

## NEUROTOXISCHE WIRKUNGEN VON QUECKSILBER: REGIONALE EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN

Marika Mariuz (a), Gabriella Trani (a), Paolo de Alti (b), Katia Crovatto (b), Anna Pino (c)

(a) *Zentraldirektion für Gesundheit, Sozialpolitik und Behinderung, Autonome Region Friaul-Julisch-Venetien, Triest*

(b) *Zentraldirektion für Umweltschutz, Energie und nachhaltige Entwicklung, Autonome Region Friaul-Julisch-Venetien, Triest*

(c) *Abteilung für Umwelt und Gesundheit, Istituto Superiore di Sanità, Rom*

Quecksilber (Hg) ist ein äußerst gefährlicher Schadstoff für die menschliche Gesundheit, dessen Toxizität je nach chemischer Form der Aufnahme unterschiedlich ist, wobei das zentrale Nervensystem und die Nieren die beiden wichtigsten Zielorgane bleiben. Hg kann in der Umwelt in den chemischen Formen von elementarem, anorganischem und organischem Quecksilber vorkommen.

Elementares Quecksilber ( $\text{Hg}^0$ ), das bei Raumtemperatur flüssig und leicht flüchtig ist, wird in Form von Dämpfen aus zahlreichen anthropogenen und natürlichen Quellen in die Atmosphäre emittiert. Abgesehen von der berufsbedingten Exposition sind die Dämpfe, die von Amalgam aus Zahnfüllungen freigesetzt werden, die Hauptquelle der menschlichen Exposition.

Studien am Menschen haben gezeigt, dass 70-80 % des eingeatmeten  $\text{Hg}^0$  von der Lunge aufgenommen werden und in den Blutkreislauf gelangen, wo es im ganzen Körper verteilt wird. Über den Magen-Darm-Trakt wird nur sehr wenig  $\text{Hg}^0$  aufgenommen (0,04 %), was wahrscheinlich auf schnelle Oxidation im Magen-Darm-Trakt zum Quecksilberkation ( $\text{Hg}^{2+}$ ) und die anschließende Bindung an die Sulfhydrylgruppen (-SH) von Proteinen zurückzuführen ist. Die Hautresorption ist ebenfalls vernachlässigbar (2 % der Lungenresorption). Nach dem Eintritt in die roten Blutkörperchen wird  $\text{Hg}^0$  durch das Enzym Katalase rasch zu  $\text{Hg}^{2+}$  oxidiert und reichert sich in dieser Form in verschiedenen Geweben an, vor allem in den Nieren. Aufgrund seiner hohen Fettlöslichkeit ist  $\text{Hg}^0$  in der Lage, die Plazentaschranke zu überwinden, während es in der Muttermilch nur in geringen Mengen ausgeschieden wird. Nach der Exposition liegt die Halbwertszeit der  $\text{Hg}^0$ -Konzentration im Blut zwischen 3 und 18 Tagen.

Die anorganischen Formen von Quecksilber (IHg) können die Oxidationsstufen +1 und +2 haben und entstehen durch die Verbindung von Hg mit nichtmetallischen Elementen wie Chlor (Cl) Schwefel (S) und Sauerstoff (O). Verbindungen, die der Oxidationsstufe +2 entsprechen (quecksilberhaltige Verbindungen), sind überwiegend kovalent, neigen in wässriger Lösung zur Hydrolyse, verflüchtigen sich bei Hitze und lassen sich leicht zur Oxidationsstufe +1 (quecksilberhaltige Verbindungen) und zu  $\text{Hg}^0$  reduzieren. Verbindungen, die der Oxidationsstufe +1 entsprechen (quecksilberhaltige Verbindungen), bei denen zwei Hg-Atome durch eine kovalente Metall-Metall-Bindung zum Dimer-Ion  $\text{Hg}_2^{2+}$  verbunden sind, sind von Natur aus ionisch, bilden sich seltener und neigen leicht zur Disproportionierung von  $\text{Hg}_2^{2+} \rightarrow \text{Hg} + \text{Hg}^{2+}$ .

Toxische Wirkungen aufgrund IHg-Exposition wurden hauptsächlich mit beruflicher Exposition in Verbindung gebracht; in der Allgemeinbevölkerung  $\text{Hg}^0$ -Dämpfe, die aus Zahnfüllungen freigesetzt werden, die Hauptquelle der IHg-Exposition. Weniger als 10 % des mit der Nahrung aufgenommenen IHg wird über den Magen-Darm-Trakt absorbiert.

Im Blut wird  $\text{Hg}^{2+}$  zu mehr als 50 % im Plasma transportiert und hat eine Halbwertszeit von etwa 28 Tagen.  $\text{Hg}^{2+}$  ist nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke und die Plazenta zu passieren, während es in der Muttermilch an Serumalbumin und Kasein gebunden ausgeschieden wird.

Es gibt mehrere organische Quecksilberverbindungen, von denen die gefährlichste und am weitesten verbreitete Monomethylquecksilber oder Methylquecksilber (MeHg) ist. MeHg hat keine industriellen Anwendungen, ist aber

entsteht durch die Methylierung von  $\text{Hg}^{(2+)}$ -Kationen durch bestimmte anaerobe Bakterien, die im Boden und in Meeres-, See- und Flusssedimenten leben.

Der größte Teil des MeHg in der Umwelt ist ein Produkt der Atmung von schwefelreduzierenden anaeroben Bakterien. Bei der Methylierungsreaktion wird ein Atom oder eine ionische Gruppe einer Hg-Verbindung (Oxidationsstufe +2) durch eine Methylgruppe ( $-\text{CH}_3$ ) ersetzt, wodurch das Monomethylmercur-Kation entsteht ( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ ). Das Monomethylmercur-Kation verbindet sich schnell mit Anionen wie Chlorid-Ion ( $\text{Cl}^-$ ),  $(\text{OH}^-)$ , dem Nitrat-Ion ( $\text{NO}_3^-$ ) und anderen anionischen Gruppen, die typischerweise in Huminsäuren und Fulvosäuren in Böden und Sedimenten vorkommen.

Die Neurotoxizität von MeHg ist vor allem durch eine Reihe von kollektiven Vergiftungsfällen im letzten Jahrhundert bekannt. Der erste betraf die Stadt Minamata in Japan in den 50er und 60er Jahren, wo der Verzehr von Fischen, die mit Hg kontaminiert waren, das aus einem Industriekomplex zur Herstellung von Acetaldehyd in die Gewässer der Bucht gelangte, bei mehr als 12.000 Menschen schwere Folgen hatte (Tsubaki & Irukayama, 1977). Bei den Betroffenen traten neurologische Störungen auf, die sich durch Ataxie, Parästhesien, Gesichtsfeldschwäche, Hörverlust, Schwierigkeiten bei der Artikulation von Wörtern, geistige Störungen und in schweren Fällen durch Paresen und Tod äußerten. Kinder von Frauen, die kontaminierten Fisch verzehrt hatten, wiesen bei der Geburt ausgeprägte neurologische Anomalien, geistige Retardierung und zerebrale Lähmung auf, auch wenn bei ihren Müttern keine toxischen Wirkungen nachweisbar waren. Die in den Haaren der Kinder gemessenen Hg-Werte lagen zwischen 10 und 100 ppm, während für die Haare der Mütter keine Messungen vorlagen. Ein weiterer Fall von MeHg-Vergiftung ereignete sich im Irak zwischen 1971 und 1972. Die Exposition erfolgte in diesem Fall durch den Verzehr von Brot, das aus mit MeHg als Fungizid behandeltem Saatgut hergestellt wurde. Auch hier zeigten Kinder, die in utero MeHg ausgesetzt waren (insbesondere während des dritten Trimesters der Schwangerschaft), die höchste Empfindlichkeit und zeigten schwere geistige Retardierung, Muskelhypotonie und Ariflexie. Bei beiden Vergiftungsfällen gab es Latenzzeit (16-38 Tage im Irak und mehrere Jahre in Japan) zwischen der MeHg-Exposition und dem Auftreten neurotoxischer Symptome (Harada, 1995).

