

Probleme bei der Beurteilung von Quecksilber-(Hg-)Vergiftungen und Hg-Belastungen

Problems when evaluating mercury poisoning and mercury contamination

Harald Kijewski

Am Weißen Steine 18, D – 37085 Göttingen

1. Einleitung

Hg-Vergiftungen sind sehr selten geworden, und es ist zu befürchten, dass Erfahrungen bzgl. der Symptomatik, der Analytik und der Interpretation der Befunde verloren gehen. Im 19. Jahrhundert war die Therapie mit Hg außerordentlich häufig. Die damalige Literatur kann als eine Fundgrube auch aus toxikologischer Sicht bezeichnet werden. Beispiele dafür sollen referiert werden. Die Toxikologie des Hg ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt worden. Die Problematik ist so komplex, dass zunächst lediglich Hg und anorganische Hg-Verbindungen besprochen werden sollen. Es soll versucht werden, einen Beitrag zur Toxikokinetik und Toxikodynamik des Hg zu erbringen.

2. Historische Einführung, besondere Problematik und Vorgehensweise

Häufig werden Publikationen zum Quecksilber (Hg) mit Hinweisen auf die Antike, Paracelsus und die Hg-Therapie des Dichters Ulrich von Hutten (a German monk!) begonnen. Wir wollen einen zeitlichen Sprung machen. Einen ausführlichen Bericht über die Symptomatik und Therapie der Syphilis liefert Turner in seiner umfangreichen Monographie 1727.

In der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts überwogen mehr mystische Ansichten über die Wirkung des Quecksilbers. Mit dem Aufschwung einer naturwissenschaftlich orientierten Medizin stieg die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts stark an. 50 Bände des Archivs für Dermatologie und Syphilis wurden diesbezüglich durchgesehen. Es war amüsant, die Beiträge berühmter Mediziner wie Virchow, Pick, Dupuytren, Charcot, Lewin (und vieler anderer) in ihren Diskussionen und Publikationen zu lesen. Es fanden sich aber auch sehr lehrreiche Informationen zu den Nebenwirkungen der Hg-Therapie.

Angeblich sehr seltene tödliche Komplikationen der Hg-Therapie wurden auf der Grundlage von Obduktionen und histologischen Untersuchungen eingehend diskutiert. Dabei standen Nieren- und Darmschädigungen im Vordergrund. Pick resümierte, dass wirklich gefährlich nur die Enteritis sei. Im Hinblick auf die sehr große Anzahl erfolgreicher Behandlungen (allein in der Klinik von Lewin in Berlin sollen 2.000 Patienten pro Jahr mit Hg behandelt worden sein) seien die sehr bedauerlichen, schweren Komplikationen (bei Fehlen einer wirksamen alternativen Therapie) hinzunehmen. Der Tremor mercurialis wurde als Nebenwirkung der Hg-Therapie nicht beschrieben, wohl aber in arbeitsmedizinischem Zusammenhang. In Idria (Hg-Abbau seit dem Mittelalter) mit lebenslanger Exposition nicht nur der Arbeiter, sondern auch der Gesamtbevölkerung seien Stomatitiden und Zahnverluste geradezu üblich gewesen. Seltener sei aber der Tremor gewesen.

Ein moderner Autor (O'Shea) erklärt eine angebliche Verschlechterung der Handschrift des Virtuosen Paganini sowie seine grotesken Bewegungen auf der Bühne als Folge seiner Hg-Therapie und des langjährigen Missbrauchs von Kalomel als Abführmittel. Der Verfasser hat Handschriftproben des Virtuosen über Jahrzehnte verfolgt und keine Anzeichen für einen

Tremor gefunden. Es ist auch zu bedenken, dass Bewegungsstörungen durch Hg durch Willensanstrengung eher verstärkt werden, wodurch die meisterhafte Beherrschung des Instrumentes durch Paganini nicht möglich gewesen wäre.

In der modernen toxikologischen Literatur wird oft der Tremor als frühes Zeichen der chronischen Hg-Vergiftung beschrieben. Es stellt sich aber die Frage, was eine chronische Vergiftung (ohne Symptomatik) ist. Der Tremor tritt in der Regel erst nach jahrelanger Hg-Belastung auf. Nach Herbst et al. (1967) folgten Veränderungen im EEG unmittelbar nach Beginn einer Schmierkur mit „grauer Salbe“ (Hg⁰ in Fett dispergiert).

In einem eigenen Fall hatte ein Laborant ca. 30 Jahre in einem kontaminierten Labor gearbeitet. Es traten eine Polyneuropathie und erst nach Sanierung des Labors ein intensiver Intentionstremor auf. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen war die Hg-Konzentration weit unter die BAT-Werte abgefallen. Der Tremor aber dauerte bis zum Tode des Patienten. Dessen Klage auf Anerkennung einer Berufskrankheit wurde zurückgewiesen, weil beim Eintritt des Tremors das Labor bereits saniert worden war und die später von uns gemessenen Hg-Werte sehr niedrig waren. Wir haben „Hunderte“ von Blut- und Urinproben von besorgten Personen, die durch Medienberichte hochgradig beunruhigt waren, mit „negativen“ Ergebnissen untersucht. Viele wünschten eine toxikologische Beratung, waren aber trotz niedriger Werte nicht leicht zu beruhigen. Eine Krankenschwester, der ein Thermometer zerbrochen war, entwickelte unverzüglich eine ausgeprägte „neurologische“ Symptomatik. Eine andere Krankenschwester wollte sich durch Trinken einer großen Menge flüssigen Quecksilbers – mit dem zu erwartenden Ergebnis – vergeblich suizidieren (siehe auch Sannemüller et al.).

