

Kjemisk institutt, Universitetet i Bergen

Vurdering av potensielle miljø- og helseskader ved utslepp av kvikksølvholdig avfall

Einar Sletten
Professor i fysikalsk kjemi



Cinnabar (HgS –mineral)

Innhald

- 1. Kvikksølv**
- 2 Biokjemisk kvikksølvsyklus**
- 3 Helsemessige skadeverknader**
- 4 Grenseverdier for kvikksølv i fisk og sjømat**
- 5. Konklusjon**
- 6. Referansar**

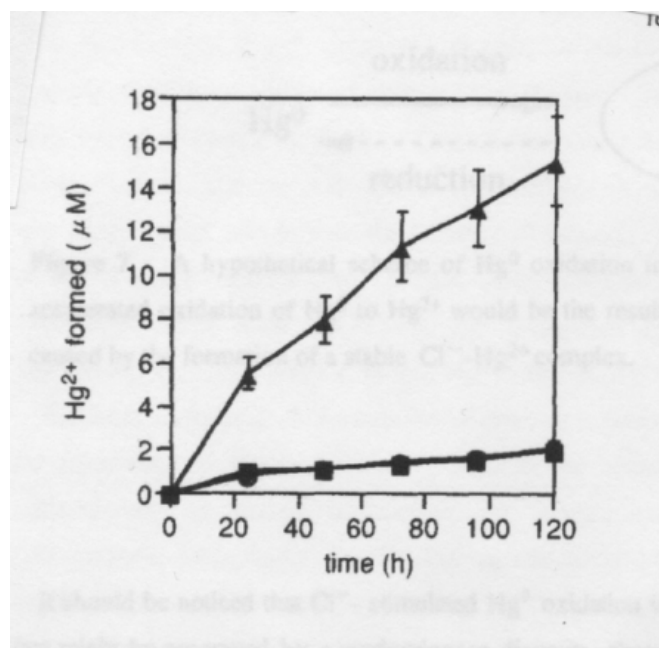
Innleiing

I åra framover vil Norge stå framfor store utfordringar med omsyn til miljøsikker fjerning av utrangerte oljeinstallasjonar frå Nordsjøen. Det er viktig at *Klif* heilt frå starten set ein tilfredsstillende standard for denne aktiviteten. Ved mottak av avfall må det settes strenge krav til at avfallet blir kontrollert og analysert for miljøgifter før arbeid startar opp. Dette ble dessverre ikkje gjort ved mottak av avfall ved AFD i Vats. Det er slått fast (jfr. Sløvågsaka, 2011) at det er mottakars plikt å utføre slik kontroll. Spesielt har det vist seg at kvikksølv er ein ikkje uvesentleg forureiningskomponent i utstyr frå oljeverksemd. Denne rapporten fokuserer m.a. på nyare forskning som viser at utslepp av elementært kvikksølv til sjøvatn blir langt raskar oksidert enn i ferskvatn,.

1. Kvikksølv

Kjemiske tilhøve. Hg er lite løyseleg i vatn: 5.6×10^{-5} g/L. Hg er sjeldan å finne i naturen i rein form, men inngår som oftast i uorganiske salt. Mest vanleg er kvikksølv sulfid HgS og ein- eller to-verdig kvikksølvklorid, Hg₂Cl₂ ; HgCl₂. Kvikksølv(II)klorid er lett løyseleg i vatn: 69 g/l. Kvikksølv kan og binde seg til karbon og dannar då det vi kallar organiske sambindingar av kvikksølv. Det finst ei rekke slike sambindingar t.d. dimetylkvikksølv, fenyilkvikksølv, etylkvikksølv og monometylkvikksølv. Den sist nemde er langt det mest vanlege i miljøet og då i form som eit nøytralt klorid , CH₃-Hg-Cl. Dette er tungt løyseleg i vatn: 0.1 g/L. Metylkvikksølv er ekstremt giftig.

