

1984:

14. **Ann-Sofie Ljungberg och Åsa Kilbom:** Lyftarbete och fysisk belastning hos sjukvårdspersonal inom långvården.
15. **Kent Wrangskog:** Interlaboratoriekontroll avseende bestämning av bly i blod.
16. **Kjell Hansson-Mild, Monica Sandström, Erik Odeblad, Karin Åsberg, Søren Lovtrup:** Effekter av långvarig exponering med låg-intensiva radiofrekventa fält på cho celler i kultur.
17. **Carl-Johan Göthe, Anders Carlsson och Per Gustavsson:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 47. Halotan.
18. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Åke Swensson:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 48. Svaveldioxid.
19. **Lars Olander:** Svetsrökspolymer.
20. Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.
21. **Staffan Krantz, Gösta Lindstedt, Lenart Lundgren, Ulf Palmqvist, Cheryllyn Tillman och Ulf Ulfvarson:** Interlaboratoriekontroll av yrkeshygieniska luftanalyser. Provförställning, metodbrister, reproducerbarhet i analysen.
22. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson och Ulf Landström:** Lågfrekvent buller och rena toner i hytter. I. Bakgrund samt bedömningsförfarande avseende lågfrekvent buller och rena toner i hytter. II. Lågfrekvent buller och rena toner i hytter inom sågverk, cellulosaindustri och järn/stålverk.
23. **Carl-Göran Ohlson och Christer Hogstedt:** Dödsorsaker och cancerincidens bland asbestcementarbetare i mellansverige — Kohortstudie.
24. **Mari Antti-Poika:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 49. Furfurylalkohol.
25. **Gudrun Hedberg och Kjell Niemi:** Tankbilförarens arbetsmiljö. En ergonomisk och arbetsfysiologisk studie.
26. **Bengt Sjögren, Vitauts Lidums, Marianne Håkansson och Lars Hedström:** Aluminium i luft och urin vid svetsning i aluminium.
27. **Carl-Göran Ohlson, Christer Hogstedt, Jaak Kiviloog och Gunnar Thiringer:** Validering av frågeformulär för luftvägs-symtom.
28. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 50. Benomyl.
29. ICOST. International Conference on Organic Solvent Toxicity. Stockholm October 15—17, 1984. Abstract book.
30. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson, Ulf Landström:** Lågfrekvent buller och rena toner i hytter. III. Lågfrekvent buller och rena toner i trä-, plåt- och murade hytter.
31. **Göran Blomquist och Gunnar Ström:** Fördelning av mögelsvampskonidier i polymera tvåfasssystem.
32. **Ingvar Skare, Lars Arnarp, Torgil Bergström, Rolf Johansson och Thomas Johnson:** Analysteknik för kontroll av höga gashalter på tryckflaskor.
33. **Eva Kristiansen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 51. Fenol.
34. **Jan Rudling:** Utvärdering och bedömning av exponeringsmätningar vid olika tolkningar av nivågränsvärdet.
35. **Gunnar Ahlberg jr, Bernt Bergström, Pirkko Einistö, Christer Hogstedt och Marja Sorsa:** Mutagen exponering i kemisk industri — screening med urinprov.
36. **Kai Savolainen:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 52. Klormequatklorid.
37. **Elvy Lagerstedt, Hans Sylwan:** Nyckelordsförteckning till Arbete och Hälsa för tiden 1972—juli 1984.
38. **Per Malmberg, Gullevi Ahling, Torsten Altrén, Sverker Höglund och Urban Palmgren:** Sjukdomar orsakade av inandad mikrobiellt damm i lantbruksmiljö. Medicinsk, mikrobiologisk och jordbruks-teknisk inventering. Förslag till motåtgärder.
39. **Rolf Alexandersson, Göran Hedenstierna, Birgitta Kolmodin-Hedman och Gunnar Rosén:** Lungfunktion och subjektiva besvär vid yrkesmässig exponering för formaldehyd.
40. **Rolf Alexandersson, Per Gustavsson, Göran Hedenstierna, Gunnar Rosén och Ester Randma:** Diisocyanater-NDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i gummiindustri.
41. **Steinar Øvrebo:** Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 53. Metanol.
42. **Lars Eklund, Steve Kihlberg and David E O'Connor:** Vibration levels along the support handle of a portable angle grinder.

Arbete och Hälsa 1985:20

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

59

OORGANISKT KVICKSILVER

Staffan Skerfving¹⁾

Maths Berlin²⁾

1) Institutionen för Yrkesmedicin, Lunds universitet

2) Institutionen för Hygien, Lunds universitet.

ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

ISBN 91-7464-263-4
ISSN 0346-7821

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

Börge Fallentin	Arbetsmiljöinstitutet Köpenhamn
Torkel Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Anna-Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordförande	Arbetskyddsstyrelsen Solna
Hans Tjörn	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetskyddsstyrelsen Solna

Målsättningen för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-respons-resonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av materialet har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist Gunilla Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppen. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m³. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värdering av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av Staffan Skerfving, Institutionen för Yrkesmedicin och Maths Berlin, Institutionen för Hygien, Lunds universitet samt Ingvar Skare, Arbetarskyddstyrelsen (Appendix II) och Gertrud Lennartsson har gett sekreterarhjälp.

Referent: Ulf Ulfvarson, Arbetarskyddstyrelsen, Solna. Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen och vid expertgruppens möte 1984-01-25 antagits som dess dokument efter viss bearbetning.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	<u>Sida</u>
BAKGRUND	7
FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER	8
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISM	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Luftvägar	8
1.1.2. Mag-tarmkanal	8
1.1.3. Hud	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	11
1.4. Elimination	12
1.4.1. Luftvägar	12
1.4.2. Njurar	12
1.4.3. Mag-tarmkanal	13
1.4.4. Andra elimineringsvägar	13
1.5. Eliminationskinetik	13
1.6. Faktorer som påverkar metabolismen	13
2. TOXISKA MEKANISMER	14
3. ORGANEFFEKTER	15
3.1. Nervsystem	15
3.2. Njurar	17
3.3. Mag-tarmkanal	19
3.4. Andningsorgan	19
3.5. Blod och blodbildande organ	19
3.6. Andra organ	19
3.7. Foster	20
4. ALLERGI	20
5. GENOTOXISKA EFFEKTER	21
6. CANCEROGEN EFFEKT	22
7. EXPONERINGSINDIKATORER	23
7.1. Luftkoncentrationer	23
7.2. Biologiska indikatorer	23
7.2.1. Hg-halt i urin	23
7.2.2. Hg-halt i blod	26
7.2.3. Andra index-media	28

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING OCH EFFEKT/RESPONS	29
8.1. Nervsystem	29
8.1.1. Samband mellan Hg-halt i luft och effekt/respons	29
8.1.2. Samband mellan Hg-halt i urin och effekt/respons	31
8.1.3. Samband mellan Hg-halt i blod och effekt/respons	35
8.1.4. Samband mellan Hg-halt i nervsystemet och effekt/respons	35
8.1.5. Övrigt	36
8.2. Njure	37
8.2.1. Samband mellan Hg-halt i luft och effekt/respons	37
8.2.2. Samband mellan Hg-halt i urin och effekt/respons	37
8.2.3. Samband mellan Hg-halt i blod och effekt/respons	40
8.2.4. Samband mellan Hg-halt i njure och effekt/respons	40
8.3. Andningsorgan	40
8.4. Andra organ	40
8.5. Foster	41
9. DISKUSSION OCH VÄRDERING	41
SAMMANFATTNING	45
ENGLISH SUMMARY	45
LITTERATURFÖRTECKNING	47
APPENDIX I Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för metalliskt kvicksilver	71
Referenser till Appendix I	72
APPENDIX II	75
Referenser till Appendix II	77
APPENDIX III	79

BAKGRUND

Kvicksilver (Hg) förekommer i naturen som metalliskt Hg (Hg⁰), som en- (Hg⁺) och tvåvärda oorganiska salter (Hg²⁺), varav cinnober (Hg-sulfid) har särskilt intresse eftersom den bryts i gruvor och utgör råmaterial för Hg-utvinning (81). Vidare förekommer organiska Hg-föreningar, varav de ur yttre miljösynpunkt viktigaste är alkyl-Hg-föreningarna av metyl-Hg-typ (MeHg).

En rad översikter av Hgs toxikologi har publicerats under senare år (18, 19, 71, 202, 225, 251, 252). Litteraturen om Hg är enorm. I det följande kommer därför endast förhållanden av central betydelse för hygieniska gränsvärden i arbetsmiljön för oorganiskt Hg att närmare beröras.

Yrkesmässig exponering för ånga av Hg-metall förekommer främst i samband med utvinning av Hg, inom kloralkaliindustrin, där Hg-metall används som katod vid elektrolys av natriumklorid till klorgas och natronlut, samt inom tandvården. Utöver detta förekommer exponering för Hg-metall i metallraffinaderier, i samband med tillverkning av batterier och lysrör samt vid tillverkning och översyn av elektriska likriktare och instrument som innehåller Hg-metall.

I kloralkaliindustrin förekommer viss exponering för tvåvärt Hg-salt. Sådan exponering kan också förekomma i kemisk industri, där tvåvärda Hg-salter ibland används som katalysatorer, samt på vissa andra arbetsplatser.

Exponering för envärda kvicksilversalter förekommer inte i nämnvärd utsträckning i arbetslivet.

I det följande kommer alltså att behandlas i första hand risker i samband med exponering för Hg-metall och tvåvärt Hg-salt. Det kommer därvid att framgå att absorption och distribution skiljer sig mellan dessa och därmed även en del effekter. Löst Hg-metall oxideras emellertid till tvåvärt Hg i kroppen. Därefter föreligger naturligtvis inga skillnader. De bågige formerna av Hg kommer därför att diskuteras tillsammans.

FYSIKALISKA OCH KEMISKA EGENSKAPER

Kemiskt namn	Kvicksilver (Hg)
Atomnummer	80
Molekylvikt	200,59
Naturliga isotoper (efter förekomst)	202, 200, 199, 201, 198, 204, 196
Valenstal	1, 2
Smältpunkt	-38,87 °C
Kokpunkt	356,72 °C
Densitet	13,53
Ångtryck (25°C)	0,27 Pa (2 x 10 ⁻³ mm Hg)

TOXIKOLOGI

1. METABOLISM

1.1. Upptag1.1.1. Luftvägar

Hg-metall-ånga absorberas effektivt i luftvägarna. Cirka 80 % av inhaled Hg resorberas (164, 227).

Fastän exponering för aerosoler av salter av tvåvärt Hg förekommer i arbetslivet saknar vi underlag för att närmare beräkna absorptionen.

1.1.2. Mag-tarmkanal

Metalliskt Hg i vätskeform absorberas i ringa grad från mag-tarmkanalen. Hg-ånga kan emellertid långsamt avgå från ytan av metalliskt Hg, vilket kan ha betydelse om Hg sönderdelas i små droppar eller kvarstannar någonstans i mag-tarmkanalen. Metalliskt Hg har dock en tendens att täckas med svårslöslig Hg-sulfid, vilket begränsar den mängd Hg-ånga som kan frigges. Den mängd Hg som frigörs från förtärt metalliskt Hg utgör som regel inte någon risk. Fall av Hg-förgiftning har emellertid beskrivits då Hg fastnat och kvarhållits i divertiklar, fistlar eller abscesser i magtarmkanalen (77).

I början av detta århundrade var akut förgiftning på grund av förtäring av salt av tvåvärt Hg genom olyckshändelse eller i suicidalsyfte inte ovanlig. Fall rapporteras fortfarande av och till i litteraturen. Data från sådana rapporter (208) och experimentella undersökningar (181) antyder att mindre än 10 % respektive omkring 2 % av Hg-salt intaget per os resorberas (44, 151). Vid höga toxiska doser kan den eroderande effekten av Hg-klorid ändra genomträngligheten i mag-tarmkanalen och öka absorptionen.

Diande rättungar har en mera effektiv absorption av Hg än adulta djur (118). Data från spädbarn saknas.

1.1.3. Hud

Det är sannolikt att Hg-metall i viss mån kan penetrera hudbarriären. Inga kvantitativa data är emellertid tillgängliga beträffande betydelsen av denna absorptionsväg. Vid kontamination av huden med metalliskt Hg förångas Hg och når andningszonen. Den relativa betydelsen av Hg-penetration via huden och upptag via andningsvägarna är därför oklar.

Om salt av tvåvärt Hg appliceras på huden kan Hg tas upp och penetrera till blodet (198). Mekanismen härför är otillfredsställande känd. Friberg et al (70) fann i djurförsök att 8 % av Hg-klorid applicerat på djurets hud absorberas inom 5 timmar. Faktorer såsom typ och koncentration av Hg-förening liksom hudens tillstånd avgör absorptions hastigheten (240).

1.2. Distribution

Hg-metall har, genom sin lipofilitet, goda möjligheter att penetrera till det intracellulära rummet. Efter exponering för Hg-ånga har Hg kunnat demonstreras intracellulärt i nervceller (36). Det är emellertid osäkert hur och i vilken utsträckning den tvåvärdiga Hg-jonen penetrerar cellmembran.

Hg-metall-ånga löses i blodet och tas upp av de röda cellerna, där den oxideras till tvåvärt Hg (41). Oxidation sker under medverkan av katalas (55, 87, 143). Oxidationen kan hämmas av alkohol och aminotriazol med följd att absorptionen minskar vid inhalation (144, 164). Tvåvärt Hg binds till plasmaproteiner (se nedan). Vid exponering för Hg-metall-ånga är halten i blodkroppar jämförbar med den i plasma (39, 56, 138).

Vid exponering för metalliskt Hg penetrerar Hg lätt blodhjärnbarriären. I försök på möss (24) och apa (25) har således visats att exponering för ånga av Hg-metall ger upphov till c:a 10 gånger högre koncentrationer av Hg i hjärnan än motsvarande mängd Hg insprutat intravenöst i form av tvåvärt Hg-salt. På råttor kunde Magos (140), genom att spruta in finfördelad Hg intravenöst, visa att den mängd Hg som är fysikaliskt löst i blodet, är tillräcklig för att förklara det ökade upptaget av Hg i hjärnan. Penetrationen av Hg-ånga till hjärnan via kapillärerna har visualiserats autoradiografiskt på marsvin (167).

Akkumulationstendensen i hjärnan har konfirmerats för människa i några fall av yrkesexponering för Hg-ånga (117, 222, 245).

I hjärnan finner man mest Hg i grå substans, varvid högsta koncentrationen finns i kärnor i hjärnstammen, i delar av cerebellum samt i plexus chorioideus (25, 26, 167). Föga är känt om den detaljerade distributionen av Hg i hjärnan hos människa eller andra primater efter lång tids kronisk exponering för Hg-ånga. Observationer från döds-kalleapor (22) och människa (117, 222, 245) tyder på att Hg ackumuleras i lillhjärnbarken samt i storhjärnans bark, speciellt i occipital och parietal cortex.

Hg-distribution i kroppen, när jämvikt inträtt mellan absorption och elimination, har inte beskrivits för Hg-metall. Berlin et al (22) försökte etablera jämvikt genom exposition av döds-kalleapor för 1-2 mg/m³ Hg-metall-ånga 6 timmar, 5 dagar i veckan, under 2 månader. Jämvikt i hjärnan hade emellertid inte inträtt trots att blodvärdena vid denna tidpunkt stabiliserats. Denna utpräglade ackumulationstendens i hjärnan verifieras av att höga halter kan föreligga lång tid efter avslutad yrkesmässig exponering (222, 245).

Hg-metall har en mycket begränsad överlevnadstid i kroppen, då den snabbt oxideras till tvåvärt Hg i vävnader. Omvänt har tvåvärt Hg visats kunna reduceras till Hg-metall i kroppen (51). Vid sidan av blod och nervsystem är distributionsmönstret för Hg efter tillförsel av Hg-metall-ånga och tvåvärt Hg-salt snarlikt.

I djurförsök med akut exponering för Hg-ånga eller injektion av Hg-salt intravenöst har det med autoradiografi visats att Hg distribuerats i däggdjursorganismen specifikt till vissa typer av celler (23, 24, 26). Således har Hg en speciell affinitet för ektodermala och endodermala epitel- och körtelceller. Hg ackumuleras därför i slemhinnan i mag-tarm-kanalen, i hudens skivepitel, i hår, i körtelvävnader såsom lever, spottkörtlar, sköldkörtel, pankreas och svettkörtlar samt i njurar, testiklar, mjälte och prostata.

Tvåvärt Hg transporteras i blodet i erythrocyter och plasma men med högre koncentration i plasma (218). I erythrocyterna är Hg bundet till sulfhydrylgrupper på hemoglobinkomplexen (41) och möjligen till glutation (165). I plasma binds tvåvärt Hg till sulfhydrylgrupper på plasmaproteiner. Distributionen mellan olika plasmaproteinfaktorer varierar med administrationsätt, dos och tid efter administration (37, 58, 217).

Distributionsmönstret för tvåvärt Hg i kroppen synes kunna variera med species, dos, exponeringstid och tid efter avslutad exponering (för sammanfattning se 168).

Vid exponering för ånga av Hg-metall eller för tvåvärt Hg utgör njuren den dominerande Hg-poolen i kroppen, med en distribution av Hg till njurbarkens yttre del motsvarande proximala tubulis nystade avsnitt (226), där Hg föreligger i delvis vattenlöslig form bundet till metallothionein (40, 116, 179).

Efter njuren uppvisar levern de högsta Hg-halterna med den högsta koncentrationen i periportala områden (26). En annan vävnad som ackumulerar Hg är testiklarnas interstitiella celler (26). Hjärnan tar bara upp små mängder Hg.

Hos rätta ackumulerar fostret Hg vid exponering för Hg-metall-ånga (42). I en studie av tandvårdspersonal befanns Hg-halterna i placenta vara förhöjda jämfört med en kontrollgrupp trots att Hg-halterna i blod inte var högre än i kontrollerna (243). De nyfödda barnen till tandvårdspersonal hade inte högre Hg-halter i blod än barn till kontrollerna. Inte heller hade barnen högre Hg-halt än mödrarna.

Placenta-barriären passeras blott i ringa grad av tvåvärt Hg. Dock ackumuleras Hg i placenta (154), fosterhinnor och fostervätska (220).

1.3. Biotransformation

Metyl Hg (MeHg) är en toxisk förening med helt andra egenskaper än oorganiskt Hg. En metylering av Hg i kroppen skulle således kunna ha stor toxikologisk betydelse. Metylering av Hg-klorid har påvisats *in vivo* i rättarm (1) och *in vitro* i human tarm (189). Flera stammar av tarmbakterier har visats kunna åstadkomma metylering (189), liksom munhålebakterier (91). MeHg har påvisats i organ hos höns (Kiwimäe et al, 1969) och rätta (bl a troligen i hjärna; 31), som fått salt av tvåvärt Hg.

Sparsamma data kan också tyda på att MeHg förefinnes i ökad halt i personer yrkesmässigt exponerade för ånga av metalliskt Hg. Således befanns i blod från tandläkare c:a 15 % av totalt Hg föreligga som MeHg. Hos kontroller var motsvarande siffra bara 4 % (47). C:a 25 % av skillnaden i total-Hg i blod mellan arbetare i en kloralkalifabrik och kontroller var organiskt Hg (3). I urinen förelåg hos några arbetare i en termometerfabrik c:a hälften av Hg som MeHg (172).

Data - om än knapphändiga - talar knappast för en så omfattande metylering av oorganiskt Hg att toxiska effekter vid exponering för oorganiskt Hg kan misstänkas orsakas av MeHg. Olikheter i fördelning av Hg mellan blodkroppar och plasma hos exponerade samt i förgiftningsbilden talar också starkt mot detta.

1.4. Elimination

1.4.1. Luftvägar

Eliminationen av Hg efter exponering för ångan av Hg-metall sker huvudsakligen genom utsöndring av tvåvärt Hg, men en mindre fraktion utandas som Hg-ånga, vilket har visats i djurexperiment (43) och hos människa (96). En del av den Hg-ånga som utandas bildas genom reduktion av tvåvärt Hg, som lagrats i vävnaderna (52).

1.4.2. Njurar

Huvuddelen av absorberat metalliskt och tvåvärt Hg utsöndras i urin och faeces. Den relativa betydelsen av de olika vägarna är dosberoende - ju högre kroppsbelastning, desto större del utsöndras via urinen (136). Vid exponering för ånga av metalliskt Hg kan en mindre del av Hg i urinen föreligga som Hg⁰ (212, 256).

