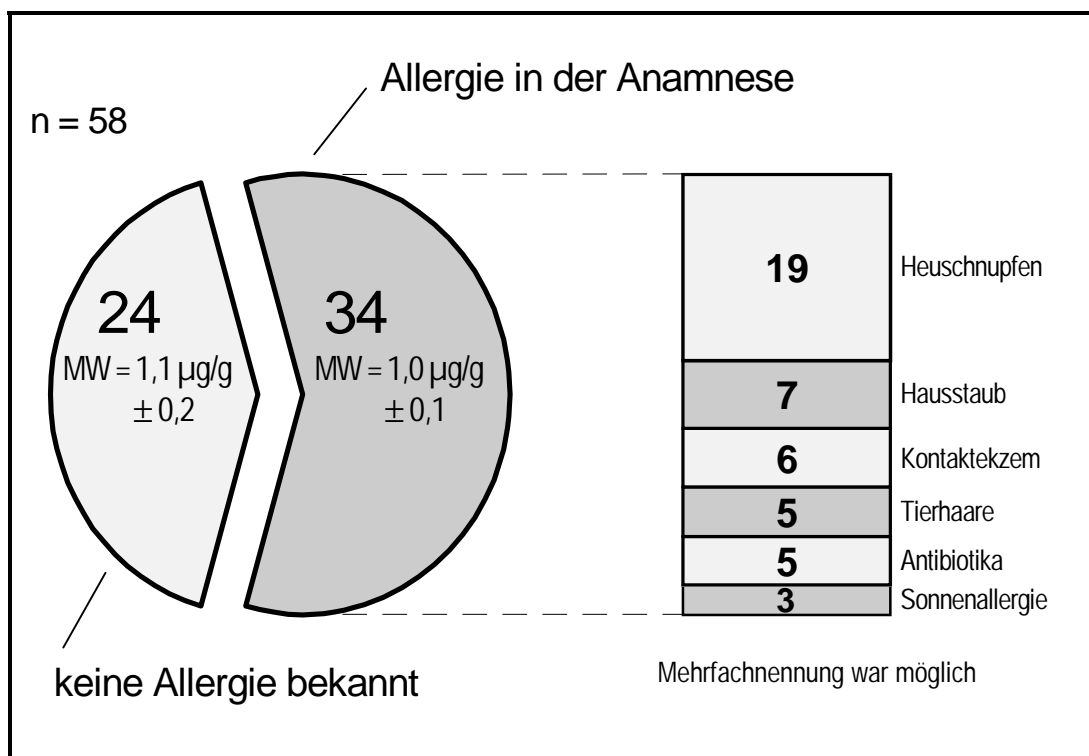
Mehr als die Hälfte der Probanden gaben im Anamnesebogen an, unter einer oder mehreren Allergien zu leiden. Die Gruppe der Allergiker konnte mit keinem der bestimmten Hg-Belastungsparameter in signifikanter Weise von den Nichtallergikern unterschieden werden. Der Mittelwert der Hg/Kreatininausscheidung im Urin lag bei den Allergikern mit  $1,0 \mu\text{g/g}$  unter der von den Nichtallergikern mit  $1,1 \mu\text{g/g}$ . Auch bei der in [Abbildung 3.10](#) dargestellten Differenzierung der Allergien ergaben sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge mit den gemessenen Quecksilberwerten. Fast ein Drittel der 58 Probanden litt unter Heuschnupfen (div. Pollen, Blüten, Gräser, etc.), sieben gaben eine Hausstauballergie, sechs ein Kontaktekzem (Nickel, Chlor, Chloroxlyenol, Prima-sept) an.





**Abbildung 3.9**

Hg/Kreatininkonzentration im Urin [ $\mu\text{g/g}$ ] bei Nichtrauchern und Rauchern



**Abbildung 3.10**

Kreis: Anteil der Allergiker und der nicht betroffenen Probanden

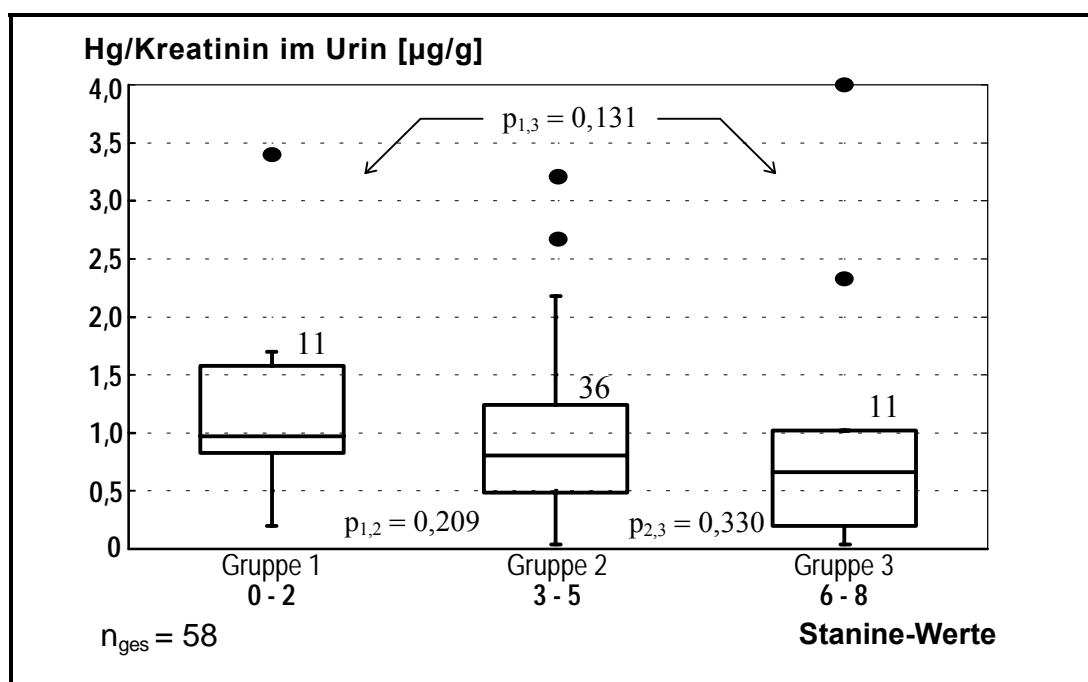
Block: Differenzierung der angegebenen Allergien

Jeweils fünf Allergiker reagierten auf Tierhaare (Katzen- und Pferdehaare) und verschiedene Antibiotika (Penicillin, Tetracyclin). Drei gaben eine Sonnenallergie an. Elf Probanden reagierten auf mehr als ein Allergen. Während des Beobachtungszeitraums bei den Studenten wurde von keiner neu aufgetretenen Allergie berichtet. Über eine „Amalgamallergie“ wurde nicht berichtet. Besonders befragt wurden sie nach einer Latexallergie, die bei keinem der Probanden bekannt war.

### 3.3.5. Quecksilberbelastung und subjektive Befindlichkeit

Der Einfluß der Quecksilberbelastung auf das subjektive Befinden, wurde unter Einsatz der „Klinischen Selbstbeurteilungs-Skalen“ aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS) zu evaluieren versucht. Die Einteilung der Probanden in drei Gruppen nach den „geschlechtskorrigierten“ Stanine-Werten diente der Beurteilung des subjektiven Befindens. Die Werte 0 - 2 galten als gut, 3 - 5 als mittel und 6 - 9 als schlecht. Lediglich zwei Probanden erreichten nach Auswertung des Testbogens den Wert 8, der nach VON ZERSSEN UND KOELLER [1976] bereits als „abnorm“ gilt.

In Abbildung 3.11 wurden die Gruppen der Hg/Kreatininausscheidung im Urin gegenübergestellt. Es zeigte sich, daß der Median mit zunehmendem Stanine-Wert eher abnimmt. Mit dem „Mann-Whitney U Test“ konnte in den einzelnen Gruppen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Die entsprechenden Signifikanzniveaus wurden zwischen den Boxplots angegeben.



**Abbildung 3.11**

Gruppenbildung der Stanine-Werte aus den Klinischen Selbstbeurteilungs-Skalen aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS)

### **3.4. Follow-up über zwei Semester bei Studenten der Zahnmedizin**

Es wurde der Verlauf der Quecksilberparameter bei Studenten über einen Zeitraum von zwei Semestern dargestellt. Die Ausgangswerte entsprachen denen von nicht beruflich Exponierten, da die Probennahme vor dem erstmaligen Umgang mit Quecksilber, also vor Beginn des Phantomkurses, erfolgte. Weitere Messungen der Belastungsparameter, Untersuchungen und Beantwortung der Fragebögen erfolgten sowohl nach dem Phantomkurs als auch nach dem Behandlungskurs.

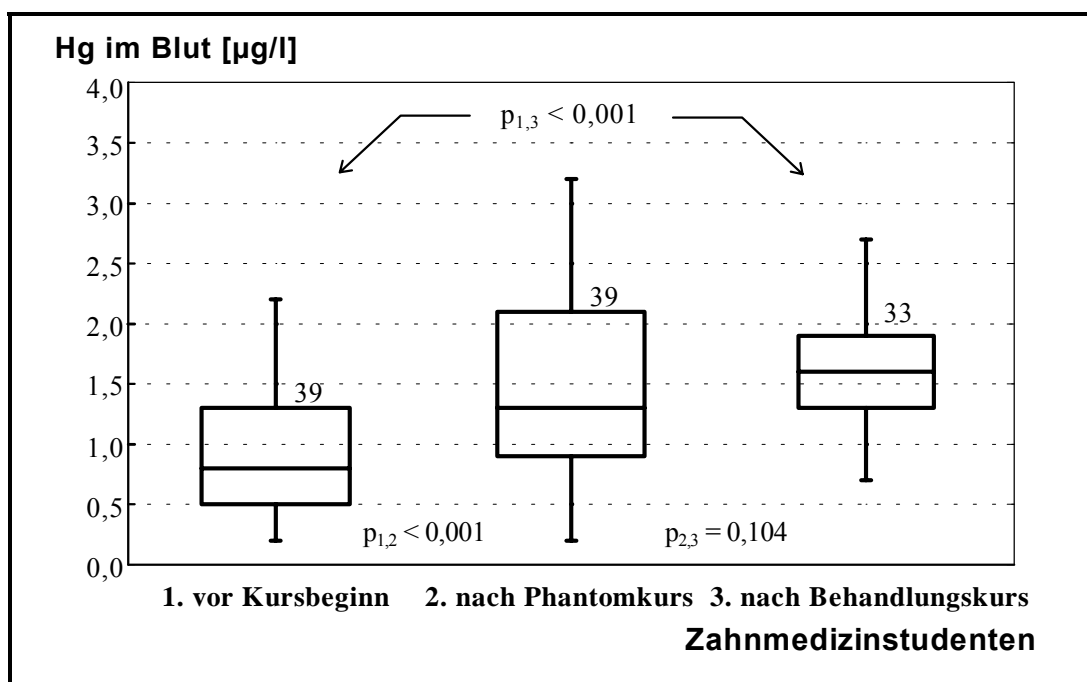
Bei keiner der nachfolgenden Untersuchungen während der zwei Semester ergab sich ein neu auftretendes Ausschlußkriterium. Ebenso gab keiner der Studenten eine im Untersuchungszeitraum erstmals beobachtete Allergie an. Die Auswertung der Fragebögen zeigte gegenüber der Ersterhebung nur geringfügige Abweichungen der Lebensgewohnheiten, z.B. Essen und Trinken.

#### **3.4.1. Vergleich der Quecksilberbelastungsparameter vor und nach dem Phantomkurs, sowie nach dem Behandlungskurs**

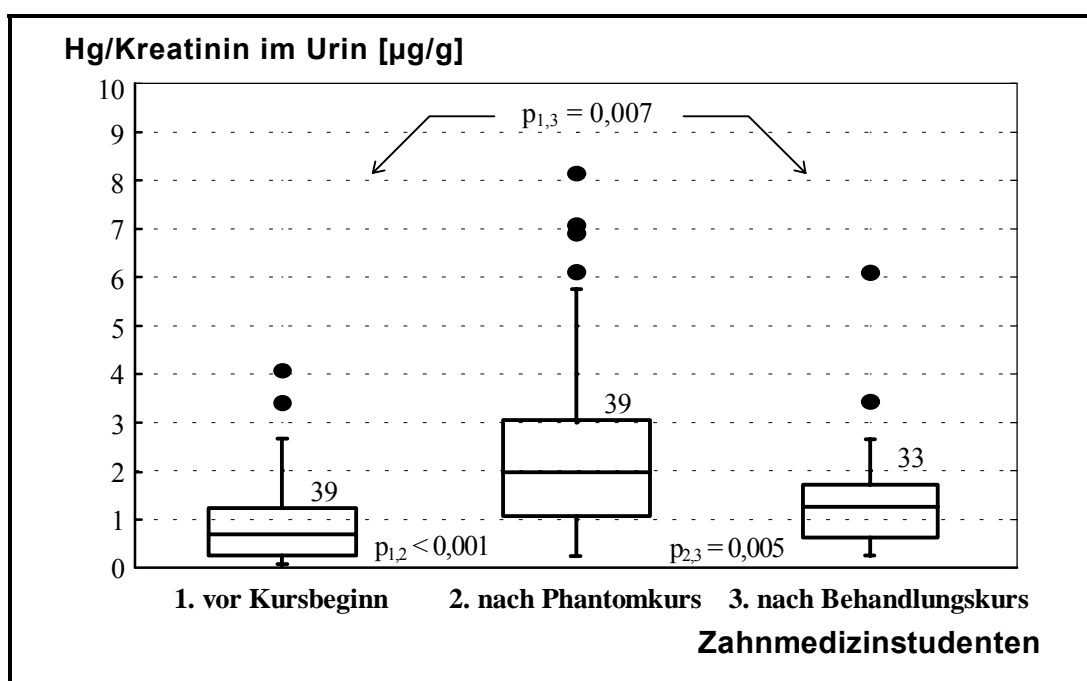
Während des Phantomkurses kam es zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration von Quecksilber im Blut und der kreatininbezogenen Ausscheidung von Hg im Urin. Der darauffolgende Behandlungskurs führte zu keiner weiteren Zunahme. Im Gegenteil, bei der Urinausscheidung zeigte sich ein signifikanter Abfall der Meßwerte gegenüber der Untersuchung nach dem Phantomkurs.

In [Abbildung 3.12](#) wurde der zeitliche Verlauf der Blutkonzentrationen dargestellt. Der Mittelwert der 39 Studenten lag vor Kursbeginn bei  $0,9 \pm 0,1 \mu\text{g/l}$ , stieg nach dem Phantomkurs auf  $1,5 \pm 0,1 \mu\text{g/l}$  und erhöhte sich nach dem Behandlungskurs erneut auf  $1,6 \pm 0,1 \mu\text{g/l}$ . Die mit dem „Wilcoxon Signed Rank Test“ ermittelten Signifikanzniveaus der Meßwerte wurden zwischen den Boxplots angegeben. Da am Ende des Behandlungskurses aus oben erläuterten Gründen sechs Studenten nicht mehr zur Verfügung standen, mußten die inkompletten Paare vernachlässigt werden.

Die Ausscheidung von Hg/Kreatinin im Urin wurde in [Abbildung 3.13](#) dargestellt. Im Vergleich zu den Blutparametern zeigten sich hier mehrere Ausreißer im „Box and Whisker Plot“. Es fiel ein signifikanter Abfall der Werte während des Behandlungskurses auf. Beim Phantomkurs jedoch kam es zu einem signifikanten Anstieg. Der Mittelwert lag vor Kursbeginn bei  $1,0 \pm 0,2 \mu\text{g/g}$ , stieg nach dem Phantomkurs auf  $2,5 \pm 0,3 \mu\text{g/g}$  und fiel nach dem Behandlungskurs wieder auf  $1,4 \pm 0,2 \mu\text{g/g}$ . Auch hier wurden die Signifikanzniveaus zwischen den Boxplots angegeben.