Sowohl die Gehirne von Erwachsenen als auch von Föten reagieren äußerst empfindlich auf die Toxizität von MeHg, wobei das sich entwickelnde Nervensystem besonders empfindlich auf die Wirkung dieses Giftstoffs reagiert. MeHg kann über Aminosäureträger leicht die Blut-Hirn-Schranke und die Plazentaschranke passieren. Säuglinge und Kinder können auch über die Milch mit MeHg in Kontakt kommen.

Beim Menschen werden 95 % mit der Nahrung aufgenommenen MeHg über den Magen-Darm-Trakt absorbiert, von dort gelangt es Blutkreislauf, wo es zu 90 % durch Bindungen an die -SH-Gruppen des Hämoglobins in die roten Blutkörperchen und zu 10 % in das Plasma transportiert wird. Im Körper ist fast das gesamte MeHg an Albumin, Glutathion (GSH) oder L-Cystein (L-Cys) gebunden, und die Bildung dieser Komplexe scheint die Grundlage für die mehr oder weniger starke Aufnahme von MeHg in den verschiedenen Organen zu sein. Die Bildung von Komplexen mit D-Cystein (D-Cys) behindert dagegen das Eindringen von MeHg in die Endothelzellen der Hirnkapillaren, während die Bildung von Komplexen mit L-Methionin (L-Met) dies vollständig verhindert. Im Fischgewebe liegt MeHg überwiegend in Form von MeHg-L-Cys-Komplexen vor, wodurch sich das Risiko einer Kontamination durch Fischkonsum erhöht. Ein Teil des MeHg, das ins Gehirn gelangt, wird rasch zur anorganischen Form  $\text{Hg}^{2+}$  demethyliert; Die Mechanismen, durch die MeHg seine Neurotoxizität ausübt, sind noch nicht vollständig geklärt, scheinen aber mit der Fähigkeit des  $\text{Hg}^{2+}$ -Kations zusammenzuhängen, sich an die -SH-Gruppen von Enzymen, Ionenkanälen und Membranrezeptoren zu binden, was zur Hemmung wichtigsten zellulären antioxidativen Systeme wie N-Acetyl-L-Cystein (NAC) Alpha-Liponsäure (ALA) und GSH sowie zur Bildung freier Radikale führt. Im Zentralnervensystem reichert sich MeHg mit extrem langer Halbwertszeit in Astrozyten an und verursacht schwere neurologische Funktionsstörungen.

Exzitotoxizität ist ein Phänomen der neuronalen Toxizität, das durch die Exposition gegenüber hohen Konzentrationen von Glutamat (Glu), dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, entsteht.

Ionotrope postsynaptische Glu-Rezeptoren werden durch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) reguliert und lassen, sobald sie durch ihren eigenen Liganden oder andere Faktoren aktiviert werden, Na-Ionen<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> in das Neuron und K-Ionen<sup>+</sup> aus ihm heraus fließen. Exzitotoxizität ist eine der Hauptursachen für die MeHg-Neurotoxizität, und es besteht eine sehr starke Korrelation zwischen den Hirnregionen, die durch eine hohe Inzidenz von Hg-induzierten neuronalen Schäden gekennzeichnet sind, und den Regionen mit der höchsten Dichte an NMDA-Rezeptoren. So weisen beispielsweise Kleinhirnmolekül- und Purkinje-Zellen, die bei chronischer Hg-Vergiftung geschont werden, eine sehr geringe Population von NMDA-Rezeptoren auf. Im Gegensatz dazu weisen Kleinhirn-Körnerzellen, die ein Hauptziel der Hg-induzierten Neurodegeneration sind, eine hohe Dichte an NMDA-Rezeptoren auf. Eine hohe Dichte von NMDA-Rezeptoren findet sich auch im primären visuellen Kortex, einem Ort, der besonders von MeHg-induzierten Schäden betroffen ist.

MeHg hemmt das Eindringen von Glu in Astrozyten, was zu einer übermäßigen Konzentration von erregenden Aminosäuren in der extrazellulären Flüssigkeit führt, was eine Überstimulation des postsynaptischen Neurons und die Zerstörung des Dendriten oder des gesamten Neurons durch Nekrose- und Apoptoseprozesse zur Folge hat.

In Gegenwart von MeHg verschlechtert sich die Fähigkeit der Astrozyten, überschüssiges Glu zu absorbieren und zu entfernen, was zu einer Zunahme der NMDA-Rezeptor-vermittelten Exzitotoxizität führt. Insbesondere das System der Astrozyten zur Neutralisierung von Glu ist sehr empfindlich gegenüber Hg<sup>(2+)</sup>; das Hg<sup>2+</sup>-Kation interagiert mit bestimmten kritischen -SH-Gruppen, die sich an spezifischen Stellen in der Zellmembran der Astrozyten befinden, und inaktiviert die zellulären Systeme, die für die Aufnahme und Beseitigung von überschüssigem Glu verantwortlich sind.

MeHg ist auch in der Lage, die korrekte Homöostase der Mitochondrien durch Interaktion mit den -SH-Gruppen spezifischer Proteine zu verändern, die an der Produktion/Entgiftung freier Radikale beteiligt sind.

Die Bindung von MeHg an Proteinreste beeinträchtigt die Enzymaktivität, verlangsamt den Eintritt von Glukose in die Zelle und die Aktivität von ATP in der Membran und reduziert den Natrium-Kalium-Austausch, der für das reibungslose Funktionieren des Nervensystems unerlässlich ist. Erkennbare Schäden sind die Atrophie des Gehirns und des Kleinhirns mit einer Verringerung der Zahl der Neuronen und einer Zunahme des interstitiellen Gewebes im zentralen Nervensystem sowie Veränderungen der Myelinscheide der Nerven im peripheren Nervensystem.

Eine Exposition gegenüber hohen MeHg-Dosen führt zu Empfindungsstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Ataxie, kognitiven Beeinträchtigungen und Tod; die am stärksten betroffenen Hirnregionen sind der primäre visuelle Kortex und das *Kleinhirn*. Die Exposition gegenüber niedrigen Dosen wird mit Hypoästhesie, Ataxie, Dysarthrie, Sensibilitätsstörungen und Beeinträchtigung des Hör- und Sehvermögens in Verbindung gebracht; Mehrere Studien haben auch gezeigt, dass die Exposition gegenüber niedrigen MeHg-Konzentrationen die abnorme Faltung von Iaprotein $\alpha$  - Synuclein, dem Hauptbestandteil der fibrillären Plaques, die für die Parkinson-Krankheit charakteristisch sind, verstärken kann und die Sekretion des Proteins $\beta$  -Amyloid 1-40 und 1-42, das an der Ätiopathogenese der Alzheimer-Krankheit beteiligt ist, erhöht.

