

Nach Aufnahme in das Blut wird Quecksilber in die Erythrozyten aufgenommen. Das Erythrozyten/Plasmaverhältnis beträgt für Methylquecksilber 9:1, für anorganisches Hg 1:2,5 und für metallisches Hg 1:1.

Hauptspeicherort des anorganischen Quecksilbers sind die Nieren, hingegen für metallisches und organisches Quecksilber das Gehirn (CHANG 1977).

Eine Anreicherung erfolgt zudem in Schilddrüse, Hypophyse, Leber, Bauchspeicheldrüse, Hoden, Eierstöcken und Prostata (BILSTUP et al. 1972, DRASCH 1994).

Metallisches Quecksilber wird in Blut und Geweben innerhalb weniger Minuten in anorganisches Quecksilber umgewandelt. Es gelangt zum Teil in seiner elementaren Form in das Gehirn und erfährt hier eine Oxidation vor allem zu zweiwertigem Quecksilber. Auch Methylquecksilber, welches sich nach einer Exposition zu 10% im ZNS wiederfindet, wird teilweise im Gehirn als anorganisches Quecksilber gespeichert (CLARKSON et al. 1987). Die Elimination von anorganischem Quecksilber aus dem ZNS verläuft aufgrund der Polarität des Moleküls langsamer als die von organischem oder metallischem Quecksilber. Im Tierversuch führt die Inhalation von metallischem Hg zu einer höheren Aufnahme von Quecksilber in das Gehirn als die i.v. Gabe von anorganischen Hg-Verbindungen.

Für den Menschen ist die transplazentare Übertragung von metallischem und Methylquecksilber belegt (SUZUKI et al. 1977). Die Quecksilberkonzentrationen im Plasma der Mutter und des Neugeborenen sind vergleichbar. In der Muttermilch liegen ungefähr 5% der maternalen Blutquecksilberkonzentration vor. Da Feten Quecksilber nicht über den Urin eliminieren können, erfolgt die Exkretion über die fetalen Haare, deren Konzentration circa 100–150mal höher liegt als die des Blutes, sowie zurück zum mütterlichen Organismus (INOUE 1985).

Tab. 4: Metabolische Wege von Quecksilber

Oxidation von metallischem zu ein- oder zweiwertigem Hg

Oxidation von einwertigem zu zweiwertigem Hg

Reduktion von zweiwertigem zu einwertigem Hg

Demethylierung von Methylquecksilber zu zweiwertigem Hg

(nach ROWLAND et al. 1975)

Die pathogenetischen Mechanismen der Quecksilberintoxikation erscheinen aufgrund verschiedener, gleichzeitig ablaufender Vorgänge komplex und sind bislang nur fragmentarisch aufgeklärt.

Metabolismus

Quecksilbermoleküle werden hauptsächlich in der Proteinfraction gefunden, während Fett und Nukleinsäuren nur niedrige Quecksilberkonzentrationen aufweisen (YOSHINO et al. 1966). Innerhalb der Zelle ist Quecksilber überwiegend mit membranösen Anteilen von Mitochondrien, Endoplasmatischem Retikulum, Golgi-Apparat und Kernumhüllung assoziiert. Der Zellkern bleibt weitgehend frei von Quecksilber (YOSHINO et al. 1966, CHANG und HARTMANN 1972).

Die von vielen Autoren als Grundlage von Schäden des ZNS angesehene Störung der Blut-Hirn-Schranke ist vermutlich auf Veränderungen der endothelialen und glialen Membranen durch Quecksilber zurückzuführen und führt zum Austritt von Plasmabestandteilen in das Gehirngewebe (CHANG 1980, ASCHNER und ASCHNER 1990).

YOSHINO et al. (1966) und SARAFIAN et al. (1984) konnten nach Quecksilbervergiftungen eine signifikante Reduktion der RNA- und Proteinsynthese nachweisen.

