

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) Vorstand: Prof. Dr. Dennis Nowak

Aus der Arbeitsgruppe Arbeits- und Umweltepidemiologie & Net Teaching
Leitung: Prof. Dr. rer. biol. hum. Katja Radon

**Umweltbedingte Quecksilberbelastung und contralaterale
Mitbewegungen in der Zürcher Neuromotorik als Marker
neuromotorischer Entwicklungsstörungen bei chilenischen
Kindern**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Esther Paula

aus Gera

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. biol. hum. Katja Radon, MSc

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Oliver Peschel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2015

1. EINLEITUNG	1
<hr/>	
1.1. GOLDGEWINNUNG MITTELS PHYSIKALISCHER METHODEN	2
1.1.1. DICHTESORTIERVERFAHREN	2
1.1.1.1. Die Konzentrazentrifuge oder Knelsonkonzentrator	2
1.1.1.2. Das Wilfleyverfahren	3
1.1.1.3. Die Wasserpropulsionsanlage (JIG)	4
1.1.1.4. Manuelle Dichtesortierung (Gold waschen)	5
1.2. GOLDGEWINNUNG MITTELS CHEMISCHER METHODE	5
1.2.1. AMALGAMVERFAHREN	6
1.3. CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE EIGENSCHAFTEN VON QUECKSILBER	7
1.4. QUECKSILBERVORKOMMEN	8
1.5. QUECKSILBERGEWINNUNG	8
1.6. GLOBALER QUECKSILBERKREISLAUF	8
1.7. VERWENDUNG	11
1.8. QUECKSILBERUNFÄLLE IM LETZTEN JAHRHUNDERT	14
1.8.1. MINAMATA/JAPAN	14
1.8.2. NIIGATA/JAPAN	15
1.8.3. IRAK	15
1.8.4. GHANA	15
1.9. TOXIKOKINETIK	16
1.9.1. LIBERATION UND RESORPTION	16
1.9.2. DISTRIBUTION UND METABOLISMUS	17
1.9.3. BIOAKKUMULATION	18
1.9.4. EXKRETION	18
1.10. TOXIKODYNAMIK	19
1.10.1. AKUTE INTOXIKATION	19
1.10.2. CHRONISCHE INTOXIKATION	20
1.11. BERGBAU IN CHILE	22
1.12. DAS CHILENISCHE SCHULSYSTEM	24
2. FRAGESTELLUNG UND ZIEL	25
<hr/>	
3. MATERIAL UND METHODEN	26
<hr/>	
3.1. STUDIENDURCHFÜHRUNG/STUDIENABLAUF	26

3.2. ZÜRCHER NEUROMOTORIKTEST	27
3.2.1. TESTS IM SITZEN [82]	27
Steckbrettversuch	27
Repetitive Fußbewegungen	28
Alternierende Fußbewegungen	29
Repetitive Handbewegungen	29
Alternierende Handbewegungen	30
Repetitive Fingerbewegungen	30
Sequentielle Fingerbewegungen	31
3.2.2. TESTS IM STEHEN [82]	31
Diadochokinese	31
Stressgaits	32
3.2.3. VIDEOANALYSE	32
3.3. STATISTISCHE ANALYSEN	33
<u>4. ERGEBNISSE</u>	<u>35</u>
4.1. DESKRIPTIVE DATEN	35
4.1.1. ALTER UND GESCHLECHT	35
4.1.2. QUECKSILBERGEHALT DER FINGERNÄGEL	35
4.1.3. ANGABEN ZU QUELLEN DER QUECKSILBEREXPOSITION	35
4.2. OUTCOME DER MITBEWEGUNGSKOMPONENTEN	36
4.3. BI- UND MULTIVARIATE ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN OUTCOME DER MITBEWEGUNGSKOMPONENTEN UND QUECKSILBERBELASTUNG	37
<u>5. DISKUSSION</u>	<u>40</u>
5.1. DISKUSSION DER METHODE	40
5.1.1. STUDIENDESIGN	40
5.1.2. FINGER- UND FUßNAGELPROBEN ALS LANGZEITMARKER FÜR QUECKSILBERBELASTUNG	41
5.1.3. FRAGEBÖGEN	42
5.1.4. ZÜRCHER NEUROMOTORIKTEST	42
5.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	43
5.2.1. HÖHE DER QUECKSILBEREXPOSITION	43
5.2.2. PRÄVALENZ PATHOLOGISCHER ERGEBNISSE IN DER BLOCKKOMPONENTE MB-1	46
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>48</u>

7.	LITERATURVERZEICHNIS	49
8.	ANHANG	I
8.1.	TABELLENVERZEICHNIS	I
8.2.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	II
8.3.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
8.4.	UNTERSUCHUNGSBLATT – KLINISCHE VERSION	IV
8.5.	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	V
8.6.	DANKSAGUNG	VI

1. Einleitung

Quecksilber – flüssiges Silber. Die Verwendungsbereiche waren und sind bis heute mannigfaltig. Vor über 3000 Jahren benutzten die Chinesen Quecksilber in Form des Erzes Zinnober zur Herstellung roter Tinte. Man fand es in ägyptischen Grabmälern, wo es vielleicht als Konservierungsmittel dienen sollte oder aber auch als Schutz gegen böse Geister [1].

Im medizinischen Bereich wurde Quecksilber unter anderem als Laxans, in Desinfektionsmitteln, in Salben zur Behandlung von Hautinfektionen und in Zahnputzpulvern eingesetzt [1]. Auch in der Behandlung der Syphilis hielt sich die Quecksilbertherapie in den USA bis in die Zwanziger Jahre des 20. Jahrhunderts, trotz der Einführung von Arsphenamin (Salvarsan®) 1910, das als erstes spezifisches Chemotherapeutikum einen Meilenstein in der Syphilisbehandlung darstellte [2].

Amalgamfüllungen bestehen zu 50% aus Quecksilber und sind, trotz zunehmender Skepsis von Patientenseite, weltweit die am häufigsten gelegten Füllungen im zahnmedizinischen Bereich [3]. Im industriellen Bereich wird Quecksilber zur Goldgewinnung, zur Herstellung von Natronlauge und Chlor, in der Batterieproduktion und in vielen anderen Prozessen verwendet [4]. Die Anwendungen sind zahlreich – die Einwände auch. Schon im 1. Jahrhundert n. Chr. schrieb Dioskorides, ein römischer Militärarzt, über Quecksilber in seiner „Materia medica“: „...es ist ein furchtbares Gift und wirkt getrunken tödlich, weil seine Schwere die Eingeweide zerreißt.“ [5]. Da wir inzwischen mehr über die molekularen und biochemischen Wirkungsmechanismen einer Quecksilberintoxikation wissen, entlockt einem diese Aussage vielleicht ein Schmunzeln. Dennoch zeigt sie, dass es bereits vor 2000 Jahren Bedenken bezüglich des Einsatzes von Quecksilber gab, auch wenn uns heutzutage Erklärungen, wie die obige, antiquiert erscheinen mögen. Trotz unseres heutigen Wissens um die Toxizität von Quecksilber und seinen Verbindungen, haben noch längst nicht alle Länder Konsequenzen aus diesem Wissen gezogen: Manche Regierungen, beispielsweise Schweden und Norwegen, haben die Verwendung von Quecksilber in Produkten, bereits gänzlich verboten [6, 7]. In anderen, meist ärmeren Ländern, ist der Einsatz von Quecksilber, sei es aus Mangel an Alternativen oder Unwissenheit, leider nach wie vor verbreitet [8].

Diese Arbeit nähert sich dem Thema aus entwicklungs-pädiatrischer Sicht, indem sie die möglichen Effekte einer Quecksilberexposition auf die neuromotorische Entwicklung von Kindern in Chile untersucht.

1.1. Goldgewinnung mittels physikalischer Methoden

Die nachfolgenden chemischen wie physikalischen Methoden zur Goldgewinnung werden meist miteinander kombiniert, um die Ausbeute, „Recovery“ genannt, zu erhöhen.

Das Problem besteht darin, dass Gold nicht in Reinform vorliegt, sondern in Erzen gebunden ist. Erze sind metallhaltiges Gestein. Um das Gold hieraus zu extrahieren, werden größere Brocken zunächst zerkleinert und dann von dem nicht goldhaltigen Gestein getrennt.

1.1.1. Dichtesortierverfahren

Bei diesen Verfahren macht man sich die Eigenschaft zu Nutze, dass die metallhaltigen Erze ein höheres Gewicht als das nicht metallhaltige Nebengestein haben.

1.1.1.1. Die Konzentrazentrifuge oder Knelsonkonzentrator

Diese Methode wurde nach ihrem Erfinder Bryon Knelson benannt und arbeitet nach dem Schwerkraftprinzip. Die Zentrifuge besteht aus zwei ineinander gesetzten Behältern, zwischen denen sich Wasser (Abbildung 1, Abbildung 2). Der innere Behälter läuft nach unten konisch zu und ist an der Innenseite mit Rippen versehen, zwischen denen Wasser, entgegen der Rotationsrichtung des inneren Behälters, ins Innere strömen kann.

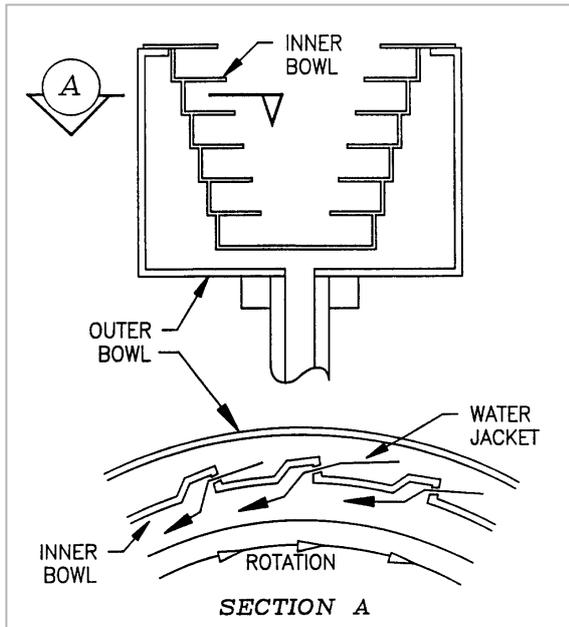


Abbildung 1 Schemazeichnung des Knelsonkonzentrators.
Aus [9] mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

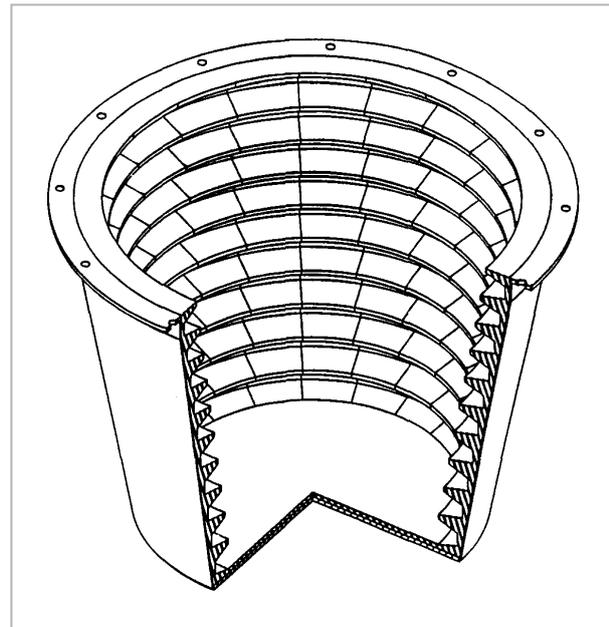


Abbildung 2 Innerer Behälter des Knelsonkonzentrators.
Aus [9] mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Der Konzentrador bzw. die Zentrifuge wird mit einem Gesteinsbrei mit 20-40 Gew.-% Feststoffanteil beschickt. Je nach Bautyp arbeitet die Zentrifuge mit einem Vielfachen der Erdanziehung. Durch die Zentrifugalkraft bildet sich an der Wand der Trommel das sogenannte Konzentratbett. Das Gemenge wird dabei dichtespezifisch getrennt und sammelt sich zwischen den Rippen. Um eine Verdichtung des Konzentratbettes in den Rippen zu vermeiden, wird Wasser entgegen der Drehrichtung eingespritzt. Das dadurch entstehende Fließbett kann nun von den Goldpartikeln durchdrungen werden, die sich anschließend an der Wand der Trommel sammeln. Die Gesteine mit geringerer Dichte werden nach und nach ausgespült. Die Recovery des Knelsonzentrifugators liegt bei über 95% [9-11].

1.1.1.2. Das Wilfleyverfahren

Dieses Verfahren nutzt ebenfalls die Schwerkraft, allerdings kein Vielfaches davon. Um die unterschiedlich schweren Partikel von einander zu trennen, schickt man sie über eine vibrierende, leicht geneigte Platte (Wilfleytisch), über die ein schwacher Wasserstrom läuft. Das Wasser schwemmt die leichteren Nebengesteinspartikel mit fort, während sich die schwereren Erzteile in Längsrillen auf der Platte, nach unterschiedlicher Dichte sortiert, absetzen (Abbildung 3) [11].

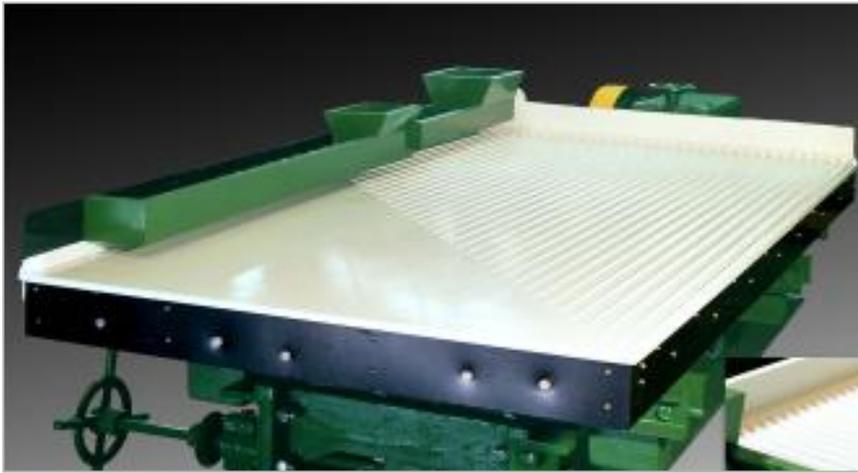


Abbildung 3 Wilfleytisch.
Aus [12] mit freundlicher Genehmigung der Herstellerfirma.

1.1.1.3. Die Wasserpropulsionsanlage (JIG)

Bei dieser Methode werden Mineralien durch Wasserpropulsionsbewegungen getrennt. Die Anlage besteht aus einem wassergefüllten Trog mit einem Siebaufsatz, der mit einem Auflager aus Stahlkugeln oder einem anderen Material mit einer Dichte zwischen $5-8\text{g/cm}^3$, belegt ist. Am Boden des Trogs liegt eine Gummimembran, welche durch einen Motor auf und ab bewegt wird. Dadurch erweitert die, sich ausdehnende, Wassersäule das Auflagerbett und bewirkt gleichzeitig eine Dichtesortierung der zu trennenden Mineralien. Bei der Abwärtsbewegung der Membran fallen die schweren Mineralien durch das aufgelockerte Auflager nach unten und werden über ein Ventil aus dem Trog befördert und aufgefangen [13].

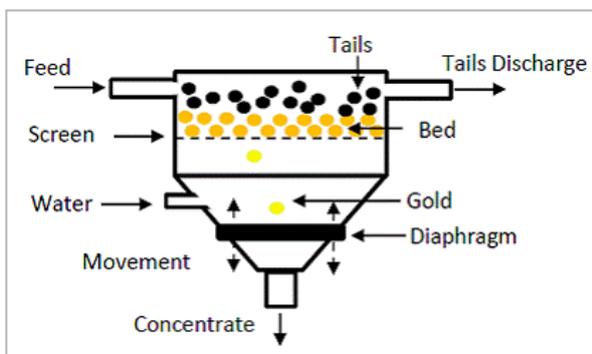


Abbildung 4 Schemazeichnung einer Wasserpropulsionsanlage/JIG.
Aus [13] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

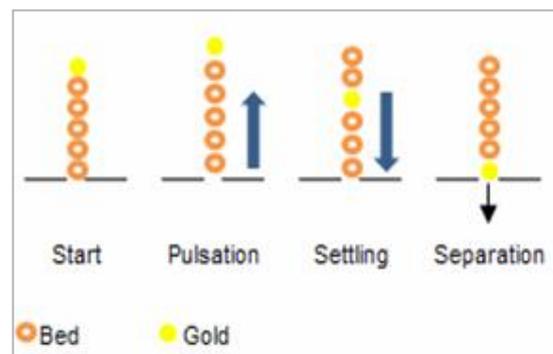


Abbildung 5 Prinzip eines Jigs.
Aus [13] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

1.1.1.4. Manuelle Dichtesortierung (Gold waschen)

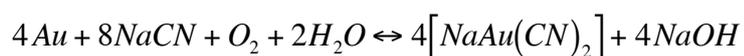
Auch das Waschen von Goldsand in **Goldwaschpfannen** (Abbildung 6) wird zu den Dichtesortierverfahren gezählt. Hierbei gibt man den Goldsand (= "Seife") zusammen mit etwas Wasser in eine Pfanne. Durch kreisförmige Waschbewegungen der Pfanne schwemmt das Wasser die leichteren Sande fort, während sich das sehr viel schwerere Gold am Boden sammelt [14].



Abbildung 6 Goldwäscher.
Aus [15] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

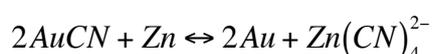
1.2. Goldgewinnung mittels chemischer Methode

Das Cyanidlaugenverfahren wird seit ca. 100 Jahren im industriellen Bergbau angewendet [11]. Auch in Chile kommt dieses Verfahren in der industriellen Goldgewinnung zum Einsatz. Normalerweise ist Gold ein inertes, sprich nicht reaktionsfreudiges Element, kann also auch nicht oxidiert werden. In Anwesenheit von Zyanid bildet es allerdings mit selbigem einen Cyanokomplex $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$. Dem zerkleinerten Erz wird daher Natriumzyanid zugesetzt. Das Gold wird aus der Gesteinsverbindung herausgelöst und bildet den oben genannten Komplex (Formel 1) [16].



Formel 1 Bildung des Goldeyanokomplexes [16]

Um das Gold aus diesem Komplex zu extrahieren, gibt man Zink zu, das die Stelle des Goldes im Komplex einnimmt (Formel 2) [17].



Formel 2 Extraktion des Goldes durch Bildung des Zinkkomplexes [17]

Das Problem des Cyanidlaugenverfahrens liegt in seiner Toxizität, wenn Cyanidlauge in die Umwelt gelangt, wie z. B. in Baia Mare / Rumänien. Im Januar 2000 gelangten bei einem Dambruch im Rückhaltebecken einer Golderz-Aufbereitungsanlage ca. 100.000m³ Cyanidlauge und Schwermetalle über Nebenflüsse in die Theiß und Donau. Als Folge starben massenhaft Fische, Wasserorganismen und andere Tiere, die nahe der verseuchten Flüsse lebten. Dies war nach dem Reaktorunglück 1986 in Tschernobyl die größte Umweltkatastrophe in Osteuropa [18, 19].

1.2.1. Amalgamverfahren

Das Amalgamverfahren zur Goldgewinnung ist weltweit vor allem im Kleinbergbau sehr verbreitet, da es keines großen Kosten- oder Maschineneinsatzes bedarf, Quecksilber fast überall erhältlich und das Verfahren mit wenig technischem Know-how anwendbar ist. Hierbei nutzt man die Eigenschaft des Quecksilbers, sich mit verschiedenen Metallen zu verbinden und eine Legierung, das Amalgam, zu bilden. Physikalisch gesehen handelt es sich um einen Lösungsvorgang des Goldes in Quecksilber. Man versetzt das goldhaltige Gesteinsgemisch mit flüssigem Quecksilber und kann dann das schwere Amalgam, welches sich am Boden abgesetzt hat, absammeln [20]. Ein weiterer Vorteil des Quecksilbers kommt nun zum Tragen, nämlich dessen niedriger Siedepunkt (357°C) [21/S.6]. Das Gemisch wird auf circa 600°C erhitzt, um das Quecksilber vollständig zu verdampfen. Da Gold seinen Schmelzpunkt erst bei 1063°C hat, bleibt es unverändert zurück [20, 22/S.81].

