



Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Ökotoxikologie

**Lässt sich ein Zusammenhang zwischen einer Quecksilberexposition durch Fischkonsum und einer degenerativen neuronalen Entwicklung von Kindern erkennen?
- ein systematischer Literaturüberblick -**

Bachelorarbeit

Tag der Abgabe:	02.09.2019
Vorgelegt von:	Lena Elise Nickels
Matrikel- Nr.:	██████████
Betreuende Prüferin:	Prof. Dr. Sibylle Adam
Zweite Prüferin:	Prof. Dr. rer. nat. Anja Carlsohn

Zusammenfassung

Aus ernährungswissenschaftlicher Sicht zählt Fisch zu einem wichtigen Lebensmittel, welches laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) zwei Mal wöchentlich konsumiert werden sollte. Vorrangig die Omega-3-Fettsäuren, wie Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA), sollen für die gesunde Gehirnentwicklung von Kindern von Bedeutung sein. Fisch kann jedoch auch toxische Substanzen wie organisches Quecksilber in Form von Methylquecksilber (MeHg) enthalten, welches in hohen Mengen eine neurotoxische Wirkung auf den Organismus haben kann. Insbesondere Kinder können aufgrund ihres noch nicht ausgereiften Nervensystems besonders anfällig für dieses Neurotoxin sein. Vor diesem Hintergrund geht die vorliegende Arbeit der Frage nach, ob die Quecksilberexposition durch Fischkonsum einen degenerativen Effekt auf die neuronale Entwicklung von Kindern assoziiert. Diese Forschungsfrage impliziert, ob die genannten möglichen nachteiligen Effekte des Fischkonsums verursacht durch Quecksilber, die erwähnten positiven Effekte des Fischkonsums übersteigen. Dabei wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche Studien untersucht, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen. Nach Sichtung der relevanten Studien zeichnen sich keine eindeutigen degenerativen neuronalen Entwicklungen durch eine Quecksilberbelastung durch Fischkonsum bei Kindern ab.

Abstract

From a nutritional point of view, fish is considered as an important nutritional compound which should be consumed twice per week according to nutritionists. Primarily, the omega-3 fatty acids, such as docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) are essential for a healthy brain development of children. However, fish can also contain toxic substances such as organic mercury in form of methylmercury (MeHg). Children are particularly susceptible to this neurotoxin due to their unmaturing nervous system. For this reason, the objective of this study is to seek out if mercury exposition via fish consumption is associated with a degenerative effect of the neuronal growth of children. This research question implies whether the mentioned potential adverse effects of fish consumption caused by mercury exceed the referred positive effects of fish consumption. The present work evaluates studies which investigate this topic by means of a systematic literature review. After reviewing the relevant studies, it can be assumed that there is no clear evidence of a degenerative neuronal development of children due to mercury exposure through fish consumption.

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	IV
II.	Abbildungsverzeichnis	VI
III.	Tabellenverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
2	Aufbau	2
3	Theoretischer Hintergrund und Begriffsdefinitionen	3
3.1	Degeneration.....	3
3.2	Neuronale Entwicklung (Föten und Kinder)	3
3.3	Quecksilber.....	4
3.3.1	Definition und chemische Eigenschaften	4
3.3.2	Natürliche/anthropogene Emissionen und der biogeochemische Kreislauf	5
3.3.3	Aquatischer Kreislauf	7
3.3.4	Süßwasserkreislauf	7
3.3.5	Ozeankreislauf	8
3.3.6	Mögliche toxische Auswirkungen einer hohen Quecksilberbelastung.....	8
3.3.6.1	Auswirkungen auf das ZNS von Erwachsenen	9
3.3.6.2	Auswirkungen auf das sich entwickelnde ZNS von Kindern.....	10
3.3.7	Absorption von Quecksilber.....	10
3.3.8	Distribution von Quecksilber.....	10
3.3.9	Toxischer Wirkmechanismus von Quecksilber.....	11
3.3.10	Exkretion von Quecksilber	13
3.3.11	Human-Biomonitoring von Quecksilber	14
3.4	Fischkonsum.....	15
3.4.1	Einteilung von Fischen	15
3.4.2	Nährstoffprofil von Fisch	16
3.4.2.1	Lipide.....	16

3.4.2.2	Proteine.....	17
3.5	Fischverzehr als Quelle für Quecksilber	18
3.6	Gesetzliche Regelungen zu Quecksilberkonzentrationen.....	19
3.7	Grenzwerte einer Quecksilberaufnahme	20
4	Zielsetzung	22
5	Methodik.....	23
5.1	Studientyp.....	23
5.2	PubMed Recherche.....	23
5.3	Studienselektion	25
6	Ergebnisse.....	28
6.1	Überblick der einbezogenen Studien.....	28
6.2	Ergebnisse der Studien	33
7	Diskussion	40
8	Fazit und Ausblick.....	44
IV.	Glossar	45
V.	Literaturverzeichnis.....	47
VI.	Anhang	VIII
VII.	Eidesstattliche Erklärung.....	X

I. Abkürzungsverzeichnis

ADS	Aufmerksamkeitsdefizitstörung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
AGES	Österreichische Agentur für Lebensmittelsicherheit
ALA	Alpha-Linolensäure
ATP	Adenosintriphosphat
BSID-II	Die Bayley Scales of Infant Development
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CVLT	California Verbal Learning Test
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DHA	Docosahexaensäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DQ	Entwicklungsquotient
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
EPA	Eicosapentaensäure
FADH	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FFQ	Frequenzfragebogen
GHS	Glutathion
GPX	Glutathionperoxidase
HBM	Human-Biomonitoring
Hg	Quecksilber
IQ	Intelligenzquotient
KSPD	Kyoto Scale of Psychological Developmen

MeHg	Methylquecksilber
MeHgCys	Methylquecksilber-L-Cystein-Komplexe
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
ROS	Thioredoxinreduktase
SeH	Selenohydryl
SH	Sulfhydryl
TDI	Tolerierbare tägliche Aufnahmemenge
TMI	Tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge
TrXR	Thioredoxinreduktase
VRM	Visuelles Erkennungsgedächtnis
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
W-JII	Woodcock-Johnson Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der biogeochemische Kreislauf von Quecksilber	6
Abbildung 2: MeHg induzierte ROS Überproduktion und Schädigung des Mitochondriums	13
Abbildung 3: Flussdiagramm Sudienselektion.....	27
Abbildung 4: Die Signifikanz der Ergebnisse nach Altersstufen.....	36
Abbildung 5: Vergleich der Netto-IQ-Auswirkungen zwischen den Fischarten	37

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Quecksilberspezies und chemische Formeln	5
Tabelle 2: Einteilung von Fischen nach dem Fettgehalt.....	15
Tabelle 3: Durchschnittlicher Quecksilbergehalt verschiedener Fischarten und die tolerierbaren wöchentlichen Grenzwerte für ein Kind (30 kg).....	21
Tabelle 4: Übersicht PubMed Recherche.	25
Tabelle 5: Ausschlusskriterien der Studien	26
Tabelle 6: Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse	32
Tabelle 7: Gesamt-Hg Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in verschiedenen Fischarten.....	VIII

1 Einleitung

Fisch wird als wichtiger Bestandteil der Ernährung angesehen. So empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) einen wöchentlichen Fischverzehr von zwei Mal. Für eine gesunde neuronale Entwicklung von Kindern sollen vor allem die mehrfach ungesättigten essentiellen Omega-3-Fettsäuren wie Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA), welche in hohen Mengen in Fisch vorhanden sind, von Bedeutung sein (DGE, 2019). Alle Fischarten enthalten jedoch auch geringe Mengen an organischem Quecksilber in Form von Methylquecksilber (MeHg). Studien konnten bereits belegen, dass eine hohe MeHg-Exposition mit nachteiligen Folgen für die Entwicklung des Nervensystems verbunden sein kann (Golding et al., 2016b, S. 215). So kann sich Methylquecksilber über die noch nicht vollständig ausgebildete Blut-Hirn-Schranke von Kindern besonders schnell im Gehirn anreichern. Der Fötus ist dabei besonders empfindlich, da oral aufgenommenes Quecksilber der Mutter über die Plazentaschranke zu diesem gelangen kann (The Food Safety Commission, Japan, 2005, S. 12f.). Fraglich ist jedoch, ob ein niedriges MeHg-Expositionsniveau durch Fischkonsum mit neuronalen Defiziten bei Kindern einher geht (Strain et al., 2015, S. 530f.). Die möglichen positiven Effekte durch den Fischkonsum stehen demnach den möglichen negativen Effekten – welche durch Quecksilber hervorgerufen werden können – gegenüber. Vor diesem Hintergrund ist es das Ziel dieser Bachelorarbeit zu untersuchen, ob sich ein Zusammenhang zwischen einer Quecksilberexposition durch Fischkonsum und einer degenerativen neuronalen Entwicklung von Kindern erkennen lässt. Die Untersuchung dieses potentiellen Zusammenhangs wird anhand einer systematischen Literaturrecherche bewerkstelligt, welche so dann analysiert und ausgewertet wird.

2 Aufbau

Diese Arbeit lässt sich in einen deskriptiven sowie einen analytischen Abschnitt einteilen. Der deskriptive Teil umfasst das dritte Kapitel, welches Begriffsdefinitionen sowie Hintergrundinformationen zu den Kernelementen der Leitfrage beinhaltet. Dabei wird zunächst der Begriff der Degeneration definiert und anschließend die neuronale Entwicklung sowie die besondere Anfälligkeit von Kindern gegenüber Giftstoffen erläutert. Darauffolgend befasst sich das *Unterkapitel 3.3* mit Quecksilber und beleuchtet dabei seine chemischen Einteilungen, den biogeochemischen- und aquatischen Kreislauf samt anthropogener und natürlicher Emissionen sowie seine Toxizität. Daraufhin werden Hintergrundinformationen zu Fisch, insbesondere das Nährstoffprofil und die für die neuronale Gesundheit bedeutenden Nährstoffe, geliefert. Außerdem wird in diesem Kontext Fisch als Träger von Quecksilber beschrieben. Zum Schluss des deskriptiven Abschnittes werden gesetzliche Regelungen, die vor dem Hintergrund der Toxizität von Quecksilber eingeführt wurden, vorgestellt sowie Empfehlungen hinsichtlich der Einhaltung von tolerierbaren Quecksilberbelastungen aufgezeigt.

Im Anschluss folgt der analytische Teil in Form einer sukzessiven Literaturanalyse in *Kapitel 5 bis 8*. Zunächst wird die Methodik, bei der das Vorgehen während und nach der systematischen Literaturrecherche beschrieben wird, näher erläutert. Anschließend erfolgt eine Zusammenfassung der einbezogenen Studien sowie ihrer Resultate, die für die Beantwortung der Forschungsfrage von Bedeutung sind. Danach setzt sich der analytische Teil mit den eingebrachten Studien in Form einer Diskussion auseinander. Den Abschluss des analytischen Teils bildet das zusammenfassende Fazit, welches die Forschungsfrage beantwortet.

3 Theoretischer Hintergrund und Begriffsdefinitionen

3.1 Degeneration

In der medizinischen Wissenschaft wird Degeneration als Oberbegriff für eine strukturelle, formale und funktionelle Abweichung von der Norm definiert. Häufig wird dieser Begriff im Kontext einer Funktionsstörung angewandt (Spektrum der Wissenschaft, 2018a).

3.2 Neuronale Entwicklung (Föten und Kinder)

Unter dem Begriff „neuronal“ versteht man „zu einem Neuron gehörig“ oder auch „das Nervensystem betreffend“ (Spektrum der Wissenschaft, 2014f). Aus diesem Grund werden nachfolgen die Begriffe „Neuron“ und „Nervensystem“ erläutert.

Ein Neuron oder auch Nervenzelle bildet die Grundeinheit des Nervensystems. Neuronen sind mit unzähligen anderen Nervenzellen verbunden und tauschen über synaptische Verbindungen Informationen aus. Der wichtigste Prozess, der für die Kommunikation der Neuronen verantwortlich ist, ist das Aktionspotential. Mittels Botenstoffen (Transmittern) erfolgt die bioelektrische Informationsübertragung (Spektrum der Wissenschaft, 2014e).

Das Nervensystem stellt die Gesamtheit aller Neuronen des Organismus sowie ihre gesamte Vernetzung miteinander dar (Spektrum der Wissenschaft, 2014d).

Die Entwicklung des Zentralnervensystems und des Gehirns beginnt in der dritten Schwangerschaftswoche und setzt sich im Säuglingsalter sowie in der frühen Kindheit fort. Im Rahmen der sogenannten Neurulation und der Zellproliferation beginnen die Zellen zu wandern und sind für die Bildung des Neuralschlauchs verantwortlich, wodurch die kognitive Differenzierung im Organismus erleichtert wird (Venkatramanan, Armata, Strupp & Finkelstein, 2016, S. 880). Weiterhin erfolgt im zweiten Trimester die neuronale Migration, gefolgt von der Myelinisierung und Synaptogenese im dritten Trimester, welche die neuronale Entwicklung der Nachkommen weiterhin begleitet (Lanphear, 2015, S. 213ff.; Venkatramanan et al., 2016, S. 880). Das Fortschreiten der Gehirnentwicklung variiert in den verschiedenen Regionen des Gehirns und wird von unterschiedlichen Umwelt- und genetischen Faktoren beeinflusst (Venkatramanan et al., 2016, S. 880). Vor allem die frühe postnatale Entwicklung ist durch eine der kritischsten und intensivsten Phasen der Entwicklung signiert. Innerhalb dieser Phase kommt es zu einer dynamischen Überproduktion sowie zur Kürzung und Formung der Synapsen. In dieser Zeit erleichtert eine gesunde Gehirnentwicklung eine optimale kognitive Entwicklung und legt die Grundlage für zukünftige kognitive und akademische Leistungen. Die kognitive Entwicklung beschreibt dabei die Reifung kognitiver Prozesse, dazu

gehören z. B. Gedächtnis, Aufmerksamkeits- und Lernfunktionen (Carson et al., 2016, S. 573f.).

Die Studien, welche in dieser Arbeit herangezogen werden, untersuchten Aspekte wie z. B. Feinmotorik, Grobmotorik, Kommunikationsfähigkeiten, Hyperaktivität, Emotionalität und den Intelligenzquotienten (IQ), die als Indikator der kindlichen neuronalen Entwicklung dienen sollen. Genauere Informationen sind in dem *Kapitel 6* zu entnehmen. Auch die kognitiven Bewertungsinstrumente sind im *Kapitel 6 in Tabelle 6* aufgeführt.

Um die Auswahl der Studien nicht einzuschränken, wurde in dieser Arbeit kein Altersbereich für Kinder festgelegt. Die herangezogenen Studien, welche im *Kapitel 6* zusammengefasst werden, untersuchten Föten, Kinder und Jugendliche im Alter von bis zu 17 Jahren. In einer der Studien wurden jedoch Probanden im Alter von 23 bis 41 Jahren retrospektiv zu den jeweiligen Parametern befragt. Die so erhobenen Daten z. B. zu Fischkonsum, neuronalen Entwicklungsseckpunkten, Verhaltensauffälligkeiten etc., beziehen sich auf deren zurückliegendes Kindesalter zwischen sieben und zwölf Jahren.

3.3 Quecksilber

3.3.1 Definition und chemische Eigenschaften

Das sich entwickelnde Gehirn ist besonders anfällig gegenüber Umweltgifte, da die Blut-Hirn-Schranke des sich entwickelnden Gehirns nicht vollständig ausgebildet und für Toxine durchlässiger als die des ausgereifte Gehirn ist (Lanphear, 2015, S. 213ff.). Eines davon ist das Schwermetall Quecksilber, welches zu den schädlichsten Metallen, denen Mensch und Tier ausgesetzt sein können, zählt (Carocci, Rovito, Sinicropi & Genchi, 2014, S. 2). In natürlicher Form ist Quecksilber sowohl in der Erdkruste als auch in der Umwelt vorzufinden. Elementares Quecksilber ist ein chemisches Element der zwölften Gruppe im Periodensystem mit der Ordnungszahl 80 und ist mit dem Symbol „Hg“ gekennzeichnet. Die molare Masse beträgt 200.59 g/mol.

Quecksilber wird in drei Formen spezifiziert:

- Elementares Quecksilber [Hg^0]
- Anorganisches Quecksilber [Hg^+ and Hg^{2+}]
- Organischen Quecksilberverbindungen - vor allem Methylquecksilber [CH_3Hg ; MeHg] und Ethylquecksilber [$\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}$; EtHg]

(EFSA, 2012, S. 12f.)

In der untenstehenden *Tabelle 1* werden alle Quecksilberarten mit ihrer chemischen Formel übersichtlich dargestellt.

Art	Spezies	Chemisches Symbol
Elementares Quecksilber	-	Hg ⁰
Anorganisches Quecksilber	-	Hg ⁺ Hg ²⁺
Organisches Quecksilber	Methylquecksilber Dimethylquecksilber Ethylquecksilber Phenylquecksilber	CH ³ Hg ⁺ (CH ₃) ₂ Hg CH ₃ CH ₂ Hg ⁺ C ₆ H ₅ Hg ⁺

Tabelle 1: Quecksilberarten und chemische Formeln

Eigene Darstellung in Anlehnung an EFSA, 2012a, S. 12f.

Neben den differenten Verhaltensweisen in der Umwelt, auf Grund ihrer verschiedenen chemischen Eigenschaften, unterscheiden sich die drei genannten Quecksilberarten ebenfalls hinsichtlich ihres Potentials in biologische Prozesse einzugreifen (Syversen & Kaur, 2012, S. 216). Damit geht einher, dass sie sich auch in ihrer Toxizität unterscheiden sowie in ihrer Gesundheitsgefahr variieren. In der vorliegenden Arbeit liegt ein besonderes Augenmerk auf dem organischen Methylquecksilber, welches in seiner chemischen Form ein für die Gesundheit des Menschen und in der Tierwelt das bedrohlichste Neurotoxin darstellt (Carocci et al., 2014, S. 3).