Weil objektivierbare Hg-Vergiftungen sehr selten geworden und die Belastungen stark zurückgegangen sind, ist nicht zu erwarten, dass Fehleinschätzungen durch die Erfahrung korrigiert werden. Winternitz (1889) hatte erstmalig die Hg-Konzentration im Urin während der Therapie messend verfolgt. Beispiele aus dem umfangreichen Datenmaterial zeigt Tabelle 1.

Tab. 1. Urin-Quecksilber während Syphilistherapie (nach Winternitz 1889), ausgewählte Daten.

	Anwendung	Hg im Urin (mg/L; mg/Tag)
„graue Salbe“ epidermale Anwendung	4 g Salbe/Tag auf 1,5 m ² Haut	1. Woche bis 0,2 mg/L 2. Woche bis 0,6 mg/L 3. Woche 0,6-0,5 mg/L (abfallend) 4. Woche bis 1 mg/L
Kalomel (Hg ₂ Cl ₂) oral	täglich	1. Woche bis 0,1 mg/L 2. Woche bis 0,2 mg/L 4. Woche bis 0,4 mg/L
„graue Pillen“ oral	täglich	1. Woche bis 0,2 mg/L 3. Woche bis 0,3 mg/L 4. Woche bis 0,4 mg/L
„graues Pflaster“	auf Hautwunden dauernd	1. Woche bis 0,2 mg/L 2. Woche bis 1,3 mg/L
Sublimat (HgCl ₂) 1%ige Lösung*	Injektion (1x)	1. Woche bis 1,0 mg/Tag 2. Woche bis 1,3 mg/Tag 3. Woche bis 1,4 mg/Tag 5. Woche bis 3,6 mg/Tag
Salicyl-Hg Lösung	Injektion	1. Woche bis 1,0 mg/Tag 2. Woche bis 8,0 mg/Tag 3. Woche bis 3,0 mg/Tag (abfallend)

* Annahme einer Injektionsnekrose und Abkapselung (s. a. Kernbach-Wighton et al. 1998).

Weil solche Untersuchungen nicht mehr durchgeführt werden können, erscheinen die Werte mitteilenswert. In der gesichteten Literatur wurde Winternitz nicht referiert. Als Basis für orientierende Rechnungen und Überlegungen werden Daten zum Quecksilber im folgenden Abschnitt zusammengestellt und kurz kommentiert.

3. Daten zu Materialeigenschaften des Hg und Anmerkungen dazu

Quecksilber (Hg) ist bekanntlich ein bei Zimmertemperatur flüssiges, silbern glänzendes Metall. Atomgewicht 200,59. Häufige stabile Isotope: 199, 200, 201 und 204. Dichte: 20°C, ca. 13,59 [g/cm³]. Hg ist fast unbegrenzt teilungsfähig und wird von Wasser nicht benetzt. Oberflächenspannung ca. 6x größer als von Wasser. Hg-Tröpfchen haben die Eigenschaft, zusammenzufließen. Hg steht rechts vom Wasserstoff und wird von verdünnten, nicht oxidierenden Säuren nicht gelöst. Dampfdruck 0,17 [Pa] [20°C]. Luft (gesättigt) ca. 13,6 [mg/m³]. Die Sättigung ist aber nicht schnell erreicht.

Die MAK- und HBM-Werte sind im vorangehenden Beitrag in Tabelle 2 gelistet (Arndt). Die HBM-Werte sind analytisch nicht einfach zu kontrollieren. Empfohlen werden die Kaltdampf-Atomabsorption (MHS) und nach Anreicherung (Amalgamierung) an Gold-Platin-Netzen auch die AAS. Nachweisgrenze 0,2 µg/L. Diese Methode halten wir für zuverlässig und empfindlich (siehe auch Winternitz). Hg bildet mit vielen Metallen Legierungen, aus denen es durch Erhitzung freigesetzt wird. Die ICP-Massenspektrometrie liefert vergleichbare Ergebnisse. Die AAS (flammenlose Atomabsorption) ohne Anreicherung erfüllt diese Bedingungen nicht (siehe Diskussion Kijewski 1993).

Die Resorption von Hg-Dampf in der Lunge wird mit 80% (wie schon von Winternitz) angegeben. Diese kann aber variieren. Problematisch ist die Angabe, dass Hg⁰ nach oraler Aufnahme gar nicht und Hg-Salze bis zu ca. 10% aufgenommen werden. Nach der toxikologischen Literatur wird metallisches Hg im Darm geringfügig oder gar nicht absorbiert. Angaben zu einer prozentualen Resorption im Darm sind falsch (siehe Diskussion und Winternitz).