Um die Ausbeute zu erhöhen, werden Dichtesortierverfahren und Amalgamation oft in Kombination angewendet.

Wie die UNEP (United Nations Environment Programms) in einem Bericht von 2008 schrieb, sind schätzungsweise 10-15 Millionen Menschen in 55 Ländern im Kleinbergbau beschäftigt und direkt von diesem abhängig, um ihren Lebensunterhalt zu verdienen. Weitere 85-90 Mio. sind indirekt von diesem abhängig. Die Kleinbergbauern sind typischerweise arm und haben keine finanziellen Möglichkeiten um in Anlagen zu investieren, welche die Schadstoffbelastung verringern. Die meisten haben außerdem ein gering ausgeprägtes Bewusstsein für die Gefahren im Umgang mit Quecksilber [4]. Die Zahl der Beschäftigten im chilenischen Kleinbergbau wurde 2006 auf 7000 bis 10.000 geschätzt [23].



Abbildung 7 „Trápiche“.
Mit freundlicher Genehmigung von Prof. K. Radon.



Abbildung 8 Mahlen des Gesteins unter Zugabe von Quecksilber zur Herstellung von Goldamalgam.
Mit freundlicher Genehmigung von Prof. K. Radon.



Abbildung 9 Zur Gewinnung des Goldes aus dem Goldamalgam wird das Quecksilber über einem Bunsenbrenner verdampft.
Mit freundlicher Genehmigung von Prof. K. Radon.



Abbildung 10 Gewonnenes Gold.
Mit freundlicher Genehmigung von Prof. K. Radon.

1.3. Chemische und physikalische Eigenschaften von Quecksilber

Quecksilber (Elementsymbol: Hg) ist in seiner elementaren Form ein silbriges Schwermetall, das flüchtig ist und auf Grund seines hohen Dampfdruckes Quecksilberdämpfe freisetzt. Das Elementsymbol Hg ist die Abkürzung des lateinischen Namens *Hydrargyrum*, was übersetzt so viel wie „flüssiges Silber“ heißt. Es hat seinen Schmelzpunkt bei -39°C und ist daher bei Raumtemperatur flüssig. Sein Siedepunkt liegt bei 357°C . Es existiert in den drei verschiedenen Oxidationsstufen 0, +I und +II. Mit der Oxidationsstufe 0 liegt es als oben genanntes flüssiges Metall vor, mit der Stufe +I wird es meistens als Kalomel oder Quecksilberchlorid (Hg_2Cl_2) bezeichnet, wobei hier immer zwei Hg-Atome miteinander verbunden sind. Das zweiwertige Quecksilber Hg^{+II} ist für fast alle organischen und anorganischen Quecksilberverbindungen verantwortlich und entsteht als Stoffwechselprodukt

bei der Inhalation von Quecksilberdämpfen. Daher spielt es eine Schlüsselrolle in der Toxikologie der meisten Quecksilbervergiftungen [24].

1.4. Quecksilbervorkommen

Die größten Quecksilbervorkommen gab es in der Region Almadén/Spanien, wo schon zu Römerzeiten Quecksilber abgebaut wurde [1], in der Provinz Siena/Italien und in Idrias/Slowenien. Diese Abbaustätten sind heute geschlossen. Weitere Quecksilberabbaugebiete fanden sich in der Pfalz/Deutschland, Rumänien, Türkei und der Tschechischen Republik. Auch außerhalb Europas liegen Abbaugebiete, z.B. in Russland, Japan, China, Brasilien, Peru, Mexiko, Algerien, USA und im Westen Kanadas [20]. Heutzutage liegt in der Region Khaidarkan im Süden Kirgisistans die einzige bekannte Mine, die noch Quecksilber für den Weltmarkt produziert. Nach der Verabschiedung der Quecksilberkonvention im Januar 2013 ist die Schließung dieser Mine allerdings auch nur noch eine Frage von Jahren [25].

1.5. Quecksilbergewinnung

Quecksilber wird ausschließlich aus Zinnober gewonnen, indem dieses unter Luftzutritt auf etwa 800°C erhitzt wird. Das verdampfende Quecksilber wird in Steinzeugröhren abgekühlt, verflüssigt und kann somit aufgefangen werden. Das gewonnene Quecksilber ist bereits sehr rein und muss daher nicht weiter bearbeitet werden. Das dabei anfallende Schwefeldioxid findet in der Schwefelsäureproduktion Verwendung (Formel 3) [24].



Formel 3 Quecksilbergewinnung aus Zinnober [24/S.355]

1.6. Globaler Quecksilberkreislauf

Aufgrund seiner Flüchtigkeit verteilt sich Quecksilber, ausgehend von natürlichen und anthropogenen Quellen, rund um die Erde.

Bei den anthropogenen Quellen unterscheidet man zwischen primären und sekundären. Bei den primären wird Quecksilber geologischen Ursprungs mobilisiert und freigesetzt, wie beim Quecksilberabbau und generell beim Bergbau oder aber bei der Gewinnung und Verbrennung fossiler Brennstoffe, vor allem Kohle, in denen es als Verunreinigung enthalten ist. Als sekundäre Quellen werden solche bezeichnet, bei denen Quecksilber bei dessen Verarbeitung, z. B. in industriellen Prozessen, in Produkten, bei medizinischen Anwendungen, im Kleinbergbau und der handwerklichen Goldgewinnung freigesetzt wird [8]. Die jährliche

Emission aus anthropogenen Quellen schätzten Pirrone et al. für den Zeitraum zwischen 2003 und 2006 auf 2320 t [26].

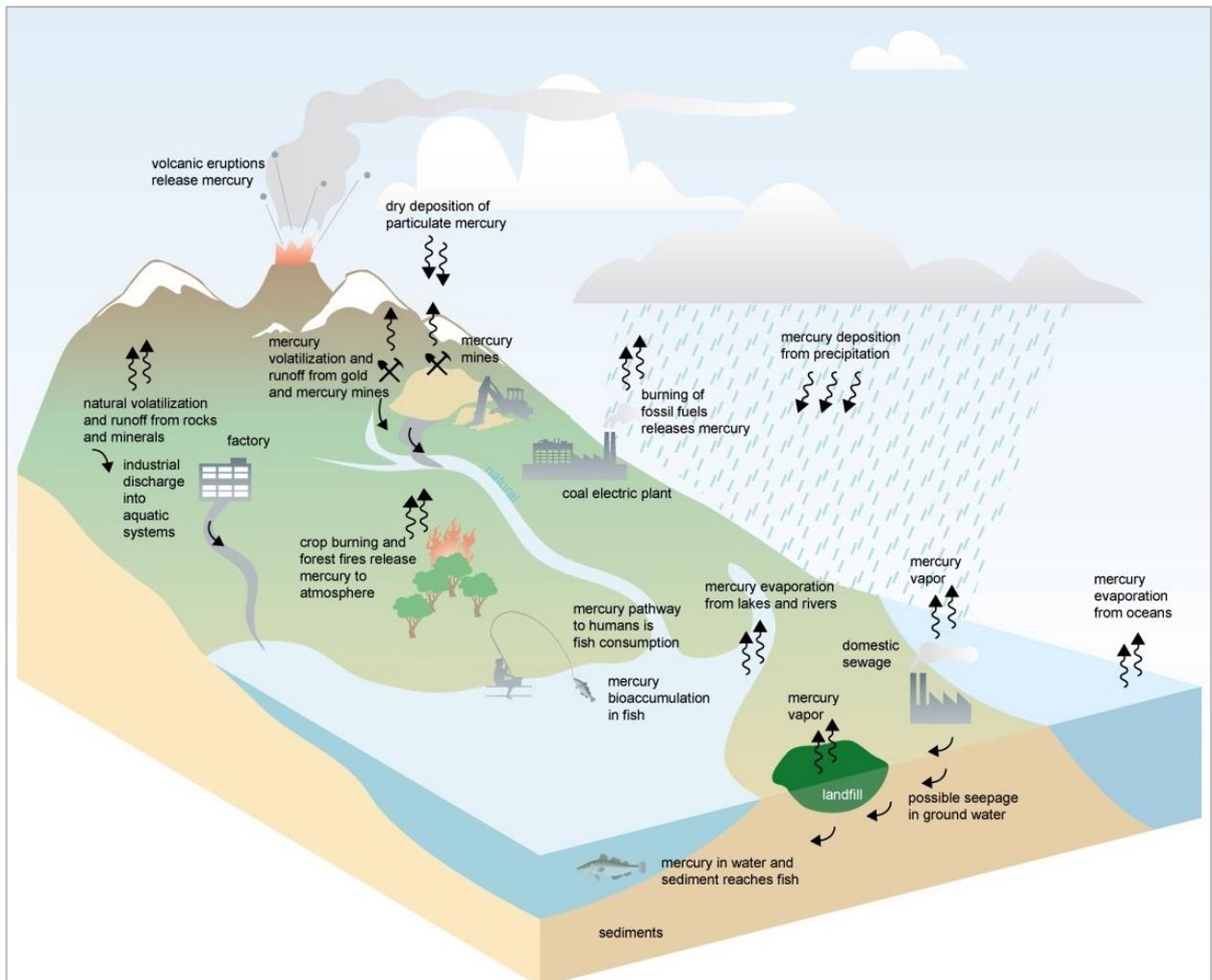


Abbildung 11 Quecksilberschmutzung – Transport und Kreislauf. Aus [27] mit freundlicher Genehmigung der Organisation.

Die Hauptemissionsquelle stellen hierbei die fossil befeuerten Kraftwerke dar, gefolgt vom Gold-Kleinbergbau. Pirrone et al. schätzten in ihrer Veröffentlichung von 2010 die jährliche Quecksilberemission aus der kleingewerblichen Goldgewinnung auf 400 t, was einem prozentualen Anteil von 17,2% an der Gesamtemission aus anthropogenen Quellen entsprach [26].

Zusätzlich werden, laut Telmer und Veiga, weitere 600 t jährlich in Flüsse, Seen oder den Boden freigesetzt, die wiederum verzögert in die Atmosphäre gelangen [26, 28/S.131]. Südamerika hatte im Jahr 2005 mit 16,2 t Quecksilberemission aus der Goldgewinnung einen Anteil von 4% an der Gesamtemission durch Goldgewinnung [26]. Abbildung 12 zeigt den Anteil weiterer anthropogener Quellen an der weltweiten Quecksilberemission.

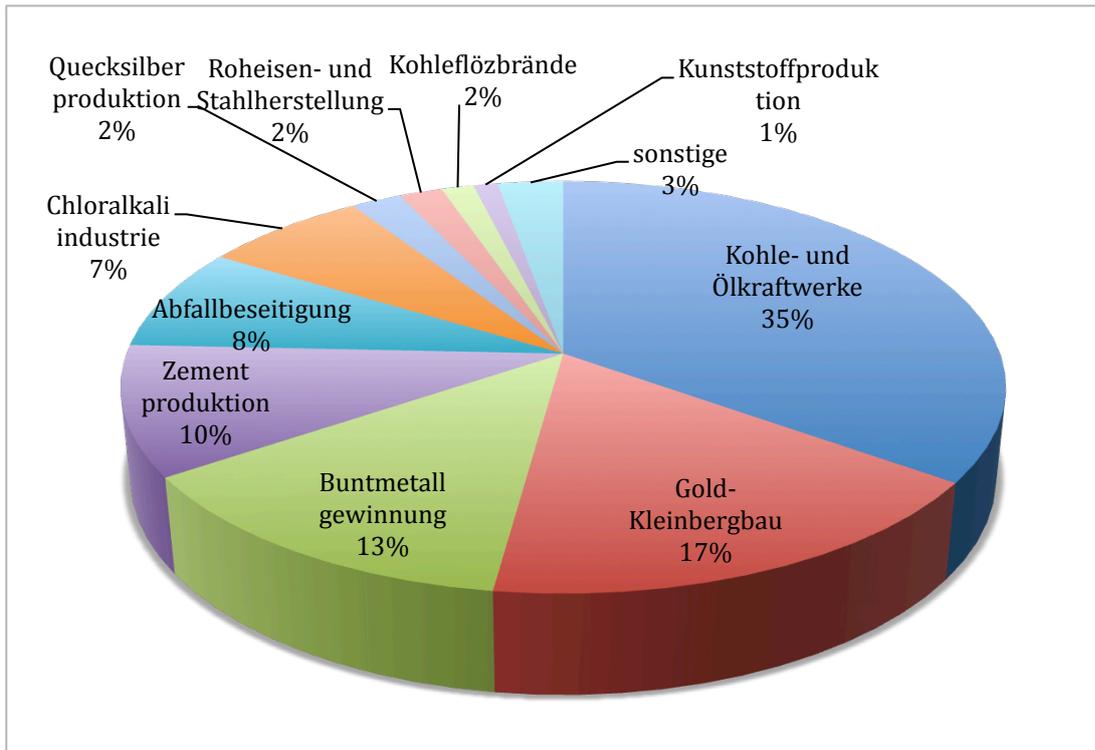


Abbildung 12 Anteil verschiedener anthropogener Quellen an der weltweiten Quecksilbergesamtemission. Modifiziert nach [26, 28].

Zu den natürlichen Quellen zählt die Freisetzung aus Vulkanen, geothermischen Quellen, sowie die Freisetzung aus Ozeanen und Seen. Diese ist abhängig vom Quecksilberkonzentrationsgradienten und dem Temperaturgefälle zwischen Wasseroberfläche und der darüber befindlichen Luft. Auch die Sonneneinstrahlung beeinflusst die Freisetzung von Quecksilber, da sie über eine Photo-Reduktion Hg^{+II} in elementares und damit flüchtiges Hg umwandelt. Die Gesamtemission aus natürlichen Quellen wurde auf etwas mehr als doppelt so viel wie die aus anthropogenen Quellen geschätzt.

Sie belief sich für das Jahr 2008 auf 5207 t [26]. Abbildung 13 zeigt die jährliche Freisetzung aus verschiedenen natürlichen Quellen.

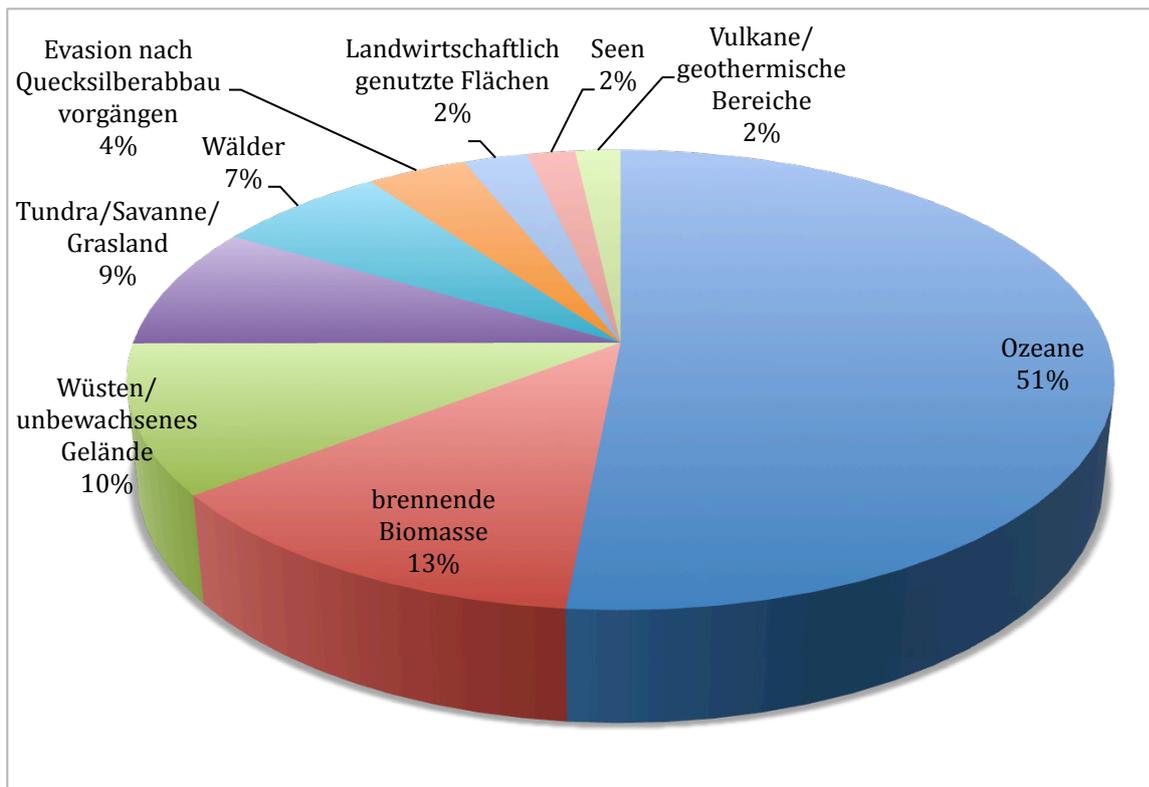


Abbildung 13 Anteil verschiedener natürlicher Quellen an der weltweiten Quecksilbergesamtemission. Modifiziert nach [26].

1.7. Verwendung

Der weltweite Quecksilberverbrauch betrug nach Schätzungen des Arctic Monitoring Assessment Programme AMAP und der United Nations Environment Programme UNEP im Jahr 2005 durchschnittlich 3798 t (Minimum: 3226 t, Maximum: 4370 t) [29].

Der höchste Verbrauch wird im Kleinbergbau vermutet. Für 2005 schätzte die AMAP/UNEP den weltweiten Verbrauch im Schnitt auf 806 t (Min. 641 t; Max. 971 t). Die mengenmäßig größten Verbraucher waren Süd und Südostasien mit 461 t im Mittel (Min. 408 t; Max. 514 t) und Südamerika mit durchschnittlich 199 t (Min. 141 t; Max. 256 t). Für diesen Bereich werden keine signifikanten Änderungen im Verbrauch bis 2015 erwartet [29].

Der zweitgrößte Verbraucher von Quecksilber ist die PVC-Industrie. Sie kam 2005 auf einen Quecksilberverbrauch von durchschnittlich 770 t (Min. 715 t; Max. 825 t). Die größte Nachfrage nach PVC stellt die Baubranche. Das Marktforschungsinstitut Ceresana Research prognostiziert einen jährlichen Anstieg des PVC-Verbrauches von 2% und für das Jahr 2016 einen jährlichen Bedarf von 40 Millionen Tonnen [29, 30]. Passend dazu erwartete auch die UNEP in ihrem Bericht von 2008 einen Anstieg des Quecksilberverbrauches in dieser Branche bis 2015 von 770 t auf 1250 t [31].

Die Chloralkali-Industrie, in der Quecksilber in einem Elektrolyseverfahren als flüssige Kathode zur Gewinnung von Chlor, Wasserstoff und Natronlauge dient, ist mit einem Bedarf an 492 t (Min. 435t; Max. 550t) im Jahr 2005 die drittgrößte quecksilberverbrauchende Industrie [29, 32]. Nach den Ausbrüchen der Minamata-Krankheit in Japan zwischen 1955 und 1964 entschied sich die dortige Regierung für eine konsequente Quecksilberreduktionsstrategie in der Chloralkali-Industrie und realisierte, innerhalb von 20 Jahren, bis 1998 einen kompletten Umstieg vom Quecksilberverfahren auf Diaphragma- und Membranverfahren in ihren Chloralkali-Anlagen. In Deutschland arbeiteten zu diesem Zeitpunkt immer noch 55% der Anlagen mit dem Quecksilberverfahren [32]. Allerdings verpflichtete sich der europäische Chlorverband EURO CHLOR in einer freiwilligen Erklärung vom Februar 2001 zum Ausstieg aus dem Amalgamverfahren in der Alkaliproduktion bis zum Jahr 2020 [33]. Diese Erklärung berücksichtigend, schätzte die UNEP 2008, dass der weltweite Quecksilberverbrauch in diesem Industriezweig bis 2015 um ca. 30% sinken wird [31].