Det är osannolikt att någon nämnvärd mängd Hg filtreras genom glomeruli vid icke toxiska doser. Bara någon procent eller mindre av Hg i plasma finns i ultrafiltrabel form. Genom injektion av Hg-klorid i njurartären hos råtta kunde Wessel (249) visa att Hg tas upp av basala tubuliceller från kapillärerna i proximala tubuliavsnitt. Richardson et al (184) postulerade att transporten av Hg över cellmembranen sker genom att Hg är bundet till aminosyrakomplex. De kunde visa att tillförsel av cystein och glutation ökade njurupptaget av Hg. Utsöndring av tvåvärt Hg över proximala tubuli har också demonstrerats hos aglomerulära fågelnjurar (237). Djurexperimentella data tyder således på att Hg transporteras från blod till tubuli och därpå transfereras till tubulilumen. Humanexperiment talar för samma slutsats (39). Hg bundet till

metallothionein och givet intravenöst upplagras i njuren, t o m i högre grad än Hg givet som salt (166).

1.4.3. Mag-tarm-kanal

Mekanismen för utsöndringen av Hg via mag-tarm-kanalen är i stort sett okänd. Utsöndring sker via saliv (104) och via galla (114) men också via slemhinnor i tunntarm och colon (26).

1.4.4. Andra elimineringsvägar

Utsöndring av Hg sker också via svett- (137), tår- (51) och bröstkörtlarna (175,248).

1.5. Eliminationskinetik

Betydande skillnader i eliminationskinetik mellan olika djurarter har observerats. Rothstein och Hayes (187) fann en eliminationskurva hos råtta som bäst beskrevs med tre exponentialfunktioner. Det fanns en snabb fas med en halveringstid på omkring en vecka, en med en halveringstid på 1 månad och ytterligare en långsammare fas med en halveringstid på 3 månader. Ulfvarson (233) fann ett liknande mönster. Task Group on Metal Accumulation (224) ansåg att den bästa matematiska modellen för att beskriva eliminationen är ett fler-compartment-system inkluderande ett mindre compartment, i vilket hjärnan ingår, med en mycket lång halveringstid.

De begränsade data som finns från humanstudier tyder på att huvuddelen (c:a 80 %) av Hg efter inhalation som Hg-metall-ånga (96, 161, 162, 178) eller intaget peroralt som tvåvärt Hg (181) utsöndras med en biologisk halveringstid på 1-2 månader. En del av det Hg som ackumuleras i hjärnan utsöndras snabbt (96), en annan del mycket långsamt med en biologisk halveringstid som sannolikt uppgår till flera år (222, 245).

1.6. Faktorer som påverkar metaboliseringen

Selen (Se) har befunnits påverka distribution av tvåvärt Hg hos mus (57, 88, 120), hos råtta (173), hos kanin (99, 160) samt hos gris (89). I studier av möss exponerade för ånga av Hg-metall verifierades effekter på Hg-distributionen av selen (90, 170).

Hg bildar med selen ett Hg-Se-proteinkomplex med hög molekylvikt. Detta kan påvisas i plasma och blodkroppar (38, 99). Hg givet tillsammans med selen retneras längre i

blodet med följd att halterna i njurarna blir lägre. Det Hg som upptas i njurarna är bundet till protein-selen-komplex medan bindning till metallothionein minskar och är helt försumbar vid tillförsel av ekvivalenta mängder selen (115, 150). En konsekvens av den förändrade bindningen i blodet är att den trans-placentära transporten av såväl selen som Hg försvåras (174).

Selentillförsel påverkar utsöndringen av Hg efter tillförsel av tvåvärt Hg till mus, framför allt sjunker Hg-utsöndringen i urin, i viss mån även i feces (120).

Selen minskar hos försöksdjur toxiciteten av tvåvärt Hg (102, 173).

De studier av selens interaktion med tvåvärt Hg som utförts har huvudsakligen gjorts på djur, särskilt gnagare. En förändrad distribution har emellertid, som ovan sagts, verifierats hos gris. Selenmetabolismen hos människa är annorlunda än hos de flesta djur. Människans selenbehov är t ex i jämförelse med gnagarnas väsentligt mindre. Rapporter från studier på arbetare som exponerats för metallisk Hg-ånga tyder emellertid på ett anmärkningsvärt samband mellan selen och Hg-koncentration i organ som hjärna, njure, sköldkörtel och hypofys, med ett molärt förhållande 1:1 (117, 186). Tillgänglig information indikerar således att selen kan spela en roll för Hg-metabolism även hos människa. Hg tycks också påverka selenmetabolismen. Utsöndringen av selen är högre hos arbetare exponerade för ånga av Hg-metall än hos oexponerade (5).

En annan substans som har visat sig kunna interferera med metabolismen av Hg är etylalkohol. Nielsen-Kudsk (164) demonstrerade att intag av etylalkohol minskade absorptionen av Hg-ånga via lungorna. Ytterligare studier ledde honom till slutsatsen att etylalkohol interfererade med enzymet katalas, som sannolikt svarar för oxidationen av Hg i de röda blodkropparna. Dunn (52) studerade alkohols effekt på katalas och frisättningen av Hg från vävnaden hos möss. Han fann en ökad utsöndring av Hg-ånga via luftvägarna hos möss doserade med tvåvärt Hg-salt. Dessa observationer ledde till uppställande av hypotesen att Hg undergår en ständig oxidation, reduktion och reoxidation i vävnaden och att en hämning av oxidationen leder till frigörande av Hg-ånga. Etylalkohol påverkar också distributionen av Hg mellan vävnaderna hos råtta (110).

2. TOXISKA MEKANISMER

Den toxiska effekten av Hg-ånga utövas, av allt att döma, av den tvåvärdiga Hg-jonen, som uppstår efter oxidation. Den välkända affiniteten hos Hg för sulfhydrylgrupper ger

anledning att förvänta påverkan på enzymfunktioner. Litteraturen är full av rapporter att och vid vilka koncentrationer den tvåvärdiga Hg-jonen hämmar olika enzymssystem in vitro och in vivo (106). Hämmning av proteinsyntesen har observerats i såväl celler som cellfria system vid en Hg-koncentration motsvarande 2×10^{-5} M (163).

Tvåvärt Hg har visat sig kunna reagera med DNA och RNA och förändra den tertiära strukturen av molekylen (54, 86).

Situationen är komplicerad in vivo. Ligander som kan binda Hg-jonen, inklusive sulfhydrylgrupper och selenohydrylgrupper, finns allerstädes närvarande som komponenter i proteinmolekyler. Dessa ligander kan ha en skyddande effekt och hindra Hgs påverkan på känsliga receptorer.

I studier på nervvävnad och nerv-muskelpreparat har liknande koncentrationer av Hg-joner visat sig påverka synapsen med presynaptisk frisättning av transmittorsubstansen acetylkolin (119, 145). En irreversibel påverkan på postsynaptiska membran har också noterats (105, 145). En ökad frisättning av dopamin vid en koncentration av 2 $\mu\text{g/g}$ eller 10^{-5} M Hg observerades av Bondy et al (29).

Det är inte möjligt att precisera huruvida och i så fall vilka av dessa effekter som ligger bakom den kliniska Hg-förgiftningen.

3. ORGANEFFEKTER

3.1. Nervsystem

Akut förgiftning p g a exponering för höga halter av Hg-ånga, har rapporterats i samband med olyckshändelser. Garnier et al (76) sammanfattade ett 20-tal publicerade fall. Symtom från centrala nervsystemet (CNS) såsom tremor och ökad retbarhet kan ses.

Vid kronisk exponering för toxiska koncentrationer av Hg-ånga är CNS det kritiska organet. Med ökande dos framträder symptom som kan karakteriseras som ett ospecifikt neurasteniskt eller asteniskt-vegetativt syndrom, innefattande symptom såsom trötthet, anorexi, gastrointestinala störningar och vikt förlust. Detta syndrom har kallats mikromercurialism (69, 204, 229).

Vid högre exponeringsnivåer utvecklas så kallad erethismus mercurialis, som karakteriseras av beteende- och personlighetsförändringar med ökad retbarhet, minnesförlust och sömnlöshet. Dessa symptom kan övergå i depression. I svåra fall ses delirium och hallucinationer.

Samtidigt framträder finvägig tremor i muskulaturen, avbruten av grova skakningsrörelser med några minuters mellanrum. Tremorn börjar i perifera delar såsom fingrar, ögonlock och läppar och har karaktären av intentionstremor. Under sömn försvinner tremorn. Den märks knappast under vila. Den utlöses av viljestyrda rörelser i muskulaturen. Wood et al (255) beskrev att tremorn vid Hg-förgiftning karakteriseras av ökad frekvens och förändrat power spectrum, förändringar som återgår vid minskad Hg-exponering.

I lindriga fall synes de centralnervösa symtomen vid Hg-förgiftning avklinga om exponeringen avbryts. I mera uttalade fall förefaller emellertid kvarstående effekter förekomma. Baldi et al (10) följde under flera år 135 fall av merkurialism hos vilka exponeringen avbrutits. Av dessa förbättrades 69, 33 var stationära, 28 försämrades och 5 dog av annan sjukdom.

Ohlson och Hogstedt (171) fann i en fall-referent-studie av 91 fall med Parkinsons sjukdom att 6 fall mot bara 2 referenter varit exponerade för Hg. Dock hade bara 2 av fallen varit utsatta för oorganiskt Hg. Man rekommenderade fortsatta studier.

Mycket få data föreligger beträffande morfologiska förändringar vid Hg-förgiftning, såväl hos djur som människa (106). I ett fall av human Hg-förgiftning med uttalade symptom fann man kromatolys i spridda neuron, bl a i occipitala delar av hjärnan, och viss uttunning av purkinjeceller (222). Davis et al (49) beskriver morfologiska förändringarna i hjärnan hos två personer vilka under lång tid intagit kalomelhaltigt (Hg⁺) laxativ och vilka uppvisade symptom på klassisk merkurialism. Hg demonstrerades i cytoplasman i neuron i nuclei olivarius och dentatus, purkinjeceller och spinala framhornceller samt celler i substantia nigra. I båda fallen fanns en minskning av korncellerna i cerebellum och möjligen också av purkinjecellerna.

I försök på råttor och kanin har tremor och beteendeförändringar observerats efter exponering för Hg-ånga utan att morfologiska förändringar i hjärnan kunnat observeras (73, 112).

Även perifera nerver synes kunna vara påverkade. Enstaka fall av klinisk neuropati med symtom från perifera nervsystemet (PNS), som satts i samband med exponering för oorganiskt Hg, har rapporterats (80, 101). Orsakssambandet är emellertid inte klart. Vroom och Greer (238) undersökte sensoriska och motoriska nerver hos personer med centralnervösa symtom på klinisk Hg-förgiftning på grund av exponering för Hg-ånga i en termometerfabrik. De fann lätt avvikande värden jämfört med en kontrollgrupp; elektromyografi (EMG) visade förändringar som vid denervation. I en östtysk undersökning (78) fann man också patologiska avvikelser i motorisk ledningshastighet hos 55 arbetare exponerade för Hg-ånga i två olika fabriker. Även Levine et al (129), Triebig och Schaller (231) samt Albers et al (4) fann påverkan på motoriska och sensoriska funktioner. Det rör sig om en axonal polyneuropati, som vid flertalet toxiska perifera neuropatier (4).

3.2. Njurar

Tvåvärt Hg-salt kan ge akut förgiftning med colitsymtom (se avsnitt 3.3). Om en patient som intagit Hg-klorid överlever skadorna i mag-tarm-kanalen är njuren det kritiska organet. Inom 24 timmar uppträder njurinsufficiens orsakad av nekroser i proximala tubuli. Anuri och uremi utvecklas. En bidragande orsak till detta är att renin-angiotensinsystemet aktiveras och ger upphov till kraftig vasokonstriktion i njuren (11, 12).

Det är oklart i vilken utsträckning njurskada uppträder i samband med kronisk exponering för ånga av metalliskt Hg. Vanligen utgörs exponeringen av en kombination och Hg-ånga och tvåvärt Hg-salt. Vid sådan exponering har njurförändringar rapporterats (68, 109). Med tanke på att metalliskt Hg i kroppen oxideras till tvåvärt Hg får det emellertid anses som sannolikt att även ren exponering för metalliskt Hg kan ge upphov till njurskada.

En typ av njurskador är glomerulära. Hunter et al (95) påvisade i försök på kaniner och apor att injektion av Hg-klorid gav upphov till morfologiska förändringar i glomerulära basalmembranen. Sapin et al (190) kunde på råttor visa att Hg-klorid-tillförsel inducerade antikroppar mot det glomerulära basalmembranet. Samma effekt har observerats på katt (197). Weening et al (247) identifierade de Hg-inducerade antikropparna mot glomerulivävnaden hos råttor som ett nukleärt protein tillhörande den icke histon-kromatina proteinfraktionen.

Glomerulär skada har också observerats hos människa. Kazantzis et al (109) rapporterar tre fall av nefrotiska syndrom i en grupp arbetare exponerade för Hg-ånga. Författarna tolkade dessa fall som immunologiska reaktioner då det i övrigt helt saknades tecken på merkurialism eller hög Hg-utsöndring i urinen. I två fall gjordes njurbiopsi, som visade förändringar i glomeruli vid ljusmikroskopi. Senare har ett flertal rapporter uppträtt i litteraturen beträffande fall av nefrotiska syndrom i samband med exponering för olika Hg-föreningar, hos vilka man vid biopsi kunnat påvisa membranösa glomerulonefritbilder (14, 34, 214). Även elektronmikroskopiska studier har utförts på biopsimaterial. Dessa stöder en immunologisk genes till glomerulonefriten (93, 111, 133, 146). Med immunofluorescens har också påvisats deposition av immunoglobulin (IgG) och komplement i glomeruliväggen (111, 133).

Den andra typen av effekt på njuren är tubulär, i första hand drabbas distala och mellersta delen av proximala tubuli. Vid glomerulär skada sker en filtrering av proteinbundet Hg med återresorption av Hg från njurtubuli, med skada som följd (11, 85, 249). Hg bundet till metallothionein kan (även utan glomerulär skada) ge tubuluskada (166).

En tidig effekt av tvåvärt Hg synes vara en påverkan på proteinsyntesen i njurtubuli. Ultrastrukturellt kan påvisas en uppsvullnad av det endoplasmatiska retiklet med disaggregation av polyribosomer hos möss (176). Försök på råttor indikerar en betydande könsskillnad med avseende på känslighet för Hg i njuren. Hanrättor är således väsentligt känsligare för njurskador än honrättor (159). Förklaringen kanske är att hos honrättor föreligger en större koncentration av sulfhydrylgrupper jämfört med hanrättor, vilket synes vara relaterat till testosteronspiegeln i blodet.

Dierickx (50) noterade starkt samband mellan Hg-klorid-dosering hos råttor och utsöndring av gamma-glutamyl-transferas, ett enzym som bl a förefinnes i njurtubuli. Stonard et al (211) fann en stegring av urinhalter av samma enzym hos arbetare exponerade för ånga av metalliskt Hg. Lauwerys och Buchet (123) samt Buchet et al (32) konstaterade en ökad utsöndring av beta-galaktosidas i urin hos arbetare exponerade för Hg-ånga. Stonard et al (211) fann en association mellan U-Hg N-acetyl-beta-glukosaminidas hos en liknande grupp arbetare. Det är oklart huruvida dessa enzymaktivitetsstegringar i urin är ett resultat av påverkan på njuren enbart eller av en effekt i andra vävnader, vilken resulterat i en ökad utsöndring. Foa et al (63) studerade således en population av arbetare i kloralkaliindustri och fann en ökning av plasmahalten av lysosomala enzymer - förutom beta-galaktosidas även beta-glukuronidas och N-acetyl-beta-glukosaminidas. Dessa författare tolkade ökningen som en generell effekt av Hg på lysosomer och lysosommembraner.

Hos barn har beskrivits infantil renal tubulär acidosis orsakad av måttlig exponering för Hg-salt i samband med användning av salva innehållande ammonierat Hg. Liknande syndrom har beskrivits i samband med s k teething powder innehållande kalomel (Hg₂Cl₂; 97).

3.3. Mag-tarmkanal

Oralt intag av Hg-metall ger ej symtom. Vid akut intag av sublimat eller andra icke svärslösliga salter av tvåvärt Hg ger den etsande effekten av koncentrerade Hg-saltlösningar på mag-tarmkanalens slemhinnor erosioner med koagulation av protein i vävnaden och nekros. Magsmärtor och kräkningar är den omedelbara följden, senare tenesmer och blodiga diarréer i tarmslemhinnan på grund av nekros. Cirkulatorisk kollaps och letal utgång kan bli följden.

Symtom kan också uppträda i form av ökad salivation och inflammatoriska förändringar av tandköttet med randformig svärtning av tandköttet invid tandhalsarna beroende på utfällning av Hg-sulfid ("kvicksilversöm").

Vid relativt höga grader av exponering av arbetare för ånga av Hg-metall har rapporterats stegringar i serum av aktiviteter av en rad enzymer som brukar sättas i samband med leverpåverkan (157).

3.4. Andningsorgan

Vid exponering för mycket höga halter Hg-ånga kan uppkomma en bronkit och bronkiolit samt interstitiell pneumoni och feber. Patienten kan avlida i respiratorisk insufficiens (76).

3.5. Blod och blodbildande organ

Exponering för Hg-ånga har rapporterats ge sänkt aktivitet av enzymet delta-amino-levalinsyra-dehydratas (ALAD) i blodkroppar. Aktiviteten sjunker med stigande Hg-koncentrationer i urin (239).

3.6. Andra organ

Vid exponering för Hg-ånga ackumuleras Hg i ögats lins, där den ger en reflex, mercuriolentis, som inte påverkar ögats funktion (204).

I djurexperiment ses en ackumulering av Hg i testiklarnas interstitiella vävnad (26). Lee och Dixon (126) observerade en hämning av spermatogenes hos möss som fått Hg-klorid interperitonealt i engångsdos. Data beträffande effekten av exponering för tvåvärt Hg på den humana spermatogenesen saknas.

Hos hamster har rapporterats ovulationshämmning orsakad av Hg-klorid (246). Hg-halten i ovarier var låg.

3.7. Foster

Med hänsyn till att i blodet löst metalliskt Hg passerar placenta är det inte osannolikt att exponering under graviditet kan ge upphov till skador på foster, särskilt synes skador på nervsystemet behöva befaras. Det saknas emellertid experimentella eller epidemiologiska observationer som medger slutsater huruvida, och i så fall på vilken exponeringsnivå, detta inträffar. Av intresse i detta sammanhang är att nyfödda barn har något högre B-Hg än sina mödrar (94). Ett fall av kongenital hjärnskada som satts i samband med att den gravida kvinnan exponerats för Hg-ånga har rapporterats (35). Orsakssambandet kan ej bedömas.

Tvåvärt Hg passerar placenta bara i begränsad utsträckning. Trots detta har rapporterats effekter på foster (fosterresorption, nedsatt fostervikt, ödem och missbildningar) hos råttor (148) och hamster (74). De doser som användes var emellertid sådana att moderdjuret kan ha fått toxiska effekter. Skada på placenta kan också utgöra mekanismen. Det är således tveksamt om det rörde sig om direkta skador på fostret. Ett enstaka fall av abort i 10:e veckan av ett människofoster 13 dagar efter oralt intag av Hg-klorid har rapporterats (2). Både orsakssamband och eventuell effektmekanism är oklara.

4. ALLERGI

Överkänslighetsreaktioner mot Hg vid lokal kontakt har beskrivits av många författare (46, 65). Således har cellmedierad överkänslighet med hudmanifestationer setts i samband med lokal applikation av tvåvärdade Hg-föreningar på hud och slemhinnor med symptom som erytem och kontaktdermatit. Inte mindre än ca 5 % bland eksem-patienter har rapporterats reagera på Hg vid epikutantest (66, 169).

Även exponering för metalliskt Hg kan ge upphov till sensibilisering. White och Brandt (250) studerade utvecklingen av Hg-överkänslighet med en epikutantest på tandläkar-

studenter och tandtekniker. Hos nyantagna studenter fanns en positiv reaktion på Hg-klorid hos 2 % jämfört med 11 % hos äldre studenter, med ett tilltagande prevalens med varje års studier. Ökningen var signifikant. Siffror på prevalens överkänsliga måste emellertid tagas med betydande reservation. De stämmer inte med kliniska erfarenheter, enligt vilka eksem med Hg-överkänslighet är ovanlig hos tandvårds-personal. Problem föreligger med toxiska hudreaktioner vid testningen.

Sensibilisering med metalliskt Hg har uppgetts kunna äga rum i samband med applikation av tandfyllningar med amalgam (72). Åtskilliga fall av orala symtom och hudmanifestationer, liksom även av allergisk enterit, som satts i samband med amalgam, har rapporterats (61, 209). Kausalsambandet är emellertid inte sällan oklart. Fallens antal är också ringa i förhållande till det mycket stora antalet människor som har amalgamfyllningar.