**Abbildung 3.12**

Quecksilberkonzentration im Blut bei Zahnmedizinstudenten

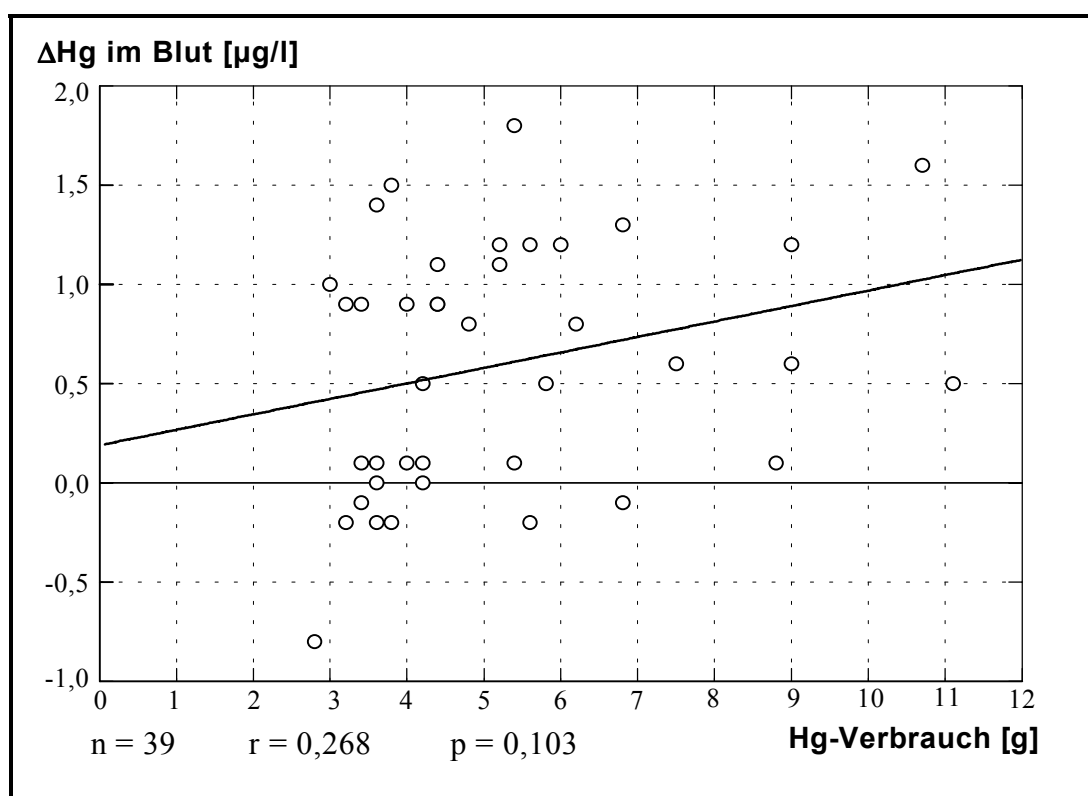
**Abbildung 3.13**

Kreatininbezogene Hg-Konzentration im Urin bei Zahnmedizinstudenten

### 3.4.2. Quecksilberverbrauch im Phantomkurs

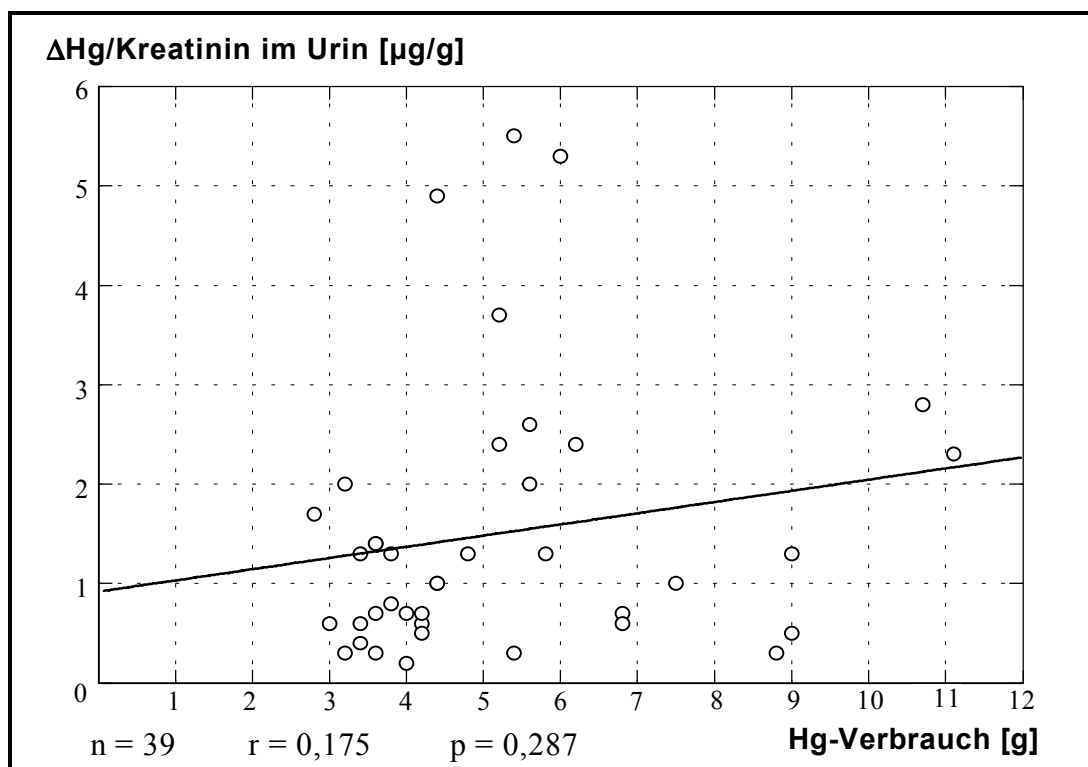
Die im Phantomkurs von den Studenten verbrauchte Quecksilbermenge wurde anhand der Zahl der benötigten Amalgamkapseln berechnet. Die auf Kreatinin bezogene Quecksilberausscheidung im Urin nahm über den Zeitraum des Phantomkurses bei allen 39 Studenten zu. Die Quecksilberkonzentration im Blut fiel bei sieben Studenten ab, bei zwei blieb die Belastung unverändert und bei 30 nahm sie zu.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Menge an verbrauchtem Quecksilber und der Hg-Belastung konnte nicht nachgewiesen werden. Für Hg im Blut ergaben sich bei der linearen Korrelation  $p = 0,103$  und  $r = 0,268$ , für Hg/Kreatinin im Urin  $p = 0,287$  und  $r = 0,175$  (siehe [Abbildungen 3.14](#) und [3.15](#)).



**Abbildung 3.14**

Hg-Konzentrationsänderung im Blut und verarbeitete Hg-Menge während des Phantomkurses



**Abbildung 3.15**

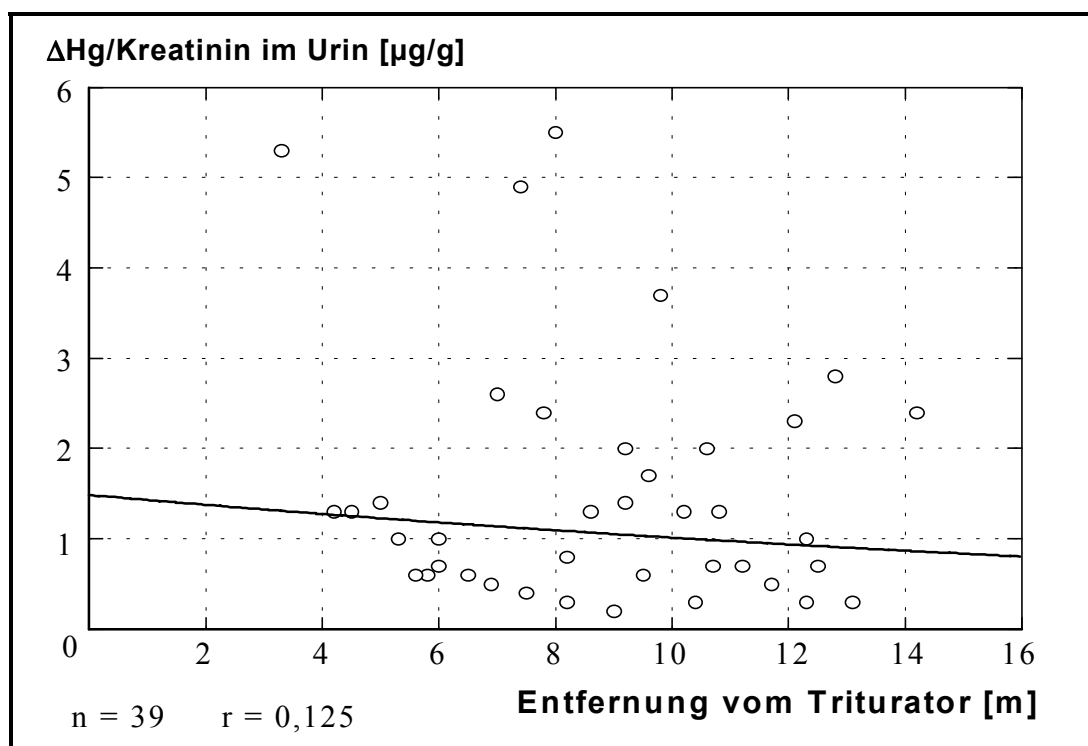
Hg/Kreatinin-Konzentrationsänderung im Urin und verarbeitete Hg-Menge während des Phantomkurses

### 3.4.3. Hypothese der Belastung mit verdampfendem Quecksilber bei der Trituration des Amalgams im Phantomkurs

Die Studenten hatten während des Phantomkurses einen fest zugewiesenen Arbeitsplatz. In der Regel war damit ein konstanter Abstand zum Triturator gegeben. Der Triturator dient der Vermischung des Inhalts von Amalgamkapseln (Modell „Capmix“ von „Espe“).

Auf der Grundlage des Abstandsgesetzes wurde unter Einsatz einer exponentiellen Regression versucht, einen Zusammenhang zwischen der Entfernung des Arbeitsplatzes vom Triturator und der Zunahme der Hg/Kreatinin-Konzentration im Urin zu finden (siehe [Abbildung 3.16](#)). Mit einem Korrelationskoeffizient von  $r = 0,125$  war eine nur geringe Abhängigkeit gegeben. Die analoge Berechnung für die Konzentrationsänderung im Blut zeigte mit  $r = 0,042$  eine noch geringere Korrelation.

Die im Kursraum anwesende 55jährige Arzthelferin, die den Triturator seit mehreren Jahren bediente, wies eine geringere Quecksilberbelastung als der Durchschnitt der Studenten nach dem Phantomkurs auf. Ihre Hg-Blutkonzentration lag bei  $0,8 \mu\text{g/l}$ , die Hg/Kreatinin-Konzentration im Urin bei  $0,7 \mu\text{g/g}$ .



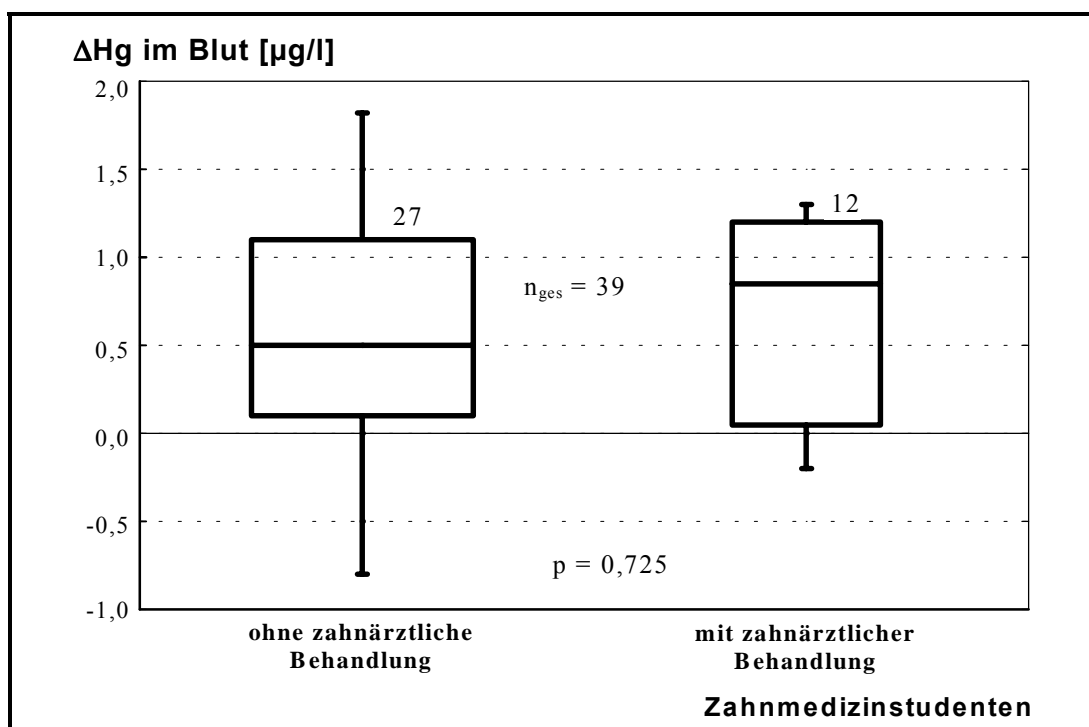
**Abbildung 3.16**

Entfernung vom Triturator im Kursraum und Hg/Kreatinin-Konzentrationsänderung im Urin (exponentielle Regression)

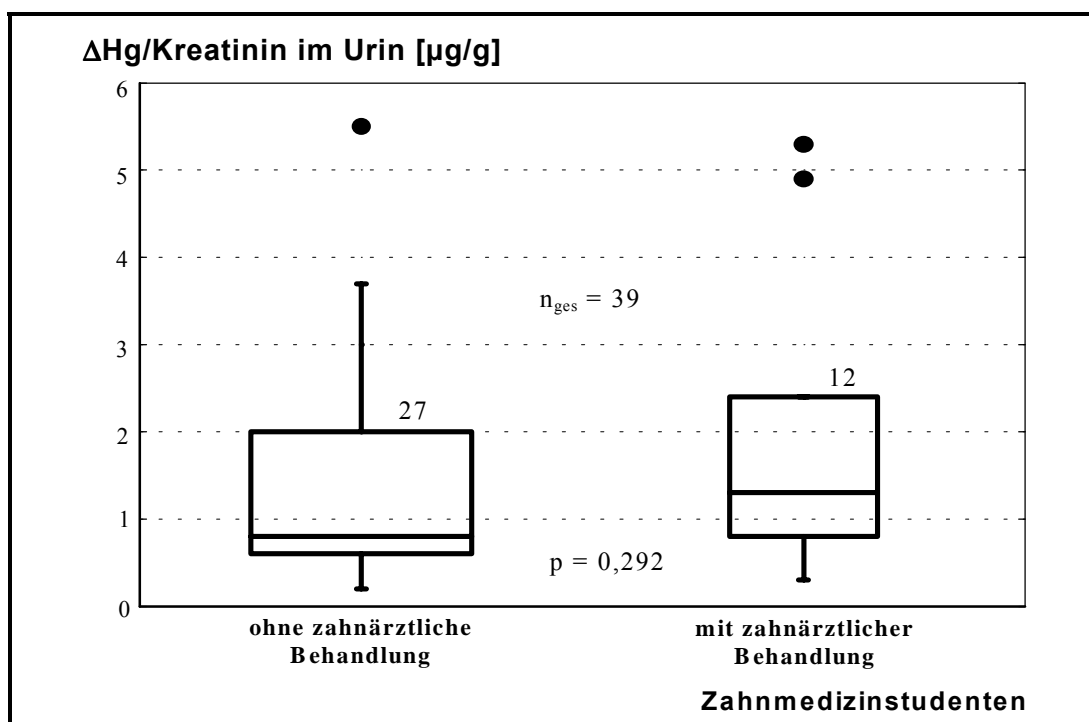
#### 3.4.4. Zahnärztliche Behandlung von Amalgamfüllungen während des Phantomkurses

Während des Phantomkurses wurde bei zwölf Studenten eine zahnärztliche Behandlung an Amalgamfüllungen vorgenommen. In sechs Fällen wurden alle vorhandenen Füllungen poliert, fünf Studenten ließen sich Amalgamfüllungen entfernen und einmal kam es zur Erneuerung einer vorhandenen Amalgamfüllung.

Weder die Hg-Konzentrationsänderung im Blut ( $p = 0,725$ ) noch die im Urin/Kreatinin ( $p = 0,292$ ) unterschied sich im „Mann-Whitney U Test“ bei den Studenten mit und ohne zahnärztliche Behandlung (siehe [Abbildungen 3.17](#) und [3.18](#)).

**Abbildung 3.17**

Hg-Konzentrationsänderung im Blut während des Phantomkurses bei Studenten mit und ohne zahnärztliche Behandlung an Amalgamfüllungen

**Abbildung 3.18**

Hg/Kreatinin-Konzentrationsänderung im Urin während des Phantomkurses bei Studenten mit und ohne zahnärztliche Behandlung an Amalgamfüllungen



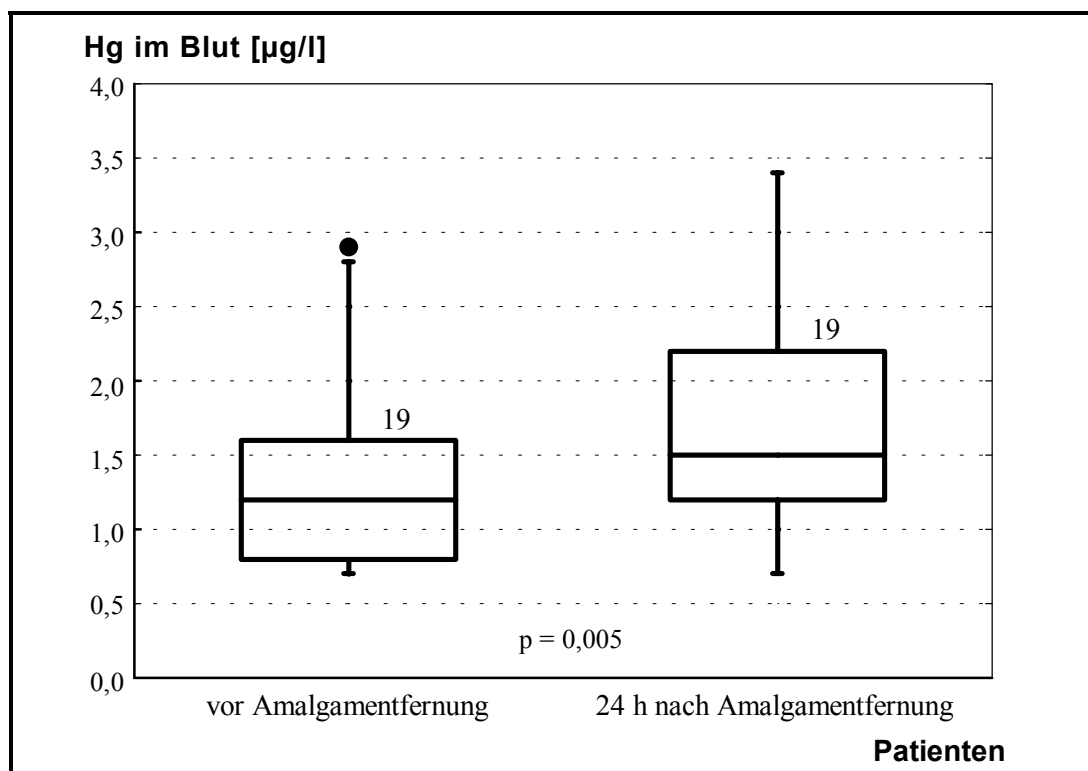
### **3.5. Herausbohren von Amalgamfüllungen beim Patienten**

Bei 19 Patienten wurden jeweils zwischen zwei und sieben Amalgamfüllungen entfernt ( $MW = 2,8 \pm 0,4$ ) und anschließend mit Provisorien versorgt. Die Blutabnahmen erfolgten unmittelbar vor dem Entfernen, als auch 24 Stunden danach. Ebenso wurde Spontanurin abgegeben, sowie der Urin über 24 Stunden gesammelt. Nach Bestimmung der Meßwerte wurde die Hg-Gesamtausscheidung über diesen Zeitraum aus Urinvolumen und Konzentration errechnet. Diese betrug im Mittel  $2,1 \pm 0,3 \mu\text{g} / 24\text{h}$ .

