

Quecksilber-Exposition und ihre Folgen

Mögliche immunologische Folgen

Der objektiven Stellungnahme von S. Halbach zur Quecksilberproblematik stimmen wir grundsätzlich zu. Anzumerken ist nur, daß in dem Beitrag die potentielle immuntoxische Wirkung einer Hg-Exposition fast völlig unberücksichtigt blieb: Die Möglichkeit einer Allergie auf Hg wurde nur ganz kurz, und die der Entstehung einer Autoimmunkrankheit wurde gar nicht erwähnt.

Weltweit reagieren zwischen drei bis 15 Prozent der Bevölkerung allergisch auf Hg (positiver Epikutantest) (1). Die Bewertung eines positiven Epikutantests ist deshalb schwierig, da eine Sensibilisierung nicht notwendigerweise zu klinischen Symptomen führen muß. Liegen klinische Symptome vor, ist die Sensibilisierungsrate erhöht. So war bei Personen mit Amalgamfüllungen und oralem Lichen planus der Epikutantest in 62 Prozent der Fälle positiv, während in der Kontrollgruppe nur 3,2 Prozent reagierten (siehe Literatur in 2). Grundsätzlich kann man davon ausgehen, daß bei sensibilisierten Personen bereits sehr niedrige Dosen des Kontaktallergens ausreichen, um eine erneute Reaktion zu provozieren.

Beim Menschen kann es unter einer hohen Hg-Belastung zu einem immunologisch bedingten nephrotischen Syndrom kommen, das durch glomeruläre Ablagerungen von IgG und C3-Komplement hervorgerufen wird. Diese Veränderungen wurden bei Afrikanerinnen, die eine Hg-haltige Creme zur Aufhellung ihrer Haut verwendet hatten, beschrieben (2). Bei Arbeitern, die beruflich Hg exponiert waren, wurden Autoantikörper gegen Laminin, eine Komponente in Basalmembranen, sowie zirkulierende Immunkomplexe im Serum beschrieben; Hinweise für eine

Zu dem Beitrag von
Privatdozent
Dr. med. Stefan Halbach
in Heft 7/1990

Nierenschädigung wurden nicht gefunden (2).

Experimentelle Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies haben gezeigt, daß – bei genetisch empfänglichen Stämmen – das Immunsystem ein bevorzugtes Zielorgan für Hg darstellt (2–5). Dabei kommt es unter anderem zu einer immunologisch vermittelten Glomerulonephritis, die zu erhöhter Proteinurie und gelegentlich zu einem nephrotischen Syndrom führen kann. Die Induzierbarkeit dieser Symptome ist weitgehend unabhängig vom Applikationsweg und der chemischen Form des Hg (siehe Literatur in 4, 5). Bei empfänglichen Mäusestämmen treten bereits zehn Tage nach Beginn der Hg-Belastung zirkulierende Immunkomplexe im Serum auf, denen sich eine granuläre Ablagerung von IgM und IgG im Mesangium und in den glomerulären Kapillaren anschließt. Gleichzeitig findet man eine Hyperimmunglobulinämie (vor allem IgG und IgE) sowie hohe Titer antinukleolärer IgG-Autoantikörper. Die antinukleolären Autoantikörper sind an der Entstehung der Immunkom-

plex-Glomerulonephritis beteiligt (2) und, soweit untersucht, mit denen identisch, die bei der idiopathischen Sklerodermie des Menschen vorkommen können (6). Wurden die genetisch empfänglichen Mäuse mit Amalgam statt HgCl_2 behandelt, traten ebenfalls antinukleoläre Autoantikörper auf (2).

Extrapoliert man von der niedrigsten Hg-Dosis, die im Tierexperiment innerhalb weniger Wochen Autoimmuneffekte hervorruft, auf den Menschen, so entspricht dies einer absorbierten Tagesdosis von etwa 1000 μg bei einem Körpergewicht von 70 kg. Dieser Wert liegt weit oberhalb der Hg-Dosis, mit der die Allgemeinbevölkerung über Nahrung, Trinkwasser und Luft derzeit belastet wird. Somit dürfte, sieht man von der kutanen Allergie ab, die Möglichkeit der Entstehung immunpathologischer Effekte als Folge der derzeitigen Umweltbelastung mit Hg extrem gering sein, auch wenn ein „NOAEL“ (no observed adverse effect level) für die immunpathologischen Hg-Wirkungen bisher weder beim Tier noch beim Menschen festgelegt worden ist.

Ein anderes Bild ergibt sich allerdings, betrachtet man die renalen Hg-Konzentrationen von Personen mit zahlreichen Amalgamfüllungen. Die bei solchen Personen gefundenen maximalen Konzentrationen von 1000 bis 1500 μg Hg/kg Nierenfeuchtgewicht (7) liegen nur um etwa das Drei- bis Fünffache unter der niedrigsten Hg-Konzentration (5000 μg Hg/kg Nierenfeuchtgewicht), bei der genetisch empfängliche Mäuse immunpathologische Effekte ausbilden (2). Demnach können im Extremfall, das heißt bei Personen mit entsprechender genetischer Prädisposition und einer hohen Amalgambelastung, Autoimmuneffekte nicht ausgeschlossen werden. Allerdings dürfte – in Analogie zum Tierexperiment – der Prozentsatz der Personen, die bei einer bestimmten Hg-Belastung Autoimmuneffekte entwickeln könnten, gering sein.

Aus immuntoxikologischer Sicht sollte die Belastung des Menschen mit Hg und insbesondere die mit Amalgam aufmerksam verfolgt werden. Ganz allgemein müssen bei der

toxikologischen Bewertung von Chemikalien deren potentielle immuntoxische Effekte mit berücksichtigt werden.