Die Hemmung der zellulären antioxidativen Systeme, die mit der Produktion freier Radikale einhergeht, scheint auch mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zerebrovaskuläre Erkrankungen verbunden zu sein.

Die Halbwertszeit von MeHg im Blut beträgt bei Erwachsenen 70 Tage, bei Kindern 90 Tage und bei stillenden Frauen 46 Tage. MeHg wird zu 90 % über die Fäkalien und in geringem Maße über Urin und Schweiß ausgeschieden; die MeHg-Ausscheidung folgt nach der Demethylierung im Darm auch dem enterohepatischen Zyklus und verlangsamt den Ausscheidungsprozess.

MeHg, das von schwangeren Frauen über die Nahrung aufgenommen wird, kann das zentrale Nervensystem des Fötus nachhaltig schädigen, selbst wenn keine toxischen Wirkungen bei der Mutter vorliegen. Die Schäden sind sowohl während der Embryonalentwicklung als auch im Schulalter nachweisbar und führen im sich entwickelnden fötalen Gehirn zu einer fehlerhaften Differenzierung, Teilung und Migration der Neuronen durch Bindung an die SH-Gruppen der Tubuline, die wichtigsten Proteine, aus denen die neuronalen Mikrotubuli bestehen. Die Empfindlichkeit des sich entwickelnden fötalen Gehirns ist 2 bis 5 Mal höher als die des erwachsenen Gehirns.

Abgesehen von der berufsbedingten Exposition ist die Hauptexpositionsquelle für den Menschen der Verzehr von Fisch, Meeresfrüchten und Meeressäugtieren. MeHg ist eine hochgiftige und bioverfügbare Verbindung, die, sobald sie von Primärproduzenten aufgenommen wird, neigt, sich auf dem Weg durch die aquatische Nahrungskette zu bioakkumulieren. Große Raubfische an der Spitze der aquatischen Nahrungskette scheinen die wichtigste Quelle für den Eintrag von MeHg in den menschlichen Körper zu sein.

Bei Fischen wird das wasserlösliche MeHg sowohl über die Nahrung als auch über die Kiemen aufgenommen und reichert sich in den Achsenmuskeln an. Der Hg-Gehalt in Fischen nimmt im Allgemeinen mit Alter, Größe und Gewicht zu; die Akkumulation variiert erheblich zwischen den Arten und ist vermutlich ernährungsbedingt, da sie bei Süß- und Salzwasserfischen mit höherem trophischen Niveau höher ist (Miklavcic *et al.*, 2011). Innerhalb ein und derselben trophischen Ebene können sich verschiedene Fische hinsichtlich ihres Hg-Gehalts erheblich unterscheiden, und die Hg-Konzentration in einem Fisch kann nicht zuverlässig auf der Grundlage von Konzentrationen geschätzt werden, die in anderen Umweltmatrices wie Wasser und Sediment bestimmt wurden. Die Halbwertszeit von MeHg, wenn exponierte Wasserorganismen in nicht kontaminierte Gebiete verbracht werden, liegt zwischen 6 Monaten für Muscheln (*Mytilus*) und 2 Jahren für Hechte (*Esox lucius*) (Majori *et al.*, 1967).

Die MeHg-Exposition durch Fischkonsum unterscheidet sich erheblich von einer akuten MeHg-Vergiftung. Durch den Verzehr von Fisch ist der menschliche Körper extrem niedrigen MeHg-Konzentrationen über einen extrem langen Zeitraum ausgesetzt. Über den Nutzen und die Risiken des Fischkonsums während der Schwangerschaft wird seit vielen Jahren diskutiert.

Fisch liefert einige wichtige Nährstoffe für das Wachstum und die Entwicklung des Gehirns des Fötus, kann aber unterschiedliche Mengen an MeHg enthalten. Das wahre Ausmaß des möglichen Gesundheitsrisikos durch das Vorhandensein von MeHg in Fisch ist jedoch noch nicht geklärt. Da Toxizität von MeHg bereits bei geringen Konzentrationen nachgewiesen wurde, sollte die Exposition gegenüber dieser Verbindung minimiert werden, was zu einem drastischen Rückgang des Fischkonsums führen würde. Im Hinblick auf die Prävention ist dieser Weg jedoch nicht vollständig gangbar, da Fisch ein wesentlicher Bestandteil ausgewogener Ernährung ist und wichtige Nährstoffe liefert.

Obwohl die verschiedenen international durchgeführten Studien (Grandjean *et al.*, 1998; Debes *et al.*, 2006; Hibbeln *et al.*, 2007; Davidson *et al.*, 2008a; Davidson *et al.*, 2008b; Holmes *et al.*, 2009; Suzuki *et al.* 2010; Bose-O'Reilly *et al.*, 2010; Llop *et al.*, 2012; Strain *et al.*, 2015; Van Wijngaarden *et al.*, 2017; Vejrup *et al.*, 2018) nicht zu eindeutigen Ergebnissen hinsichtlich möglicher neurologischer Auswirkungen bei längerer Exposition gegenüber niedrigen MeHg-Dosen geführt haben, hat die US-Umweltschutzbehörde (EPA) festgestellt

per il MeHg un valore di assunzione massimo quotidiano pari a 0,1 µg/kg di peso corporeo (EPA, 1997), der Gemeinsame Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (JEFCA) der FAO/WHO (Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation/Weltgesundheitsorganisation) hat einen vorläufigen Wert für die wöchentliche Höchstaufnahme (Provisional Tolerable Weekly Intake, PTWI) pari a 1,6 µg/kg di peso corporeo (corrispondente a 0,23 µg/kg pro Tag) zum Schutz des Fötus vor neurotoxischen Wirkungen festgelegt (WHO, 2004), und die Sachverständigen der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) haben indicato un valore di assunzione massimo settimanale (TWI) più basso, pari a 0,3 µg/kg. La

Die Unterschiede Werten für die tolerierbare Aufnahmemenge spiegeln die unterschiedlichen Annahmen bei der Risikobewertung sowie die unterschiedlichen Methoden bei der Datenanalyse und die verwendeten Unsicherheitsfaktoren wider (NRC, 2000).

Die EPA berechnete außerdem mit Hilfe eines statistischen Modells und unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 10 das *Benchmark Dose Level* (BMDL), das die *Grenze* zwischen angenommener Unbedenklichkeit und Toxizität definiert; als Grenzwerte wurden eine Gesamtquecksilberkonzentration (THg) von  $1,2 \mu\text{g/g}$  nei capelli materni und eine THg-Konzentration von  $0,8 \mu\text{g/L}$  nel sangue del cordone gewählt.