Überhaupt nicht verallgemeinerungsfähig sind auch Angaben zu den Halbwertszeiten (HWZ) im Organismus. Zum Beispiel Umweltbundesamt (UBA): HWZ₁ 4 Tage und HWZ₂ 40 Tage. Die Halbwertszeiten sind sehr stark von der Applikationsform abhängig. Mittelwerte von den Halbwertszeiten können nicht gebildet werden.

Die kutane Resorption von anorganischen Hg-Verbindungen ist in der Regel gering (siehe aber Diskussion). Zur Resorption aus der „grauen Salbe“ und von Hg-Dampf durch die Haut siehe Diskussion. Die Angaben zur Kinetik im Organismus sind häufig unsicher. Im Folgenden sollen einige Daten aus einer sehr umfangreichen kritischen Sammlung zur Löslichkeit von Hg (Clever 1987, IUPAC), die in der gesichteten Literatur nicht zitiert wurden, referiert werden. Die ausgewählten Beispiele finden sich in Tabelle 1. Zur Gleichgewichtseinstellung der Lösungsversuche waren Hg und Lösungsmittel z.B. 5 Tage geschüttelt worden. Zur Messung in der Lösung wurden die AAS und künstliche Isotope eingesetzt. Diese lieferten vergleichbare Ergebnisse.

Es seien hier noch einige Daten zur Löslichkeit mitgeteilt:

AgS α $6,69 \times 10^{-50}$ [Mol/L], AgS β $1,09 \times 10^{-49}$ [Mol/L], HgS $\approx 10^{-49}$ bis 10^{-53} [Mol/L] je nach Modifikation

Ionenradius des Hg⁺⁺-Ions 0,22-0,24 nm (aber Hydrathülle)

Anreicherungsfaktor einer 1%igen Hg⁺⁺-Lösung im Haar nach 24 h Einwirkungszeit: Af = ca. 20, also bis zu 20% Hg im Haar (Kijewski und Lange 1977).

Dissoziation Hg⁺⁺ bis ca. 10%

Diffusion nach Fick: Stofftransport $\sim DF \cdot D \cdot \Delta C/d$

mit DF = diffundierte Fläche, D = Diffusionskoeffizient

und ΔC = Konzentrationsunterschied, d = Dicke der Membran

Die Diffusionskonstanten variieren sehr stark: Gase: $D_G \approx 10^{-4}$ bis 10^{-5} [m²/sec.], Flüssigkeiten: $D_F \approx 10^{-9}$ [m²/sec.], Festkörper: $D_K \approx 10^{-14}$ [m²/sec.]

Die Einwanderung von Fe-Ionen in die Knochensubstanz konnte an alten Knochen (z.B. 1.000 Jahre) gemessen werden und diente der Liegezeitschätzung (± 100 Jahre, Kijewski 1986). Schon aus diesen rohen Angaben kann abgeschätzt werden, dass die Diffusion von Hg⁰-Atomen in Fett (graue Salbe) bei sehr geringer Löslichkeit und damit der Konzentrationsausgleich sehr lange Zeit dauern kann. „Dispersionen“ von Hg⁰ in Fett sind daher sehr stabil, nicht aber in dem selbst hergestellten grauen Öl nach Lang.

4. Frage der Löslichkeit von Hg in Wasser und Lipiden

Moeschlin macht in seiner wertvollen Monographie die Aussage, dass die Injektion von metallischem Quecksilber ins Fettgewebe wegen ihrer Fettlöslichkeit zu Vergiftungen führen kann. Dem steht entgegen, dass nach Autoren des 19. Jahrhunderts die therapeutische Wirkung ausblieb, wenn Hg ins Fettgewebe injiziert worden war. Die Hypothese der Aufnahme von Quecksilber aus „grauer Salbe“ durch die Haut war schon im 19. Jahrhundert umstritten und wurde u.a. durch die Untersuchungen von Winternitz (Inhalation statt Resorption) zurückgedrängt. In Übereinstimmung damit lassen die Untersuchungen von Herbst et al. (1967) wenig Raum für die Hypothese einer Resorption durch die Haut. Gleichwohl finden sich in der toxikologischen Literatur auch später noch die Angaben, dass Quecksilber aus der „grauen Salbe“ hauptsächlich durch die Haut resorbiert wird. Geldmacher von Mallinckrodt schreibt immerhin, dass Hg aus der „grauen Salbe“ auch über die Lunge aufgenommen wird. Nach Marquardt und Schäfer wird Hg nur wenig über die Haut aufgenommen, aber das „lipophile“ Hg⁺⁺ werde gut resorbiert. In der neuen Literatur (z.B. Clarkson et al., Hursh et al.) findet sich immer wieder die Angabe, dass Hg⁰-Atome wegen ihrer hohen Lipophilie und schnellen freien Diffusion schnell die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden. So kann nicht nur bei Laien (Umfrage unter Kollegen) der Eindruck entstehen, dass Hg⁰-Atome hochgradig lipophil sind und schnell überallhin in den Körper diffundieren können.