#### **3.5.1. Vergleich der Quecksilberkonzentration in Blut und Urin**

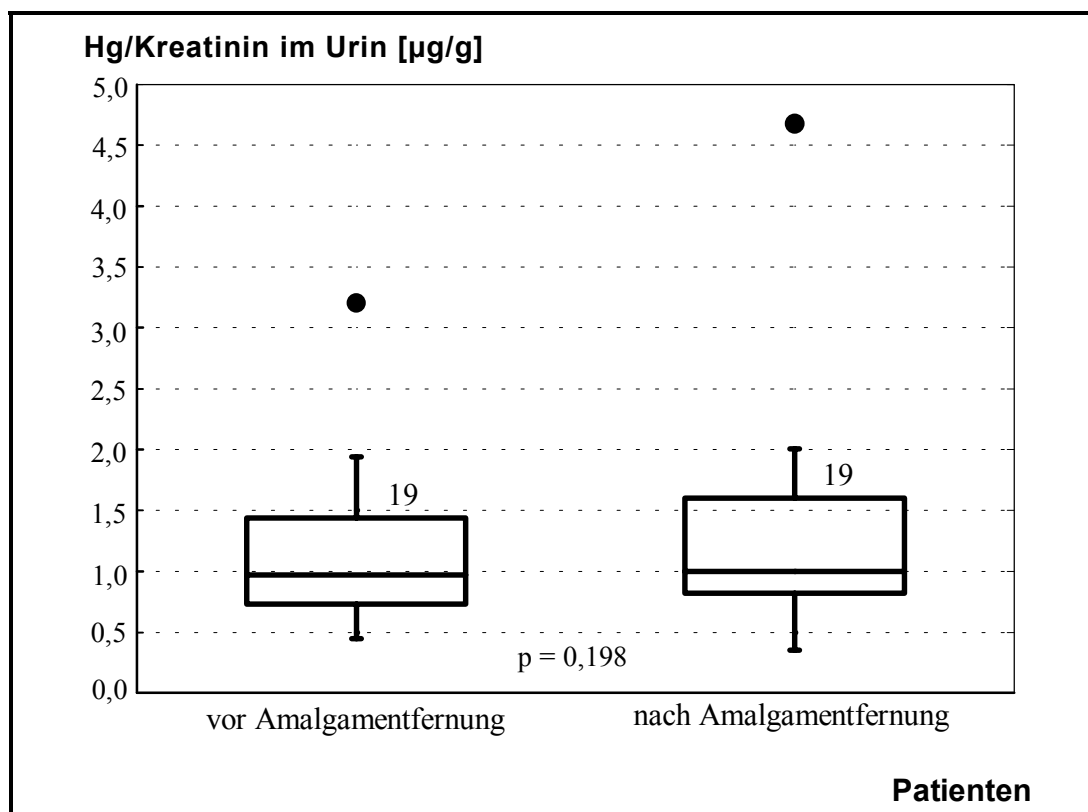
Die Entfernung der Amalgamfüllungen bewirkte einen signifikanten Anstieg ( $p = 0,005$ ) im Blut der Patienten innerhalb von 24 Stunden (siehe [Abbildung 3.19](#)). Der Mittelwert der Hg-Konzentration erhöhte sich von  $1,3 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$  auf  $1,6 \pm 0,2 \mu\text{g/l}$ .

Im Sammelurin konnte mit dem „Wilcoxon Signed Rank Test“ auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,198$  keine statistisch relevante Erhöhung der Hg/Kreatinin-Konzentration gegenüber dem Urin ermittelt werden. Der Mittelwert der in [Abbildung 3.20](#) dargestellten Parameter stieg jedoch von  $1,1 \pm 0,2 \mu\text{g/g}$  vor dem Entfernen der Amalgamfüllungen auf  $1,3 \pm 0,2 \mu\text{g/g}$  im anschließenden 24 h Sammelurin an.



**Abbildung 3.19**

Quecksilberkonzentration im Blut bei Patienten vor und 24 Stunden nach dem Entfernen von Amalgamfüllungen

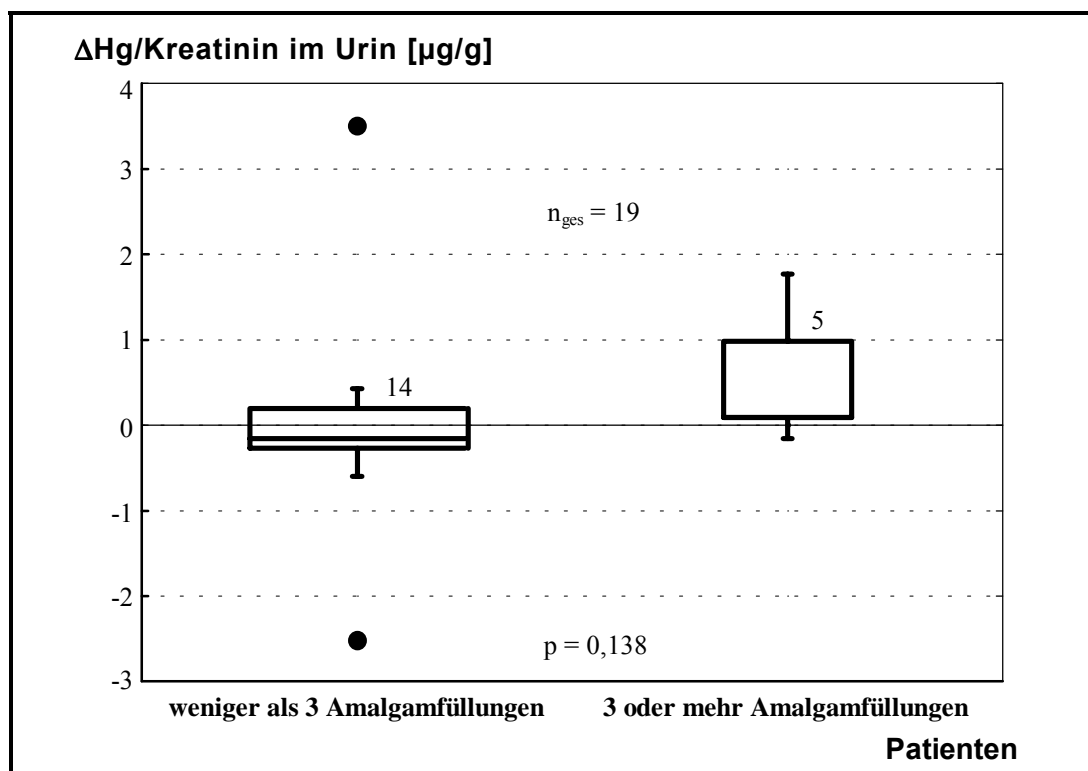


**Abbildung 3.20**

Darstellung des 24-h-Sammelurins bei Patienten vor und nach dem Entfernen von Amalgamfüllungen

### 3.5.2. Anzahl der entfernten Amalgamfüllungen

Eine sinnvolle lineare Regression mit der Anzahl der entfernten Amalgamfüllungen war aufgrund der Verteilung der Daten nicht möglich. Deshalb erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen. In Gruppe 1 waren Probanden mit ein oder zwei entfernten Amalgamfüllungen, in Gruppe 2 hingegen mit drei oder mehr. Während es in Gruppe 1 im Urin zu keiner Erhöhung der Hg/Kreatininspiegel kam, stieg in Gruppe 2 der Mittelwert um 0,6 µg/g an. Mit dem „Mann-Whitney U Test“ konnte jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,138$ ) gefunden werden (siehe [Abbildung 3.21](#)). Die analog dazu berechneten Quecksilberspiegel im Blut ergaben mit  $p = 0,512$  ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

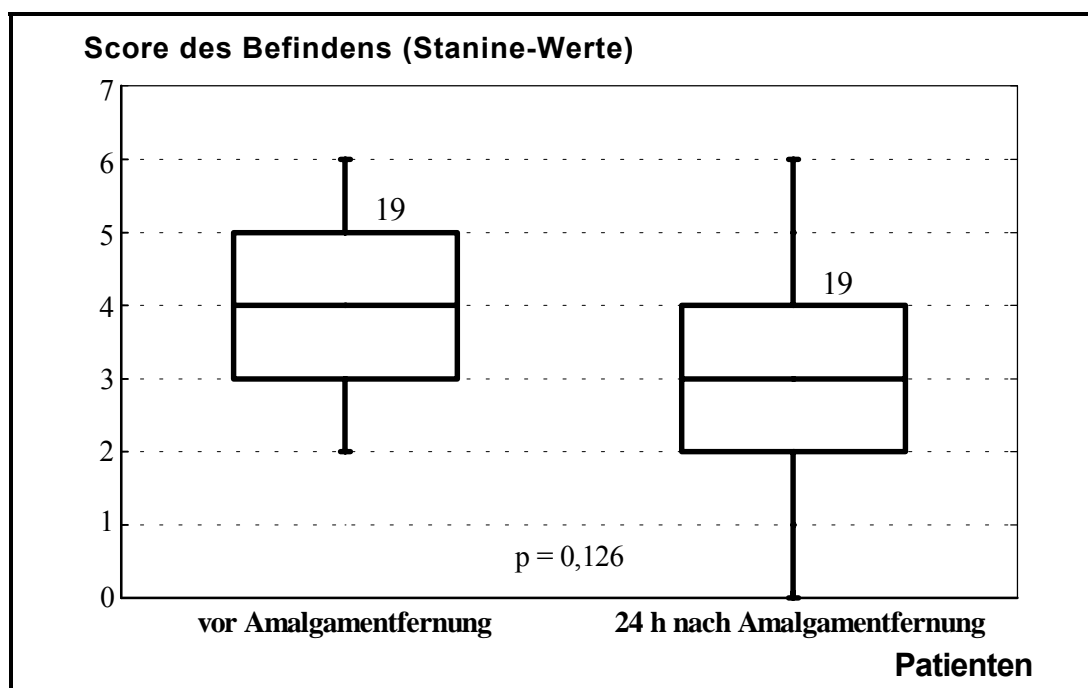


**Abbildung 3.21**

Differenz der Hg/Kreatinin-Konzentration im 24-h-Sammelurin nach Amalgamentfernung bezogen auf die Anzahl der entfernten Amalgamfüllungen

### 3.5.3. Einfluß der Amalgamentfernung auf das subjektive Befinden

Das Entfernen von Amalgamfüllungen bewirkte einen signifikanten Anstieg der Quecksilberspiegel im Blut (siehe [Abbildung 3.19](#)). Um den Einfluß der Amalgamentfernung auf das subjektive Befinden zu beurteilen, wurden von den Patienten vor und nach der Behandlung „Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen“ aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS) ausgefüllt. Hierbei gelten Stanine-Werte von acht oder höher als „abnorm“. Dieses Ergebnis wurde von keinem der 19 Patienten erreicht. Der Mittelwert der Stanine-Werte sank nach der Amalgamentfernung sogar von  $3,8 \pm 0,3$  auf  $3,4 \pm 0,3$ . Mit dem „Wilcoxon Signed Rank Test“ konnte auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,126$  kein wesentlicher Unterschied vor und 24 Stunden nach der Behandlung nachgewiesen werden (siehe [Abbildung 3.22](#)).



**Abbildung 3.22**

Subjektive Einschätzung des Befindens mittels Befindlichkeitsscore des „Zerssen-Tests“ (Stanine-Werte) vor und nach Amalgamentfernung

### **3.6. Die „Mobilisation“ von Quecksilber mit DMPS**

Die Applikation von DMPS erfolgte bei insgesamt 46 Probanden. 19 Patienten erhielten je drei Kapseln Dimaval® à 100 mg DMPS. Die 22 Studenten und fünf Zahnärzten wurden in je zwei Gruppen geteilt. Einer Gruppe wurden drei Kapseln Dimaval® verabreicht, der anderen je eine Ampulle DMPS-Heyl® à 250 mg DMPS.

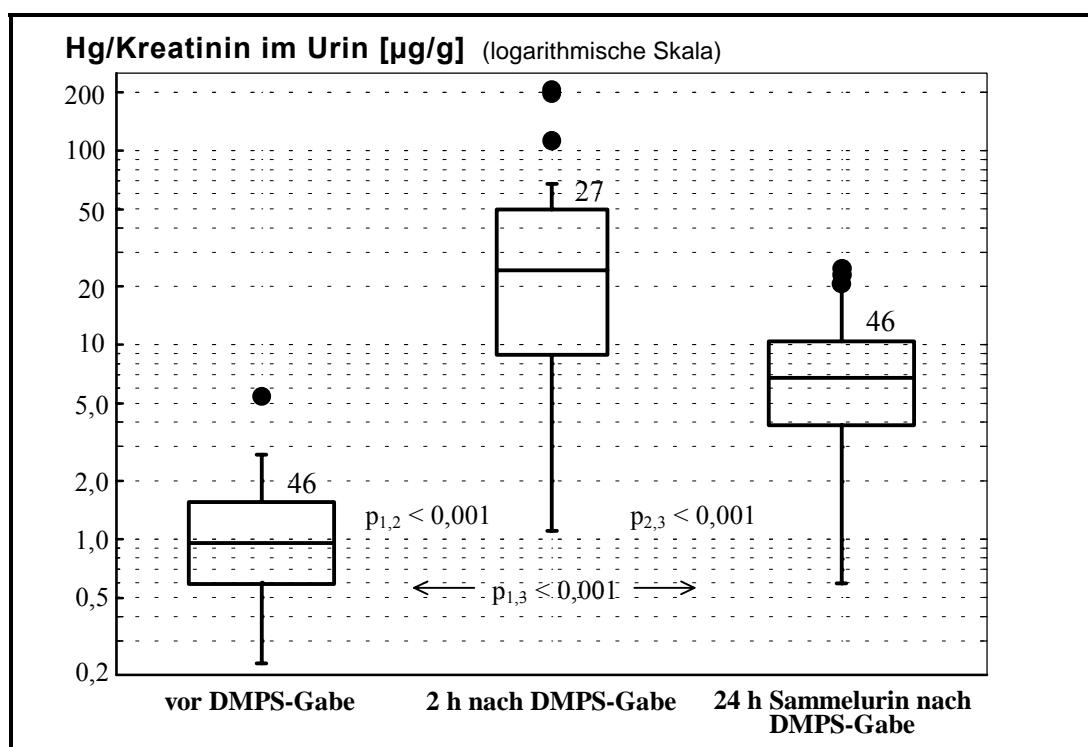
#### **3.6.1. Quecksilberausscheidung im Urin vor und nach DMPS-Applikation**

Bei den Probanden wurden vor Verabreichung von DMPS und zwei Stunden danach Urinproben genommen. Es erfolgte die Sammlung des Urins über 24 Stunden. Die Ergebnisse der Quecksilberanalysen wurden aufgrund der großen Spannweiten in logarithmischer Skala dargestellt (siehe [Abbildung 3.23](#)). Der jeweilige Mittelwert der Meßreihen stieg unter dem Einfluß von DMPS erwartungsgemäß an (siehe [Tabelle 3.1](#)). Der Ausgangswert lag bei  $MW = 1,2 \pm 0,1 \mu\text{g/g}$  ( $2,4 \pm 0,3 \mu\text{g/l}$ ), welcher nach zwei Stunden um das 35-fache (28-fache) auf  $MW = 41,4 \pm 10,1 \mu\text{g/g}$  ( $68,1 \pm 21,6 \mu\text{g/l}$ ) anstieg. Im 24-Stunden-Sammelurin war eine Erhöhung um den Faktor sieben (sechs) gegenüber

dem Ausgangswert, auf  $MW = 8,4 \pm 0,9 \mu\text{g/g}$  ( $14,1 \pm 2,4 \mu\text{g/l}$ ) zu verzeichnen. Die über 24 Stunden ausgeschiedene absolute Quecksilbermenge stieg nach DMPS-Applikation um den Faktor neun von  $2,1 \pm 0,3 \mu\text{g}$  auf  $19,2 \pm 3,2 \mu\text{g}$ . Alle Meßreihen waren mit dem „Wilcoxon Signed Rank Test“ auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  unterschiedlichen Verteilungen zuzuordnen. Da bei den Patienten aus organisatorischen Gründen kein Wert nach zwei Stunden vorlag, wurden die entsprechenden Paare im Test nicht berücksichtigt.

**Tabelle 3.1**

Parameter im Urin	Faktor nach 2 Stunden	Faktor im 24-h-Sammelurin
Hg-Konzentration [ $\mu\text{g Hg} / \text{l}$ ]	<b>28,4</b> [ $2,4 \pm 0,3 \rightarrow 68,1 \pm 21,6$ ]	<b>5,9</b> [ $2,4 \pm 0,3 \rightarrow 14,1 \pm 2,4$ ]
Hg/Kreatinin-Konzentration [ $\mu\text{g Hg} / \text{g Kreatinin}$ ]	<b>34,5</b> [ $1,2 \pm 0,1 \rightarrow 41,4 \pm 10,1$ ]	<b>7,0</b> [ $1,2 \pm 0,1 \rightarrow 8,4 \pm 0,9$ ]
absolute Menge Hg in 24h [ $\mu\text{g Hg} / 24\text{h}$ ]	-	<b>9,1</b> [ $2,1 \pm 0,3 \rightarrow 19,2 \pm 3,2$ ]

**Abbildung 3.23**

Hg/Kreatininkonzentration im Urin bei DMPS-Applikation

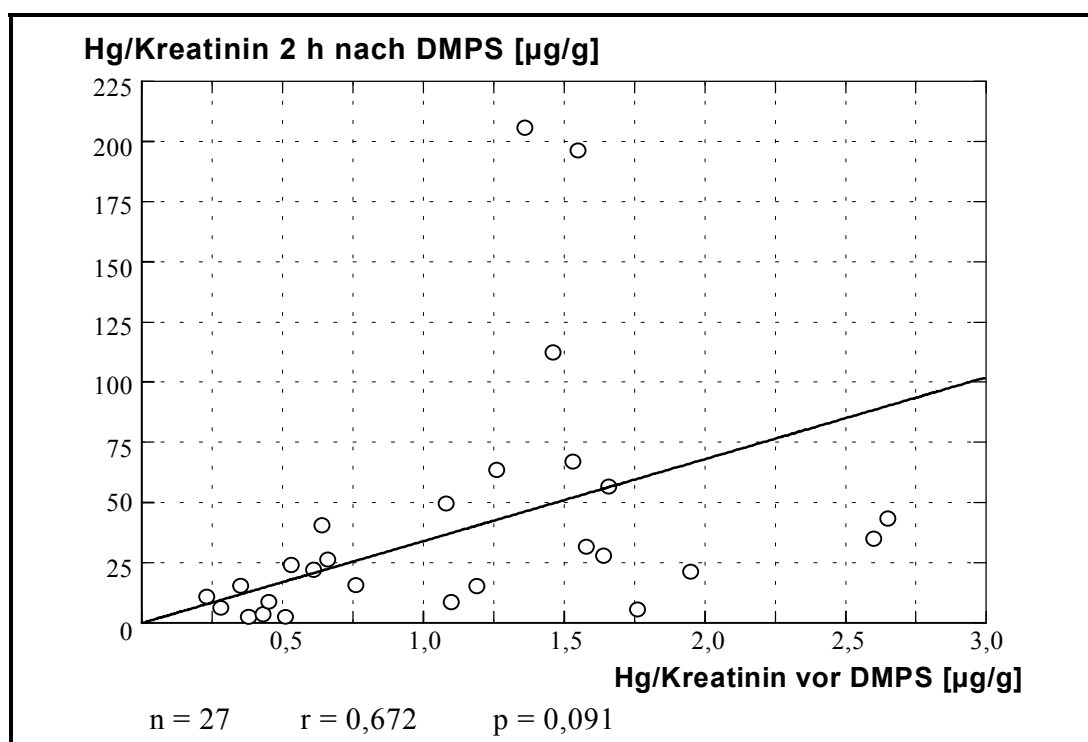
### 3.6.2 DMPS-Mobilisationstest als „Diagnostikum“

Die Gabe von DMPS mit anschließender Hg-Bestimmung im Urin wird von einigen Autoren als zusätzliches Diagnostikum zur Beurteilung der Quecksilberbelastung propagiert. Dies ist jedoch in Anbetracht der fehlenden Zulassung als Diagnostikum und unzureichender wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht zu begründen, soll jedoch im Rahmen dieser Studie überprüft werden.