En särskild form av överkänslighet för oorganiskt Hg kallas akrodyni eller pink disease (244). Det drabbar främst barn, men enstaka liknande fall har rapporterats bland vuxna (149). Tillståndet karakteriseras av ett generellt utslag, frysningar, irritabilitet, ljuskänslighet, sömnlöshet och svettningstendens. Patienterna har vanligen en utsöndring av Hg i urin överstigande 50 µg/l.

Glomerulonefrit associerad med exponering för Hg har sannolikt en immunologisk bakgrund. Detta problem diskuteras i avsnitt 3.2.

Av tillgänglig litteratur är det uppenbart att prevalensen av "överkänslighetsreaktioner" för Hg ökar med ökad exponering för Hg-ånga eller Hg-salt. Stora svårigheter föreligger emellertid att från tillgängliga data få en kvantitativ uppfattning om hur vanliga immunologiska rubbningar av olika slag, orsakade av Hg, kan vara vid olika exponeringsnivåer.

5. GENOTOXISKA EFFEKTER

Tvåvärdade Hg-salter stör kärnspolen hos växtceller, vilket kan leda till rubbningar i kromosomantalet (för översikter se: 127, 182). Effekt på kärnspolen är troligen bakgrunden till fynd av förkortning av kromosomernas längd i humana lymfocyter exponerade in vitro (6). Däremot är effekten direkt på arvsmassan obetydlig. Lättare effekter på benmärgskromosomer hos hamster har dock noterats (246).

Endast fyra studier av effekten på det genetiska materialet hos människa av oorganiskt Hg har publicerats. I den första av dessa (180) studerades 4 personer exponerade för ånga av Hg-metall (Hg-halt i luft 0,15-0,44 mg/m³, U-Hg 142-386 µg/l) och 10 kontroller med avseende på cytogenetiska effekter i lymfocyter från perifert blod. En numerisk fördubbling förelåg av vissa strukturella aberrationer. Författarna uppger att effekten är statistiskt säkerställd, men använder därvid ett tveksamt beräkningsätt.

En liknande studie utfördes av Verschaeve et al (234). Man studerade 17 personer exponerade för Hg-metall i ringa grad (B-Hg <0,9-8 µg/l; U-Hg 1-114 µg/l, median 16) och jämförde med 7 kontroller (B-Hg 2-8 µg/l). Det förelåg en numerisk förhöjning av frekvensen numeriska aberrationer (aneuploidi; 33 mot 25 %), vilken författarna anger vara statistiskt signifikant. Åter är beräkningsättet tveksamt. En obetydlig numerisk förhöjning av strukturella aberrationer förelåg även, men var emellertid inte signifikant.

I en liknande studie av samma författare (235) studerades 28 arbetare i en kloralkalifabrik (luft-Hg <50 µg/m³; U-Hg 7-175 µg/l, median 29 µg/l) och 8 kontroller (U-Hg upp till 15 µg/l). Inga effekter konstaterades.

Mabille et al (139) fann ingen ökning av strukturella förändringar i kromosomer i lymfocyter från 22 arbetare exponerade för Hg⁰ (U-Hg 117 µg/g kreatinin; B-Hg 31 µg/l) jämfört med 25 kontroller (U-Hg <5 µg/g kreatinin; B-Hg <6 µg/l).

Sammanfattningsvis finns indikationer om vissa genotoxiska effekter av oorganiskt Hg hos människa. Säkra belägg saknas emellertid.

6. CANCEROGEN EFFEKT

Det finns ej experimentella, kliniska eller epidemiologiska studier som talar för att någon typ av cancer hos människa är associerad med exponering för oorganiskt Hg (108).

7. EXPONERINGSINDIKATORER

7.1. Luftkoncentrationer

Ett sätt att kvantifiera Hg-exponering är att mäta koncentrationer av Hg i luft. Hg-ånga kan mätas direkt med analysampuller eller med ultraviolett spektrofotometri. Man kan också adsorbära på magandioxid i rör eller ta upp i gastvättflaska för senare analys med spektrofotometri, neutronaktivering eller atomabsorptionsspektrometri (8). Medelvärde under längre tid kan fås genom uppsamling med diffusionsdosimeter. Aerosol av Hg-salt kan tas upp på filter eller tillsammans med Hg-ånga i tvättflaska.

Det finns anledning att understryka att det kan vara tveksamt i vilken utsträckning uppmätt Hg-halt i luft verkligen säkert återspeglar den exponeringen. Faktorer som avdunstning av Hg-ånga från Hg-kontaminerade kläder utgör ett särskilt svårbehandlat problem i fallet metalliskt Hg. Därutöver kan - liksom för andra ämnen - absorptionen påverkas av tillfälliga och punktvisa exponeringar för höga halter i samband med speciella arbetsoperationer samt variationer i arbetstyngd med ity åtföljande variationer i lungventilation påverkar upptaget av Hg. Vissa av dessa svårigheter har kunnat övervinnas genom personburen provtagningsutrustning.

7.2. Biologiska indikatorer

7.2.1. Hg-halt i urin

Hg-halten i urin (U-Hg) kan analyseras genom spektrofotometrisk metodik (ditizonmetoder), genom neutronaktivering eller - viktigast - atomabsorptionsspektrometri (135). U-Hg kan användas som ett mått på exponering för oorganiskt Hg (83).

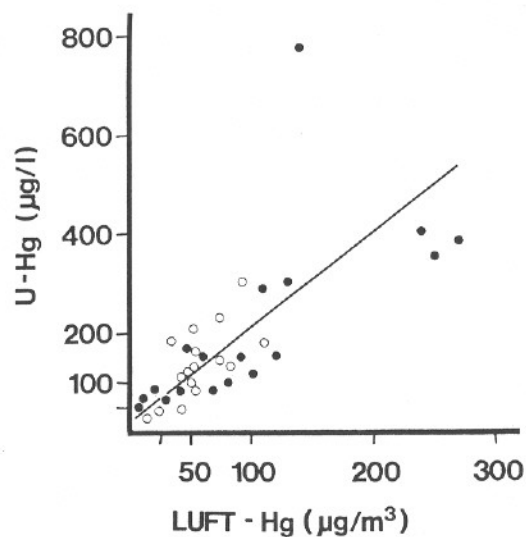
Smith et al (207) studerade 642 arbetare i 21 kloralkalifabriker. Luft-halter av ånga av Hg-metall undersöktes med stationär utrustning åtminstone 6 gånger under ett år och tidvägda medelvärden beräknades för varje arbetare. Vid åtminstone 4 tillfällen under året analyserades U-Hg med en spektrofotometrisk metod. Resultaten återges i Figur 1. En betydande variation av U-Hg på luft-Hg förelåg.

Lindstedt et al (134) studerade i två undersökningar 29 arbetare i kloralkalifabriker. Hg-halten i luft bestämdes genom personlig provtagning med efterföljande analys. U-Hg undersöktes i upprepade prover med atomabsorptionsspektrometri. Resultaten

återges i Figur 1. Det föreligger en betydande inter-individuell variation. En lufthalt på $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ motsvarar i genomsnitt ett U-Hg på ca $50 \mu\text{g}/\text{l}$ (ca $50 \mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin, $250 \text{ nmol}/\text{l}$, $30 \mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin).

En rad andra undersökningar av relationen mellan halt i luft och U-Hg har publicerats (15, 27, 75, 100, 123, 147, 158, 161, 185, 194, 212, 228). Kvoten mellan U-Hg uttryckt i $\mu\text{g}/\text{l}$ eller $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin och Hg i luft uttryckt i $\mu\text{g}/\text{m}^3$ har som regel legat i området 1-2. I allmänhet har värden erhållna genom personlig luftprovinsamling gett kvoter kring 1,5, ibland lägre.

Studierna har genomgående visat en betydande inter-individuell variation av U-Hg vid en viss lufthalt. En förklaring till detta kan vara fel i exponeringsbedömningen. Sådana kan bero skillnader i bestämning av halten med personlig provtagning eller stationär sådan (212), på skillnader i arbetssätt mellan arbetarna eller på variationer i lufthalter över tiden.



Figur 1. Förhållandet mellan halter av Hg i luft och urin (U-Hg; ej korrigerat för densitet). Öppna symboler är data från Lindstedt et al (134) och avser medelvärden för individer (utom för individer exponerade för mindre än $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$, för vilka bara medelvärde anges). Slutna symboler är data från Smith et al (207) på gruppmedelvärden. Regressionslinjen ($Y = 1.9X + 25$) är från Smith et al (207).

Hg i arbetsmiljön absorberas också genom andra vägar än inhalation. Oralt intag spelar troligen en tämligen underordnad roll eftersom absorptionen från mag-tarm-kanalen är låg (168). Fast data är sparsamma finns indikationer om viss hudabsorption. Troligen är den kvantitativa betydelsen därav ringa. Variationer i arbetets fysiska tyngd kan vara betydelsefulla eftersom sådana ger variationer i lungventilationen. Därutöver kan variationer bero på brister i bedömningen av Hg-halt i inandad luft, t ex p g a användning av stationär i stället för personlig provtagning, vilket ofta leder till en underskattning.

Utsöndringsfaktorer kan orsaka viss variation. Urinens spädningsgrad är viktig. Korrektion för variationer i densitet eller kreatinin-innehåll minskar variationen men undanröjer den ej (3, 219, 241). Det finns också dygnsvariationer i U-Hg (158, 178, 236, 241). De högsta halterna återfinns i morgonurin. Utsöndringen per tidsenhet är emellertid jämn över dygnet (3). Morgonurinprov kan dock ge en relativt god skattning av dygnsutsöndringen (241). Variation i exponering dag till dag är troligen mindre viktig. Halten stiger långsamt efter exponeringsstart (161, 162). T o m efter exponeringslut föreligger en betydande variation i U-Hg från dag till dag. Dessutom, efter exponeringens slut sjunker U-Hg först relativt fort, men senare ganska långsamt, halva det initiala värdet uppnås först efter veckor (178). Det kan finnas skillnader i utsöndring mellan individer men litet är känt om detta. Kroppsbördan av Hg, särskilt halten i njuren, kan ha betydelse. Njurskada med förlust av epitelceller från njurtubuli kanske ökar U-Hg. Mycket är fortfarande okänt.

Det har hävdats (212, 256) att bestämning av elementärt Hg i urinen skulle kunna vara värdefullt vid övervakning av exponering för ånga av metalliskt Hg. Halterna är emellertid låga och metoden ännu oprövad.

Det finns en uppenbar risk för kontaminering av urinproverna med Hg. Bakterieväxt i urinen kan leda till förångning av Hg och därmed förlust (142). Det finns många möjligheter till analytiska fel vid Hg-bestämning (135).

Den "normala" halten av Hg i urinen hos personer utan yrkesmässig exponering är under $20 \mu\text{g}/\text{l}$ (ca $20 \mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin, $100 \text{ nmol}/\text{l}$, $1 \text{ nmol}/\text{mol}$ kreatinin; 131, 200).

I den akvatiska miljön upptas MeHg av den marina faunan och koncentreras kraftigt i näringskedjan för att nå de högsta koncentrationerna i de stora rovfiskarna. MeHg kan nå människan via fisk. Detta utgör den viktigaste icke yrkesmässiga exponeringen för Hg. MeHg-halten i fisk varierar mellan arter och lokaliteter. Torsk från opåverkade

havsområden har en halt av 0,05 mg/kg eller mindre. Stora rovfiskar som gädda, tonfisk och svärdfisk kan nå halter på flera mg/kg. I kontaminerade vattendrag och sjösystem har halter överstigande 10 mg/kg inte sällan uppmätts. I Sverige konsumeras i medeltal c:a 30 g fisk per person och dag. Konsumtionen varierar emellertid mellan 0 och 500 g per dag (103). För den svenska populationen gjordes 1968 en studie av intaget av MeHg via fisk. Man fann då ett medianintag av MeHg per person och dag på 4-5 µg med en variation från 0 till c:a 20 µg/dag. Hos enstaka storkonsumenter av kontaminerad fisk kan dock intaget vara betydligt högre, upp till något mg/dag (28, 201, 215, 221).

Även om utsöndringen av MeHg i urin är liten kan U-Hg i viss mån påverkas av fiskintag (130). Amalgamfyllningar av tänder kan påverka U-Hg. Någon vecka efter inserering eller borttagande av 4-5 fyllningar har iakttagits ett tillskott på c:a 5 µg/l. Mellan sådana åtgärder synes fyllningarna ge ingen eller obetydlig påverkan (121, 130). Intag av Hg-haltiga läkemedel kan ge betydande halter i urinen (124).

7.2.2. Hg-halt i blod

B-Hg kan användas som ett mått på exponering för oorganiskt Hg (se t ex 83).

Bara ett mindre antal studier har dock ägnats relationen mellan Hg-halter i luft och blod (B-Hg). Smith et al (207) fann i den ovan relaterade studien av arbetare i kloralkaliindustrin ett klart samband mellan dessa parametrar. Det förelåg emellertid en avsevärd variation av B-Hg vid en viss halt i luften (Figur 2). Fynden stämmer hyggligt med studien av Lindstedt et al (134; Figur 2). En lufthalt på 30 µg/m³ motsvarande en genomsnittlig halt i blod på c:a 20 µg/l (c:a 100 nmol/l).

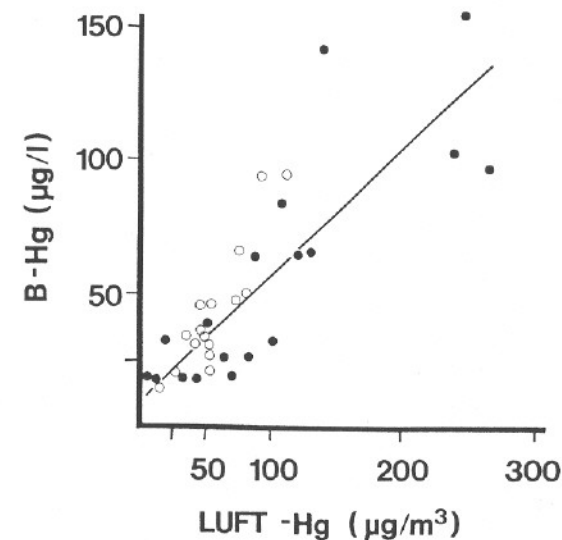
Övriga studier av relationen mellan luft-Hg och B-Hg motsäger inte detta (100, 185, 212). B-Hg synes sjunka relativt snabbt efter exponeringsstopp (39) och borde därför främst återspegla exponeringen under senaste tiden.

Flera av de aspekter som ovan diskuterats vad gäller variationen av U-Hg på luft-Hg gäller även för relationen luft-Hg mot B-Hg.

Den "normala" halten av Hg i blod är c:a 5 µg/l (25 nmol/l; 200).

MeHg ackumuleras i blodkroppar. Fiskkonsumtion kan således ha stor betydelse för B-Hg (28, 201, 215). Detta kan göra U-Hg mer lämpat än B-Hg för kontroll av exponering

för oorganiskt Hg i arbetsmiljön. Ett annat sätt att belysa den relativa betydelsen av exponering för oorganiskt Hg och MeHg kan vara att analysera halt i blodkroppar och plasma separat. MeHg ger mycket högre halter i blodkroppar än i plasma (201), medan oorganiskt Hg ger en jämnare fördelning blodkroppar i plasma (56, 138). Antalet amalgamfyllningar påverkar inte B-Hg (121).



Figur 2. Förhållandet mellan halten av Hg i luft och helblod (B-Hg). Öppna symboler är data från Lindstedt et al (134) och avser medelvärden för individer. Slutna symboler är data från Smith et al (207) och avser gruppmedelvärden. Regressionslinjen ($Y = 0,47X + 10$) är från Smith et al (207).

I djurexperiment (21) och i epidemiologiska studier (3, 82, 92, 177, 183, 185, 207, 211, 231) har det framkommit ett nära samband mellan Hg-halten i urin och blod. Det är emellertid tveksamt om detta samband är lineärt över ett stort koncentrationsområde eftersom kvoten mellan halten i urin och blod i några studier varierar mellan 2 och 10 (134, 195), möjligen med en tendens till ökning av urinhalten i förhållande till halten i blod vid stigande Hg-belastning.

Studierna av Smith et al (207) samt Lindstedt et al (134) talar för att en halt i urin på 50 $\mu\text{g/l}$ eller per g kreatinin motsvarar en halt i blod på c:a 20 $\mu\text{g/l}$. Stor inter-individuell variation föreligger emellertid.

I djurexperimentella studier har visats att, under kontinuerlig exponering för ånga av metalliskt Hg, Hg-koncentrationen i blod och urin inte väl korrelerar med halter i hjärna och njure. Detta beror troligen på att aktuell exponering är av stor betydelse för Hg-koncentrationen i blod och urin medan hjärna och njure ackumulerar över längre tid (21, 25). Halten i hjärnan kan således hos människa vara hög åratals efter avslutad exponering (117, 222, 245). För närvarande finns således inget bra biologiskt index tillgängligt på koncentrationen i de kritiska organen, hjärna och njure (se avsnitt 8).

Studier hos människa över relationen mellan luft-Hg å ena sidan samt U-Hg och B-Hg å den andra har genomgående gjorts hos arbetare utsatta för ånga av metalliskt Hg. Det saknas information beträffande sambandet mellan exponering eller absorption av tvåvärt Hg å ena sidan och koncentration av Hg i blod och urin å den andra. Av teoretiska skäl kan det emellertid antas att, såsom är fallet vid exponering för Hg-ånga, koncentrationen av Hg i blod och urin på gruppbasis har ett samband med graden av pågående absorption av tvåvärt Hg. För att bestämma halten i det kritiska organet, njuren (se avsnitt 8) har njurbiopsi använts (109).

7.2.3. Andra index-media

Halten av Hg i hår har ofta använts som index på exponering för MeHg per os (28, 201). Det har också använts i samband med exponering för ånga av metalliskt Hg (185). Det lämpar sig emellertid dåligt för övervakning av yrkesmässig exponering för oorganiskt Hg. Dels är inkorporeringsgraden lägre, dels är kontamineringsrisken hög.

Shapiro et al (196) använde Hg i skelett som mått på exponering. Flera oklarheter vidlåder studien (se avsnitt 8.1.5).

8. SAMBAND MELLAN EXPONERING OCH EFFEKT/RESPONS

8.1. Nervsystem

8.1.1. Samband mellan Hg-halt i luft och effekt/respons

Friberg och Nordberg sammanfattade 1972 (69) tillgänglig epidemiologisk information beträffande effekter av kronisk exponering för metallisk Hg-ånga. Vid den tidpunkten tydde tillgängliga data på att en exponering för 0,1 mg/m^3 i luft och däröver medförde en med ökande exponering tilltagande sannolikhet för symptom på merkurialism med beteendeförändringar och tremor. Vid koncentrationer understigande 0,1 mg/m^3 kunde en viss incidens av mikromerkurialism befaras, men inga rapporter förelåg som gav stöd för några påvisbara effekter vid en exponering understigande 0,01 mg/m^3 .

Den mest omfattande studien var den av Smith et al (207). Man studerade 642 arbetare i kloralkalifabriker. Figur 3 visar den av dessa författare funna prevalensen av olika symptom vid varierande halter av Hg i luften. Nervösa symptom, osäkerhet, sömnlöshet, aptitlöshet och viktnedgång visar ett exponeringsrespons samband ända ned till luft-Hg i intervallet 10-100 $\mu\text{g/m}^3$. Hos 627 arbetare bestämdes U-Hg och ibland B-Hg vid upprepade tillfällen. Medianen för U-Hg låg i intervallet 110-300 $\mu\text{g/l}$. Sambanden med symptom var svagare än för luft-Hg. Signifikanta effekter förelåg dock för aptitlöshet, viktförlust samt objektiv tremor.

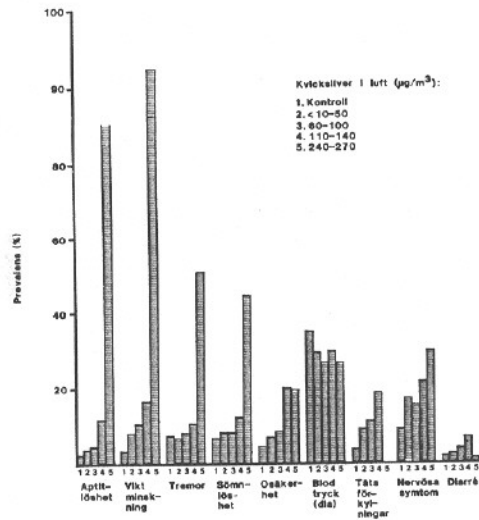
Danziger och Possik (48) undersökte kliniskt 75 arbetare sysselsatta med kalibrering av laboratorieutensilier med Hg⁰. Medianen för luft-Hg i andningszonen var 60 $\mu\text{g/m}^3$ (variationsområde 0-300), medianen för U-Hg 100 $\mu\text{g/l}$ (0-2 220). En arbetare hade neurologiska symptom som kunde stämma med merkurialism. Egentlig kontrollgrupp saknades.