Die absolute Löslichkeit von Hg⁰ liegt für n-Oktan (298,15 K) bei $6,7 \cdot 10^{-6}$ [Mol/L] und für sehr zahlreiche organische Verbindungen in der gleichen Größenordnung. Die Gleichgewichtseinstellung dauert aber wegen des kleinen Diffusionskoeffizienten auch nach Schütteln Tage und ist in Fett noch langsamer. Wollte jemand 1 Mol Hg⁰ mit Oktan aufnehmen, so benötigte er dazu $1,5 \cdot 10^5$ L (ca. $\frac{1}{7}$ Millionen Liter) und müsste sehr lange warten. Wie ist nun der Transport des Hg⁰ durch die BHS zu erklären? Man kann Hg⁰ danach auch als lipophob bezeichnen.

Allerdings ist Hg⁰ noch hydrophober als lipophob. Die Löslichkeit von Hg⁰ in H₂O (298,15 K) beträgt nach Clever $3,0 \cdot 10^{-7}$ [Mol/L]. Der dimensionslose (!) Quotient Q_a der beiden Löslichkeitsdaten beträgt also $Q = 6,7 \cdot 10/3 = 22,3$ und hat für viele andere Gemische von Hg und organischen Lösungsmitteln und Wasser die gleiche Größenordnung.

Hg⁺⁺-Ionen müssen nicht lipophober sein als Hg⁰; es ist aber überhaupt nicht zu erwarten, dass sie lipophiler sind. Wir gehen im Folgenden davon aus, dass die Löslichkeit genauso schlecht oder genauso gut in Lipiden ist wie die von Hg⁰. In Wasser beträgt die Löslichkeit für Hg⁺⁺ aber ca. 10%, also 0,5 Mol/L. Berechnen wir den Quotienten Q_b der Löslichkeiten von Hg⁺⁺ in Oktan und Hg⁺⁺ in H₂O aus $L_{H_2O} = 0,5$ [Mol/L] (10%ig in H₂O) und $L_O = 6,7 \cdot$

10^{-6} [Mol/L], so erhalten wir $Q_b = 0,75 \cdot 10^5$ für den Übergang ins Wasser statt $Q_a = 22,3$ für den Übergang in Oktan. Wir benötigen also nicht die Hypothese einer besonderen Lipophobie des Hg^{++} , um eine geringe (!) Diffusion des Hg^{++} durch Lipidmembranen zu erklären. Die Einwanderung von Hg^{++} in die Haut muss also eine andere Ursache haben als deren „Lipophilie“, die Marquardt und Schäfer angenommen hatten. Mit der Avogadro-Zahl errechnet sich sofort, dass Lipidmembranen nicht undurchdringlich für Hg^{++} -Ionen sind.

Trennen wir eine gesättigte Hg^0 -Lösung in Oktan durch eine Lipidmembran (die heute schon hergestellt werden kann) von einer wässrigen Lösung von S^{--} -Ionen, so wird auch Hg^{++} durch diese Membran „gezogen“ werden. Deswegen ist aber Hg^{++} sicherlich nicht lipophil (Löslichkeit HgS ca. 10^{-50} [Mol/L]!, s.o.). Als Beispiel mögen die Versuche von Kijewski und Lange (1977) dienen. Nach Baden von Haaren in einer 1%igen Hg^{++} -Lösung wurde im Haar eine homogene Verteilung des Hg gemessen und ein Anreicherungsfaktor von ca. 1:20 bestimmt. Es fand hier also nicht nur eine Diffusion, sondern auch eine massive Anreicherung von Hg im Haar statt.

Haare enthalten ca. 5% Schwefel (aus Cystin und Cystein). Die Versuche sprechen dafür, dass auch die $R_1-S-S-R_2$ -Gruppen aufgebrochen, aber möglicherweise durch Hg^{++} anderweitig vernetzt wurden. Die Löslichkeitsprodukte von $RSHg^+$ und R_2SHg^+ sowie von $R_1S-Hg-R_2$ im Haar kennen wir nicht; sie dürften aber ebenfalls sehr klein sein. Durch Variation der Bedingungen könnte man pharmakokinetische Parameter abschätzen. So ist auch die Resorption von Hg^{++} durch die Haut zu erklären. Im Gehirn sind die Verhältnisse anders. Eine hohe Konzentration von Hg^{++} ist mit dem Leben nicht vereinbar. Die Konzentration von RSH- oder RSeH-Gruppen im Gehirn sind sicher viel kleiner als im Haar und die Diffusionswege zu funktionellen Gruppen sehr weit.

Funktionsstörungen durch Schwermetallionen im Gehirn können danach sehr unterschiedlich sein und möglicherweise auch erst nach langer Zeit auftreten. Das Rätsel um eine Erklärung der möglicherweise sehr langen Zeitverzögerung des Auftretens des Tremors könnte durch differenzierte pharmakokinetische Modelle (Differenzialgleichungssysteme) möglicherweise erklärt werden. Grobe qualitative Abschätzungen können aber auch mit einfachen Überlegungen durchgeführt werden. Bei Kindern kann die Blut-Hirn-Schranke möglicherweise noch sehr durchlässig sein. Sie dürften deshalb empfindlicher auf Hg-Dämpfe reagieren und schon bald schwere Funktionsbeeinträchtigungen aufweisen.