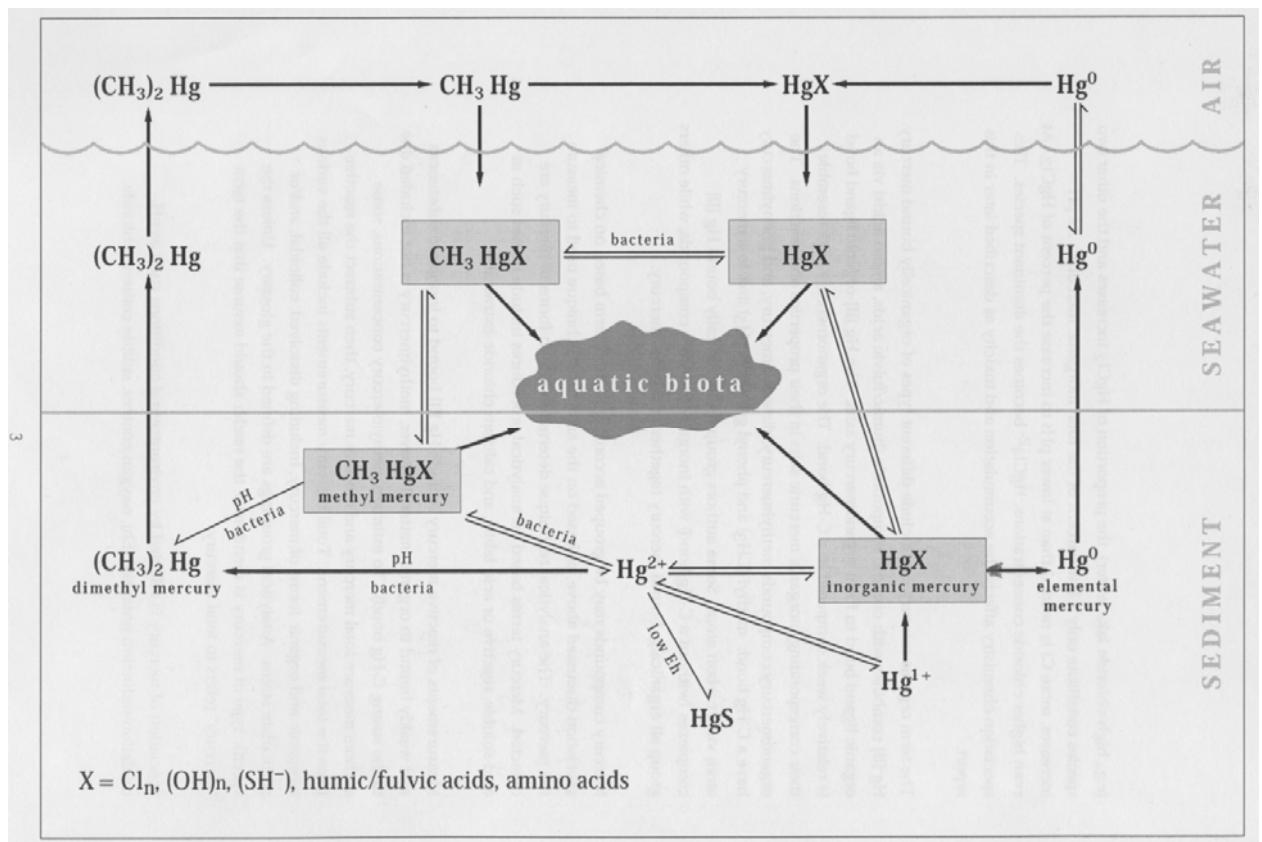
Metylering av elementært kvikksølv [Hg⁰]. Forsking innan dette feltet har hovudsakleg vore fokusert på ferskvatnsystem (Fitzgerald et al., 1997). Det marine miljøet har for ein stor del vore neglisjert jamvel om humant inntak av marin fisk og fiskeprodukter hovedkjelda for metyilkvikksølv. For å kunne metylere elementært kvikksølv [Hg⁰] enten i luft eller i vandig miljø må det oksiderast til ein reaktiv form [Hg^{II}]. I ferskvatn skjer det praktisk talt ingen oksidasjon av elementært kvikksølv (Yamamoto, 1996). Difor har det vore antatt at kvikksølv på havbotnen også er lite reaktivt, men dette er ein feilaktig oppfatning basert på studiar i ferskvatn. Medan det i ferskvatn skjer ein ubetydeleg oksidasjon vil kloridkonsentrasjonen i sjøvatn ved pH 8 føre til aktivering av denne prosessen (sjå Figur 1). Dette er ein vesentleg og lite kjent reaksjonsmekanisme og er heilt avgjerande med omsyn til vidare metylering via hovudsakleg mikroorganismar (biotisk prosess) (Ullrich et al, 2001)