3.3.2 Natürliche/anthropogene Emissionen und der biogeochemische Kreislauf

Die Freisetzung von Quecksilber in die Umwelt erfolgt aus natürlichen oder anthropogenen Quellen. Zu den natürlichen Quecksilberquellen zählen unter anderem die Emission von Vulkanen, die Entgasung der Erdkruste sowie die Verdampfung von Wasser. Der Bergbau, die Verbrennung fossiler Brennstoffe – vorrangig Kohleverbrennung - und andere industrielle Aktivitäten wie z. B. Roheisen-, Stahl- und Goldproduktion machen die anthropogenen Emissionen aus (EFSA, 2012, S. 14; Selin, 2009, S. 47f.). Der Einfluss auf den natürlichen Quecksilberfluss über geologische Quellen ist im Vergleich zu den vom Menschen verursachten anthropogenen Emissionen von Quecksilber gering (Selin, 2009, S. 47). Der

natürliche biogeochemische Zyklus von Quecksilber umfasst eine kontinuierliche Mobilisierung, Ablagerung und eine erneute Mobilisierung in der Atmosphäre, an Land und im Ozean (siehe *Abbildung 1*). In *Abbildung 1* sind die jährlichen Einträge (in Tonnen) von Quecksilber in die Umwelt, die sowohl von industriellen als auch anthropogenen Quellen stammen, sowie der gesamte Atmosphären-Ozean-Land Zyklus zu sehen.

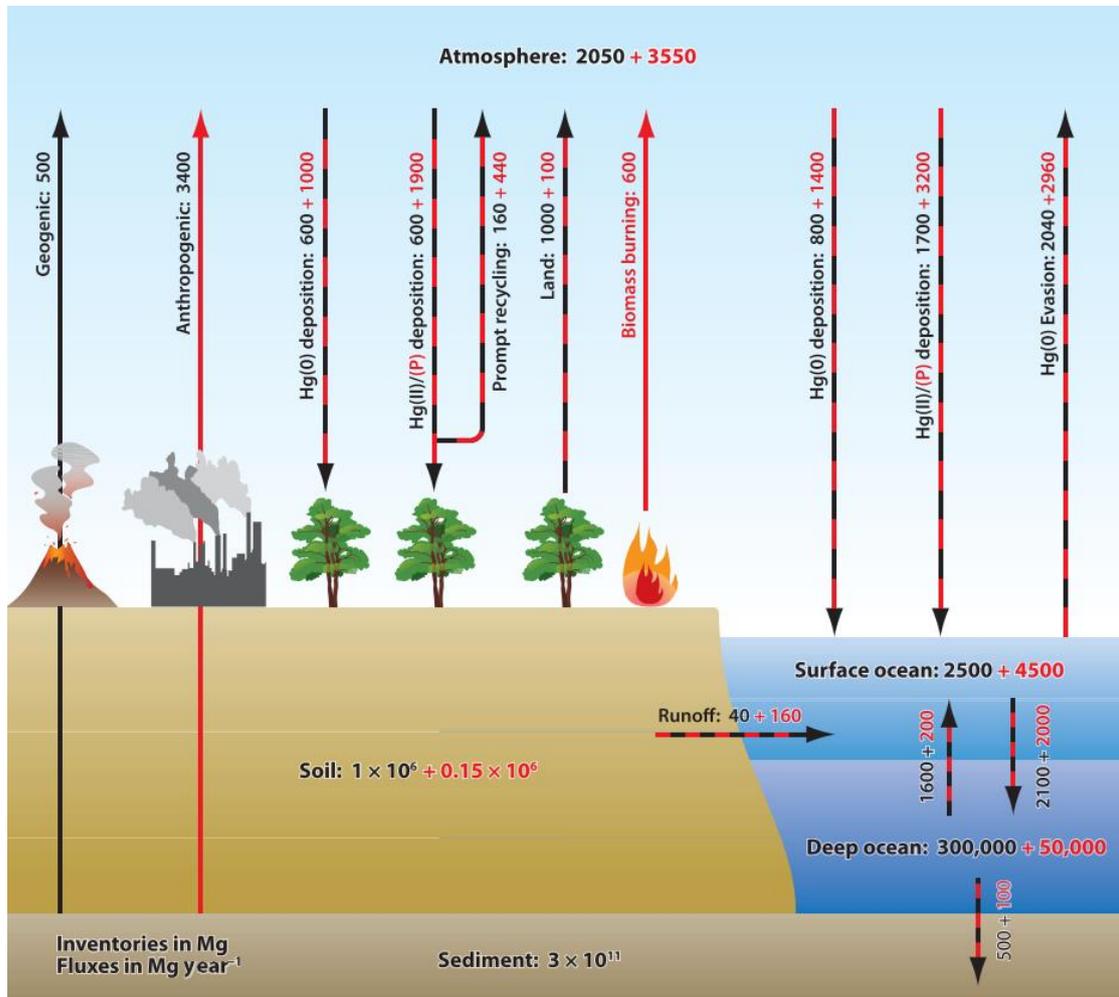


Abbildung 1: Der biogeochemische Kreislauf von Quecksilber

Quelle: Selin, 2009, S.C-1

Einheiten in [Mg = Megagramm = Tonne (t)]. Schwarze Pfeile kennzeichnen die natürlichen Emissionen von Quecksilber; rote Pfeile stellen anthropogene Quecksilberemissionen dar.

Quecksilber in der Atmosphäre hat eine Dauer von ca. 3 000 Jahren. Danach sinkt das Quecksilber endgültig ab und lagert sich in die tiefen Sedimente der Ozeane ab. Berechnungen in der postindustriellen Zeit ergaben eine Akkumulation von Quecksilber in den Sedimenten, die dem 15 bis 20-fachen gegenüber der Ablagerung in der präindustriellen Zeit, entsprechen.

Laut Schätzungen gelangen durch die natürlichen Quellen um die 500 Tonnen Quecksilber pro Jahr (t/Jahr) in die Atmosphäre. Während die vom Menschen ausgehenden Quellen geschätzt eine zusätzliche Quecksilberemission von 2200 bis 4000 t/Jahr verursachen. Hierbei handelt es sich um ungefähre Größenangaben (Selin, 2009, S. 47ff.).

Quecksilber wird hauptsächlich in seiner elementaren Form [Hg^0] in die Atmosphäre abgegeben. Der Aggregatzustand von Hg^0 ist bei Raumtemperatur flüssig. Bei Erhitzung der Raumtemperatur erreicht es sehr schnell seinen gasförmigen Zustand. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit von Hg^0 sorgen anthropogene Freisetzungen für eine Verlängerung des Recyclingprozesses zwischen Atmosphäre, Land und Ozean. Bis zu einem Jahr kann Hg^0 in der Luft schweben. An der Luft wird Hg^0 zu seinen anorganischen Formen [Hg^+ und Hg^{2+}] oxidiert. Bei Regen gelangen Hg^+ und Hg^{2+} in den Boden oder in Gewässer wie Flüsse, Seen sowie Meere und Ozeane und lagern sich dort ab. Anorganisches Quecksilber wird dann primär von sulfatreduzierenden Bakterien oder von Phytoplankton in Gewässern zu dem hoch toxischen organischen Methylquecksilber [MeHg] biomethyliert (Carocci et al., 2014, S. 3ff.).

3.3.3 Aquatischer Kreislauf

Die biogeochemischen Prozesse von Quecksilber sind sehr komplexe Vorgänge und auch noch nicht bis ins letzte Detail erforscht. In dieser Arbeit werden diese Prozesse vereinfacht umschrieben und nur so weit erklärt, dass der Leser den grundlegenden Kontext versteht.

In erster Linie stellt Quecksilber in seiner organischen Form als Methylquecksilber für den Menschen eine gesundheitliche Gefahr dar. Eine Quelle für eine Methylquecksilberexposition bei dem Menschen, kann der Verzehr von belastetem Fisch sein. Um diesen Zusammenhang zu verdeutlichen, wird im Folgenden auf den aquatischen Kreislauf von Quecksilber in Gewässern eingegangen (Selin, 2009, S. 52).

3.3.4 Süßwasserkreislauf

Die Methylierung von Hg^{2+} im Wasser ist ein biologischer Prozess, der primär durch eisen- und sulfatreduzierenden Bakterienstämmen von Statten geht. Schwefel, organischer Kohlenstoff sowie die Sedimentstruktur und ihre Zusammensetzung üben Einfluss auf die Produktion von MeHg, in dem sie die mikrobielle Aktivität beeinflussen, welche wie zuvor erwähnt, für die Methylierung von anorganischem Quecksilber verantwortlich ist. Unterschiedliche Umweltbedingungen und anthropogene Aktivitäten (je nach Standort) führen zu

unterschiedlichen Ökosystemen in Wasser mit unterschiedlicher Quecksilberkonzentration (Selin, 2009, S. 52ff.). Ca. 75 Prozent (%) des Gesamteintrages von Quecksilber in Gewässern stammen alleine direkt aus Anlagen der Abwasser- und Abfallbehandlung (Umwelt Bundesamt, 2019).

MeHg kann sich in lebenden Organismen als Biokonzentrat ansammeln und über die Nahrungskette weitergegeben werden. Durch diesen Prozess ist es möglich, dass Raubfische, welche am Ende der Nahrungskette in Gewässern stehen, eine bis zu 10^6 Mal höhere Methylquecksilberkonzentration gegenüber dem Wasser aufweisen können (Selin, 2009, S. 52f.).

3.3.5 Ozeankreislauf

In den Meeren und Ozeanen mit Salzwasser verhält es sich ähnlich wie im Kreislauf von Gewässern mit Süßwasser. Auch dort sorgen Mikroorganismen für eine Biomethylierung von Hg^{2+} zu Methylquecksilber, welches sich ebenfalls in Fische anreichern und weitergegeben werden kann. Man geht davon aus, dass die Konzentrationen von Methylquecksilber in den Ozeanen zwischen zwei und 35 % der gesamten Quecksilberkonzentration ausmachen. Die durchschnittliche Konzentration vom Gesamtquecksilber liegt bei einer Größenordnung von 1,5 Picomol (pM), wobei zu berücksichtigen ist, dass der Quecksilbergehalt zwischen den Weltmeeren variiert. So wurden beispielsweise im Nordatlantik (2,4 pM) und Mittelmeer (2,5 pM) höhere Mengen im Vergleich zum Pazifik (1,2 pM) gemessen. Allerdings sind die Konzentrationen in den Ozeanen auf Grund vom schwankenden atmosphärischen Eintrag nicht stabil und man geht von einem weiteren Anstieg aus (Selin, 2009, S. 53f.).

3.3.6 Mögliche toxische Auswirkungen einer hohen Quecksilberbelastung

Alle Formen von Quecksilber sind toxisch. Jedoch ist Methylquecksilber das für den Menschen bedrohlichste Gift und wirkt neurotoxisch (Myers, Davidson & Strain, 2007, S. 2805). Da diese Arbeit sich mit den neurotoxischen Auswirkungen auf das kindliche Gehirn befasst, widmet sich dieser Abschnitt ausschließlich dem organischen MeHg und seiner Toxizität.

Die neurotoxischen Auswirkungen durch eine hohe Quecksilberexposition sind hinreichend erforscht. Überwiegend stammen diese Kenntnisse aus katastrophalen Vergiftungsereignissen. Die gravierendste Massenkatastrophe in diesem Kontext ereignete sich in den 1950er und 1960er Jahren in Minamata und Niigata, Japan. Beide Vergiftungsepidemien waren die

Folge von massiv mit Quecksilber verschmutzten lokalen Gewässern durch unkontrollierte Industrieentladungen. Zurückzuführen waren die Vergiftungen bei Mensch und Tier auf die chronische Aufnahme von stark mit Methylquecksilber belasteten Lebensmitteln (überwiegend Fischkonsum) und dem Trinkwasser aus den lokalen Gewässern (Castoldi, Coccini, Ceccatelli & Manzo, 2001, S. 197). Damals wurde in den Fischen aus den lokalen Gewässern ein Quecksilberspiegel von 50 Mikrogramm pro Gramm ($\mu\text{g/g}$) gemessen. Dies entspricht etwa der 100-fachen Menge an Quecksilber, die heute in kommerziellen Ozeanfischen zu finden ist (Myers et al., 2007, S. 2806). Ein weiterer Ausbruch ereignete sich in den 1970er Jahren im Irak, als tausende von Menschen nach dem Verzehr von Brot, das mit Quecksilber verseuchtem Getreide hergestellt wurde, klinisch krank wurden und hunderte an den Folgen der Minimata-Krankheit starben (Castoldi et al., 2001, S. 197ff.).

Angesicht dieser historischen Ereignisse, sind die gesundheitsschädlichen Auswirkungen einer solch hohen Quecksilberbelastung bekannt. Wie sich solch eine Belastung auf das Zentrale-Nerven-System (ZNS) auswirken kann, wird im nachfolgenden Kapitel erläutert.

3.3.6.1 Auswirkungen auf das ZNS von Erwachsenen

Nach der oralen Aufnahme von MeHg wird es zu ca. 95 % vom Magen-Darm-Trakt resorbiert. Über die Blutbahnen verteilt sich das MeHg im ganzen Körper und kann dann leicht in das ZNS eindringen. Das Gehirn hat eine hohe Affinität gegenüber des MeHg. Dort können die Konzentrationen des MeHg bis zu drei bis sechs Mal höher als im Blut sein. Über die Blut-Hirn-Schranke gelangt das MeHg schließlich in das Gehirn und verteilt sich letztendlich in alle Hirnregionen (Antunes Dos Santos et al., 2016, S. 1ff.). Auf den toxikologischen Wirkmechanismus wird im *Kapitel 3.3.9* genauer eingegangen.

Die neurotoxischen Wirkungen bei einem Erwachsenen, sprich einem reifen ZNS, unterscheiden sich von denen eines sich noch entwickelnden ZNS (also einem Kind). Die Symptome der chronisch akuten Methylquecksilber-Vergiftung treten in der Regel nach einer langen Latenzzeit von bis zu mehreren Wochen auf (Jennrich, 2015, S. 15f.). Zu den ersten Symptomen der Vergiftung zählen verschwommenes Sehen, Gewichtsverlust sowie Parästhesien in den Händen und Füßen. Ferner kommt es zu Störungen in der Bewegungskoordination von Muskeln (Ataxie), Gesichtsfeldverengungen und psychischen Symptomen. Darüber hinaus ist eine MeHg-Vergiftung bei Erwachsenen mit einem Verlust der Nervenzellen in verschiedenen Hirnregionen wie beispielsweise dem visuellen Kortex und dem

Kleinhirn verbunden, was die motorischen und visuellen Störungen erklären kann (Antunes Dos Santos et al., 2016, S. 2f.).

3.3.6.2 Auswirkungen auf das sich entwickelnde ZNS von Kindern

Das unreife ZNS ist gegenüber MeHg-Exposition sehr empfindlich. Selbst wenn die Mutter keine Vergiftungserscheinungen zeigt, kann eine längere Exposition von Methylquecksilber sowohl bei Föten als auch bei Kleinkindern (durch das Stillen über die Muttermilch) das ZNS schädigen (Castoldi et al., 2001, S. 197). Das ZNS von Föten stellt hierbei das anfälligste dar, da MeHg hier nicht nur über die Blut-Hirn-Schranke, sondern auch über die Plazentaschranke zum Fötus gelangen kann (The Food Safety Commission, Japan, 2005, S. 12f.). Bei längerer prä- und perinataler MeHg-Exposition wurde beobachtet, dass es zu multiplen Defiziten bei Neuronen und den Gila-Zellen kommen kann. Zudem können Kinder, die hohen Mengen an MeHg ausgesetzt sind, einen verringerten Intelligenzquotienten (IQ), Bewegungsstörungen sowie Sprach- und visuospatiale Wahrnehmungsstörungen aufweisen. Die genannten medizinischen Phänomene sind auch unter dem Namen „fötale Minamatakrankheit“ bekannt (Antunes Dos Santos et al., 2016, S. 3f.).

3.3.7 Absorption von Quecksilber

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften wird Methylquecksilber nach der oralen Aufnahme stärker und schneller absorbiert als anorganisches Quecksilber oder Quecksilbersalze. Die Absorptionsrate von Methylquecksilber im Gastrointestinaltrakt des Menschen liegt bei über 80 %. Man geht davon aus, dass Methylquecksilber über passive Diffusion die Zellmembranen überquert (EFSA, 2012, S. 63f.). Auf Grund der hohen Affinität von Methylquecksilber an Schwefelgruppen (SH-Gruppen), bindet es sich beim Eintritt in die Blutbahnen kovalent an Sulfhydrylgruppen, vor allem an die der Aminosäure Cystein, welche Teil des Hämoglobins sind. Diese molekularen Bindungsstellen können für eine Speicherung von Methylquecksilber im Menschen sorgen. Es wird angenommen, dass die entstehenden Methylquecksilber-L-Cystein-Komplexe (MeHgCys) über verschiedene Aminosäuretransporter, insbesondere dem Cysteintransporter, in das periphere Gewebe distribuiert werden (Bernhoft, 2012, S. 2f.; EFSA, 2012, S. 63f.).

3.3.8 Distribution von Quecksilber

Wie oben bereits erwähnt, akkumuliert Methylquecksilber überwiegend (mehr als 90 %) in den Erythrozyten und bindet dort an den Cysteinylnrest des Hämoglobins. Der Rest des

Methylquecksilbers befindet sich im Blutplasma. Dort bindet es sich überwiegend (ca. 99 %) an das Protein Albumin, wieder mittels der freien Sulfhydrylgruppe in einem terminalen Cysteinylrest. Die gesamte Verteilung des Quecksilbers im ganzen Körper ist noch nicht vollends geklärt. Aktuell geht man davon aus, dass die Methylquecksilber-L-Cystein-Komplexe die Membranen mit Hilfe von spezifischen Aminosäuretransportern überqueren. Da Methylquecksilber in der Lage ist alle Membranen und Barrieren zu überwinden, verteilt es sich in den Geweben gleichmäßig. Die Konzentration von Quecksilber ist im Gewebe und im Blut in etwa gleich. Ein Gleichgewicht zwischen Körpergewebe und Blut ist binnen 30 Stunden bis drei Tage erreicht (EFSA, 2012, S. 64f.). Auch wenn der gesamte Mechanismus noch nicht vollends geklärt ist, kann man grundsätzlich sagen, dass SH-Gruppen und Disulfidbrücken in Proteinen häufig sind und dem MeHg somit über viele Bindestellen nahezu überall im Körper zur Verfügung stehen, was die gleichförmige Verteilung von MeHg im Körper erklären kann (Syversen et al., 2012, S. 218). Methylquecksilber reichert sich hauptsächlich im Gehirn, in der Leber und in der Niere, aber auch in geringeren Mengen im Knochenmark und im peripheren Nervensystem sowie ggf. in der Plazenta an. Von der Plazenta aus kann es leicht über die Plazentaschranke in den Fötus überschreiten und ist in der Lage ihn und insbesondere seinem Gehirn zu schaden (Bernhoft, 2012, S. 3). Die Verteilung von MeHg im Fötus ähnelt dem der Mutter, wobei der fötale Anteil an Methylquecksilberbindungen an Erythrozyten sowie die Methylquecksilberkonzentration im Gehirn höher sein kann. Methylquecksilber kann auch die Brustdrüsen überqueren, somit in die Muttermilch übergehen und letztendlich das Kind durch das Stillen erreichen (EFSA, 2012, S. 64f.).