5. Analytik

Aufgabe der forensischen Chemie ist es, Gifte jeglicher Art in Körperflüssigkeiten und Geweben zu erfassen, zu quantifizieren und die erhobenen Befunde kritisch zu interpretieren. Die Gutachten müssen aber auch gerichtsfest sein. Das stellt hohe Anforderungen an die analytische, aber auch medizinische Kompetenz des Toxikologen.

Eine enge Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Naturwissenschaftlern ist in der Rechtsmedizin seit langer Zeit institutionalisiert. Die sprunghaften Fortschritte der Analysetechnik haben dazu geführt, dass wohl kein Institut auf allen Gebieten über die modernsten, aber auch zum Teil sehr aufwendigen Geräte verfügen kann. Zur Steuerung des Einsatzes der vorhandenen Systeme, aber auch zur überregionalen Kooperation sind genaue Kenntnisse der Möglichkeiten und Grenzen der Analytik, aber auch der Symptomatik von Vergiftungen und deren Abgrenzung von Krankheiten sinnvoll und erforderlich.

Es ist selten, dass Schwermetalle empfindlich bestimmt werden müssen. Es ist aber dringend davon abzuraten, bei gelegentlichem Bedarf sich ad hoc in die analytische Bestimmung von Schwermetallen einzuarbeiten. Der Einsatz hochempfindlicher Methoden (z.B. der AAS)

durch fachfremde Arbeitsgruppen hatte zu massiver Kritik berechtigten Anlass gegeben (u.a. Tölg). Besonders für die Hg-Bestimmung war der Einsatz der flammenlosen AAS im Spurenbereich äußerst problematisch und hat sicherlich zu sehr zahlreichen Irrtümern in der umfangreichen Literatur geführt. In den meisten Fällen ist eine Abtrennung des Quecksilbers (z.B. mittels des MHS oder, wie Winternitz praktiziert hatte, als Amalgam auf Edelmetallfolien) erfolgreich. Diese Systeme ermöglichen eine hohe Empfindlichkeit (z.B. zur Kontrolle des BMI) bei sehr geringen Konzentrationen, aber auch eine geringe Störanfälligkeit. Ebenso kann die ICP-Massenspektrometrie, die aber sehr aufwendig ist, empfohlen werden. Zur Diskussion der Möglichkeiten und Grenzen der verschiedenen Systeme wird auf die Monographie von Kijewski (S. 35-51) verwiesen.

6. Giftwirkung des Hg

Die toxischen Wirkungen von Hg sind sehr komplex. Die Studenten haben immer wieder gefragt, warum Hg^0 in großen Mengen getrunken, intravenös oder in Fettgewebe injiziert praktisch ungiftig (auch eigener Fall), aber eingeatmet, intramuskulär injiziert oder als wasserlösliches Salz eingenommen hochtoxisch sei. Einfach zu erklären ist die Giftigkeit z.B. von HgCl_2 -Lösungen, sowohl getrunken als auch injiziert. Hg^{++} -Ionen (D 0,23 nm) können die „tight junctions“ (D ca. 0,8 nm) des Dünndarmepithels leicht passieren, aber auch in hoher Konzentration die Schleimhaut zerstören (Kolloquationsnekrose, siehe auch Werte Winternitz) und so schnell in den Organismus gelangen. Die Angaben dazu in den Lehr- und Handbüchern sind – auch in Bezug auf eine tödliche Dosis – konsistent (siehe auch Winternitz-Daten).

Für die geringe Toxizität von getrunkenem, flüssigem Hg wird häufig angegeben, dass es nicht resorbiert wird. Es stellt sich aber die Frage, warum das so ist.

Flüssiges Hg hat eine hohe Oberflächenspannung und die Neigung, sich zu größeren Tröpfchen zu vereinigen. Weiterhin ist zu bedenken, dass sehr kleine Hg-Teilchen die Struktur des Wassers stören und sich aus energetischen Gründen „gerne“ vereinigen. Wartet man nur lange genug, dann wird sich auch eine mit Hg-Atomen gesättigte (sehr verdünnte) wässrige Lösung entmischen oder auch – schneller – an feinen Strukturen niederschlagen und z.B. Depots bilden. Nach dem Fickschen Gesetz ist die Permeabilität proportional zur resorbierenden Fläche, aber auch zur Teilchengröße (Diffusionskoeffizient). In diesem Zusammenhang ist der Zerteilungsgrad des Hg von größter Bedeutung. Machen wir einen Gedankenversuch.