Gambini (75) studerade 274 arbetare vid två kloralkalifabriker. De fann en ökad frekvens av såväl tremor som mikromerkurialism vid U-Hg överstigande 50 $\mu\text{g/l}$. Samtidigt befanns denna urinutsöndring motsvara en Hg-halt i luft på 50 $\mu\text{g/m}^3$.

Shuckman (193) undersökte 39 arbetare i två kloralkalifabriker, som hade varit anställda under i genomsnitt 15 år. Hg-halter i luft hade under de senaste 3 åren varit 30-90 $\mu\text{g/m}^3$ (2/3 av 2 800 stationära mätningar). Mätningar i anslutning till de medicinska undersökningarna gav 35 och 48 $\mu\text{g/m}^3$ i de två fabriker. U-Hg hade varit i genomsnitt 73-124 $\mu\text{g/l}$ under 4 års kontroller, B-Hg 20 $\mu\text{g/l}$ vid undersök-

ningen. Inga skillnader gentemot kontrollgrupp fanns vad gäller tremorfrequens, koordination, färgurskiljning eller reaktionstid. Diskrepansen gentemot andra studier (se nedan) betingas möjligen av variationer i undersökningsmetodik.

I en schweizisk studie (59, 60) fann man att frekvensspektrum för handtremor var lätt förskjutet mellan 26 arbetare (från en lampfabrik, en kloralkalifabrik och en kemisk industri) exponerade för ånga av Hg-metall samt 25 kontroller. Aktuell medel exponering var $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (3 över $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Sannolikt hade exponeringen varit högre tidigare. Förändringen korrelerade med exponeringstidens längd (genomsnitt 15 år) samt U-Hg (genomsnitt 11 $\mu\text{mol}/\text{mol}$ kreatinin, d v s ca $20 \mu\text{g}/\text{l}$), ej lika starkt med B-Hg (genomsnitt enligt författarna 41 $\mu\text{mol}/\text{l}$, skall sannolikt vara 41 nmol/l , d v s $8 \mu\text{g}/\text{l}$). Halterna i båda biologiska media är således låga.



Figur 3. Förhållandet mellan halten av Hg i luft och symptom hos arbetare i kloralkalifabriker (207). (Figur 3 publicerad med författarens tillåtelse.)

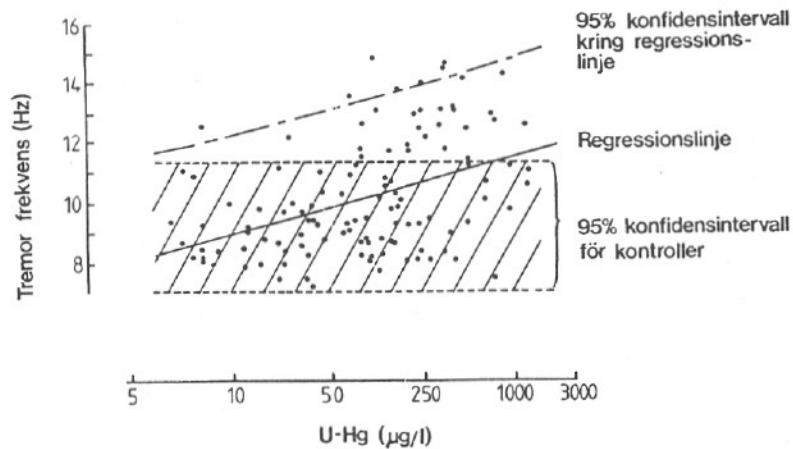
8.1.2. Samband mellan Hg-halt i urin och effekt/respons

Angående data från studier av Smith et al (207) samt Fawer et al (60), se ovan (avsnitt 8.1.1)

Vroom och Greer (238) undersökte 9 personer med centralnervösa symptom tydande på klinisk Hg-förgiftning pga exponering för Hg-ånga i en termometerfabrik. Ett par hade också lätta symptom som kan tala för perifer neuropati. Neurofysiologiska undersökningar av PNS visade lätt avvikande värden jämfört med en kontrollgrupp. Medianen för patienternas U-Hg var $345 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (variationsområde 4-1 100), d v s ca $230 \mu\text{g}/\text{l}$. Resultaten av de neurofysiologiska undersökningarna är svårtolkade eftersom kontrollgruppen hade väsentligt lägre ålder än de exponerade och dessa parametrar är åldersberoende.

Miller et al (152) studerade sambandet mellan Hg-utsöndring i urin och objektiva symptom på Hg-förgiftning. Man registrerade tremorfrequensen i underarmen, elektro-myografi (EMG) med yt-elektroder samt ett antal psykomotoriska test, av vilka trumning med fingrar och tår framträdde som det känsligaste. Studien utfördes på 77 arbetare i kloralkalifabriker och instrumentfabriker samt 65 kontroller. Urinutsöndringen varierade från normalvärden upp till över $1000 \mu\text{g}/\text{l}$. Man fann i detta material ett dos-respons-samband mellan tremorfrequensen och U-Hg. Avvikelse i tremorfrequens förelåg främst hos individer med U-Hg över $50 \mu\text{g}/\text{l}$ (Figur 4). Spridningen var dock avsevärd. Det fanns dessutom ett samband mellan EMGs bandbredd och U-Hg. Samtliga tre parametrar visade regress vid förnyad testning sedan Hg-exponeringen minskats.

En senare studie av samma grupp (122) genomfördes på en grupp av 79 manliga arbetare vid kloralkalifabrik och 51 kontroller, vilka under ett år följdes med månatliga bestämningar av U-Hg under ett åtgärdsprogram, som innebar dels att om någon överskred $500 \mu\text{g}/\text{l}$ exponeringen avbröts, och dels att vid överskridande av $250 \mu\text{g}/\text{l}$ aktiva åtgärder vidtogs för att korrigera exponeringen. I denna grupp, som hade en medelutsöndring i urin på $250 \mu\text{g}/\text{l}$ (standarddeviation $210 \mu\text{g}/\text{l}$), kunde observeras ett dos-respons-samband mellan U-Hg å ena sidan samt å den andra i tidigare studier använda funktionsparametrar. Vid statistisk analys av materialet befanns den faktor som förklarade effekterna bäst var antalet tillfällen under året med episoder med U-Hg överstigande $500 \mu\text{g}/\text{l}$.



Figur 4. Förhållandet mellan Hg-halt i urin och frekvensmaximum för tremor hos 77 arbetare i kloralkali- och instrumentfabriker (152). (Figur 4 publicerad med författarens tillåtelse.)

Samma grupp (205, 206) studerade korttidsminnet hos två grupper av arbetare i kloralkalifabriker. Den första bestod av 26 arbetare, som under de senaste två åren haft ett genomsnittligt U-Hg på 143 µg/l, under de senaste tre månaderna 195 µg/l. Den andra bestod av 60 arbetare i två kloralkalifabriker som haft U-Hg på 93 µg/l under de senaste två åren, 108 µg/l under de senaste månaderna. Det fanns signifikanta korrelationer mellan försämrat korttidsminne och ökande U-Hg, även om tolkningen av data inte är helt okomplicerad.

Suzuki och Honda (216) undersökte relationen mellan U-Hg och kroppsvikt i ett wolframsmälteri, där 33 arbetare exponerades för ånga av Hg-metall. Lufthalterna hade som regel varit under 200 µg/m³, U-Hg var mestadels i området 100-400 µg/l. Det fanns en svag men klar tendens att förhöjning av U-Hg inom detta område ledde till minskad kroppsvikt.

Forzi et al (64) gjorde en studie av 64 arbetare i en fabrik för produktion acetaldehyd, som exponerades för ånga av metalliskt Hg samt damm av oorganiskt Hg-salt. Inga tecken förelåg på klinisk Hg-förgiftning. Signifikanta korrelationer förelåg mellan

antalet gånger under de senaste 10 åren som U-Hg hade överstigit 100 µg/l å ena sidan samt minne, psykomotorfunktioner och personlighetsparametrar å den andra.

En västtysk grupp (192, 230, 231) undersökte två grupper av Hg-exponerade, 23 arbetare vid en kemisk industri, som var exponerade för oorganiskt Hg (Hg⁰ samt salter av Hg⁺ och Hg²⁺) och organiskt Hg (fenyl-Hg och etyl-Hg) och 18 anställda vid en termometerfabrik samt 123 referenspersoner. Den första gruppen hade ett aktuellt U-Hg på 223 µg/g kreatinin (8 personer hade ett tidsvägt U-Hg på 320 µg/g kreatinin under de senaste 5 åren) och ett B-Hg på 68 µg/l. Luft-Hg var 50-650 µg/m³. För den andra gruppen var U-Hg 126 µg/g kreatinin (hos 16 individer var U-Hg 360 µg/g kreatinin under det senaste halvåret) och B-Hg 30 µg/l. Luft-Hg var 110-400 µg/m³. Hos 36 av referensgruppen var B-Hg 1 µg/l. Nio av de exponerade hade tremor. Psykologiska test hos den första gruppen visade en signifikant korrelation mellan nedsatt korttidsminne och depressivitet å ena sidan samt anställningstid och produkten mellan anställningstid och U-Hg å den andra. Inte i någon av grupperna fanns det kliniska perifera neuropatier. Motorisk och/eller sensorisk nervledningshastighet i perifera nerver avvek från referensgruppen hos 33 % i den första gruppen hos ca 10 % i den andra. Det förelåg ingen signifikant korrelation mellan U-Hg och B-Hg samt de neurofysiologiska parametrarna. Dock visar de alla negativa korrelationskoefficienter. Undersökningen är inte invändningsfri men synes ändå visa effekter både på CNS och PNS.

Levine och Cavender (128) rapporterade en signifikant korrelation mellan U-Hg och motorisk nervledningshastighet hos personer exponerade för oorganiskt Hg. Detta fynd visade sig emellertid inte hålla vid närmare analys av data (129).

Samma grupp (129) studerade med neurofysiologisk metodik perifera nervsystemet hos 18 arbetare i en kloralkalifabrik. U-Hg var i medeltal 290 µg/l. Under de senaste tre åren hade U-Hg varit i snitt 120 µg/l. Man jämförde med ett material om ca 100 kontrollpersoner. Därvid hade fem exponerade "abnorm nervledning". Det fanns vidare signifikant korrelation mellan U-Hg och sensoriska och motoriska funktionsparametrar. Man kunde inte se någon tröskelnivå.

Gruppen studerade noggrant ytterligare en population om 138 arbetare i en kloralkalifabrik (4). U-Hg under de senaste 4 åren hade varit i genomsnitt 90 µg/l. Man fann 18 personer med kliniska tecken på sensorisk och motorisk perifer neuropati. Dessa personer hade också defekter i neurografi och elektromyografi. Deras U-Hg var i genomsnitt 130 µg/l mot 90 µg/l hos de övriga. Det fanns ett klart dos-respons-samband mellan U-Hg och objektiva fynd, men utan klar tröskel.

Camerino et al (33) undersökte 52 arbetare vid ett Hg-raffinaderi och 29 kontroller. Luft-Hg var, åtminstone i delar av fabriken, över 0,05 mg/m³. U-Hg hos 33 arbetare var vid undersökningen i medeltal c:a 140 µg/l (variationsområde 10-1200). Möjligen hade halterna varit högre tidigare. Resultaten är inte helt lättydda. Resultaten av test för psykomotoriska och kognitiva funktioner för minne samt för emotionella störningar visade sämre resultat i grupper med genomsnittligt U-Hg på c:a 200 och 100 µg/l än hos kontroller.

Samma grupp har rapporterat en annan undersökning, sannolikt från samma fabrik, av 55 exponerade och 27 kontroller (7). U-Hg var i genomsnitt 39-108 µg/l i tre grupper med varierande exponeringsgrad. Motoriska och sensoriska nervledningshastigheter i perifera nerver var inte signifikant påverkade. Elektronystagmografi var "abnorm" hos 7 av 12 undersökta exponerade, mot endast 1 av 7 kontroller, vilket tolkades som en effekt på CNS.

Roels et al (183) undersökte 43 personer exponerade för ånga av Hg-metall vid produktion av råvaror till batterier och i en kloralkalifabrik samt 47 matchade kontroller. U-Hg var genomsnitt 96 µg/g kreatinin och B-Hg 29 µg/l hos de exponerade. Det förelåg en systematisk men inte fullt signifikant effekt på en rad psykomotortestparametrar. Det fanns inget signifikant exponering-responssamband med avseende på U-Hg eller B-Hg, men data antyder ändå att en effekt dyker upp i intervallen U-Hg 50-100 µg/g kreatinin och B-Hg 10-20 µg/l.

Richter et al (185) studerade subjektiva symtom hos 30 arbetare i en termometerfabrik. Möjligen fanns en stigande frekvens av vissa ospecifika symtom i grupper med stigande för U-Hg i intervallet 30-160 µg/l. Avsaknad av kontrollgrupp gör närmare konklusioner omöjliga.

Williamson et al (253) undersökte 8 arbetare i en industri som framställde fungicid av metoxietyl-Hg-typ samt 4 arbetare som amalgamerade med metalliskt Hg. Endast 6 var exponerade vid undersökningstillfället. Hos dessa var medianen för U-Hg 120 µg/l (variationsområde <10-670), hos de övriga 55 µg/l. Omfattande psykometri visade koordinationsrubbnings och minnesförsämring i förhållande till en kontrollgrupp. Resultaten är intressanta men exponeringen för metoxietyl-Hg och avsaknad av aktuell exponering hos en del av gruppen måste leda till försiktighet vid tolkning av resultaten.

I en finsk studie (98, 177) undersöktes en grupp om 36 arbetare i kloralkaliindustrin, som hade en genomsnittlig exponeringstid på 17 år. Tidsvägt U-Hg under det senaste decenniet var i genomsnitt 120 µg/l, halten vid undersökningstillfället 58 µg/l. Vid samma tidpunkt var B-Hg 20 µg/l. Det förelåg effekter på koordination vid jämförelse med en kontrollgrupp. Vidare fanns en del dos-responsförhållanden för B-Hg och U-Hg mot vissa kognitiva funktioner; effekter kunde säkerställas vid B-Hg över 15 µg/l och U-Hg över 56 µg/l. Associationen med aktuella värden var starkare än med de "historiska".

8.1.3. Samband mellan Hg-halt i blod och effekt/respons

Utöver ovan nämnda studier av Smith et al (207), Schuckmann (193), Hänninen et al (98), Roels et al (183), Treibig och Schaller (231) samt Fawer et al (60) finns ej data angående relationer mellan B-Hg och effekter på nervsystemet.

8.1.4. Samband mellan Hg-halt i nervsystem och effekt/respons.

I studier på kaniner exponerade för Hg-ånga (9) fann man att koncentrationer mellan 1-2 mg/kg i hjärnan var förenade med vissa mindre uttalade patologiska förändringar i hjärnan och 3-70 mg/kg med moderata förändringar. Djur med halter under 0,5 mg/kg hade inga morfologiska förändringar. Fukuda (73) exponerade också kaniner för Hg-ånga och fann de högsta koncentrationerna i cerebellum, tegmentum och thalamus. Hos kaniner med tremor var koncentrationen i hjärnan omkring 4 mg/kg. Morfologiska förändringar kunde vid denna koncentration ej påvisas. Kishi et al (112) försökte titrera ut den Hg-halt i hjärnan som var förenad med beteendeförändringar. Sådana förekom vid halter på 20 mg/kg vävnad. Symtomen avklingade när halterna låg omkring 10 mg/kg. Berlin (17) fann inga morfologiska förändringar hos dödskallearor som exponerats för Hg-ånga och som hade Hg-halter omkring 8 mg/kg i occipital-kortex. Beteendeförändringar kunde emellertid inte utslutas.

Beträffande Hg-koncentrationen i hjärnan vid exponering för Hg-ånga är av naturliga skäl humandata sparsamma. Brigatti (30) rapporterade koncentrationer på 6-9 mg/kg i hjärna hos två personer exponerade flera år för Hg-ånga. Båda hade visat tecken på merkurialism några år tidigare men avled av annan orsak.

I ett fall av kronisk peroral kalomelexponering (Hg⁺) med symtom motsvarande merkurialism rapporterar Wands et al (242) Hg-halter i hjärnan mellan 4 och 5 mg/kg. Man observerade då också patologiska förändringar med minskat antal purkinjeceller

och kornceller i cerebellum. Davis et al (49) beskrev från liknande fall halter i nucleus olivarius inferior på 106 mg/kg och i nucleus ruber 14 mg/kg. Mot bakgrunden av Nordbergs och Serenius (167) observationer, på marsvin exponerade för Hg-ånga, av mycket hög koncentration av Hg i kärnorna i botten på fjärde ventrikeln, kan inte dessa värden med säkerhet förkastas som orrealistiska. Med hänsyn till svårigheterna förknippade med Hg-analyser bör de emellertid konfirmeras.

Takahata et al (222) rapporterar 34 mg Hg/kg i occipitalcortex hos en person med merkuralism, vars dödsorsak dock var en annan. Det högsta värde som publicerats, hos person utan tecken på merkuralism, är 18 mg/kg i substantia nigra (222). Hg-koncentrationen varierade från 5 till 18 mg/kg i resten av hjärnan.

Det är inte sannolikt att man finner koncentrationer överstigande 0,5 mg/kg i hjärnan hos människa om icke särskild exponering för Hg förelegat (se sammanställning av Skerfving, 200). I obduktionsmaterial från sju icke särskilt exponerade personer fann man högsta halten Hg (0,08-1,85 mg/kg) i lillhjärnan (79). Mottet och Body (156) fann liknande koncentrationer i lillhjärnbarken hos 113 personer, med högre Hg-koncentrationer hos tätortsbefolkning jämfört med landsbygdsbefolkning.

Yoshida et al (257) studerade hos kaniner sambandet mellan halter av Hg i blod, likvor och hjärna efter exponering för Hg-ånga. En dag efter slutet på 15 dagars exponering var halterna i likvor c:a 1/20 av halten i blod, medan 20 dagar efter exponering, halten i likvor låg på c:a 1/5 av den i blod (4,5 ng/ml respektive 20 ng/ml). Kvoten mellan likvorhalt och hjärnhalt varierade vid dessa två tillfällen från 0,36 till 0,16.

Tamir et al (223) rapporterar likvorvärden från ett antal personer exponerade för Hg-ånga. De fann hos fem patienter värden på 360-910 ng/ml, hos en patient 8 µg/ml. Kark et al (107) uppmätte hos en patient som behandlats med N-acetyl-penicillamin 80 ng/ml i likvor, en halt som anslöt sig till den som man fann i plasma. Med hänsyn till svårigheterna förknippade med Hg-analys synes värdena behöva konfirmeras.

8.1.5. Övrigt

Shapiro et al (196) undersökte med en röntgenfluorescensmetod Hg-halt i skelett hos 298 tandläkare. En grupp om 23 som hade höga halter (>20 µg/g) jämfördes med 22 med låga koncentrationer (<20 µg/g). Den förra gruppen uppvisade en rad avvikelser vad gäller motorisk och sensorisk neurofysiologi, psykometriska test och självrapporterade neuropsykiatriska symtom. Inga exponeringsdata eller uppgifter om

biologiska exponeringsindikatorer ges utöver ben-Hg. Flera oklarheter vidläder studien. Fråga finns ej andra data som tyder på ackumulering i ben.

8.2. Njure

8.2.1. Samband mellan Hg-halt i luft och effekt/respons

Danziger et al (48) undersökte 75 arbetare exponerade för Hg⁰. Sex hade proteinuri. Egentlig kontrollgrupp saknades emellertid varför säkra konklusioner om fyndets betydelse ej kan göras. Luft-Hg i andningszonen hade en median på 60 µg/m³ (0-300), U-Hg var 100 µg/l (0-2 220).

Stewart et al (210) undersökte 21 laboratorieassistenter som fixerat histologiska preparat med Hg-klorid under 7 månader till 20 år samt 21 kontroller. Författarna uppger att exponeringen mestadels varit för ånga av Hg-metall, halten i luft var 10-50 µg/m³, total-Hg-halten 8-200 µg/m³. Den exponerade gruppen hade median för U-Hg på 53 µg/24 h (c:a 35 µg/l, variationsområde 24-88 µg/24 h) mot 14 µg/24 h hos kontrollerna. Utsöndring av total-protein i urin var i genomsnitt c:a 120 mg/24 h mot 35 mg/24 h hos kontrollerna, vilket är en signifikant skillnad.