Bei den 27 Studenten und Zahnärzten zeigte die Analyse der kreatininbezogenen Quecksilberkonzentration vor und zwei Stunden nach DMPS den in [Abbildung 3.24](#) dargestellten Zusammenhang. Mit der „Ordinary Least Squares Regression“ ergab sich ein empirischer linearer Korrelationskoeffizient von  $r = 0,672$ . Auf einem Signifikanzniveau von

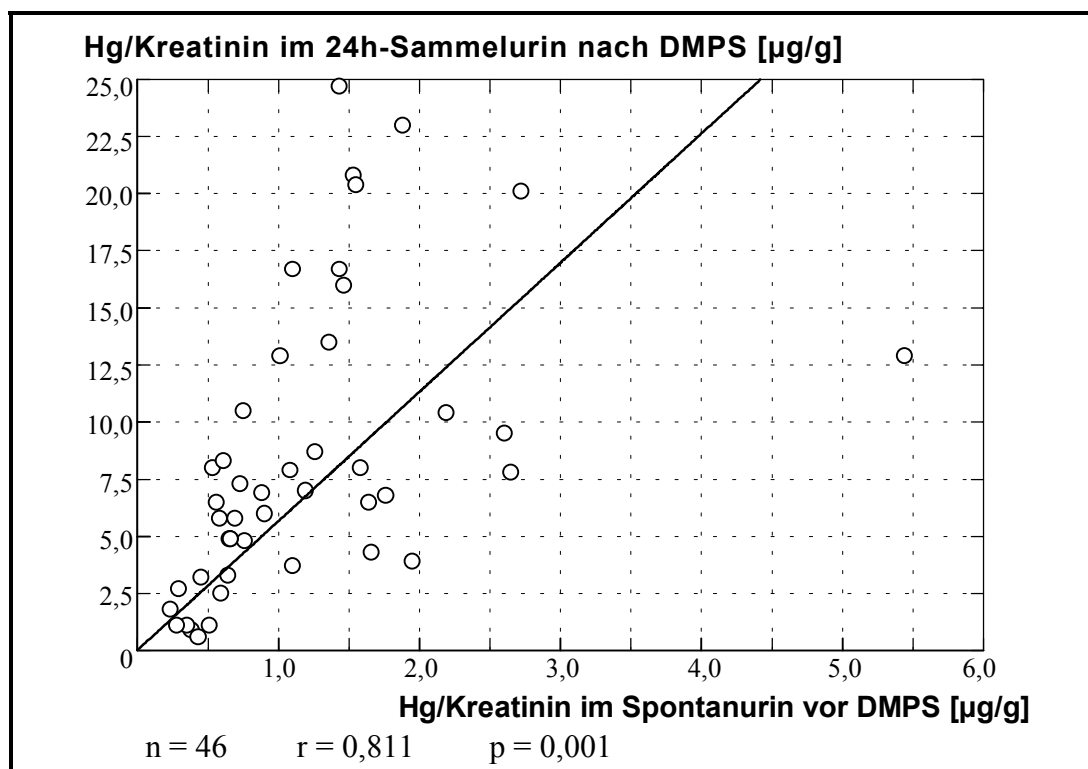
$p = 0,091$  wurde der Anspruch der Korrelation auf Signifikanz verfehlt. Bei den Quecksilberkonzentrationen stellte sich mit  $r = 0,70$  und  $p = 0,003$  in analoger Weise ein signifikanter Zusammenhang dar.

Die kreatininbezogene Quecksilberkonzentration im 24h-Sammelurin nach DMPS-Gabe lag bei allen 46 „mobilisierten“ Probanden vor. Hier ergab sich mit  $p = 0,001$  ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hg/Kreatinin im Spontanurin und den Sammelurinen 24 Stunden nach DMPS-Gabe (siehe [Abbildung 3.25](#)). Der lineare Korrelationskoeffizient wies mit  $r = 0,811$  auf eine engere Korrelation der Meßwerte als bei den Zweistundenwerten hin. Auch hier ergab sich für die Quecksilberkonzentrationen mit  $r = 0,81$  auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  ein signifikanter Zusammenhang.



**Abbildung 3.24**

Hg/Kreatinin im Urin vor DMPS-Applikation und zwei Stunden danach



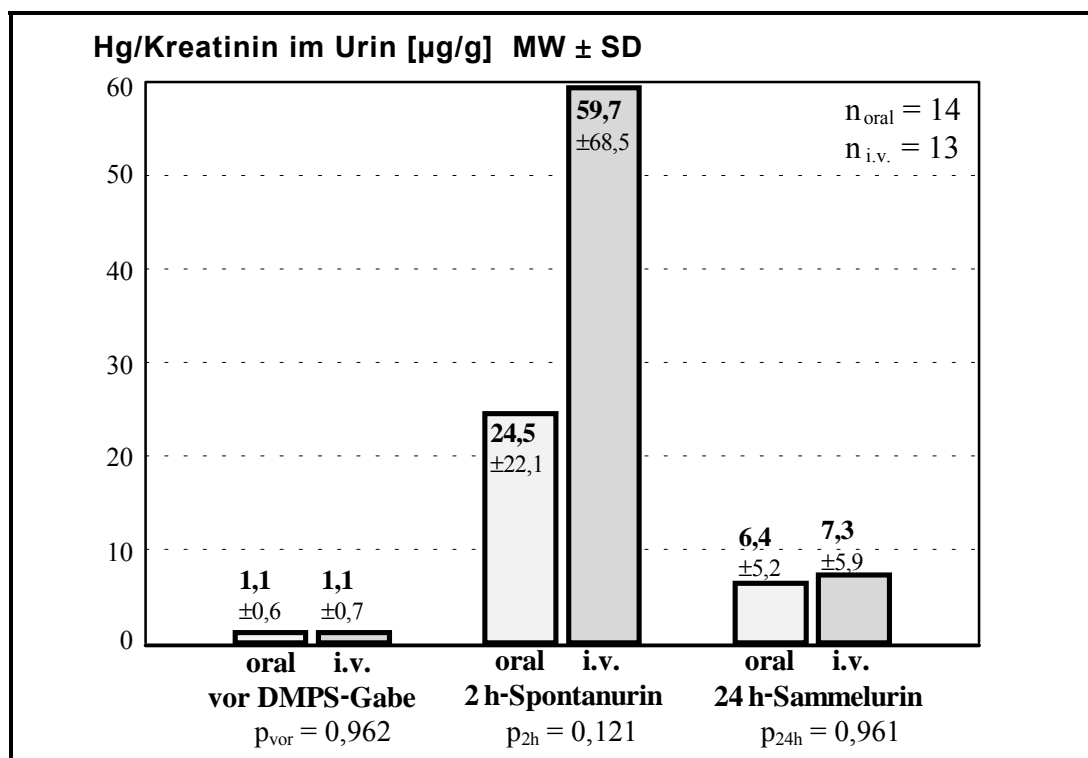
**Abbildung 3.25**

Korrelation von Hg/Kreatinin im Urin vor DMPS-Applikation mit den Werten im anschließenden Sammelurin über 24 Stunden

### 3.6.3. Orale und intravenöse Applikation von DMPS

Den beruflich quecksilberexponierten Zahnärzten und Zahnmedizinstudenten wurde etwa zur Hälfte je 300 mg Dimaval® in oraler Form, bzw. die äquivalente Menge von 250 mg DMPS-Heyl® intravenös verabreicht. Die Hg/Kreatininspiegel im Urin vor und zwei Stunden nach Applikation sowie im 24h-Sammelurin wurden in [Abbildung 3.26](#) aufgetragen.

Die Ausgangswerte vor Anwendung des Medikaments lagen in beiden Gruppen nahezu gleich hoch. Im Spontanurin zwei Stunden nach DMPS-Applikation zeigte sich mit  $59,7 \pm 19,0 \mu\text{g/g}$  bei intravenöser Gabe gegenüber  $24,5 \pm 5,9 \mu\text{g/g}$  bei oraler mehr als eine Verdoppelung der Hg/Kreatininkonzentration. Mit dem U-Test nach Mann-Whitney konnte jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p_{2h} = 0,121$ ), da die Standardabweichung zum Teil über der Höhe der Mittelwerte lag. Im Sammelurin über 24 Stunden lag der Mittelwert nach oraler Gabe bei  $6,4 \pm 1,4 \mu\text{g/g}$ , nach intravenöser bei  $7,3 \pm 1,7 \mu\text{g/g}$ . Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p_{24h} = 0,961$ ).



**Abbildung 3.26**

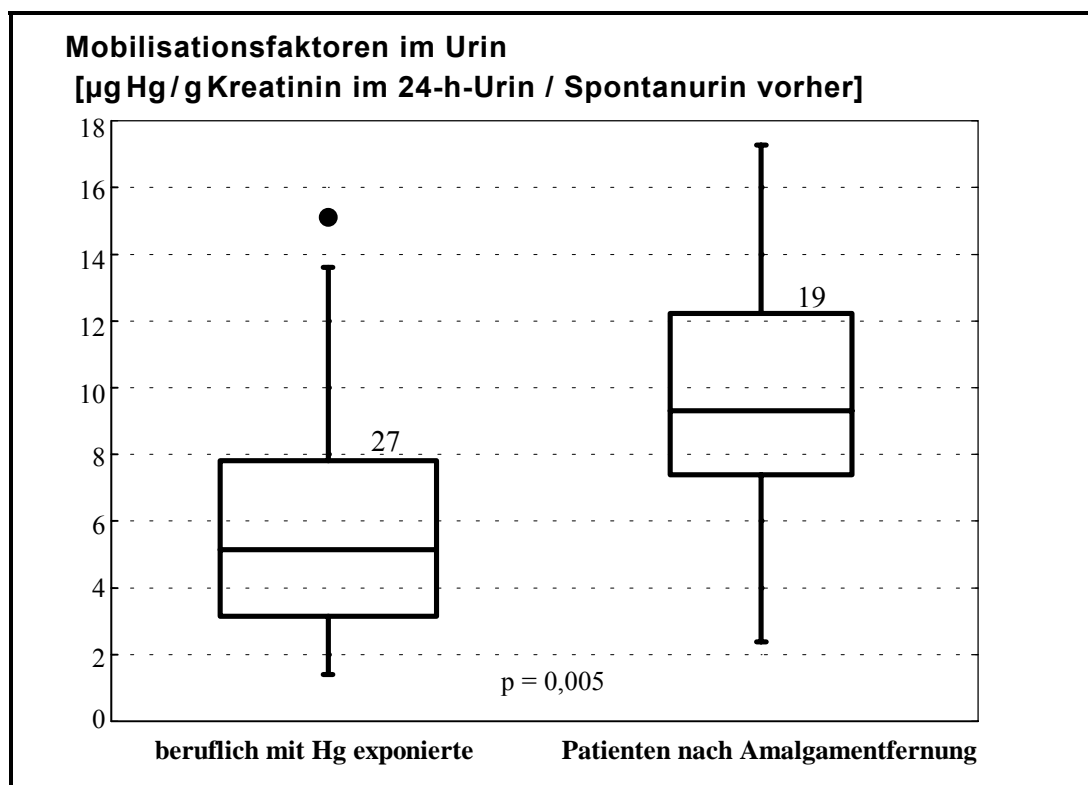
Hg/Kreatininkonzentration im Urin und orale bzw. intravenöse DMPS-Applikation bei Zahnärzten und Zahnmedizinstudenten

#### 3.6.4. Vergleich der Quecksilberausscheidung im Urin unter Anwendung von DMPS bei beruflich Exponierten und bei Probanden

Das Entfernen von Amalgamfüllungen bei Patienten führte innerhalb von 24 Stunden zu einem signifikanten Anstieg der Quecksilberkonzentrationen im Blut, nicht jedoch im Urin (siehe Abschnitt 3.6.1.). Hier sollte nun überprüft werden, ob die Anwendung von DMPS bei chronisch mit Hg exponierten Zahnmedizinern und Studenten zu anderen Mobilisationswerten und Faktoren in Relation zur Grundbelastung führte als bei Patienten.

Diese Mobilisationsfaktoren errechneten sich aus der Hg/Kreatininkonzentration im Sammelurin nach DMPS-Applikation dividiert durch Hg/Kreatininkonzentration im Spontanurin vorher. Bei den 27 beruflich Exponierten ergab sich ein Mittelwert des Mobilisationsfaktors von  $6,3 \pm 0,8$  (Min. 1,4; Max. 15,1). Der Mittelwert des Patientenkollektives ( $n = 19$ ) war  $9,5 \pm 0,9$  (Min. 2,4; Max. 17,3). Der U-Test nach Mann-Whitney wies mit  $p = 0,005$  auf signifikant höhere Mobilisationsfaktoren bei der Patientengruppe hin (siehe [Abbildung 3.27](#)).





**Abbildung 3.27**

Mobilisationsfaktoren durch DMPS-Applikation bei beruflich Quecksilber-exponierten und bei Patienten nach Amalgamentfernung

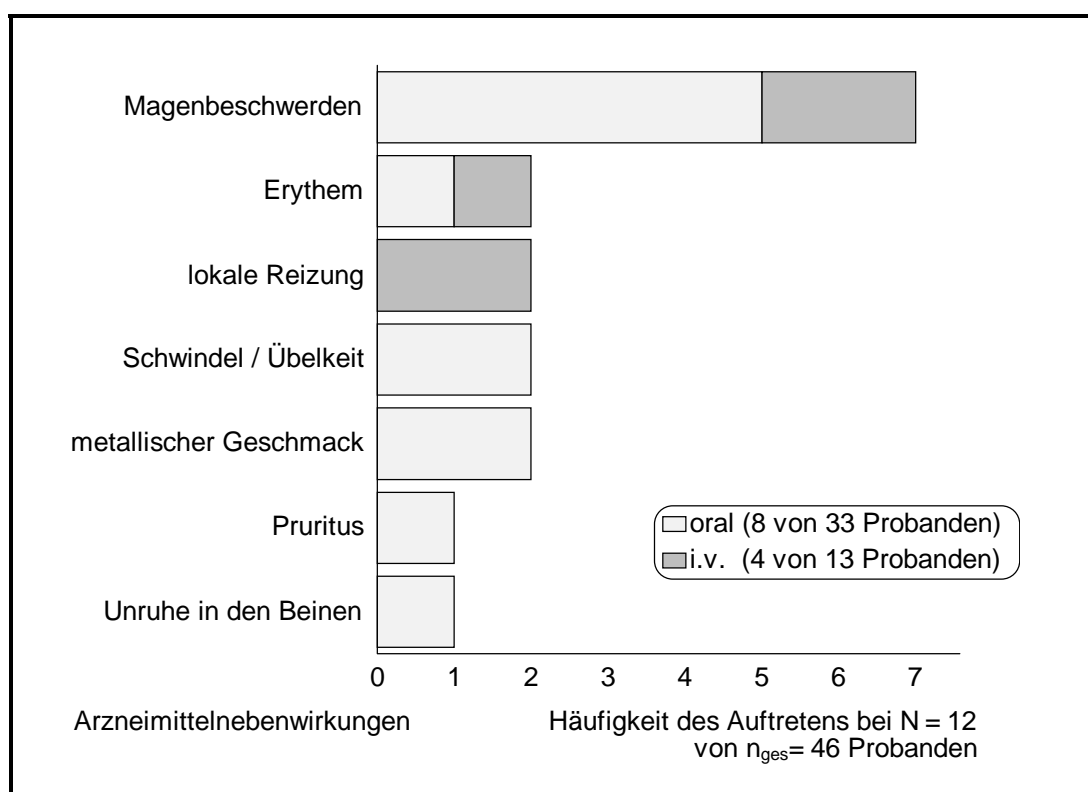
### 3.6.5. Unerwünschte Wirkungen von Dimaval® und DMPS-Heyl®

Die Anwendung von DMPS kann zu Arzneimittelnebenwirkungen führen. Deshalb wurde auf mögliche Nebenwirkungen - besonders die vom Arzneimittelhersteller angegeben - geachtet und bei Auftreten ärztlich dokumentiert.

Von insgesamt 46 Probanden erhielten 33 je 300 mg Dimaval® oral, 13 Probanden wurde je 250 mg DMPS-Heyl® intravenös verabreicht. Innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation klagten zwölf Probanden über unerwünschte Wirkungen:

Am häufigsten kam es zu Magen- und Darmbeschwerden. Sieben Probanden (fünf bei oraler, zwei bei i.v. Applikation) gaben gastrointestinale Beschwerden 30 Minuten bis drei Stunden nach Applikation in einem Intervall zwischen wenigen Minuten und fünf Stunden an. Bei zwei Probanden kam es nach etwa einer Stunde zur Ausbildung von Erythemen an den dorsalen Handseiten und in den Kniekehlen. Ein Patient litt nach der oralen Anwendung unter starkem Juckreiz am gesamten Integument. In zwei Fällen kam es nach intravenöser Applikation zu Rötung und Brennen in der Umgebung der Injektionsstelle. Ebenfalls in zwei Fällen wurde über Schwindelgefühl und Übelkeit innerhalb

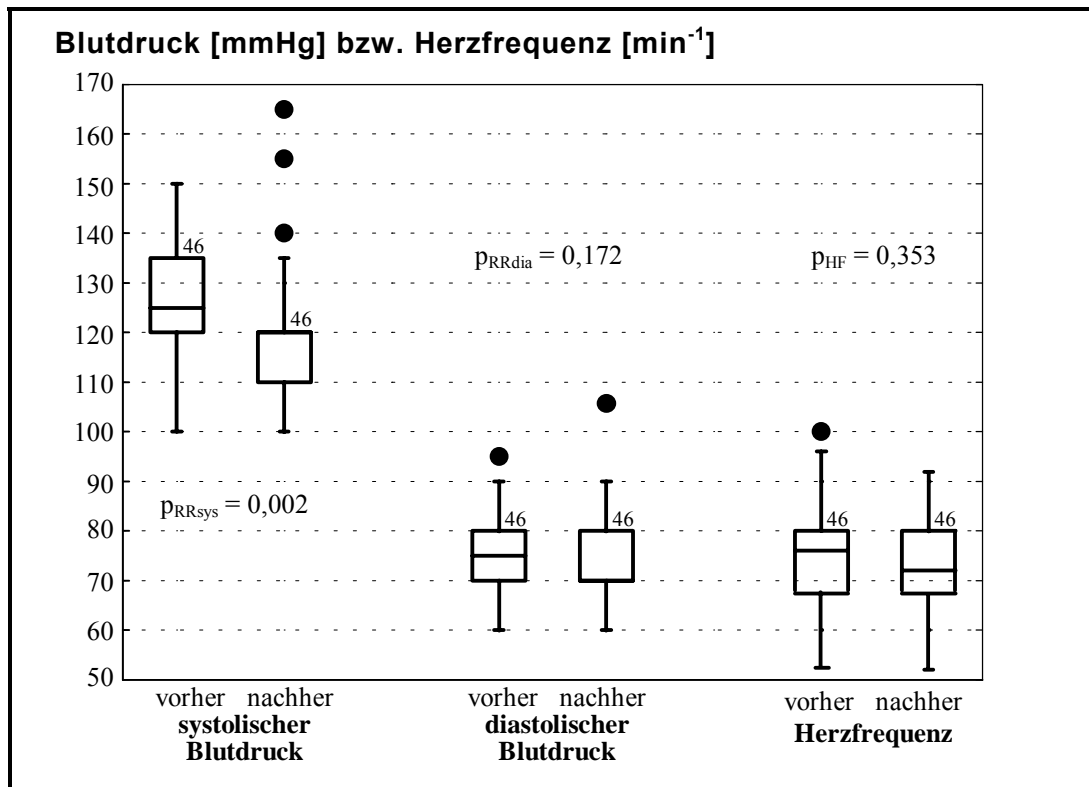
der ersten Stunde geklagt. Diese Symptome klangen nach wenigen Minuten wieder ab. Zwei Probanden berichteten über metallischen Geschmack nach oraler DMPS-Gabe, einer klagte über Unruhe in den Beinen. Eine grafische Darstellung der unerwünschten Wirkungen erfolgte in [Abbildung 3.28](#).