Zerteilen wir einen Würfel mit einer Kantenlänge von 1 mm, der an einer Spiegelfläche sicher nicht gut haftet, in Würfel mit einer Kantenlänge von 1 μm , dann entstehen 10^9 Würfel, deren Gesamtmasse gleich bleibt, deren Oberfläche aber exponentiell steigt. Zerlegen wir diese Würfel in gleicher Weise, so erhalten wir 10^{27} Würfel mit einer Kantenlänge von 1 nm (Nanopartikel). Diese haften sehr fest und auch sehr lange an einer Spiegelfläche und glätten diese (Nanospray für Keramik und Windschutzscheiben). Mit der Vergrößerung der Oberfläche steigen aber auch die van der Waalschen Anziehungskräfte, die an sich nicht groß sind (Enthalpie ca. 40 kJ/Mol), immer mehr an. Desel berichtete über mehrere Fälle von Lungenödem nach unvorsichtiger Inhalation von „ungiftigem“ Nanospray. Dieser Effekt ist eher physikalischer Art wie auch nach Einatmung von „ungiftigen“ Cu- und Zn-Dämpfen (Gießerschweißerfieber). Die Partikelgröße von Metaldämpfen ist aber atomar und noch kleiner als bei Nanopartikeln. Diese werden an der aktiven Oberfläche der Alveolen festgehalten. Diese Fläche wird mit ca. 50-100 m^2 angegeben. Es ist nahe liegend, dass auch Hg-Dampf besonders an dieser großen resorbierenden Fläche (hydrophile Seite der Lipidmembran) adsorbiert wird (zur Struktur der Lipidmembran siehe z.B. Löffler/Petrides). Gemäß den Löslichkeitsquotienten $Q_a \approx 22$ (Oktan/ H_2O) wird Hg^0 in der Lipidzwischen-schicht angereichert, um dann

die hydrophile Grenzschicht an der Gegenseite zu überwinden und mit dem Blut abtransportiert zu werden. An der BHS wiederholt sich der Prozess in umgekehrter Richtung. Hg^0 wird im Gehirn oxidiert und bleibt dort (Trapping). Die Durchwanderung der Alveolarwand erfolgt aber nicht momentan, wie Hursh et al. meinen. Die Membran ist dünn (ca. $0,4 \mu\text{m}$), die Zeit für die Perfusion ist aber endlich und unterschiedlich, die Dicke der Membran auch unterschiedlich. Wenn heißer Hg-Dampf (Dampfdruck bei hohen Temperaturen siehe Clever) auf die Alveolarwand kommt, so kann in Teilen derselben die Transportkapazität überschritten sein und eine Teilblockade der Oberfläche und Depotbildung erfolgen. Die transportierte Hg-Menge dürfte dann nicht proportional zur Dampfdruck sein. Bei einer relativen Verkleinerung der Oberfläche zur Masse ist auch die verdampfte Hg^0 -Menge nicht proportional zur Masse des Hg im Depot. Unsere Überlegung kann die Beobachtung verschiedener Autoren (siehe auch Moeschlin) erklären, dass verunglückte Arbeiter außer lokalen Reaktionen seitens der Lunge keine systemische Vergiftung aufwiesen und sich relativ schnell erholten. Es kann aber auch zu Schädigungen der Lunge, Blutungen und Lungenentzündungen kommen.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für die Resorption im Dünndarm. Die Dünndarmoberfläche schätzen wir nach den Angaben von Klinke und Silbernagl (Falten, Zotten, Bürstensaum) auf ca. 200 m^2 . Die Oberfläche ist fein strukturiert und kann feine Partikel sehr fest adsorbieren. Das gelingt aber nicht mit flüssigem Hg^0 , das eine im Verhältnis zur Masse geringere Oberfläche und eine hohe Oberflächenspannung aufweist. Kleine, strukturell stabilisierte Hg^0 -Partikel werden aber adsorbiert. Nach Winternitz wird Hg^0 aus „grauen Pillen“ durchaus resorbiert. Ein graues Pulver habe ich durch Verreiben mit Salz, Kochsalz und feinkörnigem Quarz hergestellt. Diese Partikel können Quecksilber fest binden, aber auch an feinen Strukturen adsorbiert werden. Hg aus verschlucktem, Hg-haltigem Staub könnte ebenso wie aus „grauem Öl“ und Kalomel-Partikeln auf diese Weise an der Darmwand fixiert werden und resorbiert werden. Auch ein jahrelanger Missbrauch von Kalomel (schwer löslich) als Abführmittel durch Paganini (Kijewski et al., im Druck) kann die Symptome einer Hg-Vergiftung perpetuieren, muss aber nicht zu einer akkumulativen Blockade des Darmepithels führen, weil sich die Darmschleimhaut innerhalb von ca. 5-6 Tagen (Klinke und Silbernagl) vollständig erneuert und auch die adsorbierte Substanz mit dem Epithel über den Darm ausgeschieden wird.