Durch die Bindung an freie Gruppen, z. B. Sulfhydryl- und Selenohydrylgruppen, verschiedener Eiweiße erfolgt die Degradation von intrazellulärem und zytoskelettalem

Protein (VERITY et al. 1991). Ferner wird die Aktivität von für Stoffwechselleistungen wichtigen Enzymen wie die Mg-abhängige ATPase, Fructosediphosphataldolase und Succinyldehydrogenase verändert. Sekundär wird die Aufnahme von Aminosäuren und anderen Metaboliten in das Gehirn gestört (CHANG 1980). Durch die Verminderung der Glutathionperoxidaseaktivität wird eine Verarmung von endogenem Glutathion bedingt. Die Inhibition der Aktivität der Glutaminreduktase führt zu einer Verminderung der Glutamintransmission an den Synapsen (BROOKES 1992). Dadurch kommt es zur Reduktion corticaler Transmitterstoffe (RÖNNBACK und HANSSON 1992).

Quecksilberionen können anscheinend sowohl Ionenkanäle nutzen, um in den Intrazellulärraum zu gelangen (MIYAMOTO 1983, ATCHINSON 1987), als auch über die Bindung an Proteine diese Ionenkanäle steuern. In vitro stimuliert Quecksilber die GABA-aktivierten Chloridkanäle (NARAHASHI et al. 1991).

Aufgrund von Störungen der Mikrotubulusformation durch Hg kommt es bei der Zellteilung zu inkompletten Mitosen, die zu verminderten Neuronenzahlen führen könnten (CHAN et al. 1979, ARAKI et al. 1981).

Quecksilberverbindungen wirken aber auch direkt an den Nervenfasern durch Freisetzung von Calciumionen aus den Mitochondrien der Nervenendigungen (ATCHINSON 1987) und an den neuromuskulären Endplatten durch eine spontane Freisetzung von Acetylcholin bei gleichzeitiger Suppression der neuronal vermittelten Ach-Freisetzung (NARAHASHI et al. 1991, WEINBERG 1995).

In den Nervenfasern ist Quecksilber vor allem im Bereich von Myelin und den Mitochondrien lokalisiert. Bei fortgeschrittenen Vergiftungen findet eine vermehrte Anreicherung im neuronalen Cytoplasma und Axoplasma statt (CHANG und HARTMANN 1972). Störungen der Astrozytenfunktion entstehen durch die Fähigkeit von Quecksilberionen, die Aminosäurenkonzentration wie auch den Energiestoffwechsel und das Zellvolumen zu regulieren (RÖNNBACK und HANSSON 1992).

Histologie

Untersuchungen an Tieren weisen auf eine speziesspezifische Variabilität der regionalen Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber organischen Quecksilberverbindungen hin. Häufig und in seiner Wirkung am meisten ausgeprägt findet sich ein selektiver Angriff an den Neuronen der Körnerschicht (Stratum granulosum) des Kleinhirns sowie an der Kal-karinarinde des Großhirns und des Hippocampus. Der Verlust von Neuronen findet vor allem in den Tiefen der Sulci statt. Der Cortex auf der Oberfläche des Kleinhirns bleibt relativ ausgespart (YOSHINO et al. 1966).

Die kurzzeitige Verabreichung von organischen Quecksilberverbindungen führt bei Rhesusaffen zu einer deutlichen Reduktion der Neuronenzahl, einer pseudolaminaren spongiösen Degeneration der Großhirnrinde, einer Gliose des Markes und zum Verlust von Myelin und Axonen der peripheren Nerven. Dieses histologische Bild ist identisch mit dem einer chronischen Exposition gegenüber organischen Quecksilberverbindungen (SHAW et al. 1975).

BERLIN (1986) fand nach der intravenösen Gabe von anorganischem Hg dieses in der grauen Substanz des Kleinhirns, der Area postrema, dem Hypothalamus und in den lateralen Anteilen der Ventrikel wieder.