Figur 1 . Oksidasjon av elementært kvikksølv i elvevatn (●) og sjøvatn (▲)
(Yamamoto, 1996)

Forekomst av kvikksølv i havet. Spreiing av kvikksølv skjer over store avstandar. Den største delen av utslepp til luft i form av kvikksølv-gass kan bli transportert opptil 1000 km frå utsleppskjelda. Havstraumar er også viktig for langtransport av kvikksølv. Ei positiv utvikling er at atmosfærisk utfelling til Nordsjøen har blitt redusert med 50% mellom 1987 og 1995. Men det er stor variasjon i Hg-nivået for ulike havområde, t.d. har Nord-Atlanteren 0.1-3.0 ng/L (ng = nanogram, 10^{-9} gram), medan Østersjøen har 5-6 ng/L. Heilt uventa blei det funne til dels svært høge Hg-konsentrasjoanar (> 200 ng/L) aust for Skottland. Dette blei sett i samanheng med gassproduksjon i området (Schmidt, 1992). Det er estimert at berre om lag 2% av total mengde kvikksølv i havet forelegg som metylkvikksølv (Fitzgerald et al. 1997)

Utslepp av kvikksølv i miljøet. Ifølge OSPAR (Convention for the Protection of the Marine Environment of the North East Atlantic) er Norge forplikta til å stoppe alle kjelder til giftig utslepp til havet, inkludert kvikksølv, innan 2020. For 2004 var utslepp frå norske elvar til havet ca 0.6 tonn kvikksølv. UNEP – FNs miljøprogram starta i 2003 eit eige program for å redusere skadelege effektar av kvikksølv på helse og miljø. Målet om 50% reduksjon av Hg-utslepp i høve til 1990 er nesten oppnådd (47%). Neste siktemål er å oppnå 75% reduksjon innan 2010. Arctic Mercury Project gav i 2005 ut to rapportar som summerer opp omfang av utslepp, bruk og fjerning av kvikksølv i alle åtte land tilhøyrande det Arktiske området. Det er lagt spesiell vekt på :
i) Auke internasjonal oppmerksomheit for kvikksølv-risiko; ii) Forbetre global forståing med omsyn til internasjonale kjelder for Hg-utslepp; iii) Fokusere på punktutslepp; iv) Forbetre oppsyn med kvikksølvavfall og overskot av kvikksølv.



Figur 2. Biokjemisk kvikksølvsyklus (NOAA,1996)

2. Biokjemisk kvikksølvsyklus

Opptak av metylkvikksølv. Metylerede sambindingar av kvikksølv (ei eller to metylgrupper) er ekstremt giftige. Ein enkel dråpe av dimetylkvikksølv på huda har vist seg å være døddleg. Ved inntak av matvarer som inneheld metylkvikksølv vil dette bli absorbert nesten 100% gjennom fordøyelseskanalen. MeHg er svært stabilt i kroppen samanlikna med andre kvikksølvspesier. Det blir sakte de-metylert til mindre skadeleg uorganisk kvikksølv. MeHg har stor affinitet for svovelatomer og vil lett binde seg til svovelhaldige aminosyrer i protein. Det vil derfor ofte bli akkumulert i muskelvev, men i og med at det er fettløysleg vil det og samlast opp i fettvev. Den mest alvorlege effekten av MeHg er likevel evna til å trenge gjennom blod-hjerne barrieren og føre til neurologiske skader.