Auch in der Batterieherstellung wird nach wie vor Quecksilber verwendet. Inzwischen haben sich aber viele Produzenten der Verbrauchernachfrage angepasst und sind auf Batterien mit geringerem Quecksilbergehalt umgestiegen. Der weltweite Quecksilberverbrauch lag 2005 durchschnittlich bei 370 t (Min. 277 t; Max. 463 t) und wird nach vorsichtigen Schätzungen der UNEP bis 2015 um 50% zurückgehen [29, 31].

In der Zahnmedizin sind Amalgamfüllungen nach wie vor die am häufigsten gelegten Füllungen weltweit [3]. Bei den dentalen Amalgamen wird Quecksilber mit einem Legierungspulver (=Alloy) zu einer plastischen Masse vermischt, wobei in jeder Füllung ca. 0,6 g dreifachdestilliertes Quecksilber enthalten sind [32, 34]. Innerhalb der EU werden Amalgamfüllungen zunehmend durch neuere Materialien ersetzt werden und somit ihre Zahl sinken [32]. Einzelne Länder der EU, wie beispielsweise Schweden oder Norwegen, verboten die Verwendung von Dentalamalgam in Zahnfüllungen neben dem Verkauf von quecksilberhaltigen Produkten bereits komplett [6].

Der weltweite Quecksilberverbrauch in Dentalamalgamen betrug für 2005 im Schnitt 362 t (Min. 313 t; Max. 411 t) und wird zurückhaltenden Schätzungen der UNEP nach bis 2015 um ca. 10% sinken [29, 31].

Aufgrund seines konstanten Wärmeausdehnungskoeffizienten, wird Quecksilber auch in Mess- und Regelgeräten genutzt. Je nach Bauart enthält ein Thermometer zwischen 1 und mehreren 100 g Hg. Auch in Baro- und Manometern (70-140 g), sowie in Druckventilen (100-600 g) findet es Verwendung. Blutdruckmessgeräte enthalten ca. 70 g Quecksilber.

Auch in diesem Bereich wurden und werden, vor allem in der EU, die Geräte nach und nach durch quecksilberfreie Geräte ersetzt, so dass der Hg-Verbrauch für die Herstellung solcher Messgeräte bis 2015 schätzungsweise um fast die Hälfte (45%) zurückgehen wird [31, 32]. Damit läge der Verbrauch 2015 nicht mehr, wie noch 2005, bei ca. 350 t (Min. 320t; Max. 380t), sondern bei durchschnittlich ca. 192,5 t [29].

Für die Herstellung von elektronischen Geräten und Elektrogeräten wurden 2005 weltweit 200 t (Min. 180 t; max. 220 t) Quecksilber verarbeitet [29]. Hier findet Quecksilber vor allem in Relais, Schaltern und Thermostaten, welche z.B. in Waschmaschinen, Bügeleisen, Kochherden u. ä. verbaut werden, Anwendung. Initiativen, die den Verkauf von Geräten, deren Quecksilbergehalt einen Grenzwert übersteigt, verbieten, ließen den jüngsten Quecksilberverbrauch dieser Branche deutlich zurückgehen. [29, 35]. Bis 2015 rechnet die UNEP mit einem Rückgang des globalen Verbrauchs um 40% [31].

Quecksilber ist beispielsweise auch in Leuchtstoffröhren, UV-Lampen, Kompaktleuchtstofflampen (=Energiesparlampen), HID-Lampen für die Straßenbeleuchtung und in Lichtquellen für die Hintergrundbeleuchtung in LCD-Bildschirmen enthalten. Durch Bemühungen der Industrie, den Quecksilbergehalt in diesen Produkten zu senken, konnte ein Rückgang des Quecksilberverbrauches in diesem Industriezweig verzeichnet werden, der allerdings von der gestiegenen Nachfrage, beispielsweise nach Energiesparlampen, fast aufgewogen wurde. 2005 wurden für die Herstellung von Lampen weltweit im Schnitt 135 t (Min. 120 t; Max. 150 t) Quecksilber verbraucht [29]. Bis zum Jahr 2015 erwartete die UNEP 2008 einen Rückgang um 10% [31].

Neben den oben genannten Anwendungen, wird Quecksilber unter anderem auch zur Schädlingsbekämpfung in Pestiziden und Fungiziden, in Katalysatoren, in der traditionellen Medizin und in rituellen Anwendungen, sowie zur Herstellung chemischer Zwischenprodukte und Pharmazeutika verwendet. Pacyna et al. schätzten den globalen Quecksilberverbrauch 2005 für solche Anwendungen auf 313 t (Min. 225t ; Max. 400 t). Bis 2015 rechnete die UNEP 2008 mit einem Rückgang des Verbrauchs um ca. 15% [31].

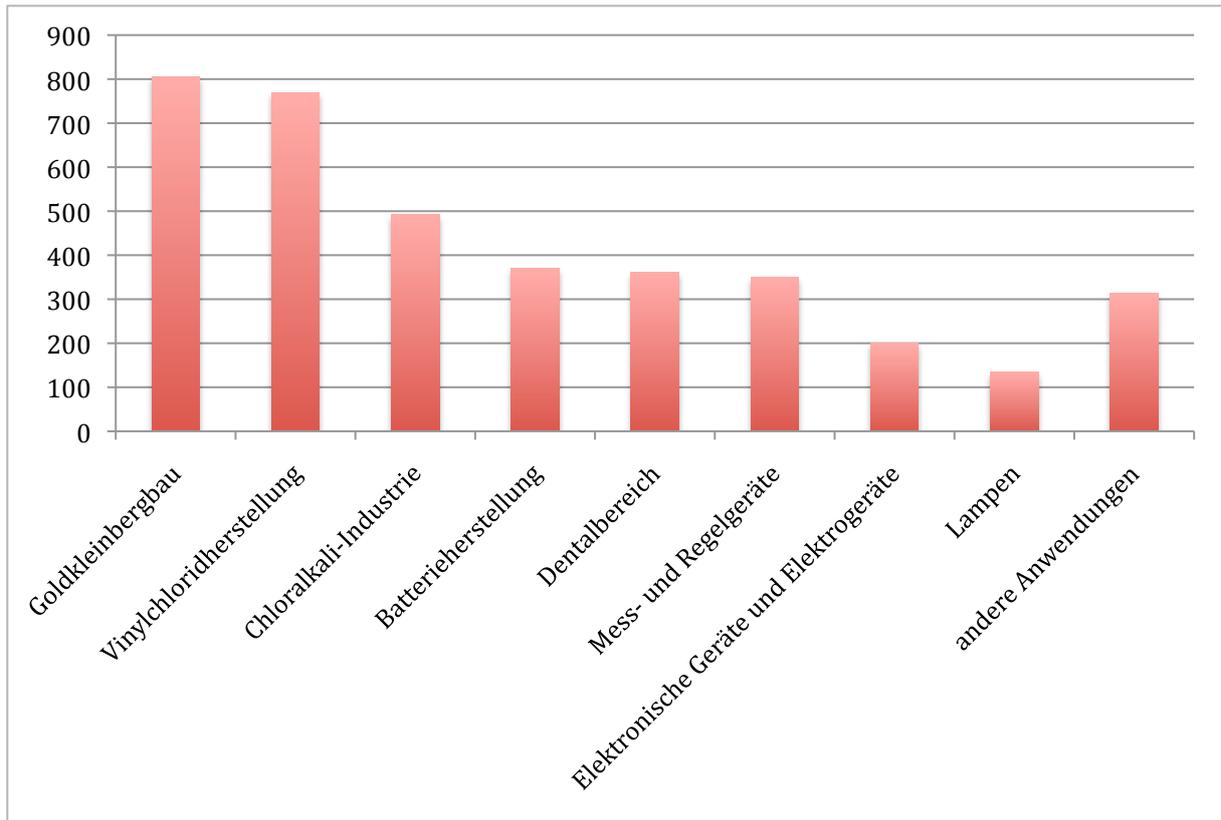


Abbildung 14 Jährlicher Quecksilberverbrauch im Jahr 2005 in Tonnen.
Modifiziert nach [29, 31].

1.8. Quecksilberunfälle im letzten Jahrhundert

1.8.1. Minamata/Japan

1955 traten in der Minamataregion/Präfektur Kumamoto in Japan gehäuft neurologische Erkrankungen auf. 1959 fand man den Zusammenhang mit Methylquecksilberverbindungen (MeHg) heraus. Dieses Methylquecksilber gelangte aus einer Acetaldehydproduzierenden Chemiefabrik der Chisso Corporation über Abwässer in die Bucht, wo es sich in der Nahrungskette anreicherte. Da Fisch zu den Hauptnahrungsquellen der Küstenbewohner zählte, reicherte sich das Methylquecksilber auch in den Betroffenen an, die nach einiger Zeit Symptome einer Quecksilbervergiftung zeigten. Die Krankheit erhielt den Namen „Minamata-Krankheit“. Da MeHg die Plazentaschranke passieren kann, reichert es sich vor allem im fetalen Gehirn an [36]. In den Jahren nach 1955 wurden deshalb vermehrt Kinder mit neurologischen Symptomen, die denen einer zerebralen Lähmung ähnelten, geboren [36]. Insgesamt zählte das NIMD (National Institute for Minamata Disease), mit Stand vom Mai 2001, 2265 offiziell Erkrankte in der Präfektur Kumamoto, von denen 1784 verstarben [37].

1.8.2. Niigata/Japan

Ein zweiter Fall einer solchen Massenerkrankung ereignete sich 1964 im Flussbecken des Agano in der Präfektur Niigata/Japan. Dort unterhielt die Showa Denko Corporation eine VC-/PVC-Produktionsstätte, die ebenfalls ungeklärte Abwässer in den Fluss einleitete. Hier galten, ebenso mit Stand vom Mai 2001, 690 Menschen als offiziell erkrankt.

Darüber hinaus finden sich in den Präfekturen Kumamoto und Niigata 10072 Patienten mit typischen Symptomen wie Sensibilitätsstörungen, die zwar nicht offiziell als Minamatakrankheit anerkannt wurden, aber dennoch medizinische Beihilfe erhielten [32, 37, 38].

1.8.3. Irak

Auch im ländlichen Irak vergifteten sich 1971/72 mehrere tausend Menschen mit präpariertem Weizen. Nach einem Ernteausfall im Jahr 1970 musste die Regierung Weizen importieren. Die Weizenkörner waren mit rotem Farbstoff überzogen, in der westlichen Welt ein Warnzeichen, dass das Saatgut mit methylquecksilberhaltigen Fungiziden behandelt worden ist. Die irakischen Bauern, wuschen die Farbe ab und nahmen an, damit das Fungizid entfernt zu haben. Hinzu kam, dass Warnhinweise auf den Säcken nur in spanischer Sprache standen, da die Lieferung aus Mexiko kam. Neben der Aussaat der Weizenkörner, wurden große Mengen zu Brot verarbeitet und verzehrt, was zu Vergiftungserscheinungen bei den betroffenen Personen führte [1]. Al-Tikriti und Al-Mufti geben an, dass zwischen Dezember 1971 und Februar 1972 insgesamt 6530 Vergiftete in Krankenhäuser eingeliefert wurden, von denen 459 Menschen starben. Viele andere Betroffene mit geringer ausgeprägten Vergiftungssymptomen kamen gar nicht in die Krankenhäuser [39].

Im Irak kam es bereits zuvor in den Jahren 1956 und 1960 zu Ausbrüchen von Quecksilbervergiftungen, damals allerdings mit Ethylquecksilber.

1.8.4. Ghana

Anfang der 70er des 20. Jahrhunderts vergifteten sich 144 Menschen in Ghana durch den Verzehr von Mais, der mit Ethylquecksilberchlorid präpariert war. Auch hier war der Mais nur zur Aussaat gedacht und nicht zum Verzehr. Von den 144 Betroffenen starben 20 an den Vergiftungssymptomen [40].

1.9. Toxikokinetik

1.9.1. Liberation und Resorption

Um die verschiedenen Wege zu betrachten, über die Quecksilber in den Körper gelangen kann, ist es sinnvoll, zwischen den Hauptexpositionen, Quecksilberdampf und Organoquecksilberverbindungen zu unterscheiden, wobei Methylquecksilber stellvertretend für letztere genannt wird, da es die häufigste organische Quecksilberverbindung in der Umwelt ist [1].

Elementares Quecksilber gelangt meist als Quecksilberdampf Hg (0) durch Inhalation über die Atemwege in den menschlichen Körper [41]. Hierbei gelangt ca. 80% des eingeatmeten Quecksilbers in die Alveolen und wird dort, aufgrund seiner hohen Diffusionsrate und sehr guter Lipidlöslichkeit zu beinahe 100% ins Blut resorbiert [20].

Die Resorptionsraten für orale oder perkutane Aufnahme von elementarem Quecksilber gehen gegen Null, außer die Haut- oder Schleimhautbarrieren sind geschädigt [42]. Die Hauptquellen für die Inhalation von Quecksilber sind berufliche Exposition und ausdampfendes Quecksilber aus dentalen Amalgamfüllungen. Für letzteres wurden in einigen Studien erhöhte Quecksilberwerte im Blut, Urin, Faeces und Körpergeweben nachgewiesen, strittig ist jedoch, ob diese Werte toxikologische Auswirkungen haben [43].

Organisches und anorganisches Quecksilber wird meist mit der Nahrung aufgenommen. Da das Schwermetall in Fisch zu 75-95% als organisches Methylquecksilber vorliegt, stellt dieser auch die Hauptaufnahmequelle für Methylquecksilber (MeHg) dar. Da ein Teil des Methylquecksilbers, das auch in fischmehlhaltigen Tierfuttermitteln enthalten ist, in Säugetieren in anorganisches Quecksilber umgewandelt wird, findet sich teilweise in Fleisch- und Geflügelprodukten auch anorganisches Quecksilber [1, 20]. MeHg wird im Gastrointestinaltrakt beinahe komplett resorbiert, wohingegen die durchschnittliche Resorptionsrate für anorganische Quecksilberverbindungen über den GI-Trakt bei unter 10% liegt [44, 45].

Zusätzlich kann Quecksilber, z.B. über quecksilberhaltige Bleichcremes, wie sie in vielen Entwicklungsländern noch benutzt werden, über die Haut aufgenommen werden [1]. Die perkutane Resorptionsrate beträgt ungefähr 2% derer über die Lunge [46, 47]. Transdermale Vergiftungen sind äußerst selten, so dass seit 1865 nur vier Fälle dokumentiert sind, bei denen Dimethylquecksilber eine Rolle spielte [48]. Einer dieser Fälle ist der der Chemieprofessorin Dr. Karen Wetterhahn, die 1997, knapp ein Jahr, nachdem bei einem Versuch geringe Mengen an Dimethylquecksilber auf ihren Handschuh gelangten, starb. Das Quecksilber

durchdrang binnen Sekunden den Latexhandschuh und wurde von der Haut resorbiert [49]. Als erste Symptome machten sich Übelkeit und Erbrechen bemerkbar. % Monate später kamen Gleichgewichts- und Sprachstörungen hinzu. Trotz intensivmedizinischer Behandlung, schritt die Zerstörung des Zentralnervensystems fort und führte knapp ein Jahr nach dem Unfall zum Tode der Wissenschaftlerin [50].

1.9.2. Distribution und Metabolismus

Nach dem Passieren der Alveolarmembran und der Aufnahme ins Blut, verteilt sich gelöstes atomares Quecksilber Hg^0 sehr schnell in verschiedensten Körpergeweben, wobei zunächst ungefähr die Hälfte des Quecksilbers im Plasma an Albumin gebunden vorliegt, die andere Hälfte diffundiert in die Erythrozyten, wo es zu Hg^{+2} oxidiert wird. Auch der umkehrte Weg, die Reduktion von Hg^{+2} zu Hg^0 scheint möglich [51, 52].

Aufgrund der hohen Lipidlöslichkeit ungeladenen Quecksilbers passiert dieses ebenfalls die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentabarriere. Seit der Entdeckung eines Proteinkanals für den Transport von endogenen, lipidlöslichen Molekülen wie Ammoniak durch die Zellmembran, vermuten Clarkson und Margos, dass Quecksilber diesen zweiten Weg ebenfalls nutzt, um die zelluläre Lipid-Doppelschicht zu überwinden [1]. Einmal in der Zielzelle angekommen, wird Hg^0 zu Hg^{+2} oxidiert [52].

Das organische Methylquecksilber MeHg zeigt eine hohe Affinität zu SH-Gruppen und bildet mit Proteinen, Aminosäuren und Peptiden wasserlösliche Komplexe [52]. Vor allem die Bildung eines Komplexes mit der AS Cystein, welcher der neutralen AS Methionin sehr ähnlich ist, gibt dem Quecksilber die Möglichkeit, über Carrier für neutrale AS, in Zielzellen zu gelangen. Clarkson vermutet, dass die Resorption über die Darmmukosa ebenfalls auf diesem Weg erfolgt [1]. In der Zielzelle kann es, auf Grund seiner Affinität zu Thiolgruppen, an reduziertes Glutathion binden und so den Glutathion-Transporter nutzen, um die Zelle wieder zu verlassen. Diese zwei Mechanismen der Komplexbildung erklären die hohe Mobilität des Methylquecksilbers im Körper.

MeHg , das die Blut-Hirn-Schranke passiert hat, scheint teilweise durch lokalen Metabolismus langsam in anorganisches Quecksilber umgewandelt zu werden, was wiederum erhöhte Werte an anorganischem Quecksilber in Gehirnzellen nach Methylquecksilberexposition erklären würde, da selbiges nur schwer in der Lage ist die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Dieses anorganische Quecksilber liegt, gebunden an Selen, in einer unlöslichen und inerten Form vor. Umgekehrt wurden bis heute keine Anhaltspunkte gefunden, die auf eine entgegengesetzte Reaktion schließen lassen [1].

1.9.3. Bioakkumulation

Inhalierendes flüchtiges Quecksilber kann, aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit, die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke passieren. In den Zielzellen wird das Quecksilber zu zweiwertigen anorganischen Ionen oxidiert, die nur zu einem geringen Teil durch die Zellmembran rückdiffundieren können und somit in den Zielzellen „gefangen“ („Trapping“) sind [20]. Im Tierversuch mit Ratten konnte Møller-Madsen die Anreicherung von Quecksilber nach Quecksilberdampfexposition ($50\text{-}550\ \mu\text{g Hg/m}^3$ für 4-24 h) vor allem in Motoneuronen des Rückenmarks, in Kernen des Hirnstammes und in der Großhirnrinde nachweisen [53]. Im fetalen Gewebe wurden die höchsten Konzentrationen in Gehirn, Leber und Niere gefunden [1].

MeHg reichert sich, übereinstimmend mit der Pathologie (Sehstörungen, Ataxie usw.), vornehmlich im visuellen Kortex und der Kleinhirnrinde an.

Aufgrund seiner Anreicherung in den Haaren werden diese Werte, neben Blut-, Urinwerten und anderen, als Biomarker für die Quecksilberexposition herangezogen. Es ist ebenfalls in der Lage die Plazentaschranke zu passieren, wo es sich im fetalen Gehirn, der Leber und der Niere anreichert [1].

1.9.4. Exkretion

Inhalierendes flüchtiges Quecksilber wird hauptsächlich renal und fäkal ausgeschieden. Nach hohen Expositionsdosen dominiert zunächst der Ausscheidungsweg über den Urin. Darüber hinaus wird ein Teil, vermutlich zu Hg^0 reduziertes Hg^{+2} , abgeatmet. Geringe Mengen werden über die Muttermilch oder Speichel ausgeschieden. Außerdem wird Quecksilber in Haaren und Fingernägeln abgelagert [20].