Im Tierexperiment lassen sich durch organische Quecksilberverbindungen Schäden des Hinterstranges, der Hinterhörner des Rückenmarks und der peripheren Nerven erzeugen (DALES 1972). Bei Ratten wird organisches Quecksilber hauptsächlich in den Ganglien der Hinterwurzeln des Rückenmarks gefunden, wobei die sensiblen Ganglien deutlich stärker betroffen sind als periphere Nerven (SOMJEN et al. 1973). CHANG und HARTMANN (1972) konnten bei Ratten primär Veränderungen der peripheren Nerven und Nervenwurzeln nachweisen, erst im Verlauf traten degenerative Veränderungen von Cerebellum

und Cerebrum hinzu. SHAW et al. (1975) beobachteten in ihren Untersuchungen an Rhesusaffen keine Schädigung von Spinalganglien und peripheren Nerven.

Degenerative Veränderungen lassen sich im Tierversuch am peripheren Nervensystem stärker an sensiblen als an motorischen Fasern auslösen. Myelinisierte großkalibrige Nervenfasern zeigen sich leichter verletzbar als kleinkalibrige, wobei distale häufiger betroffen sind als proximale Nerven. Die Schädigung erfolgt hauptsächlich am Axon, weniger in den Myelinscheiden, und beginnt häufig im Bereich der Ranvierschen Schnürringe. Histologisch zeigt sich das Bild einer Wallerschen Degeneration (CHANG und HARTMANN 1972, CHANG 1977, GANSER et al. 1985).

Die Gewebsschädigung des menschlichen zentralen Nervensystems ist histologisch hauptsächlich für die organischen Quecksilberverbindungen belegt, da viele derartige Vergiftungen einen tödlichen Ausgang nahmen und einer Autopsie unterzogen werden konnten.

Intoxikationen führen beim Menschen zu einer zerebralen Atrophie der Okzipitallappen, teilweise der Kalkarinenregion, einer Kleinhirnatrophie speziell der lateralen Anteile und der Vermix mit extremer Verdünnung der grauen Substanz (Gehirnrinde). Außer einer Verdünnung des Myelins und einer Gliosis werden keine Veränderungen der weißen Substanz gefunden. In schweren Fällen kommt es zu einem nahezu vollständigen Verlust der Neuronen in der Kalkarinarinde und einer Verminderung der Purkinjezellen, entsprechend einem granulären Typ der Kleinhirnatrophie (DALES 1972, CHANG 1980, IKUTA und MAKIFUCHI 1974).

Diese Schädigung kann bereits in utero entstehen (MATSUMOTO et al 1965). INOUE (1991) untersuchte Säuglinge mit einer akuten Methylquecksilbervergiftung (Irak) und fand eine abnorme neuronale Migration und Störung der Grundstruktur der grauen Substanz des Gehirns, ohne fokale Destruktion von Nervenzellen. Säuglinge nach einer chronischen intrauterinen Exposition (Minamata) zeigten Gehirnveränderungen als Folge von Degeneration und Reduktion von Nervenzellen. Methylquecksilber wird wahrscheinlich v.a. im Spätstadium der Gravidität auf den Feten übertragen. Zu diesem Zeitpunkt ist die Migration der Nervenzellen bereits abgeschlossen. Der Aufbau der neuronalen Strukturen kann allerdings anscheinend durch eine sehr hohe Exposition im frühen fetalen Stadium gestört werden.

TAKAHATA et al. (1970) fanden 10 Jahre nach Expositionsende die höchsten Quecksilberwerte im Okzipitallappen des Großhirns und in den Purkinjezellen des Kleinhirns.

4 Akute Quecksilberintoxikation

4.1 Allgemeines Krankheitsbild

Die akute Inhalation von metallischem Quecksilber bedingt Thoraxschmerz, Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Fieber, Schüttelfrost und kann bis zur interstitiellen Pneumonitis mit Todesfolge führen. Im Verlauf treten Nausea, Erbrechen, Salivation mit metallischem Geschmack und Durchfälle hinzu (MOESCHLIN 1986, CHANG 1980). Während metallisches Quecksilber die Nieren bei höheren Konzentrationen als das ZNS schädigt (WHO 1991), stellt die Niere das kritische Organ bei Intoxikationen mit anorganischen Quecksilberverbindungen dar. Folgen sind eine Proteinurie, selten ein nephrotisches Syndrom und in schweren Fällen eine akute Tubulusnekrose (ATN) mit Anurie und Dialysepflichtigkeit.