**Abbildung 3.28**

Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen von Dimaval® und DMPS-Heyl® (Mehrfachnennung war möglich)

Eine mehrfache Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz wurde im Rahmen der Anwendung von DMPS durchgeführt (siehe [Abbildung 3.29](#)). Innerhalb von zwei Stunden nach der Applikation kam es zu einem signifikanten systolischen Blutdruckabfall von durchschnittlich  $126 \pm 2$  mmHg auf  $119 \pm 2$  mmHg. Der niedrigste systolische Meßwert lag bei 100 mmHg. Bei der Diastole und der Herzfrequenz ergaben sich nur geringfügige Veränderungen, die im „Wilcoxon Signed Rank Test“ keine signifikanten Niveaus erreichten ( $p_{RR_{sys}} = 0,002$ ;  $p_{RR_{dia}} = 0,172$ ;  $p_{HF} = 0,353$ ).



**Abbildung 3.29**

Blutdruck und Herzfrequenz vor und zwei Stunden nach DMPs-Applikation

## **4. Diskussion**

Die Verwendung von Amalgam steht in den letzten Jahren immer wieder im Mittelpunkt von Diskussionen um mögliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, sowohl beim Patienten, als auch beim Zahnarzt und dessen Mitarbeitern. Unumstritten und gut erforscht ist die Toxizität des Schwermetalls in höheren Konzentrationen, wie sie bei industriellen Prozessen teilweise erzielt werden. Ein Schwellenwert ab dem erste Symptome einer Intoxikation auftreten ist nicht bekannt und unterliegt wohl auch individuellen Schwankungen. Dies scheint die Ursache für eine Vielzahl von neu entwickelten „Testverfahren“ zu sein, die von den in der Arbeitsmedizin etablierten Methoden abweichen. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse mit arbeitsmedizinisch erfaßten Parametern ist kaum möglich.

In dieser Studie wurden insgesamt 63 Probanden untersucht. Hiervon waren 39 Studenten der Zahnmedizin, 19 Patienten und 5 Zahnärzte an der Mund-, Zahn- und Kieferklinik der Universität Heidelberg. Es erfolgte die Gegenüberstellung verschiedener mit einer Quecksilberbelastung assoziierter Parameter, wie Blut- und Urinkonzentrationen des Schwermetalls. Die Ergebnisse des „Quecksilber-Mobilisationstest mit DMPS“ wurden mit diesen Parametern verglichen und interpretiert.

In der präanalytischen Phase wurden die entsprechenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung beachtet [SCHALLER et al. 1996]. Die Bestimmung der Quecksilberkonzentrationen im Blut und Urin der Probanden erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie in Kaltdampfhydridtechnik, der von der DFG empfohlenen Methode [ANGERER und SCHALLER 1983]. Die Analysen wurden unter Berücksichtigung einer internen und externen Qualitätssicherung gemäß TRGS 410 durchgeführt.

Das Biomonitoring ist in der Arbeitsmedizin und Toxikologie zur Erfassung von Gefahrstoffen in biologischem Material allgemein anerkannt und wird zur Objektivierung von Körperbelastungen herangezogen. Die Analysenergebnisse werden anhand der BAT-Werte und Referenzwerte für die Allgemeinbevölkerung arbeitsmedizinisch-toxikologisch bewertet. Der analytische Quecksilbernachweis im Niedrigdosisbereich unter 5 µg/l erfordert eine besondere Nachweismethodik und stellt hohe Anforderungen an die Gerätetechnik. Der Bereich in dem erste klinische Symptome einer Quecksilberintoxikation auftreten wird zuverlässig erfaßt. Als Referenzwert in der Bevölkerung wird derzeit für Urin 3,0 µg Hg/l und für Blut 2,0 µg Hg/l angegeben [SCHALLER et al. 1993]. Bei anderen Autoren liegen diese zum Teil geringfügig höher [ZANDER et al. 1990a, SCHIELE 1991, WHO 1991].

Die Nachweisgrenze bei dem angewandten, speziellen Analyseverfahren ist für die Quecksilberkonzentration im Blut 0,3 µg/l und im Urin 0,2 µg/l. Die Erfassungsgrenze für Blut beträgt 0,5 µgHg/l und für Urin 0,3 µgHg/l.

Bei einigen Probanden war mit oben genannter Analysenmethode ein Nachweis von Quecksilber nicht möglich. Zur statistischen Berechnung waren Zahlenwerte erforderlich. Bei Probanden, die unterhalb der Nachweisgrenze lagen, wurden Werte entsprechend der Tabelle 2.1 eingesetzt, die bei etwa  $\frac{2}{3}$  des entsprechenden Grenzwertes lagen. Meßwerte unter  $1 \mu\text{g Hg/l}$  sind für die statistische Auswertung kritisch zu beurteilen, da bei solch geringen Konzentrationen - trotz Ausreißertest nach Grubbs - Variationskoeffizienten bis zu 50% auftreten. Dieser Sachverhalt sollte bei der weiteren Interpretation der Meßwerte nicht außer Acht gelassen werden.

Bei der Urinanalyse existieren drei verschiedene Parameter zur Bewertung einer Quecksilberbelastung: die Quecksilberkonzentration im Spontanurin, im Sammelurin über 24 Stunden sowie die Konzentration im Spontanurin bezogen auf das darin enthaltene Kreatinin.

Die Sammlung des Urins über 24 Stunden erlaubt unter anderem die Bestimmung der absoluten Quecksilbermasse, die über diesen Zeitraum ausgeschieden wird. Dieser Parameter wird als „Golden-Standard“ angesehen, ist jedoch aus praktischen Gründen nicht immer durchführbar. Die Messung der Quecksilberkonzentration im Spontanurin kann in Abhängigkeit von der Urinverdünnung (Trinkmenge) starken Schwankungen unterliegen. Diese Schwankung kann durch den Bezug auf das täglich relativ konstant ausgeschiedene Kreatinin im Urin minimiert werden [FORTH 1990].

In Kapitel 3.2. wurde gezeigt, daß die kreatininbezogene Quecksilberausscheidung, gegenüber der absoluten Quecksilbermasse im Sammelurin über 24 Stunden, einen besseren Korrelationskoeffizienten aufwies als die eigentliche Quecksilberkonzentration. Eine signifikant nachweisbare Korrelation zwischen der Quecksilberkonzentration im Blut und der im Urin bei beruflich nicht belasteten Personen bestand im vorliegenden Niedrigdosisbereich nicht. MOLIN et al. [1991] wiesen bei höheren Belastungen einen Zusammenhang nach, konnten im Niedrigdosisbereich jedoch ebenfalls keine signifikante Korrelation finden. Sie erklären dies durch einen konzentrationsabhängigen Metabolismus von anorganischem Quecksilber.

#### **4.1. Belastungspfade und Toxikokinetik von Quecksilber**

Das Schwermetall Quecksilber kommt in unserer Umwelt in verschiedenen chemischen Verbindungen und physikalischen Formen vor. Es stammt sowohl aus natürlichen als auch anthropogenen Quellen.

Anhand der zur Verfügung stehenden Probanden- und Patientendaten soll ein Zusammenhang zwischen den Quecksilberbelastungsparametern und den Ernährungs- und Lebensgewohnheiten dargestellt werden.

Zwischen der Anzahl der Amalgamfüllungen und der Quecksilberausscheidung im Urin bestand eine signifikante lineare Korrelation. Ein entsprechender Zusammenhang zur Höhe der Quecksilberkonzentration im Blut konnte nicht objektiviert werden. Mehrere Studien belegen die Bedeutung der Urinquecksilberkonzentration bei einer chronischen

Exposition auch im Niedrigdosisbereich. Die Hg-Blutkonzentration ist übereinstimmend als Indikator einer höheren Kurzzeitexposition aufzufassen [Übersicht siehe BARREGÅRD 1993].

Der Mittelwert der Urinkonzentrationen lag etwa zweifach höher als der der Blutkonzentrationen. Dieser Proportionalitätsfaktor wird in den vorliegenden wissenschaftlichen Schriften bestätigt. In Übersichtsarbeiten wird ein Faktor von zwei bis drei angegeben [WHO 1991]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Einzelmeßwerten der Blut- und Urinkonzentrationen für Quecksilber konnte jedoch durch entsprechende Testverfahren nicht belegt werden. Zusätzlich sind bei der Quecksilberausscheidung individuelle Faktoren, wie die Urinkonzentrierung und technische Gegebenheiten zu berücksichtigen, die teilweise zu nicht unerheblichen Schwankungen führen [Übersicht siehe BERLIN 1986].

Das Einbringen von Amalgam in die Kavitäten der Zähne führt zu einer Quecksilberexposition und damit zum Anstieg der Quecksilberkonzentration in Blut und Urin [BABISCH et al. 1992]. Ebenso weist die Entfernung bereits vorhandener Amalgamfüllungen eine wenige Tage andauernde Erhöhung in diesen Matrices auf [BEGEROW et al. 1994]. Bei den untersuchten Patienten kam es innerhalb von 24 Stunden nach Entfernung von zwei bis sieben Amalgamfüllungen zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Quecksilberkonzentration im Blut im Mittel von 1,3 auf 1,6 µg/l. Fünf Patienten überschritten geringfügig den von SCHALLER et al. [1993] angegebenen Referenzwert von 2,0 µg/l. Ein Zusammenhang zur Anzahl der entfernten Amalgamfüllungen bestand nicht.

Im Urin konnte im gleichen Zeitraum kein entsprechender Anstieg verzeichnet werden. Damit können die oben genannten Untersuchungen im Hinblick auf den Anstieg der Hg-Konzentration im Urin unmittelbar nach der Amalgamentfernung nicht bestätigt werden. Der Referenzwert für die Allgemeinbevölkerung (5,0 µg/l) wurde von keinem der Patienten erreicht. Vielmehr sprechen die Ergebnisse für den auch in der Literatur beschriebenen verzögerten Anstieg der Hg-Konzentration im Urin, der in der Regel erst zwei bis drei Wochen nach der Exposition gefunden werden kann [BARREGÅRD et al. 1992].

Die zwölf Studenten, die sich während des Phantomkurses einer zahnärztlichen Behandlung an Amalgamfüllungen unterzogen, wiesen keine Unterschiede in der Quecksilberbelastung gegenüber den unbehandelten Kommilitonen auf. Hier lag der Zeitpunkt der Probennahme im Vergleich zu den Patienten nicht unmittelbar (48 Stunden) nach der Behandlung, sondern am Ende des Semesters. Offensichtlich fiel die nach der Behandlung eingetretene, wie bei den Patienten beobachtete, Erhöhung der Quecksilberkonzentration im Blut bis zum Semesterende wieder ab.

Häufiges Kaugummikauen, wie von SÄLLSTEN et al. [1996] beschrieben, oder viele Mahlzeiten hatten in der vorliegenden Studie keinen Einfluß auf die Quecksilberbelastung. Ausdauerndes Putzen der Zähne hingegen führte bei Amalgamträgern zu einer meßbaren Erhöhung von Quecksilber im Urin.

Einige Studien, wie zum Beispiel der medienwirksame „Speicheltest der Universität Tübingen“ des dortigen Instituts für Organische Chemie, weisen die Quecksilberkonzentration im Speichel nach Kaugummikauen als Maß für eine Belastung aus. Dieses Verfahren wird von Vertretern zahlreicher angesehener Institute abgelehnt [SCHWEINSBERG et al. 1996]. Auch OTT [1993] lehnt Speichelmessungen ab, da hierfür weder Referenzwerte noch die Möglichkeit der Standardisierung bestehen. Speichelkonzentrationen sagen nichts über die Belastung des Körpers mit Quecksilber aus, weil verschluckte Amalgampartikel kaum von toxikologischer Bedeutung sind. Der chemisch-physikalische Zustand des Quecksilbers wird nicht berücksichtigt. Aus oral aufgenommenem Amalgam wird Quecksilber kaum resorbiert und überwiegend unverändert mit dem Fäzes wieder ausgeschieden.

Viele Studien befassen sich mit der Quecksilberbelastung aus alimentären Quellen. Besonders hervorgehoben werden dort eine fischreiche Ernährung, aber auch der Verzehr von Innereien [PETERSON et al. 1994; BARREGÅRD 1993; CHANG et al. 1992; SCHIELE 1991]. Der Genuß von sauren Getränken, z.B. Fruchtsäfte und kohlenensäurehaltige Limonaden, soll bei Amalgamträgern ein verstärktes Freisetzen von Quecksilber bewirken.

Bei den Probanden konnten wir keinen Zusammenhang der Quecksilberbelastungsparameter zu oben Genanntem finden. Da Fisch vergleichsweise hohe Anteile an Methylquecksilber enthält, das überwiegend fäkal eliminiert wird, entzieht es sich größtenteils der Analyse im Urin [SCHÄFER et al. 1994]. Die Ausscheidung über die Nieren spiegelt deshalb überwiegend anorganische Quecksilberbelastungen wider, wie sie bei einer Exposition aus Amalgamfüllungen zu erwarten ist. Aber auch der von HALBACH [1990] für organisches Quecksilber favorisierte Parameter im Blut zeigte bei unserem Kollektiv keinen statistischen Zusammenhang zum Fischkonsum.

Die täglich von unserem Kollektiv zugeführte Trinkmenge führte weder im Blut noch im Urin zu einem faßbaren Verdünnungseffekt [vergl. FORTH 1990]. Eine Ursache dafür könnte die insgesamt als gering zu bewertende Quecksilberbelastung unserer Probanden sein.

Von BLÁHA et al. [1989] und SUZUKI et al. [1976] wurde über Quecksilbervorkommen in bestimmtem Zigarettentabak berichtet (ehemalige CSSR und Japan). Bei 500°C zersetzen sich alle Quecksilberverbindungen. Diese Temperaturen werden bei der Verbrennung des Tabaks erreicht, was zur Freisetzung des gesamten darin enthaltenen Quecksilbers führt [BLÁHA et al. 1989]. Das elementare Schwermetall wird zu 80% über die Lunge aufgenommen [MAGOS 1993]. Folglich müßten Zigarettensraucher eine höhere Quecksilberbelastung aufweisen als Nichtraucher. In Kapitel 3.3.3.4. wurde gezeigt, daß dies auf unsere Probanden nicht zutrifft. Die Anzahl der Raucher (n = 11) in unserem

Kollektiv war nicht groß genug, um statistisch sinnvoll nach einzelnen Zigarettenmarken zu differenzieren.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sowohl das Tragen als auch das Entfernen von Amalgamfüllungen zu einer Mehrbelastung mit Quecksilber führt. Bei längerem Putzen der mit Amalgam versorgten Zähne kommt es ebenfalls zu einer Steigerung der Quecksilberausscheidung. Es wird zum Teil der Referenzwert für Allgemeinbevölkerung erreicht, jedoch ist dieser weit von dem Bereich entfernt, ab dem mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu rechnen ist [WHO 1991]. Die Belastung mit Quecksilber aus Fisch und Innereien führt in unserer Region zu keiner meßbaren Erhöhung der Blut- und Urinspiegel.

#### **4.2. Quecksilberbelastung beim zahnärztlichen Umgang mit Amalgam**

Der Einsatz von Amalgam in der Zahnheilkunde führt bei Patienten zu einem meßbaren Anstieg der Quecksilberkonzentration im Urin. Zahnärzte bzw. Zahnmedizinstudenten arbeiten nahezu täglich mit noch nicht abgebundenem Amalgam. Außerdem werden bereits gelegte Füllungen mechanisch bearbeitet, so zum Beispiel poliert oder mit hochtourigen Bohrern wieder entfernt. Hierbei verdampft metallisches Quecksilber, welches durch eine suffiziente Wassersprayspülung und Absaugung verringert werden soll [HÖRSTED-BINDSLEV und ARENHOLT-BINDSLEV 1993]. AKESSON et al. [1991] fanden bei zahnärztlichem Personal gegenüber der Kontrollgruppe höhere Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin. MARTIN et al. [1996] berichten von einer sinkenden Belastung der Zahnärzte in den letzten Jahren aufgrund verbesserter technischer Möglichkeiten.

Während des einsemestrigen Phantomkurses erlernten 39 Studenten zur gleichen Zeit die Verarbeitung von Amalgam in einem Kursraum. Hierbei kam es gegenüber den Ausgangswerten zu einem signifikanten Anstieg der Quecksilberkonzentrationen sowohl im Blut als auch im Urin. Die individuell von jedem Studenten verbrauchte Quecksilbermenge korrelierte kaum mit der entsprechenden Zunahme der erfaßten Quecksilberbelastungen. Da alle Studenten im gleichen Raum arbeiteten, schien es zu einer gemeinsamen Exposition zu kommen, wo die von jedem einzelnen verbrauchte Menge des Materials nicht ausschlaggebend für die eigene Belastung war.