3.3.9 Toxischer Wirkmechanismus von Quecksilber

Nachdem im obigen Text erklärt wurde, wie sich MeHg im Körper verteilt und wie es schlussendlich ins Nervengewebe des ZNS gelangen kann, geht dieser Abschnitt auf die toxikologisch molekularen Wirkmechanismen von MeHg auf das Nervengewebe des ZNS ein.

Der toxikologische Wirkmechanismus von Methylquecksilber ist ein sehr komplexer Vorgang, der nach aktuellem Forschungsstand noch nicht vollkommen verstanden ist. Im Folgenden wird jedoch versucht, die bisherigen Annahmen der Toxikokinetik verständlich zu machen. Die Toxizität von MeHg ist auf seine elektrophilen Eigenschaften und der damit verbundenen hohen Affinität zu den nucleophilen SH- und SeH-Gruppen (Sulfhydryl- oder Thiol- und Selenohydryl- bzw. Selenogruppen) zurückzuführen (CH_3Hg^+). Die genannten nucleophilen Gruppen sind Teile von Biomolekülen wie z. B. Aminosäuren und Proteinen.

Die Wechselwirkungen von MeHg mit diesen Biomolekülen führen zu stabilen Komplexen. Eines davon ist, wie oben bereits erwähnt, beispielsweise das MeHgCys. Derartige Bindungen mit MeHg können partiell die antioxidativen Kapazitäten dieser Biomoleküle vermindern. Durch diesen Vorgang kommt es zu einer erhöhten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) im Körper, welche eine oxidative Schädigung von Enzymen (z. B. Glutathionperoxidase (GPX)) und Thioredoxinreduktase (TrXR)), Lipiden und Nucleinsäuren hervorrufen kann. Solch eine Schädigung kann bis zum Zelltod (Apoptose) reichen. Darüber hinaus führt die Bindung von MeHg an die nucleophilen Gruppen von Proteinen und die Überproduktion von ROS zu einer Hemmung ihrer katalytischen Eigenschaften sowie ihre Binde- und Transportfunktion.

Was die MeHg-induzierte Neurotoxizität anbelangt, nimmt die Schädigung von Mitochondrien im ZNS in Verbindung mit den ROS eine Schlüsselrolle ein. Um den Zusammenhang verständlicher zu machen, muss zunächst geklärt werden, wofür die Mitochondrien zuständig sind. Mitochondrien werden als zelluläre Kraftwerke bezeichnet, da diese für die Erzeugung von Energie und Wärme in Form von Adenosintriphosphat (ATP) durch den Prozess der oxidativen Phosphorylierung innerhalb der Atmungskette verantwortlich sind. Zusätzlich sind Mitochondrien unter anderem am Apoptose-Signalweg (Programmierter Zelltod) beteiligt und für die Calciumhomöostase verantwortlich. Zum einen werden die Mitochondrien von den ROS geschädigt, die durch die Bindung von MeHg an verschiedene Biomoleküle entstehen. Zum anderen werden ROS auch durch das Mitochondrium selbst produziert. Hier geht man davon aus, dass dies durch die Komplexe I und II geschieht, da diese die Elektronen von NADH (Nicotinamidadenindinukleotid) und FADH₂ (Flavin-Adenindinukleotid) in die Atmungskette, für die Entstehung von ATP, freisetzen. Die Mitochondrien verfügen über eine mitochondriale DNA (mtDNA). Im Gegensatz zu der Kern-DNA (Desoxyribonukleinsäure) besitzt die mtDNA keine Histone, die vor der Einwirkung freier Radikale schützt. So kann es durch die ROS schnell zu Mutationen der mtDNA kommen, was wiederum den Prozess der Atmungskette bzw. der Elektronentransportkette negativ beeinflussen kann, was dann ebenfalls zu einer Erhöhung von ROS führen und die ATP-Produktion unterbinden kann. Ferner kommt es durch die Bindung von MeHg an Cystein zu einer Hemmung von Glutathion (GSH), da Cystein die Vorläuferaminosäure für GSH ist. GSH gehört zu den stärksten intrazellulären Antioxidantien im Körper und wirkt somit als Schutz vor oxidativem Stress und Entzündungen. Somit wird der oxidative Stress im Mitochondrium weiter erhöht. Dies kann zu einer Depolarisation und Autoxidation der inneren

Mitochondrienmembran führen, wodurch die Mitochondrienfunktionen stark beeinträchtigt werden können und eine Apoptose eingeleitet werden kann. In *Abbildung 2* wird der oben beschriebene Mechanismus visuell dargestellt.

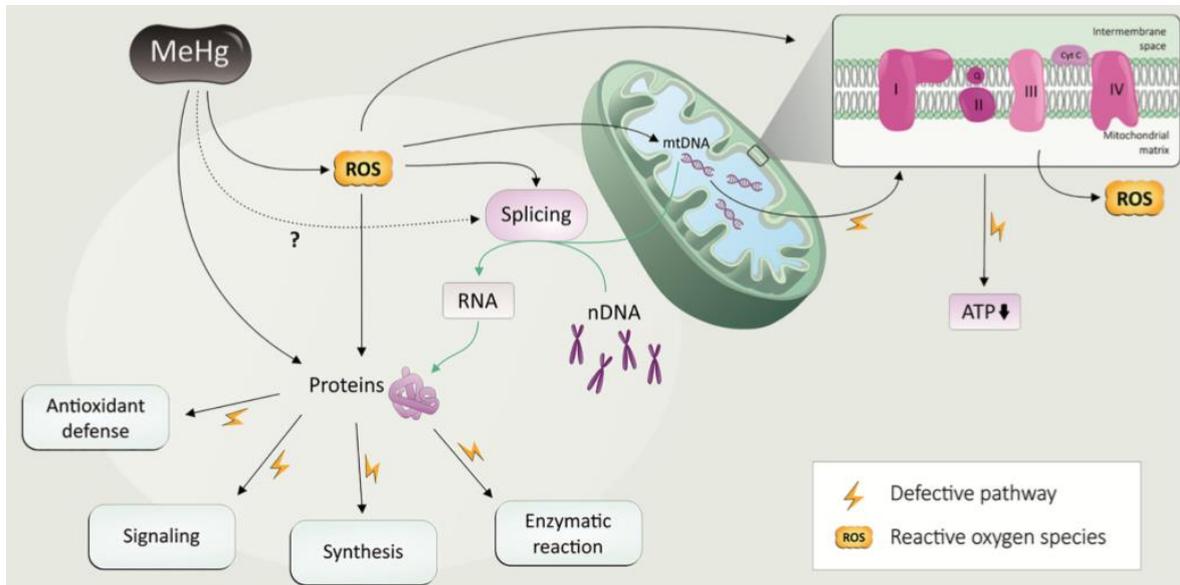


Abbildung 2: MeHg induzierte ROS Überproduktion und Schädigung des Mitochondriums

Quelle: Ke et al., 2019, S. 7

Einfache schwarze Pfeile kennzeichnen die Auswirkung der MeHg-Exposition auf der Grundlage von Literaturdaten; Ein gestrichelter Pfeil bedeutet ein wahrscheinliches, aber nicht dokumentiertes Ereignis. Grüne Pfeile stehen für physiologische Ereignisse. Die gelb markierten Zeichen stellen die Wege dar, die aufgrund der MeHg-Exposition fehlerhaft sind.

Durch die MeHg induzierten ROS kann es außerdem zu Änderungen des Proteoms der Zelle kommen, indem Sie das Spleißen (Umwandeln von Prä-mRNA in reife mRNA) von Proteinen beeinträchtigen, die an der Abwehr von Antioxidantien, der Signalübertragung, der Synthese und den enzymatischen Reaktionen im Allgemeinen beteiligt sind (Carocci et al., 2014, S. 7ff.; Ke et al., 2019, S. 2ff.).

3.3.10 Exkretion von Quecksilber

Im menschlichen Körper hat Methylquecksilber eine Halbwertszeit von etwa 70 bis 80 Tagen. Da Methylquecksilber im Körper den enterohepatischen Kreislauf durchläuft, kann es von der Darmflora zum Teil in elementares Quecksilber umgewandelt werden. Auf Grund der schlechteren Resorbierbarkeit gegenüber Methylquecksilber, wird dieses (etwa 90 % des gesamten Quecksilbers) über den After als Kot aus dem Körper hinausgeleitet.

Der Rest, welcher als Methylquecksilber übrig ist, wird über die Gallenwege und dann ebenfalls über den Faeces ausgeschieden (EFSA, 2012, S. 65). Bei stillenden Frauen werden ca. 20 % des Methylquecksilbers über die Muttermilch abgegeben (Bernhoft, 2012, S. 3).

3.3.11 Human-Biomonitoring von Quecksilber

Unter Human-Biomonitoring (HBM) versteht man die quantitative Untersuchung von menschlichen Flüssigkeiten und Geweben (Blut/Plasma/Serum, Urin, Muttermilch, Haare, Fingernägel, Zähne, Ausatemluft, Sektionsmaterial etc.) auf Schadstoffe oder deren Stoffwechselprodukte (Metaboliten). HBM nimmt eine wesentliche Rolle, was die Beurteilung der Schadstoffbelastung der Bevölkerung, von Bevölkerungsgruppen oder Einzelpersonen anbelangt, ein (Umwelt Bundesamt, 2019).

Im Allgemeinen werden folgende Parameter für das Biomonitoring von Quecksilber verwendet: Vollblut, Erythrozyten, Blutplasma, Urin, Haar, Nägel und Faeces (Umweltbundesamt, 1999, S. 9f.; EFSA, 2012, S. 65ff.). Es hat sich herausgestellt, dass sich das Haar am besten für die Untersuchung von organischem Quecksilber bzw. Methylquecksilber eignet, da es eine langfristige durchschnittliche Methylquecksilber-Exposition und somit zurückliegende Hg-Exposition (durch Fischkonsum) erfassen kann. Der MeHg-Gehalt im Haar scheint im Gegensatz zu anderen Kompartimenten über einen längeren Zeitraum stabil zu sein, was auf eine geringe Demethylierung schließen lässt. Andere Parameter wie Blut, Blutplasma, Erythrozyten und Urin eignen sich hingegen weniger, da diese zusätzlich oder ausschließlich anorganisches Quecksilber aufweisen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass bestimmte Haarbehandlungen, die interindividuelle Variabilität der Toxikokinetik der Quecksilberaufnahme vom Blut zum Haar sowie die Haarwachstumsrate den Quecksilber-Haargehalt beeinflussen können. Ähnlich wie bei Haarquecksilber wird das Quecksilber von Zehennägeln und Fingernägeln als Indikator für die durchschnittliche Methylquecksilber-Exposition über einen längeren Zeitraum verwendet. Es dient als Biomarker für die Langzeitexposition von Methylquecksilber und ist höchstwahrscheinlich kein Expositionsort gegenüber anorganischem Quecksilber. Ebenso dient das Nabelschnurgewebe -und Blut als verwendbares Kompartiment für den Methylquecksilbernachweis, da in unternommenen Studien eine hohe Korrelation zwischen dem gesamten Quecksilber im mütterlichen Haar und dem gesamten Quecksilber im Nabelschnurblut aufwies (EFSA, 2012, S. 65ff.).

3.4 Fischkonsum

3.4.1 Einteilung von Fischen

Fische sind wechselwarme, freischwimmende Wirbeltiere und werden auch als „nicht zu den Landwirbeltieren gehörenden Kiefernäuler“ definiert (Spektrum der Wissenschaft, 2018b; Rimbach, Möhring & Erbersdobler, 2010, S. 99). Auf Grund von geschmacklichen Eigenschaften und der Fleischausbeute werden etwa fünf % der ca. 25 000 bekannten Fischarten kommerziell als Speisefisch angeboten. Krebs- und Weichtiere gehören zwar auch zu den Fischerzeugnissen, werden jedoch bei dieser Arbeit außer Acht gelassen. Die Einteilung von Fischen kann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Zum einen wird aus zoologischer Sicht zwischen Knorpel und Knochenfischen unterschieden. Zum anderen sind die Klassifizierungen nach dem Lebensraum bzw. Laichplatz (Süßwasser- und Salzwasserfische) oder der Körperform (Platt-, Lang- und Rundfisch) gängig. Aus ernährungsphysiologischer Sicht kann man Fische nach ihrem Fettgehalt (Mager-, mittelfette und Fettfische) einteilen. Der Fettgehalt in Fischen ist sehr variabel und kann von unter 1 % bis hin zu über 30 % reichen. In der *Tabelle 2* sind die drei Fischkategorien und ihre Fettgehälter sowie Beispiele von Fischarten für die verschiedenen Gruppen tabellarisch dargestellt. Es werden zwischen Magerfischen mit einem Fettgehalt von unter zwei %, mittelfette Fische von zwei bis zehn % Fettgehalt und Fettfische von einem Mindestfettgehalt von zehn % unterschieden. Im Zuge der Etablierung von Aquakulturfischerei in den letzten Jahren, kann man beim kommerziellen Erwerb von Fisch einige Arten wie beispielsweise Lachs auch in Wild- und Zuchtfische einteilen (Rimbach et al., 2010, S. 99ff.).

Magerfische	Mittelfette Fische	Fettfische
<2% Fett	2–10% Fett	>10% Fett
Flunder, Flussbarsch, Hecht, Kabeljau/Dorsch, Schellfisch, Scholle, Seezunge, Zander	Heilbutt, Karpfen, Rotbarsch, Sardine, Steinbutt, Bachforelle, Schwertfisch	Aal, Hering, Lachs, Makrele, Thunfisch, Schwarzer Heilbutt, Sprotte

Tabelle 2: Einteilung von Fischen nach dem Fettgehalt

Quelle: Rimbach et al., 2010, S. 101

3.4.2 Nährstoffprofil von Fisch

Aus ernährungsphysiologischer Sicht wird Fisch als ein wertvoller Bestandteil der menschlichen Ernährung betrachtet. So empfiehlt die DGE zwei Mal wöchentlich Fisch zu verzehren, wovon eine Portion (bis zu 300 bis 600 g) magerer Seefisch wie Kabeljau oder Rotbarsch und eine Portion fettreichen (70 g) Seefisch wie Lachs, Makrele oder Hering ausmachen sollten (DGE, 2019).

Neben der geringen Kaloriendichte weist Fisch einen hohen Proteingehalt mit einer guten biologischen Wertigkeit und ein im Allgemeinen vorteilhaftes Lipidprofil auf. Letzteres ist vor allem durch den hohen Anteil an mehrfach ungesättigten N-Fettsäuren gekennzeichnet. Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf den für den Menschen gesundheitlich förderlich geltende Omega-3-Fettsäuren. Außerdem verfügt Fisch über ein reiches Mikronährstoffprofil. Insbesondere Vitamin D, B12 und A sowie die Mineralstoffe Calcium, Phosphor, Selen, Zink, Eisen und Jod sind in hohen Mengen in Fisch vorhanden (Khalili Tilami & Sampels, 2017, S. 1). Alle genannten Nährstoffe sind wichtig für den menschlichen Organismus und haben viele für die Gesundheit des Menschen bedeutende Funktionen. Da die vorliegende Arbeit ihren Fokus auf die neuronale Entwicklung von Kindern legt, werden im Folgenden ausschließlich die Nährstoffe beleuchtet, welche für das ZNS, inklusive dem Gehirn, bedeutende Wirkungen haben.

3.4.2.1 Lipide

Je nach Art, Alter, Geschlecht und Jahreszeit kann sowohl der quantitative als auch der qualitative Anteil von Fettsäuren in Fisch variieren (Gil & Gil, 2015, S. 59). Hervorzuheben sind in erster Linie die mehrfach ungesättigten essentiellen Omega-3-Fettsäuren, die in hohen Mengen in vielen Fischarten zu finden sind. Essentielle Fettsäuren sind Fettsäuren, die vom Menschen nicht synthetisiert werden können und deshalb über die Nahrung dem Körper zugeführt werden müssen. Diese genießen nach dem heutigen Kenntnisstand in Bezug auf die Gesundheit eine hohe Anerkennung (Leino, Karjalainen & Tuomisto, 2013, S. 50f.). Je nach Fettanteil der Fischarte reicht der Omega-3-Fettsäuren Anteil von null bis zwei % in mageren Fischarten und bis zu etwa drei % in fettreichen Fischarten (Gil et al., 2015, S. 59). Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) sind in diesem Kontext die bedeutenden Omega-3-Fettsäuren. Sowohl EPA als auch DHA werden aus der Vorläufer Omega-3-Fettsäure Alpha-Linolensäure (ALA) im menschlichen Körper synthetisiert. Bislang wird angenommen, dass EPA überwiegend für die Vorbeugung von koronaren

Herzkrankungen verantwortlich ist, während DHA primär dem zentralen Nervensystem zu Gute kommt (Leino et al., 2013, S. 51). Unter anderem ist DHA für die Entwicklung von Zellmembranen im Gehirn und in der Netzhaut von wesentlicher Bedeutung und folglich auch für die neuronale und visuelle Funktion im Gehirn verantwortlich (Carwile, Butler, Janulewicz, Winter & Aschengrau, 2016, S. 1f.). Dementsprechend ist eine ausreichende mütterliche Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren, insbesondere DHA, während der Gestation, für eine gesunde Gehirnentwicklung des Kindes unerlässlich (Leino et al., 2013, S. 51). Die Entwicklung des Gehirns, insbesondere die Umgestaltung des präfrontalen Kortex und der Synaptogenese dauert während der gesamten Kindheit an, weshalb eine genügende DHA-Aufnahme während des Kindesalters ebenfalls eine entscheidende Rolle spielt. Außerdem kann wissenschaftlich belegt werden, dass eine ausreichende DHA-Zufuhr positive Effekte auf den IQ bei Kindern bewirken kann (Carwile et al., 2016, S. 1f.). Beispielsweise empfiehlt das Gremium der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zu einer EPA- und DHA-Aufnahme von täglich 250 mg, um die positiven Wirkungen für das Herzkreislauf-System sowie dem Gehirn erzielen zu können (Leino et al., 2013, S. 51). Ferner haben DHA und EPA entzündungshemmende Funktionen im Körper und können bei der Prävention von Übergewicht eine wichtige Rolle einnehmen (Swanson, Block & Mousa, 2012, S. 1).