Die Ingestion von anorganischen Hg-Verbindungen, speziell HgCl_2 (Sublimat, Letaldosis 0,2–1 g) führt zu einer ulzerativen Gastroenteritis (MOESCHLIN 1986).

Akute Intoxikationen mit organischen Quecksilberverbindungen weisen eine Latenzzeit von bis zu mehreren Wochen auf, und zeigen die neurologischen Symptome einer chronischen Intoxikation (DRASCH 1994, MOESCHLIN 1986).

4.2 Akute Neurotoxizität

Bei akuter Einwirkung von metallischem Quecksilber wurden psychotische Reaktionen mit Delirium, Halluzinationen und Suizid tendenz beobachtet (MOESCHLIN 1986). Metallisches Quecksilber kann eine amyotrophe Lateralsklerose imitieren (ADAMS et al. 1983).

Vergiftungsfälle mit organischen Quecksilberverbindungen wurden aufgrund des ubiquitären Einsatzes in Fungiziden und Saatgutbeizmitteln häufig beobachtet. Die größte Erkrankungswelle trat im Winter 1971/72 im Irak auf, als aufgrund des Konsums von behandeltem Saatgut über 6500 Personen hospitalisiert werden mußten und 450 verstarben.

Die ersten Symptome dieser Vergiftung sind Sensibilitätsstörungen der Finger mit nachfolgendem Taubheitsgefühl, später folgen Sehstörungen mit Gesichtsfeldeinschränkung und Kleinhirnataxie.

Ein Intentionstremor tritt in akuten Fällen nicht auf.

5 Chronische Quecksilberintoxikation

5.1 Allgemeines Krankheitsbild

Die chronische Quecksilberintoxikation wird durch ihre Effekte auf das zentrale Nervensystem geprägt. Zu beobachten ist ferner eine Stomatitis mit blauvioletter Quecksilbersaum des Zahnfleisches, Metallgeschmack und eine vermehrte Salivation. Die Nierenschädigung geht mit einer Proteinurie einher (MOESCHLIN 1986, CHANG 1977, CLARKSON 1988).

5.2. Chronische Neurotoxizität

Schädigungen des zentralen Nervensystems durch Quecksilberverbindungen zeigen ein breites Spektrum an Symptomen. Neben unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, treten Sprachstörungen (Psellismus mercurialis) mit stammelnder, verwaschener Aussprache auf. Psychische Veränderungen äußern sich als Erethismus mit Verwirrung, Vergeßlichkeit, Stimmungs labilität, Reizbarkeit und Depressionen. Charakteristischer neurologischer Befund ist der Intentionstremor, ein feinschlägeriger Tremor, der zunächst beidseitig die Hände, später auch das Gesicht betrifft und im Schlaf komplett verschwindet. In schweren Fällen kann der Tremor generalisiert auftreten und sich zu spastisch-klonischen Krämpfen steigern. Charakteristisch ist das Schriftbild des „Tremor mercurialis“. Erethismus und Tremor bilden sich nach Beendigung der Exposition innerhalb von Jahren zurück, in schweren Fällen können sie auch bestehen bleiben und sich verstärken.

Vergiftungen mit anorganischem Quecksilber betreffen vor allem periphere Nervenfunktionen und führen zu Faszikulationen, Sensibilitätsstörungen, Muskelatrophie, verminderten Muskeldehnreflexen und Lähmungen.

Intoxikationen mit organischen Quecksilberverbindungen zeigen häufig eine Latenz von bis zu mehreren Wochen. Sie lösen einen Intentionstremor, Parästhesien, Übelkeit, Einengung des Gesichtsfeldes und Sensibilitätsstörungen aus und können zu Ataxie und irreversiblen schweren ZNS-Schäden führen (CHANG 1980). Die höchste Toxizität besitzen die kurzkettigen Alkylquecksilberverbindungen, v. a. das Methylquecksilber.