7. Symptomatik der Hg-Vergiftung und der Versuch, zum Verständnis der Toxikokinetik und der Toxikodynamik beizutragen

Zur Realisierung des Vorhabens, Informationen zur Krankheit und der Todesursache Paganinis beizutragen, wurden 50 Bände des Archivs für Dermatologie und Syphilis aus dem 19. Jahrhundert durchgesehen (siehe historischer Teil). Es fanden sich zahlreiche Informationen, die aus den Beobachtungen in vielen tausend Fällen resultieren. Eine Darstellung dieser Erfahrungen würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Von Winternitz wurden erstmalig Hg-Bestimmungen im Urin (nach Amalgamierung) durchgeführt. Die Therapie mit Hg wurde messend verfolgt. Diese Messungen waren zwar unempfindlich, lieferten aber nach Einsatz von Tagesurinmengen brauchbare und interessante Ergebnisse, die einer Plausibilitätsprüfung durchaus standhielten. Danach wurden – insbesondere nach subkutaner Hg-Injektion – u.a. Werte erreicht, die wir heute als schwere Intoxikation bezeichnen würden und wie sie auch von uns nach Intoxikationen gefunden wurden (Kernbach-Wighton et al.). Auch die Messungen von Herbst et al. bei einer Injektionstherapie (Schmierkur mit grauer Salbe), die für diese Zeit (1967) außergewöhnlich ist, lieferten mit denen von W. kompatible Ergebnisse und schließen eine perkutane Resorption des Quecksilbers bei der Schmierkur praktisch aus. Die Ergebnisse von Herbst et al. stützen die Überlegungen und Rechnungen, die Winternitz vor-

wiegend im Zusammenhang mit der inhalativen Aufnahme des Hg bei der Inunktionstherapie durchgeführt hatte (die umfangreiche Originalarbeit von Winternitz kann bei dem Autor angefordert werden).

Wichtige Symptome der Hg-Vergiftung sind nachfolgend aufgelistet (siehe hierzu auch den vorangehenden Beitrag in diesem Heft). Man vergleiche Vergiftungen mit Cholinesterasehemmern (AChE-Hemmern) z. B. durch Insektizide (Schmoltdt), Medikamente und Kampfstoffe (Marquardt und Schäfer).

- Hypersalivation (Stomatitis bis Zahnverlust)
- Hypersekretion der Schleimhäute
- Profuses Schwitzen
- Chronische Bronchitis bis Bronchorrhoe
- Neigung zu Infektionen der Lunge
- Bradykardie
- Magen-Darm-Störungen
- Tenesmen
- Darmblutungen
- Polyurie → Nierenversagen
- Tremor mercurialis, Intentionstremor (späte Phase)
- Psychische Beeinträchtigung (Erethismus)

Es fällt auf, dass die Symptomatik sich auch durch eine Hemmung der Cholinesterase erklären lässt. Diese findet sich in ganz ähnlicher Form auch bei chronischer Belastung und leichten Vergiftungen mit Insektiziden (Schmoltdt 2003), bei überlebten Vergiftungen mit Nervenkampfstoffen (Marquardt und Schäfer) sowie nach therapeutischer Gabe von AChE-Hemmern wie Donepezil. In der alten Literatur ist die Gabe von Atropin (anticholinergische Wirkung) als lebensrettendes Gegenmittel bei Hg-Vergiftungen beschrieben. Auch wenn die Hypothese der AChE-Hemmung durch Hg nicht akzeptiert wird, mag sie doch als Gedächtnisstütze bzgl. der Hg-Wirkungen dienen.

8. Summary

Mercury (Hg) poisoning, as well as poisoning by other heavy metals, is nowadays a very rare occurrence. However, a coroner must reckon with very rare kinds of poisoning. Not every forensic institute has the very complicated methods for testing for heavy metal poisoning at its disposal, and application of such methods also requires specialized knowledge. Cooperation between specialised centers is therefore reasonable. To manage the application of these methods, exact knowledge of the analytics and symptomatology is necessary.

A short methodological discussion of the analytics is given. The reason behind this investigation of mercury poisoning was that the author was commissioned by the Paganini family to help elucidate the illness and death of the virtuoso. Therefore, the author reviewed the 19th century literature on syphilis, which was very common at that time, and its treatment with mercury. Very interesting data were found which have been overlooked for a long time and which in part are in contradiction to contemporary expert opinions. In 1889, Winternitz developed the first method of detecting mercury which was capable of measuring the secretion of mercury in connection with a defined dose. Typical values were selected and disclosed.

From a modern standpoint, mercury treatment as it was carried out at that time can be described as systematic experimental mercury poisoning, and it is impossible to do in today's world. The experiences of the past should, however, be generally accessible.

The notion that mercury is lipophilic, which has been frequently mentioned in recent literature, was evaluated and stands in contradiction to the opinion of that time, our experiments, calculations and considerations. It can be found repeatedly even in the most recent literature that due to its high lipophilia, mercury can quickly overcome the lipid membrane and be absorbed into brain tissue. These findings are at least easily misunderstood. Hg^0 is lipophobic, but more hydrophobic than lipophobic. As orienting calculations and the author's own previous experiments have shown, this process of migration can also be reversed. This paper aims at contributing to the state of knowledge of the toxicokinetics of mercury.

Tremor mercurialis is not an early sign of mercury poisoning but can be expected to appear after years, possibly even decades, of mercury contamination by inhalation (except in children). For the resorption of mercury the extent of its breakdown and the resorbing surface are of great importance. Based on the configuration of the physico-chemical data, simple considerations and calculations were carried out and presented whose results can explain contradictions found in the literature, and also are helpful for testing toxicokinetic models.