3.4.2.2 Proteine

Der Proteingehalt von Fisch liegt in der Regel, je nach Art des Fisches, zwischen zwölf bis 20 % (Gil et al., 2015, S. 59). Fischproteine sind für ihre hohe biologische Wertigkeit sowie ihrer gute Verdaubarkeit bekannt. Dies liegt daran, dass die Muskeln in Fisch überwiegend aus Sarkoplasmen (Myoalbumin, Globulinen und Enzymen) und myofibrillären Proteinen (Actin, Myosin und Tropomyosin), welche einen geringen Gehalt an Bindungsproteinen aufweisen, bestehen. Demgemäß sind viele freie Aminosäuren im Muskel von Fischen bereitgestellt, die beim Menschen direkt ins Blut abgegeben werden und somit schnell verstoffwechselt werden können. Anders als Peptide, die zunächst im Verdauungstrakt aufgespaltet und dann resorbiert werden müssen bevor sie ins Blut übergehen können. Darüber hinaus verfügt Fischfleisch in der Regel über einen höheren Proteingehalt als die meisten Fleischsorten von terrestrischen Tieren. Ferner ist Fischprotein insgesamt reicher an essentiellen und freien Aminosäuren im Vergleich zu terrestrischen Tierprodukten wie Milch, Eier und Fleisch. Dazu gehören beispielsweise Methionin und Lysin. Auch einige (langkettige) Peptide, wie Anserin und Caronin sind ebenfalls in vergleichsweise hohen Mengen im Fisch

enthalten. Aminosäuren sind grundsätzlich für eine Vielzahl von biochemischen Prozessen im Körper von existenzieller Bedeutung. Essentielle Aminosäuren, welche in Bezug auf das ZNS inklusive des Gehirns eine wichtige Rolle spielen, sind zum einen Isoleucin, Leucin und Valin. Diese sind z. B. wichtig für die Nerven- und Muskelfunktionen (Gil et al., 2015, S. 59). Zum anderen können Tyrosin und Phenylalanin in für das Gehirn wesentliche Botenstoff umgewandelt werden und die Gedächtnisleistung steigern (Centrosan, 2018).

3.5 Fischverzehr als Quelle für Quecksilber

Nun enthält Fisch aber nicht nur Nährstoffe, die für den menschlichen Organismus von Vorteil sind, sondern auch Giftstoffe, wie das neurotoxische organische Methylquecksilber. Wie Quecksilber in Form von anorganischem Quecksilber in die Süß- und Salzwasser Gewässer gelangt und dort zum organischen Methylquecksilber durch Mikroorganismen biomethyliert wird, wurde im *Kapitel 3.3.4* beschrieben. Das organische Methylquecksilber kann von kleineren Fischen oder anderen Meerestierchen aufgenommen werden, sich dort anreichern und auch innerhalb der Nahrungskette weitergegeben werden. Am Ende der aquatischen Nahrungskette befinden sich i. d. R. Raubfische wie beispielsweise Thunfisch, Schwertfisch oder Hai, welche ebenfalls Methylquecksilber aufnehmen können. Durch den Fischverzehr nehmen dann auch Menschen das giftige Methylquecksilber in kleinen Mengen auf (Selin, 2009, S. 52f.; Bernhoft, 2012, S. 2). Die Methylquecksilberbelastung von Fisch ist abhängig von der Fischart und ist außerdem, auf Grund der unterschiedlichen Emissionsraten, auch von Land zu Land unterschiedlich. Wie aus den obigen Informationen zu erschließen ist, weisen größere Raubfische einen höheren Quecksilbergehalt auf als kleinere Friedfische. Die Österreichische Agentur für Lebensmittelsicherheit (AGES) veröffentlichte einige Mittelwerte von MeHg in bestimmten Fischarten anhand von Lebensmitteluntersuchungen aus dem Jahre 2005 bis 2017. Dabei handelte es sich sowohl um Importprodukte als auch um einheimische Fischarten. Zu den Fischen mit den geringsten Quecksilberwerten - von durchschnittlich zehn bis 40 Mikrogramm pro Kilogramm ($\mu\text{g}/\text{kg}$) aus dieser Untersuchung - zählten Forelle, Saibling, Karpfen, Lachs, Alaska-Seelachs, Sprotten, Sardinen, Heringe, Pangasius und Tilapia. Die Mittelwerte von Zander, Dorsch / Kabeljau, Makrelen, Sardellen, Schollen, Goldbrassen/ Doraden, Heilbutt und Wolfsbarsch lagen hingegen bei 45 bis 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Hohe Quecksilberwerte wurden für Thunfisch (184 $\mu\text{g}/\text{kg}$) und Schnapper (256 $\mu\text{g}/\text{kg}$) sowie beim Butterfisch (677 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ermittelt (AGES, 2019). Eine umfassende tabellarische Übersicht von Gesamt-Hg Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in verschiedenen Fischarten ist im Anhang auf Seite VIII zu finden.

3.6 Gesetzliche Regelungen zu Quecksilberkonzentrationen

Nachfolgend werden die gesetzlichen Regelungen der Europäischen Union (EU) in Bezug auf Quecksilber-Emissionen und Höchstgehalte in Lebensmitteln – insbesondere Fisch – vorgestellt. Es handelt sich hierbei um eine engere Auswahl mit den relevantesten gesetzlichen Regelungen und Verordnungen innerhalb der EU.

Quecksilberkonvention (Minamata-Übereinkommen)

Auf Initiative des Umweltprogramms der Vereinten Nationen (UNEP) wurde 2013 das internationale „Übereinkommen von Minamata über Quecksilber“ bzw. „Minamata Konvention“ verabschiedet und trat letztendlich 2017 in Kraft. Der Name soll dabei an die Jahrzehnte lange massive Quecksilberkontamination in Minamata, Japan um 1960 erinnern (Umwelt Bundesamt, 2019; United Nations, 2019)

Ursache dieser Epidemie war die Verunreinigung der Gewässer durch die Abwasserausleitung des Chemiekonzerns Chisso, welches jahrzehntelang Chemikalien in die Abwässer leitete. Die Betroffenen der sogenannten „Minimata-Krankheit“ litten unter der Schädigung ihres zentralen Nervensystems oder starben durch die akute Vergiftung durch Quecksilber (bmnt, 2019). Dieses Abkommen setzt sich das Ziel, die Gesundheit der Menschen und die Umwelt vor nicht natürlichen (anthropogenen) Emissionen und der Freisetzungen von Quecksilber und Quecksilberverbindungen an die Umgebung zu schützen. Zu den wichtigsten Regelungen des Abkommens gehören unter anderem die Kontrolle der Quecksilberemissionen in die Luft und der Freisetzung an Land und in Wasser (Umweltbundesamt, 2019).

EU-Quecksilber-Verordnung

Das Minamata-Abkommen wird in der EU durch die europäische Verordnung (VO) 2017/852 über Quecksilber und zur Aufhebung der VO (EG) Nr. 1102/2008 durchgesetzt. Dieses umfasst abfallrechtliche Regelungen zur sicheren Lagerung von Hg, beschränkt Quecksilber in verschiedenen Erzeugnissen und regelt die Ausfuhr von Hg, seiner Verbindungen und seiner Legierungen (Umweltbundesamt, 2019; EU, 2017).

Verordnung (EU) Nr. 1881/2006

Die Kontaminationsverordnung, Verordnung (EU) Nr. 1881/2006 umfasst Festsetzungen von Höchstgehalten für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln. Quecksilber ist dort mit aufgelistet. Für die Majorität der Fische liegt der Höchstgehalt bei 500 µg/kg Frischgewicht. Bei bestimmten fettreichen Fischen, insbesondere bei Raubfischen – Fische, die also

eher am Ende der Nahrungskette stehen, und Kontaminanten vermehrt anreichern, liegt der gesetzlich tolerierbare Höchstgehalt bei 1000 µg/kg Frischgewicht. In den Verkehr dürfen die jeweiligen Lebensmittel nur gebracht werden solange diese die gesetzlich vorgeschriebenen Höchstgehalte an Kontaminanten nicht überschreiten (AGES, 2011).

UN-Leitfaden

Von einer internationalen Expertengruppe wurde ein entsprechender UN-Leitfaden erstellt. Dieser soll von den betroffenen Industriestaaten des Minamata-Übereinkommens als Orientierung zur Reduzierung der (Quecksilber-)Emissionen genutzt werden (Umweltbundesamt, 2019).

Weitere gesetzliche Regelungen für Quecksilber

Zusätzlich sind Regelungen zu Quecksilber und seinen Verbindungen in vielerlei gesetzlichen Bestimmungen vorhanden, wie z. B. unter anderem in der Lebensmittelverordnung, dem Wasserrecht, dem Abfallwirtschaftsgesetz sowie dem ArbeitnehmerInnenschutzgesetz (Umweltbundesamt, 2019).

3.7 Grenzwerte einer Quecksilberaufnahme

Der Grenzwert für die Aufnahme von Quecksilber wird als sogenannter PTWI (provisionally tolerable weekly intake) - Wert angegeben. Die amerikanische Umweltschutzbehörde (EPA, Environmental Protection Agency) hat die tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (PTWI) von Methylquecksilber auf 0,7 µg Methylquecksilber pro kg Körpergewicht festgelegt (Otto & E. von Mühlendahl, 2016). Während die Weltgesundheitsorganisation einen PTWI-Wert von 1,6 µg und die EFSA eine Methylquecksilber von 1,3 µg pro kg Körpergewicht vorgeschlagen haben. Insbesondere Embryonen/Föten und Kinder stillender Mütter sind im hohen Maße durch die toxische Wirkung von Methylquecksilber gefährdet. Angesichts der geringen Datenlage existieren jedoch bislang keine speziellen Empfehlungen für diese Risikogruppen. Derzeit wird außerdem auf EU-Ebene über einen neuen Quecksilber-Richtwert diskutiert (WHO, 2007).

Zur Veranschaulichung dieser Grenzwerte, hat die AEGS die durchschnittlichen Quecksilbergehalte bestimmter Fischarten den tolerierbaren wöchentlichen Methylquecksilberaufnahmemengen bestimmter Fischarten gegenübergestellt. Dabei wurde die tolerierbare Höchstmenge für eine Kind von 30 kg, mit etwa 39 µg pro Woche aufgeführt.

Fischart bzw. Produkt	Durchschnittlicher Quecksilbergehalt	Tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge eines Kindes mit 30 kg max. 39 µg
Forelle	20 µg/kg	1,3 kg
Lachs	23 µg/kg	1,7 kg
Karpfen	26 µg/kg	1 kg
Hering	36 µg/kg	722 g
Makrele	51 µg/kg	510 g
Zander	93 µg/kg	279 g
Thunfisch	290 µg/kg*	90 g
Butterfisch	677 µg/kg	38 g

Tabelle 3: Durchschnittlicher Quecksilbergehalt verschiedener Fischarten und die tolerierbaren wöchentlichen Grenzwerte für ein Kind (30 kg).

Eigene Darstellung in Anlehnung an AGES, 2011

Nimmt man an, ein Kind mit diesen Eckdaten würde sich an die vom Robert-Koch-Institut (RKI) empfohlenen Verzehrsmengen für Fisch halten, was beispielsweise bei den bei sieben bis neun Jährigen bei 75 Gramm liegt, dann könnten Fische wie Forelle, Lachs, Karpfen, Hering, Makrele und Zander laut dieser Empfehlungen ohne Bedenken verzehrt werden. Bei Tunfisch und Butterfisch hingegen würden die Grenzwerte überschritten werden (Robert Koch Institut, 2008).

4 Zielsetzung

Aus dem deskriptiven Abschnitt geht hervor, dass Fisch neben einem gesundheitlich förderlichen Nährstoffprofil jedoch auch toxische Stoffe wie Quecksilber in Form von organischem Methylquecksilber enthalten kann. Studien konnten bereits nachteilige neurotoxische Auswirkungen einer hohen Methylquecksilberexposition beim Menschen feststellen. Insbesondere Kinder, Föten und Embryonen stellen dabei eine Risikogruppe dar und können durch eine hohe MeHg-Belastung in ihrer neuronalen Entwicklung beeinträchtigt werden. Angesichts dieser Beobachtungen wird im nachfolgenden analytischen Teil die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen einer Quecksilberexposition durch Fischkonsum und einer nachteiligen neuronalen Entwicklung von Kindern besteht, mittels einer systematischen Literaturrecherche und einer anschließenden sukzessiven Analyse der Rechercheergebnisse, beantwortet.

5 Methodik

In diesem Kapitel werden das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche, die Auswahlkriterien für die Studien sowie die Studieninhalte erläutert.

Die systematische Studienrecherche erfolgte über die medizinische Onlinedatenbank PubMed. Bei der Recherchevorbereitung sowie während der Recherche wurde sich an die Recherchekriterien des „Cochrane Library Handbook“ gehalten (Higgings & Green, 2011).

5.1 Studientyp

Da zu Beginn der Recherche Unwissenheit darüber bestand, ob die Datenlage zu der hier behandelten Forschungsfrage ausreichend ist, erfolgte die systematische Literaturrecherche zunächst ohne Filter. Dies bedeutet, dass anfänglich sowohl nach Primärliteratur als auch nach Sekundärliteratur gesucht wurde. Da die Datenlage der Primärliteratur sich letztendlich als ausreichend erwies, konnte zum Ende Sekundärliteratur in Form von Reviews ausgeschlossen werden (siehe *Tabelle 5*). Speziell wurde außerdem nach klinischen Randomisierten Critical Control Studien gesucht, da diese die höchste Anerkennung in der evidenzbasierten Medizin aufweisen. Jedoch wurden keine Studientypen dieser Art ausfindig gemacht, sodass sich letztendlich nicht auf einen Studientyp beschränkt wurde.

5.2 PubMed Recherche

In der *Tabelle 4* sind alle Keywords, die in dieser Arbeit Anwendung fanden sowie deren Kombination, aufgelistet. Außerdem wurde jeweils die Trefferzahl bei der jeweiligen Kombination der Keywords angegeben. Eine Einschränkung durch das Festlegen eines Publikationsdatums wurde nicht vollzogen, ebenso fanden auch keine anderen Filter Anwendung bei dieser Recherche.

Keywords	Treffer
# 1 child	2262905
# 2 infant	1179010
# 3 fetal	448395
# 4 fetus	226378
# 5 baby	1203566
# 6 maternal	428796
# 7 brain effects	679141

# 8 brain development	193069
# 9 brain growth	175873
# 10 neurodegenerative	90574
# 11 neurodegenerative disease	309095
# 12 neurodegenerative development	17434
# 13 neuronal development	60728
# 14 neuronal growth	64720
# 15 neurogenesis	26696
# 16 fish exposure	24835
# 17 fish consumption	16099
# 18 fish intake	10282
# 19 mercury	47463
# 20 Hg	119003
# 21 methylmercury	7082
# 22 MeHg	2881
# 1 AND # 19	2812
# 1 AND # 19 OR # 20	9572
# 1 AND # 19 OR # 20 OR # 21	9725
# 1 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	9727
# 1 OR # 2 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	12119
# 1 OR # 2 OR # 3 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	13941
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	13944
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	14013
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	14721
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 16 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	773
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 16 OR # 17 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	900

# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	918
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	99
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	107
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 OR # 9 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	107
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	107
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR # 11 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	107
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR # 11 OR # 12 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	107
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR # 11 OR # 12 OR # 13 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	110
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR # 11 OR # 12 OR # 13 OR # 14 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	111
# 1 OR # 2 OR # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 AND # 7 OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR # 11 OR # 12 OR # 13 OR # 14 OR # 15 AND # 16 OR # 17 OR # 18 AND # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22	111

Tabelle 4: Übersicht PubMed Recherche.

Eigene Darstellung; Stand: Mai 2019 ohne Anwendung von Filtern

5.3 Studienselektion

Nach Eingabe aller relevanten Schlagwörter in der endgültigen Kombination bei PubMed, wurden 111 Treffer erzielt. Da die Datenlage von 111 Treffern als hoch angesehen werden kann, wurde der Filter „human“ angewandt, der dafür sorgte, dass ausschließlich Studien am Menschen angezeigt wurden. Tierstudien wurden ausgeklammert, da diese keine Ergebnisse liefern können, die sich gut auf den Menschen im Kontext der hier thematisierten Forschungsfrage übertragen lassen. Beispielsweise verteilt sich das Quecksilber in Tieren

anders als beim Menschen (EFSA, 2012). Danach wurden zunächst durch ein Titelscreening erste Studien ausgeschlossen, welche für die Beantwortung der Forschungsfrage nicht geeignet waren. In einem anschließenden Screening der Abstracts konnten ebenfalls Studien exkludiert werden, die als nicht relevant bewertet wurden. Wenn auch ein Screening der Abstracts zu keiner Entscheidung führen konnte, wurde – nach dem die Sekundärliteratur ausgeschlossen wurde – der Volltext der noch eingeschlossenen Studien gescreent. Mittels folgender Ausschlusskriterien wurden die Studien selektiert:

Kriterium 1	Abhandlung eines anderen Themas. Studien die sich weder mit der Thematik Fischkonsum noch Quecksilberexposition befassen.
Kriterium 2	Studien, die sich mit der Auswirkung von Quecksilber befassen, jedoch nicht den Fischkonsum berücksichtigen.
Kriterium 3	Die Studien untersuchen einen anderen Zusammenhang im Hinblick auf Quecksilber oder Fischkonsum.
Kriterium 4	Die Studie behandelt die Auswirkung von Quecksilber, bezieht sich jedoch nicht auf die neuronale Entwicklung von Kindern, Föten oder Embryonen.