MeHg wird in einem enterohepatischen Kreislauf als Komplex mit reduziertem Glutathion über die Galle in den Intestinaltrakt ausgeschieden und so aus der Leber eliminiert. Über diesen Weg werden 90% des, in den Körper aufgenommenen, MeHg fäkal ausgeschieden. Ein Teil des MeHg wird durch die Mikroorganismen der Darmflora zu anorganischem Quecksilber umgewandelt, das zu weniger als 10% resorbiert, und damit direkt mit dem Faeces ausgeschieden wird. Damit beeinflusst eine ballaststoffreiche Ernährung die Exkretion von Quecksilber positiv, wohingegen eine Antibiotikatherapie eher negative Auswirkungen hat [1].

1.10. Toxikodynamik

Die Schwere der Auswirkungen auf den Körper hängt von verschiedenen Faktoren ab:

Von

- der vorliegenden Form der Quecksilberverbindung
- der Dosis
- dem Alter der exponierten Person (Feten sind am empfindlichsten)
- der Expositionsdauer
- dem Aufnahmeweg (Inhalation, Ingestion, Aufnahme über die Haut)
- dem Gesundheitszustand der exponierten Person

Als Parameter für die Beurteilung der Quecksilberbelastung haben sich Haar- und Blutkonzentration als geeignet erwiesen, wobei die Hg-Konzentration der Haare, unter Annahme eines monatlichen Wachstums von ca. 1 cm, auch Aufschluss über zurückliegende Exposition gibt. Auf Grund der Parallelität von Blutkonzentration und Haarkonzentration, lassen sich an Hand von Haarproben sehr gut Rückschlüsse auf zurückliegende Blutkonzentrationen ziehen [1]. Björkmann et al. konnten zeigen, dass sich auch Finger- und Fußnägel, vor allem als Prädiktor für langfristige Quecksilberexposition, eignen [54].

In der Klinik wird zwischen akuter und chronischer Intoxikation unterschieden [20, 55].

1.10.1. Akute Intoxikation

Die häufigste Form der akuten Vergiftung tritt bei der Inhalation von metallischen Quecksilberdämpfen auf. Abhängig von der Expositionsdauer und der Konzentration zeigen sich verschiedene Symptome. Eine kurze Exposition gegenüber hohen Konzentrationen verursacht, in Folge einer chemisch verursachten Pneumonitis und Bronchiolitis, anfänglich Symptome wie Dyspnoe, thorakale Schmerzen und Engegefühl sowie ein Trockenheitsgefühl im Mund-/Rachenraum. Desweiteren wurden auch Symptome wie Hypersalivation, Gingivitis, Stomatitis, Brennen im Mund-/Rachenraum, Übelkeit und Erbrechen, kolikartige Bauchschmerzen, blutige Durchfälle sowie Verminderung der Sehschärfe beschrieben. Die Exposition gegenüber einer Quecksilberkonzentration von 1-2 mg/m³ über mehrere Stunden verursacht bereits eine akute quecksilberbedingte Pneumonitis [47]. Expositionsdosen über 100 µg Hg/m³ über mehrere Wochen, können zum massiv ausgeprägten Merkurialismus führen. Er wird durch die Triade aus Tremor, Erethismus und Gingivitis geprägt [52].

In einigen Fällen wurde ein tödlicher Ausgang nach akuter Intoxikation beobachtet. Allerdings ist für Quecksilberdampf die letale Dosis für den menschlichen Organismus nicht

bekannt. Man weiß jedoch, dass ein Quecksilbergehalt der Luft von 15-20 mg/m³ bei Hunden zum Tode führt [56]. Bei oraler Aufnahme führt wahrscheinlich bereits 1 g des anorganischen Quecksilberchlorids HgCl₂ beim Menschen zum Tode [52].

1.10.2. Chronische Intoxikation

Im Gegensatz zur akuten Intoxikation, sind die Betroffenen bei der chronischen Intoxikation meist über Monate oder Jahre niedrigeren Quecksilberkonzentrationen ausgesetzt. Die beschriebenen Symptome sind neurologischer Natur und reichen von Tremor, Neuropathien, Krämpfe, Sprachstörungen, Ataxie und Steifheit der Muskeln über Delirium, Seh- und Hörstörungen bis zum Tod [57, 58/S.1117-1118].

In einigen Fällen treten starke Nierenschädigungen und ein nephrotisches Syndrom, das als idiosynkratische Reaktion durch Albuminurie und Ödeme gekennzeichnet ist, auf. Solche Fälle sind im Zusammenhang mit chronischer Exposition gegenüber 500 µg Hg/m³ und mehr beschrieben [1].

Unter Umständen auftretende Persönlichkeitsveränderungen werden seit dem späten 19. Jahrhundert unter dem Begriff Erethismus mercurialis zusammengefasst [47, 59]. Dieser beschreibt einerseits eine gesteigerte Erregbarkeit und Unruhe bis hin zu Wutausbrüchen, andererseits eine überhöhte Scheu und Ängstlichkeit, Verlust von Selbstvertrauen und eine Sehnsucht nach Unauffälligkeit. Die beschriebenen Symptome sind im Falle von Gehirnzellschädigungen meist irreversibel, da sich neuronale Zellen nicht erneuern [1].

Nach den Erstbeschreibern der Pathologie einer Methylquecksilbervergiftung im Gehirn von Erwachsenen, wurde das Hunter-Russell Syndrom benannt [52].

In den letzten Jahren wurde auch kontrovers über einen potentiellen Zusammenhang des quecksilberhaltigen Impfstoffkonservierungsmittels Thiomersal und dem Auftreten von Autismus diskutiert. Die Arbeitsgruppe um Geier et al. beispielsweise berichtete in zwei Studien über einen signifikanten Zusammenhang nach pränataler bzw. postnataler Thiomersalexposition [60, 61]. Diverse andere Studien konnten jedoch keine Assoziation feststellen. Zum Teil erwies sich Thiomersal sogar als protektiver Faktor in Bezug auf die Entwicklung einer autistischen Erkrankung: Schultz kam, unter Sichtung der aktuellen Literatur, zu dem Ergebnis, dass derzeit keine Evidenz für eine kausale Assoziation zwischen Thiomersalexposition und Autismus besteht [62].

Auf die Reproduktionsfähigkeit hat Quecksilber nur einen geringen Einfluss.

Während eine berufliche Quecksilberdampfexposition die männliche Fertilität nicht zu beeinträchtigen scheint, zeigt sich eine erhöhte Prävalenz für Dysmenorrhoe bei Frauen [1].

Eine besondere Form der chronischen Quecksilbervergiftung findet sich in der Pädiatrie. Das Krankheitsbild der Akrodynie, auch Pink disease oder Feer`sche Erkrankung genannt, äußert sich in geröteten, geschwollenen Extremitäten, die sehr schmerzempfindlich auf Berührung sind. Die Haut schuppt sich. Die Kinder leiden unter Gewichtsverlust, Schwäche, Apathie, Schlaflosigkeit und Photophobie [57].

Bilderback beschrieb 1920 in den USA erstmals die Symptome einer chronischen Quecksilberintoxikation bei Kindern im Zusammenhang mit quecksilberhaltigen Kinderzahnpasten. Noch sind die Mechanismen, die zu dieser Krankheit führen unbekannt. Man geht aber von einer Hypersensitivitätsreaktion aus [1].

Die Problematik der Intoxikation bei Kindern liegt in der Tatsache, dass Quecksilber bei Feten bzw. Kindern auf einen sich in der Entwicklung befindlichen Organismus trifft. Hierbei kann es zu Störungen diverser Entwicklungsprozesse, allen voran der Hirnreifung, kommen [63]. So stellten beispielsweise Choi et al. in Autopsiegewebe von Kindern, die, nach dem Ausbruch einer massenhaften Quecksilbervergiftung im Irak, kurz nach der Geburt starben, eine Störung der Zytoarchitektur des Gehirns fest. Sie fanden neben einem gestörten Aufbau der kortikalen Schichtung ektopische Neurone, die infolge einer Migrationsinhibition, nie ihren endgültigen anatomischen Bestimmungsort erreicht hatten [64]. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Söderström. Sie kam in einem Versuch an trächtigen Ratten zu dem Ergebnis, dass bereits geringe Konzentrationen ($1,5 \text{ mg/m}^3$, 1 h täglich) von Quecksilberdampf während der Schwangerschaft die Produktion des Nervenwachstumsfaktors (NGF) und dessen Rezeptoren im fetalen Gehirn beeinflussen kann. Dies wiederum kann eine Entwicklungsstörung der sympathischen und sensorischen Neurone des peripheren Nervensystems zur Folge haben [65].

Grandjean et al. beobachteten bei Kindern, deren Mütter in der Pränatalperiode einen Hg-Gehalt der Haare von 10–20 $\mu\text{g/g}$ aufwiesen eine, gegenüber der Vergleichsgruppe, leicht verminderte motorische Funktion, Sprachentwicklung und Gedächtnisleistung. Diese Hg-Konzentrationen in Haaren galten bis dato als „sicher“ [66]. Amin-Zaki et al. stellten, ebenfalls bei irakischen Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft methylquecksilberhaltiges Getreide verzehrt hatten, zerebrale Lähmungen, Blindheit, Taubheit, Sprachstörungen und mentale Retardierung fest [67].

Generell kann man von einer, verglichen mit Erwachsenen, 2 bis 5-fach höheren Empfindlichkeit des fetalen Organismus gegenüber der Toxizität von MeHg ausgehen [68].

1.11. Bergbau in Chile

Chile erstreckt sich vom 17. bis zum 53. südlichen Breitengrad und ist in dreizehn Regierungsregionen eingeteilt [69, 70]. Zwischen dem 18. und 30. Breitengrad, im Norden Chiles, befinden sich enorme Vorräte an Kupfer (25% des Weltvorrates), Molybdän (40%) und Lithium (30%). Außerdem wurden große Mengen an Gold, Eisen, Silber, Mangan, Kobalt, Quecksilber und anderen Metallen gefunden [71].

Schon die Inka förderten in Chile Gold. Während der Kolonialzeit (16.-18. Jahrhundert) bauten die Spanier den Bergbau aus, um ihr Bedürfnis nach Gold zu stillen. König Ferdinand VII schrieb in einem Brief, datierend vom 25.7.1511, an seine spanischen Siedler in Amerika: „Verschafft mir Gold, wenn möglich auf humane Art, aber koste es was es wolle, findet welches!“ [72]. Heute ist Kupfer und nicht Gold das bedeutendste Metall im Bergbau und Chile steht auf Rang 1 der Weltliste der kupferfördernden Länder [69, 73]. Im Jahr 2006 betrug die Kupferproduktion 5,4 t. Damit machte es mit 57% den Hauptanteil am Gesamtexport Chiles aus [69]. Auch die größte offene Kupfermine der Welt befindet sich in Chile, in der Region II (Antofagasta) in der Atacamawüste nahe der Stadt Calama.

Die Region IV, im kleinen Norden des Landes, hat eines der höchsten Mineralienvorkommen und Bergbauaktivitäten, sowohl im 15. Jahrhundert während der Inkadynastie, als auch unter den Spaniern und heute [72, 74]. Betrachtet man die Bergbauaktivitäten der Regionen im Jahr 2006, so stand die IV. Region mit einer Produktion von knapp 61 t Silber und beinahe 371.000 t Kupfer an 6. bzw. 5. Stelle der gesamten Silber- bzw. Kupferproduktion Chiles. Viel bedeutender in der Region war allerdings die Gold-, Molybdän- und Eisenförderung. 2006 wurden 3 t Gold, 9845 t Molybdän und 1.543.765 t Eisen produziert. Damit befand sich die IV. Region an 3. Stelle der Gesamtförderung von Gold in Chile. Bei der Eisen und Molybdänproduktion stand die Region an 2. Stelle. Darüber hinaus war es die einzige Region, in der Mangan abgebaut wurde (9771 t) [69].

Auch in der Stadt Andacollo, in der diese Studie durchgeführt wurde, gibt es große Tagebaue, in denen hauptsächlich Kupfer und Gold gefördert wird. In einer der Minen, genannt „Carmen de Andacollo“, wurden beispielsweise im Jahr 2011 66.100 t Kupfer und knapp 1,3 t Gold produziert [75].

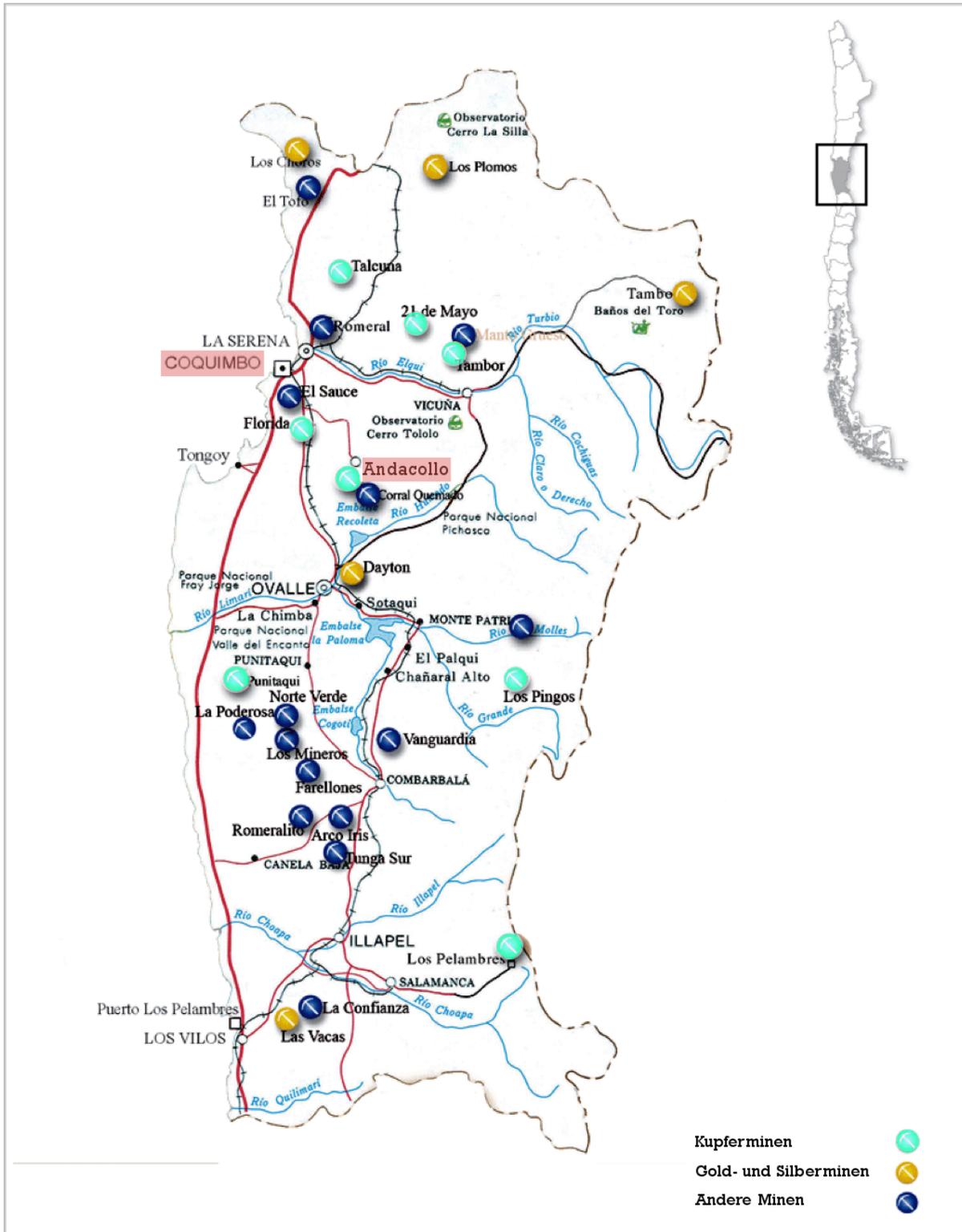


Abbildung 15 Die chilenische Region IV und ihre Minen.
 Aus [76] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

1.12. Das chilenische Schulsystem

Inzwischen besteht in Chile eine zwölfjährige Schulpflicht, welche die achtjährige Educación General Básica und die vierjährige Educación Media umfasst. Die Schulpflicht wird als Recht verstanden und wird nicht, wie bei uns, durch polizeiliche Maßnahmen durchgesetzt. Das Schulsystem ist dreistufig aufgebaut. Zudem ist die Vorschulerziehung (Educación pre-escolar) für 4-6 Jährige fakultativ. Die Educación General Básica ist obligatorisch für die 6-13 Jährigen und entspricht der 1.-8. Klasse unseres Schulsystems. In der Sekundarstufe (Educación Media) wird ein zweijähriger allgemeiner Unterricht gehalten, an den sich zwei weitere Jahre mit technisch-beruflichem (Educación Media Técnico-Profesional, EMTP) oder humanistisch-wissenschaftlichem (Educación Media Humanística-Científica, EMHC) Schwerpunkt anschließen, wobei letzterer auf die Hochschule vorbereitet, während die technisch-berufliche Sekundarstufe neben der Sekundarschulreife einen beruflichen Abschluss mittleren Niveaus als Techniker vermittelt.

Für alle drei Stufen existieren sowohl staatlich verwaltete Schulen als auch private Schulen, wobei die Privatschulen sehr teuer sind, aber meist auch eine bessere Ausstattung sowie ein höheres Unterrichtsniveau haben [77]. Bei den privaten Schulen wird zwischen rein privaten Schulen, die ausschließlich durch die Eltern der Schüler finanziert werden, und privat subventionierten Schulen (=halbstaatliche Schulen), die auch staatliche Finanzierung erhalten, unterschieden [78, 79]. Das Bildungs- und Kultusministerium der chilenischen Regierung gibt an, dass im Jahr 2007 knapp die Hälfte, nämlich 48%, der 6-13 Jährigen eine staatliche Schule, 45% eine halbstaatliche und 6% eine reine Privatschule besuchten [80].

2. Fragestellung und Ziel

Ziel dieser Arbeit war, an Hand einer Gruppe chilenischer Kinder zu untersuchen, ob eine erhöhte Prävalenz neuromotorischer Entwicklungsstörungen bei Kindern mit prä- und postnataler umweltbedingter Quecksilberexposition besteht. Als Vergleichsgruppe diente die Normpopulation des Zürcher Neuromotoriktests, der als Testinstrument in der vorliegenden Studie diente. Die Quecksilberbelastung entstand dabei hauptsächlich durch die berufliche Exposition der Eltern im Kleinbergbau, wie er typischerweise in Chile vorkommt.

Als Marker für die Entwicklungsstörungen dienten Mitbewegungen der kontralateralen Extremitäten in Versuchen der Zürcher Neuromotorik, wobei Mitbewegungen als unwillkürliche Bewegungen derjenigen Körperpartien, die nicht an der aktiven Ausführung einer Aufgabe beteiligt sind, definiert werden [81].

3. Material und Methoden

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit basieren auf einer Querschnittsstudie über den Zusammenhang zwischen Quecksilberbelastung und neurologischen Symptomen bei Kindern in Andacollo, Chile.

3.1. Studiendurchführung/Studienablauf

Für die Studie wurden 418 Schulkinder im Alter zwischen 6 und 14 Jahren aus zwei öffentlichen Schulen Andacollos ausgewählt. Um möglichst viele Kinder, deren Eltern/Familien in der Goldgewinnung tätig sind, einschließen zu können, fand die Akquise der Probanden in den ersten bis sechsten Klassen der zwei größten staatlichen Schulen Andacollos statt. Zunächst wurden die Direktoren und Klassenlehrer informiert und gebeten, mit ihrer Schule, an der Studie teilzunehmen. Anschließend erhielten die Kinder einen Fragebogen und eine Einverständniserklärung, welche durch die Eltern ausgefüllt werden sollten. Im Fragebogen wurden demographische Daten der Kinder und Eltern, Kontaminationspfade, Expositionsrisiken sowie der allgemeine Gesundheitszustand und Atemwegssymptome der Kinder erfasst. Hierbei wurde sowohl nach dem wöchentlichen Fischkonsum sowie nach Quecksilberkontakt der Mutter während der Schwangerschaft gefragt. Außerdem wurde erfragt, ob ein Mitglied des Haushaltes mit Quecksilber arbeitet und ob das Kind vorwiegend im Inneren des Hauses spielt. Die Zustimmung für den Zürcher Neuromotoriktest und eine Videoaufzeichnung des Tests erteilten 171 (41%) der 418 Eltern.