Der BMDL-Wert stellt die untere 95 %-Konfidenzgrenze der Dosis dar, die die Wahrscheinlichkeit erhöhen würde, dass 5 % der Bevölkerung beim Boston Naming Test, einem neuropsychologischen Test für Kinder im Schulalter, bei dem die Fähigkeit bewertet wird, das passende Wort für den Ausdruck eines bestimmten Konzepts zu wählen, abnorm abschnitten würden. In Haaren gemessene THg-Konzentrationen werden in der Regel als *vorläufige tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge* s der Hauptexposition bei Personen verwendet, bei denen eine berufliche oder Umweltexposition ausgeschlossen werden kann und bei denen die Hauptexpositionsquelle die MeHg-Aufnahme über die Nahrung ist. Bei Personen, die Fisch verzehren, liegen etwa 80 % des im Haar vorhandenen Hg in Form von MeHg vor, so dass die Messung der THg-Konzentration einen guten Schätzwert für die tatsächliche Menge an MeHg liefert, die vom Haarfollikel aus dem Blutkreislauf aufgenommen wird.

Die THg-Konzentration in Haarproben spiegelt die MeHg-Konzentration im Blut zum Zeitpunkt der Haarbildung wider. Da die Halbwertszeit von Hg im Blut etwa 50 Tage beträgt, ist die THg-Konzentration im Blut ein Maß für die jüngste Exposition, während die THg-Konzentration im Haar die Exposition von vor mehreren Monaten wiedergibt. Die im Nabelschnurblut gemessene Hg-Konzentration ist dagegen ein hervorragender *Biomarker* MeHg-Exposition des Fötus; MeHg wird aktiv durch die Plazenta transportiert und das im Nabelschnurblut vorhandene Hg liegt fast ausschließlich in Form von MeHg vor. Da sich die Nabelschnur vor allem im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel entwickelt, kann die MeHg-Konzentration im Nabelschnurblut als Indikator für die durchschnittliche fetale Hg-Belastung im dritten Trimester angesehen werden.

Nach dem von der EPA festgelegten Wert für die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge sollte eine 70 kg schwere Frau *potrebbe assumere al massimo circa  $50 \mu\text{g}$  di MeHg a settimana*; questo valore wurde auf der Grundlage der 95-prozentigen unteren Konfidenzgrenze der Dosis berechnet, die bei pränataler Exposition zu anormalen Testergebnissen in der Neuroentwicklung führen könnte, und mit einem Unsicherheitsfaktor von mindestens dem Zehnfachen multipliziert.

Wenn man bedenkt, dass die durchschnittliche MeHg-Konzentration in Meeres- und Süßwasserfischen etwa  $0,2 \text{ mg/kg}$  beträgt, könnte eine 70 kg schwere Frau etwa 35 g Fisch pro Tag oder etwa eine Portion (150 g) Fisch pro Woche verzehren.

Auch die *Food and Drug Administration* (FDA) und die EPA haben eine Reihe von Empfehlungen herausgegeben, die sich sowohl an Frauen im gebärfähigen Alter richten, um den Fischkonsum einzuschränken, indem sie insbesondere den Verzehr von Raubfischen an der Spitze der aquatischen Nahrungskette vermeiden, als auch an schwangere Frauen, um eine potenziell schädliche Exposition des Fötus zu vermeiden (US-FDA, 2001; HHS, 2004).

Zwar besteht nach wie vor Ungewissheit über die Mindestmenge an pränataler MeHg-Exposition, die nachweisbare toxische Auswirkungen auf das Nervensystem des Fötus hat, doch liefert die verfügbare Literatur konsistente Belege für die Neurotoxizität einer pränatalen MeHg-Exposition, die THg-Konzentrationen im Haar der Mutter von 10 bis 20 ppm entspricht.

Der Golf von Triest ist eines der am stärksten mit Hg belasteten Gebiete im gesamten Mittelmeerraum (Covelli *et al.*, 2011; Emili *et al.*, 2011). Die Ursachen für diese Verschmutzung können auf die Zinnoberlagerstätten in der nahe gelegenen slowenischen Stadt Idrija zurückgeführt werden,

das natürliche Quecksilbermineral, das chemisch gesehen ein Quecksilbersulfid ist (Oxidationsstufe +2) mit der kristallchemischen Formel HgS.

Jahrelang entwässerte das Wasser des durch die Idrija fließenden Idrijca-Bachs die quecksilberhaltigen Böden des Bergbaureviers und floss dann in den Fluss Soča, der die kontaminierten Sedimente bis zu seiner Mündung in den Golf von Triest transportierte. Der Fluss Isonzo stellt die wichtigste Süßwasserzufuhr zum Golf von Triest dar, und das Isonzo-Idrijca-System ist die Verbindung zwischen der Kontaminationsquelle und den Orten der teilweisen Akkumulation, d. h. zentralen Bereich des Golfs von Triest, und der endgültigen Akkumulation, d. h. der Lagune von Grado und Marano (Kotnik *et al.*, 2005). Der Abbau in der zweitgrößten Hg-Mine der Welt dauerte etwa 500 Jahre Verringerung allmählich bis auf endgültig Schließung in 1996.

Insgesamt wurden mehr als 5 Millionen Hg-mineralisiertes Gestein abgebaut, im Wesentlichen HgS, aber auch natives Hg (Mlakar, 1974).

Obwohl der Ursprung des Hg in der Region Idrija mit der Lagerstätte zusammenhängt, handelt es sich bei dem in den Böden, Oberflächensedimenten und an den Ufern des Flusses Soča und seines Nebenflusses Idrijca gefundenen Metall größtenteils um Hg, das durch die Bergbautätigkeit remobilisiert, aus den Belüftungsschächten des Bergwerks und den Schornsteinen der Röstanlage für mineralisiertes Gestein in die Atmosphäre freigesetzt und anschließend mit dem Niederschlag wieder in den Boden eingebracht wurde. Die Erzaufbereitungsrückstände selbst wurden in der Nähe der Anlagen an den Ufern des Wasserlaufs abgelagert. Es wird geschätzt, dass nur 73 % insgesamt 144 000 Tonnen abgebauten Metalle zurückgewonnen wurden (Gosar *et al.*, 1997), während der Rest in die Umgebung gelangte. Die Einträge aus dem Isonzo, die sich aufgrund der für die nördliche Adria charakteristischen Strömungen gegen den Uhrzeigersinn hauptsächlich nach Westen ausbreiteten, trugen zu einem Anstieg der Hg-Konzentrationen nicht nur in den Sedimenten, sondern auch in der biotischen Komponente der angrenzenden Lagunen von Marano und Grado bei (Brambati, 1997).

Darüber hinaus begann 1949 die Einleitung von Hg in den Aussa-Zufluss der Lagune von Marano, verursacht durch die Chlor-Natron-Anlage des Industriekomplexes von Torviscosa (UD), und dauerte bis 1984, als geeignete Rückgewinnungs- und Reinigungsmethoden eingeführt wurden (Daris *et al.*, 1993). Aus diesen Gründen scheint die Umwelt der Lagune im Vergleich zum Golf von Triest einer zweifachen Kontamination ausgesetzt gewesen zu sein, wobei die beiden genannten Quellen auf unterschiedliche Weise und zu unterschiedlichen Zeiten entstanden sind.