Tabelle 5: Ausschlusskriterien der Studien

Eigene Darstellung

Das nachstehende Flussdiagramm fasst die vorgenommene Studienselektion grafisch zusammen:

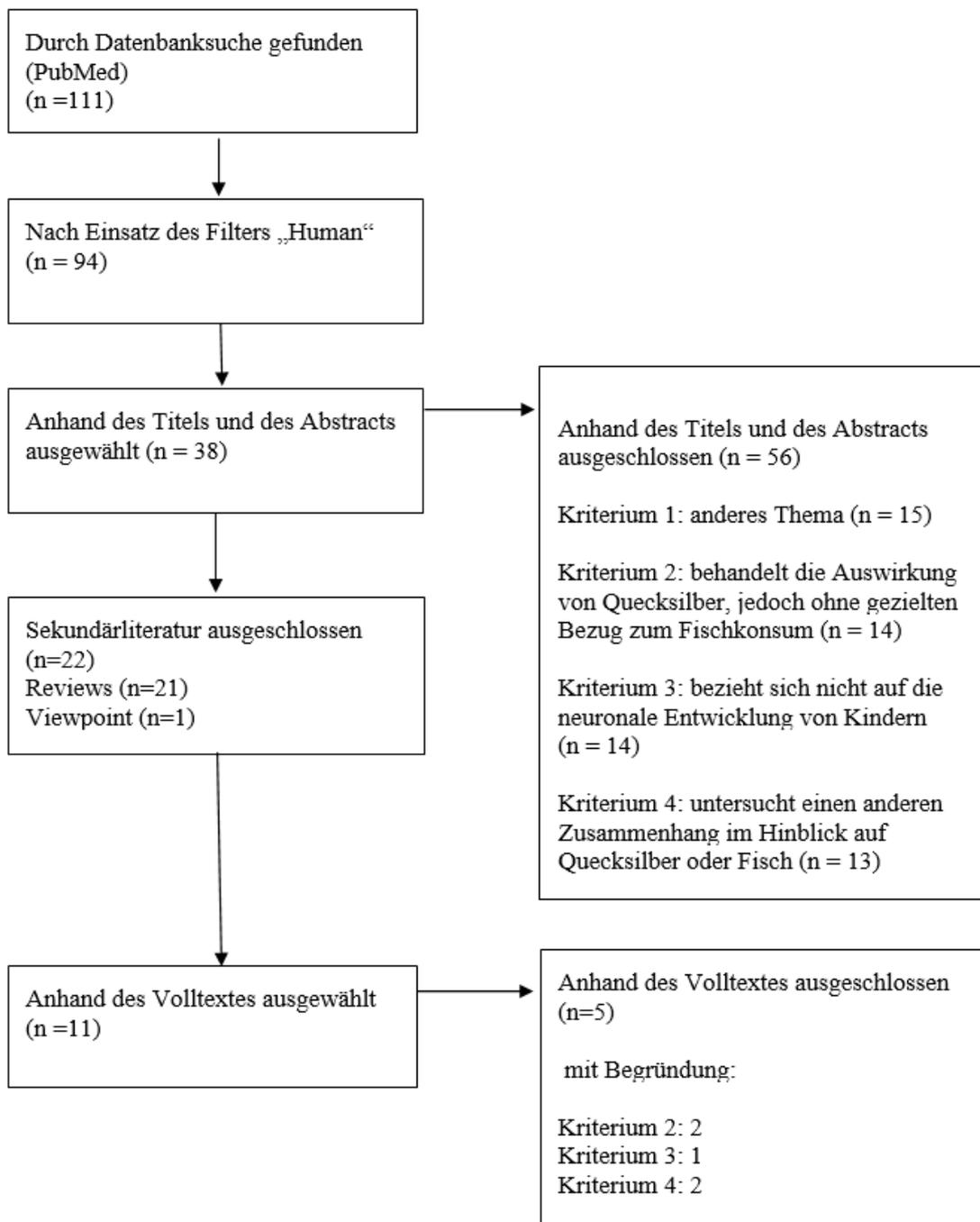


Abbildung 3: Flussdiagramm Studienselektion

Eigene Darstellung

6 Ergebnisse

6.1 Überblick der einbezogenen Studien

Die Studienselektion ergab eine Auswahl von elf Studien von denen letztendlich acht Studien ausgewählt wurden, die in diesem Kapitel dargestellt und zur Beantwortung der Forschungsfrage herangezogen werden. Eine Studie wurde ausgeschlossen, da die Probanden dieser Studie in einem Zinnbergbau-Gebiet wohnen und die Studie somit nicht auf die allgemeine Bevölkerung, aufgrund der verfälschten Quecksilberexposition, angewendet werden kann (Marques et al., 2012). Außerdem beinhalteten drei Studien die gleiche Probandenkohorte – zu unterschiedlichen Zeitpunkten - , sodass zwei dieser Studien ausgegrenzt wurden (Myers et al., 1995; Strain et al., 2015) und diejenige Studie, die für die Beantwortung der Forschungsfrage am geeignetsten ist, mit dieser Kohorte eingeschlossen wurde (Davidson et al., 2011). *Tabelle 6* stellt die acht relevanten Studienergebnisse übersichtlich dar. In sieben der acht Studien wurde die vorgeburtliche Quecksilberbelastung in Verbindung mit dem mütterlichen Fischkonsum und dessen Auswirkungen auf die (neuronalen) Entwicklung ihrer Nachkommen untersucht. Eine Studie hingegen erforschte die Auswirkung von Fischkonsum und der Quecksilberexposition im Kindesalter auf Lern- und Verhaltensstörungen. Wichtig an dieser Stelle ist jedoch zu erwähnen, dass diese Probanden aus einer Kohorte stammen, bei der der Fischkonsum sowie die Quecksilberbelastung der schwangeren Mütter vor der Geburt gemessen wurden. Diese Daten der vorgeburtlichen (Carwile et al., 2016) Quecksilberbelastung durch den Fischkonsum der Mütter, wurden in dieser Studie mitberücksichtigt.

Darstellung der einbezogenen Studien

Ziel	Methode	Parameter	Vergleich	Ergebnisse
(Carwile et al., 2016)				
<p>Untersuchung von Zusammenhängen des Fischkonsums im Kindesalter mit Lern- und Verhaltensstörungen.</p>	<p>retrospektive Kohortenstudie</p> <p>Fragebogen zum Fischkonsum in der Kindheit und zu Lern- und Verhaltensproblemen</p> <p>Keine direkte Messung der Quecksilberwerte</p> <p>Probanden: Alter: 7- 12 Jahre (Alter während der Befragung 23–41 Jahre)</p> <p>N = 1179</p>	<p>ADS/ ADHS (ob es im Kindesalter eine Diagnose gab bzw. ob Medikamente eingenommen wurden)</p> <p>Inanspruchnahme von Nachhilfe zum Lesen und/oder Mathematik im Kindesalter</p> <p>Zuordnung in eine Sonderklasse (aufgrund von akademischen- oder Verhaltensproblemen)</p> <p>Erhielten einen individualisierten Bildungsplan</p> <p>Wiederholung einer Schulstufe</p> <p>Besuch einer Sommerschule (aufgrund von akademischen Problemen)</p> <p>Angabe des höchsten Bildungsabschlusses der Probanden</p>	<p><u>1. Häufigkeit des Fischkonsums</u></p> <p>Gruppe A: kein Konsum</p> <p>Gruppe B: einmal im Monat oder weniger</p> <p>Gruppe C: ein paar Mal im Monat</p> <p>Gruppe D: einmal in der Woche</p> <p>Gruppe E: mehr als einmal in der Woche</p> <p><u>2. Häufigkeit des Verzehr von quecksilberreichem Fisch</u></p> <p>Gruppe A: kein Konsum</p> <p>Gruppe B: Verzehr von Fisch ohne ↑ Hg</p> <p>Gruppe C: Verzehr von Fisch gelegentlich mit ↑ Hg</p> <p>Gruppe D: Verzehr von Fisch häufig mit ↑ Hg</p> <p>*↑ hohe Exposition</p>	<p>Es gab keinen bedeutenden Zusammenhang zwischen dem Fischkonsum und der Wiederholung einer Schulstufe, Nachhilfeunterricht, dem Besuch einer Sommerschule, einer Einstufung in eine Sonderklasse oder einem niedrigen Bildungsstand.</p> <p>Teilnehmer, die mehrmals in der Woche Fisch aßen, hatten jedoch eine erhöhte Quote von ADS/ADHS im Vergleich zu Teilnehmern, die keinen Fisch aßen.</p>
(Davidson et al., 2011)				
<p>Die Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen einer vorgeburtlichen MeHg-Exposition und den Entwicklungsergebnissen der Nachkommen.</p> <p>Es wurden an 27 Endpunkten ein Zusammenhang zwischen vorgeburtlicher MeHg-Exposition und der Leistung der Probanden im</p>	<p>Kohortenstudie</p> <p>Probanden: Alter: 17 Jahre (retrospektive Befragung)</p> <p>N = 462</p> <p>Mütter aßen schätzungsweise während der Schwangerschaft mindestens 8 Mal Fisch in der Woche</p> <p>Keine Angaben</p>	<p>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</p> <p>California Verbal Learning Test (CVLT)</p> <p>Woodcock-Johnson (W-JII) -Test</p> <p>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)</p> <p>problematisches Verhalten (wurde in Form eines Fragebogens erfragt und ausgewertet. Außerdem wurden die</p>	<p>Keine Einteilung in unterschiedliche Gruppen (es wurde ein Biomonitoring zur Ermittlung der Hg-Belastung sowohl im pränatalen Stadium als auch im aktuellen Alter durchgeführt)</p>	<p>Die durchschnittliche Hg-Exposition lag bei 6.9 ppm.</p> <p>Es gab keine Assoziation zwischen vorgeburtlichem MeHg und 21 Endpunkten. Ein Anstieg des vorgeburtlichen MeHg war an vier Endpunkten mit besseren Ergebnissen verbunden.</p>

Alter von 17 Jahren untersucht.	zur Art der Messung von Hg	Schulunterlagen geprüft)		
(Golding et al., 2016a)				
Die Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen der vorgeburtlichen Quecksilberbelastung durch den Fischkonsum der Mutter und dem Verhalten der Nachkommen.	Längsschnittstudie Probanden: Ausfüllen des Fragebogens zwischen dem 4., 16. und 17. Lebensjahr N = 1599 Quecksilberwerte der Föten stimmten mit dem Fischkonsum der Mutter überein (Fischkonsum erhoben durch Fragebogen); (Quecksilbermonitoring durch Blutproben)	Fragebogen zum Verhalten der Kinder (Ausgefüllt von Mutter und LehrerIn): Soziales Verhalten Hyperaktivität Verhalten Emotionalität Peer-Probleme	Gruppe A: Kein Fischkonsum der Mutter Gruppe B: 1/2 Mal die Woche Gruppe C: 1-3 Mal pro Woche Gruppe D: 4+ Mal die Woche	Es gab keine nachweisbaren Unterschiede in den Beziehungen zwischen der vorgeburtlichen Quecksilberexposition und dem Verhalten der Nachkommen von Frauen, die in der Schwangerschaft Fisch aßen.
(Golding et al., 2016b)				
Diese Studie untersuchte, ob der Quecksilberspiegel im vorgeburtlichen Blut von Müttern mit einer nachteiligen Entwicklung der Nachkommen im Vorschulalter verbunden ist.	Längsschnittstudie Probanden: Erhebung der Daten im 6., 18., 30. und 42 Monat N = 2875	Von den Müttern ausgefüllte Bewertungsbögen zu: Feinmotorik Grobmotorik soziale Fähigkeiten Kommunikationsfähigkeiten	Gruppe A: Mutter aß Fisch Gruppe B: Mutter aß kein Fisch	Es wurden keine Hinweise auf nachteilige Zusammenhänge zwischen Quecksilber im vorgeburtlichen Blut von Müttern und der Entwicklung von Kindern im Alter zwischen 6 und 42 Monaten gefunden. Die signifikantesten Assoziationen, die anwesend waren, gingen alle in die vorteilhafte Richtung.
(Leino et al., 2013)				
Es wurde ein Modell erstellt, um eine quantitative Nutzen-Risiko-Bewertung der gesamten IQ-Auswirkungen des mütterlichen Fischkonsums auf ihre Kinder durchzuführen.	Quantitativ Hochrechnung N = 3827	Messung von IQ-Punkten	Schwangere Frauen mit zwei verschiedenen Szenarien: Gruppe 1: Verzehr von magerem Fisch Gruppe 2: Verzehr von Fettfisch + Gruppe A: regelmäßiger Fischverzehr	Laut der Studie konsumieren schwangere Frauen in Finnland im Durchschnitt ungefähr einmal pro Woche Fisch. Gemäß dieses Modells liegen die MeHg-Expositionen von Fischen bei Müttern in Finnland pro Tag in der Regel zwischen 0,03 und 0,06 µg pro kg Körpergewicht.

			<p>Gruppe B: extremer Fischverzehr</p> <p>Der aktuelle Fischkonsum schwangerer Frauen in Finnland dient als Referenzszenario und gibt auch eine quantitative Schätzung der Fischaufnahme schwangerer Frauen.</p>	<p>Die Netto-IQ-Effekte des Fischkonsums in Finnland war nahezu Null, aber der Verzehr von fettem Fisch führte zu einem geringen positiven Netto-IQ-Effekt und der Konsum von magerem Fisch übte einen geringen negativen Netto-IQ-Effekt aus.</p>
(Oken et al., 2005)				
<p>Untersuchte, ob der Verzehr Fisch während der Schwangerschaft die Entwicklung des fetalen Gehirns beeinträchtigt oder fördert.</p>	<p>Prospektive Kohortenstudie</p> <p>Probanden: N = 135 Mutter-Kind-Paare</p> <p>Durchführung des Tests mit 6 Monaten</p> <p>Eine höhere mütterliche Fischaufnahme war mit einem höheren Quecksilbergehalt verbunden</p> <p>Fragebogen bezifferte die durchschnittliche Konsumhäufigkeit von Fisch</p>	<p>Testen der kognitiven Fähigkeiten:</p> <p>Testen des visuellen Erkennungsgedächtnisses (VRM)</p>	<p>Wöchentlicher Fischkonsum</p> <p>Gruppe A: Weniger als zwei Portionen</p> <p>Gruppe B: Mehr als zwei Portionen</p>	<p>Während des zweiten Trimesters verzehrten die Mütter durchschnittlich 1-2 Fischportionen pro Woche. Die mittlere Haarquecksilberbelastung der Mutter betrug 0,55 ppm, wobei 10 % der Proben einen Wert von > 1,2 ppm aufwiesen.</p> <p>Eine höhere Fischaufnahme war mit einer höheren Kognition des Kindes verbunden.</p> <p>*ppm = Parts per Million (10⁻⁶)</p>
(Tatsuta et al., 2017)				
<p>Die Studie untersuchte anhand von Mutter-Kind-Paaren die Risiken und den Nutzen des Fischverzehr während der Schwangerschaft. Insbesondere die Auswirkungen vorgeburtlicher Expositionen gegenüber Methylquecksilber auf die kindliche Neuroentwicklung.</p>	<p>Kohortenstudie</p> <p>Probanden: Kinder im Alter von 18 Monaten</p> <p>N = 566 Mutter-Kind-Paare</p> <p>Die Aufnahme von Fisch bei den Müttern während der Schwangerschaft wurde mittels eines Lebensmittelfrequenz-Fragebogens (FFQ) beurteilt</p> <p>Methylquecksilberaufnahme wurde aus dem</p>	<p>BSID-II und KSPD</p> <p>Das BSID-II ist in zwei Hauptbereiche unterteilt, die mentale und die psychomotorische Skala</p> <p>Die KSPD, ein standardisiertes Entwicklungsbewertungsinstrument für japanische Kinder</p>	<p>Individuelle Berücksichtigung des Methylquecksilbergehalts und der Art des Fisches.</p>	<p>Eine intrauterine Methylquecksilberexposition durch mütterlichen Fischkonsum (schon in geringen Mengen) korrelierte negativ mit der psychomotorischen Entwicklung – insbesondere Feinmotorik – der Kinder. Jungen schienen anfälliger für die Exposition zu sein als Mädchen.</p>

	Fischverzehr geschätzt			
(Zeilmaker et al., 2013)				
Diese Studie erstellte ein mathematisches Modell, welches das Ziel verfolgt eine quantitative Risiko-Vorteil Analyse von Fischkonsum während der Schwangerschaft auf den IQ-Wert von Nachkommen zu erstellen.	Risiko-Nutzen Analyse	IQ-Score	Risiko-Nutzen Analyse für 33 Fischarten und einem täglichen Konsum von 100g des der jeweiligen Art. Berücksichtigung von DHA und MeHg-Werten im jeweiligen Fisch. Für das Modell wurde ein Durchschnittsgewicht von 60 kg für die schwangeren Frauen festgelegt.	Anhand des MeHg- und DHA-Gehalts von 33 Fischarten wurde der Nettoeffekt dieser Verbindungen auf den IQ-Score quantifiziert. Bei den meisten Fischarten übertraf die nachteilige Wirkung von MeHg auf den IQ-Wert die vorteilhafte Wirkung von DHA. Bei langlebigen Raubfischen wurde ein negativer Effekt von bis zu 10 Punkten auf den IQ-Score festgestellt.