8.2.2. Samband mellan Hg-halt i urin och effekt/respons

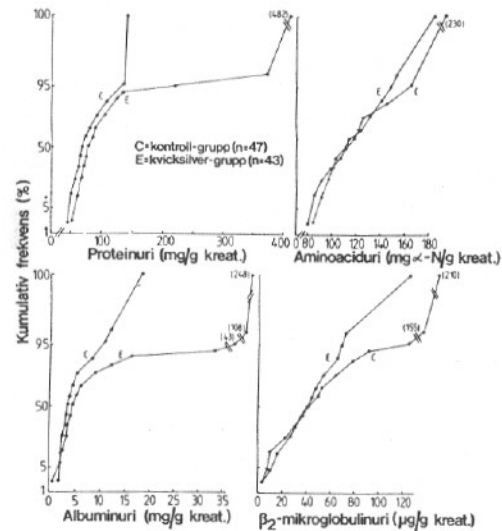
Angående data från studien av Stewart et al (210), se ovan (avsnitt 8.2.1).

Kazantzis et al (109) noterade fyra fall av albuminuri bland 72 arbetare exponerade för ånga av metalliskt Hg med U-Hg på i medeltal omkring 300 µg/l. 10 % utsöndrade mer än 1 000 µg/l.

Foa et al (63) studerade 81 arbetare vid en kloralkalifabrik samt 104 kontroller. Luft-Hg uppgavs vagt ligga i området 60-300 µg/m³. U-Hg hos de exponerade var i medeltal 116 µg/l, men utsöndring upp till 762 µg/l förekom. Femton personer hade klar glomerulär proteinuri. Man fann vidare högre halter av beta-galaktosidas, N-acetyl-beta-glukosaminidas, beta-glukuronidas och beta-glukosidas (samtliga lysosomala enzymer) i plasma hos de exponerade. Det fanns viss korrelation mellan dessa enzymaktiviteter och U-Hg inom den exponerade gruppen. Effekt synes föreligga redan i en grupp med U-Hg på i genomsnitt c:a 35 µg/l. Det fanns ingen effekt på kolinesteras i blod.

En västtysk grupp (191, 192) studerade 23 arbetare i en kemisk fabrik där det förekom exponering för oorganiskt och organiskt Hg samt 43 referenspersoner. Bland de exponerade, som hade en median för U-Hg på 187 $\mu\text{g}/\text{l}$, hade 4 (17 %) en totalproteinutsöndring och 3 (13 %) en utsöndring av beta₂-mikroglobulin som låg över 95:e percentilen för kontrollpersonerna. Det fanns ingen korrelation mellan U-Hg och proteinuriparametrarna inom den exponerade gruppen.

Buchet et al (32) undersökte 63 Hg-exponerade arbetare i kloralkaliindustrin som hade en medelutsöndring av Hg i urin på 60 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin. Femton hade en medelutsöndring på 145 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin. I denna grupp var prevalensen av glomerulär proteinuri 5-10 %. Det förelåg en till U-Hg associerad ökning av beta-galaktosidasaktiviteten i blod respektive urin vid U-Hg överstigande 50 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin.



Figur 5. Utsöndring av total-protein i urinen hos 43 arbetare i kloralkalifabriker (Hg-halt i urin i genomsnitt 96 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin) samt 46 kontrollpersoner (1 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin; 183). (Figur 5 publicerad med författarens tillåtelse.)

Roels et al (183) studerade 43 arbetare i kloralkalifabriker samt 46 kontrollpersoner. U-Hg var i genomsnitt 96 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin och B-Hg 29 $\mu\text{g}/\text{l}$ hos de exponerade. Den exponerade gruppen hade något högre utsöndring av total-protein i urinen (c:a 5 % över 150 mg/g kreatinin mot ingen kontroll; Figur 5). Det förelåg också en icke-signifikant ökning av albumin i urin, men ej av de lågmolekylära proteinerna beta₂-mikroglobulin eller retinolbindande protein eller av aminosyror i urin. Det fanns ingen korrelation mellan "patologiska" fynd vad gäller proteinhalter i urinen och psykomotorparametrar.

Samma grupp (125) undersökte ovannämnda parametrar hos en annan grupp om 62 arbetare i kloralkaliindustri och amalgamtillverkning samt 60 kontroller. U-Hg hos de exponerade var i genomsnitt 56 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin, hos kontrollerna 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin, B-Hg 16 $\mu\text{g}/\text{l}$ respektive 2 $\mu\text{g}/\text{l}$. Det förelåg inga signifikanta skillnader i urinparametrar, ej heller dos-respons-samband bland de exponerade. Av stort intresse är emellertid att 8 av de exponerade mot ingen av kontrollerna hade antikroppar mot laminin (ett icke-kollagent glykoprotein som finns i glomerulis basal membran) i serum, vilket kan tala för effekt på glomeruli.

Stonard et al (211) undersökte 105 arbetare i en kloralkalifabrik och 87 kontrollpersoner. U-Hg var vid tre undersökningar i genomsnitt 67 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin hos de exponerade, 4 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin hos kontrollerna. B-Hg var 18 $\mu\text{g}/\text{l}$ respektive <5 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Halterna av total-protein, albumin, alfa₂-glykoprotein, beta₂-mikroglobulin gamma-glutamyl-transferas och N-acetyl-beta-glukosaminidas i urin skiljde sig inte mellan grupperna. Vad gäller enzymerna förelåg dock signifikanta korrelationer med Hg-exponeringens längd samt med U-Hg. Stegringar syntes vara associerade med U-Hg över 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin. Författarna fann en ökad frekvens cirkulerande immun-komplex hos de exponerade. Det rörde sig emellertid inte om antikroppar mot glomerulärt basalmembran.

Aitio et al (3) undersökte arbetare i en kloralkaliindustri (bland de 10 mest exponerade var U-Hg c:a 30 $\mu\text{g}/\text{l}$, B-Hg 12 $\mu\text{g}/\text{l}$) och kontroller (U-Hg 1-2 $\mu\text{g}/\text{l}$, B-Hg 4 $\mu\text{g}/\text{l}$). Aktiviteterna av de lysosomala enzymerna beta-galaktosidas, beta-glukuronidas och beta-N-acetylglukosaminidas i plasma visade inga klara effekter, även om det fanns en tendens till ökning av två av dem bland de exponerade.

Den letala dosen vid peroral akut förgiftning av tvåvärt Hg är i storleksordningen 1-4 g (254), men letal förgiftning har rapporterats efter intag av endast 0,5 g (84).

Barr et al (13) gjorde en fall-referent-studie på patienter med nefrotiskt syndrom i Nairobi och fann att 53 % av samtliga fall använde hudblekande kräm innehållande Hg. I motsats till nefrotiskt syndrom av andra orsaker uppgavs prognosen för dessa patienter i allmänhet vara god. Författarna gav ingen information om storleken av den population (användare av kräm) som patientmaterialet var hämtat från. De påstår endast att prevalensen av nefrotiskt syndrom var klart över förväntan. U-Hg under applikation av sådan kräm varierade mellan 100-250 $\mu\text{g/l}$, med ett medelvärde på 150 $\mu\text{g/l}$. Emellertid anger författarna samtidigt att övre normalgränsen för U-Hg med den metod de använde var 80 $\mu\text{g/l}$, vilket kan innebära att man överskattat halten.

Hg-utsöndringen i urin hos barn är normalt mindre än 10 $\mu\text{g/l}$ (97). I de fall av infantil renal tubulär acidosis som beskrivits av Lightwood och Butler (132) och Husband och McKellar (97) översteg Hg-koncentrationen i urinen 10 $\mu\text{g/l}$. Vid provokation med BAL och penicillamin ökade i ett fall utsöndringen till uppåt 100 $\mu\text{g/l}$.

8.2.3. Samband mellan Hg-halt i blod och effekt/respons

Utöver ovan nämnda studier av Roels et al (183), Lauwerys et al (125) samt Stonard et al (211) finns ej data angående relationen mellan B-Hg och effekter på njure.

8.2.4. Samband mellan Hg-halt i njure och njurskada

I fall av förgiftning med tvåvärt Hg-salt har halter på 10-70 mg/kg rapporterats i njurarna (45, 109, 254). Dessa värden överensstämmer med de koncentrationer som observerats i njure på Hg-förgiftade råttor (9). Halten av Hg i njuren kan förväntas ligga mellan 0,1-3 mg/kg hos icke Hg-exponerade individer (16, 200).

8.3. Andningsorgan

Milne et al (153) har beskrivit fyra fall av pneumonit efter exponering för ånga av metalliskt Hg vid en exponering överstigande 1-3 mg/m³ under några timmar.

8.4. Andra organ

Wada et al (239) fann ett dos-responsförhållande mellan Hg-utsöndringen i urin och aktiviteten av kolinesteras i serum, med en klar sänkning vid U-Hg motsvarande 150-200 $\mu\text{g/g}$ kreatinin. En liknande trend observerades för ALAD i erythrocyter. Foa et al

(63) fann ingen effekt på kolinesteras i serum hos kloralkalifabriksarbetare (U-Hg 116 $\mu\text{g/l}$). Beträffande lysosomala enzymer i blod se ovan (avsnitt 8.2.2).

8.5. Foster

Tillgänglig information om effekter på foster av oorganiskt Hg har sammanfattats ovan i avsnitt 1.2 och 3.7. Ånga av metalliskt Hg bedömdes som potentiellt fosterskadande. Grunden för detta var god passage genom placenta. Närmare data saknas emellertid. Vad gäller tvåvärt Hg är placentapassagen betydligt sämre. Risken för fosterskador får därför bedömas som mindre. Inte heller i detta fall finns emellertid konklusiva data.

9. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Vad gäller exponering för oorganiskt Hg i arbetsmiljön är främst metalliskt Hg aktuellt, i första hand genom av inhalation av ånga. Viss resorption genom huden kan sannolikt äga rum. Uptag genom mag-tarmkanalen är begränsat. Exponering för salter av tvåvärt Hg förekommer ibland i arbetslivet, ofta tillsammans med metalliskt Hg, men är av betydligt mindre betydelse.

Graden av exponering för ånga av metalliskt Hg kan mätas genom luft-analyser. Halter i andningszonen har därvid betydligt högre informationsvärde än areamätningar. Därutöver kan U-Hg och B-Hg användas som index på exponering. Inget av dessa båda media är emellertid optimalt för ändamålet. Analysproblem är inte sällsynta. Dessutom föreligger en betydande variation av U-Hg och B-Hg på luft-Hg. Detta gör att enstaka mätvärden måste tolkas med försiktighet. Gruppmedelvärden eller upprepade mätningar hos en individ är dock användbara. U-Hg synes återspegla exponeringsgraden under i storleksordningen veckor till månader före provtagningen, B-Hg sannolikt mest de senaste dagarna eller veckorna. Inget av måtten förefaller indikera ackumulationsgraden i de ur effektsynpunkt intressantaste organen (se nedan). Med tanke på att B-Hg i större utsträckning än U-Hg påverkas av exponering för metylkvicksilver, som förekommer hos fiskkonsumenter, särskilt hos personer som intar fisk från Hg-kontaminerade vattenområden, synes U-Hg ha vissa fördelar framför B-Hg som mått på exponering. U-Hg bör därvid bestämmas i morgonurin och korrigeras för urinens utspädningsgrad.

Ånga av metalliskt Hg ger upphov till symtom från CNS, vilka är åtminstone delvis reversibla efter upphörd exponering. Även PNS synes kunna påverkas. Effekterna på

PNS förefaller emellertid vara mindre uttalade än de på CNS. Det finns inte heller belägg att de skulle komma vid lägre exponeringar än de från CNS. Därutöver kan förekomma njurskador, i första hand glomerulära sådana, men även tubulära. Det är inte klart huruvida CNS eller njuren är det kritiska organet, d v s vilket av dem som vid lägst exponering drabbas av negativa effekter. Olika individer synes kunna få antingen symtom från CNS eller njurskador först. Nedan kommer de därför att behandlas parallellt. Salt av tyvärr Hg kan ge njurskador men ger inte skador på nervsystemet.

I det följande kommer att diskuteras relationen mellan exponering för änga av metalliskt Hg och respons från nervsystem och njure. Slutsatserna kommer därvid i första hand att bygga på studier av exponerade arbetare.

Det finns flera problem förknippade med tolkningen av tillgängliga data om relationen mellan exponering och effekt/respons. Ofta är exponeringsuppgifterna knapphändiga. Luftmätningar är ofta utförda vid endast ett tillfälle. Hur halterna varit tidigare är således oftast inte känt. Detta är av betydelse eftersom Hg har en tendens att reteras lång tid, säkert i CNS, troligen även i njure. Ofta är det inte klart huruvida en effekt betingas av exponering nära i tiden eller betingas av en längre tids exponering. Dessutom är mätningarna ofta av areatyp och alltså inte utförda med personlig provtagning, vilket kan leda till felbedömningar av exponering. I många fall finns uppgifter och U-Hg och ibland även om B-Hg. Även i detta fall gäller att provtagning ofta skett vid endast ett tillfälle, vilket alltså i första hand ger information om exponeringen tiden närmast före undersökningen. Dessutom saknas som regel uppgifter om analysernas kvalitet.

Inte heller vad gäller effekter är data entydiga. Tillgängliga studier är av tvärsnittstyp, varför selektion kan ha förekommit. Personer som insjuknat kan ha slutat i större utsträckning än de som klarat sig, vilket kan ha lett till en underskattning av risken. Dessutom kan det tänkas att personer med primärt dålig CNS-funktion av olika skäl selekterats till särskilt exponerande arbetsuppgifter och/eller att de inte skyddat sig. Detta kan ha lett till en överskattning av risken.

Dessutom är det inte i första hand de klara manifesterade skadorna som är av intresse, utan lättare effekter. Därvid är problemet vad gäller CNS att flera av de intressantaste symtomen är både subjektiva och ospecifika. Ett flertal författargrupper har därför mätt objektiva parametrar som anses återspegla lättare effekter på nervsystemet. Därvid är ett problem att det inte alltid är klart huruvida de effekter som

påvisats är av betydelse för individens hälsotillstånd. Samma förhållande gäller lättare effekter på njurarna. Ett annat problem är att studerade parametrar även i en oexponerad population uppvisar betydande inter-individuell variation.

Generellt gäller att underlag för uppställande av väldefinierade kurvor över relationen exponering-respons för olika effekter saknas. Detta är knappast ägnat att förväna med tanke på bristerna i exponeringsuppgifter och studerade effekters natur. Variationen i effektparametrarna på exponeringsdata är stor i de få fall den kan utläsas av publikationerna. Data ger oftast bara en grov bild, av vilken det är svårt att avgöra exakt vid vilken exponering en effekt uppkommer. Detta är så mycket mer besvärande som i en del arbeten effekter beskrivits vid U-Hg och B-Hg mycket nära de "normala".

Vad gäller CNS kan konstateras, att subjektiva symtom, som kan tyda på lätt förgiftning, "mikromercurialism", rapporterats i ökad frekvens hos arbetare exponerade för lufthalter på 10-100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Symtomen har varit "nervositet", "osäkerhet", sömnlöshet samt aptitlöshet och viktnedgång. Angående objektiva fynd finns data som tyder på att kognitiva funktioner och närminne är rubbat vid U-Hg på 60-110 $\mu\text{g}/\text{l}$. Vissa uppgifter kan tyda på att psykomotoriska funktioner påverkats vid U-Hg i ungefär samma område. Tremor är ett viktigt symtom vid förgiftning. Redan tidigare kan man emellertid se en ändring av den spontana tremorns frekvens. Sådana förändringar ses vid U-Hg på 50-100 $\mu\text{g}/\text{l}$, i ett fall har man sett effekter vid U-Hg på bara c:a 20 $\mu\text{g}/\text{l}$. Den kliniska betydelsen av påverkan på tremor är oklar. Den kan emellertid tyda på en lätt effekt på CNS.

Vad gäller njure kan konstateras, att diskreta öknings av utsöndring av protein indikerande påverkan på glomeruli visats hos grupper av personer med U-Hg på 100-200 $\mu\text{g}/\text{l}$ eller högre, i ett fall dock redan vid c:a 35 $\mu\text{g}/\text{l}$. Den kliniska betydelsen av denna proteinuri är oklar. Den måste emellertid betraktas som en potentiell hälsofar eftersom glomeruluskada av klinisk valör uppträder hos Hg-arbetare vid högre exponering. Typisk tubulär proteinuri med utsöndring av lågmolekylära proteiner (t ex beta₂-mikroglobulin) synes inte uppträda lika tidigt. Emellertid har flera författargrupper funnit en ökad utsöndring av en rad lysosomala enzymer, vilket kan tyda på en lätt effekt på tubulusepitelet. Sådana enzymläckage har noterats vid U-Hg på 50-100 $\mu\text{g}/\text{l}$, i ett fall finns indikationer om effekt redan vid c:a 35 $\mu\text{g}/\text{l}$. Den kliniska betydelsen av denna typ av fynd är dock oklar.

Sammanfattningsvis kan således konstateras, att en rad undersökningar visat att diskreta men klara effekter på CNS och njure föreligger redan vid exponering

motsvarande U-Hg på c:a 50 µg/l eller g kreatinin (c:a 250 nmol/l, 30 µmol/mol kreatinin) eller högre. I några studier har noterats effekter redan vid U-Hg i intervallet 20-35 µg/l. Tolkningen av dessa senare data är dock oklar. U-Hg 50 µg/l motsvarar en halt i luft på c:a 30 µg/m³ och ett B-Hg på c:a 20 µg/l (100 nmol/l).

Det "normala" U-Hg hos personer utan yrkesmässig exponering eller särskilt intag av MeHg genom fisk är under 20 µg/l. "Normalt" B-Hg är c:a 5 µg/l.

Vid exponering för ånga av metalliskt Hg (men ej tvåvärt Hg) passerar Hg placenta. Det finns således förutsättningar för skador på fostret, speciellt dess CNS. Denna potentiella risk är emellertid inte verifierad experimentellt eller kliniskt och kan alltså inte kvantifieras.

Oorganiskt Hg kan ge upphov till immunologiska reaktioner. Vid exponering föreligger viss risk för allergiskt kontakteksem. Möjligen ligger också immunologiska mekanismer bakom den glomerulära njurskadan. Hos barn kan oorganiskt Hg ge upphov till en generell reaktion, akrodyni, som sannolikt står på immunologisk bas.

Oorganiskt Hg synes knappast ha en skadande effekt på själva arvsmassan. Däremot kan skador på kärnsolen uppkomma, vilket kan ge upphov till felfördelning av kromosomer vid delning. Det föreligger dock inte klara belägg för sådan effekt hos människa, möjligen pga att företagna studier inte varit optimala. Den kliniska betydelsen av dylik effekt på kärnsolen är inte klar. Den skulle närmast kunna tänkas vara av betydelse för uppkomst av fosterskador på basen av kromosomaberrationer i könsceller eller foster. Data på denna punkt saknas emellertid.

Undersökningar av eventuella carcinogena egenskaper hos oorganiskt Hg saknas nästan helt. Mutagenicitetsundersökningarna talar inte för carcinogenicitet.¹⁾

1) Efter manuskriptets färdigställande har en kohortstudie av arbetare exponerade för Hg-ånga publicerats (45a). Den gav inte hållpunkter för cancerrisk.

SAMMANFATTNING

Oorganiskt kvicksilver. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation.

Arbete och Hälsa 1985:20

Dokumentet innehåller en genomgång av toxiciteten av oorganiskt Kviksilver (Hg; metalliskt Hg, tvåvärt Hg) med särskilt avseende på information av betydelse för hygieniska gränsvärden i arbetslivet. Av störst intresse är ånga av metalliskt Hg, som ger upphov till symtom från nervsystemet, vilka är åtminstone delvis reversibla. Därutöver förekommer njurskador. Dessa typer av effekter bör i första hand beaktas i gränsvärdessammanhang. Vidare framhålles att Hg vid exponering för metalliskt Hg passerar placenta. Närmare data angående denna potentiella risk saknas emellertid.

Nyckelord: Kviksilver, oorganiskt och metalliskt, urin, toxicitet, exponering, luft, effekt, respons, nervsystem, njure.

SUMMARY

Inorganic mercury. Nordic expert group for documentation of occupational exposure limits.

Arbete och Hälsa 1985:20

A review of the toxicology of inorganic mercury (Hg; elemental, mercuric and mercurous) is presented with special reference to the establishment of threshold limit values for the work environment.

In the Nordic countries, occupational exposure to elemental Hg vapor mainly occurs in the chlorine industry and in dental offices. There is also some exposure to mercuric Hg in the chlorine industry.

The extent of exposure to elemental mercury vapor can be monitored by air analyses. In addition, Hg in blood (B-Hg) and urine (U-Hg) can be used as biological indices of exposure. However, none of the latter is optimal. Single measurements must be interpreted with caution. The mean result of measurements of group exposure or repeated measurements of individual exposure are more useful. U-Hg should be determined in morning urine and corrected for urine dilution.