Ursprünglich wurde die Lagune von Grado und Marano aufgrund des weit verbreiteten Vorhandenseins von Quecksilber in der Umweltmatrix durch den Ministerialerlass 468 vom 18. September 2001 zu einem "Sanierungsgebiet von nationalem Interesse" erklärt. In der Folge wurde aufgrund der Ergebnisse der Sedimentcharakterisierung mit dem Erlass des Ministers für Umwelt und Schutz des Bodens und des Meeres 222 vom 12. Dezember 2012 der Umfang des Gebiets "Lagune von Marano und Grado" neu festgelegt, wobei der gesamte Lagunenumfang aus dem bisherigen Umfang herausgenommen wurde.

1999 untersuchte eine kleine Kohortenstudie an Neugeborenen (North Adriatic Cohort), die von der Universität Udine durchgeführt wurde, den Zusammenhang zwischen der pränatalen MeHg-Exposition durch Fischkonsum während der Schwangerschaft und der neurologischen Entwicklung von Kindern, die zwischen 1999 und 2001 in 17 zentralen und südlichen Regionen von Friaul-Julisch Venetien (FVG) geboren wurden.

Es wurden 243 Mutter-Kind-Paare eingeschrieben, von denen 203 aus drei in der Lagune gelegenen Ländern (Grado, Marano Lagunare und Carlino) stammten, die von der Fischereiwirtschaft geprägt, während die übrigen Paare aus 14 im Landesinneren gelegenen Ländern kamen.

Die THg- und MeHg-Konzentrationen wurden in Haar- und Muttermilchproben, die zwei Monate nach der Entbindung entnommen wurden, sowie in den Haaren der Kinder, die im Alter von 18 Monaten entnommen wurden, gemessen, während Informationen über die medizinische und berufliche Vorgeschichte der teilnehmenden Frauen, soziodemografische Merkmale und den familiären Lebensstil, die Schwangerschaft, die Geburt und den Gesundheitszustand des Neugeborenen mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens erhoben wurden, der den an der Studie teilnehmenden Frauen vorgelegt wurde.

Der Verzehr von lokalem und nicht lokalem frischem, konserviertem und gefrorenem Fisch während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie der Fischkonsum der Kinder im Alter von 18 Monaten wurden anhand eines halbquantitativen Fragebogens untersucht, der Art, Häufigkeit und Herkunft des von Müttern und Kindern im Sommer und Winter verzehrten frischen Fishs aufzeigte. Die neuropsychologische Entwicklung von 52 Kindern, die in der Kohorte geboren wurden, wurde im Alter von 18 Monaten mit Hilfe des *Denver Developmental Screening Test II* (DDST II) untersucht.

Die in den Haarproben der Mütter gemessenen THg-Konzentrationen standen in direktem Zusammenhang mit dem Verzehr von lokalem Fisch und erreichten Werte nahe oder über 10 ppm. Darüber hinaus war die Punktzahl auf der DDST II-Skala zur Bewertung der feinadaptiven motorischen Entwicklung nach Bereinigung um mehrere potenzielle Störfaktoren umgekehrt mit den in den Haarproben der Mütter gemessenen THg-Konzentrationen verbunden (Barbone *et al.*, 2004).

Die Feststellung des Vorhandenseins neurologischer Verhaltensdefizite im Zusammenhang prä- und postnatalen Hg-Exposition ist, wie auch bei anderen chemischen Umweltschadstoffen, sehr komplex und erfordert extrem lange Beobachtungszeiträume, da neurotoxische Wirkungen auch im Schul- und/oder Jugendalter auftreten können, wie aus zwei großen Kohortenstudien hervorging, die in den 80er Jahren auf den Färöern und den Seychellen initiiert wurden (Grandjean *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 2003).

Genau aus diesem Grund wurde die neuropsychologische Entwicklung von 154 (63,3 %) Kindern, die in der nordadriatischen Kohorte geboren wurden und zwischen 1999 und 2001 an Universität Udine eingeschrieben waren, im von 7/9 Jahren durch die Anwendung der "Wechsler Intelligence Scale for Children" (WISC III) neu bewertet; Während der neuropsychologischen Untersuchung wurde von jedem

Kind eine Haarprobe entnommen, während Informationen über den sozioökonomischen Status des Kindes, die medizinische Vorgeschichte und die Essgewohnheiten der Familie, den Gesundheitszustand und die Ernährung anhand eines von den Müttern selbst ausgefüllten Fragebogens aktualisiert wurden. Die im Alter von 7 Jahren in den Haarproben der Kinder gemessenen THg-Konzentrationen korrelierten gut mit den THg-Konzentrationen, die in den bei der Entbindung entnommenen Haaren der Mütter gemessen wurden (Korrelationskoeffizient nach Spearman:  $r_s = 0,35$ ;  $p < 0,0001$ ), und korrelierten stark mit dem Fischkonsum der Kinder ( $r_s = 0,50$ ,  $p < 0,0001$ ). Nach Bereinigung um mehrere potenzielle Störfaktoren wiesen Kinder von Müttern mit THg-Konzentrationen im Haar von 2000 ng/g oder mehr einen um 4-5 Punkte niedrigeren Gesamt-, Sprach- und Leistungsintelligenzquotienten (IQ) auf als Kinder von Frauen mit niedrigeren THg-Konzentrationen, aber diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Der Verzehr von frischem Fisch während der Schwangerschaft stand in einem positiven Zusammenhang mit den Gesamt- und Leistungs-IQ-Werten Kinder, nicht jedoch mit den verbalen IQ-Werten. Die relativ niedrigen Hg-Werte, die in den biologischen Proben der der Studie teilnehmenden Mütter und Kinder gefunden wurden, lieferten keine Beweise für eine hohe und umfangreiche Hg-Exposition in der Testpopulation und erlaubten nicht die Ausarbeitung von Empfehlungen für den Fischkonsum in der Schwangerschaft, wiesen aber darauf hin, dass es wünschenswert sein könnte, die THg-Konzentrationen im Haar aufrechtzuerhalten.

<2000 ng/g (Deroma *et al.*, 2013).

Im Jahr 2006 startete die Universität Udine in Zusammenarbeit mit Forschern aus Slowenien, Kroatien und Griechenland im Rahmen des internationalen Forschungsprojekts PHIME (*Public health impact of long term low level mixed element exposure in susceptible population strata*) eine prospektive Kohortenstudie zur Erfassung und Überwachung von 2189 Mutter-Kind-Paaren, die in Küstengebieten des Mittelmeers wohnen und möglicherweise durch Fischkonsum MeHg ausgesetzt sind. Es wurden vier verschiedene Kohorten von Neugeborenen rekrutiert: in der Stadt Triest, in der Stadt Ljubljana in Slowenien, in der Stadt Rijeka in Kroatien und auf vier griechischen Inseln in der Ägäis.

Das Hauptziel der Studie war es, Zusammenhang zwischen der pränatalen Exposition gegenüber niedrigen Dosen von MeHg durch eine fischreiche mütterliche Ernährung und der neuropsychologischen Entwicklung der Kinder zu bewerten (Valent *et al.*, 2013a). Die Rekrutierung der italienischen Kohorte begann im April 2007 am Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Materno Infantile Burlo Garofolo in Triest und endete im März 2009.