Table 6: Tabellarische Übersicht der Studienergebnisse

Eigene Darstellung

6.2 Ergebnisse der Studien

Nachfolgend werden die einbezogenen und relevanten Studien (siehe *Tabelle* in *Kapitel 5.3*) nacheinander zusammengefasst und ihre wesentlichen Ergebnisse vorgestellt:

Carwile et al., 2016

Bei der Studie von Carwile aus dem Jahre 2016 handelt es sich um eine retrospektive-Kohortenstudie. Diese befasst sich mit der Auswirkung des Fischkonsums, der damit einhergehenden Quecksilberbelastung im Kindesalter und untersucht in diesem Kontext, ob dies mit einer Lern- oder Verhaltensstörung in Verbindung steht. Dabei wurden 1179 Probanden aus Massachusetts retrospektiv im Alter von 23 bis 41 Jahren nach ihrem Fischkonsum sowie ihre potentiellen Lern- und Verhaltensprobleme in der Kindheit im Alter von sieben bis zwölf Jahren mittels eines Fragebogens befragt (Carwile et al., 2016). Dabei wurde die Häufigkeit des Fischkonsums erfragt (kein Konsum; einmal im Monat oder weniger; ein paar Mal im Monat; einmal in der Woche; mehr als einmal die Woche). Zusätzlich erfolgte eine Einteilung für die Häufigkeit des Verzehrs von quecksilberreichem Fisch (Kein Verzehr; Fisch mit geringer Hg-Belastung; gelegentlicher Verzehr von Fisch mit hoher Hg-Belastung; häufiger Verzehr von Fisch mit hoher Hg-Belastung). Zu den Fischen mit hohem Hg-Gehalt zählten frischer Thunfisch, Schwertfisch, Blaufisch und Hai. Somit wurde jedem Teilnehmer (a) eine Gesamtfrequenz des Fischkonsums zugewiesen; (b) eine Vielzahl von Fischen, die typischerweise verzehrt werden; und (c) Häufigkeit des Verzehrs von Fisch mit hohem Quecksilbergehalt. Ein Biomonitoring hinsichtlich der Quecksilberbelastung wurde lediglich an den Fischen durchgeführt, nicht aber an den Probanden selbst. Im Rahmen des Lern- und Verhaltens-Assessment wurde danach gefragt, ob jemals eine Diagnose für Aufmerksamkeitsdefizitstörung (ADS)/ Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) festgestellt wurde oder ob Medikamente gegen ADS/ ADHS eingenommen wurden. Auch wurde danach gefragt, ob die Teilnehmer der Studie jemals Nachhilfe für das Lesen oder Mathematik erhalten haben. Weiterhin wurde ermittelt, ob jemals eine Versetzung in eine Sonderklasse vor dem Hintergrund von akademischen Problemen oder Verhaltensstörungen erfolgen musste, eine Sonderschule aufgrund akademischer Probleme besucht wurde oder eine Klassenstufe wiederholt werden musste. Schließlich gaben die Probanden an, welcher ihr höchster Bildungsabschluss ist.

Diese Studie ergab, dass der Fischkonsum mit dem Großteil der gemessenen Parameter für Lern- und Verhaltensstörung in keinem Zusammenhang stand. Jedoch tendierten die

Teilnehmer, welche mehrmals die Woche hohen Hg-belasteten Fisch aßen, eher zu ADS/ADHS im Vergleich zu den anderen Teilnehmern der Studie (Carwile et al., 2016).

Die Studien, welche nun folgen, wurden jeweils an Mutter-Kind Paaren durchgeführt. Der Fischkonsum der Mütter wurde während der Gestation betrachtet sowie die Quecksilberexposition der Mütter und/oder der Kinder wurden bestimmt, um im Anschluss einen möglichen Zusammenhang der neuronalen Entwicklung der Nachkommen zu prüfen.

Davidson et al., 2011

Bei der Studie von Davidson et al. aus dem Jahre 2011 handelt es sich um eine Kohortenstudie, die auf den Seychellen durchgeführt wurde. Insgesamt liegen vollständige Datensätze für 462 Probanden vor, die im Alter von 15-18 Jahren an dieser Studie teilnahmen. Der Fischkonsum wurde nicht detailliert ermittelt. Jedoch ist bekannt, dass die Einwohner auf den Seychellen weit mehr Fisch verzehren als beispielsweise die Bevölkerung in den USA. Im Schnitt aßen die Mütter während der Gestation acht Mal Fisch in der Woche. Sowohl die postnatale als auch die aktuelle Hg-Exposition (zum Zeitpunkt der Studie) wurden mittels eines Biomonitorings der Kopfhaut gemessen. Eine Einteilung in Gruppen wurde nicht explizit erwähnt. Die MeHg-Werte wurden einzeln in Bezug auf die Leistung der Probanden ins Verhältnis gesetzt. Das Biomonitoring maß einen Hg-Gehalt im Bereich von 0,54 - 23 ppm. Die Testbatterie umfasste einerseits neurobiologische Entwicklungsendpunkte, die in dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST), den California Verbal Learning Test (CVLT), den Woodcock-Johnson-Leistungstest (WJ-II), Untertests des Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) untersucht wurden und andererseits Messungen von problematischen Verhaltensweisen. Insgesamt wurden 27 Endpunkte untersucht.

Diese Studie konnte nahezu keine Assoziation zwischen vorgeburtlichem MeHg-Wert und der Majorität der Endpunkte erkennen. Ein erhöhter vorgeburtlicher MeHg-Status war an vier Endpunkten mit besseren Ergebnissen verbunden (WJ-II-Test: Kurztextleseverständnis, Buchstabe-Wort Identifizierung, Rechnen, Problemlösefähigkeit). Lediglich eine nachteilige Assoziation konnte mit einer erhöhten vorgeburtlichen MeHg-Belastung in Verbindung gebracht werden. Dieser Eckpunkt fällt unter die Kategorie „problematisches Verhalten“ und stellte dar, dass eine höhere vorgeburtlicher MeHg-Exposition mit der Häufigkeit an Besuchen bei dem Direktor in der Schule korrelierte (Davidson et al., 2011).

Golding et al., 2016a

Im Rahmen der Studie „Prenatal mercury exposure and offspring behaviour in childhood and adolescence“ wurden Umfragen in Form von Fragebögen zu 1599 Probanden in Bezug auf das Verhalten der Kinder zu sieben Zeitpunkten zwischen dem von vierten, 16. und 17. sowie 42. Monat erhoben. Die Längsschnittstudie wurde in Avon, Großbritannien durchgeführt und 2016 veröffentlicht. Die Daten für den Fischkonsum der Mutter, sowie des Quecksilbers wurden prospektiv während der ersten Hälfte der Gestation erhoben. Über Blutproben konnten die Quecksilberwerte der Föten nachgewiesen werden. Die Quecksilberwerte der Föten stimmten mit dem Fischkonsum der Mutter überein. Der Fischkonsum der Mütter gliederte sich in: Kein Fischkonsum während der Schwangerschaft; ein halbes Mal pro Woche; ein bis drei Mal pro Woche und mehr als 4 Mal pro Woche. Zu den Fragebögen des Verhaltens lässt sich sagen, dass nach Eckpunkten wie dem sozialen Verhalten, der Hyperaktivität, der Emotionalität und zu Peer-Problemen ermittelt wurde. Es gab keine nachweisbaren Unterschiede in den Beziehungen zwischen vorgeburtlichem Quecksilber und dem Verhalten der Nachkommen bei Kindern von Frauen, die in der Schwangerschaft Fisch aßen.

Golding et al., 2016b

Die Studie “Associations between prenatal mercury exposure and early child development in the ALSPAC study” aus dem Jahr 2016 wurden 3264 Probanden rekrutiert, um festzustellen, ob der Gesamtquecksilbergehalt im Blut schwangerer Frauen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft mit der Entwicklung der Nachkommen im Alter von 6, 18, 30 und 42 Monaten zusammenhängt. Dabei wurden Gruppen mit Müttern, die Fisch aßen mit denen, die keinen Fisch aßen verglichen. Im Rahmen der Testung der neuronalen kindlichen Entwicklung wurden soziale Fähigkeiten, Feinmotorik, Sprach- und Kommunikationsindikatoren und grobmotorische Fähigkeiten untersucht. Die Mütter beantworteten Fragen, in dem sie selbst eingeschätzte Skalen für die einzelnen Entwicklungstypen der Kinder meldeten. Die Untersuchungen zu den angegebenen Zeitpunkten erfolgten jeweils in zwei Schritten. Zunächst wurden die Quecksilberwerte der Mütter betrachtet und mit den Entwicklungsparametern verglichen. Danach wurde der Fischkonsum (Mutter aß Fisch/aß keinen Fisch) betrachtet und ebenfalls mit den Entwicklungswerten der Nachkommen verglichen. Schlussendlich wurden für 2875 Kinder die Ergebnisse ausgewertet.

Bei dem Vergleich der Quecksilberwerte mit den Gesamtentwicklungseckpunkten, stellte sich bei drei der vier Altersstufen eine positive Korrelation mit den Quecksilberwerten im

Blut der Mutter während der Gestation heraus. Das heißt, je höher der Quecksilbergehalt der Mütter war, desto besser war das Ergebnis der Entwicklungsskalen. Als die Kinder danach aufgeteilt wurden, ob ihre Mütter während der Schwangerschaft Fisch gegessen hatten oder nicht, waren drei Viertel der Verbände erneut positiv. In *Abbildung 4* ist die Signifikanz der Ergebnisse für die vier unterschiedlichen Altersstufen zu entnehmen. Zu erkennen ist, dass die Nachkommen bei denen die Mütter, die während der Gestation Fisch aßen, positive Ergebnisse bei den sozialen Fähigkeiten im 6. sowie im 42. Monat und bei feinmotorischen Fähigkeiten im 18. Monat erzielten. Eine negative Signifikanz ist an jeder Stelle auszuschließen.

Developmental level	All children	Mothers ate fish prenatally	Mothers did not eat fish
Social skills			
- 6 m	+++	+++	0
- 18 m	+	0	0
- 30 m	0	0	0
- 42 m	+++	++	0
Fine motor			
- 6 m	+	0	+
- 18 m	++	+	++
- 30 m	0	0	0
- 42 m	+	0	0
Communication			
- 6 m	+	0	0
- 18 m	+	0	0
Gross motor			
- 6 m	0	0	0
- 18 m	0	0	0
- 30 m	0	0	0
- 42 m	0	0	+++

Abbildung 4: Die Signifikanz der Ergebnisse nach Altersstufen

Quelle: Golding et al., 2016b).

* + steht für eine positive Assoziation; 0 = für keine; eine negative Signifikanz existiert nicht

Es wurden keine Hinweise auf nachteilige Zusammenhänge zwischen Quecksilber im vorgeburtlichen Blut von Müttern und der Entwicklung von Kindern im Alter zwischen 6 und 42 Monaten gefunden. Die signifikanten Assoziationen, die anwesend waren, gingen alle in die vorteilhafte Richtung.

Leino et al., 2013

Im Jahre 2013 erstellte Leino et al., 2013 ein Modell, welches eine quantitative Nutzen-Risiko-Bewertung des mütterlichen Fischkonsums auf den IQ der Nachkommen untersuchte. Innerhalb dieser Arbeit wurden Ergebnisse für 2827 Probanden vorgestellt. Unterschieden wurde zum einen nach Fischkonsumszenarien, die wie folgt aussahen: (1) Fischkonsum schwangerer Frauen in Finnland (2) Magerfischkonsum schwangerer Frauen in Finnland und (3) Fettfischkonsum schwangerer Frauen in Finnland. Die quantitative Einteilung des Fischkonsums gliederte sich in (a) regelmäßiger Fischverzehr, (b) und extremer

Fischverzehr. Die Daten des Fischkonsums basierten auf einer Rückfragebogen, den die finnischen Mütter ausgefüllt haben. In dieser Studie wurde die MeHg-Exposition über die Quecksilberwerte der Fische herangezogen. Die Werte dafür stammten aus der finnischen Behörde für Lebensmittelsicherheit. Zudem wurden DHA-Werte der Fische für dieses Modell in die Kalkulation mit aufgenommen. Gemäß dem Modell liegen die MeHg-Expositionen von Fischen bei Müttern in Finnland in der Regel zwischen 0,03 und 0,06 µg pro kg Körpergewicht am Tag und damit deutlich unter der Referenzdosis. Das Szenario für den Verzehr von Fettfisch wirkt sich geringfügig positiv auf den IQ des Kindes aus, während das Szenario für den Verzehr von Magerfisch einen geringfügigen negativen Einfluss auf den IQ hat. Das nachfolgende Diagramm veranschaulicht die Netto-IQ-Auswirkung verschiedener Fische dar. Die steigende gepunktete Linie zeigt den Effekt null an, während auf der x-Achse die Sorten zu finden sind, die einen positiven Effekt auf den IQ ausüben und auf der Y-Achse jene, die einen nachteiligen Effekt bewirken. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass größere Fische wie Tunfisch und Hecht negative Auswirkungen auf den IQ haben, während Fische wie der atlantische- und Ostseelachs einen positiven Effekt haben.

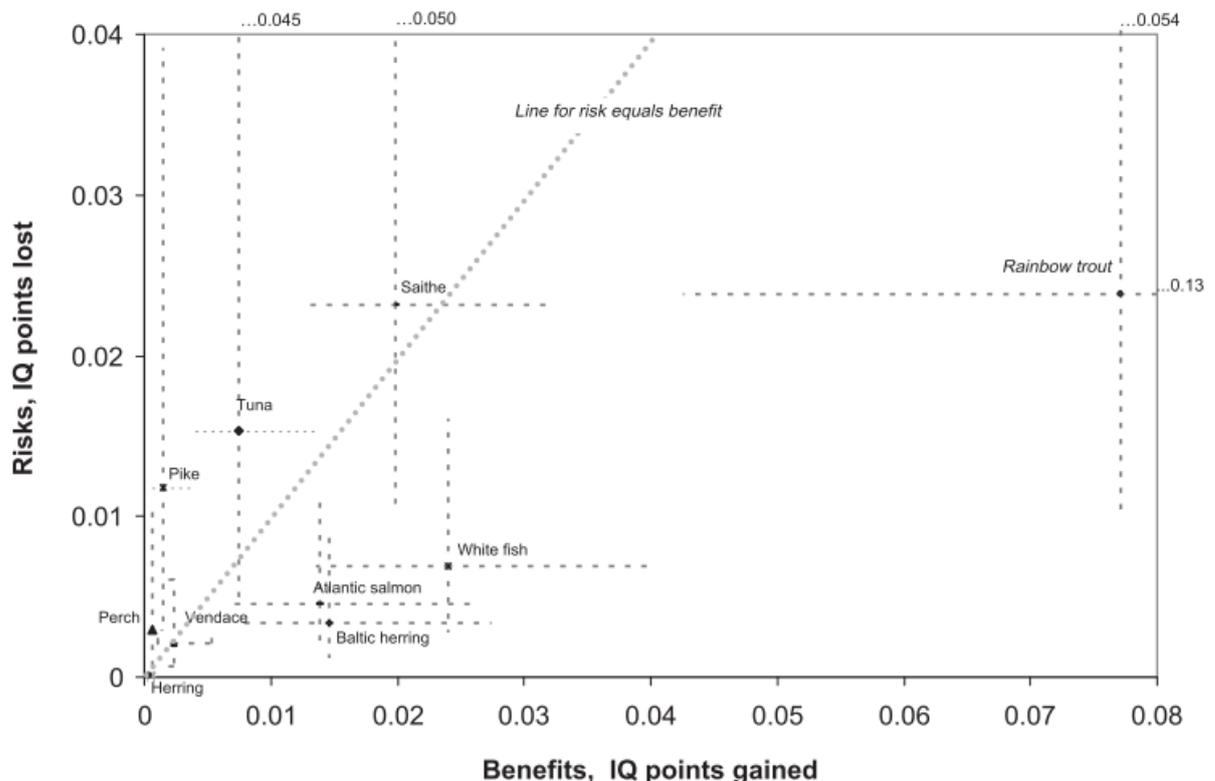


Abbildung 5: Vergleich der Netto-IQ-Auswirkungen zwischen den Fischarten

Quelle: Leino et al., 2013

Oken et al., 2005

Die prospektive Kohortenstudie von Oken et al. von 2005 rekrutierte 135 Mutter-Kind-Paare. Um den Fischkonsum zu ermitteln, füllten die Mütter in der 22 bis 23. Schwangerschaftswoche einen quantitativen Fragebogen zum Lebensmittelkonsum aus. Neben der Häufigkeit des wöchentlichen Fischkonsums – (1) weniger als zwei Portion und (2) mehr als zwei Portionen – wurde nach der Art des Fisches, welcher verzehrt wurde, gefragt. Dabei wurde zwischen (a) Thunfischkonserven, (b) dunklem Fleischfisch wie z. B. Makrele, Lachs, Sardine, Blaufisch, Schwertfisch und (c) andere Fische wie z. B. Kabeljau, Schellfisch, Heilbutt unterschieden. Die MeHg-Belastung der Mutter wurde mittels Haarproben ausfindig gemacht und stimmte mit dem Fischkonsum überein. Die kognitiven Fähigkeiten des Kindes wurden im Alter von sechs Monaten mit Hilfe eines Tests zum visuellen Erkennungsgedächtnisses (VRM) getestet. Während des zweiten Trimesters verzehrten die Mütter durchschnittlich ein bis zwei Fischportionen pro Woche. Das mittlere Haarquecksilber der Mutter betrug 0,55 ppm, wobei 10 % der Proben einen Wert von über 1,2 ppm maßen.

Insgesamt wurde festgestellt, dass eine höhere Fischaufnahme und somit auch eine höhere MeHg-Exposition mit einer höheren Kognition der Kinder verbunden war (Oken et al., 2005).