Minamata Erkrankung

Von 1953 bis 1958 erkrankten in Japan circa 2000 Personen, vor allem Fischer und ihre Familien, um die Minamatabucht und im Niigata Distrikt nach dem Verzehr von Fischen und Schalentieren, die durch die Einleitung von Methylquecksilber aus einer Vinylchloridproduktionsstätte belastet waren.

Durch die Anreicherung im ZNS von Feten kam es, auch bei nur geringer Intoxikation der Mütter, in einer Vielzahl zu schweren vorgeburtlichen Schädigungen mit Mikroenzephalie, Hyperreflexie, mentalen und motorischen Störungen, Blind- und Taubheit und intrauterinem Fruchttod (ATCHINSON 1994, MARSH et al. 1987)

Die charakteristischen neurologischen Störungen bestanden in einer konzentrischen Einengung des Gesichtsfeldes, Ataxie, Dysarthrie, Tremor, Demenz und Sensibilitätsstörungen. Weniger schwere Fälle waren von Tremor, Parästhesien, Kopfschmerz, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und emotionaler Labilität betroffen. Bei diesen Symptomen kam es meist zur Erholung, wenn auch über Monate. Mit Hilfe der Kernspintomografie konnten KOROGLI et al. (1994) eine signifikante Atrophie von Kleinhirnhemisphären, Kleinhirnvormix, postzentraler Großhirnrinde und Kalkarinarinde nachweisen.

Morphologisch sind die Gesichtsfeldeinschränkungen neuronalen Veränderungen im Bereich des Okzipitallappens, v.a. der Kalkarina, die Sensibilitätsstörungen einem Verlust von peripheren Nervenfasern sowie einer neuronalen Degeneration in den postzentralen Gyri der parietalen Großhirnrinde, und die Kleinhirntaxie einem Verlust von Nervenzellen der Kleinhirnrinde mit Astrozytose zuzuordnen.

Unter Micromercurialismus werden die subjektiven Symptome Müdigkeit, Schwäche, Gedächtnisstörung, Reizbarkeit und Schlaflosigkeit bei niedriger chronischer Quecksilberexposition verstanden.

Studien über die Effekte von Quecksilberverbindungen auf das zentrale und periphere Nervensystem sind schwer vergleichbar, da unterschiedliche Expositionsabschätzungen, verschiedene Testsysteme und Testparameter Verwendung finden.

Bei einer chronischen Quecksilberexposition unter $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ läßt sich für subjektive Symptome oder auffällige Testergebnisse nur eine sehr geringe Prävalenz finden (LANGWORTH et al. 1992). Einige Studien zeigen aber bereits bei Urinwerten von $25 \mu\text{g}/\text{g}$ Krea Hg statistisch signifikant eine Korrelation von interner Quecksilberexposition und Symptomen.

Eine Quecksilberausscheidung im Urin über $100 \mu\text{g}/\text{g}$ Krea führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu neurologischen Symptomen und Proteinurie (WHO 1991).

Tremor

Quecksilber verursacht durch seine Akkumulation in Kleinhirn und Basalganglien einen Intentionstremor. Charakterisiert wird dieser durch seine hohen Frequenzen (10–15 Hz) und die engeren Frequenzpeaks (CHAPMAN et al. 1990, VERBERK et al. 1986). Zur Untersuchung des Tremors stehen der Akzelerometertest und psychomotorische Tests zur Verfügung, wobei nach ROELS et al. (1989) die Reproduzierbarkeit der psychomotorischen Tests höher liegt. ROELS et al. (1989) und CHAPMAN et al. (1990) finden in ihren Untersuchungen keine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Quecksilberbelastung (Expositionslänge, Quecksilber im Urin) und dem Auftreten von Tremor. Demgegenüber weisen FAWER et al. (1983) einen Zusammenhang der Expositionsdauer mit dem Entstehen eines Handtremors nach. Nach Untersuchungen von FAWER et al. (1983) und VERBERK et al. (1986) kann bereits eine Langzeitexposition durch Quecksilber unterhalb $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft einen Tremor verursachen. Eine Tremorfrequenzerhöhung fanden MILLER et al. (1975) bei einer Quecksilberkonzentration im Urin über $50 \mu\text{g}/\text{l}$. Dahingegen waren bei ROELS et al.