Die für die Studie in Frage kommenden Probandinnen wurden aus einer Population schwangerer Frauen rekrutiert, die seit mindestens fünf Jahren in der FVG wohnten, volljährig waren, keine Pathologien aufwiesen, die die normale neurologische Entwicklung ihrer Kinder in irgendeiner Weise beeinflussen könnten, eine Einlingsschwangerschaft hatten und einen physiologischen Verlauf aufwiesen. 900 schwangere Frauen zwischen 20<sup>a</sup> und 22<sup>a</sup> Schwangerschaftswochen wurden in die Studie aufgenommen, von denen 767 zum Zeitpunkt der Entbindung noch in der Studie waren.

Die Entbindungen fanden zwischen Juli 2007 und August 2009 statt. Die neurologische und psychologische Entwicklung der in den vier Kohorten geborenen Kinder wurde im Alter von 18±2 Monaten mit Hilfe des *Bayley-Tests Skalen der Säuglings- und Kleinkindentwicklung - dritte Auflage* (BSID III), dem internationalen Referenzinstrument zur Beurteilung der kognitiven, sprachlichen, motorischen, sozio-emotionalen und verhaltensbezogenen Entwicklung von Kindern im Alter von 1 bis 42 Monaten, beurteilt. Die neuropsychologischen Untersuchungen, die den kognitiven, sprachlichen, motorischen und sozial-verhaltensbezogenen Entwicklungsstand der Kinder erfassten, wurden zwischen Januar 2009 und Februar 2011 durchgeführt.

Nach Ausschluss von Frühgeborenen (< 37<sup>a</sup> Schwangerschaftswochen), Kindern mit angeborenen Fehlbildungen oder schweren perinatalen Problemen und Kindern mit schweren gesundheitlichen Problemen, die ihre neurologische Entwicklung beeinträchtigen könnten, wurde der BSID III an 632 Kindern durchgeführt.

In dieser Studie wurde beschlossen, Hinblick auf die pränatale Exposition die THg- und MeHg-Konzentration in Haaren, venösem Blut und Urinproben der teilnehmenden Frauen zu messen, während Hinblick auf die postnatale Exposition die THg- und MeHg-Konzentration in Nabelschnurblut und Milchproben gemessen wurde. Neben Hg wurden auch andere Schwermetalle berücksichtigt, die über die Nahrung aufgenommen werden können (Blei, Kadmium, Arsen, Mangan, Kupfer, Zink und Selen), sowie Ernährungsfaktoren, die als vorteilhaft für Wachstum und Entwicklung gelten, wie beispielsweise *mehrfach ungesättigte* Fettsäuren (PUFA), an denen Fisch reich ist. Andere Variablen, die die neurokognitiven Funktionen der Kinder beeinflussen können, wie das familiäre Umfeld, der sozioökonomische Status der Familie und der Intelligenzquotient (IQ) der Mutter, wurden bei der Untersuchung nicht vernachlässigt (Valent *et al.*, 2013a).

Die von den Kindern im Neuroentwicklungstest erzielten Gesamtergebnisse wurden mit den Ernährungsgewohnheiten und dem Lebensstil der Mütter, möglichen umweltbedingten und/oder beruflichen Expositionen und vor allem mit den in den untersuchten biologischen Proben nachgewiesenen Schadstoffkonzentrationen in Beziehung gesetzt. Die Ergebnisse der italienischen Kohorte zeigten, dass die teilnehmenden Frauen während der Schwangerschaft im Durchschnitt weniger als zwei Portionen Fisch pro Woche verzehrt hatten. Die in biologischen Proben gemessenen mittleren Hg-Konzentrationen waren recht niedrig (THg im Haar der Mutter: 1062 ng/g; THg im Nabelschnurblut: 5,6 ng/g; THg in der Milch: 0,3 ng/g) und korrelierten nur mäßig mit dem von den Frauen angegebenen Fischkonsum. Die im mütterlichen Venenblut gemessene Konzentration von Omega-3-PUFA korrelierte schlecht mit dem von den Frauen angegebenen Fischkonsum. Nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren gab es keine Hinweise darauf, dass sich Hg negativ auf die Neuroentwicklung der Kinder auswirkt, während die zusammengesetzten Werte der Kinder auf den fünf BSID-III-Ratingskalen signifikant mit sozioökonomischen Faktoren und dem Lebensstil der Familie korrelierten (Valent *et al.*, 2013b).

Eine Meta-Analyse aller vier Mittelmeerkohorten ergab einen Zusammenhang zwischen den von den Kindern beim BSID III erzielten zusammengesetzten und skalierten Punktwerten und den in den biologischen Proben gemessenen THg-Konzentrationen. Die in mütterlichen Haar- und Nabelschnurblutproben gemessenen THg-Konzentrationen standen in umgekehrtem Zusammenhang mit dem Entwicklungsniveau

Die THg-Konzentrationen in den verschiedenen biologischen Proben und die Ergebnisse der Kinder auf der Kognitions- und Sprachskala wurden jedoch nicht miteinander in Verbindung gebracht. Die in Haar-, Nabelschnurblut- und Milchproben von Frauen, die an den anderen drei Mittelmeerkohorten teilnahmen, gemessenen mittleren THg-Konzentrationen betragen 381 ng/g, 2,1 ng/g und 0,3 ng/g in der slowenischen Kohorte, 968 ng/g, 5,1 ng/g und 0,3 ng/g in der kroatischen Kohorte und 1408,5 ng/g, 7,7 ng/g und 1,7 ng/g in der griechischen Kohorte (Barbone *et al.*, 2019).

Die neurologische Entwicklung von 470 der in der italienischen Kohorte geborenen Kinder wurde im Alter von 40 Monaten erneut untersucht; auch hier war das Ziel, die möglichen Auswirkungen der Exposition gegenüber niedrigen Hg-Dosen durch die mütterliche Ernährung, insbesondere durch Fischkonsum, auf die kognitive Entwicklung der Kinder zu untersuchen. In diesem Fall wurden potenziell positiven Auswirkungen des Fischkonsums ebenfalls berücksichtigt, indem die prä- und postnatale Exposition gegenüber Selen (Se) und die Rolle dieses essentiellen Elements als Antagonist gegen Schwermetalle berücksichtigt wurde. Der kognitive Gesamtscore, den die Kinder beim BSID III erreichten, wurde THg- und Se-Konzentrationen in Verbindung gebracht, die im Nabelschnurblut, im während der Schwangerschaft entnommenen venösen Blut der teilnehmenden Frauen und in der Muttermilch gemessen wurden.

Nach Bereinigung um potenzielle Störfaktoren ergaben sich keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen der prä- und postnatalen Hg-Exposition und der Neuroentwicklung der untersuchten Kinder, obwohl sich einige Hinweise auf die antagonistische Rolle von Se in Bezug auf die neurotoxische Wirkung von Hg ergaben. Die möglichen Wechselwirkungen zwischen Se und Hg müssen weiter untersucht werden (Castriotta *et al.*, 2020).