Elemental Hg vapor may cause symptoms from both the central (CNS) and peripheral (PNS) nervous systems. CNS effects, which are at least partially reversible after exposure ends, appear to be more important than PNS effects. Kidney damage primarily glomerular, but even tubular, may also occur. We do not know whether the CNS or the kidney is the critical organ, i.e. the one first sustaining damage. So they are discussed together. Mercuric Hg may cause kidney damage but does not have any effect on the CNS.

To summarize, a series of studies has shown that discrete but definite effects on the CNS and the kidney occur at an exposure corresponding to a U-Hg of from only about 50 $\mu\text{g/l}$ or g creatinine (about 250 nmol/l, 30 $\mu\text{mol/mol}$ creatinine) or more. Some studies, have noted effects at an U-Hg in the 20-35 $\mu\text{g/l}$ range. The correct interpretation of these latter data is uncertain, however. An U-Hg of 50 $\mu\text{g/l}$ corresponds to an air-Hg concentration of about 30 $\mu\text{g/m}^3$ and a B-Hg concentration of approximately 20 $\mu\text{g/l}$ (100 nmol/l). The "normal" U-Hg in persons with no occupational exposure or with no definite ingestion of methyl mercury in fish is less than 20 $\mu\text{g/l}$. "Normal" B-Hg is about 5 $\mu\text{g/l}$.

In exposure to elemental Hg vapor (but not mercuric Hg), Hg passes the placenta. Thus, there could be damage to the fetus, especially the fetal CNS. This potential risk has not been experimentally or clinically verified and can therefore not be quantified. Inorganic Hg may cause immunologic reactions. So it is a potential cause of allergic contact dermatitis. Immunologic mechanisms probably cause the glomerular kidney damage mentioned above.

Inorganic Hg probably causes no damage to DNA but may affect the spindle apparatus. This could disturb the distribution of chromosomes in cell division. There is no definite evidence of any such effects in man. The clinical implications of such a spindle effect are not known. There have been virtually no studies of the carcinogenic properties of inorganic Hg. Investigations of mutagenicity do not suggest any carcinogenic properties, however.

In Swedish. 258 references.

Key words: Mercury, inorganic and elemental, biotransformation, urine, toxicity, exposure, effect, response, nervous system, kidney.

LITTERATURFÖRTECKNING

1. Abdulla M, Arnesjö B, Ihse I. Methylation of inorganic mercury in experimental jejunal blind-loop. *Scand J Gastroent*, 8(1973), 565-567.
2. Afonso JF, de Alvarez RR. Effects of mercury on human gestation. *Am J Obstet Gynec*, 80(1960), 145-154.
3. Aitio A, Valkonen S, Kivistö H, Yrjähheikki E. Effect of occupational mercury exposure on plasma lysosomal hydrolases. *Int Arch Occup Envir Health*, 53(1983), 139-147.
4. Albers J W, Cavender G D, Levine S D, Langolf G D. Asymptomatic sensorimotor polyneuropathy in workers exposed to elemental mercury. *Neurology*, 32(1982), 1168-1174.
5. Alexander J, Thomasen Y, Aaseth I. Increased urinary excretion of selenium among workers exposed to elemental mercury vapor. *J Appl Tox*, 3(1983), 143-145.
6. Andersen O, Rønne M, Nordberg G F. Effects of inorganic metal salts on chromosome length in human lymphocytes. *Hereditas*, 98(1983), 65-70.
7. Angotzi G, Battistini H, Carboncini F, Cioni R, Desideri E, Paradiso C, Nuti D, Sartorelli E. Impairment of nervous system in workers exposed to inorganic mercury. *Toxicol Eur Res*, 3(1981), 275-80.
8. Arbetarskyddsstyrelsen. Bestämning av kvicksilverånga i luft. Metodserien. Metod nr 1031. Stockholm 1983.
9. Ashe W F, Largent E J, Dutra F R, Hubbard D M, Blackstone M. Behavior of mercury in the animal organism following inhalation. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, 7(1953), 19-43.
10. Baldi G, Vigliani E C, Zurlo N. Il mercurialismo cronico nei cappellifici. *Med Lav*, 44(1953), 160-199.

11. Barnes J L, McDowell E M, McNeil J S, Flamenbaum W, Trump B F. Studies on the pathophysiology of acute renal failure. IV. Protective effect of dithiothreitol following administration of mercuric chloride in the rat. *Virchows Arch B Cell Pathol*, 32(1980), 201-232.
12. Barnes J L, McDowell E M, McNeil J S, Flamenbaum W, Trump B. Studies on the pathophysiology of acute renal failure. V. Effect of chronic saline loading on the progression of proximal tubular injury and functional impairment following administration of mercuric chloride in the rat. *Virchows Arch B Cell Pathol*, 32(1980), 233-260.
13. Barr R D, Rees P H, Cordy P E, Kungu A, Woodger B A, Cameron H M. Nephrotic syndrome in adult africans in Nairobi. *Brit Med J*, 2(1972), 131-134.
14. Becker C G, Becker E L, Maher J F, Schreiner G E. Nephrotic syndrome after contact with mercury. *Arch Intern Med*, 110(1962), 178-186.
15. Bell Z G Jr, Lovejoy H G, Vizena T R. Mercury exposure evaluation and their correlation with urine mercury excretions. 3. Time-weighted average (TWA) mercury exposures and urine mercury levels. *J Occup Med*, 15(1973), 501-508.
16. Berlin, M. In Mercury contamination in man and his environment. Technical Report Series No 137, pp 169-177. International Atomic Energy Agency, Vienna 1972.
17. Berlin M. Mercury. In Nordberg G F (Ed), *Effects and Dose-response Relationships of Toxic Metals*, pp 235-245. Elsevier, Amsterdam 1976.
18. Berlin M. Mercury. In Friberg L, Nordberg G F and Vouk V B (Eds), *Handbook on the toxicology of metals*, pp 503-530. Elsevier, Amsterdam 1979.
19. Berlin M. Hälsoeffekter på grund av kvicksilveremission vid kolförbränning. Rapport från Institutionen för Hygien vid Lunds Universitet, Lund 1983.
20. Berlin M, Fazackerly J, Nordberg G. The uptake of mercury in the brains of mammals exposed to mercury vapour and to mercury salts. *Arch Environ Health*, 18(1969), 42-50.

21. Berlin M, Gibson S. Renal uptake, excretion and retention of mercury. I. A study in the rabbit during infusion of mercuric chloride. *Arch Environ Health*, 6(1963), 617-625.
22. Berlin M, Grant C A, Hellberg J, Hellström J, Schutz A. Neurotoxicity of methylmercury in squirrel monkeys. Cerebral cortical pathology, interference with scotopic vision, and changes in operant behavior. *Arch Environ Health*, 30(1975), 340-348.
23. Berlin M, Jerksell L G, von Ubisch H. Uptake and retention of mercury in the mouse brain. *Arch Environ Health*, 12(1966), 33-42.
24. Berlin M, Johansson L G. Mercury in mouse brain after inhalation of mercury vapour and after intravenous infection of mercury salt. *Nature*, 204(1964), 85-86.
25. Berlin M, Nordberg G, Serenius F. On the site and mechanism of mercury vapor resorption in the lung. A study in the guinea pig using mercuric nitrate Hg 203. *Arch Environ Health*, 18(1969), 42-50.
26. Berlin M, Ullberg S. Accumulation and retention of mercury in the mouse. I. An autoradiographic study after a single intravenous injection of mercuric chloride. *Arch Environ Health*, 6(1963), 589-601.
27. Berode M, Guillemin M P, Martin B, Balant L, Fawer R, Droz P O, Madeline P, Lob M. Evaluation of occupational exposure to metallic mercury and of its early renal effects. In Holmstedt B, Lauwerys R, Mercier M and Roberfroid M, (Eds), *Mechanisms in Toxicity and hazard evaluation*, pp 371-374. Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, Amsterdam 1980.
28. Birke G, Johnels A, Plantin L-O, Sjöstrand B, Skerfving S, Westermark T. Studies on humans exposed to methyl mercury through fish consumption, *Arch Environ Health* 25(1972), 77-91.
29. Bondy S C, Anderson C L, Harrington M E, Prasad K N. The effects of organic and inorganic lead and mercury on neurotransmitter high-affinity transport and release mechanisms. *Environ Res*, 19(1979), 102-111.

30. Brigatti L. Il contenuto in mercurio degli organi di soggetti senza e con precedente assorbimento mercuriale. *Med Lav*, 40(1949), 233-9.
31. Brun A, Abdulla M, Ihse I, Samuelsson B. Uptake and localization of mercury in the brain of rats after prolonged oral feeding with mercuric chloride. *Histochemistry*, 47(1976), 23-29.
32. Buchet J P, Roels H, Bernard A, Lauwerys R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. *J Occup Med*, 22(1980), 741-750.
33. Camerino D, Cassitto M G, Desideri E, Angotzi G. Behavior of some psychological parameters in a population of a Hg extraction plant. *Clin Tox*, 18(1981), 1299-1309.
34. Cameron J S, Trounce J R. Membranous glomerulonephritis and the nephrotic syndrome appearing during mersalyl therapy. *Guys Hosp Rep*, 114(1965), 101-7.
35. Carmona G. Implicaciones toxicologicas del mercurio en el mino. Centro de Asesoramiento Toxicologico, Hospital Central Valencea, Valencia, Venezuela (1982). Citat fran Berlin M. (1983).
36. Cassano G B, Viola P L, Ghetti B, Amaducci L. The distribution of inhaled mercury (Hg-203) vapors in the brain of rats and mice. *J Neuropath Exp Neurol*, 28(1969), 308-320.
37. Cember H, Gallagher P, Faulkner A. Distribution of mercury among blood fractions and serum proteins. *Am Ind Hyg Ass J*, 29(1968), 233-237.
38. Chen R W, Whanger P D, Fang S C. Diversion of mercury binding in rat tissues by selenium: A possible mechanism of protection. *Pharmacol Res Commun*, 6(1974), 571-579.
39. Cherian M G, Hursh J B, Clarkson T. Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapour. *Arch Environ Hlth*, 33(1978), 109-14.

40. Cherian M G, Clarkson T W. Biochemical changes in rat kidney on exposure to elemental mercury vapor: Effect on biosynthesis of metallothionein. *Chem Biol Interact*, 12(1976), 109-120.
41. Clarkson T W, Gatzky J, Dalton C. Studies on the equilibration of mercury vapor with blood, 64 pp. UR-582, Divison of Radiation Chemistry and Toxicology, University of Rochester Atomic Energy Project, Rochester, N Y, 1961.
42. Clarkson T W, Magos L, Greenwood M R. The transport of elemental mercury into foetal tissues. *Biol Neonat (Basel)*, 21(1972), 239.
43. Clarkson T W, Rothstein A. The excretion of volatile mercury by rats injected with mercuric salts. *Health Phys*, 10(1964), 1115-1121.
44. Clarkson T W, Shapiro R E. The absorption of mercury from food, its significance and new methods of removing mercury form the body. *Proc Royal Soc Canad, Symp Feb 15 to 16, 1971 (Mercury in man's Environment)*, pp 124-130.
45. Clennar G, Lederer H. Mercurial diuretics and nephrosis. *Br Med J*, (1958), 1544.
- 45a. Cragle D L, Hollis D R, Quatters J R, Tankersley W G, Fry S A. A mortality study of men exposed to elemental mercury. *J Occup Med* 26(1984), 817-821.
46. Cronin E. Mercury. In *Contact Dermatitis*, pp 681-692. Churchill Livingstone, 1980.
47. Cross J D, Dale I M, Goolward L, Lenihan J M A, Smith H. Methyl mercury in blood of dentists. *Lancet*, II(1978), 312-313.
48. Danziger S J, Possik P A. Metallic mercury exposure in scientific glassware manufacturing plants. *J Occup Med*, 15(1973), 15-200.
49. Davis L E, Wands J R, Weiss S S, Price D L, Girling E F. Central nervous system intoxication form mercurous chloride laxatives. Quantitative, histochemical and ultrastructural studies. *Arch Neurol*, 30(1974), 428-431.

50. Dierickx P J. Urinary gamma-glutamyl transferase as a specific marker for mercury after heavy metal treatment of rats. *Toxicol Lett*, 6(1980), 235-238.
51. Donat L. Elimination de mercure par les voies lacrymales. *Epiphora mercuriel*. *Bull Méd*, 16(1902), 419-420.
52. Dunn J D. Interaction of ethanol and mercury. Report Iss UR-3490-1575, Division of Toxicology, Department of Radiation Biology and Biophysics, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York 1978.
53. Edwards T, McBride B C. Biosynthesis and degradation of methylmercury in human faeces. *Nature*, 253(1975), 462-464.
54. Eichhorn G L, Clark P. The reaction of mercury (II) with nucleosides. *J Amer Chem Soc*, 85(1963), 4020-4024.
55. Eide I, Syversen T L M. Relationship between catalase activity and uptake of elemental mercury by rat brain. *Toxicol Lett*, 18(1983), 70.
56. Einarsson K, Hellström K, Schütz A, Skerfving S. Intrabronchial aspiration of metallic mercury. *Acta Med Scand*, 195(1974), 527-531.
57. Eybl V, Sýkora J, Mertl F. Einfluss von Natriumselenit, Natriumtellurit und Natriumsulfit auf Retention und Verteilung von Quecksilber bei Mäusen. *Arch Toxikol*, 25(1969), 296-305.
58. Farvar M A, Cember H. Difference between in vitro and in vivo distribution of mercury in blood proteins. *JOM*, 11(1969), 11-15.
59. Fawer R, de Ribaupierre Y, Lob M. Évaluation de tremblement chez des ouvriers exposés au mercure métallique: résultats préliminaires. *Arch Mal Prof*, 40(1979), 1016-1019.
60. Fawer R F, de Ribaupierre Y, Guillemin M O, Berode M, Lob M. Measurement of hand tremor induced by industrial exposure to metallic mercury. *Brit J Industr Med*, 40(1983), 204-208.

61. Feuerman E J. Recurrent contact dermatitis caused by mercury in amalgam dental fillings. *Int J Dermatol*, 14(1975), 657-60.
62. Fitzhugh O G, Nelson A A, Laug E P, Kunze F M. Chronic oral toxicities of mercuriphenyl and mercuric salt. *Ind Hyg Occup Med*, 2(1950), 433-442.
63. Foa V, Caimi L, Amante L, Antonini C, Gattinoni, Tettamanti G, Lombardo A, Giuliani A. Patterns of some lysosomal enzymes in the plasma and of proteins in urine of workers exposed to inorganic mercury. *Int Arch Occup Environ Health*, 37(1976), 115-24.
64. Forzi M, Cassitto M G, Bulgheroni C, Foa V. Psychological measures in workers occupationally exposed to mercury vapours: A validation study. In Horvath M (Ed), *Adverse Effects of Environmental Chemical Psychotropic Drugs*, Vol 2, pp 165-171. Elsevier, Amsterdam 1976.
65. Fregert S. *Manual of Contact Dermatitis* p 33. Munksgaard, København 1981.
66. Fregert S, Hjort N. Increasing incidence of mercury sensitivity. The possible role of organic mercury compounds. *Contact Derm Newslett*, 55(1969), 88.
67. Friberg L. Studies on the accumulation, metabolism and excretion of inorganic mercury (Hg^{203}) after prolonged subcutaneous administration to rats. *Acta Pharmacol*, 12(1956), 411-427.
68. Friberg L, Hammarström S, Nyström A. Kidney injury after chronic exposure to inorganic mercury. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, 8 (1953) 149.
69. Friberg L, Nordberg G F. Inorganic mercury - Relation between exposure and effects. In Friberg L and Vostal J (Eds), *Mercury in the Environment*, CRC Press, Cleveland 1972.
70. Friberg L, Skog E, Wahlberg J E. Resorption of mercuric chloride and methyl mercury dicyandiamide in guinea-pigs through normal skin, and through skin pretreated with acetone, alkylarylsulphonate and soap. *Acta Dermatovenerol*, 41(1961), 40-52.

71. Friberg L, Vostal J (Eds). Mercury in the Environment. An Epidemiological and Toxicological Appraisal of Risks, CRC Press, Cleveland 1972.
72. Frykholm K O. Mercury form dental amalgam: Its toxic and allergic effects. *Acta Odontol Scand*, 15(1957), 17-20, 61-70, 103-108.
73. Fukuda K. Metallic mercury induced tremor in rabbits and mercury content of the central nervous system. *Br J Ind Med*, 28(1971), 308-11.
74. Gale, T F. The embryotoxic response produced by inorganic mercury in different strains of hamsters. *Environ Res*, 24(1981), 152-161.
75. Gambini G. Correlazione fra concentrazioni di vapori di mercurio inorganico nell'aria, idrargiriuria e sintomi de mercurialismo cronico in un impianto cloro-soda con celle elettrolitiche a catodo di mercurio. *Med Lav*, 69(1978), 379-392.
76. Garnier R, Fuster J M, Conso F, Dautzenberg B, Sors C, Fournier E. Intoxication aiguë par inhalation de vapeurs de mercure. *Toxicol Eur Res*, 3(1981), 77-86.
77. Geller S A. Subacute and chronic tissue reaction to metallic mercury: Two cases and a review of the literature. *Mt Sinai J Med*, 43(1976), 534-541.
78. Glatzel W, Tietze K, Grimm I, Ponsold W, Roschig M. Tierexperimentelle und klinische Beobachtungen zur Intoxikation durch metallisches Quecksilber. *Z Ges Inn Med*, 35(1980), 267-269.
79. Glomski C A, Brody H. Distribution and concentration of mercury in autopsy specimens of human brain. *Nature*, 232(1971), 200-201.
80. Goldstein N P, McCall J T, Dyck P J. Metal neuropathy. In Dyck J P, Thomas P K and Lambert E H (Eds), *Peripheral neuropathy*, Vol II, pp 1227-1262. WB Saunders, Philadelphia 1975.
81. Goldwater L J. Mercury. A history of quicksilver. York Press, Baltimore 1972.
82. Goldwater L J, Jacobs M B, Ladd A C. Absorption and excretion of mercury in man. I. Relationship of mercury in blood and urine. *Arch Environ Hlth*, 5(1962), 537-541.

83. Gompertz, D. Review paper. Biological monitoring of workers exposed to mercury vapour. *J Soc Occup Med*, 32(1982), 141-145.
84. Gosselin R E, Hodge H C, Smith R P, Gleason M N. *Clinical Toxicology of Commercial Products*, 4th Ed, pp 223. Williams and Wilkins, Baltimore 1976.
85. Gritzka T L, Trump B F. Renal tubular lesions caused by mercuric chloride. *Am J Path*, 52(1968), 1225-77.
86. Gruenwedel D W, Davidson N. Complexing and denaturation of DNA by methyl-mercuric hydroxide. *J Mol Biol*, 21(1966), 129-44.
87. Halbach S, Clarkson T W. Enzymatic oxidation of mercury vapors by erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*, 523(1978), 522-31.
88. Hansen J C, Kristensen P. Organ clearance of $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ and $^{203}\text{HgCl}$ administered separately and simultaneously to mice. *Toxicology*, 15(1979), 1-17.
89. Hansen J C, Kristensen P, Al-Masri S N. Mercury/selenium interaction: A comparative study on pigs. *Nord Vet Med*, 33(1981), 57-64.
90. Hansen J C, Kristensen P, Westergaard I. Influence of selenium on mercury distribution in mice after exposure to low dose Hg^0 vapours. *J Appl Tox*, 1(1981) 149-153.
91. Heintze U, Edwardsson S, Dérand T, Birkhed D. Methylation of mercury from dental amalgam and mercuric chloride by oral streptococci in vitro. *Scand J Dent Res*, 91(1983), 150-152.
92. Hernberg S, Häsänen E. Relationship of inorganic mercury in blood and urine. *Work-Environ Hlth*, 8(1971), 39-41.
93. Hilton P J, Jones N F, Tighe J R. Nephrotic syndrome with heart disease: A reappraisal. *Brit Med J*, III(1968), 584-586
94. Hubermont G, Buchet J P, Roels H, Lauwerys R. Placental transfer of lead, mercury and cadmium in women living in a rural area. Importance of drinking water in lead exposure. *Int Arch Occup Environ Hlth*, 41(1978), 117-124.