Der Abstand zu dem im Phantomkurs verwendeten Triturator, in dem die Rohmaterialien zubereitet wurden, korrelierte nicht mit der Zunahme der Quecksilberkonzentration im Blut und Urin der Studenten. Bei einer Freisetzung von Quecksilber aus dem Mischapparat müßten näher am Gerät arbeitende Studenten einer Mehrbelastung ausgesetzt sein. Dies war jedoch anhand der vorliegenden Meßwerte nicht zu belegen.

Eine seit vielen Jahren im Kursraum tätige Zahnarzhelferin ist mit der Zubereitung der Amalgamfüllungen betraut. Sie wies keine höhere Quecksilberbelastung auf als der Durchschnitt der Studenten. Daraus läßt sich schließen, daß der sachgerechte Umgang



mit dem Triturator zu keiner wesentlichen Raumlufkontamination und Belastung mit Quecksilber führt. DERMANN und DERMANN [1993] konnten bei Raumlufmessungen in deutschen Zahnarztpraxen ebenfalls keine Abhängigkeit der Quecksilberkonzentration vom Abstand zum „Amalgammixer“ nachweisen. DÜNNINGER [1992] fand bei der Trituration geringere Emissionen als bei der Entsorgung der Materialien.

Im Anschluß an den Phantomkurs absolvierten die Studenten einen Behandlungskurs mit Patienten. Hier arbeiteten nicht alle gemeinsam zur gleichen Zeit, wobei keine weitere Zunahme der Hg-Belastung erfolgte. Innerhalb dieses Semesters kam es sogar zu einem signifikanten Abfall der Quecksilberkonzentration im Urin.

Im Phantomkurs kommt es, wahrscheinlich aufgrund der vielen Teilnehmer innerhalb eines Raumes, zu einer höheren Belastung als im anschließenden Behandlungskurs. Es wird auch deutlich, daß es innerhalb eines halben Jahres nach höherer Belastung, ohne Applikation eines Therapeutikums, wieder zu einer Elimination des Quecksilbers aus dem Organismus kommt.[ BEGEROW et al. 1994]

Einige Autoren beschreiben einen Einfluß auf die Befindlichkeit bei Trägern von Amalgamfüllungen. Die Befindlichkeitsstörungen entsprechen nicht den auf der Basis der Dosis-Wirkungsbeziehung bekannten Gesundheitsbeeinträchtigungen durch Quecksilber beim Menschen. SIBLERUD et al. [1994] beobachteten mit der „Beck Depression Inventory“ bei Frauen mit Amalgamfüllungen signifikant höhere Depressions-Scores. Müdigkeit und Schlaflosigkeit soll häufiger aufgetreten sein. DAUNDERER [1991] verfaßte im Rahmen eines Gutachtens einen an Umfang kaum zu überbietenden Katalog mit verschiedensten Symptomen und Erkrankungen, die er einer „Amalgamvergiftung“ zuschreibt. Auf welcher Grundlage die etwa 100 Krankheitsbilder einer amalgambedingten Quecksilbervergiftung zugeordnet werden, bleibt dem Leser verborgen. Die Aufzählung umfaßt nicht definierte unklare Begriffe wie beispielsweise „Chemieunverträglichkeit“, aber auch Erkrankungen wie „Meniskusschmerzen“, die bekannterweise nicht auf eine Quecksilbereinwirkung zurückgeführt werden können.

Die Quecksilberkonzentrationen, bei denen bei besonders empfindlichen Menschen erste unspezifische Symptome (Kopfschmerzen, Unwohlsein) oder nur mit feindiagnostischen Methoden erfaßbare biologische Effekte auftreten können, werden von der WHO [1991] für Blut mit 20 µg/l und für Urin mit 50 µg/l angegeben. Die Aufnahme von Quecksilber aus Amalgamfüllungen führt zu Belastungen, die in der Regel weit darunter liegen [siehe Kapitel 3.3.1.; WIRZ 1990; SCHIELE 1991, SÄLLSTEN et al. 1996]. Eine Ausnahme kann jedoch der Bruxismus (Zähneknirschen) darstellen. Bei einer umfangreichen Versorgung mit Amalgamfüllungen ist es möglich, daß Quecksilberkonzentrationen bis zu 30 µg/l Urin erreicht [VISSER 1992].

Es scheint jedoch möglich, daß allein schon die Kenntnis, einen potentiellen Giftstoff im Mund zu tragen, eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens nach sich ziehen kann [STAEHLE 1994; NILSSON et al. 1994].

Die Ergebnisse der Klinischen Selbstbeurteilungsskalen aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem nach VON ZERSSEN UND KOELLER [1976] wurden den entsprechenden Quecksilberparametern gegenübergestellt. Diese Skalen sollen eine Beurteilung der Beeinträchtigung des individuellen Wohlbefindens ermöglichen. Tatsächlich ließ sich kein Zusammenhang zwischen der eigenen Beurteilung des Wohlbefindens und den Quecksilberparametern - welche in unserem Kollektiv ja z. T. mit der Anzahl der Amalgamfüllungen korrelierten - darstellen. Hieraus läßt sich schließen, daß sofern keine Hypersensitivität oder „galvanische Mißempfindung“ besteht [KOCH und BAHMER 1995], die toxikologische Belastung mit Quecksilber aus Amalgamfüllungen nicht ausreicht, um Einfluß auf das individuelle Wohlbefinden zu nehmen. Auch das Entfernen von Amalgamfüllungen, das zu einem Anstieg von Quecksilber im Blut führte, zog keine Verschlechterung des subjektiven Befindens nach sich. Vielmehr sank der Mittelwert der Stanine-Werte entsprechend einer subjektiven Verbesserung des Befindens. Die Ursache hierfür ist am ehesten in der psychischen Belastung vor dem zahnärztlichen Eingriff zu suchen.

### **4.3. „Quecksilber-Mobilisationstest“ mit DMPS**

Der Chelatbildner 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure Natriumsalz (DMPS) wird seit vielen Jahren als Antidot in der Therapie von Schwermetallvergiftungen eingesetzt. Die Zulassung des Medikamentes ist in Deutschland auf die Anwendung bei klinisch manifesten, chronischen und akuten Quecksilbervergiftungen sowie chronischen Bleivergiftungen beschränkt [HEYL 1995]. Eine Zulassung als Diagnostikum besteht derzeit nicht. Trotzdem findet DMPS in den letzten Jahren zunehmend Verwendung im sogenannten „Quecksilber-Mobilisationstest“. Die Applikation zu diesem Zweck liegt im Ermessen des Arztes. Hierbei gibt es keine einheitliche Anleitung zur Durchführung, weshalb die Ergebnisse untereinander nicht vergleichbar sind. Zum Beispiel empfiehlt DAUNDERER [1990] eine intravenöse Applikation von 3 mg DMPS/kg Körpergewicht und die Analyse des Spontanurins nach 45 Minuten. APOSHIAN et al. [1992] lassen ihre Probanden über Nacht nüchtern, verabreichen am Tag darauf 300 mg DMPS per os und messen anschließend mehrmals die Quecksilberkonzentration im Spontanurin. Bei GERHARD et al. [1992] müssen die Probanden nach zwölfstündiger Nahrungskarenz 10 mg DMPS/kg Körpergewicht per os zu sich nehmen und ein bis zwei Liter Flüssigkeit trinken. Nach zwei Stunden wird die Hg-Konzentration im Urin analysiert und auf das entsprechende Kreatinin bezogen.

Eine wissenschaftlich begründete Durchführungsmethode des Mobilisationstests wird von LICHTNECKER et al. [1995a und b] angegeben. An diesen Durchführungskriterien orientiert sich das Vorgehen bei der Mobilisation in dieser Untersuchung.

In der vorliegenden Studie wurde die Validität verschiedener Meßparameter kritisch evaluiert. Die Gabe von DMPS erhöht signifikant die Ausscheidung von Quecksilber mit dem Urin. Nach zwei Stunden liegt diese im Mittel um den Faktor 35 höher als unmittelbar vor der Applikation. Einige Probanden erreichen hierbei kurzfristig Quecksilberkonzentrationen bis zu 206 µg/g Kreatinin. Im 24-h-Sammelurin beträgt der Faktor nur noch sieben. Der Einfluß einer einmaligen DMPS-Gabe auf die Ausscheidung von Quecksilber ist kurzfristig [APOSHIAN et al. 1992; GERHARD et al. 1992]. Darüber hinaus ist die Art der Applikation von DMPS sowie die Zeitspanne der Urinsammlung entscheidend für die Höhe der meßbaren Urinquecksilberkonzentration [FORTH 1990; LICHTNECKER et al. 1994 und 1995b].

Der Mittelwert der Quecksilberausscheidung im Urin nach zwei Stunden lag in der Probandengruppe mit intravenöser DMPS-Anwendung um mehr als doppelt so hoch als bei oraler Gabe. Die Mittelwerte im Sammelurin über 24 Stunden waren jedoch nahezu gleich hoch. Die intestinale Resorption von DMPS führt bei oraler Applikation zu einer Verzögerung des Maximums der Quecksilberausscheidung im Urin innerhalb der ersten Stunden.

Die Höhe der unter DMPS-Einfluß erreichten Zuwachs- bzw. Mobilisationsfaktoren hängt mit der Art der Quecksilberexposition zusammen. So zeigte sich ein Unterschied zwischen den beruflich (entsprechend chronisch) belasteten Probanden und den durch das Entfernen von Amalgamfüllungen nur kurzzeitig höher exponierten Patienten. Die kurzfristig Belasteten wiesen einen signifikant höheren Mobilisationsfaktor gegenüber den chronisch Exponierten auf. Dies widerspricht der Annahme einiger Autoren, die den Mobilisationstest mit DMPS gerade für chronisch Exponierte zum Aufspüren von unerfaßten Quecksilberdepots empfehlen [DAUNDERER 1990; GERHARD et al. 1992]. Es kommt vielmehr zu einem verstärkten Ausscheiden aus den schnell mobilisierbaren Depots wie zum Beispiel dem Blut, das auch nach einer akuten Exposition rasch aufgefüllt wird. Eine Mobilisation von Quecksilber aus dem zentralen Nervensystem ist mit DMPS nicht möglich [HEYL 1995, APOSHIAN et al 1996].

Der Einsatz von DMPS als Diagnostikum ist in Deutschland nicht zugelassen, wird von einigen Autoren jedoch gefordert. Die Anwendung zu diesem Zweck erfolgt häufig, indem die Kriterien für eine manifeste Quecksilbervergiftung „heruntergeschraubt“ werden, um die Applikation somit auch im Sinne der Zulassung durchzuführen. Grundsätzlich stellt sich hierbei die Frage nach dem zusätzlichen diagnostischen Wert einer Verabreichung des Medikaments DMPS.

In dieser Arbeit wurden die Quecksilberspiegel im Urin vor und nach Gabe von DMPS gegenübergestellt. Die lineare Korrelation zeigte einen signifikanten Zusammenhang ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen den Ausgangs- und den Mobilisationswerten im Sammelurin auf. Diese Beziehung wurde bereits von SCHIELE [1993], SÄLLSTEN et al. [1994] und LICHTNECKER et al. [1995a] beschrieben. Beim Zweistundenurin wurde diese Beziehung nicht so deutlich, da sich hier die Verschiebung des Resorptions- bzw. Wirkungsmaximums bei oraler Gabe stärker bemerkbar macht.

Die Bezeichnung „toxikologisches Vergrößerungsglas“ für die Applikation von DMPS in diagnostischer Absicht läßt vermuten, daß hierdurch versucht wird, weniger leistungsfähige Meßverfahren zur Analyse einzusetzen. Dies ist angesichts der nicht selten auftretenden unerwünschten Wirkungen des Chelatbildners, sowie der ausreichend sensitiven und spezifischen Analyseverfahren für die Quecksilbermessung, nicht zu begründen. Etwa ein Viertel unserer Probanden klagte über Nebenwirkungen, die in Kapitel 3.6.5. dokumentiert wurden. Magenbeschwerden standen im Vordergrund. Schwere, akut bedrohliche Gesundheitsstörungen traten jedoch nicht auf. Bei der Probandenüberwachung fiel ein geringfügiger Abfall des systolischen arteriellen Blutdrucks auf. In den zahlreichen Publikationen über den einmaligen Einsatz von DMPS zur Mobilisation finden sich insgesamt nur wenige Angaben zu unerwünschten Wirkungen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß DMPS als Diagnostikum zur Bewertung einer Quecksilberbelastung im Niedrigdosisbereich keine zusätzlichen Informationen gegenüber den in der Toxikologie, Arbeits- und Umweltmedizin etablierten Methoden des Biomonitorings im Blut und im Urin erbringt. Diese Meinung wird von zahlreichen Arbeitsmedizinern und Toxikologen geteilt [SÄLLSTEN et al. 1994; FORTH 1993; SCHIELE 1993; HALBACH 1990]. Auch die Beratungskommission Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie sieht keine ausreichende Indikation für den Mobilisationstest mit DMPS [BOLT et al. 1990].

#### **4.4. Schlußfolgerungen aus der vorliegenden Arbeit**

Die im Folgenden aufgeführten Aussagen beziehen sich durchweg auf eine Quecksilberexposition im sogenannten Niedrigdosisbereich. Höhere Quecksilberbelastungen bis hin zum BAT-Wert, wie sie möglicherweise bei einer beruflichen Exposition auftreten können, fanden sich bei den untersuchten Probandenkollektiven nicht.

Die auf Kreatinin bezogene Quecksilberausscheidung im Spontanurin ist ein geeigneter Parameter für die Belastung mit Quecksilber. Dieser korreliert mit verschiedenen Belastungsquellen besser als die Urinquecksilberkonzentration.

Die durchschnittlichen Quecksilberkonzentrationen sind im Urin etwa zweifach höher als im Blut. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Einzelmeßwerten der Blut- und Urinkonzentrationen für Quecksilber kann im Niedrigdosisbereich jedoch durch entsprechende statistische Testverfahren nicht belegt werden.

Es besteht eine signifikante Beziehung zwischen der auf Kreatinin bezogenen Quecksilberausscheidung im Spontanurin und der absolut ausgeschiedenen Quecksilbermasse im 24-h-Sammelurin.

Die einmalige Gabe von DMPS erhöht kurzfristig die Quecksilberausscheidung im Urin. Die intravenöse Applikation führt gegenüber der oralen schneller zum Wirkungsmaximum, im Sammelurin über 24 Stunden ist die Ausscheidung jedoch nahezu gleich hoch. Der Quecksilber-Mobilisationstest mit DMPS erbringt im Niedrigdosisbereich gegenüber dem Biomonitoring keine zusätzliche Information. Die Konzentrationen im Urin vor und nach DMPS-Applikation korrelieren in signifikanter Weise miteinander.

Es besteht eine signifikante Korrelation der Quecksilberkonzentration im Urin zur Anzahl der Amalgamfüllungen. Ein entsprechender Zusammenhang zu der gemessenen Quecksilberkonzentration im Blut existiert jedoch nicht. Das Entfernen von Amalgamfüllungen führt kurzzeitig zu einer geringfügigen Erhöhung der Quecksilberkonzentration im Blut, jedoch nicht im Urin. Häufiges Putzen der Zähne führt bei Amalgamträgern zu einer meßbaren Erhöhung der Hg-Konzentrationen im Urin. Das individuell beurteilte Befinden steht in keinem Zusammenhang zu den im Rahmen des Biomonitorings erfaßten Quecksilberspiegeln. Im Blut und Urin werden durch Amalgamfüllungen keine gesundheitlich relevanten Mengen des Schwermetalls erreicht.

Der sachgerechte Umgang bei der Trituration des Kapselamalgams zieht keine meßbare Quecksilberbelastung nach sich. Das Verarbeiten von Amalgam im Phantomkurs erhöht die Hg-Belastungsparameter der Studenten. Der zulässige Grenzwert (BAT-Wert) wird hierbei jedoch sicher eingehalten.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Quecksilberbelastung von Patienten mit Amalgamfüllungen (n=19), Zahnärzten (n=5) und Zahnmedizinstudenten (n=39) im Rahmen eines Biomonitorings untersucht. Zahlreiche Aspekte einer Körperbelastung mit Quecksilber wurden überprüft. Es erfolgte die Untersuchung und Beurteilung verschiedener Varianten des „Quecksilber-Mobilisationstests“ mit Dimercaptopropansulfonat (DMPS).

Die Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin wurden mittels Direktanalyse in Kaldampfhydridtechnik am Atomabsorptionsspektrophotometer bestimmt. Die Kreatininkonzentration im Urin wurde photometrisch modifiziert nach der Methode von Jaffé bestimmt. Alle Analysen erfolgten unter Berücksichtigung der Qualitätssicherung gemäß TRGS 410. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei allen Testverfahren bei  $\alpha = 0,05$ , ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde als signifikant bezeichnet.

Im Niedrigdosisbereich unter  $5 \mu\text{g/l}$  korrelierte die kreatininbezogene Quecksilberausscheidung im Urin am besten mit der absoluten Quecksilbermasse, die pro Tag von den Probanden ausgeschieden wurde. Die bei unseren Studienteilnehmern vorkommenden Quecksilberkonzentrationen im Blut und Urin erreichten in keinem Fall Konzentrationen, die derzeit auf der Basis der bekannten Dosis-Wirkungsbeziehungen als gesundheitsgefährdend anzusehen sind. Wenige Probanden erreichten den oberen Referenzwert für beruflich nicht quecksilberexponierte Personen. Ein Einfluß der Ernährungsgewohnheiten auf die Gesamtquecksilberbelastung ließ sich nicht belegen. Amalgamfüllungen trugen signifikant zur Erhöhung der Urinquecksilberkonzentrationen bei, zu den Blutwerten bestand kein entsprechender Zusammenhang. Amalgamträger, die häufiger ihre Zähne putzten, erreichten meßbar höhere Urinquecksilberkonzentrationen. Zusammenhänge zu anderen Faktoren, die das Füllungsmaterial beanspruchten (z.B. Kaugummikauen), wurden nicht gefunden. Wenige Patienten erreichten nach dem Entfernen von mehreren Amalgamfüllungen den Referenzwert für die Quecksilberkonzentration im Blut, nicht jedoch im Urin. Beim Arbeiten mit Amalgam kam es im einsemestrigen Phantomkurs zu einer Quecksilberexposition der Studenten. Der BAT-Wert wurde sicher eingehalten. Die vom einzelnen Studenten verbrauchte Quecksilbermenge korrelierte nicht mit den entsprechenden Belastungsparametern. Der Abstand zu dem im Kursraum befindlichen Amalgamtriturator hatte für die Exposition mit Quecksilber keine Relevanz. Beim anschließenden Behandlungskurs arbeiteten weniger Studenten gleichzeitig in einem Raum. Die Quecksilberkonzentrationen im Urin sanken daraufhin ohne Gabe eines Therapeutikums wieder ab. Die Applikation des Chelatkomplexbildners DMPS führte zu einem kurzzeitigen Anstieg der Quecksilberspiegel im Urin. Die Dauer der Sammelperiode war entscheidend für die Höhe der Ausscheidung. Im Sammelurin über 24 Stunden war die Wirkform von DMPS nicht entscheidend. Die Quecksilberausscheidung nach Mobilisation mit DMPS korrelierte signifikant mit den Quecksilberspiegeln im Spontanurin.