Um die Quecksilberbelastung der Kinder zu bestimmen, wurden ihnen Finger- und Fußnagelproben entnommen. Um die Kontamination der Proben durch örtliches belastetes Trinkwasser zu vermeiden, mussten die Kinder ihre Hände und Füße mit mitgebrachtem Wasser unter Aufsicht waschen. Die Proben wurden in Deutschland im Labor mit Hilfe des Quecksilber Analysators AMA 245 Hg auf den Quecksilbergehalt geprüft wurden. Hierfür wurden die Proben eingewogen und mit 1 ml reinem, destilliertem HNO_3 versetzt. Anschließend wurden die Proben für 10 h bei 170°C in ein Druckaufschlusssystem gegeben. Die so gewonnene Lösung wurde mit deionisiertem H_2O auf genau 10 ml aufgefüllt und mittels Sektorfeld-Massenspektrometrie auf ihren Hg-Gehalt untersucht.

Desweiteren wurden die kognitiven Fähigkeiten der Kinder getestet. Außerdem wurden relevante neurologische Prüfungen durchgeführt, um klassische neurologische Symptome einer Quecksilberintoxikation, wie Ataxie, Tremor, Dysbalance etc. zu erfassen.

3.2. Zürcher Neuromotoriktest

Da sich eine chronische Quecksilberexposition oft auch in der Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten zeigt, wurde bei jedem Kind der oben genannte Zürcher Neuromotoriktest durchgeführt. Der Zürcher Neuromotoriktest ermöglicht anhand einfacher und komplexer Bewegungsfolgen eine standardisierte Beurteilung der motorischen Leistungsfähigkeit von Kindern im Alter zwischen 5 und 18 Jahren. Es lassen sich sowohl die Leistungsfähigkeit, welche anhand der Zeit, in der die Übungen ausgeführt werden, gemessen wird, als auch die Bewegungsqualität beurteilen, wobei für diese Arbeit nur letztere von Bedeutung war [82].

Für die vorliegende Dissertation wurde die Bewegungsqualität an Hand des Ausmaßes und der Häufigkeit der kontralateralen Mitbewegungen bewertet. Zur Entstehung dieser Bewegungen der nicht aktiven homologen Gegenseite gibt es mehrere Theorien. So macht beispielsweise die bilaterale Aktivierungstheorie eine fehlende Myelinisierung des Corpus callosum, das die beiden Hirnhemisphären miteinander verbindet, für eine gleichzeitige Aktivierung der gleichen Rindenregion der Gegenseite verantwortlich. Mit zunehmendem Alter und Reifung des Gehirns nimmt die Myelinisierung dieses Bereiches zu, was zu einer Inhibition der Aktivierung und damit zur Abnahme der kontralateralen Mitbewegungen führt [81, 83]. Tatsächlich sind Mitbewegungen bei jüngeren Kindern physiologisch und nehmen mit zunehmendem Alter ab, wohingegen sie Zeichen einer neurologischen Unreife sind, wenn sie in höheres Alter persistieren [81].

Jede Aufgabe wurde zuerst mit der dominanten Seite durchgeführt. Die ausführende Seite wird als aktive, die andere als passive Seite bezeichnet.

Nachdem dem Probanden jede Aufgabe zunächst gezeigt wurde, hatte er die Möglichkeit diese kurz zu üben. Die Kinder wurden angehalten, die Aufgaben während des Tests so schnell wie möglich auszuführen. Hierbei wurden die Kinder gefilmt.

3.2.1. Tests im Sitzen [82]

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen waren relevant für die qualitative Beurteilung der neuromotorischen Entwicklung der Probanden.

Steckbrettversuch

Die Probanden saßen vor einem Steckbrett mit 12 Löchern. Die Höhe des Tisches und Stuhles wurden so eingestellt, dass Ober- und Unterarm im rechten Winkel zueinander lagen. Jeder Versuch wurde für beide Hände durchgeführt, während die kontralaterale Hand locker neben dem Brett abgelegt wurde (Abbildung 16).

Bei diesem Versuch wurde je nach Alter des Kindes zwischen zwei Versionen unterschieden.

- *5 – 10.5 Jahre:* in einer Vertiefung auf dem Brett befanden sich 12 Stecker und 2 Ersatzstecker, die mit einer Hand in die 12 Löcher des Bretts gesteckt werden mussten. Das Kind durfte immer nur einen Stecker nehmen und einstecken. Außerdem durfte es nicht die andere Hand oder andere Körperteile zu Hilfe nehmen. Es wurde dem Kind erklärt, dass es den Versuch nicht unterbrechen soll, falls z.B. ein Stecker herunter fällt, sondern hierfür die Ersatzstecker verwendet werden sollen.
- *Über 10.5 Jahre:* In den Löchern befanden sich Messingstecker, die mit der Versuchshand herausgenommen, umgedreht und wieder eingesteckt werden sollten. Auch hier durfte weder die kontralaterale Hand noch andere Körperteile zu Hilfe genommen werden.

In beiden Fällen wurden die Mitbewegungen der kontralateralen Hand beurteilt.



Abbildung 16 Steckbrettversuch.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Repetitive Fußbewegungen

Die Probanden saßen auf einem Stuhl und legten die Hände mit der Handkante locker auf den Oberschenkeln ab. Die Füße standen auf dem Boden. Das Kind sollte nun so schnell wie möglich, aus dem Sprunggelenk, mit dem Vorfuß auf den Boden klopfen, ohne dass sich die Ferse vom Boden abhebt (Abbildung 17). Die Beurteilung der kontralateralen Mitbewegung erfolgte für 20 Bewegungseinheiten.



Abbildung 17 Repetitive Fußbewegungen.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Alternierende Fußbewegungen

Die Ausgangsposition war dieselbe wie bei den repetitiven Fußbewegungen. Der Proband klopfte mit einer wiegenden Bewegung abwechselnd mit Ferse und Zehen auf den Boden. Der Fuß wurde zu keiner Zeit komplett vom Boden abgehoben (Abbildung 18). Es wurden 10 Bewegungen beurteilt.



Abbildung 18 Alternierende Fußbewegungen.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Repetitive Handbewegungen

Das Kind saß auf einem Stuhl, die Füße auf dem Boden, die Hände ruhten mit den Innenflächen auf den Oberschenkeln. Es klopfte nun 20 mal mit einer Hand aus dem Grundgelenk auf den Oberschenkel, wobei das Handgelenk auf dem Bein liegen blieb (Abbildung 19).

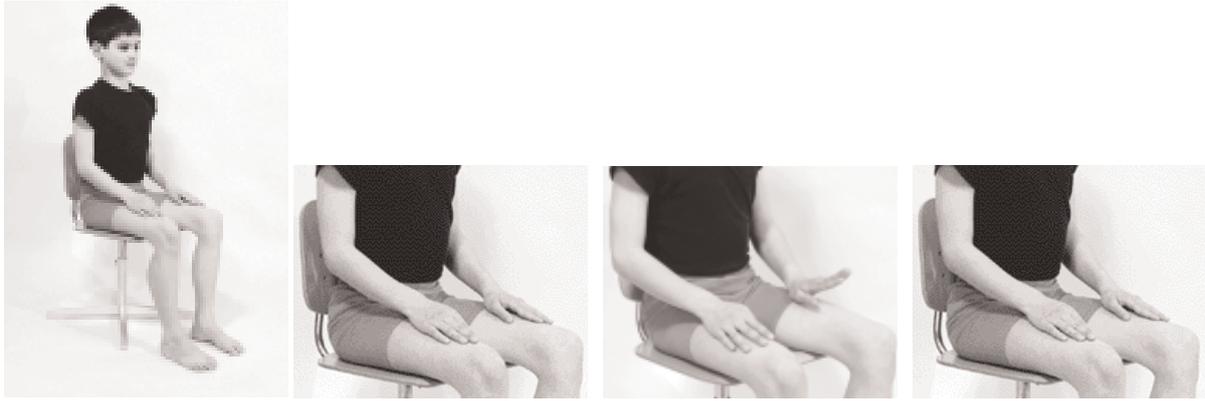


Abbildung 19 Repetitive Handbewegungen.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Alternierende Handbewegungen

Die Ausgangsposition war dieselbe wie bei den repetitiven Handbewegungen, aber die Hände ruhten mit den Handrücken auf den Oberschenkeln. Die Versuchshand wurde abwechselnd pro- und supiniert, wobei das Kind mit der Innenfläche bzw. dem Handrücken auf den Oberschenkel klatschen sollte (Abbildung 20). Es wurden 10 Bewegungen ausgeführt.



Abbildung 20 Alternierende Handbewegungen.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Repetitive Fingerbewegungen

Der Proband saß wieder auf einem Stuhl, die Füße standen auf dem Boden, die Arme wurden im rechten Winkel angehoben, die Unterarme um 90° nach oben gehalten, die Handinnenflächen zeigten nach vorne. Die passive Hand sollte locker geöffnet sein. Daumen und Zeigefinger der aktiven Hand sollten 20 mal aufeinander tippen (Abbildung 21).



Abbildung 21 Repetitive Fingerbewegungen.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Sequentielle Fingerbewegungen

Die Ausgangsposition war dieselbe wie bei den repetitiven Fingerbewegungen. Jetzt sollten mit dem Daumen die übrigen Finger nacheinander in der Reihenfolge Zeigefinger, Mittelfinger, Ringfinger und kleiner Finger angetippt werden. Nach dem kleinen Finger begann die Sequenz wieder beim Zeigefinger (Abbildung 22). Kinder im Alter von 5-6.5 Jahren führten 3 Bewegungssequenzen durch, Kinder über 6.5 Jahre 5 Sequenzen.



Abbildung 22 Sequentielle Fingerbewegungen.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

3.2.2. Tests im Stehen [82]

Diadochokinese

Bei diesem Test stand das Kind mit geschlossenen Beinen und locker hängenden Armen. Der aktive Arm wurde 90° angewinkelt. Der Proband sollte nun 10 volle Rotationen (ca. 180°) als Pro- und Supinationsbewegungen des Unterarms ausführen (Abbildung 23).



Abbildung 23 Diadochokinese.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

Stressgaits

Für diesen Versuch sollte der Proband eine Strecke von ca. 4 Metern gehend in verschiedenen Haltungen zurücklegen (Abbildung 24).

- Im Zehengang
- Im Fersengang
- Im O-Beingang
- Im X-Beingang



Abbildung 24 Stressgaits.
Aus [82] mit freundlicher Genehmigung der Autoren.

3.2.3. Videoanalyse

Um die Qualität bei der Analyse der Videos zu sichern, fand eine Unterweisung in die Analyse der kontralateralen Mitbewegungen statt. Außerdem wurden an Hand eines Pilottests von 30 zufällig ausgewählten Videos die Übereinstimmung in der Beurteilung der kontralateralen Mitbewegungen durch zwei unabhängige Untersucher überprüft. Die Übereinstimmung bzw. Inter-Rater Reliabilität wurde mit Hilfe der Pearsonkorrelation ermittelt. Nachdem sich, mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,79 und 0,84, eine hohe Inter-Rater Reliabilität zeigte, wurden die restlichen Videos analysiert.

Bei allen Tests interessierten für die vorliegende Arbeit das Ausmaß und die Häufigkeit der Mitbewegungen der kontralateralen, passiven Seite. Bei den Stressgaits wurde für die Bewertung auf die Haltung der Hände, Arme und des Oberkörpers geachtet. Wurden bei einer Übung mehr als 10 Bewegungen ausgeführt, wurden die Mitbewegungen auf Zehntel der Anzahl der Bewegungen heruntergerechnet (Formel 4).

Formel 4

$$\frac{x\text{Mitbewegungen}}{y\text{Bewegungen}} \times \frac{10}{10} = \frac{z\text{Mitbewegungen}}{10\text{Bewegungen}}$$

Beispiel: 12 Bewegungen – 3 Mitbewegungen: $\frac{3\text{Mitbewegungen}}{12\text{Bewegungen}} \times \frac{10}{10} = 2,5 \frac{\text{Mitbewegungen}}{10\text{Bewegungen}}$

3.3. Statistische Analysen

Die Ergebnisse der Testaufgaben wurden auf einem Auswertungsbogen (siehe Anhang) festgehalten und in eine Exceldatenmaske eingegeben. Zur Qualitätssicherung erfolgte eine Zweiteingabe durch eine studentische Hilfskraft des Institutes für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der LMU München mit anschließendem Fehlerabgleich.

Die Analyse der Daten wurde an der Universität Zürich mit einer speziell dafür entwickelten Software durchgeführt. In der Analyse wurden die einzelnen Aufgaben in adaptive und rein motorische Aufgaben eingeteilt.

Adaptive Aufgaben:

- Steckbrettversuch

Rein motorische Aufgaben:

- Repetitive Hand- und Fußbewegungen
- Alternierende Hand- und Fußbewegungen
- Sequentielle Bewegungsabfolgen
- Diadochokinese

Die Stressgaits wurden als Haltungsaufgaben bezeichnet.

Da die Reliabilität von Komponenten wesentlich höher ist als die der Einzelvariablen und um die Interpretation der Ergebnisse zu vereinfachen, wurden aus den Einzelvariablen

Komponenten gebildet. Hierbei wurden die Blockkomponente MB-1 gebildet, welche die Summe aller Mitbewegungen bei sämtlichen Aufgaben darstellt. Weiterhin wurden 5 Differenzkomponenten MB-2 – MB-5 (Differenzen der Einzelvariablen) berechnet [82]. Bei MB-2 werden die rein motorischen Aufgaben (repetitive, alternierende sequentielle Bewegungsabfolgen und Diadochokinese) den adaptiven Aufgaben (Steckbrett) gegenübergestellt. Bei MB-3 werden rein motorische und adaptive Aufgaben zusammengefasst und den Haltungsaufgaben (Stressgaits) gegenübergestellt. Die Differenzkomponente MB-4 bildet obere Extremität gegen untere Extremität ab. MB-5 wird aus dominanter versus nicht dominanter Seite bei den rein motorischen Aufgaben gebildet. Für das gleiche, allerdings bei den adaptiven Aufgaben, steht die Komponente MB-6.

Für jede Aufgabe bzw. für jede Komponente ergab sich in der Analyse ein sogenannter Z-Score, der angibt in wie weit der Proband in seiner Bewegungsqualität vom Durchschnitt der Gleichaltrigen abweicht. Die Normwerte wurden in einer Querschnittsuntersuchung an 645 Kindern und Jugendlichen der Region Zürich erhoben. Hierbei wurden nur die Ergebnisse der Rechtshänder (91,5% aller Teilnehmer) als Grundlage für die Erstellung der Normkurven verwendet [82].

Ein Z-Score von -1 bedeutet, dass der Wert eine Standardabweichung unter dem Mittelwert liegt [82]. Ein negativer Z-Score bedeutet in diesem Fall eine hohe Bewegungsqualität, da das Kind weniger Mitbewegungen als der Durchschnitt der Gleichaltrigen zeigt.

Anschließend wurden die Ergebnisse der Mitbewegungskomponenten mit SPSS zunächst deskriptiv ausgewertet und danach mittels logistischer Regression auf mögliche bi- und multivariate Zusammenhänge mit der Quecksilberbelastung, Fischkonsum, Quecksilberkontakt der Mutter während der Schwangerschaft u.a. untersucht. Hierfür wurden sowohl die Quecksilbergehalte als auch die Ergebnisse der Mitbewegungen an der 75% Perzentile dichotomisiert.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Daten

4.1.1. Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt des Tests betrug $9,49 \pm 1,97$ Jahre. 56,1% (96/171) der Probanden waren Jungen.

4.1.2. Quecksilbergehalt der Fingernägel

Der in den Fingernägeln der Probanden gemessene Quecksilbergehalt lag im Durchschnitt bei $0,14 \pm 0,11$ µg/g (Tabelle 1). Die 75. Perzentile lag bei 0,16 µg/g, der Maximalwert bei 0,86 µg/g.

Tabelle 1 Quecksilbergehalt der Fingernägel

Quecksilbergehalt der Fingernägel [µg/g], (N=171)	
Mittelwert ± SD	0,14 ± 0,11
Minimum (Nachweisgrenze)	0,001
25% Perzentile	0,07
Median	0,10
75% Perzentile	0,16
Maximum	0,86

4.1.3. Angaben zu Quellen der Quecksilberexposition

Ein Drittel (57) der Mütter der Probanden gab an, während der Schwangerschaft Quecksilberkontakt gehabt zu haben, wobei keine Angaben über Frequenz und Expositionsform und –dauer erhoben wurden.

Die Auswertung der Fragebögen ergab, dass sich 18 Probanden (11%) zum Spielen überwiegend im Hausinneren aufhielten und ein Mitglied in diesen Haushalten mit Quecksilber arbeitete. Diese Gruppe wurde als exponiert eingestuft.

Bei der Frage nach dem wöchentlichen Fischkonsum, als weitere Quelle für eine Quecksilberaufnahme, gaben 28% (47) der Probanden an, 0-1 mal pro Woche Fisch zu essen. 50% (86) aßen 1-4 mal pro Woche Fisch, während bei den restlichen 22% (38) mehr als 4 mal wöchentlich Fisch auf dem Speiseplan stand.

4.2. Outcome der Mitbewegungskomponenten

Der mittlere Z-Score für die Summe aller Mitbewegungen bei sämtlichen Aufgaben war 0,49 (SD 0,83). Vergleicht man die Mitbewegungen in den adaptiven Aufgaben mit denen der rein motorischen Aufgaben, so fielen die Ergebnisse eindeutig zu Gunsten der motorischen Aufgaben aus ($Z_{MB-2} 1,21 \pm 0,76$). Bei den Haltungsaufgaben schnitten die Kinder besser ab als bei den Bewegungsaufgaben ($Z_{MB-3} -0,69 \pm 0,96$). Auch in der Lokalisation der Mitbewegungen zeigten sich Unterschiede. Aufgaben, die mit den oberen Extremitäten durchgeführt wurden, zeigten etwas bessere Ergebnisse als jene, die mit den unteren ausgeführt wurden ($Z_{MB-4} 0,23 \pm 0,77$). Wurden die rein motorischen Aufgaben mit der nicht-dominanten Seite ausgeführt, so zeigten sich etwas mehr Mitbewegungen als bei der Ausführung mit der dominanten Seite ($Z_{MB-5} 0,21 \pm 0,72$). Gleiches galt für die adaptiven Aufgaben ($Z_{MB-6} 0,15 \pm 0,77$).

Tabelle 2 Z-Scores für MB-1 – MB-6

Z-Score (N=171)	MB-1 ¹	MB-2 ²	MB-3 ³	MB-4 ⁴	MB-5 ⁵	MB-6 ⁶
Mittelwert ± SD	0,49 ± 0,83	1,21 ± 0,76	-0,69 ± 0,96	0,23 ± 0,77	0,21 ± 0,72	0,15 ± 0,77
Minimum	-2,00	-1,01	-3,22	-2,15	-1,68	-1,82
25% Perzentile	0,03	0,72	-1,38	-0,54	-0,33	-0,34
Median	0,42	1,26	-0,68	0,10	0,21	0,10
75% Perzentile	1,08	1,64	-0,07	0,53	0,58	0,57
Maximum	2,74	3,32	2,08	2,11	2,53	2,47

¹ MB-1: Summe aller Mitbewegungen sämtlicher Aufgaben

² MB-2: rein motorische versus adaptive Aufgaben

³ MB-3: rein motorische und adaptive Aufgaben versus Haltung

⁴ MB-4: obere versus untere Extremitäten

⁵ MB-5: dominante versus nicht dominante Seite bei rein motorischen Aufgaben

⁶ MB-6 dominante versus nicht dominante Seite bei adaptiver Leistung

Die Z-Scores für die Mitbewegungen bei sämtlichen Aufgaben (MB-1) folgten einer Normalverteilung (Abbildung 25), waren aber, verglichen mit der Schweizer Normpopulation (Mittelwert 0), nach rechts verschoben (Mittelwert 0,49).