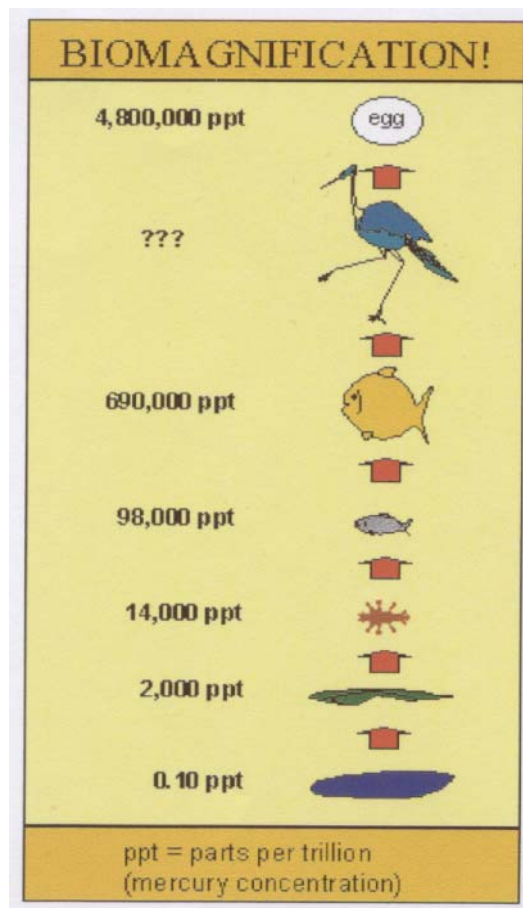
Utskiljing av kvikksølv. Menneskekroppen er utstyrt med eit effektivt enzymesystem for å fjerne kvikksølv. Dette er såkalte merR-protein som har ein ekstremt høg sensitivitet for å fjerne kvikksølv, men samstudnes unngå å fjerne livsviktige spormetall

(Huffman et al., 1997). MerR protein blir syntetisert i kroppen så snart nivået av reaktive kvikksølvbindingar kjem over ei viss grense. Det som skjer er at reaktivt Hg(II) blir redusert til elementært Hg⁰



Elementært Hg⁰ diffunderer ut av kroppen i gassform. Det tar lenger tid å bli kvitt metylkvikksølv enn uorganisk kvikksølv. Halveringstida for MeHg, dvs. den tida det tar å skilje ut halve Hg mengda i kroppen er mellom 70-80 dagar. Problemet med dette avgiftningssystemet er at det har begrensa kapasitet. Blir Hg-nivået for høgt bryt avgiftningssystemet saman og dette kan føre til alvorleg forgifting.

Bioakkumulering i næringskjeden. Kvikksølv blir akkumulert i fisk, dyr og akvatiske plantar (Renzoni et al, 1998). Graden av oppkonsentrering aukar oppover i matvarekjeden og varierer for ulike artar. Innhaldet i fisk aukar med alder og storleiken på fisken (Hammerschmidt et al., 2006). Bioakkumulering av MeHg i visse fiskeslag viser at konsentrasjonen kan være 1 -10 millionar større enn nivået i sjøvatnet (Wiener et al. 2003). Rovfisk som t.d. hai har eit mykje høgre MeHg nivå (ca 1 ppm) enn t.d. sardiner (0.016 ppm). Tunfisk har eit relativt høgt nivå (0.64 ppm) samanlikna med torsk (0.09 ppm).



Toksikologiske effektar på akvatiske organismar. Gjennom eksperimentelle studiar har ein påvist at metylkvikksølv har ei rekke skadelege effektar m.a. kan det føre til svekka reproduksjonsevne, anormalt bevegelsesmønster og generelt nevrologiske problem (Magos et al. 1997; Clarkson & Magos, 2006; NRC, 2000). Uorganisk kvikksølv har på same måte som mange andre tungmetall skadeleg effekt i biologiske system ved overeksponering (Sletten, 1997).

Det er stor variasjon mellom ulike spesier og ulike stadier i utviklinga. Sensitivitet på embryo-larvar ved MeHg eksponering har vore undersøkt. Forsøk med ørretrogn utført ved ein kvikksølvkonsentrasjon på 0.12 µg/L gav 40% dødligeheit etter 5 dagar og 100% etter 8 dagar. Låg konsentrasjon i ferskvatn er rapportert å påvirke kjemoreseptorar i laksefisk, noe som påvirkar vandringsmønster (migrasjon). Forsøk med eksponering av vaksen ørret i miljø med 0.03- 2.93 µg/L MeHg viste at MeHg blei overført til embryo, opptil 2 mg/kg. (McKim et al., 1976).