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

Dr. med. vet. Josef Abel
Abteilung für Toxikologie
Dr. rer. nat. Arthur Brockhaus
Abteilung für Chemie
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ulrich Ewers
Abteilung für Chemie
Prof. Dr. med. Ernst Gleichmann
Abteilung für Immunologie
Medizinisches Institut
für Umwelthygiene
(Direktor: Prof. Dr. med.
Hans-Werner Schlipkötter)
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 50
W-4000 Düsseldorf 1

Schlußwort

Unbestritten ist aus bisher veröffentlichten Arbeiten das mögliche Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach beruflich bedingter Inhalation von dampfförmigem Hg. Dabei wurde eine Vermehrung von Antilaminin-Antikörpern sowohl bestätigt (1) als auch nicht bestätigt (2; 3). Wie der angesprochene Fall der Afrikanerinnen zeigt, führt auch die chronische Anwendung von Salben mit anorganischem Hg zu einem nephrotischen Syndrom (4). Unterstellt man diesem Syndrom dennoch eine einheitliche immunologische Ätiologie, dann wäre diese vom Applikationsweg relativ unabhängig. Demnach wäre bei oraler und inhalativer Aufnahme von anorganischem Hg aus Amalgam, dem häufig eine allergene Wirksamkeit zugeschrieben wird, auch ein nephrotisches Syndrom zu erwarten, was aber bisher nicht bekannt ist. Zu dessen Auslösung reicht möglicherweise die Hg-Belastung aus Amalgamfüllungen im Vergleich zu obigen Expositionen nicht aus, was auf das von

Prof. Gleichmann und Mitarbeitern erwähnte Problem der Schwellendosis für eine Hg-Allergie hinausläuft.

Daneben gibt es qualitative Unterschiede zwischen der Immunantwort auf Amalgam (Kontaktekzem) und auf andere chemische Formen von Hg, obwohl auch die „Amalgam-Allergie“ auf anorganisches Hg zurückgeführt wird. Die Frage stellt sich, inwieweit letztere auch durch andere im Amalgam enthaltene Metalle mitverursacht wird, oder warum bei im Vergleich zur Amalgamexposition vermutlich höher dosierter, noch dazu dermalen Applikation von Hg (Afrikanerinnen) das Kontaktekzem nicht beschrieben wurde.

Die im Leserbrief aus einem noch nicht allgemein zugänglichen Bericht zitierten Zahlen zur Hg-Sensibilisierung der Gesamtbevölkerung erscheinen sehr hoch. Ähnliche prozentuale Werte fanden sich bisher für einen positiven Hg-Epikutantest nur bei Bezug auf Ekzempatienten (5). Bei einer so hohen Sensibilisierungsquote in der allgemeinen Bevölkerung wären eigentlich manifeste Allergien bei beruflich Hg-Exponierten viel häufiger zu erwarten als aus arbeitsmedizinischen Beobachtungen hervorgeht.

Insgesamt fehlen aus toxikologischer Sicht bisher die gesicherten Daten, um immunologische Veränderungen als Expositions-kriterium oder als diagnostischen Hinweis bei Vergiftungen heranzuziehen. Damit zeichnet sich auch noch keine Umsetzung dieser Kenntnisse in eine breitere klinische Nutzung ab, was jedoch unter keinen Umständen zur Vernachlässigung diesbezüglicher Forschungen führen darf.

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Privatdozent
Dr. med. Stefan Halbach
Institut für Toxikologie
Gesellschaft für Strahlen-
und Umweltforschung mbH
München
Ingolstädter Landstraße 1
W-8042 Neuherberg bei München

FÜR SIE REFERIERT

Karzinome bei familiärer Adenomatosis coli

Bei der familiären Adenomatosis coli handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mehr oder weniger obligat in meist multizentrisch wachsende Dickdarmkarzinome mündet. Nachdem mit Diagnosestellung heute eine Kolektomie praktiziert wird und auch Angehörige dieser Patienten ab dem 14. Lebensjahr Vorsorgeuntersuchungen unterzogen werden, sterben weniger Patienten an einem Kolonkarzinom als vielmehr an einem Karzinom des oberen Verdauungstraktes. Inzwischen weiß man, daß sich auch im Antrum und Duodenum sowie im Jejunum und Ileum Adenome entwickeln können, die im Laufe der Jahre in ein Adenokarzinom übergehen.

Die Autoren vom St. Mark's Hospital, London, untersuchten bei 102 Patienten mit familiärer Adenomatosis coli den oberen Verdauungstrakt. Bei 100 Patienten fanden sich pathologische Befunde im Duodenum (94 Dysplasien, 6 Hyperplasien), in 91 Prozent lagen die pathologischen Befunde in der Pars descendens und Pars horizontalis duodeni, bei 87 von 97 Patienten war insbesondere die periampulläre Region betroffen. Eine Dysplasie der Magenschleimhaut fand sich hingegen nur in sechs Fällen. Die Autoren empfehlen deshalb, routinemäßig bei Patienten mit familiärer Adenomatosis coli auch den oberen Verdauungstrakt in zwei- bis dreijährigem Intervall einer endoskopischen Untersuchung zu unterziehen und insbesondere nach Adenomen in Höhe der Vaterschen Papille zu fahnden. W

Spigelman, A. A., C. B. Williams, I. C. Talbot, P. Domizio, R. K. S. Phillips: Upper Gastrointestinal Cancer in Patients with Familiar Adenomatous Polyposis. *Lancet* II: 783-785, 1989

St. Mark's Hospital, City Road, London.