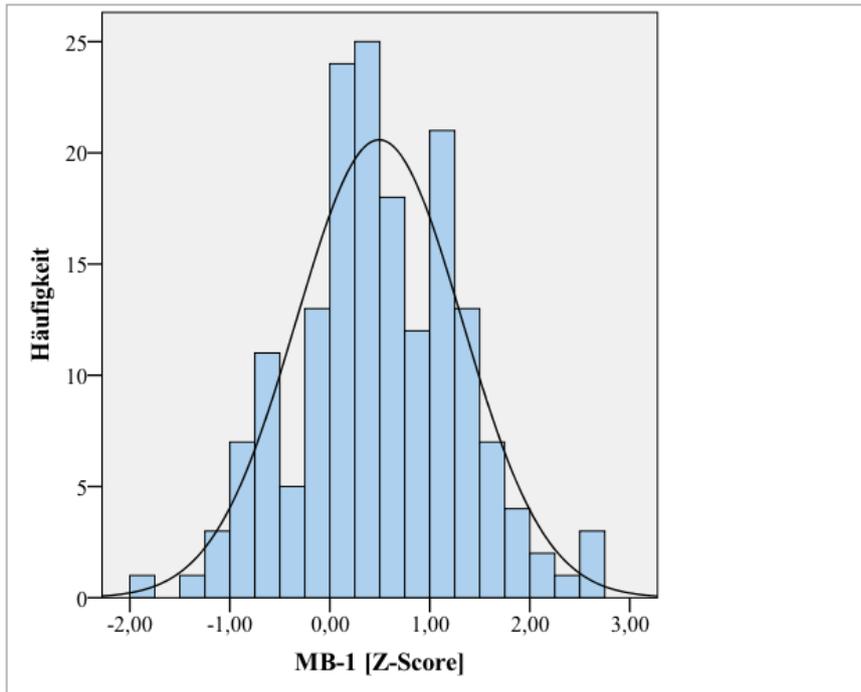


Abbildung 25 Histogramm mit Normalverteilungskurve der Z-Scores für MB-1

4.3. Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen Outcome der Mitbewegungskomponenten und Quecksilberbelastung

Für keine der untersuchten Mitbewegungskomponenten fanden sich statistisch signifikante Zusammenhänge mit der Quecksilberbelastung in den Fingernagelproben der Probanden.

Bei Betrachtung der Summe aller Mitbewegungen in der Zürcher Neuromotorik (MB-1) ergab sich ein, statistisch nicht signifikanter, Zusammenhang mit einem Quecksilbergehalt in den Nagelproben oberhalb der 75. Perzentile (OR 1,80; 95%KI 0,83-3,86). Dieser Zusammenhang wurde unter Berücksichtigung weiterer möglicher Einflussfaktoren auf die Mitbewegungen stärker (OR 2,05; 95%KI 0,91-4,61).

Tabelle 3 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und der Summe aller Mitbewegungen sämtlicher Aufgaben in der Zürcher Neuromotorik.

MB-1 (N= 171)	Bivariat		Multivariat	
	OR	95% KI	OR	95%KI
Hg > 0,16µg/g	1,80	0,83 - 3,86	2,05	0,91 - 4,61
Aufenthalt im Haus + Hg im Haus ¹	0,67	0,18 - 2,47	0,59	0,15 - 2,40
Hg-Kontakt SS	-	-	0,64	0,28 - 1,46
Fischkonsum 0-1/Woche	-	-	1	
Fischkonsum 1-4/Woche	-	-	0,91	0,38 - 2,19
Fischkonsum >4/Woche	-	-	0,99	0,34 - 2,85

¹ vorwiegender Aufenthalt im Hausinneren, während ein Familienmitglied mit Quecksilber arbeitet

Für die Differenzkomponente aus rein motorischen und adaptiven Aufgaben ergab sich in der bivariaten Regressionsanalyse für Probanden mit einem Quecksilberwert oberhalb der 75% Perzentile ein negativer, statistisch nicht signifikanter, Zusammenhang (OR 0,52; 95%KI 0,18-1,44) für eine Verschiebung der Bewegungsqualität zu Gunsten der motorischen Aufgaben. Unter Berücksichtigung weiterer möglicher Faktoren wurde dieser gegensinnige Zusammenhang noch stärker (OR 0,45; 95%KI 0,15-1,35), blieb aber statistisch nicht signifikant (Tabelle 4).

Tabelle 4 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei adaptiven verglichen mit rein motorischen Aufgaben

MB-2 (N= 171)	Bivariat		Multivariat	
	OR	95% KI	OR	95%KI
Hg > 0,16µg/g	0,52	0,18 – 1,44	0,45	0,15 – 1,35
Aufenthalt im Haus + Hg im Haus ¹	1,07	0,34 – 3,41	1,25	0,33 – 4,75
Hg-Kontakt SS	-	-	1,40	0,62 – 3,14
Fischkonsum 0-1/Woche	-	-	1	
Fischkonsum 1-4/Woche	-	-	1,81	0,73 – 4,45
Fischkonsum >4/Woche	-	-	1,48	0,48 – 4,58

¹ vorwiegender Aufenthalt im Hausinneren, während ein Familienmitglied mit Quecksilber arbeitet

Vergleicht man die Häufigkeit der Mitbewegungen bei Bewegungsaufgaben mit der bei Haltungsaufgaben, so ergab sich für Quecksilberwerte über der 75% Perzentile, kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit erhöhter Bewegungsqualität bei Haltungsaufgaben im Vergleich zur Qualität bei Bewegungsaufgaben (OR 1,35; 95%KI 0,59-3,09). Dies wurde unter Berücksichtigung weiterer Faktoren bestätigt (OR 1,61; 95%KI 0,65-4,0), (Tabelle 5).

Tabelle 5 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg- Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei Bewegungs- verglichen mit Haltungsaufgaben

MB-3 (N= 171)	Bivariat		Multivariat	
	OR	95% KI	OR	95%KI
Hg > 0,16µg/g	1,35	0,59 – 3,09	1,61	0,65 – 4,0
Aufenthalt im Haus + Hg im Haus ¹	0,37	0,07 – 2,10	0,29	0,04 – 1,88
Hg-Kontakt SS	-	-	1,14	0,52 – 2,48
Fischkonsum 0-1/Woche	-	-	1	
Fischkonsum 1-4/Woche	-	-	1,21	0,51 – 2,87
Fischkonsum >4/Woche	-	-	1,18	0,42 – 3,35

¹ vorwiegender Aufenthalt im Hausinneren, während ein Familienmitglied mit Quecksilber arbeitet

Bei Betrachtung der Differenzkomponente MB-4 ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Quecksilberwerten oberhalb der 75% Perzentile und einer Verschiebung der Bewegungsqualität zu Gunsten der Aufgaben, die mit der oberen Extremität ausgeführt wurden (Tabelle 6).

Tabelle 6 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei Aufgaben für die obere Extremität

MB-4 (N= 171)	Bivariat		Multivariat	
	OR	95% KI	OR	95%KI
Hg > 0,16µg/g	0,86	0,37 – 1,98	0,82	0,33 – 2,04
Aufenthalt im Haus + Hg im Haus ¹	0,95	0,27 – 3,28	1,05	0,26 – 4,23
Hg-Kontakt SS	-	-	0,90	0,39 – 2,09
Fischkonsum 0-1/Woche	-	-	1	
Fischkonsum 1-4/Woche	-	-	1,30	0,55 – 3,07
Fischkonsum >4/Woche	-	-	1,33	0,47 – 3,78

¹ vorwiegender Aufenthalt im Hausinneren, während ein Familienmitglied mit Quecksilber arbeitet

Für Quecksilberwerte über der 75% Perzentile ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit häufiger auftretenden Mitbewegungen bei rein motorischen Aufgaben, die mit der nicht-dominanten Seite durchgeführt wurden (OR 0,89; 95%KI 0,37-2,16). Das Ergebnis veränderte sich durch Adjustierung nicht (Tabelle 7).

Tabelle 7 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei rein motorischen Aufgaben, die mit der dominanten Seite ausgeführt wurden

MB-5 (N= 171)	Bivariat		Multivariat	
	OR	95% KI	OR	95%KI
Hg > 0,16µg/g	0,89	0,37 – 2,16	1,03	0,38 – 2,80
Aufenthalt im Haus + Hg im Haus ¹	0,76	0,21 – 2,75	0,68	0,16 – 2,93
Hg-Kontakt SS	-	-	1,42	0,65 – 3,10
Fischkonsum 0-1/Woche	-	-	1	
Fischkonsum 1-4/Woche	-	-	0,47	0,21 – 1,05
Fischkonsum >4/Woche	-	-	0,49	0,18 – 1,32

¹ vorwiegender Aufenthalt im Hausinneren, während ein Familienmitglied mit Quecksilber arbeitet

Auch bei Betrachtung der Komponente MB-6 ergab sich für Quecksilberwerte oberhalb der 75% Perzentile kein Zusammenhang mit häufiger auftretenden Mitbewegungen bei adaptiven Aufgaben, die mit der nicht-dominanten Seite ausgeführt wurden (OR 1,0; 95%KI 0,45-2,25), Das Ergebnis änderte sich durch Berücksichtigung weiterer Faktoren nicht (Tabelle 8).

Tabelle 8 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei adaptiven Aufgaben, die mit der dominanten Seite ausgeführt wurden

MB-6 (N= 171)	Bivariat		Multivariat	
	OR	95% KI	OR	95%KI
Hg	1,00	0,45 – 2,25	1,05	0,45 – 2,44
Aufenthalt im Haus + Hg im Haus ¹	0,81	0,25 – 2,64	0,73	0,21 – 2,61
Hg-Kontakt SS	-	-	1,20	0,55 – 2,60
Fischkonsum 0-1/Woche	-	-	1	
Fischkonsum 1-4/Woche	-	-	0,98	0,42 – 2,28
Fischkonsum >4/Woche	-	-	1,13	0,41 – 3,11

¹ vorwiegender Aufenthalt im Hausinneren, während ein Familienmitglied mit Quecksilber arbeitet

5. Diskussion

Zahlreiche Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen Quecksilberexposition und neurologischen Symptomen vorwiegend bei Erwachsenen [39, 52, 84, 85]. In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich eine umweltbedingte Quecksilberbelastung auch negativ auf die neuromotorische Entwicklung von Kindern auswirkt. Als Marker der neuromotorischen Entwicklung dienten die Mitbewegungen der kontralateralen Extremität bei Aufgaben des Zürcher Neuromotoriktests. Hierzu wurden im Rahmen einer Querschnittsstudie 171 Kinder aus der Region Andacollo/Chile, die für ihre traditionellen Goldbergbauaktivitäten bekannt ist, getestet. Um mögliche Quellen für eine Quecksilberexposition zu erfassen, wurden die jeweiligen Eltern gebeten, Fragebögen zum Fischkonsum, beruflicher Exposition gegenüber Quecksilber und Hg-Kontakt der Mutter während der Schwangerschaft auszufüllen. Um die Quecksilberbelastung der Kinder quantifizieren zu können, wurden Finger- und Fußnagelproben entnommen und auf Quecksilber analysiert.

Probanden mit Quecksilbergehalten oberhalb der 75% Perzentile zeigten mehr Mitbewegungen bei den Testaufgaben der Zürcher Neuromotorik als Probanden, deren Quecksilberwerte unterhalb von P75 lagen. Damit ergaben sich Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Quecksilberbelastung und vermehrten Mitbewegungen als Marker einer neuromotorischen Entwicklungsstörung. Dies galt allerdings nur für die gesamten Mitbewegungen bei allen Aufgaben des Zürcher Neuromotoriktests.

5.1. Diskussion der Methode

5.1.1. Studiendesign

Als Studiendesign wurde eine Querschnittsstudie gewählt. Als Vorteile dieses Studiendesigns sind die niedrigen Kosten sowie die kurze Studiendauer zu nennen [86]. Dadurch ist es möglich, innerhalb kurzer Zeiträume mit geringem Arbeitsaufwand eine große Studienpopulation zu untersuchen. Leider konnten wir für den Zürcher Neuromotoriktest mit Videoaufzeichnung nur 171 der insgesamt 416 Kinder gewinnen. Vielleicht wäre die Teilnahmebereitschaft höher ausgefallen, wären die Testdurchläufe nicht auf Video aufgezeichnet worden. Dies war aber nötig, um eine möglichst hohe Qualität der Auswertung zu gewährleisten.

Nachteil einer Querschnittsstudie ist, dass die Ergebnisse lediglich eine Momentaufnahme darstellen und in unserem Fall keine Verlaufsbeobachtung der neuromotorischen Entwicklung der untersuchten Kinder zulässt [86].

5.1.2. Finger- und Fußnagelproben als Langzeitmarker für Quecksilberbelastung

Da die Proben erst in Deutschland analysiert werden konnten, mussten wir Gewebe wählen, das einerseits die Quecksilberbelastung über einen längeren Zeitraum zuverlässig abbildet, andererseits gegen Kontamination von außen unempfindlich und gleichzeitig robust und leicht zu transportieren ist. Außerdem sollte die Gewinnung einfach und möglichst nicht-invasiv sein, da es sich bei unseren Studienteilnehmern um Kinder handelte. Aus den oben genannten Gründen fiel die Wahl auf Finger- und Fußnägel. In einigen früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Finger- und Fußnägel gute Biomarker für langfristige Quecksilberexposition sind [54]. Unklar ist, welche Zeitspanne der Quecksilberkontamination die Werte repräsentieren. Hierzu stellen Björkmann et al. folgende Rechnung auf: Bei einem mittleren Wachstum der Fußnägel von 0,07mm/Tag repräsentiert eine Probe von 1mm Länge einen Zeitraum von ca. 2 Wochen, wobei zum Zeitpunkt der Probengewinnung der Kontaminationszeitraum ungefähr 3-5 Monate zurückliegt [54]. Für die Fingernägel fanden Buzalaf et al. eine mittlere Wachstumsrate von 0,13mm/Tag. Hier würde eine 1mm lange Probe entsprechend einen Zeitraum von ca. 8 Tagen repräsentieren. Der Zeitraum der Kontamination läge, vom Zeitpunkt der Probengewinnung, ungefähr 3-3,7 Monate zurück [87]. Um die Validität der Ergebnisse zu erhöhen, entnahmen wir die Proben an allen Fingern und Zehen. Auch Alfthan empfiehlt eine Probenentnahme an allen Fingern und Zehen, um die unterschiedlichen Wachstumsraten der einzelnen Finger- oder Fußnägel zu berücksichtigen [88]. Um eine akute Kontamination der Proben durch örtliches belastetes Trinkwasser zu vermeiden, mussten die Kinder unter Aufsicht mit, aus Deutschland eingeführtem, Wasser die Hände und Füße waschen. Hierdurch wurde die Sicherung der Probenqualität weiter gewährleistet.

Ein Nachteil der Nägel als Prädiktor für die Quecksilberexposition ist die eingeschränkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien, in denen bisher hauptsächlich Haare oder Blut als Biomarker dienten. Auch Grenzwerte von Gesundheitsbehörden wie der WHO gelten für Blutkonzentrationen, was die Vergleichbarkeit und Einordnung unserer Ergebnisse erschwert. Um einen noch größeren Zeitraum der Kontamination erfassen und eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien erzielen zu können, hätte man ergänzend noch

Haarproben entnehmen können [84]. Da das standardisierte Waschen mit mitgebrachtem Wasser aufwändiger gewesen wäre, wurde darauf verzichtet.

5.1.3. Fragebögen

Die Fragebögen wurden von uns aus bereits existierenden, für Chile validierten und auf spanisch vorliegenden Fragebögen zusammengestellt. Dadurch wurde die Validität für unseren Fragebogen gesichert. Zur weiteren Qualitätssicherung wurden die Bögen an 10 unabhängige Personen desselben sozioökonomischen Umfeldes wie die Studienprobanden ausgeteilt. Hiermit sollte sichergestellt werden, dass die Fragen verständlich und leicht zu beantworten sind. Um die Anonymität der Studienteilnehmer zu gewährleisten, wurden die Fragebögen pseudonymisiert. Sie erhielten hierfür eine zufällig vergebene ID-Nummer, die nur der Studienleiter dem jeweiligen Kind zuordnen konnte.

Trotz dieser Vorkehrungen, könnten die Fragebögen möglicherweise der unsicherste Faktor gewesen sein. Die wahrheitsgemäße Beantwortung der Fragen hängt sehr von der Auskunftswilligkeit der Eltern ab. Auch steht das Verständnis der Fragen in Abhängigkeit vom Bildungsstand [89]. Außerdem könnte das Bewusstsein über eine mögliche Gesundheitsgefährdung von Quecksilber zu Falschangaben bezüglich der Quecksilberexposition geführt haben.

5.1.4. Zürcher Neuromotoriktest

Für die Beurteilung der neuromotorischen Entwicklung unserer Studienteilnehmer brauchten wir einen Test, der gleichermaßen für Grundschulkinder wie für Jugendliche durchführbar ist, bei gleichzeitig relativ geringem Zeitaufwand. Da die motorische Geschicklichkeit unter gleichaltrigen Kindern um mehrere Entwicklungsjahre variieren kann, braucht man für die Beurteilung der neuromotorischen Entwicklung einen Test, der diese Variabilität zwischen den Kindern in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht berücksichtigt. Diese altersabhängigen Normkurven sind auch für die Beurteilung einer neuromotorischen Entwicklungsstörung wichtig, da Mitbewegungen in jüngeren Jahren als physiologisch angesehen werden, wohingegen sie nicht in höheres Alter persistieren sollten [90]. Mitbewegungen werden dabei als unwillkürliche Bewegungen der Körperpartien, die nicht aktiv an der Durchführung einer Aufgabe beteiligt sind, definiert [81]. Diese Forderungen werden von der Zürcher Neuromotorik gleichermaßen erfüllt. Ein weiterer Vorteil des Tests besteht darin, dass die Testaufgaben so ausgewählt sind, dass sie unabhängig von Alltagserfahrungen und Wahrnehmungsfunktion sind [82]. Um die Standardisierung der Testdurchführung zu gewährleisten und die Zuverlässigkeit der Testergebnisse zu erhöhen,

werden die Untersucher geschult. Die Inter-Rater Reliabilität wurde mit Hilfe der Pearsonkorrelation ermittelt. Der Korrelationskoeffizient lag, je nach Komponente, zwischen 0,79 und 0,84. Es zeigt sich also eine hohe Übereinstimmung der Ergebnisse zweier unabhängiger Untersucher und untermauert damit die Validität des Tests.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Höhe der Quecksilberexposition

In verschiedenen Studien wurden Zusammenhänge zwischen Quecksilberexposition und kindlichen Entwicklungsstörungen untersucht bzw. die Quecksilberbelastung der Bevölkerung bestimmt:

Wickre et al. untersuchten 2002 u.a. die Quecksilberexposition von Einwohnern Siunas/ Nicaragua ebenfalls unter Verwendung des Biomarkers Fingernägel. Die Studienteilnehmer lebten in einer Region, die auf dem Gebiet einer ehemaligen Goldmine, welche 1987 geschlossen wurde, liegt. Die gemessenen Quecksilberwerte bewegten sich in einem Range von 0,007 – 2,72 µg/g mit einem mittleren Wert von 0,25 µg/g [91].