The symptoms of mercury poisoning and mercury contamination were compiled and compared with the effects of ACHE inhibitors (insecticides, medications and chemical weapons). An astonishing similarity of symptoms was found. A plausible hypothesis that mercury poisoning is mainly due to cholinesterase inhibition was postulated for discussion. Further investigations are necessary.

11. Literatur

- [1] Arndt T. Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Quecksilber. *Toxichem Krimtech* 2012;79:51-60.
- [2] Clarkson TW, Vyas JB, Ballatori N. Mechanisms of Mercury. Disposition in the Body. *Am J Ind Med* 2007; 50: 757-764.
- [3] Clever HL. Solubility Data Series (IUPAC). 1987; 29.
- [4] Desel. GIZ Nord Göttingen. Private Mitteilung.
- [5] Drasch G, Wanghofer E, Roider G. Are blood, urine, hair and muscle valid biomonitors for the internal burden of men with the heavy metals mercury, lead and cadmium? *Trace Elements and Electrolytes* 1997; 14: 116-123.
- [6] Geldmacher von Mallinckrodt M. Forensische Toxikologie. In: Mueller B (Hrsg). *Gerichtliche Medizin*. Springer Berlin/Heidelberg/New York 1975; (2): 814-822.
- [7] Herbst A, Olischer RM, Wiechert P, Klocking HP. Quecksilberaufnahme bei den mit einer Hg-Schmierkur behandelten Patienten und deren nicht behandelten Mitpatienten. *Arch Toxikol* 1963; 20: 179-190.
- [8] Hill DM. Self-administration of Mercury by Subcutaneous Injection. *Brit Med J* 1967; I: 342-343.
- [9] Hursh JB, Greenwood MR, Clarkson TW, Allen J, Demuth S. The effect of mercury vapor inhaled by man. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214/3: 520-527.
- [10] Kernbach-Wighton G, Kijewski H, Sprung R, Degner D, Riegel A, Saturnus KS. Schwermetall-Inkorporation als ungewöhnliche Selbst(be)schädigung. *Akt Radiol* 1998; 8: 131-134.
- [11] Kijewski H, Lange J. Die Beurteilung des Spurenelementgehaltes von Haaren in Kriminalistik, Toxikologie und Umweltschutz. Untersuchungen zur Wanderungskinetik von Metallionen in Keratin. *Z Rechtsmed* 1977; 80: 79-106.

- [12] Kijewski H. Die Bedeutung topographischer Unterschiede im Spurenelementgehalt von Knochen für die Todeszeitbestimmung. Med. Dissertation Universität Göttingen 1986.
- [13] Kijewski H. Die forensische Bedeutung von Mineralstoffgehalten in menschlichen Kopfharen. Schmidt-Römhild Lübeck 1993.
- [14] Kijewski H, Huckenbeck W, Reus U. Krankheit und Tod des Dichters Heinrich Heine aus der Sicht neuer spurenkundlicher Untersuchungen an Haaren. Teil 2. Rechtsmedizin 2003; 13: 131-136.
- [15] Kijewski H, Beck J, Reus U. Krankheit und Tod des Virtuosen Paganini aus der Sicht neuer spurenkundlicher Untersuchungen. Arch Kriminol (im Druck).
- [16] Kuschinsky G, Lüllmann H, Mohr K. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 13. Auflage 1993.
- [17] Löffler G, Petrides P. Biochemie und Pathobiochemie. Springer Berlin/Heidelberg/New York 2003.
- [18] Marquardt H, Schäfer G. Toxikologie. BI Wissenschaftsverlag Leipzig 1994.
- [19] Moeschlin S. Klinik und Therapie der Vergiftungen. Thieme Stuttgart 1980: 103-114.
- [20] O'Shea JG. Was Paganini poisoned with mercury? J Royal Society of Medicine 1988; 81: 594-597.
- [21] Sannemüller U, Romanowski U, Stiller D. Erweiterter Suicidversuch mittels oraler Aufnahme von metallischem Quecksilber. Z Rechtsmed 1996; 6: 185-187.
- [22] Schmoldt A. Schädlingsbekämpfungsmittel. In: Handbuch Gerichtliche Medizin. Springer Berlin/Heidelberg/New York 2003: 358.
- [23] Tölg G. Spurenanalyse der Elemente – Zahlenlotto oder exakte Wissenschaft? Naturwissenschaften 63; 99-110.
- [24] Turner D. Syphilis. A Practical Dissertation on the Venereal Disease. London 1727.
- [25] Umweltbundesamt (UBA). Bundesgesundheitsblatt. Gesundheitsforschung. Gesundheitsschutz. Kommission „Human Biomonitoring“. Springer Berlin/Heidelberg/New York 1999; 42: 522-532.
- [26] Winternitz R. Über die Ausscheidungsgröße des Quecksilbers bei den verschiedenen Arten seiner Anwendung. Arch Dermatol Syph 21. Jg. 1889: 783-826