3. Helsemessige skadeverknader

Påviste effektar ved høg dose. Den mest alvorlege episoden med kvikksølvforgifting er frå Japan (Takeuchi og Eto, 1999) . 1956). Avfallsvatn frå ein kjemisk fabrikk som brukte kvikksølvulfat som katalysator ved produksjon av acetaldehyd (plastråstoff). Blei frå 1932-1968 blei deponert i Minamata-bukta. Dette medførte store helseskader for meir enn 10000 menneske og nesten 2000 dødsfall. Dessverre blei det eit nytt utbrot av ”Minamata sjukdom” i 1965 ved ein annan japansk fabrikk (Niigata, 1965) som brukte same type katalysator. Omdanning av elementært kvikksølv vil skje over lang tid og vil ikkje føre til store konsentrasjonar og dermed akutte helseskader.

Kronisk langtids effekt, låge konsentrasjonar. Eksponering av svært låge giftkonsentrasjonar over lang tid kan gi helseskader som er vanskeleg å påvise. Vi veit at metylkvikksølv reagerer med protein i kroppen via svovelhaldige aminosyrer (cystein, metheonin). I tillegg er MeHg lipofilt dvs. fettløseleg og blir lagra i fettvev. Det er likvel evna til å trenge gjennom blod-hjerne barrieren som gjer MeHg så livsfarleg og som fører til nevrologiske skader og ei rekke meir eller mindre diffuse symptom på forgifting som t.d. ustødig gange, generell muskelsvekkelse, synsforstyrrelse og svekka hørsel (Rizvi et al., 2005) . Eit studium av langtidseffekt av MeHg eksponering viste at vekten av hjernen blei redusert med 80-200 gram samanlikna med personar i ei kontrollgruppe, noe som tyder på celledød (Takeuchi et al, 1996). Kvikksølv blokkerer svovelhydriyl grupper i celler og svekkar derved oksidasjon på cellenivå (Albrecht et al. 1996). Denne prosessen er karakteristisk for mange kronisk neurodegenerative sjukdomsforløp inkludert Parkinson og Alzheimer sjukdomar (Wilkinson et al, 2002; Mottet et al, 1997; Rajanna & Hobson, 1985).

Skader på foster og nyfødte. Hos foster og nyfødte er det påvist vesentleg større konsentrasjon av metylkvikksølv i blodet relativt til blodet hos den gravide kvinna (Kuhnert et al, 2003; Maria, 2003) Utviklinga av hjernen i fosterstadiet er svært sårbar for ytre påverknad (Hamada et al., 1997) Det er derfor naturleg at spørsmålet om fosterskader i samband med inntak av fisk med høgt innhald av metylkvikksølv har

vore omfatta med stor interesse. *The National Academy of Sciences* har estimert at meir enn 60 000 barn er født kvart år i USA med risiko for nevrologiske problem på grunn av låg-nivå metylkvikksølv kontaminering av sjømat i kosthold hos gravide kvinner (NRC, 2000)

Epidemiologiske studiar. Folkegrupper med relativt stort forbruk av fisk, og dermed høgre konsentrasjon i blodet av MeHg har blitt undersøkt for å finne ut om dette har medført ein negativ effekt på mental utvikling hos barn. Dei mest omtalte studiane omfattar Færøyane (Grandjean & Weihe, 1997; Butz-Jørgensen et al. 2007), New Zealand (Crump, 1998) og Seychellene (Shamlaye, 1995). Resultata frå dei to først nemde studiane viser ein signifikant effekt medan data frå Seychellene var nøytrale. Problemet med denne type analyse er at det inngår to motstridane faktorar ved høgt inntak av fisk - på den eine sida auke i skadeleg MeHg nivå og på den andre sida fordel med tilskot av omega-tre fettsyrer i kosthaldet. Ved å ta omsyn til begge desse faktorane blir det vist i ein heilt fersk publikasjon (Budzt-Jørgensen, Mars 2007) at den skadelege effekten av MeHg eksponering frå fisk og sjømat sannsynlegvis er underestimert.