Tatsutra et al., 2017

Tatsuta et al. werteten im Jahr 2017 die Ergebnisse einer Kohorte von 566 untersuchten Mutter-Kind-Paaren aus Japan. Auch im Rahmen dieser Studie wurde der Fischkonsum mit Hilfe eines Food-Frequenz-Fragebogens ermittelt. Unter Berücksichtigung des Methylquecksilbergehalts und der Art des Fisches, wurde nach (1) große Raubfische (z. B. Thunfisch, Schwertfisch und Marlin) und (2) andere Fische (wie Bonito, Wal, Lachs, Aal, Gelbschwanz, silberblauer Fisch, Weißfleischfisch, anderer Fisch, Tintenfisch, Thunfischkonserven und Fischwurst) unterschieden. Die MeHg-Aufnahme wurde anhand des Fischverbrauchs geschätzt. Es wurden aber auch Blutproben der Mütter einen Tag nach der Geburt und Haarproben nach dem vierten Tag der Geburt sowie Nabelschnurblut der Nachkommen entnommen. Die Neuroentwicklung der Nachkommen wurde im Alter von 18 Monaten untersucht. Als Bewertungsinstrument wurden the Bayley Scales of Infant Development second edition (BSID-II), welches in eine mentale und die psychomotorische Skala unterteilt wird und dem Kyoto Scale of Psychological Development (KSPD), bei dem die Bereiche kognitiv-adaptiv (C-A), sprachsozial (L-S) und haltungsmotorisch (P-M)

abgedeckt werden, herangezogen. Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine intrauterine Methylquecksilberexposition durch mütterlichen Fischkonsum (schon in geringen Mengen) negativ mit der psychomotorischen Entwicklung – insbesondere der Feinmotorik – der Kinder korrelierte, wobei Jungen anfälliger für die Exposition als Mädchen zu sein schienen.

Zeilmaker et al., 2013

Bei der Studie von Zeilmaker et al. von 2013 handelt es sich um ein mathematisch-statistisches Modell, welches das Ziel verfolgt eine quantitative Risiko-Vorteil-Analyse von Fischkonsum während der Schwangerschaft auf den IQ-Wert von Nachkommen zu erstellen. Unter Berücksichtigung des MeHg- und DHA-Gehalts von 33 Fischarten wurde im Rahmen dieser Analyse der Nettoeffekt dieser Verbindungen auf den IQ-Score ermittelt. Es wurde für jede Fischart eine Einnahme von 100 g täglich während der Gestation und davor berücksichtigt, um im Anschluss den Nettoeffekt von MeHg- und DHA-Exposition auf die neuronale Entwicklung und die daraus resultierenden IQ-Werte des geborenen Kindes zu bestimmen. Für diese Arbeit wurden Fischarten herangezogen, welche auf dem belgischen Markt angeboten werden. Bei der Umrechnung der absoluten Aufnahme von MeHg und DHA in die Aufnahme pro kg Körpergewicht wurde ein Gewicht der Mütter von 60 kg angenommen. Bei den meisten Fischarten überstieg die nachteilige Wirkung von MeHg auf den IQ-Wert die positive Wirkung von DHA. Bei langlebigen Raubfischen war ein negativer Effekt von bis zu zehn Punkten auf den IQ-Score zu verzeichnen.

7 Diskussion

Die acht vorgestellten Studien lassen sich in zwei Kategorien einteilen. Zum einen handelt es sich bei sechs der acht Studien um Kohorten- oder Längsschnittstudien, welche die Untersuchungen an Probanden zu bestimmten Zeitpunkten durchführten. Zum anderen handelte es sich bei zwei der acht Studien um quantitative Risiko-Nutzen-Analysen, die Prognosen für einen definierten Fischkonsum von Müttern und die Auswirkungen auf den IQ von Kindern erstellten. Angesichts dieser Einteilung erfolgt die Diskussion in zwei Abschnitten. Im ersten Abschnitt werden die Kohorten- und Längsschnittstudien und im zweiten Abschnitt die mathematischen Modelle kritisch beleuchtet.

Kohorten- oder Längsschnittstudien

Vier der sechs der Kohorten- und Längsschnittstudien kommen zu dem Resultat, dass eine vorgeburtliche Quecksilberexposition durch Fischkonsum oder eine postnatale Quecksilberexposition durch Fischkonsum mit keiner degenerativen neuronalen Entwicklung der Kinder in Verbindung steht. Drei der Studien konnten sogar in einigen Endpunkten bei einer höheren Hg-Exposition bzw. bei einem steigenden Fischverzehr bessere Ergebnisse hinsichtlich der Entwicklung bzw. Kognition der Kinder verzeichnen. Die Studie von Carwile et al. hat überwiegend keinen bedeutenden Zusammenhang zwischen einer postnatalen Quecksilberexposition durch Fischkonsum und der Entwicklung der Kinder ermittelt. Nur in Bezug auf ADS/ADHS konnte bei den Kindern, welche mehrmals die Woche Fisch aßen, eine erhöhte Korrelation mit diesen Endpunkten festgestellt werden. Lediglich eine Studie konnte eine steigende Quecksilberexposition durch den Fischkonsum der Mütter mit einem nachteiligen Effekt der nachgeburtlichen neuronalen Entwicklung der Nachkommen in Verbindung bringen (Tatsuta et al., 2017). Diese Studien weisen somit größtenteils auf keine degenerative neuronale Entwicklung von Kindern über eine Quecksilberexposition durch Fischkonsum hin. Jedoch müssen die Studien im nächsten Schritt einer kritischen Beurteilung unterzogen werden.

Eine besondere Stärke der vorliegenden Studien ist die hohe Anzahl an Studienteilnehmern, welche die statistische Aussagekraft der Studien verstärken kann. So reichen die Zahlen der Stichprobengröße von 135 bis 2875 Probanden, für die vollständig ausgewertete Studienergebnisse vorliegen. Eine weitere Stärke ist, dass es sich bei zwei der sechs Studien um Längsschnittstudien handelt, was bedeutet, dass die Untersuchungen zu mehreren bestimmten Zeitpunkten durchgeführt wurden, wodurch die Reliabilität der Ergebnisse erhöht wurde

(Golding et al., 2016a). Des Weiteren wurden bei einem Großteil dieser Studien mögliche Störfaktoren berücksichtigt, welche die Studienergebnisse verzerren können (Confounding bias gemindert). Zu den möglichen Störfaktoren wurden Sozioökonomische Faktoren wie das Familieneinkommen, der Bildungsstand der Mütter oder die IQ-Werte der Mütter sowie den gesundheitlichen Status der Mütter, ob es z. B. Vorerkrankungen gab, gezählt. Ferner wurde der Alkoholkonsum der Mütter berücksichtigt und ob diese rauchten oder andere Drogen konsumierten (Oken et al., 2005). Zu den Stärken gehören außerdem, dass der ermittelte Fischkonsum und die gemessenen Quecksilberwerte bei einigen Studien gut übereinstimmten. D.h. bei einem steigenden Fischkonsum, erhöhte sich auch der gemessene Quecksilberwert – dies konnte z. B. bei der Studie von Oken et al. festgestellt werden. Bei anderen Studien jedoch fehlten entweder Angaben zum genauen Fischverzehr oder die Quecksilberbelastung wurde lediglich anhand der verzehrten Fische geschätzt, was zu fehlerhaften Werten führen kann. Dies eröffnet den Übergang für die Limitationen der Studien: Grundsätzlich ist es bei der hier untersuchten Fragestellung aus ethischen Gründen gar nicht möglich eine randomisierte-kontrollierte klinische Studie an Menschen durchzuführen, da diese Frage eine potentielle gesundheitliche Einschränkung durch ein Toxin erforschen möchte. Da kontrollierte klinische Studien in der evidenzbasierten Medizin den höchsten Rang der Gütekriterien einnehmen, sind die Ergebnisse der hier einbezogenen Studien nur eingeschränkt aussagefähig. Bezüglich der Forschungsfrage ist zudem anzumerken, dass hier zwei Komponenten – Quecksilberexposition und der Fischkonsum - in Verbindung mit der neuronalen Auswirkung bei Kindern untersucht wurden, was ein größeres Verzerrungspotential mit sich bringt (Erhöhung der Gefahr von Messfehlern). Des Weiteren ist zu den Limitationen zu sagen, dass der Fischkonsum i. d. R. – wie in der Studie von Carwile et al. – durch einen Fragebogen erhoben wurde, bei denen die schwangeren Frauen retrospektiv ihren Fischkonsum während der Schwangerschaft angaben. Dies kann die Gefahr von recall bias beherbergen. Auch in der Studie von Davidson et al. wurden Kinder retrospektiv nach Ihrem Fischkonsum während der Kindheit befragt. Diese können jedoch theoretisch durch eine Quecksilberaufnahme neuronale Beeinträchtigung während ihrer Kindheit erlitten haben, was zu verfälschten Angaben führen kann und somit ein Erinnerungsbias nicht auszuschließen ist. Ebenso kann der lange Abstand zwischen Kindheit und Befragung zu verzerrten Erinnerungen führen. Außerdem sind einige der an die Probanden gestellten Fragen in der Studie von Davidson et al. als kritisch einzuordnen, da die Aussagekraft der Antworten angezweifelt werden kann. Ferner wurde bei den Studien der Mutter-Kind-Paare lediglich der

Ernährungsstatus der Mütter während der Schwangerschaft ermittelt, jedoch nicht vor- oder nach der Gestation – z. B. kann Stillen einen hohen Einfluss haben. Dies ist beispielsweise bei der Studie von Tatsuta et al. der Fall. Ähnliches gilt auch für die Ermittlung der Quecksilberexposition. Eine weitere Verzerrung der Studienergebnisse kann durch die Messung der neuronalen Entwicklungsendpunkte zu Stande gekommen sein. In einigen Studien wurde die Entwicklung der Nachkommen mittels eines Bewertungsbogens von den Müttern oder den Lehrer/innen ausgefüllt, welche keine geschulten Experten in diesem Gebiet sind. Dies kann zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Anzumerken ist zudem, dass die Quecksilberwerte in Fischen von Land zu Land bzw. von Region zu Region unterschiedlich sind und auch der Fischkonsum zwischen den Ländern variiert. Dies bedeutet, dass die Majorität der Studien nur bedingt verallgemeinert werden kann. Des Weiteren wurde Quecksilber in vielen Studien isoliert betrachtet. Andere Giftstoffe wie Blei, Arsen oder PCB, welche sich ebenfalls negativ auf die neuronale Entwicklung auswirken können, wurde i. d. R. nicht gemessen.

Quantitative Modelle

Einige genannten Limitationen aus dem obigen Abschnitt lassen sich auch auf die quantitativen Modelle von Leino et al. und Zeilmaker et al., welche beide mittels mathematischer Hochrechnungen einen Nährwert des Nettoeffekts einer MeHg-Exposition durch Fischkonsum (während und vor der Schwangerschaft) auf den IQ von Kinder ermittelten, einordnen. Zu den ebenfalls einzuordnenden Defiziten gehören beispielsweise der Aspekt, dass MeHg als Giftstoff isoliert betrachtet wurde und die variierenden Quecksilbergehalte in Fisch in den unterschiedlichen Regionen. Außerdem wurde der Fischkonsum der Mütter auch in der wissenschaftlichen Veröffentlichung von Leino et al. durch einen Fragebogen, den sie rückblickend ausfüllten, erhoben. Das Modell von Leino et al. kam in seiner Risiko-Nutzen-Analyse zu einem Ergebnis von nahezu null, wobei der Verzehr von Fettfisch einen geringen IQ-Zuwachs und der von magerem Fisch einen minimalen IQ-Rückgang abzeichnete. Eine weitere Schwäche dieser Arbeit ist, dass die MeHg-Exposition lediglich durch durchschnittlichen Gehalt von MeHg in den Fischen bestimmt wurde. Eine Stärke ist jedoch, dass die Größe der für die Berechnungen einbezogenen Probanden statistisch gesehen hoch war. Die Risiko-Vorteil-Analyse von Zielmaker et al. kam zu einem anderen Ergebnis als Leino et al. In dieser Veröffentlichung überstieg die nachteilige Wirkung von MeHg die positive Wirkung von DHA auf den IQ-Wert. Insbesondere im Hinblick auf den Raubfischverzehr. Positiv anzumerken ist hier, dass neben dem Quecksilberwert auch der DHA-Wert

berücksichtigt wurde, was eine Aussage über die positiven Nährstoffe im Fisch erlauben kann. Eine Limitation bildet auf der anderen Seite der hohe Fischkonsum von 100 g/pro Tag, welcher für die Allgemeinheit der Bevölkerung, vor allem für die westlichen Staaten, nicht repräsentativ ist. Beispielsweise liegt der durchschnittliche Fischkonsum von Frauen in Deutschland bei nur 91 g pro Woche (DGE, 2016).

Grundsätzlich muss zudem angemerkt werden – und das gilt für alle einbezogenen Studien – dass die gesamte Diät der Mütter oder Kinder hier als grundlegender Störfaktor gesehen werden muss. Trotz Berücksichtigung einiger Störfaktoren wie z.B. der sozioökonomische Status, können nicht alle potentiellen Störfaktoren, die einen Einfluss auf die neuronale Entwicklung von Kindern haben können, abgedeckt werden.

8 Fazit und Ausblick

Nach Sichtung der relevanten Studien zeichnen sich keine eindeutigen degenerativen neuronalen Entwicklungen durch eine Quecksilberbelastung durch Fischkonsum bei Kindern ab. Die Mehrheit der einbezogenen Studien konnte keine signifikanten Zusammenhänge eines Fischkonsums hinsichtlich der neuronalen Entwicklung feststellen. Einige Forschungsergebnisse dieser Untersuchungen wiesen überdies auf entwicklungsförderliche Effekte durch einen Fischverzehr hin. Dies lässt darauf schließen, dass das entwicklungsfördernde Nährstoffprofil von Fischen, welches Nährstoffe wie beispielsweise die Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA enthält, gegenüber der möglichen Quecksilberbelastung, überwiegen mag. Angesichts dieser Hinweise kann ein Fischkonsum bei Kindern, Schwangeren sowie stillenden Müttern weiterhin empfohlen werden, um aus dem Fischkonsum einen gesundheitlich förderlichen Nutzen zu ziehen. Voraussetzung für diese Fürsprache ist die Einhaltung der Verzehrsempfehlungen für Fisch, die von Gesundheitsinstituten wie dem RKI und der DGE ausgesprochen wurden. Ergänzend hierzu sollte grundsätzlich auf kleinere sowie Friedfrische (z. B. Lachs, Forelle, Makrele, Hering etc.) zurückgegriffen und auf größere und Raubfische (z. B. Thunfisch, Hai, Schwertfisch etc.) möglichst verzichtet werden, um die Belastung von Quecksilber gering zu halten und um somit das Risiko einer nachteiligen neuronalen Entwicklung zu verringern. Weiterhin kann ein höherer DHA-Gehalt in Fischen als Anhaltspunkt für eine Risikominimierung herangezogen werden.

Es bedarf weiterer Forschungen, die möglichst einen kausalen Zusammenhang zwischen Quecksilberexpositionen durch Fischkonsum und einer degenerativen neuronalen Entwicklung von Kindern untersuchen. Dies bleibt jedoch nach wie vor schwierig, da auf Grund ethischer Aspekte keine randomisierten kontrollierten klinischen Studien am Menschen durchgeführt werden können und somit lediglich eine eingeschränkte Auswahl an Studientypen für dieses Forschungsgebiet zur Verfügung steht. Außerdem gestaltet es sich als problematisch einzelne Toxine wie Quecksilber bezogen auf den Menschen isoliert zu betrachten, da weitere potentiell toxische Einflussfaktoren die neuronale Entwicklung von Kindern prägen können. Abschließend ist zusätzlich zu beachten, dass die Quecksilberwerte in Gewässern Schwankungen unterliegen und diese im Blick behalten werden müssen, da insbesondere anthropogene Hg-Emissionen in die Atmosphäre auch zukünftig variieren werden.

IV. Glossar

Apoptose	Programmierter Zelltod (Redza-Dutordoir & Averill-Bates, 2016, S. 2977)
Ataxie	Störung der Bewegungskoordination infolge von Erkrankungen zentralnervöser oder peripherer Strukturen (Reuter, 2019)
Biomethylierung	Durch Mikroorganismen durchgeführte chemische Verknüpfungen von einer oder mehreren Methylgruppen (-CH ₃) mit einigen Metallen und Halbmetallen (Thieme, 2002)
Die Bayley Scales of Infant Development	Verfahren zur Beurteilung des aktuellen kognitiven, sprachlichen und motorischen Funktionsniveaus. (Bereiche: Kognition, Sprache rezeptiv und Sprache expressiv, Feinmotorik und Grobmotorik) (Testzentrale, 2015)
Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery	Das CANTAB verfügt über Module für verschiedene neurokognitive Funktionen und Prozesse, einschließlich Psychomotorik, Denk- und Planungsvermögen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit (Robbins et al., 1994)
California Verbal Learning Test	Ermöglicht eine kurze und individuelle Beurteilung von verbalen Lernstrategien und -prozessen (Testzentrale, 2008)
Gila-Zellen	Zellen im Nervengewebe, die sich strukturell und funktionell von den Nervenzellen (Neuronen) abgrenzen (Jakel & Dimou, 2017)
KSPD	Standardisiertes Entwicklungsbewertungsinstrument für japanische Kinder. Es gibt 328 Endpunkte, die die Bereiche kognitiv-adaptiv (C-A), sprachsozial (L-S) und haltungsmotorisch (P-M) abdecken. Diese werden zu dem

	Entwicklungsquotienten (DQ) zusammengefasst (Tatsuta et al., 2017)
Myelinisierung	Im Laufe der Entwicklung von Nervenzellen auftretende Umkleidung ihrer Axone durch Membranen von Gliazellen (Spektrum der Wissenschaft, 2014a)
Neurulation	Stadium der Organogenese in Embryonen, bei dem sich die Grundstrukturen des Neuralrohrs bilden und sich später zum Zentralnervensystem entwickeln (Spektrum der Wissenschaft, 2014b)
Parästhesien	Fehlempfindungen bzw. Missempfindungen, die sich in Form von Brennen, Kribbeln, Ameisenlaufen, Nadelstichgefühl sowie pelzigem Gefühl äußern können (Gesundheitslexikon, 2019)
ROS	Sauerstoffverbindungen, die in Zellen oxidativen Stress verursachen können (Spektrum der Wissenschaft, 2014c)
Wisconsin Card Sorting Test	Neuropsychologisches Verfahren, das zur Erfassung der abstrakten Denkfähigkeit und der kognitiven Flexibilität entwickelt wurde (Spektrum der Wissenschaft, 2014h)
Woodcock-Johnson-Tests	IQ-Tests für kognitive Fähigkeiten, die von Woodcock und Johnson Ende der 1970er Jahre entwickelt wurden (IQ Test Prep, 2019)
Visuospatiale Fähigkeit	Kompetenzen, die es u. a. Menschen ermöglichen, Objekte anhand einer Vorlage oder aus dem Gedächtnis zu zeichnen, die räumlichen Proportionen zwischen verschiedenen Objekten abzuschätzen oder Stadtpläne und Straßenkarten zu lesen und zu nutzen (Lexikon für Psychologie und Pädagogik, 2019)
Zellproliferation	(von latein. proles = Nachkommenschaft, -fer = -tragend) Vermehrung von Zellen durch Zellteilung (Spektrum der Wissenschaft, 2014g)

V. Literaturverzeichnis

AGES (2011). Quecksilber. Abgerufen am 30.07.2019 von <https://www.ages.at/themen/rueckstaende-kontaminanten/quecksilber/quecksilber-in-fisch/aufnahmemengen/>.