95. Hunter D, Warren C, Roberts J M. Glomerular changes in the kidneys of rabbits and monkeys induced by uranium nitrate, mercuric chloride and potassium biochromate. *Am J Pathol*, 8(1932), 109-111.
96. Hursh J B, Clarkson T W, Cherian, M G, Vostal J V, Mallie R V. Clearance of mercury (197-Hg, 203 Hg) vapor inhaled by human subjects. *Arch Environ Health*, 31(1976), 302-309.
97. Husband P, McKellar W J D. Infantile renal tubular acidosis due to mercury poisoning. *Arch Dis Child*, 45(1970), 264-268.
98. Hänninen H. Behavioral methods in the assessment of early impairments in central nervous function. In Aitio A, Riihimäki V, Vainio H (Eds), *Biological monitoring and surveillance of workers exposed to chemicals*. Hemisphere Publishing Co, Washington DC 1983.
99. Imura N, Naganuma A. Interaction of inorganic mercury and selenite in rabbit blood after intravenous administration. *J Pharm Dyn*, 1(1978), 67-73.
100. Ishihara N, Urushiyama K, Suzuki T. Inorganic and organic mercury in blood, urine and hair in low level mercury vapour exposure. *Int Arch Occup Environ Hlth*, 40(1977), 249-253.
101. Iyer K, Goodgold J, Eberstein A, Berg P. Mercury poisoning in a dentist. *Arch Neurol*, 33(1976), 788-790.
102. Johnson S L, Pond W G. Inorganic vs organic mercury toxicity in growing rats: Protection by dietary Se but not Zn. *Nutr Rep Int*, 9(1974), 135-47.
103. Jonsson E, Nilsson T, Skerfving S, Svensson P-G. Consumption of fish and exposure to methylmercury through fish in Swedish males. *Vår föda*, 24(1972), 59-70.
104. Joselow M M, Ruiz R, Goldwater L J. Absorption and excretion of mercury in man. XIV. Salivary excretion of mercury and its relationship to blood and urine mercury. *Arch Environ Health*, 17(1968), 35-38.

105. Juang M S. An electrophysiological study of the action of methylmercuric chloride and mercuric chloride on the sciatic nerve-sartorius muscle preparation of the frog. *Toxicol Appl Pharmacol*, 37(1976), 339-348.
106. Kark R A P. Clinical and neurochemical aspects of inorganic mercury intoxication. *Handbook Clin Neurol*, 36(1979), 147-197.
107. Kark R A P, Poskanzer D C, Bullock J D, Boylen G. Mercury poisoning and its treatment with N-acetyl-DL-penicillamine. *N Eng J Med*, 285(1971), 10-16.
108. Kazantzis G. Role of cobalt, iron, lead, manganese, mercury, platinum, selenium, and titanium in carcinogenesis. *Envir Hlth Perspect*, 40(1981), 143-161.
109. Kazantzis G, Schiller K F R, Asscher A W, Drew R G. Albuminuria and the nephrotic syndrome following exposure to mercury and its compounds. *Quart J Med*, 31(1962), 403-18.
110. Khayat A I, Shaik Z A. Dose-effect relationships between ethyl alcohol pretreatment and retention and tissue distribution of mercury vapor in rats. *J Pharm Exp Ther*, 223(1982), 649-653.
111. Kibukamusoke J W, Davies D R, Hutt M S R. Membranous nephropathy due to skin lightening cream. *Br Med J*, 1(1974), 646-647.
112. Kishi R, Hashimoto K, Shimizu S, Kobayashi M. Behavioral changes and mercury concentration in tissues of rats exposed to mercury vapor. *Toxicol Appl Pharmacol*, 46(1978), 555-566.
113. Kiwimäe A, Swensson A, Ulfvarson U, Westöö G. Methylmercury compounds in eggs from hens after oral administration of mercury compounds. *Agr Food Chem*, 17(1969), 1014-1016.
114. Klaassen C D. Biliary excretion of mercury compounds. *Toxicol Appl Pharmacol*, 33(1975), 356-365.
115. Komsta-Szumaska E, Chmielnicka J. Binding of mercury and selenium in subcellular fractions of rat liver and kidneys following separate and joint administration. *Arch Toxicol*, 38(1977), 217-228.

116. Komsta-Szumaska E, Chmielnicka J, Piotrowski J K. The influence of selenium on binding of inorganic mercury by metallothionein in the kidney and liver of the rat. *Biochem Pharmacol*, 25(1976), 2539-2540.
117. Kosta L, Byrne A R, Zelenko V. Correlation between selenium and mercury in man following exposure to inorganic mercury. *Nature*, 254(1975), 238-239.
118. Kostial K, Kello D, Jugo S, Rabar I, Maljković T. Influence of age on metal metabolism and toxicity. *Environ Health Perspect*, 25(1978), 81-6.
119. Kostial K, Landeka M. The action of mercury ions on the release of acetylcholine from presynaptic nerve endings. *Experientia*, 31(1975), 834-835.
120. Kristensen P, Hansen J P. Urinary and fecal excretion of selenium ($\text{Na}_2^{75}\text{SeO}_3$) and mercury ($^{203}\text{HgCl}$) administered separately and simultaneously to mice. *Toxicology*, 16(1980), 39-47.
121. Kröncke A, Ott, K, Petschelt A, Schaller K-H, Szécsi M, Valentin H. Über die Quecksilberkonzentrationen in Blut und Urin von Personen mit und ohne Amalgamfüllungen. *Dtsch Zahnärztl Z*, 35(1980), 803-808.
122. Langolf G D, Chaffin D B, Henderson R, Whittle H P. Evaluation of workers exposed to elemental mercury using quantitative tests of tremor and neuromuscular functions. *Am Ind Hyg Assoc*, 39(1978), 976-984.
123. Lauwerys R, Buchet J P. Occupational exposure to mercury vapor and biological action. *Arch Environ Health*, 27(1973), 65-68.
124. Lauwerys R, Roels H, Buchet J P, Bernard A. Non-job related increased urinary excretion of mercury. *Int Arch Occup Environ Hlth*, 39(1977), 33-36.
125. Lauwerys R, Bernard A, Roels H, Buchet J P, Gennart J P, Mahieu P, Foidart J M. Anti-laminin antibodies in workers exposed to mercury vapour. *Toxicol Lett*, 17(1983), 113-116.
126. Lee I P, Dixon R L. Effects of mercury on spermatogenesis studied by velocity sedimentation cell separation and serial mating. *J Pharmacol Exp Ther*, 194(1975), 171-179.

127. Léonard A, Jacquet P, Lauwerys R R. Mutagenicity and teratogenicity of mercury compounds. *Mut Res* 114(1983), 1-18.
128. Levine S P, Cavender G D. Early detection of subclinical mercury neuropathy. *Acta Neurol Scand*, 60, Suppl 73(1979), 257.
129. Levine S P, Cavender G D, Langolf G D, Albers I W. Elemental mercury exposure: peripheral neurotoxicity. *Brit J Ind Med*, 39(1982), 136-139.
130. Lie A, Gundersen N. Kvicksölv i urin. Hvor mye betyr tannstatus og fiskekonsum? YHI Publikasjon H D 874/82, Oslo 1982.
131. Lie A, Gundersen N, Korsgaard K J. Mercury in urine - sex, age and geographic differences in a reference population. *Scand J Work Environ Hlth*, 8(1982), 129-133.
132. Lightwood R, Butler N. Decline in primary infantile renal acidosis: aetiological implications. *Br Med J*, 1(1963), 855-857.
133. Lindqvist K J, Makene W J, Shaba J K, Nantulya V. Immunofluorescence and electron microscopic studies of kidney biopsies from patients with nephrotic syndrome, possibly induced by skin lightening cream containing mercury. *East Afr Med J*, 51(1974), 168-9.
134. Lindstedt G, Gottberg I, Holmgren B, Jonsson T, Karlsson G. Individual mercury exposure of chloralkali workers and its relation to blood and urinary mercury levels. *Scand J Work Environ Health*, 5(1979), 59-69.
135. Lindstedt G, Skerfving S. Methods of analysis. In Friberg L and Vostal, J (Eds), *Mercury in the Environment*, pp 3-14. CRC Press, Cleveland 1972.
136. Lomholt S. Quecksilber. Theoretisches, chemisches und experimentelles. In Jadassohn J (Ed), *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Vol 18, p 1. Springer Verlag, Berlin 1928.
137. Lovejoy H B, Bell Z G Jr, Vizena T R. Mercury exposure evaluations and their correlation with urine mercury excretions. *J Occup Med*, 15(1974), 590-591.

138. Lundgren K-D, Swensson Å, Ulfvarson U. Studies in humans on the distribution of mercury in blood and the excretion in urine after exposure to different mercury compounds. *Scand J Clin Lab Invest*, 20(1967), 164-167.
139. Mabilie V, Roels H, Jacquet P, Leonard A, Lauwerys R. Cytogenetic examination of leucocytes of workers exposed to mercury vapour. *Int Arch Occup Environ Hlth*, 53(1984), 257-260.
140. Magos L. Uptake of mercury by the brain. *Br J Ind Med*, 25(1968), 315-318.
141. Magos L, Butler W H. Cumulative effects of methylmercury dicyandiamide given orally to rats. *Fd Cosmet Toxicol*, 10(1972), 513-17.
142. Magos L, Tuffrey A A, Clarkson T W. Volatilization of mercury by bacteria *Brit J Ind Med*, 21(1964), 294-298.
143. Magos L, Halbach S, Clarkson T W. Role of catalase in the oxidation of mercury vapor. *Biochem Pharmacol*, 27(1978), 1373-1377.
144. Magos L, Sugata Y, Clarkson T W. Effects of 3-amino-1,2,4-triazole on mercury uptake by *in vitro* human blood samples and by whole rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 28(1974), 367-373.
145. Manalis R S, Cooper G P. Evoked transmitter release increased by inorganic mercury at frog neuromuscular junction. *Nature*, 257(1975), 690-691.
146. Mandema E, Arends A, van Zeijst J, Vermeer G, van der Hem G K, van der Slikke L B. Mercury and the kidney. *Lancet*, I(1963), 1266.
147. Mattiussi R, Armeli G, Bareggi V. Statistical study of the correlation between mercury exposure (TWA) and urinary mercury concentrations in chloralkali workers. *Am J Ind Med*, 3(1982), 335-339.
148. McAnulty P A, Tesh J M, Pritchard A L, Wilby O K, Tesh S A. Effects of mercury on foetal development. *Teratology*, 25(1982), 26 A.
149. McNeil N I, Issler H C, Oliver R E, Wrong O M. Domestic metallic mercury poisoning. *Lancet* I(1984), 269-71.

150. Mengel H, Karlog O. Studies on the interaction and distribution of selenite, mercuric, methoxyethyl mercuric and methyl mercuric chloride in rats. II. analysis of the soluble proteins and the precipitates of liver and kidney homogenates. *Acta Pharmacol Toxicol*, 46(1980), 25-31.
151. Miettinen J K. Absorption and elimination of dietary mercury (Hg^{2+}) and methylmercury in man. In Miller M W and Clarkson T W (Eds), *Mercury, Mercurials and Mercaptans*, pp 233-243. Charles C Thomas, Springfield, III, 1973.
152. Miller J M, Chaffin D B, Smith R. Subclinical psychomotor and neuromuscular changes in workers exposed to inorganic mercury. *Am Ind Hyg Ass J*, 36(1975), 725-733.
153. Milne J, Christophers A, de Silva P. Acute mercurial pneumonitis. *Br J Ind Med*, 27(1970), 334-338.
154. Mitani K, Nakata T, Ose Y. Environmental hygienic studies on mercury compounds. V. Accumulating sites of inorganic mercury compounds in human placenta. (Original på japanska, engelsk sammanfattning). *J Hyg Chem*, 24(1978), 102-106.
155. Miyama Y, Murakami M, Suzuki T, Katsunuma H. Retention of mercury in the brain of rabbit after intravenous or subcutaneous injection of sublimate. *Ind Health*, 6(1968), 107-115.
156. Mottet N K, Body R L. Mercury burden of human autopsy organs and tissues. *Arch Environ Health*, 29(1974), 18-24.
157. Müller W, Reinhold R, Holzapfel G, Seidel H. Veränderungen einiger Serumenzyme bei Arbeitern mit Unterschiedlicher Hg - Exposition in einer Thermometerfabrik. *Z Ges Hyg*, 17(1971), 834-836.
158. Müller H, Schubert H, Verbeek W. Zur Klärung der Abhängigkeit der Hg-Konzentration in Urin und Blut von der Hg-Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed*, 15(1980), 64-67.

159. Muraoka Y, Itoh F. Sex difference of mercuric chloride induced renal tubular necrosis in rats. *J Toxicol Sci*, 5(1980), 203-214.
160. Naganuma A, Imura N. Bis(methylmercuric)selenide as a reaction product from methylmercury and selenite in rabbit blood. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 27(1980), 163-173.
161. Nakaaki K, Fukabori S, Tada O. An experimental study on inorganic mercury vapour exposure. (Original på japanska, engelsk sammanfattning). *J Sci Labour*, 51(1975), 705-716.
162. Nakaaki K, Fukabori S, Tada O. On the evaluation of mercury exposure. *J Sci Labour*, 54 Pt II (1978), 1-17.
163. Nakada S, Nomoto A, Imura N. Effect of methylmercury and inorganic mercury on protein synthesis in mammalian cells. *Ecotoxicol Environ Safety*, 4(1980), 184-190.
164. Nielsen-Kudsk F. The influence of ethyl alcohol on the absorption of mercury vapour from the lungs in man. *Acta Pharmacol Toxicol*, 23(1965), 263-274.
165. Nielsen-Kudsk F. Factors influencing the in vitro uptake of mercury vapour in blood. *Acta Pharmacol*, 27(1969), 161-172.
166. Nordberg G F. Renal effects of mercury- and cadmium-metallothionein. In Kägi J H R and Nordberg M (Eds), *Metallothionein*, pp 347-350. Birkhäuser Verlag, Basel 1979.
167. Nordberg G, Serenius F. Distribution of inorganic mercury in the guinea-pig brain. *Acta Pharmacol Toxicol*, 27(1969), 269-283.
168. Nordberg G, Skerfving S. Metabolism. In Friberg L and Vostal J (Eds), *Mercury in the Environment*, pp 29-91. CRC Press, Cleveland 1972.
169. North American Contact Dermatitis Group. Epidemiology of contact dermatitis in North America: 1972. *Arch Dermatol*, 108(1973), 537-540.

170. Nygaard S P, Hansen J C. Mercury-selenium interaction at concentrations of selenium and of mercury vapor as prevalent in nature. *Bull Environ Contam Tox*, 20(1978), 20-23.
171. Ohlson C-G, Hogstedt C. Parkinson's disease and occupational exposure to organic solvents, agricultural chemicals and mercury - A case referent study. *Scand J Work Environ Hlth*, 7(1981), 252-256.
172. Pan S-K, Imura N, Yamamura Y, Yoshida M, Suzuki T. Urinary methylmercury excretion in persons exposed to elemental mercury vapor. *Tohoku J Exp Med*, 130(1980), 91-95.
173. Parizek J, Benes I, Babicky A, Benes J. Die Schutzwirkung der Spurmengen von Natriumselenit bei der Vergiftung mit Verbindungen des Kadmiums und zweiwertigen Quecksilber. *Cs Fysiol*, 16(1967), 41-2.
174. Parizek J, Ostadalova I, Kalouskova J, Babicky A, Pavlik L, Bibr B. Effect of mercuric compounds on the maternal transmission of selenium in the pregnant and lactating rat. *J Reprod Fert*, 25(1971), 157-170.
175. Perrin P A. De l'influence des vapeurs de mercure sur la secretion lactee. *Zbl Biochem Biophys*, 13 (1911) 31.
176. Pezerovic D Z, Narancsik P, Gamulin S. Effects of mercury biochloride on mouse kidney polyribosome structure and function. *Arch Toxicol*, 48(1981), 167-172.
177. Piikivi L, Hänninen H, Martelin T, Mantere P. Psychological performance and long-term exposure to mercury vapors. *Scand J Work Environ Hlth*, 10(1984), 35-41.
178. Piotrowski J K, Trojanowska B, Mogilnicka E M. Excretion kinetics and variability of urinary mercury in workers exposed to mercury vapour. *Int Arch Occup Environ Health*, 35(1975), 245-256.
179. Piotrowski J K, Trojanowska B, Wisniewska-Knypl J M, Bolanowska W. Mercury binding in the kidney and liver of rats repeatedly exposed to mercuric chloride: Induction of metallothionein by mercury and cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol*, 27(1974), 11-19.

180. Popescu H I, Negru L. Occupational exposure to mercury inducing chromosome aberrations. Proc 2nd Int Symposium of Medichem: Chromosome Aberrations by Industrial Chemicals and Vinyl Chloride Toxicity, Milan, Carlo Erba Foundation, 28-29 Oct, 1974.
181. Rahola T, Hattula T, Korolainen A, Miettinen J K. Elimination of free and protein-bound ionic mercury ($^{203}\text{Hg}^{2+}$) in man. Ann Clin Res, 5(1973), 214-219.
182. Ramel C. Genetic effects. In Friberg L and Vostal J (Eds), Mercury in the Environment, pp 169-182. CRC Press, Cleveland 1972.
183. Roels H, Lauwerys R, Buchet J P, Bernard A, Barthels A, Oversteyns M, Gaussin J. Comparison of renal function and psychomotor performance in workers exposed to elemental mercury. Int Arch Occup Environ Health, 50(1982), 77-93.
184. Richardson R J, Wilder A C, Murphy S D. Uptake of mercury and mercury-amino acid complexes by rat renal cortex slices. Proc Soc Exp Biol Med, 150(1975), 303-307.
185. Richter E D, Peled N, Luria M. Mercury exposure and effects at a thermometer factory. Scand J Work Environ Health, 8, Suppl 1 (1982), 161-166.
186. Rossi L S, Clemente G F, Santaroni G. Mercury and selenium distribution in a defined area and in its population. Arch Environ Health, 31(1976), 160-165.
187. Rothstein A, Hayes A L. The metabolism of mercury in the rat studied by isotope technique. J Pharmacol Exp Ther, 130(1960), 166-176.
188. Rouskova V, Styblova V. Die Lichtreizantwort im EEG bei Arbeitern die Quecksilberdämpfen ausgesetzt sind. Proc 2nd Industrial and Environmental Neurology Congress, pp 377-381, 1976.
189. Rowland I R, Grasso P, Davies M J. The methylation of mercuric chloride by human intestinal bacteria. Experientia, 31(1975), 1064-1065.
190. Sapin C, Druet E, Druet P. Induction of antiglomerular basement membrane antibodies in the brown Norway rat by mercuric chloride. Clin Exp Immunol, 28(1977), 173-179.

191. Schaller K H, Gonzales J, Thürauf J, Schiele R. Früherkennung von Nierenschäden bei beruflich gegenüber Blei, Quecksilber und Cadmium exponierten Personen. Zbl Bakt Hyg, I Abt Orig B, 171(1980), 320-335.
192. Schiele R, Schaller K H, Grobe T. Untersuchungen an beruflich Quecksilber - exponierten Personen. Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed, 14(1979), 226-9.
193. Schuckmann F. Study of preclinical changes in workers exposed to inorganic mercury in chloralkali plants. Int Arch Occup Environ Health, 44(1979), 193-200.
194. Schuckmann F. Der Einfluss von anorganischem Quecksilber auf das Kurzzeitgedächtnis der Arbeiter in einer modernen Chloralkalielektrolysefabrik. Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed, 16(1981), 165-167.
195. Sexton J D, Smith J C, Powell K E, Liddle J, Smrek A, Clarkson T W. A nonoccupational outbreak of inorganic mercury vapor poisoning. Arch Environ Health, 33(1978), 186-191
196. Shapiro I, Cornblath D R, Sumner A J, Uzzell B, Spitz L K, Ship II, Bloch P. Neurophysiological and neuropsychological functions in mercury-exposed dentists. Lancet, I(1982), 1147-1150.
197. Shull R M, Stowe C M, Osborne C A, O'Leary T P, Vernier R L, Hammer R F. Membranous glomerulonephropathy and nephrotic syndrome associated with iatrogenic metallic mercury poisoning in a cat. Vet Hum Toxicol, 23(1981), 1-5.
198. Silberberg I. Studies by electron microscopy of epidermis after topical application of mercuric chloride. J Invest Dermatol, 56(1971), 147-160.
199. Skerfving S. Interaction between selenium and methylmercury. Environ Health Perspect, 25(1978), 57-65.
200. Skerfving S. "Normal" concentrations of mercury in human tissue and urine. In Friberg L och Vostal J (Eds), Mercury in the Environment, pp 109-112. CRC Press, Cleveland 1972.
201. Skerfving S. Methylmercury exposure, mercury levels in blood and hair, and health status in Swedes consuming contaminated fish. Toxicology, 2(1974), 3-23.