- 4 **Genetisk effekt av kvikksølv eksponering.** Genetiske skader er vanskeleg å påvise på grunn av utvikling av symptomar over lang tid. Fleire studiar har vist at kvikksølv og spesielt metylkvikksølv har genotoksiske eigenskapar. Vi har undersøkt binding av ei rekke tungmetall til DNA (arvestoff) m.a. koppar, mangan, nikkel, platina og kvikksølv (Frøystein & Sletten, 1994; Sletten & Nerdal, 1997, Steinkopf et al., 1996). Kvikksølv oppfører seg heilt unikt i forhold til andre tungmetall. Uorganisk Hg lager kryssbindingar i DNA molekylet meddan MeHg splittar DNA dobbeltspiralen i to deler og aukar kløyvingsfarten (Gruenwedel & Cruikshank, 1990). Denne prosessen er irreversibel og fører til permanent genetisk skade. Andre studier viser at MeHg gir kromosomskader (Skerfing, 1974), men det er enno ikkje klare bevis for at MeHg er mutagen, dvs. kreftframkallande.

4. Grenseverdiar for kvikksølv i fisk og sjømat

Grenseverdiar for fisk. Internasjonalt har det vist seg å være vanskeleg å bli samd om "rimelege" grenseverdiar for fisk ikkje minst pga kommersielle interesser. Etter Minimata-hendelsen blei det i 1974 sett ei grense på 0.5 mg/kg fisk (0.5 ppm), men denne blei auka til 1.0 ppm i 1984. På grunnlag av m.a. dei epidemiologiske studiane på Færøyane har USA og EU fastsett eit maksimum nivå for totalt kvikksølv til 0.5 mg/kg for fiskeprodukt med unntak for visse fiskeslag som tunfisk og breiflabb der maksimum-grensa er sett til 1 mg/kg. Desse grensene er nå under revurdering. Det er ikkje utenkeleg at det i framtida vil komme forslag om ytterlegare reduksjon av grenseverdiar for fisk.

Grenseverdi for kvikksølvinntak. Internasjonalt og spesielt i USA er det i dag sterk fokus på potensielle skadeverknader av kvikksølv-eksponering.

Kor stor mengde kvikksølv er akseptabelt per dag (Tolerable Daily intake, TDI) eller per veke (Provisional Tolerable Weekly Intake, PTWI)? Desse grensene blir

standing justert og i 2003 foreslo FAO/WHO Expert Committee on Food Additives å redusere PTWI frå 3.3 til 1.6 µg/kg kroppsvekt. US National Research Council (NRC) foreslo allerede i 2000 å fastsetje PTWI til 0.7 µg/kg kroppsvekt (NRC 2000). Toksiske effektar på immunsystemet er eit felt som framleis er lite klarlagt (Sweet, 2000).

Konklusjon

1. Kjemiske forandringar (oksidasjon av elementært kvikksølv) skjer i sjøvatn men nesten ikkje i ferskvatn (Figur 1). Dette er forhold som ein nyleg har blitt klar over. Dei fleste kvikksølvstudiar har vore fokusert på innsjøar og ferskvatn.
2. Helsemessige konsekvensar av langvarig, låg eksponering av kvikksølv er framleis ikkje fullstendig klarlagt. Potensielle fødselsskader kan ein ikkje sjå bort frå (jfr. epidemiologiske undersøkingar på Færøyane). Grenseverdiar blir stendig nedjustert. Potensielle genetiske effektar veit vi lite om.
3. Kroppen er utstyrt med effektive avgiftningssystem – men det kan bryte saman ved overeksponering.
4. Nyare studier tyder på at der er ein samanheng mellom nevrologiske sjukdomar som Parkinson og Alzheimer og akkumulering av metylkvikksølv i hjernen..
5. Norge har forplikta seg i følge OSPAR konvensjonen (Convention for the Protection of the Marine Environment of the North East Atlantic) til å stoppe alle kjelder til giftig utslepp til havet inkludert kvikksølv innan 2020.

8. Referansar

Albrecht, J., Talbot, M., Kimelberg, H.K., Ashner, M. The role of sulfhydryl groups and calcium in mercuric chloride induced inhibition of glutamate uptake in rat primary astrocyte cultures. *Brain Res.*(1993) **60**, 249-254.

Baldi, F. Microbial Transformation of Mercury Species and Their Importance in the Biogeochemical Cycle of Mercury. In: *Metal ions in Biological Systems, Vol 34.. Mercury and its effects on environment and biology.*(eds. A.Sigel and H. Sigel). Marcell Dekker, New York, 1997, pp 213-257

Budtz-Jørgensen, E, Grandjean, P. and Weihe, P. Separation of Risks and Benefits of Seafood Intake. *Environ. Health Perspec.* (2007) **115**, 323-327.