Bislang gibt es nur wenige wissenschaftliche Studien, die untersucht haben, wie die Genetik die mit der Hg-Exposition verbundene Neurotoxizität beeinflussen kann (Llop *et al.*, 2015). Studien *Drosophila* haben gezeigt, dass eine ektopische CYP6G1-Genexpression eine Resistenz gegen die neurotoxische Wirkung von MeHg verleiht. Beim Menschen besteht die Unterfamilie des CYP3A-Gens, das menschliche Homolog des CYP6G1-Gens, aus vier verschiedenen Genen (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 und CYP3A43), die sich auf Chromosom 7 befinden. Diese Gene, die hauptsächlich in Leber, Niere, Darm und Plazenta exprimiert werden, sind für den Metabolismus verschiedener Xenobiotika verantwortlich und für die Synthese von Fettsäuren, Molekülen, die für die Entwicklung des Nervensystems von grundlegender Bedeutung sind, unerlässlich. Die Expression von CYP3A-Genen in anderen Geweben und insbesondere im Gehirn ist bisher nur unzureichend geklärt, obwohl es einige Hinweise darauf gibt, dass Gene dieser Unterfamilie, insbesondere das CYP3A7-Gen, im sich entwickelnden fötalen Gehirn exprimiert werden (Pavek & Dvorak, 2008). In Anbetracht der Tatsache, dass der Demethylierungsprozess von MeHg den limitierenden Faktor bei seiner Ausscheidung aus dem menschlichen Körper darstellt, wurde die mögliche Rolle der CYP3A4-, CYP3A5-, CYP3A7- und CYP3A43-Gene beim Metabolismus dieses Giftstoffs untersucht.

Im Jahr 2017 analysierten Llop *et al.* Daten aus sechs verschiedenen internationalen Gerichtsstudien, einschließlich der zuvor beschriebenen italienischen und griechischen PHIME-Mittelmeerkohorte, um zu untersuchen, ob und wie polymorphe Varianten in der CYP3A-Gen-Unterfamilie den Zusammenhang zwischen pränataler MeHg-Exposition und den Ergebnissen der neuropsychologischen Erhebungen bei Kindern beeinflussen können. Es wurden die Daten von 2639 Kindern, 573 italienischen Kindern, 281 griechischen Kindern, 1160 Kindern aus einer Kohorte der Seychellen (Strain *et al.*, 2015) und 625 spanischen Kindern aus der INMA-Kohorte (Guxens *et al.*, 2012) analysiert. Die gesammelten Daten, die zunächst für jedes Land analysiert und dann durch den Ansatz der Metaanalyse kombiniert wurden, zeigten, dass der Zusammenhang zwischen der pränatalen Exposition gegenüber MeHg und der neuropsychologischen Entwicklung insbesondere bei Kindern aus den Mittelmeerkohorten durch Polymorphismen in den CYP3A5- und CYP3A7-Genen beeinflusst werden könnte (Llop *et al.*, 2017). Weitere Studien sind erforderlich, um diesen Zusammenhang zu untersuchen und besser zu verstehen.

## Literaturverzeichnis

- Barbone F, Rosolen V, Mariuz M, Parpinel M, Casetta A, Sammartano F, Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Bin M, Castriotta L, Valent F, Latesha Little D, Mazey D, Snoj Tratnik J, Miklavcic Visnjevec A, Kodric J, Sofianou K, Spiric Z, Krsnik M, Osredkar J, Neubauer D, Kodric J, Stropnik S, Prpic I, Petrovic O, Vlastic-Cicvaric I, Horvat M. Pränatale Quecksilberbelastung und Ergebnisse der Neuroentwicklung von Kindern im Alter von 18 Monaten: Ergebnisse der PHIME-Kohorte im Mittelmeerraum. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2019;222:9-21.
- Barbone F, Valent F, Pisa F, Daris F, Fajon V, Gibicar D, Logar M, Horvat M. Pränatale niedrige Methylquecksilberbelastung und die Entwicklung von Kindern in einem italienischen Küstengebiet. *Seychelles Medical & Dental Journal* 2004;7:149-54.
- Bose-O'Reilly S, McCarty KM, Steckling N, Lettmeier B. Quecksilberbelastung und die Gesundheit von Kindern. *Aktuelle Probleme in der Kinder- und Jugendmedizin* 2010;40:86-215.
- Brambati A. *Schwermetalle in den Lagunen von Marano und Grado. Piano di studi finalizzato all'ascertamento di sostanze persistenti nelle Lagune di Marano e Grado e al loro risanamento*. Trieste: Regione Friuli Venezia Giulia - Direzione Regionale dell'Ambiente, Servizio dell'Idraulica; 1997. p.175.
- Castriotta L, Rosolen V, Biggeri A, Ronfani L, Catelan D, Mariuz M, Bin M, Vecchi Brumatti L, Horvat M, Barbone F. Die Rolle von Quecksilber, Selen und dem Se-Hg-Antagonismus auf die kognitive Neuroentwicklung: Eine 40-monatige Nachuntersuchung der italienischen Mutter-Kind-Kohorte PHIME. *Internationale Zeitschrift für Hygiene und Umweltgesundheit* 2020;230:113604.
- Covelli S, Emili A, Acquavita A, Koron N, Faganeli J. Benthic biogeochemical cycle of mercury in two contaminated northern adriatic coastal lagoons. *Continental Shelf Research* 2011;31:1777-89.
- Daris F, Piani C, Mattassi G, Brisotto R. Distribution of mercury in sediments and fish products from Grado and Marano Lagoons. In: Regione autonoma Friuli Venezia Giulia (Ed.). *Proceedings of the Conference: Mercury in Grado and Marano Lagoons. Aspetti Igienico-Sanitari*. Trieste: FVG; 1993. p. 24-45.
- Davidson PW, Sloane-Reeves J, Myers GJ, Hansen ON, Huang LS, Georger LA, Cox C, Thurston SW, Shamlaye CF, Clarkson TW. Zusammenhang zwischen pränataler Methylquecksilberbelastung und visuospatialer Fähigkeit im Alter von 10,7 Jahren in der Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology* 2008a;29:453-9.
- Davidson PW, Strain JJ, Myers GJ, Thurston SW, Bonham MP, Shamlaye CF, Stokes-Riner A, Wallace JM, Robson PJ, Duffy EM, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Clarkson TW. Neuroentwicklungseffekte des mütterlichen Ernährungsstatus und der Methylquecksilberbelastung durch Fischverzehr während der Schwangerschaft. *Neurotoxicology* 2008b;29:767-75.
- Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxikologie und Teratologie* 2006;28:536- 47.
- Deroma L, Parpinel M, Tognin V, Channoufi L, Tratnik J, Horvat M, Valent F, Barbone F. Neuropsychologische Bewertung im Schulalter und pränatale geringe Quecksilberexposition durch Fischkonsum in einer italienischen Geburtskohorte, die in der Nähe eines kontaminierten Standorts lebt. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2013;216:486-93.
- Emili A, Koron N, Covelli S, Faganeli J, Acquavita A, Predonzani S, De Vittor C. Does anoxia affect mercury cycling at the sediment-water interface in the Gulf of Trieste (northern Adriatic Sea)? Inkubationsexperimente mit benthischen Fluxkammern. *Applied Geochemistry* 2011;26:194-204.
- EPA (Environmental Protection Agency). *Quecksilber-Studienbericht an den Kongress*. Vol. I: Executive Summary. Washington, DC: US EPA, Büro für Luftqualitätsplanung und -standards, und Büro für Forschung und Entwicklung; 1997. (EPA-452/R-97-003). Verfügbar unter <https://www3.epa.gov/airtoxics/112nmerc/volume1.pdf>; letzte Konsultation 20. Juni 2022.
- Gosar M, Pirc S, Bidovec M. Quecksilber in den Sedimenten des Idrijca-Flusses als Spiegelbild der Bergbau- und Verhüttungsaktivitäten der Quecksilbermine Idrica. *Zeitschrift für geochemische Erkundung* 1997;58:125-31.

- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Kognitive Leistungen von Kindern, die vorgeburtlich "sicheren" Mengen von Methylquecksilber ausgesetzt waren. *Umweltforschung* 1998;77:165-72.
- Guxens M, Ballester F, Espada M, Fernandez MF, Grimalt JO, Ibarluzea J, Olea N, Rebagliato M, Tardon A, Torrent M, Vioque J, Vrijheid M, Sunyer J. Cohort profile: the INMA-INfancia y Medio Ambiente (environment and childhood) project. *International Journal of Epidemiology* 2012;41:930-40.
- Harada M. Die Minamata-Krankheit: Methylquecksilbervergiftung in Japan durch Umweltverschmutzung. *Kritische Berichte in der Toxikologie* 1995;25:1-24.
- Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Pränatale Exposition gegenüber Methylquecksilber durch Fischkonsum und mehrfach ungesättigte Fettsäuren: Assoziationen mit der kindlichen Entwicklung im Alter von 20 Monaten in einer Beobachtungsstudie in der Republik Seychellen. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2015;101:530-7.
- HHS (United States Department of Health and Human Services). *Was Sie über Quecksilber in Fisch und Schalentieren wissen müssen*. Washington, DC: EPA-FDA; 2004 (Dokument Nr. EPA-823-R-04-005).
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369:578-85.
- Holmes P, James KAF, Levy LS. Ist eine geringe Quecksilberexposition in der Umwelt für die menschliche Gesundheit von Belang? *Science of the Total Environment* 2009;408:171-82.
- Kotnik J, Horvat M, Dizdarevic T. Aktuelle und frühere Quecksilberverteilung in der Luft über der Idrija Hg-Minenregion, Slowenien. *Atmospheric Environment* 2005;39:7570-79.
- Llop S, Ballester F, Broberg K. Effect of gene-mercury interaction on mercury toxicokinetics and neurotoxicity. *Early Life Environmental Health* 2015;2:179-94.
- Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramon R, Riaño I, Rebagliato M, Ibarluzea J, Tardon A, Sunyer J, Ballester F, INMA Project. Pränatale Quecksilberexposition und kindliche Neuroentwicklung in einer multizentrischen Kohorte in Spanien: Studie über mögliche Modifikatoren. *The American Journal of Epidemiology* 2012; 175:451-65.
- Llop S, Tran V, Ballester F, Barbone F, Sofianou-Katsoulis A, Sunyer J, Engstrom K, Alhamedow A, Love TM, Watson GE, Bustamante M, Murcia M, Iniguez C, Shamlaye CF, Rosolen V, Mariuz M, Horvat M, Tratnik JS, Mazej D, van Wijngaarden E, Davidson PW, Myers GJ, Rand MD. CYP3A-Gene und der Zusammenhang zwischen pränataler Methylquecksilberbelastung und Neuroentwicklung. *Environment International* 2017;105:34-42.
- Majori L, Nedoclan G, Modonutti GB. Quecksilberschmutzung im nördlichen Adriatischen Meer. *Wasser und Luft* 1967;3:164-72.
- Miklavcic A, Stibilj V, Heath E, Polak T, Snoj Tratnik J, Klauz J. Quecksilber, Selen, PCB und Fettsäuren in frischem und konserviertem Fisch auf dem slowenischen Markt. *Lebensmittelchemie* 2011;124:711-20.
- Mlakar I. Grundlegende Parameter der Produktion der Quecksilbermine Idrija im Laufe der Jahrhunderte bis heute (in slowenischer Sprache). *Idrijski razdgladi* 1974;19(3-4):1-40.
- NRC (National Research Council). *Toxikologische Auswirkungen von Methylquecksilber*. Washington, DC: National Academy Press; 2000. DOI: 10.17226/9899.
- Pavek P, Dvorak Z. Xenobiotika-induzierte transkriptionelle Regulierung von xenobiotika-metabolisierenden Enzymen der Cytochrom P450-Superfamilie in menschlichem extrahepatischem Gewebe. *Current Drug Metabolism* 2008;9:129-43.
- Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhern MS, McSorley EM, Watson GE, Love TM, Smith TH, Yost, K, Harrington D, Shamlaye CF, Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Pränatale Exposition gegenüber Methylquecksilber durch Fischkonsum und mehrfach ungesättigte Fettsäuren: Assoziationen mit der kindlichen Entwicklung im Alter von 20 Monaten in einer Beobachtungsstudie in der Republik Seychellen. *American Journal of Clinical Nutrition* 2015;101:530-7.

- Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environmental Research* 2010;110:699-704.
- Tsubaki T, Irukayama K. *Die Minamata-Krankheit: Methylquecksilbervergiftung in Minamata und Niigata*. Amsterdam: Kodansha/Elsevier Scientific; 1977.
- US-FDA (United States Food and Drug Administration). *Verbraucherhinweise: eine wichtige Botschaft für schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter, die schwanger werden könnten, über die Risiken von Quecksilber in Fisch*. Silver Spring, MD: US-FDA; 2001.
- Valent F, Horvat M, Sofianou-Katsoulis A, Spiric Z, Mazej D, Little D, Prasouli A, Mariuz M, Tamburlini G, Nakou S, Barbone F. Neuroentwicklungseffekte einer geringen pränatalen Quecksilberexposition durch mütterlichen Fischkonsum in einer mediterranen Kohorte: Grundprinzipien und Design der Studie. *Journal of Epidemiology* 2013a;23:146-52.
- Valent F, Mariuz M, Bin M, Little D, Mazej D, Tognin, V, Tratnik J, McAfee AJ, Mulhern MS, Parpinel M, Carrozzi M, Horvat M, Tamburlini G, Barbone F. Assoziationen von pränataler Quecksilberexposition durch mütterlichen Fischkonsum und mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit der Neuroentwicklung von Kindern: eine prospektive Kohortenstudie in Italien. *Journal of Epidemiology* 2013b;23:360-70.
- Van Wijngaarden E, Thurston SW, Myers GJ, Harrington D, Cory-Slechta DA, Strain JJ, Watson GE, Zareba G, Love T, Henderson J, Shamlaye CF, Davidson PW. Methylquecksilberexposition und Ergebnisse der neurologischen Entwicklung in der Hauptkohorte der Seychelles Child Development Study im Alter von 22 und 24 Jahren. *Neurotoxikologie und Teratologie* 2017;59:35-42.
- Vejrup K, Brandlistuen RE, Brantsæter AL, Knutsen HK, Caspersen IH, Alexander J, Lundh T, Meltzer HM, Magnus P, Haugen M. Prenatal mercury exposure, maternal seafood consumption and associations with child language at five years. *Environment International* 2018;110:71-79.
- WHO (Weltgesundheitsorganisation). *Einundsechzigster Bericht des Gemeinsamen FAO/WHO-Sachverständigenausschusses für Lebensmittelzusatzstoffe (JEFCA) 133*. Genf: WHO; 2004. (Technische Berichtreihe 922).