202. Skerfving S. Mercury. In Aitio A, Riihimäki V and Vainio H (Eds), *Biological Monitoring and Surveillance of workers Exposed to Chemicals*, pp 29-39. Hemisphere Publishing Corporation, Washington DC 1983.
203. Skerfving S, Hansson K, Mangs C, Lindsten J, Ryman N. Methyl mercury induced chromosome damage in man. *Environ Res*, 7(1974), 83-98.
204. Skerfving S, Vostal J. Symptoms and signs of intoxication. In Friberg L and Vostal J (Eds), *Mercury in the Environment*, pp 93-108. CRC Press, Cleveland 1972.
205. Smith P J, Langolf G D. The use of Sternberg's memory-scanning paradigm in assessing effects of chemical exposure. *Human Factors*, 23(1981), 701-8.
206. Smith P J, Langolf G D, Goldberg J. Effects of occupational exposure to elemental mercury on short term memory. *Br J Ind Med*, 40(1983), 413-419.
207. Smith R G, Vorwald A J, Patil L S, Mooney T F. Effects of exposure to mercury in the manufacture of chlorine. *Am Ind Hyg Ass J*, 31(1970), 687-700.
208. Sollmann T, Schreiber N E. Chemical studies of acute poisoning from mercury bichloride. *Arch Intern Med*, 57(1936), 46-62.
209. Spreng M. Allergie und Zahnmedizin. In Findelsen D G R, Kleinsorge H, Letterer E, Rot G A, Schubert R, Sylla A (Eds), *Allergi und Asthmaforschung*. JA Barth, Leipzig 1959.
210. Stewart W K, Guirgis H A, Sanderson J, Taylor W. Urinary mercury excretion and proteinuria in pathology laboratory staff. *Brit J Ind Med*, 34(1977), 26-31.
211. Stonard M D, Chater B V, Duffield D P, Nevitt A L, O'Sullivan I J, Steel G T. An evaluation of renal function in workers occupationally exposed to mercury vapour. *Int Arch Occup Environ Health*, 52(1983), 177-189.
212. Stopford W, Bundy S D, Goldwater L J, Bittikofer J A. Microenvironmental exposure to mercury vapor. *Am Ind Hyg Ass J*, 39(1978), 379-384.

213. Strassburg M, Schübel F. Generalisierte allergische Reaktion durch Silber-amalgamfüllungen. *Dtsch Zahnärztl Z*, 22(1967), 3-9.
214. Strunge P. Nephrotic syndrome caused by a seed disinfectant. *J Occup Med*, 12(1970), 178-179.
215. Sumari P, Partanen T, Hietala S, Heinonen O P. Blood and hair mercury content in fish consumers. A preliminary report. *Work Environ Health*, 9(1972), 61-65.
216. Suzuki T, Honda K. Urinary mercury excretion and body weight on workers exposed to mercury vapour. *Int Arch Occup Environ Health*, 35(1975), 145-154.
217. Suzuki T, Miyama T, Katsunuma H. Mercury in the plasma after subcutaneous injection of sublimate and of mercuric nitrate in rat. *Ind Health*, 5 (1967), 290-292.
218. Suzuki T, Miyama T, Katsunuma H. Mercury contents in the red cells, plasma, urine and hair from workers exposed to mercury vapour. *Ind Health*, 8(1970) 39-47.
219. Suzuki T, Miyama T, Nishii S, Katsunuma H. From a ten-year observation of workers exposed to mercury vapour. *Ind Health*, 6(1968), 93-106.
220. Suzuki T, Takemoto T, Shishido S, Kani K. Mercury in human amniotic fluid. *Scand J Work Environ Health*, 3(1977), 32-35.
221. Swedish Expert Group. Methyl Mercury in Fish. A Toxicological-Epidemiological Appraisal of Risks. *Nord Hyg Tidskr, Suppl* 4(1971), 1-364.
222. Takahata N, Hayashi H, Watanabe B, Anso T. Accumulation of mercury in the brains of two autopsy cases with chronic inorganic mercury poisoning. *Folia Psychiat Neurolog Jap*, 24(1970), 59-69.
223. Tamir M, Bornstein B, Behar M, Chwat M. Mercury poisoning from an unsuspected source. *Br J Ind Med*, 21(1964), 299-303.
224. Task Group on Metal Accumulation. *Environ Physiol Biochem*, 3(1973), 65-107.

225. Task Group on Metal Toxicity. In Nordberg, G F (Ed), *Effects and Dose-response Relationships for Toxic Metals*. Elsevier, Amsterdam 1976.
226. Taugner R, Win'el K, Iravani J. Zur Lokalisation der Sublimatanreicherung in der Rattenniere. *Virchows Arch Path Anat*, 340(1966), 369-383.
227. Teisinger, Fiserova-Bergerova V. Pulmonary retention and excretion of mercury vapours in man. *Ind Med Surg*, 34(1965), 580.
228. Tejning S, Vesterberg R, Öhman, Övrum P. Toxicity risks from exposure to mercury and chlorine in the manufacture of chloralkali. *Proc Int Congr Occup Health*, pp 252-254. Helsinki 1958.
229. Trachtenberg I M. The chronic action of mercury on the organism, current aspects of the problem of micromercurialism and its prophylaxis. *Zdorov'ja*, Kiev 1969. (På ryska, översättning tillgänglig på Environmental Protection Agency, USA).
230. Triebig G, Schaller K-H, Valentin H. Untersuchungen zur Neurotoxizität von Arbeitsstoffen. I. Messung der motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit bei beruflich Quecksilber-belasteten Personen. *Int Arch Occup Environ Health*, 48(1981), 119-129.
231. Triebig G, Shaller K-H. Neurotoxic effects in mercury-exposed workers. *Neuro-behav Tox Teratol*, 4(1982), 717-720.
232. Ulfvarson U. Distribution and excretion of some mercury compounds after long term exposure. *Int Arch Gewerbepath Gewerbehyg*, 19(1962), 412-422.
233. Ulfvarson U. Transportation of mercury in animals. *Studia Laboris et Salutis*, 6(1970), 1-63.
234. Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C, Groetenbriel C, Haustermans R, Lecomte A, Roossels D. Genetic damage induced by occupationally low mercury exposure. *Environ Res*, 12(1976), 303-316.
235. Verschaeve L, Tassignon J-P, Lefevre M, de Stoop P, Susanne C. Cytogenetic investigations on leucocytes of workers exposed to metallic mercury. *Environ Mutagen*, 1(1979), 259-268.

236. Vokac Z, Gundersen N, Magnus P, Jebens E, Bakka T. Circadian rhythmicity of the urinary excretion of mercury, potassium and catecholamines in unconventional shift-work systems. *Scand J Work Environ Health*, 6(1980), 188-196.
237. Vostál J, Heller J. Renal excretory mechanisms of heavy metals. I. Transtubular transport of heavy metal ions in the avian kidney. *Environ Res*, 2(1968), 1-10.
238. Vroom F G, Greer M. Mercury vapour intoxication. *Brain*, 95(1972), 305-318.
239. Wada O, Toyokawa K, Suzuki T, Suzuki S, Yano Y, Nakao K. Response to a low concentration of mercury vapour. *Arch Environ Health*, 19(1969), 485-488.
240. Wahlberg J E. Percutaneous toxicity of metal compounds. A comparative investigation in guinea pigs. *Arch Environ Health*, 11(1965), 201-204.
241. Wallis G, Barber T. Variability in urinary mercury excretion. *J Occup Med*, 24(1982), 590-595.
242. Wands J R, Weiss S W, Yardley J H, Maddrey W C. Chronic inorganic mercury poisoning due to laxative abuse (A Clinical and Ultrastructural Study). *Am J Med*, 57(1974), 92-101.
243. Wannag A, Skjaeråsen J. Mercury accumulation in placenta and foetal membranes: A study of dental workers and their babies. *Environ Physiol Biochem*, 5(1975), 348-52.
244. Warkany J. Acrodynia - Postmortem of a disease. *Am J Dis Child*, 112(1966), 147-156.
245. Watanabe S. Mercury in the body 10 years after long term exposure to mercury. *Proc XVIIth Int Congr Occup Health*, Tokyo, 22-27 Sept 1969, pp 553-554 (1971).
246. Watanabe T, Shimada T, Endo A. Effects of mercury compounds on ovulation and meiotic and mitotic chromosomes in female golden hamsters. *Teratology*, 25(1982), 381-384.
247. Weening J J, Grond J, van der Top D, Hoedemaeker J. Identification of the nuclear antigen involved in mercury-induced glomerulopathy in the rat. *Invest Cell Pathol*, 3(1980), 129-134.

248. Welander E. Undersökning av kvicksilvrets upptagande i och avskiljande ur människokroppen. Nord Med Arkiv, 18(1886), 1-56.
249. Wessel W. Elektronenmikroskopischer Beitrag zur akuten und chronischen Sublimat- und Viomycin-Vergiftung der Niere. Verh Deutsch Ges Path, 51(1967), 313-316.
250. White R R, Brandt R L. Development of mercury hypersensitivity among dental students. J Am Dental Ass, 92(1976), 1204-1207.
251. WHO. Environmental Health Criteria. 1. Mercury. World Health Organization, Geneva 1976.
252. WHO. Recommended Health-Based Limits in Occupational Exposure to Heavy Metals. Report of a WHO study group. WHO Techn Rep Ser No. 647 (1980).
253. Williamson A M, Teo R K C, Sanderson J. Occupational mercury exposure and its consequences for behaviour. Int Arch Environ Health, 50(1982), 273-86.
254. Winek C L, Fochtman F W, Bricker J D, Wecht C H. Fatal mercuric chloride ingestion. Clin Toxicol, 18(1981), 262-266.
255. Wood R W, Weiss A B, Weiss B. Hand tremor induced by industrial exposure to inorganic mercury. Arch Environ Health, 26(1973), 249-252.
256. Yoshida M, Yamamura Y. Elemental mercury in urine from workers exposed to mercury vapor. Int Arch Occup Environ Health, 51(1982), 99-104.
257. Yoshida M, Shimada E, Arai F, Yamura Y. The relation between mercury levels in brain and blood or cerebrospinal fluid (CSF) after mercury exposure. J Toxicol Sci, 5(1980), 243-250.

APPENDIX I Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter av oorganiskt kvicksilver (som Hg) i luft.

Land	mg/m ³	År	Anm	Ref
Australien	0,05	1978		12
Belgien	0,05	1978		17
BRD	0,1	1984		7
Bulgarien	0,01	1971		12
Danmark	0,05	1984		3
DDR ¹⁾	0,1	1981		5
Finland	0,05	1981		16
Island	0,05	1978		14
Italien	0,05	1978	H, S	12
Japan	0,05	1978		13
Jugoslaven	0,1	1971	H	12
Nederländerna	0,05	1982-83		10
Norge	0,05	1984	A	1
Polen	0,05	1976		12
Rumänien	0,05	1975	H	12
Schweiz ²⁾	0,05	1980	H	18
Sovjetunionen	0,01	1978	G	9
	0,05		A	
Storbritannien	0,05	1984		6
Sverige ³⁾	0,05	1984	H, TGV	4
Tjeckoslovakien	0,05	1976		12
Ungern	0,02	1980	H	2
USA (ACGIH) ²⁾	0,1	1983-84	H	15
(OSHA)	0,1	1982	T	11
(NIOSH)	0,05	1982		11
Österrike	0,1	1982		8

A = allergiframkallande

H = upptas genom huden

S = sensibiliserande

T = nivågränsvärde

NGV = nivågränsvärde

TGV = takgränsvärde

1) kvicksilver 0,005 mg/m³

2) kvicksilver, ånga 0,05 mg/m³

3) kvicksilver, ånga 0,05 mg/m³ (NGV)

Referenser till Appendix I

1. Administrative normer for forurensninger i arbeidsatmosfaere. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Bestillingsnr 361. Direktoratet for Arbeidstilsynet, Oslo 1984.
2. A munkavédelemlről szóló minisztertanácsi rendelet és a kapcsolódó legfontosabb előírások. I. Táncsics Könyvkiadó. Budapest 1980.
3. Arbejdstilsynets liste over grænsevaerdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynets trykkeri, 1984. (ISBN 87-7534-217-0)
4. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling. AFS 1984:5. Liber tryck, Stockholm 1984. (ISSN 0348-2138)
5. DDR-Standard: Maximal zulässige Konzentrationen gesundheitsgefährdener Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz. TGL 32610/02, Gruppe 963601. Staatsverlag der DDR, 1080 Berlin 1981.
6. Health and Safety Executive: Guidance note EH 15/84: Threshold limit values 1984. HMSO 1984. (ISBN 011-883560-2)
7. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte 1984. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn 1984. (ISBN 3-527-27331-X)
8. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe MAK-WERTE. Verlag des ÖGB Ges m b H, Wien 1982.
9. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhalt. Luft, 39(1979), 56-62.
10. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advise van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1982. (ISSN 0166-8935)
11. NIOSH recommendations for occupational health standards. MMWR, Vol 32, Suppl 1, 1983.
12. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series, No 37, 2nd Ed. International Labour Office, Geneva 1980.
13. Recommendations on maximum allowable concentrations of toxic substances and others in the work environment - 1980. Japan Association of Industrial Health, 1980. (Translated by T Ozawa)
14. Skrá um markgildi (haettumörk) fyrir eiturfæni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit ríkisins. Reykjavík 1978.
15. Threshold limit values for chemical substances and physical agents in the work environment and biological exposure indices with intended changes for 1984-85. American Conference of governmental industrial hygienists. Cincinnati 1984. (ISBN 0-936712-54-6)
16. Työpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere 1981. (ISSN 0358-2876)
17. Valeurs limites tolerables. Commissariat général à la promotion du travail. Bruxelles 1978.
18. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt, 1980.

APPENDIX II Provtagning och analys av oorganiskt kvicksilver.

I gällande gränsvärdeslista (AFS 1984:5) saknar kvicksilverånga såväl takgränsvärde som korttidsvärde, varför f n endast krävs analysmetoder för övervakning av nivågränsvärdet.

Ampullmetoder

För bestämning av kvicksilverånga i luft finns ett flertal kommersiellt tillgängliga typer av analysampuller. Hos samtliga fabrikat (Auer, Gastec, Dräger och MSA) baseras indikeringen på komplexbildning mellan kvicksilver och koppar(I)jodid till en gulorange färgning. F n finns på marknaden endast korttidsampuller (provtagningsstider upp till max 30 min, vanligen kortare), vilket kan vara en nackdel ur representativitetssynvinkel vid mätning mot nivågränsvärdet (8 tim). Vidare är mätområdena för dessa ampuller sådana att det aktuella nivågränsvärdet ($0,05 \text{ mg/m}^3$) endast med svårighet nås. Ampullmetodernas tillförlitlighet har utvärderats (11).

Direktvisande instrument

I stort sett alla direktvisande instrument för mätning av kvicksilverånga i luft baseras på kvicksilvrets ljusabsorption i UV-området. Metodkänsligheten är hög och gränsvärdeshalter nås lätt med gaskyvetter (ljusväglängder) på 10-20 cm. Andra ämnen, som absorberar UV-ljus vid någon av Hg-våglängderna, t ex ozon eller aromatiska kolväten, kan i höga halter inverka störande på mätningen. Starka elektromagnetiska fält, t ex i kloralkaliindustrins cellsalar, kan också störa instrumentvisningen. Instrumenten mäter inte organiskt eller jonformigt kvicksilver utan speciella modifikationer. Vanligen arbetar instrumenten med kontinuerlig genomströmning av luftprovet genom gaskyvetten och ger därmed möjlighet till direktavläsning av momentanvärden. Instrumenten är inte avsedda för personburet bruk. För dosmätning med direktavläsning på platsen finns kommersiella utrustningar där kvicksilvret anrikas på t ex en guldfolie och sedan antingen frisätts och UV-analyseras eller bestäms genom mätning av förändringar i den elektriska ledningsförmågan, alternativt massökningen (piezobalans), hos folien. Kalibrering av direktvisande Hg-instrument kan göras genom att blanda ett känt luftflöde med ångfasen från en blank kvicksilveryta eller reducera en kvicksilversalt(II)lösning med tenn(II)lösning och avdriva bildad kvicksilverånga med luft.

Metoder med skilda provtagnings- och analyssteg

Äldre metoder, som baserades på upptagning av kvicksilvret i oxiderande medium följt av komplexbildning med ditizon och spektrofotometrisk analys i vätskefas, används numera mycket sällan. För provtagningssteget kan dock fortfarande lämpligen anrikning av kvicksilvret ske i tvättflaska satsad med surjord permanganatlösning, där kvicksilverången i luftprovet överförs till Hg^{2+} . I analyssteget sker sedan reduktion med vanligen Sn(II) och provets kvicksilverinnehåll avdrivs med en luftström och mängden utvärderas medelst UV-analys i gasfas (1, 3). Av provtagningsstekniska skäl - framför allt för personrelaterad dosmätning - föredras upptagning på fast adsorbent. Några exempel på dylika adsorbenter är impregnerat kol, mangandioxid, hopcalite, silver- och guldbeläggningar på Chromosorb (1, 2, 6, 7, 9, 12). Några av dessa finns kommersiellt tillgängliga i färdigpreparerade provtagningsrör. Även dosimeterar med passiv provtagning (diffusion finns att tillgå på marknaden) (5).

Organiska Hg-föreningar i partikelform provtas lämpligen på ett filter, t ex ett inert glasfiberfilter. Partiklarna kan sedan lösas upp i syra och analyseras på samma sätt som provlösningar från Hg-ånga. NIOSH (8) beskriver en provtagningsanordning, där oorganiska Hg-föreningar uppsamlas på filter, organiska flyktiga Hg-föreningar därefter på en molekylsikt (Carbosieve B) och slutligen Hg-ånga på en adsorbent innehållande silver. Dessa tre fraktioner analyseras var för sig genom termisk desorption och mätning med flamlös atomabsorption. Känsligheten är mycket hög. 0,001-0,01 μg Hg per prov kan detekteras, beroende på mätinstrumentet, vilket redan med 10 l luftvolym ger 0,1-1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Biologisk kontroll av kvicksilverexponering sker vanligen genom analys av blod eller urin. Halten i blod påverkas ganska snabbt av exponeringen via luften, medan urinvärderna är mer svårtolkade. I stort sett torde de återspegla kroppsbördan.

Vid analys av biologiska prover användes den flamlösa atomabsorptionsmetoden. Proverna kan förberedas genom en partiell uppslutning, t ex med kaliumpermanganat-svavelsyra för urin och behandling med syrablandning vid 70° för blod (3, 10). Analysen sker sedan som för luftprover efter reduktion med tennklorur eller natriumborhydrid. Det finns dock metoder beskrivna, där reduktionen sker i alkalisk lösning utan föregående uppslutning av provet (4). Kviksilveranalys med flamlös atomabsorption är lätt att automatisera, och flera konstruktioner har publicerats i litteraturen. Man uppnår i regel detekterbarhetsgränser ned till cirka 0,3 ng Hg/prov, vilket med 0,2 ml provvolym (blod eller urin) motsvarar cirka 1,5 ng Hg/ml. Normalhalten för blod är 4-5 ng/ml.

Referenser till Appendix II

1. Arbetskyddsstyrelsens Metodserie Nr 1031, 1983.
2. Janssen J, van den Enk, Bult R, de Groot D. Determination of total mercury in air by atomic absorption spectrometry after collection on manganese dioxide. *Anal Chim Acta*, 92(1977), 71-77.
3. Lindstedt G. A rapid method for the determination of mercury in urine. *Analyst*, 95(1970), 264-271.
4. Magos L. Selective atomic-absorption determination of inorganic mercury and methylmercury in undigested biological samples. *Analyst*, 96(1971), 847-853.
5. McCammon C, Woodfin J. An evaluation of a passive monitor for mercury vapor. *A I H A J*, (1977), 378-386.
6. Moffitt A, Kupel R. A rapid method employing impregnated charcoal and atomic absorption spectrophotometry for the determination of mercury. *A I H A J*, (1971), 614-620.
7. NIOSH. Manual of analytical methods. Vol 4. Mercury metod nr S 199, 1978.
8. NIOSH. Manual of analytical methods. 2 nd Ed. Vol 5. Method 175. Mercury in air. US Department of Health, Education and Welfare. Cincinnati, Ohio 1979.
9. Rathje A, Marcero D. Improved hopcalite procedure for the determination of mercury vapor in air by flameless atomic absorption. *A I H A J*, (1976), 311-314.
10. Skare I. Microdetermination of mercury in biological samples. Part III. Automated determination of mercury in urine, fish and blood samples. *Analyst*, 97(1972), 1948-1955.
11. Wolf D. Erfahrungen mit Prüfröhrchen zum Nachweis von Quecksilber. *Zentralblatt Arbeitsmed*, 11(1977), 267-271.
12. Yrjänheikki E. A method for sampling and analysing mercury vapour in the breathing zone of workers. *Ann Occup Hyg*, 21(1978), 223-227.