Clarkson, T.W. and Magos, L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology.* (2006) **36**, 609-662.

Crump, K.S, Kjellstrom, T, Shipp, A.M, Silvers, A, Stewart, A. Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal.* 1998;**18**,701–713.

Fitzgerald, W.F. and Mason, R.P. Biogeochemical Cycling of Mercury in the Marine Environment. In: *Metal ions in Biological Systems, Vol 34.. Mercury and its effects on environment and biology.*(eds. A.Sigel and H. Sigel). Marcell Dekker, New York, 1997, pp 53-111.

Frøystein N.Å. & Sletten, E. Interaction of Mercury(II) with the DNA Dodecamer CGCGAATTCGCG. A ¹H and ¹⁵N NMR Study. *J. Am. Chem. Soc.*(1994)**116**, 3240-3250.

Grandjean, P.& Weihe, P. Cognitive defects in seven year old children with prenatal exposure to methyl mercury. *Neurotoxicology Teratol.* (1997) **19**, 417-428.

Gruenwedel, D.W. & Cruikshank, M.K. Mercury-Induced DNA Polymorphism: Probing the Conformation of Hg(II)-DNA via Staphylococcal Nuclease Digestion and Circular Dichroism Measurements. *Biochemistry* (1990) **29**, 2110-2116.

Hamada, R., Arimura, K.,and Osame, M. Maternal-Fetal Mercury Transport and Fetal Methylmercury Poisoning. In: *Metal ions in Biological Systems, Vol 34.. Mercury and its effects on environment and biology.*(eds. A.Sigel and H. Sigel). Marcell Dekker, New York, 1997, pp 405-420.

Hammerschmidt, C.R. and Fitzgerald, W.F. Bioaccumulation and Trophic Transfer of methylmercury in Long Island Sound. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*(2006) **51**, 416-424.

Huffman, D.L., Utschig, L.M. and O'Halloran, T.V. Mercury-Responsive Gene Regulation and Mercury-199 as a Probe of Protein Structure. In: *Metal ions in Biological Systems, Vol 34.. Mercury and its effects on environment and biology.*(eds. A.Sigel and H. Sigel). Marcell Dekker, New York, 1997, pp 503-526.

Kuhnert, P.M., Kuhnert, B.R., and Erhard, P. *Am. J. Obstet. Gynecol.*(1981) **139**, 209-213

Magos, L. Physiology and Toxicology of Mercury. In: *Metal ions in Biological Systems, Vol 34.. Mercury and its effects on environment and biology.*(eds. A.Sigel and H. Sigel). Marcell Dekker, New York, 1997, pp 321-370.

Mahaffey, K.R. Recent Advances in Recognizing Low-level Methylmercury Poisoning. *Current Opinion Neurology* (2000) **13**, 699-707.

Maria, J.S. From Fish to Fetus: Are the Neurotoxic Effects of Methylmercury a Risk of Maternal Fish Consumption? *Nutrition Bytes* (2003) **9**, 1-5.

Mason, R.P., Rolffhus, K.R., and Fitzgerald, W.F. Methylated and elemental mercury cycling in surface and deep ocean waters of the North Atlantic. *Water, Air , and Soil Pollution.*(1995) **80**,665-677.

McKim, J.M., Olson, G.F., Holcombe, G.W., and Hunt, E.P. Long-term effects of methylmercury chloride on three generations of brook trout. *Journal Fisheries Research Board of Canada* (1976) **33**, 2726-2739.

Mottet, N. K. Vater, M.E., Carlston, J.S. and Friberg, L.T. Metabolism of Methylmercury in the Brain and Its Toxicological Significance. In: *Metal ions in Biological Systems, Vol 34.. Mercury and its effects on environment and biology.*(eds. A.Sigel and H. Sigel). Marcell Dekker, New York, 1997, pp 371-403.

NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration). Contamination in Aquatic Habitats at Hazardous Waste Sites: *Mercury. Technical Memorandum NOS ORCA 100* (1996).