Die meisten Goldminen Ghana's liegen im Südwesten des Landes, wo Adimado et al. die Quecksilberbelastung von Jugendlichen aus vier Orten im Alter von 12 bis 18 Jahren an Hand der Werte in verschiedenen Körpergeweben, unter anderen in Fingernägeln untersuchten. Die niedrigste mittlere Konzentration wurde mit 0,73 µg/g in der Gruppe aus Sahuma / Ankobraflussbecken gemessen. Betrachtet man alle vier Gruppen, fanden sich Konzentrationen im Bereich von 0,13 – 22,90 µg/g [92].

Diese zwei Studien eignen sich sehr gut für den Vergleich der Quecksilberexposition, da sie als Biomarker ebenfalls Fingernägel gewählt haben. Bei Betrachtung der mittleren Quecksilberkonzentrationen und der Grenzwerte, fällt auf, dass unsere Werte mit 0,14 µg/g (0,001 - 0,86 µg/g) sehr viel niedriger waren.

Die meisten Studien wählen als Biomarker jedoch die Blutquecksilberkonzentration. Möchte man Blut- und Nagelkonzentrationen miteinander vergleichen, muss man eine Umrechnung vornehmen. Björkmann et al. sind in einer Autopsiestudie zur Quecksilberkonzentration in verschiedenen Körpergeweben auf eine Verhältnisformel für die Methylquecksilberkonzentration im Blut zur Quecksilberkonzentration in Nägeln gekommen, die hier als „Umrechnungsformel“ dienen soll (Formel 5) [54].

$$C_{\text{Hg-toenail}} = 59 \times C_{\text{MeHg-Blood}} + 125$$

Formel 5 MeHg-Konzentration [$\mu\text{g/l}$] im Blut bezogen auf Gesamt-Hg Konzentration [$\mu\text{g/kg}$] in Finger- bzw. Fußnägeln [54].

Vergleicht man den Mittelwert der Quecksilberbelastung unserer Studienteilnehmer mit den Werten von Kindern einer Studie aus den neunziger Jahren in Jena, so fällt auf, dass unsere Werte im Mittel vergleichbar sind. Laut obiger Formel hatten unsere Kinder mittlere Blut-MeHg-Werte von $0,25 \mu\text{g/l}$ ($0,001 - 0,86 \mu\text{g/l}$), die Jenaer Kinder hatten einen mittleren Quecksilberwert von $0,85 \mu\text{g/l}$ ($0,1 - 2,4 \mu\text{g/l}$). Diese Werte lassen sich allerdings nur näherungsweise vergleichen, da Böhmer den Gesamtquecksilberwert im Blut bestimmte, die Formel sich aber nur auf den MeHg-Wert bezieht. Auch Böhmer konnte keinen statistischen Zusammenhang zwischen Quecksilberbelastung und motorischen Entwicklungsdefiziten nachweisen [93].

In den Jahren 2003-2006 wurde in Deutschland im Rahmen einer Kindergesundheitsstudie unter anderem der Quecksilbergehalt im Blut von 3-14 jährigen Kindern untersucht. Das geometrische Mittel lag mit $0,23 \mu\text{g/l}$ knapp oberhalb der Bestimmungsgrenze für das ausgewählte Messverfahren ($0,2 \mu\text{g/l}$). Der maximal gemessene Wert betrug $6,3 \mu\text{g/l}$. 41% der Blutwerte lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze [94]. Der Mittelwert ist unserem ($0,25 \mu\text{g/l}$) durchaus vergleichbar. Der Range der Werte in der Gesundheitsstudie ist jedoch wesentlich größer.

Im Rahmen einer Erhebung des Gesundheits- und Ernährungsstatus von 1-5 jährigen Kindern in den Jahren 1999/2000 in den USA wurden mittlere Blutquecksilberwerte von $0,34 \mu\text{g/l}$ (geometrisches Mittel) gemessen [95]. Umgerechnet ergibt sich laut Formel 5 eine Nagelquecksilberkonzentration von $0,15 \mu\text{g/g}$, was mit unseren Werten ($0,1 \mu\text{g/g}$) vergleichbar ist, wobei das Alter der Probanden beachtet werden muss, da die jüngsten Teilnehmer zum Zeitpunkt unserer Studiendurchführung 6 Jahren alt waren.

Eine der größten Studien zu Entwicklungsstörungen bei Kindern mit Quecksilberbelastung wurde in den achtziger Jahren auf den Faröer Inseln durchgeführt. Hier untersuchten Grandjean et al. 917 Kinder auf einen Zusammenhang zwischen pränataler, hauptsächlich durch Walfleischverzehr verursachter, Methylquecksilberbelastung und neurologischen Entwicklungsdefiziten. Im Alter von 7 Jahren wurde der Methylquecksilbergehalt im Blut der Kinder bestimmt. Für die Blutwerte haben Grandjean et al. das geometrische Mittel angegeben [84]. Bezieht man diesen Wert ($8,82 \mu\text{g/l}$) auf die Konzentration in Nägeln

(Formel 5) und vergleicht sie mit unserem geometrischen Mittelwert ($0,1 \mu\text{g/g}$), so ergibt sich für die Faröer Studienpopulation ein 6,5 fach höherer mittlerer Quecksilberwert ($0,65 \mu\text{g/g}$). Die Werte bewegen sich in einem Range von $0,41 - 1,2 \mu\text{g/g}$. Unser Minimum- wie auch der Maximalwert lagen mit $0,001$ bzw. $0,86 \mu\text{g/g}$ deutlich darunter. Auch im Vergleich mit den Quecksilberwerten der anderen genannten Studien, scheint die Quecksilberexposition unserer Studienteilnehmer relativ niedrig zu sein.

Die Gesundheitsbehörden verschiedener Nationen und Länder haben Maximaldosen für die tägliche Aufnahme von Quecksilber herausgegeben. Die WHO legte 2004 den Maximaltoleranzwert für die Aufnahme von organischem Quecksilber auf $1,6 \mu\text{g/kg KG/Woche}$ fest. Das Expertenkomitee stuft diesen Wert als nicht schädlich für Embryonen ein. Da sich aus den vorhandenen Daten keine gesicherten Aussagen für Kinder unter 17 Jahren ableiten lassen, empfiehlt die WHO für diesen Personenkreis denselben Wert anzusetzen [96]. Die amerikanische Umweltschutzbehörde EPA ist weitaus vorsichtiger und empfiehlt mit einer RfD (Referenzdosis für die orale Aufnahme eines Stoffes ohne nennenswerte gesundheitsschädliche Auswirkungen auf Lebenszeit) von $0,1 \mu\text{g/kg KG/Tag}$ einen, um mehr als die Hälfte, geringeren Wert [97]. Setzt man für den Altersdurchschnitt unserer Studienteilnehmer ein durchschnittliches Körpergewicht von 30 kg an, so wäre, laut EPA, ein Quecksilberwert im Blut von $3 \mu\text{g/l}$ unbedenklich [97]. Dieser Wert wäre ein 12faches unseres gemessenen Durchschnittswertes ($0,25 \mu\text{g/l}$).

Tabelle 9 Quecksilberwerte in Blut [$\mu\text{g/l}$] und *Nägeln* [$\mu\text{g/g}$] von Kindern in verschiedenen Studien
Nagelkonzentrationen umgerechnet laut **Formel 5**

Autor	Jahr	N ₀	Range	AM ⁴	GM ⁵	P10	P50	P75	P90
Adimado et al. [92]	2002	217	1,8 – 218 <i>0,13 – 22,9</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Becker et al. [94]	2007	1552	0,2 (BG) ¹ - 6,3 <i>0,14 – 0,5</i>	0,33 <i>0,14</i>	0,23 <i>0,14</i>	<BG	0,2 <i>0,14</i>	k. A.	0,7 <i>0,17</i>
Böhmer [93]	2001	61	0,1 – 2,4 <i>0,13 – 0,27</i>	0,85 <i>0,18</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Grandjean et al. [84]	1999	894 ²	13,4 - 41,3 <i>0,92 – 2,6</i>	k. A.	22,9 <i>1,48</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		672 ³	4,8 – 18,2 <i>0,41 – 1,2</i>	k. A.	8,82 <i>0,65</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schober et al. [95]	2003	705	k. A.	k. A.	0,34 <i>0,15</i>	k. A.	0,26 <i>0,14</i>	0,59 <i>0,16</i>	1,31 <i>0,20</i>
Wickre et al. [91]	2004	130	<i>0,007 – 2,72</i>	0,25	k. A.	k. A.	0,16	k. A.	k. A.
Vorliegende Studie		171	<i>0,001 – 0,86</i>	0,15	0,10	k. A.	0,10	0,16	k. A.

¹ BG = Bestimmungsgrenze

² Quecksilberkonzentration im Nabelschnurblut

³ Quecksilberkonzentration im Blut bei 7-jährigen

⁴ Arithmetisches Mittel

⁵ Geometrisches Mittel

kursiv – Quecksilberkonzentration in Nägeln

Auch wenn neurologische Entwicklungsdefizite nicht bei jeder der oben genannten Studien Gegenstand der Untersuchungen waren, könnte man annehmen, dass die Quecksilberexposition unserer Teilnehmer zu gering war um einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit neuromotorischen Entwicklungsstörungen zu zeigen.

5.2.2. Prävalenz pathologischer Ergebnisse in der Blockkomponente MB-1

In mehreren Studien wurden die Auswirkungen von chronischer Quecksilberexposition auf das neuromotorische System untersucht [41, 93, 98]. Allerdings gibt es unseres Wissens nach aktuell keine Studie, die den Zürcher Neuromotoriktest zur Quantifizierung von neuromotorischen Störungen bei Kindern im Zusammenhang mit Quecksilberbelastung benutzt. Tendenziell zeigten Kinder mit Quecksilbergehalten in Finger- und Fußnägeln, welche oberhalb der 75% Perzentile lagen, vermehrt Mitbewegungen in den Testaufgaben der Zürcher Neuromotorik (OR 1,80; 95%KI 0,83-3,86). Bezogen auf die Normwerte für gleichaltrige Kinder, deutet dies auf eine neuromotorische Entwicklungsverzögerung hin.

Counter et al. berichteten in einem Review über mentale Retardierung, zerebrale Lähmungen und Sprachstörungen als Ausdruck neurologischer Schäden bei Kindern mit chronisch hoher Quecksilberexposition [41]. Grandjean et al. kamen in einer Studie an 917 siebenjährigen Kindern auf den Faröer Inseln zu dem Ergebnis, dass pränatale Methylquecksilberexposition vor allem mit Dysfunktionen der Sprachentwicklung, Aufmerksamkeitsdefiziten und Gedächtnisschwierigkeiten einhergeht. Auf die motorischen Leistungen waren die Auswirkungen geringer [98]. Das deckt sich insofern mit unseren Ergebnissen, als wir zwar einen Hinweis auf eine Assoziation fanden, jedoch keine statistische Signifikanz nachweisen konnten.

Vergleicht man die Anzahl der Probanden mit anderen Studien, so ist unsere Studie mit 171 eher klein. Hierin könnte ein Grund für die fehlende statistische Signifikanz liegen.

Insgesamt deutet die Studienlage darauf hin, dass eine Quecksilberexposition sich vermehrt negativ auf die kognitiven, sprachlichen und Gedächtnisleistungen auswirkt, die Defizite im motorischen Entwicklungsbereich zwar vorhanden sind, aber eine eher geringe Assoziation mit einer Exposition gegenüber dem Schwermetall aufweisen.

Die Tatsache, dass sich vor allem für die Blockkomponente MB-1 ein tendenzieller, wenn auch nicht statistisch signifikanter, Zusammenhang fand, könnte daran liegen, dass MB-1 summativ gebildet wird. Nur gering häufigere Mitbewegungen bei den einzelnen Aufgaben summieren sich in MB-1 und führen zu einem Gesamtbild der vermehrten Mitbewegungen. Auch deutet das darauf hin, dass eine Quecksilberexposition, zumindest in den von uns gefundenen Konzentrationen, eine Beeinträchtigung nicht in bestimmten motorischen Arealen birgt, sondern sich generalisiert auswirkt.

Außerdem ist zu bedenken, dass sich die neuromotorische Entwicklung über Jahre vollzieht. Eine erst seit kurzem bestehende Quecksilberexposition hätte geringere Auswirkungen, als eine der Höhe nach gleiche, aber seit Geburt vorhandene Exposition. Die Studie analysiert den aktuellen Stand des neuromotorischen Entwicklungsprozesses. Bei der Formulierung unserer Arbeitshypothese wurde von einer dauerhaften und im zeitlichen Verlauf relativ konstanten Quecksilberexposition ausgegangen. Desweiteren wurde eine Korrelation dieser Expositionshöhe mit der Nagelkonzentration angenommen. Die Quecksilberkonzentrationen der Finger- und Fußnägel in dieser Studie repräsentieren jedoch lediglich einen Expositionszeitraum von ca. 2-4 Wochen. Eine nur kurzfristige oder, im zeitlichen Verlauf, variable Exposition könnte zu einer Verzerrung unserer Ergebnisse geführt haben.

6. Zusammenfassung

Quecksilber kommt ubiquitär in unserer Umwelt vor und die Verwendung reicht von industriellem Einsatz, z.B. in der Chloralkaliindustrie oder dem Bergbau, bis zur Verarbeitung in Zahnfüllungsmaterialien. Andererseits ist die Toxizität von Quecksilber schon seit langem bekannt. Bereits im 1. Jahrhundert n. Chr. wurden Vergiftungserscheinungen nach Quecksilberanwendung beschrieben. Heute existieren mehrere Namen für eine Quecksilberintoxikation, so z. B. der Mercurialismus, das Hunter-Russell Syndrom, Pink disease, Minamata Disease. Sie alle beinhalten Symptome wie Ataxie, Sensibilitätsstörungen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Gingivitis, Unruhe, Schlafstörungen, Erethismus u. a. Es existieren zwar viele Studien zu Auswirkungen von Quecksilberexpositionen bei Erwachsenen. Für die Auswirkungen auf Kinder ist die Studienlage eher dürftig.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen chronischer Quecksilberintoxikation speziell auf die neuromotorische Entwicklung bei Kindern zu untersuchen. Hierzu wurden 171 Kinder im Alter zwischen 6 und 14 Jahren aus einer Goldbergbauregion in Chile untersucht. Als Biomarker für die Quecksilberexposition dienten Finger- und Fußnagelproben. Als Marker für die neuromotorischen Entwicklungsdefizite dienten Mitbewegungen der kontralateralen (passiven) Extremität bei Aufgaben des Zürcher Neuromotoriktests. Die Erhebung zu möglichen Quecksilberexpositionsquellen erfolgte mittels Fragebögen, die an die Eltern der Kinder ausgeteilt wurden. Als Hauptexpositionsquellen ergaben sich häufiger Fischkonsum (mehr als 4 mal wöchentlich), Quecksilberkontakt während der Schwangerschaft und berufsbedingter Umgang der Eltern mit Quecksilber in unmittelbarer Umgebung der Probanden.

Es fanden sich mittlere Quecksilberwerte von $0,14 \pm 0,11 \mu\text{g/g}$ ($0,001 - 0,86 \mu\text{g/g}$).

Unsere Daten deuten auf neuromotorische Entwicklungsstörungen bei chronischer Quecksilberbelastung hin. Probanden mit hohen Quecksilberwerten (oberhalb der 75% Perzentile) zeigten größere Defizite der Neuromotorik als die Vergleichsgruppe (OR 1,80; 95%KI 0,83-3,86). Es ließ sich allerdings keine statistische Signifikanz nachweisen. Dies könnte zum einen an der geringen Fallzahl liegen, zum anderen an den vergleichsweise niedrigen Quecksilberkonzentrationen in unserem Kollektiv. Hierzu bedarf es weiterer Studien.

7. Literaturverzeichnis

1. Clarkson, T.W. and Magos, L., *The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds*. Critical Reviews in Toxicology, 2006. **36**(8): p. 609-662.
2. Fischer, D. and Breitenbach, J., *Wandel und Herausforderung – die pharmazeutische Industrie*, in Die Pharmaindustrie, Spektrum Akademischer Verlag. p. 1-45.
3. Fedorowicz, Z., Nasser, M., and Wilson, N., *Adhesively bonded versus non-bonded amalgam restorations for dental caries*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD007517.
4. United Nations Environment Programme (UNEP) Chemicals Branch, *The Global Atmospheric Mercury Assessment: Sources, Emissions and Transport*. Geneva, 2008.
5. von Lippmann, E.O., *Die chemischen Kenntnisse des Dioskorides*. Angewandte Chemie, 1905. **18**(31): p. 1209-1220.
6. Johansson, M., *Government bans all use of mercury in Sweden*. Government of Sweden, Ministry of the Environment, Stockholm, 2009. Available from: <http://www.sweden.gov.se/sb/d/11459/a/118550>. Access Date: 22.02.2011.
7. Solheim, E., *Bans mercury in products*. Government of Norway, Ministry of the Environment, Oslo, 2007. Available from: <http://www.regjeringen.no/en/dep/md/press-centre/Press-releases/2007/Bans-mercury-in-products.html?id=495138>. Access Date: 22.02.2011.
8. Pacyna, E.G., et al., *Global emission of mercury to the atmosphere from anthropogenic sources in 2005 and projections to 2020*. Atmospheric Environment, 2010. **44**(20): p. 2487-2499.
9. Knelson, B., *The Knelson concentrator. metamorphosis from crude beginning to sophisticated world wide acceptance*. Minerals Engineering. **5**(10-12): p. 1091-1097.
10. Vieira, R., *Mercury-free gold mining technologies: possibilities for adoption in the Guianas*. Journal of Cleaner Production, 2006. **14**(3-4): p. 448-454.
11. Mayer, W., *Methoden bei der Goldgewinnung*. Available from: <http://www.goldseiten.de/content/wissen/verfahren.php>. Access Date: 06.09.2010.
12. Motive Traction, *The Wilfley Concentrating Table*. Motive Traction Pty Ltd. Available from: <http://www.motive-traction.com.au/cgi-bin/engine.pl?Page=page.html&Rec=124>. Access Date: 10.09.2010.
13. Mining and Metallurgy, *Jigs*. Available from: <http://www.miningandmetallurgy.com/metallurgy/jigs>. Access Date: 15.08.2013.
14. Holtz, F., *Stolberg - Alphabet der Heimatkunde*. Available from: <http://www.stolberg-abc.de/htdocs/zzlexikon.htm>. Access Date: 07.09.2010.
15. Tourismusverband Heiligenblut, *Goldwaschen in Heiligenblut*. Available from: <http://www.heiligenblut.at/de.aspx/Articles/View/420>. Access Date: 15.08.2013.
16. Kondos, P.D., Deschênes, G., and Morrison, R.M., *Process optimization studies in gold cyanidation*. Hydrometallurgy, 1995. **39**(1-3): p. 235-250.
17. Kubach, C., *Gold Cyanide Solution*. Available from: http://mine-engineer.com/mining/minproc/cyanide_leach.htm. Access Date: 01.09.2010.