Die Quecksilberkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin ist ein geeigneter Parameter zur Beurteilung der Quecksilberbelastung. Beim Umgang mit dem Dentalwerkstoff Amalgam kommt es sowohl beim Zahnarzt, als auch beim Patienten, zur Belastung mit Quecksilber. Toxikologisch wirksame Konzentrationen werden nicht erreicht. DMPS erhöht kurzfristig die Quecksilberausscheidung im Urin. Die Anwendung von DMPS als Diagnostikum erbringt keine zusätzlichen Hinweise zur Beurteilung einer Quecksilberbelastung.

## **6. Literaturverzeichnis**

ANGERER J, Schaller K (1983)

Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe  
in: Analysen im biologischen Material, Band 2, VCH Weinheim

AKESSON I, Schütz A, Attewell R, Skerfving S, Glantz PO (1991)

Status of mercury and selenium in dental personnel: impact of amalgam work and own fillings (1991)

Arch Environ Health 46: 102-109

ALBERS JW, Kallenbach LR, Fine LJ, Langolf GD, Wolfe RA, Donofrio PD, Alessi AG, Stolp-Smith KA, Bromberg MB (1988)

Neurological abnormalities associated with remote occupational elemental mercury exposure

Ann Neurol 24: 651-659

APOSHIAN HV, Maiorino RM, Rivera M, Bruce DC, Dart RC, Hurlbut KM, Levine DJ, Zheng W, Fernando Q, Carter D, Aposhian MM (1992)

Human studies with the chelating agents, DMPS and DMSA

Clinical Toxicology 30: 505-528

APOSHIAN MM, Maiorino RM, Xu Z, Aposhian HV (1996)

Sodium 2,3-dimercapto-1-propanesulfonat (DMPS) treatment does not redistribute lead or mercury to the brain of rat

Toxicology 109: 49-55

BAADER EW (1961)

Quecksilbervergiftung

In: Baader EW (Hrsg.): Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, II. Band, 1. Teilband: Berufskrankheiten, Urban & Schwarzenberg, Berlin-München-Wien 158-175

BABISCH W, Kovacic S, Krause C, Roulet JF, Thron JL, Hoffmann M (1992)

Quecksilberkonzentration im Blut und Urin - vor und nach dem Legen von Amalgamfüllungen

Zentralbl Hyg 193: 175-187

BARREGÅRD L (1993)

Biological monitoring of exposure to mercury vapor

Scand J Work Environ Health 19: 45-49

BARREGÅRD L, Sällsten G, Schütz A, Attewell R, Skerfving S, Järholm B (1992)

Kinetics of mercury in blood and urine after brief occupational exposure

Arch Environ Health 47: 176-184

- BEGEROW J, Zander D, Freier I, Dunemann L (1994)  
Long-term mercury excretion in urine after removal of amalgam fillings  
Int Arch Occup Environ Health 66: 209-212
- BERLIN M (1986)  
Mercury;  
In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB (Hrsg.): Handbook on the toxicology of metals,  
Vol II; Elsevier Amsterdam 387-445
- BfArM (1994)  
Pressedienst Nr. 1/94: Weitere Einschränkungen in der Amalgam-Anwendung  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin
- BfArM (1995)  
Bescheid zur Zulassungsänderung für Gamma-2-freie Amalgame vom 31.03.1995  
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Berlin
- BGA (1992)  
Amalgame in der zahnärztlichen Therapie  
Bundesgesundheitsamt, Berlin
- BLÁHA K, Kašparová L, Cábellová Z, Cikrt M (1989)  
Kouření jako zdroj příjmu kadmia, niklu, rtuti a manganu  
Cesk Hyg 34: 103-110
- BOLT HM, Greim H, Marquardt H, Neumann HG, Oesch F, Ohnesorge FK (1990)  
Zur Toxizität von Zahnfüllungen aus Amalgam - Stellungnahme der Beratungskommission Toxikologie der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie  
Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin 25: 225-226
- BZÄK/KZBV (Bundeszahnärztekammer/Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung) (1995)  
Brief an alle niedergelassenen Zahnärztinnen und Zahnärzte vom April 1995 zu den Konsequenzen des aktuellen Bescheids des BFARM [1995]
- CHANG SB, Siew C, Grunninger SE (1992)  
Factors affecting blood mercury concentrations in practicing dentists  
J Dent Res 71: 66-74
- CLARKSON TW, Friberg L, Hursh JB, Nylander N (1988)  
The prediction of intake of mercury vapor from amalgam  
In: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR (Hrsg.): Biological monitoring of toxic metals, Plenum Press, New York 247-264
- COOLEY RL, Barkmeier WW (1978)  
Mercury vapor emitted during ultraspeed cutting of amalgam  
J Indiana Dent Assoc 57: 28-31



DAUNDERER M (1990)

Amalgam

In: Daunderer M (Hrsg.), Handbuch der Umweltgifte

Ecomed Verlag, Landsberg, Kap. III: 1-128

DAUNDERER M (1991)

Klinisch-toxikologisches Gutachten zur Vorlage bei Gericht (Sozialgericht München)

Dr. med. habil. Max Daunderer, Weinstr. 11, 80333 München

DERMANN K, Dermann C (1993)

Quecksilberdampf in deutschen Zahnarztpraxen

Forum 42: 207-216

DFG (1995)

MAK- und BAT-Werte-Liste 1995: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Weinheim

DÜNNINGER P (1992)

Quecksilberdampfdichtigkeit von Amalgamkapseln

Zahnärztliche Praxis 11: 434-438

FORTH W (1990)

Quecksilberbelastung durch Amalgam-Füllungen?

Deutsches Ärzteblatt 87: B-350-351

FORTH W (1993)

Amalgam im Zahn - (k)eine Zeitbombe?

Münch Med Wochenschr 135: 16-18

FUNG YK, Molvar MP (1992)

Toxicity of mercury from dental environment and from amalgam restorations

Clinical Toxicology 30: 49-61

GERHARD I, Waldbrenner P, Thuro H, Runnebaum B (1992)

Diagnostik von Schwermetallbelastungen mit dem peroralen DMPS-Test und dem Kaugummitest

Klinisches Labor 38: 404-411

GREENWOOD MR, v. Burg R (1984)

Quecksilber

In: Merian E (Hrsg.): Metalle in der Umwelt

Verlag Chemie, Weinheim 511-539

GÜNTHER P (1992)

Quecksilber - Literaturstudie zur Grundbelastung für das niedersächsische Sozialministerium

Institut für Umwelt-Analyse, Bielefeld

HAFFNER HT, Erdelkamp J, Göller E, Schweinsberg F, Schmidt V (1991)  
Morphologische und toxikologische Befunde nach intravenöser Injektion metallischen Quecksilbers  
Dtsch Med Wochenschr 116: 1342-1346

HALBACH S (1990)  
Quecksilber-Exposition und ihre Folgen  
Deutsches Ärzteblatt 87: A-464-470

HAUSER AC, Fabrizii V, Derfler K, Balcke P (1991)  
 $\beta$ -N-Acetylglucosaminidase als Parameter in der Diagnose und Bewertung von primär glomerulären und primär tubulointestinalen Nierenerkrankungen  
Wien Klin Wochenschr 103: 13-15

HEIDEMANN D (1992)  
Amalgamfüllung  
In: Ketterl W (Hrsg): Praxis der Zahnheilkunde Bd. 2, Zahnerhaltung I; 3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 132-163

HEYL (1995)  
Fachinformationen zu Dimaval® und DMPS-Heyl®  
Fachinformation des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie, Aulenbach

HÖRSTED-BINDSLEV P, Arenholt-Bindslev D (1993)  
Quecksilber und Hygiene  
In: Hörsted-Bindslev P, Magos L, Holmstrup P, Arenholt-Bindslev D:  
Amalgam - eine Gefahr für die Gesundheit?  
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 81-96

HÖRSTED-BINDSLEV P, Magos L (1993)  
Quecksilber und das zahnärztliche Team  
In: Hörsted-Bindslev P, Magos L, Holmstrup P, Arenholt-Bindslev D:  
Amalgam - eine Gefahr für die Gesundheit?  
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 33-38

HURSH JB, Sichak SP, Clarkson TW (1988)  
In vitro oxidation of mercury in the blood  
Pharmacol Toxicol 63: 266-273

INSKIP MJ, Piotrowski JK (1985)  
Review of the health effects of methylmercury  
J Appl Toxicol 5: 113-133

KATZ SA, Katz RB (1992)  
Use of hair analysis for evaluating mercury intoxication of the human body: a review  
J Appl Toxicol 12: 79-84

- KLEBER JJ, Ganzert M, Pfab R, Deppe H, Felgenhauer N, Zilker T (1994)  
Zahn-Amalgam: Wie hoch ist die Quecksilberbelastung?  
Therapiewoche 44: 94-100
- KLEIN G (1991)  
Ergebnisse der multizentrischen Erprobung eines neuen Tests zur Messung von  $\beta$ -N-Acetylglucosaminidase im Urin  
Wien Klin Wochenschr 103: 31-37
- KOCH P, Bahmer FA (1995)  
Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other metals: histologically-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts  
Contact-Dermatitis 33: 323-328
- LAUWERYS R, Bernard A (1989)  
Preclinical detection of nephrotoxicity: description of the tests and appraisal of their health significance  
Toxicol Lett 46: 13-29
- MAGOS L (1993)  
Metabolismus und Toxikologie des Quecksilbers  
In: Hörsted-Bindslev P, Magos L, Holmstrup P, Arenholt-Bindslev D:  
Amalgam - eine Gefahr für die Gesundheit?  
Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 13-32
- MARTIN MD, Naleway C, Chou HN (1995)  
Factors contributing to mercury exposure in dentists  
J Am Dent Assoc 126: 1502-1511
- MOLIN M, Bergman B, Marklund SL, Schütz A, Skerfving S (1990a)  
Mercury, selenium, and glutathione peroxidase before and after amalgam removal in man  
Acta Odontol Scand 48: 189-202
- MOLIN M, Bergman B, Marklund SL, Schütz A, Skerfving S (1990b)  
The influence of dental amalgam placement on mercury, selenium, and glutathione peroxidase in man  
Acta Odontol Scand 48: 287-295
- MOLIN M, Schütz A, Skerfving S, Sällsten G (1991)  
Mobilized mercury in subjects with varying exposure to elemental mercury vapour  
Int Arch Occup Environ Health 63: 187-192
- NILSSON CG, Gothe CJ, Molin C (1994)  
Environmental somatization syndrom. Hur hanteras det yttre miljosyndromet?  
Nord Med 109: 121-125

- OTT KHR (1993)  
Messung der Quecksilber-Belastung im Speichel  
Münch Med Wochenschr 135: 76-79
- PATTERSON JE, Weissberg BG, Dannison PJ (1985)  
Mercury in human breath from dental amalgams  
Bull Environ Contam Toxicol 34: 459-468
- PERKIN-ELMER (1979)  
Instructions: Model 280 atomic absorption spectrophotometer  
Perkin-Elmer Corporation, Connecticut, USA 310-A5, B319-A7
- PERKIN-ELMER (1991)  
Instructions: EDL System 2 electrodeless discharge lamp power supply,  
Perkin-Elmer Corporation, Connecticut, USA, 1-9
- PETERSON DE, Kanarek MS, Kuykendall MA, Diedrich JM, Anderson HA, Remington PL, Sheffy TB (1994)  
Fish consumption patterns and blood mercury levels in Wisconsin Chippewa Indians  
Arch Environ Health 49: 53-58
- POWELL LV, Johnson GH, Yashar M, Bales DJ (1994)  
Mercury vapor release during insertion and removal of dental amalgam  
Operative Dentistry 19: 70-74
- RICHARDS JM, Warren PJ (1985)  
Mercury vapour released during the removal of old amalgam restorations  
Br Dent J 159: 231-232
- SÄLLSTEN G, Barregård L, Schütz A (1994)  
Clearance half life of mercury in urine after the cessation of long term occupational exposure: influence of a chelating agent (DMPS) on excretion of mercury in urine  
Occup Environ Med 51: 337-342
- SÄLLSTEN G, Thoren J, Barregård L, Schütz A, Skarping G (1996)  
Long-term use of nicotine chewing gum and mercury exposure from dental amalgam fillings  
J Dent Res 75: 594-598
- SCHÄFER SG, Elsenhans B, Forth W, Schürmann K (1994)  
Metalle  
In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg.): Lehrbuch für Toxikologie  
Wissenschaftsverlag Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich 530-535
- SCHALLER KH, Angerer J, Lehnert G (1993)  
Bio-Monitoring in der Arbeits- und Umweltmedizin  
Deutsches Ärzteblatt 90: B-1561-1566

- SCHALLER KH, Angerer J, Lehnert G (1996)  
Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Biomonitoring); Teil VI: Qualitätssicherung arbeitsmedizinisch-toxikologischer Analysen - Erfordernisse für die ärztliche Beurteilung von Ergebnissen des Biomonitoring  
Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin 31: 317-323
- SCHIELE R (1988)  
Toxikologie metallischer Werkstoffe in der Zahnheilkunde  
In: Schriftenreihe APW; Umwelt, Arbeitswelt, Gesundheit  
Carl Hanser Verlag, München 25-37
- SCHIELE R (1991)  
Die Amalgamfüllung - Verträglichkeit  
Dtsch Zahnärztl Z 46: 515-518
- SCHIELE R (1993)  
Amalgamfüllungen - Umweltgift im Mund? Zum aktuellen Stand der Diskussion  
In: Triebig G, Stelzer O (Hrsg): Bericht über die 33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Genter Verlag, Stuttgart 105-109
- SCHIELE R, Kröncke A (1989)  
Quecksilber-Mobilisation durch DMPS (Dimaval®) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen  
Zahnärztliche Mitteilungen 79: 1866-1868
- SCHIERLING P, Schaller KH (1981)  
Einfache und zuverlässige Methoden zur atomabsorptionsspektrometrischen Bestimmung von Quecksilber in Blut und Urin  
Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin 16: 57-61
- SCHWEINSBERG F, Botzenhart K, Breyer-Pfaff U, Schrenk D, Rettenmeier AW (1996)  
Neues zum „Speicheltest der Universität Tübingen“ - Stellungnahme der Universität Tübingen  
Umweltmed Forsch Prax 1: 83-84
- SIBLERUD RL, Motl J, Kienholz E (1994)  
Psychometric evidence that mercury from silver dental fillings may be an etiological factor in depression, excessive anger, and anxiety  
Psychol Rep 74: 67-80
- SKARE I, Bergström T, Engqvist A, Weiner JA (1990)  
Mercury exposure of different origins among dentists and dental nurses  
Scand J Work Environ Health 16: 340-347

- SKARE I, Engqvist A (1990)  
Urinary mercury clearance of dental personnel after a longterm intermission in occupational exposure  
Swed Dent J 14: 255-259
- SNAPP KR, Boyer DB, Peterson LC, Svare CW (1989)  
The contribution of dental amalgam to mercury in blood  
J Dent Res 68: 780-785
- STAEHLE HJ (1992)  
Die Diskussion um zahnärztliche Füllungsmaterialien - wissenschaftliche Auseinandersetzung, Geschäft mit der Angst oder Ausdruck einer neuen Sensibilität?  
Quintessenz 43: 1983-1993
- STAEHLE HJ (1994)  
Ist die Verwendung von Amalgam noch vertretbar?  
Med Sach 90: 91-97
- SUZUKI T, Shishido S, Urushiyama K (1976)  
Mercury in cigarettes  
Tohoku J Exp Med 119: 353-356
- TAUEG C, Sanfilippo DJ, Rowens B, Szejda J, Hesse JL (1992)  
Acute and chronic poisoning from residential exposures to elemental mercury - Michigan 1989-1990  
Clinical Toxicology 30: 63-67
- THOMAS L (1992)  
Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik  
Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg 447-449
- VALENTIN H, Lehnert G, Petry H, Rutenfranz J, Stadler KH, Wittgens H, Voitowitz HJ (1985)  
Arbeitspsychologie und Arbeitshygiene, Grundlagen für Prävention und Begutachtung  
In: Arbeitsmedizin Band I; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- VALENTIN H, Schaller KH (1981)  
Was sind adverse Effekte?  
Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin 16: 109-112
- VIMY MJ, Lorscheider FL (1985)  
Serial measurements of intra-oral air mercury: Estimation of daily dose from dental amalgam  
J Dent Res 64: 1073-1085

- VISSER H (1992)  
Quecksilber-Exposition durch Amalgamfüllungen „Göttinger Amalgam-Gutachten 1992“  
Gutachterliche Stellungnahme für das Niedersächsische Sozialministerium  
aus der Abteilung für Parodontologie der Georg-August-Universität Göttingen
- WELZ B (1983)  
Atomabsorptionsspektrometrie  
3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 333-338
- WHO (1976)  
Environmental health criteria 1: Mercury  
World Health Organization, Genf, Schweiz
- WHO (1991)  
Environmental health criteria 118: Inorganic mercury  
World Health Organization, Genf, Schweiz
- WIRZ J (1990)  
Amalgam - Ein Reizwort für Zahnarzt und Patient  
Quintessenz 41: 709-716
- ZANDER D, Ewers U, Freier I, Brockhaus A (1992)  
Untersuchungen zur Quecksilberbelastung der Bevölkerung. III. Quecksilbermobilisation durch DMPS (Dimaval®) bei Personen mit und ohne Amalgamfüllungen  
Zentralbl Hyg 192: 447-454
- ZANDER D, Ewers U, Freier I, Jermann E, Westerweller S, Brockhaus A (1990a)  
Untersuchung zur Quecksilberbelastung der Bevölkerung. I. Quecksilberkonzentrationen im Urin bei Normalpersonen  
Zentralbl Hyg 190: 315-324
- ZANDER D, Ewers U, Freier I, Westerweller S, Jermann E, Brockhaus A (1990b)  
Untersuchungen zur Quecksilberbelastung der Bevölkerung. II. Quecksilberfreisetzung aus Amalgamfüllungen  
Zentralbl Hyg 190: 325-334
- ZERSSEN VON D, Koeller DM (1976)  
Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen aus dem Münchener Psychiatrischen Informationssystem (PSYCHIS München): Die Beschwerden-Liste - Manual  
Belz Test Gesellschaft, Weinheim

### **Veröffentlichungen mit eigener Beteiligung**

LICHTNECKER H, Dietz MC, Hölzel C, Matthias J, Staehle HJ, Triebig G (1994)  
Urinary mercury excretion after oral and venous DMPS application in low-dose mercury exposed students

Medizinisches Institut für Umwelthygiene der Universität Düsseldorf (Hrsg.); Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin; Umwelthygiene - Supplement 2

1. Internationalen Kongreß für Umweltmedizin, 23.-26. Februar 1994, Duisburg

LICHTNECKER H, Hölzel C, Matthias J, Eickholz P, Lenhard M, Staehle HJ, Triebig G (1995a)

Biomonitoring zur Quecksilberbelastung von Zahnmedizinstudenten unter Berücksichtigung der Mobilisation mit DMPS

Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin e.V. (Hrsg.)