NRC (2000): Toxicological effects of methylmercury, Committee on the toxicological effects of methylmercury, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission of Life Sciences, National Research Council, National Academy Press, Washington DC.

- OECD (1994): Mercury - Background and national experience with reducing risk. *Risk reduction monograph* no. 4. OECD, Paris, 1994(web-version from <http://www.oecd.org/ehs/risk.htm> is dated 1995).
- OSPAR (2000c): OSPAR background document on mercury and organic mercury compounds. OSPAR Commission, London. Available from www.ospar.org.
- Pacyna, E., Pacyna, J.M. and Pirrone, N.: Atmospheric Mercury Emissions in Europe from Anthropogenic Sources. *Atmospheric Environment* (2000) **35**, 2987-2996.
- Rajanna, B. and Hobson, M. Influence of mercury on uptake of [3H] dopamine and norepinephrine by rat brain synaptosomes. *Toxicol. Letters*.(1985) **27**, 7-14.
- Renzoni, A., Zino, F. and Franchi, E. Mercury levels along the food chain and risk for exposed populations. *Environmental Research* (1998) **77**: 68-72.
- Rizvi, S.J, Zahir, F., Jairajpuri, D.S. Mercury: The Lurking Danger. *Anil Aggrawal's Internet Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 2005; Vol. 6, No. 1.
- Schmidt, D. Mercury in Baltic and North Sea Waters, *Water, Air , and Soil Pollution*.(1992) **62**, 43-55.
- Shamlaye, CF., Marsh, DO., Myers, GJ., Cox, C., Davidson, P., Choisy, O., Cernichiari, E., Choi, A., Tanner, MA. and Clarkson, TW.The Seychelles Child development study on neurodevelopmental outcomes in children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: Background and demographics. *Neurotoxicology* 1995; **16**: 597-612.
- Skerfving, J. Somatic cell mutation in workers occupationally exposed to mercury. *J. Environ. Pathol. Toxicol Oncol*.(1974) **14**, 165-171.
- Sletten, E. The Binding of Heavy Metal Ions to DNA studied by NMR spectroscopy.In: Cytotoxic, Mutagenic and Carcinogenic Potential of Heavy Metals Related to Human Environment. Proceeding of NATO Advanced Study Institute. Kluwer Academ. Publ., Dordrecht, 1996, pp 493-509.
- Sletten, E. and Nerdal, W. Interactions of Mercury with Nucleic Acids and Their Components. In: *Metal ions in Biological Systems, Vol 34. Mercury and its effects on environment and biology*.(eds. A.Sigel and H. Sigel). Marcell Dekker, New York, 1997, pp 479-501.
- Steinkopf, S., Nerdal, W., Kolstad, A., and Sletten, E. Sequence-Selective Interaction Between Mercury(II) Ions and the DNA dodecamer GCCGATATCGGC. *Acta Chem, Scand*.(1996).
- Sweet, L.I. and Zelikoff, J.T. Toxicology and immunotoxicology of mercury: A comparative review in fish and humans, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, (2000) **4**,161-205.
- Takeuchi, T. and Eto, K. (1999): The Pathology of Minamata Disease. A Tragic Story of Water Pollution. Fukuoka: Kyushu University Press, 1999.
- Takeuchi, T., Eto, K., Kinjo, Y. Human brain disturbance by methyl mercury chloride poisoning focusing on the long-term effect on brain weight. *Neurotoxicology*, (1996) **17**, 187-190.
- Ullrich, S. M., Tanton, T.W. and Abdrashitova, S. A. (2001): Mercury in the Aquatic Environment: A Review of Factors affecting Methylation. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology* **31**, No. 3, 241-293.

UNEP 2003. Global Assessment of Mercury. Geneva: United nations Environmental Program.
www.unep.ch/mercury/Report/GMA-report-TOC.htm.

Wiener, J.K., Krabbenhoft, D.P., Heinz, G.H., Scheuhammer, A.M.. Exotoxicology of mercury. *In: Handbook of Exotoxicology* (eds. Hoffman et.al.). Lewis Publ. , Boca Ratio. pp 409-463.

Wilkinson, L.J.and Waring, K.H. Cystein dioxygenase: modulation of expression in human cell lines by cytotokines and control of sulphate production. *Toxicol* (2002) **16**, 481-483.