AGES (2016). Aufnahme von Quecksilber über Lebensmittel. https://www.ages.at/download/0/0/3e6c533f097b9ae6c289c68e4f9a16f5388862b0/fileadmin/AGES2015/Themen/R%C3%BCckst%C3%A4nde_Kontaminanten_Dateien/AGES_BERICHT_Aufnahme_von_Quecksilber_ueber_Lebensmittel_2_BF.PDF.

Antunes Dos Santos, A., Appel Hort, M., Culbreth, M., López-Granero, C., Farina, M., Rocha, J. B. T. & Aschner, M. (2016). Methylmercury and brain development: A review of recent literature. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 38, S. 99–107. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.001.

Bernhoft, R. A. (2012). Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *Journal of environmental and public health* 2012, S. 460-508. DOI: 10.1155/2012/460508.

bmnt (2019). Quecksilber-Übereinkommen. Abgerufen am 11.08.2019 von <https://www.bmnt.gv.at/umwelt/chemikalien/uebereinkommen-int/quecks-uebereink.html>.

Carocci, A., Rovito, N., Sinicropi, M. S. & Genchi, G. (2014). Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Reviews of environmental contamination and toxicology* 229, S. 1–18. DOI: 10.1007/978-3-319-03777-6_1.

Carson, V., Hunter, S., Kuzik, N., Wiebe, S. A., Spence, J. C., Friedman, A., Tremblay, M. S., Slater, L. & Hinkley, T. (2016). Systematic review of physical activity and cognitive development in early childhood. *Journal of science and medicine in sport* 19(7), S. 573–578. DOI: 10.1016/j.jsams.2015.07.011.

Carwile, J. L., Butler, L. J., Janulewicz, P. A., Winter, M. R. & Aschengrau, A. (2016). Childhood Fish Consumption and Learning and Behavioral Disorders. *International journal of environmental research and public health* 13(11). DOI: 10.3390/ijerph13111069.

- Castoldi, A. F., Coccini, T., Ceccatelli, S. & Manzo, L. (2001). Neurotoxicity and molecular effects of methylmercury. *Brain research bulletin* 55(2), S. 197–203.
- Centrosan (2018). Phenylalanin und Tyrosin. Abgerufen am 11.08.2019 von <https://www.centrosan.com/Wissen/Naehrstoff-Lexikon/Aminosaeuren/essentielle-Aminosaeuren/Phenylalanin-und-Tyrosin.php>.
- Davidson, P. W., Cory-Slechta, D. A., Thurston, S. W., Huang, L.-S., Shamlaye, C. F., Gunzler, D., Watson, G., van Wijngaarden, E., Zareba, G., Klein, J. D., Clarkson, T. W., Strain, J. J. & Myers, G. J. (2011). Fish consumption and prenatal methylmercury exposure: cognitive and behavioral outcomes in the main cohort at 17 years from the Seychelles child development study. *Neurotoxicology* 32(6), S. 711–717. DOI: 10.1016/j.neuro.2011.08.003.
- DGE (2016). Regelmäßig Fisch auf den Tisch! Abgerufen am 09.08.2019 von <https://www.dge.de/presse/pm/regelmaessig-fisch-auf-den-tisch/>.
- EFSA (2012). Panel on Contaminants in the Food Chain - Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food. *EFSA Journal* 10(12), S220. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2985.
- EU (2017). Verordnung (EU) 2017/ 852 des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union - vom 17. Mai 2017 - über Quecksilber und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 1102/ 2008.
- Gesundheitslexikon (2019). Parästhesien. Abgerufen am 15.08.2019 von <http://www.gesundheits-lexikon.com/Gehirn-Nerven-Psyche/Missempfindungen-Paraesthesien/>.
- Gil, A. & Gil, F. (2015). Fish, a Mediterranean source of n-3 PUFA: benefits do not justify limiting consumption. *The British journal of nutrition* 113 Suppl 2, S58-67. DOI: 10.1017/S0007114514003742.
- Golding, J., Gregory, S., Emond, A., Iles-Caven, Y., Hibbeln, J. & Taylor, C. M. (2016a). Prenatal mercury exposure and offspring behaviour in childhood and adolescence. *Neurotoxicology* 57, S. 87–94. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.09.003.
- Golding, J., Gregory, S., Iles-Caven, Y., Hibbeln, J., Emond, A. & Taylor, C. M. (2016b). Associations between prenatal mercury exposure and early child development in the ALSPAC study. *Neurotoxicology* 53, S. 215–222. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.02.006.

Higgins, J. P. T. & Green, S. (2011). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Abgerufen am 30.07.2019 von <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.

IQ Test Prep (2019). Woodcock-Johnson Test. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://iqtestprep.com/woodcock-johnson-test/>.

Jakel, S. & Dimou, L. (2017). Glial Cells and Their Function in the Adult Brain: A Journey through the History of Their Ablation. *Frontiers in cellular neuroscience* 11, S. 24. DOI: 10.3389/fncel.2017.00024.

Jennrich, P. (2015). Quecksilber - eine der schädlichsten Substanzen weltweit: Greenpeace. <https://www.greenpeace.de/sites/www.greenpeace.de/files/publications/quecksilber-studie-jennrich-04062015.pdf>.

Ke, T., Gonçalves, F. M., Gonçalves, C. L., Dos Santos, A. A., Rocha, J. B. T., Farina, M., Skalny, A., Tsatsakis, A., Bowman, A. B. & Aschner, M. (2019). Post-translational modifications in MeHg-induced neurotoxicity. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* 1865(8), S. 2068–2081. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.10.024.

Khalili Tilami, S. & Sampels, S. (2017). Nutritional Value of Fish: Lipids, Proteins, Vitamins, and Minerals. *Reviews in Fisheries Science & Aquaculture* 26(2), S. 243–253. DOI: 10.1080/23308249.2017.1399104.

Lanphear, B. P. (2015). The impact of toxins on the developing brain. *Annual review of public health* 36, S. 211–230. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114413.

Leino, O., Karjalainen, A. K. & Tuomisto, J. T. (2013). Effects of docosahexaenoic acid and methylmercury on child's brain development due to consumption of fish by Finnish mother during pregnancy: a probabilistic modeling approach. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 54, S. 50–58. DOI: 10.1016/j.fct.2011.06.052.

Lexikon für Psychologie und Pädagogik (2019). visuospatial. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://lexikon.stangl.eu/10463/visuospatial/>.

Marques, R. C., Dórea, J. G., Leão, R. S., Dos Santos, V. G., Bueno, L., Marques, R. C., Brandão, K. G., Palermo, E. F. A. & Guimarães, J. R. D. (2012). Role of methylmercury exposure (from fish consumption) on growth and neurodevelopment of children under 5 years of age living in a transitioning (tin-mining) area of the western Amazon, Brazil.

Archives of environmental contamination and toxicology 62(2), S. 341–350. DOI: 10.1007/s00244-011-9697-4.

Myers, G. J., Davidson, P. W. & Strain, J. J. (2007). Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish. *The Journal of nutrition* 137(12), S. 2805–2808. DOI: 10.1093/jn/137.12.2805.

Myers, G. J., Marsh, D. O., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Tanner, M., Choi, A., Cernichiari, E., Choisy, O. & Clarkson, T. W. (1995). Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology* 16(4), S. 653–664.

Oken, E., Wright, R. O., Kleinman, K. P., Bellinger, D., Amarasinghwardena, C. J., Hu, H., Rich-Edwards, J. W. & Gillman, M. W. (2005). Maternal fish consumption, hair mercury, and infant cognition in a U.S. Cohort. *Environmental health perspectives* 113(10), S. 1376–1380. DOI: 10.1289/ehp.8041.

Österreichische Agentur für Lebensmittelsicherheit (AGES) (08.04.2019). Quecksilber in Fisch. Abgerufen am 06.08.2019 von <https://www.ages.at/themen/rueckstaende-kontaminanten/quecksilber/quecksilber-in-fisch/untersuchungen/>.

Otto, M. & E. von Mühlendahl, K. (2016). Grenzwerte und Richtwerte. Abgerufen am 14.08.2019 von <https://www.allum.de/stoffe-und-ausloeser/quecksilber/grenzwerte-und-richtwerte>.

Redza-Dutordoir, M. & Averill-Bates, D. A. (2016). Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et biophysica acta* 1863(12), S. 2977–2992. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.09.012.

Reuter, I. (2019). Lexikon der Orthopädie und Unfallchirurgie: Ataxie. Abgerufen am 15.08.2019 von <http://www.lexikon-orthopaedie.com/pdx.pl?dv=0&id=01361>.

Rimbach, G., Möhring, J. & Erbersdobler, H. F. (2010). Lebensmittel-Warenkunde für Einsteiger. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.

Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L. & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia (Basel, Switzerland)* 5(5), S. 266–281.

Robert Koch Institut (2008). Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, S. 102.

Selin, N. E. (2009). Global Biogeochemical Cycling of Mercury: A Review. *Annual Review of Environment and Resources* 34(1), S. 43–63. DOI: 10.1146/annurev.environment.051308.084314.

Spektrum der Wissenschaft (2014a). Myelinisierung. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/myelinisierung/8107>.

Spektrum der Wissenschaft (2014b). Neurulation. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/neurulation/8170>.

Spektrum der Wissenschaft (2014c). Reaktive Sauerstoffspezies. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/reaktive-sauerstoffspezies/10787>.

Spektrum der Wissenschaft (04.12.2014d). Nervensystem. Abgerufen am 03.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/psychologie/nervensystem/10428>.

Spektrum der Wissenschaft (04.12.2014e). Neuron. Abgerufen am 03.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/neuron/8159>.

Spektrum der Wissenschaft (04.12.2014f). neuronal. Abgerufen am 09.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/neuronal/8644>.

Spektrum der Wissenschaft (04.12.2014g). Proliferation. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/proliferation/9383>.

Spektrum der Wissenschaft (04.12.2014h). WCST. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/psychologie/wcst/16684>.

Spektrum der Wissenschaft (04.09.2018a). Degeneration. Abgerufen am 09.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/degeneration/17100>.

Spektrum der Wissenschaft (04.09.2018b). Fische: Lexikon der Biologie. Abgerufen am 11.08.2019 von <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/fische/24597>.

Strain, J. J., Yeates, A. J., van Wijngaarden, E., Thurston, S. W., Mulhern, M. S., McSorley, E. M., Watson, G. E., Love, T. M., Smith, T. H., Yost, K., Harrington, D., Shamlaye, C. F., Henderson, J., Myers, G. J. & Davidson, P. W. (2015). Prenatal exposure to methyl

mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *The American journal of clinical nutrition* 101(3), S. 530–537. DOI: 10.3945/ajcn.114.100503.

Swanson, D., Block, R. & Mousa, S. A. (2012). Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 3(1), S. 1–7. DOI: 10.3945/an.111.000893.

Syversen, T. & Kaur, P. (2012). The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* 26(4), S. 215–226. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.02.004.

Tatsuta, N., Murata, K., Iwai-Shimada, M., Yaginuma-Sakurai, K., Satoh, H. & Nakai, K. (2017). Psychomotor Ability in Children Prenatally Exposed to Methylmercury: The 18-Month Follow-Up of Tohoku Study of Child Development. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 242(1), S. 1–8. DOI: 10.1620/tjem.242.1.

Testzentrale (2008). CVLT - California Verbal Learning Test –. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://www.testzentrale.de/shop/california-verbal-learning-test.html>.

Testzentrale (2015). BAYLEY-III - Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://www.testzentrale.de/shop/bayley-scales-of-infant-and-toddler-development-third-edition-90614.html>.

The Food Safety Commission, Japan (2005). Food Safety Risk Assessment Related to Methylmercury in Seafood. Abgerufen am 11.08.2019 von https://www.fsc.go.jp/english/topics/methylmercury_risk_assessment.pdf.

Thieme (2002). Biomethylierung. Abgerufen am 15.08.2019 von <https://roempp.thieme.de/roempp4.0/do/data/RD-02-01529>.

Umwelt Bundesamt (2019). Quecksilber. Abgerufen am 11.08.2019 von <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinfluesse-auf-den-menschen/chemische-stoffe/haeufige-fragen-zu-quecksilber#textpart-9>.

Umweltbundeamt (1999). Stoffmonographie Quecksilber: Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. *Bundesgesundheitsblatt* 6(42), S. 522–532. Abgerufen am 11.08.2019 von <https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/hgmono.pdf>.

Umweltbundesamt (2019). Quecksilber und seine Verbindungen. Abgerufen am 11.08.2019 von <https://www.umweltbundesamt.at/umweltsituation/schadstoff/methylhg/>.

United Nations (2019). Environment Programme - Minamata Convention on Mercury: Text. Abgerufen am 11.08.2019 von <http://www.mercuryconvention.org/Convention/Text/tabid/3426/language/en-US/Default.aspx>.

Venkatramanan, S., Armata, I. E., Strupp, B. J. & Finkelstein, J. L. (2016). Vitamin B-12 and Cognition in Children. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 7(5), S. 879–888. DOI: 10.3945/an.115.012021.

WHO (2007). Methylmercury. Abgerufen am 14.08.2019 von <https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=3083>.

Zeilmaker, M. J., Hoekstra, J., van Eijkeren, J. C. H., Jong, N. de, Hart, A., Kennedy, M., Owen, H. & Gunnlaugsdottir, H. (2013). Fish consumption during child bearing age: a quantitative risk-benefit analysis on neurodevelopment. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 54, S. 30–34. DOI: 10.1016/j.fct.2011.10.068.

VI. Anhang

Gesamt-Hg Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in verschiedenen Fischarten

	N ^a	> BG ^b	Mittelwert MB ^c	P95 MB ^c	EFSA Mittelwert MB ^d	Höchstgehalte ^e $\mu\text{g}/\text{kg}$	Überschreitungen
Meeresfische	952	917	97	367			
Thunfisch	177	177	184	526	290	1000	2
Dorsch / Kabeljau	129	120	49	126	94	500	
Hering	120	119	36	75	36	500	
Makrele	98	95	51	113	108	500	
Sardine	74	67	26	68	38	500	
Sardelle	55	53	51	151	83	500	
Scholle	46	44	45	96	64	500	
Goldbrasse / Dorade	40	39	66	187	-	500	
Heilbutt	33	33	87	190	209	1000	
Pollack / Alaska-Seelachs	32	27	15	31	-		
Wolfsbarsch	25	24	84	289	300	500	
Köhler / Seelachs	22	22	58	98	-		
Butterfisch	12	12	677	1110	-	1000	1
Sprotten	11	10	19	36	21	500	
Schnapper	10	9	257	660	-	500	2
Rotbarsch / Goldbarsch	9	8	74	147	189	1000	
Seehecht	9	9	59	113	136	500	
Seeteufel	9	8	142	258	195	500	
Buttermakrele	8	8	571	868	-	1000	
Meerbarbe	8	8	109	240	-	1000	
Petersfisch	5	5	136	159	302	500	
Schwertfisch	3	3	1051	2037	1212	1000	1
Seezunge	3	3	39	40	77	500	
Marlin	2	2	1027	1934	-	1000	1
Adlerfisch	1	1	31	31	170	500	
Bacalhau	1	1	44	44	-	500	
Barrakuda	1	1	122	122	-	500	
Degenfisch	1	1	717	717	-	1000	
Drachenkopf	1	1	212	212	422	500	
Gelbstrieme	1	1	70	70	-	1000	
Hai	1	1	520	520	691	1000	
Heringshai	1	1	810	810	691	1000	
Knurrhahn	1	1	138	138	109	500	
Meeräsche	1	1	43	43	159	500	
Steinbutt	1	1	161	161	62	500	
Stöcker	1	1	249	249	127	500	
Süßwasserfische	213	160	38	143			
Forelle	69	57	20	40	-	500	
Pangasius	48	21	6	10	-	500	
Zander	27	27	93	201	33	500	
Saibling	19	18	33	98	-	500	
Karpfen	9	6	26	48	-	500	
Wels	9	8	47	183	-	500	
Reinanke	8	8	101	135	-	500	
Steinbeisser	4	4	187	351	-	500	
Victoriabarsch	4	4	68	116	-	500	
Flussbarsch	1	1	110	110	165	500	
Gouramy	1	1	2	2	-	500	
Hoki	1	1	492	492	55	500	
Laube	1	0	10	10	-	500	
Rotfeder	1	0	10	10	32	500	
Wanderfische	144	126	25	57			
Aal	1	1	259	259	178	1000	
Barramundi	2	2	58	71	-	500	
Lachs	141	123	23	48	33	500	
Sonstige Fische	8	6	50	194	-		
Sonstiges Fischfleisch	8	6	50	194	-		
Gesamt	1317	1209	79	87			

Tabelle 7: Gesamt-Hg Konzentrationen ($\mu\text{g}/\text{kg}$) in verschiedenen Fischarten

Quelle: AGES, 2016, S. 19

a: N = Probenanzahl

b: > BG = Anzahl von Werten über der Bestimmungsgrenze

c: Mittelwert und P95 der österreichischen Daten. Es sind nur die MB-Werte dargestellt, weil es in diesem Datensatz kaum Unterschiede zwischen LB, MB und UB gab.

d: EFSA Mittelwerte (MB) aus einer aktuellen Opinion (EFSA, 2012).

e: zulässige Höchstgehalte gemäß VO (EG) Nr. 1881/2006

VII. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Hamburg, den 02.09.2019

Lena Nickels