35. Jahrestagung der DGAUM, 15.-18. Mai 1995, Wiesbaden

LICHTNECKER H, Hölzel C, Matthias J, Triebig G, Staehle HJ (1995b)

Zur Quecksilberbelastung von Zahnmedizinstudenten unter Anwendung des Komplexbildners DMPS

8. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung, 22.-23. April 1994, Heidelberg



## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinen Eltern für die Jahre der Fürsorge und finanziellen Unterstützung danken. Sie gaben mir dadurch die Möglichkeit, mein Wunschstudium aufzunehmen.

Meinem Lehrer und Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Gerhard Triebig danke ich für die Vermittlung eines grundlegenden Verständnisses im Fachbereich Arbeitsmedizin, sowie für die freundliche Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit.

Großen Dank erweise ich meinem Betreuer Herrn Dr. med. Dipl.-Chem. Herbert Lichtnecker, der es immer verstand mich für das Thema zu begeistern, sowie stets ein verständnisvoller und engagierter Diskussionspartner war.

Insbesondere für die Unterstützung in der Anfangsphase der Studie, als auch für die tatkräftige Hilfe bei der Untersuchung der Probanden und Patienten, danke ich herzlich Herrn Dr. med. Michael C. Dietz.

Für die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit danke ich dem Direktor der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans-Jörg Staehle und seinen Mitarbeitern.

Ganz herzlicher Dank gebührt den Mitarbeiterinnen im Labor Frau Heidi Ludwig und Frau Monika Pochat. Ihnen verdanke ich die Einführung in die Technik der Atomabsorptionsspektrophotometrie zur quantitativen Quecksilberbestimmung sowie viele Tips zur praktischen Laborarbeit. Sie hatten trotz großen Arbeitsaufkommens immer ein offenes Ohr für Fragen der Doktoranden.

Für das freundliche Arbeitsklima am Institut für Arbeits- und Sozialmedizin danke ich allen Mitarbeitern, Doktoranden und HiWis.

Meiner Freundin Heike, sowie allen Freunden und Bekannten danke ich für Ihre wohlwollende Unterstützung und Geduld.

Abschließend möchte ich es nicht missen allen Probanden und Patienten zu danken, die einige Unannehmlichkeiten auf sich nahmen, um die vorliegende Studie zu ermöglichen. Ihnen gebührt unsere größte Anerkennung.

## **HEIDELBERGER AMALGAMSTUDIE**

Poliklinik für Zahnerhaltungskunde der  
Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. J. Staehle)

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der  
Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. G. Triebig)

Innere Medizin I, Abt. Endokrinologie und Stoffwechsel der  
Universität Heidelberg  
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Ziegler)

**ANAMNESEBOGEN**

## HEIDELBERGER AMALGAMSTUDIE

## DATEN ZUR PERSON

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_

Alter Geschlecht 

1 = männlich 2 = weiblich

## ERNÄHRUNG

Wie viele **Mahlzeiten pro Tag** werden durchschnittlich eingenommen? 

1 = weniger als drei 2 = zwischen drei und vier 3 = mehr als vier k = keine Angabe

Wie häufig essen Sie **wöchentlich Innereien** (z.B. Leber, Niere)? 

0 = nie 1 = einmal 2 = zweimal 3 = dreimal usw. k = keine Angabe

Wie häufig essen Sie **wöchentlich Fisch**? 

0 = nie 1 = einmal 2 = zweimal 3 = dreimal usw. k = keine Angabe

Wie viele **Kaugummis** kauen Sie pro **Woche**? 

0 = nie 1 = ein Streifen 2 = zwei Streifen usw. k = keine Angabe

Wie lange (Minuten) kauen Sie **durchschnittlich** an einem **Kaugummi**? 

Angabe in Minuten k = keine Angabe

Sonstige **Besonderheiten** bei der **Ernährung**?

Klartext \_\_\_\_\_

## HEIDELBERGER AMALGAMSTUDIE

### ERKRANKUNGEN

0 = nein    1 = ja    k = keine Angabe

Bestehen oder bestanden Erkrankungen des peripheren oder  
des zentralen **Nervensystems**?

Wenn ja, Art der Erkrankung? Klartext: \_\_\_\_\_

Bestehen oder bestanden Erkrankungen der **Nieren**?

Wenn ja, Art der Erkrankung? Klartext: \_\_\_\_\_

Bestehen oder bestanden Erkrankungen des **Endokriniums** z.B. Schilddrüse?

Wenn ja, Art der Erkrankung? Klartext: \_\_\_\_\_

Haben oder hatten Sie **Kreislaufkrankungen**?

Wenn ja, Art der Erkrankung? Klartext: \_\_\_\_\_

Haben oder hatten Sie jemals eine **Quecksilbervergiftung**?

Wenn ja, wann? Klartext: \_\_\_\_\_

Haben oder hatten Sie jemals Anzeichen einer **Quecksilbervergiftung**?

(z.B. Stomatitis, metallischer Geschmack, Tremor, Sensibilitätsstörungen)

Wenn ja, was und wann? Klartext: \_\_\_\_\_

Wurden Sie in den letzten 2 Monaten mit einem **Komplexbildner** behandelt?

Wenn ja, mit welchem? Klartext: \_\_\_\_\_

Besteht derzeit eine **Schwangerschaft oder stillen** Sie?

Leiden Sie unter einer **Allergie**?

Wenn ja, welcher Art bzw. Allergen? Klartext: \_\_\_\_\_

Neigen Sie zur **Ekzembildung** (bzw. Juckreiz)?

Besteht oder bestanden Erkrankungen der **Leber**, oder ist eine

serologische Transaminasenerhöhung bei Ihnen bekannt?

Wenn ja, Art der Erkrankung? Klartext: \_\_\_\_\_

Sind Sie **Blutspender**?

Wenn ja, wann war die letzte Blutspende? Datum: \_\_\_\_\_

Wurden Sie schon einmal **operiert**?

Wenn ja, wann und Art der Operation? Klartext: \_\_\_\_\_

Leiden Sie an einer hier **nicht aufgeführten Erkrankung**?

Wenn ja, Art der Erkrankung? Klartext: \_\_\_\_\_

Nahmen Sie in den letzten vier Wochen an einer **anderen Studie** teil?

## HEIDELBERGER AMALGAMSTUDIE

**MEDIKAMENTE**

Nehmen Sie derzeit **Medikamente** ein?

0 = nein 1 = ja k = keine Angabe

Wenn ja, welches Medikament nehmen Sie ein?

Klartext \_\_\_\_\_

Besteht bei Ihnen eine **Arzneimittelunverträglichkeit**?

0 = nein 1 = ja k = keine Angabe

Wenn ja, bei welchem Medikament oder welcher Substanz?

Klartext \_\_\_\_\_

**TRINKEN**

Durchschnittliche **Flüssigkeitsmenge pro Tag**? [l / Tag]

Wie oft trinken Sie **saure Getränke** (z.B. Coca Cola, Säfte) **pro Woche**?

0 = nie 1 = weniger als dreimal 2 = zwischen drei- und sechsmal 3 = mehr als sechsmal k = keine Angabe

**TABAKKONSUM**

**Rauchen Sie?**

0 = Nichtraucher 1 = Raucher k = keine Angabe

**MUNDHYGIENE**

**Wie häufig putzen** Sie täglich Ihre **Zähne**?

0 = nie 1 = einmal 2 = zweimal usw. k = keine Angabe

**Wie lange** werden die Zähne durchschnittlich **geputzt**? [min / Reinigung]

HEIDELBERGER AMALGAMSTUDIE Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Heidelberg

**Klinische Untersuchung**

Datum der Untersuchung

   .    

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

**Allgemeiner Körperzustand**

0 = gut 1 = kachektisch 2 = reduziert 3 = adipös 4 = vorgealtert 9 = f.A.

**Foetor**

0 = nein 1 = ex ore 2 = hepaticus 3 = uraemicus 4 = Aceton 5 = alcoholicus 6 = nicotinus 9 = f.A.

**Lippen**

0 = o.B. 1 = trocken 2 = Zyanose 3 = Rhagaden 4 = Lacklippen 9 = n.u.

**Zunge**

0 = o.B. 1 = trocken 2 = belegt 3 = entzündet 4 = atrophisch 9 = n.u.

**Rachenraum und Tonsillen**

0 = o.B. 1 = Tonsillektomie 2 = entzündet 3 = Beläge 9 = n.u.

**Thorax und Lungen****Brustkorb**

0 = o.B. 1 = Beweglichkeit eingeschränkt 2 = Deformität 9 = n.u.

**Atmung**0 = o.B. 1 = Stridor expiratorisch 2 = Stridor inspiratorisch 3 = Dyspnoe 4 = Orthopnoe  
5 = Cheyne-Stokes 6 = Kussmaul 9 = n.u.**Lungengrenzen - respiratorische Verschieblichkeit links - rechts** 

0 = o.B. 1 = vermindert 9 = n.u.

**Klopfschall links - rechts** 

0 = o.B. 1 = gedämpft 2 = hypersonor 9 = n.u.

 **Atemgeräusch links - rechts** 

0 = vesikulär 1 = bronchial 2 = verschärft

3 = abgeschwächt 4 = Expirium verlängert 9 = n.u.

 **Nebengeräusche links - rechts** 

0 = keine 1 = feuchte RG 2 = trockene RG 3 = Giemen/Brummen 9 = n.u.

**Herz und Kreislauf**

Herztöne

0 = o.B. 1 = auffällig, welche \_\_\_\_\_ 9 = n.u.

Herzgeräusche

0 = o.B. 1 = auffällig, welche \_\_\_\_\_ 9 = n.u.

**Bauchorgane**

Leber

0 = o.B. 1 = vergrößert 2 = nicht tastbar 3 = sonst. 9 = n.u.

Leib

0 = o.B. 1 = gebläht 2 = Abwehrspannung 3 = Aszites 4 = sonst. 9 = n.u.

Peristaltik / Darmgeräusche

0 = o.B. 1 = auffällig 9 = n.u.

Druckschmerz links - medial - rechts

0 = o.B. 1 = Oberbauch 2 = Mittelbauch 3 = Unterbauch 9 = n.u.

Resistenzen links - medial - rechts

0 = o.B. 1 = Oberbauch 2 = Mittelbauch 3 = Unterbauch 9 = n.u.

Nierenlager links - rechts

0 = o.B. 1 = Druckschmerz 2 = Klopfeschmerz 3 = Vorwölbung 9 = n.u.

**Neurologische Untersuchung****Sensibilität**0 = o.B. 1 = Schmerzen 2 = Parästhesie 3 = Hypästhesie  
4 = Hyperästhesie 5 = Hypalgesie 6 = Anästhesie 9 = n.u.

Unterarme links - rechts

Hände links - rechts

Finger links - rechts

Bauch links - rechts

Oberschenkel links - rechts

Unterschenkel links - rechts

Füße links - rechts

Zehen links - rechts

**Reflexe**

0 = gut auslösbar 1 = leicht abgeschwächt 2 = stark abgeschwächt  
3 = Reflex fehlt 4 = Reflex gesteigert 9 = n.u.

Bizepssehnenreflex links - rechts

Trizepssehnenreflex links - rechts

Radiusperiostreflex links - rechts

Patellarsehnenreflex links - rechts

Achillessehnenreflex links - rechts

**Pyramidenbahnzeichen** links - rechts

0 = keine 1 = Babinski 2 = Gordon 3 = Strümpell  
4 = Oppenheim 5 = unerschöpfliche Kloni 9 = n.u.

 
**Tremor**

0 = nicht vorhanden 1 = vorhanden 9 = n.u.  
wenn vorhanden:

Lokalisation

1 = Kopf/Hals 2 = obere Extremität 3 = untere Extremität

Art

1 = feinschlägig 2 = grobschlägig 3 = Intentionstremor 4 = Ruhetremor

**Koordinationsstörungen**

0 = nein 1 = ja 9 = n.u.

**Vegetatives Nervensystem**

0 = o.B. 1 = Glanzauge 2 = verstärktes Schwitzen 3 = Mundtrockenheit 9 = n.u.

**Untersucher:** \_\_\_\_\_



**DATEN ZUR PERSON**

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_

Alter

<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	

Geschlecht 1 = männlich 2 = weiblich

**KLINISCHE ANGABEN**Körpergewicht [kg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Körpergröße [cm] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

*Voruntersuchung:*Blutdruck systolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

diastolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

EKG 1 = unauffällig 2 = auffällig 

<input type="text"/>
----------------------

*vor DMPS-Gabe:*Blutdruck systolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

diastolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

*nach DMPS-Gabe:*Blutdruck systolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

diastolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

*zwei Stunden nach DMPS-Gabe:*Blutdruck systolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

diastolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

*24 Stunden nach DMPS-Gabe:*Blutdruck systolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

diastolisch [mmHg] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ] 

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------

## **Lebenslauf**

### **Daten zur Person**

Name : Claus Hölzel  
Geburtsdatum : 14. Februar 1967  
Geburtsort : Heidelberg  
Stand : ledig

Vater : Dieter Hölzel  
Mutter : Margarete, geb. Schmid  
Geschwister : einen Bruder

Anschrift : Brahmsstraße 8, 69214 Eppelheim

### **schulischer Werdegang**

14.07.1984 Mittlere Reife an der Humboldt-Realschule in Eppelheim  
15.05.1987 Abitur an der Carl-Bosch-Schule in Heidelberg

### **Dienstpflicht**

1987-89 Zivildienst im Pflegebereich an der Chirurgischen Klinik  
der Universität Heidelberg

### **Studium**

1989 Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
10.09.1991 Ärztliche Vorprüfung  
27.08.1992 1. Abschnitt des Medizinischen Staatsexamens  
29.03.1995 2. Abschnitt des Medizinischen Staatsexamens  
1995/96 Praktisches Jahr an der Universität Heidelberg  
20.05.1996 3. Abschnitt des Medizinischen Staatsexamens

### **Beruf**

01.07.1996 Arzt im Praktikum in der Klinik für Innere Medizin,  
Krankenhaus Speyererhof in Heidelberg

In der vorliegenden Längsschnittstudie wurde die innere Quecksilberexposition von Patienten mit Amalgamfüllungen (n=19), Zahnärzten (n=5) und Zahnmedizinstudenten (n=39) mittels Biomonitoring untersucht. Zahlreiche Aspekte einer Körperbelastung mit Quecksilber wurden überprüft. Es erfolgte die Untersuchung und Beurteilung verschiedener Varianten des „Quecksilber-Mobilisationstests“ mit Dimercaptopropansulfonat (DMPS). Die Bestimmung der Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin erfolgte mittels Direktanalyse in Kaltdampfhydridtechnik am Atomabsorptionsspektrophotometer. Die Kreatininkonzentration im Urin wurde photometrisch modifiziert nach der Methode von Jaffé bestimmt. Alle Analysen erfolgten unter Berücksichtigung der Qualitätssicherung gemäß TRGS 410. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei allen Testverfahren bei  $\alpha=0,05$ , ein Signifikanzniveau von  $p<0,05$  wurde als signifikant bezeichnet.

Die kreatininbezogene Quecksilberausscheidung im Urin korrelierte im Niedrigdosisbereich unter  $5\mu\text{g/l}$  am besten mit der täglich ausgeschiedenen absoluten Quecksilbermasse. Die bei den Probanden gemessenen Quecksilberspiegel im Blut und Urin erreichten in keinem Fall Konzentrationen, die derzeit auf der Basis der bekannten Dosis-Wirkungsbeziehungen als gesundheitsgefährdend anzusehen sind. Wenige Probanden erreichten den oberen Referenzwert von  $3\mu\text{g/l}$  für beruflich nicht quecksilberexponierte Personen. Ein Einfluß der Ernährungsgewohnheiten auf die Gesamtquecksilberbelastung ließ sich nicht belegen. Amalgamfüllungen trugen signifikant zur Erhöhung der Urinquecksilberkonzentrationen bei, zu den Blutwerten bestand kein entsprechender Zusammenhang. Amalgamträger, die häufiger ihre Zähne putzten, erreichten meßbar höhere Urinquecksilberkonzentrationen. Zusammenhänge zu anderen Faktoren, die das Füllungsmaterial beanspruchten (z.B. Kaugummikauen), wurden nicht gefunden. Wenige Patienten erreichten nach dem Entfernen von mehreren Amalgamfüllungen den oberen Referenzwert für die Quecksilberkonzentration im Blut, nicht jedoch im Urin.

Beim Arbeiten mit Amalgam kam es im einsemestrigen Phantomkurs zu einer meßbaren Quecksilberexposition der Studenten. Der BAT-Wert wurde sicher eingehalten. Die vom einzelnen Studenten verbrauchte Quecksilbermenge korrelierte nicht mit den Belastungsparametern. Der Abstand zu dem im Kursraum befindlichen Amalgamtriturator hatte für die Exposition mit Quecksilber keine Relevanz. Beim anschließenden Behandlungskurs arbeiteten weniger Studenten gleichzeitig in einem Raum. Die Quecksilberkonzentrationen im Urin sanken daraufhin ohne Gabe eines Therapeutikums wieder ab.

Die Applikation des Chelatkomplexbildners DMPS führte zu einem kurzzeitigen Anstieg der Quecksilberspiegel im Urin. Die Dauer der Sammelperiode war mitentscheidend für die Höhe der Konzentration. Im Sammelurin über 24 Stunden war die Wirkform (oral/intravenös) von DMPS nicht entscheidend. Die Quecksilberausscheidung nach Mobilisation mit DMPS korrelierte signifikant mit den Quecksilberspiegeln im zuvor erfaßten Spontanurin.

Die Quecksilberkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin ist ein geeigneter Parameter zur Beurteilung der Quecksilberbelastung. Beim Umgang mit dem Dentalwerkstoff Amalgam kommt es sowohl beim Zahnarzt, als auch beim Patienten, zu einer meßbaren zusätzlichen Quecksilberbelastung. Arbeitsmedizinisch-toxikologisch relevante Konzentrationen werden jedoch nicht erreicht. DMPS erhöht kurzfristig die Quecksilberausscheidung im Urin. Die Anwendung von DMPS als Diagnostikum erbringt keine weitere Information, so daß diese Untersuchung in der Regel nicht indiziert ist.