18. Soldán, P., et al., *Baia Mare Accident-Brief Ecotoxicological Report of Czech Experts*. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2001. **49**(3): p. 255-261.
19. Greenpeace, *Baia Mare: 5 Jahre nach dem Zyanid-Desaster* 2005.
20. Maydl, S., *Goldgewinnung als Ursache für chronische Quecksilbervergiftungen in Mount Diwata, Mindanao, Philippinen*. 2004. Medizinische Fakultät - Institut für Rechtsmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, München.
21. Engel, T. and Reid, P., *Physikalische Chemie*. 2006: Pearson Education.
22. Hammer, K. and Hammer, A., *Physikalische Formeln und Tabellen*. 2002, München: J. Lindauer Verlag (Schaefer).
23. Vasters, J., *Die Förderung des Kleinbergbaus in Chile durch die Empresa Nacional de Minería (ENAMI)*, in *Bergbau*. 2006, RDB e.V.: Essen.
24. Blumenthal, G., Linke, D., and Vieth, S., *Chemie: Grundwissen für Ingenieure*. 2006: Vieweg+Teubner Verlag.
25. United Nations Environment Programme (UNEP), *Khaidarkan mercury - Adressing primary mercury mining in Kyrgyzstan*. Nairobi, 2009.
26. Pirrone, N., et al., *Global mercury emissions to the atmosphere from anthropogenic and natural sources*. Atmospheric Chemistry and Physics Journal, 2010. **10**: p. 4719-4752.
27. Rekacewicz, P., *Mercury pollution - transport and cycle*. United Nations Environment Programme (UNEP/GRID-Arendal). Available from: http://www.grida.no/graphicslib/detail/mercury-pollution-transport-and-cycle_595d. Access Date: 16.02.2011.
28. Telmer, K.H. and Veiga, M.M., *World emissions of mercury from artisanal and small scale gold mining*, in *Mercury Fate and Transport in the Global Atmosphere*, R. Mason and N. Pirrone. 2009, Springer US. p. 131-172.
29. Pacyna, J., et al., *Technical Background Report to the Global Atmospheric*. AMAP/UNEP, 2008. Available from: <http://www.unep.org/hazardoussubstances/LinkClick.aspx?fileticket=gwLbyNhGtn8%3d&tabid=3593&language=en-US>. Access Date: 18.02.2011.
30. Ceresana Research, *Marktstudie Polyvinylchlorid*. 2008, Ceresana Research Technologiezentrum: Konstanz.
31. United Nations Environment Programme (UNEP), *Report on current supply and demand for mercury, including projections considering the phase out of primary mercury mining*. Nairobi, 2008.
32. Reichart, A., *Quecksilber-noch immer ein Problem?* Umweltbundesamt, Dessau, 2005.
33. Fricke, J. and Wunderlich, D., *BMU- / LAGA Hinweise und Erläuterungen zu Anhang 46 Abwasserverordnung Alkalichloridelektrolyse*. Institut für Umweltforschung (INFU).
34. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, *Amalgame in der zahnärztlichen Therapie*. 2005.
35. National Measurement Office (NMO), *Restriction of the Use of Certain Hazardous Substances (RoHS)*. Government of the United Kingdom, Department for Business Innovation and Skills, Teddington, 2005-2011. Available from: <http://www.rohs.gov.uk/>. Access Date: 24.02.2011.
36. Harada, M., *Congenital Minamata disease: Intrauterine methylmercury poisoning*. Teratology, 1978. **18**(2): p. 285-288.
37. Government of Japan, *Minamata Disease Q&A*. Ministry of the Environment - National Institute for Minamata Disease. Available from:

- http://www.nimd.go.jp/archives/english/tenji/e_corner/qa1/q6.html. Access Date: 14.02.2011.
38. Government of Japan, *Minamata Disease The History and Measures*. Ministry of the Environment. Available from: <http://www.env.go.jp/en/chemi/hs/minamata2002/ch2.html>. Access Date: 15.02.2011.
 39. Al-Tikriti, K. and Al-Mufti, A.W., *An outbreak of organomercury poisoning among Iraqi farmers*. Bull World Health Organ, 1976. **53 Suppl**: p. 15-21.
 40. Derban, L.K., *Outbreak of food poisoning due to alkyl-mercury fungicide on southern Ghana state farm*. Arch Environ Health, 1974. **28**(1): p. 49-52.
 41. Counter, S.A. and Buchanan, L.H., *Mercury exposure in children: a review*. Toxicology and Applied Pharmacology, 2004. **198**(2): p. 209-230.
 42. Vas, J. and Monestier, M., *Immunology of Mercury*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008. **1143**(1): p. 240-267.
 43. Hanson, M. and Pleva, J., *The dental amalgam issue. A review*. Cellular and Molecular Life Sciences, 1991. **47**(1): p. 9-22.
 44. Gochfeld, M., *Cases of mercury exposure, bioavailability, and absorption*. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2003. **56**(1): p. 174-179.
 45. Friberg, L., *Environmental Health Criteria 118: Inorganic Mercury*. World Health Organization. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc118.htm#SectionNumber:1.8>. Access Date: 14.03.2011.
 46. Kudsk, F.N., *Absorption of Mercury Vapour from the Respiratory Tract in Man*. Acta Pharmacologica et Toxicologica, 1965. **23**(2-3): p. 250-262.
 47. Asano, S., et al., *Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning*. Pathology International, 2000. **50**(3): p. 169-174.
 48. McDougal, J.N., Council, E.A., and Powers, B.S., *Systemic toxicity from skin exposures (or what happens when you do not decontaminate)*. Journal of Chemical Health and Safety. **14**(4): p. 23-31.
 49. Blayney, M.B., *The need for empirically derived permeation data for personal protective equipment: the death of Dr. Karen E. Wetterhahn*. Appl Occup Environ Hyg, 2001. **16**(2): p. 233-6.
 50. Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie, *Dimethylquecksilber-Vergiftung*. Available from: <http://www.bgrci.de/praevention/fachwissen/laboratorien/unfallereignisse/dimethylquecksilber-vergiftung/>. Access Date: 08.08.2013.
 51. Kolev, S.T. and Bates, N., *Mercury*. International Programme on Chemical Safety. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid27.htm>. Access Date: 14.03.2011.
 52. Clarkson, T.W., *The Toxicology of Mercury*. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 1997. **34**(4): p. 369-403.
 53. Møller-Madsen, B., *Localization of mercury in CNS of the rat*. Archives of Toxicology, 1992. **66**(2): p. 79-89.
 54. Björkman, L., et al., *Mercury in human brain, blood, muscle and toenails in relation to exposure: an autopsy study*. Environ Health, 2007. **6**: p. 30.
 55. Environmental Protection Agency (EPA), *Mercury - Health Effects*. Government of the United States, Environmental Protection Agency, Washington, 2010. Available from: <http://www.epa.gov/mercury/effects.htm>. Access Date: 07.03.2011.

56. Natelson, E.A., Blumenthal, B.J., and Fred, H.L., *Acute Mercury Vapor Poisoning in the Home*. CHEST Journal, 1971. **59**(6): p. 677-678.
57. Davidson, P.W., Myers, G.J., and Weiss, B., *Mercury Exposure and Child Development Outcomes*. Pediatrics, 2004. **113**(Supplement_3): p. 1023-1029.
58. Karow, T. and Lang-Roth, R., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 15 ed. 2007, Pulheim: Thomas Karow.
59. Waldron, H.A., *Did the Mad Hatter have mercury poisoning?* Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **287**(6409): p. 1961.
60. Geier, D.A. and Geier, M.R., *A prospective study of thimerosal-containing Rho(D)-immune globulin administration as a risk factor for autistic disorders*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2007. **20**(5): p. 385-390.
61. Young, H.A., Geier, D.A., and Geier, M.R., *Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: An assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink*. Journal of the Neurological Sciences, 2008. **271**(1-2): p. 110-118.
62. Schultz, S.T., *Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? A review of current literature*. Acta Neurobiol Exp (Wars), 2010. **70**(2): p. 187-95.
63. Goldman, L.R., Shannon, M.W., and the Committee on Environmental Health, *Technical Report: Mercury in the Environment: Implications for Pediatricians*. Pediatrics, 2001. **108**(1): p. 197-205.
64. Choi, B.H., et al., *Abnormal Neuronal Migration, Deranged Cerebral Cortical Organization, and Diffuse White Matter Astrocytosis of Human Fetal Brain: A Major Effect of Methylmercury Poisoning in Utero*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1978. **37**(6): p. 719-733.
65. Söderström, S., et al., *The effect of mercury vapour on cholinergic neurons in the fetal brain: studies on the expression of nerve growth factor and its low- and high-affinity receptors*. Developmental Brain Research, 1995. **85**(1): p. 96-108.
66. Grandjean, P., et al., *Cognitive Performance of Children Prenatally Exposed to "Safe" Levels of Methylmercury*. Environmental Research, 1998. **77**(2): p. 165-172.
67. Amin-Zaki, L., et al., *Intra-uterine Methylmercury Poisoning in Iraq*. Pediatrics, 1974. **54**(5): p. 587-595.
68. Zahir, F., et al., *Low dose mercury toxicity and human health*. Environ Toxicol Pharmacol, 2005. **20**(2): p. 351-60.
69. Ministerio de Minería, *Estadísticas Mineras*. Gobierno de Chile, Ministerio de Minería, Santiago de Chile, 2006. Available from: <http://www.minmineria.gob.cl/574/w3-propertyvalue-1982.html>. Access Date: 01.03.2011.
70. Zahn, U., et al., *Diercke Weltatlas*. 3 ed. 1992, Braunschweig: Westermann Schulbuchverlag GmbH.
71. Vasquez, J.A., et al., *The effects of mining pollution on subtidal habitats of northern Chile*. Int. J. Environment and Pollution, 2000. **13**(1-3): p. 287-306.
72. Cuadra, W.A. and Dunkerley, P.M., *A history of gold in Chile*. Economic Geology, 1991. **86**(6): p. 1155-1173.
73. Strüver, G., *Bergbau und Minenwirtschaft in Lateinamerika - Zwischen alten Herausforderungen und neuen Akteuren*. Lateinamerika Analysen, 2007. **16**(1): p. 97-123.

74. Higuera, P., et al., *Environmental assessment of copper-gold-mercury mining in the Andacollo and Punitaqui districts, northern Chile*. Applied Geochemistry, 2004. **19**(11): p. 1855-1864.
75. InfoMine Inc., *Carmen de Andacollo*. InfoMine Inc. Available from: <http://www.infomine.com/minesite/minesite.asp?site=carmendeandacollo>. Access Date: 27.08.2013.
76. Ministerio de Minería Chile/Sernageomin, *Atlas Minero*. Gobierno de Chile, Ministerio de Minería, Santiago de Chile, 2006. Available from: <http://www.minmineria.gob.cl/574/w3-propertyvalue-2599.html>. Access Date: 01.03.2011.
77. Lamberz de Bayas, I., *Bildungslandschaft: Chile*. Internationales Büro des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Berlin, 2010. Available from: <http://www.kooperation-international.de/chile/themes/international/fub/laender/forschungs-bildungslandschaft/bildungslandschaft/>. Access Date: 28.02.2011.
78. Alvarez, C. and Aparicio, P., *Öffnung der Schule in Argentinien und Chile aus der innovativen Perspektive der Jugendhilfe*. 2003. Institut für Erziehungswissenschaft, Eberhard-Karls Universität, Tübingen.
79. Stoff, A., *Chile: Aufstand der Pinguine geht in die nächste Runde*. Eine Welt Handel AG. Available from: <http://www.eine-welt-handel.com/start.asp?ID=223460>. Access Date: 28.02.2011.
80. Ministerio de Educación, *Básica*. Gobierno de Chile, Santiago de Chile, 2008. Available from: http://www.mineduc.cl/index2.php?id_portal=17&id_seccion=2893&id_contenido=11499. Access Date: 28.02.2011.
81. Jenni, O., Caflisch, J., and Latal, B., *Motorik im Schulalter*. Pädiatrie up2date, 2008. **3**(04): p. 339-356.
82. Largo, R., et al., *Zürcher Neuromotorik*. 2. ed. 2007, Zürich: AWE-Verlag.
83. Hoy, K.E., et al., *Investigating the cortical origins of motor overflow*. Brain Research Reviews, 2004. **46**(3): p. 315-327.
84. Grandjean, P., et al., *Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years*. American journal of epidemiology, 1999. **150**(3): p. 301.
85. Kondo, K., *Congenital Minamata disease: warnings from Japan's experience*. Journal of Child Neurology, 2000. **15**(7): p. 458.
86. Krummenauer, F. and Kersten, I., *Gängige Designs epidemiologischer Studien und deren Charakteristika am Beispiel der Augenheilkunde*. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2002. **219**: p. 143-148.
87. Buzalaf, M.A.R., Pessan, J.P., and Alves, K.M.R.P., *Influence of growth rate and length on fluoride detection in human nails*. Caries Res, 2006. **40**: p. 231-238.
88. Alfthan, G.V., *Toenail mercury concentration as a biomarker of methylmercury exposure*. Biomarkers, 1997. **2**(4): p. 233-238.
89. Möhring, W. and Schlütz, D., *Die standardisierte Befragung als wissenschaftlich-empirische Methode - Die Befragung in der Medien- und Kommunikationswissenschaft*, 2010, VS Verlag für Sozialwissenschaften. p. 11-40.
90. Largo, R.H., Fischer, J.E., and Rousson, V., *Neuromotor development from kindergarten age to adolescence: developmental course and variability*. Swiss Med Wkly, 2003. **133**(13-14): p. 193-9.

91. Wickre, J.B., et al., *Environmental Exposure and Fingernail Analysis of Arsenic and Mercury in Children and Adults in a Nicaraguan Gold Mining Community*. Archives of Environmental Health, 2004. **59**(8): p. 400-410.
92. Adimado, A. and Baah, D., *Mercury in human blood, urine, hair, nail, and fish from the Ankobra and Tano river basins in southwestern Ghana*. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 2002. **68**(3): p. 339-346.
93. Boehmer, T., *Untersuchungen möglicher Entwicklungsdefizite bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres aufgrund einer Quecksilberexposition durch Amalgamfüllungen der Mutter*. 2000. Medizinische Fakultät, Friedrich-Schiller Universität, Jena.
94. Becker, K., et al., *Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 Human-Biomonitoring Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland*. Regierung der Bundesrepublik Deutschland, Umweltbundesamt, Berlin, 2007.
95. Schober, S.E., et al., *Blood mercury levels in US children and women of childbearing age, 1999-2000*. JAMA: the journal of the American Medical Association, 2003. **289**(13): p. 1667.
96. World Health Organization, *Evaluation of certain food additives and contaminants*. WHO, Geneva, 2004.
97. Environmental Protection Agency, *Mercury - Human Exposure* Government of the United States, Environmental Protection Agency, Washington, 2010. Available from: <http://www.epa.gov/hg/exposure.htm>. Access Date: 14.09.2011.
98. Grandjean, P., et al., *Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury*. Neurotoxicology and Teratology, 1997. **19**(6): p. 417-428.

8. Anhang

8.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Quecksilbergehalt der Fingernägel.....	35
Tabelle 2 Z-Scores für MB-1 – MB-6.....	36
Tabelle 3 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und der Summe aller Mitbewegungen sämtlicher Aufgaben in der Zürcher Neuromotorik.	37
Tabelle 4 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei adaptiven verglichen mit rein motorischen Aufgaben.....	38
Tabelle 5 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg- Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei Bewegungs- verglichen mit Haltungsaufgaben.....	38
Tabelle 6 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei Aufgaben für die obere Extremität.....	39
Tabelle 7 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei rein motorischen Aufgaben, die mit der dominanten Seite ausgeführt wurden	39
Tabelle 8 Bi- und multivariate Zusammenhänge zwischen dem Hg-Gehalt der Finger- und Fußnägel und vermehrten Mitbewegungen bei adaptiven Aufgaben, die mit der dominanten Seite ausgeführt wurden	39
Tabelle 9 Quecksilberwerte in Blut [$\mu\text{g/l}$] und <i>Nägeln</i> [$\mu\text{g/g}$] von Kindern in verschiedenen Studien.....	46

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schemazeichnung des Knelsonkonzentrators.	3
Abbildung 2 Innerer Behälter des Knelsonkonzentrators.	3
Abbildung 3 Wilfleytisch.	4
Abbildung 4 Schemazeichnung einer Wasserpropulsionsanlage/JIG.	4
Abbildung 5 Prinzip eines Jigs.	4
Abbildung 6 Goldwäscher.	5
Abbildung 7 „Trapiche“.	7
Abbildung 8 Mahlen des Gesteins unter Zugabe von Quecksilber zur Herstellung von Goldamalgam.	7
Abbildung 9 Zur Gewinnung des Goldes aus dem Goldamalgam wird das Quecksilber über einem Bunsenbrenner verdampft.	7
Abbildung 10 Gewonnenes Gold.	7
Abbildung 11 Quecksilberverschmutzung – Transport und Kreislauf.	9
Abbildung 12 Anteil verschiedener anthropogener Quellen an der weltweiten Quecksilbergesamtemission.	10
Abbildung 13 Anteil verschiedener natürlicher Quellen an der weltweiten Quecksilbergesamtemission.	11
Abbildung 14 Jährlicher Quecksilberverbrauch im Jahr 2005 in Tonnen.	14
Abbildung 15 Die chilenische Region IV und ihre Minen.	23
Abbildung 16 Steckbrettversuch.	28
Abbildung 17 Repetitive Fußbewegungen.	29
Abbildung 18 Alternierende Fußbewegungen.	29
Abbildung 19 Repetitive Handbewegungen.	30
Abbildung 20 Alternierende Handbewegungen.	30
Abbildung 21 Repetitive Fingerbewegungen.	31
Abbildung 22 Sequentielle Fingerbewegungen.	31
Abbildung 23 Diadochokinese.	32
Abbildung 24 Stressgaits.	32
Abbildung 25 Histogramm mit Normalverteilungskurve der Z-Scores für MB-1.	37

8.3. Abkürzungsverzeichnis

AMAP	Arctic Monitoring and Assessment Programme
AS	Aminosäure
EPA	Environmental Protection Agency
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GUS	Gemeinschaft unabhängiger Staaten
Hg	Quecksilber
HID	High-intensity discharge (Hochdruck-Gasentladungslampen, z.B. Straßenbeleuchtung)
KG	Körpergewicht
LCD	Liquid Crystal Display (Flüssigkristallbildschirm, z.B. Fernseher, Notebookbildschirm)
LED	Light-emitting diode (Leuchtdiode, z.B. in Taschenlampen, Wechselverkehrszeichen)
MeHg	Methylquecksilber
NGF	Nerve Growth Factor (Nervenwachstumsfaktor)
PVC	Polyvinylchlorid
RfD	Reference Dose (Referenzdosis für die orale Aufnahme eines Stoffes ohne nennenswerte gesundheitsschädliche Auswirkungen auf Lebenszeit)
UNEP	United Nations Environment Programme
VC	Vinylchlorid
WHO	World Health Organization

8.5. Erklärung an Eides Statt

Paula, Esther

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Umweltbedingte Quecksilberbelastung und contralaterale Mitbewegungen in der Zürcher Neuromotorik als Marker neuromotorischer Entwicklungsstörungen bei chilenischen Kindern“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Traunstein, 27.10.2014

8.6. Danksagung

Meiner Doktormutter Fr. Prof. Dr. Katja Radon danke ich für die Überlassung des Themas, sowie die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Außerdem bin ich ihr für Ihre Geduld dankbar, wenn die Arbeit mal wieder brach lag, wegen Kindern und Semesterstress.

Bei Fr. Stella Huber bedanke ich mich für Ihre Arbeit in Chile, die Durchführung des Tests und die Videoaufzeichnungen, die sie mir freundlicherweise überlassen hat und ohne die diese Arbeit nicht entstehen hätte können.

Hr. Dr. Jon Caflisch überließ mir freundlicherweise die Bilder aus dem Testmanual und stand mir für Fragen zum Zürcher Neuromotoriktest zur Verfügung. Vielen Dank dafür!

Außerdem möchte ich mich bei Hr. Johan Ohlander bedanken, der mich bei der Statistik unterstützt hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei den Kindern aus Andacollo und ihren Eltern bedanken, die durch ihre Teilnahme an der Studie diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mir durch so manchen Einsatz als Babysitter ermöglicht haben, mich auf diese Arbeit zu konzentrieren und voranzukommen.

Meinem Mann Christian bin ich unendlich dankbar, dass er es mir ermöglicht, mich, auch mit zwei Kindern, beruflich weiterzuentwickeln. Ich weiß, dass das keine Selbstverständlichkeit ist. Er hat mich immer wieder ermutigt und mir den Rücken freigehalten.

Meinen Kindern Jakob und Hannah bin ich dankbar, weil sie mir helfen, den Blick für das Wesentliche nicht zu verlieren.