(1985) und FAWER et al. (1983) das Tremorspektrum auch unterhalb einer Urinkonzentration von 50 µg/g Kreatinin verändert.

Der Intentionstremor kann auch nach mehrjährigem Sistieren einer Quecksilberbelastung fortbestehen (HE und ZANG 1984).

Psyche

Seit Mitte der 80er Jahre stehen standardisierte EDV-gestützte Testprotokolle für neuropsychologische Testverfahren zur Verfügung (ANGER 1985), die sensibel subklinische neurotoxische Effekte unter beruflichen Konditionen nachweisen. Der überwiegende Teil der Studien fand an gegenüber anorganischem und metallischem Quecksilber exponierten Gruppen von Arbeitern der Chloralkaliindustrie und Batterieindustrie statt.

LANGWORTH et al. (1992) wiesen eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den erfragten Symptomen eines Kollektives und der Häufigkeit von Spitzenbelastungen mit Quecksilber nach. Auffällig waren insbesondere die Scores für Müdigkeit und Verwirrungszustände, die ebenfalls LIANG et al. (1993) mit der Expositionsdauer korrelieren konnten. SOLEO et al. (1990) fanden innerhalb einer exponierten Gruppe eine Reduktion der Leistungen des Kurzzeitgedächtnisses und eine erhöhte Tendenz zu Depressionen. Eine statistisch signifikante Verschlechterung der Koordinationsleistungen zeigte sich in einer Untersuchung von ALBERS et al. (1988). Auch bei Zahnärzten fand sich eine Abhängigkeit von interner Quecksilberbelastung und Werten einer Stimmungsskala (ECHEVERRIA et al. 1993).

Neuropsychologische Störungen sind bereits bei Quecksilberkonzentrationen im Urin unterhalb 50 µg/g Kreatinin nachweisbar (ROELS et al. 1982, PIKIVI et al. 1984). PIKIVI und TOLONEN (1989) fanden EEG-Veränderungen bei einer Quecksilberexposition von 25 µg/m³ Luft bzw. 20 µg/l Urin.

Auch viele Jahre nach Beendigung einer hohen Belastung mit rezidivierenden Quecksilbervergiftungen können neuropsychologische Störungen persistieren (KISHI et al. 1994).

Peripheres Nervensystem

Die Exposition gegenüber anorganischem Quecksilber bewirkt am peripheren Nervensystem Sensibilitätsstörungen und eine muskuläre Insuffizienz, die zu Paresen führen kann. Sie zeigt qualitativ die gleichen Effekte wie eine Belastung mit organischen Quecksilberverbindungen (BARBER 1978, TRIEBIG et al. 1981 u. 1984) und metallischem Quecksilber (LEVINE et al. 1982). Diese Wirkungen werden der Involvierung von Vorderhornzellen mit nachfolgender axonaler Degeneration zugeschrieben (ALBERS et al. 1988, ZAMPOLLO et al. 1987).

Dem Nachweis dieser Veränderungen dient vor allem die Untersuchung der elektrischen Nervenleitfähigkeit, die Elektromyographie und seit geraumer Zeit die Messung von evozierten Potentialen. GILIOLI et al. (1976) stellten aufgrund von Ergebnissen, nach denen die kurzzeitige Exposition hauptsächlich sensorische, die langfristige Belastung motorische neuronale Defizite auslöst, die Hypothese auf, daß die sensorischen Störungen den motorischen vorausgehen. Ein Beweis für diese These wird durch die Vielzahl an Studien nicht erbracht. Die hauptsächlich am N. medianus, N. suralis und N. ulnaris vorgenommenen Messungen weisen auf die Entstehung einer sensomotorischen Polyneuropathie durch Quecksilber hin. ELLINGSEN et al. (1993) konnten 12 Jahre nach Beendigung einer Quecksilberexposition eine persistierende Verlangsamung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit nachweisen. VROOM und GREER (1972) fanden elektromyographisch bei Quecksilberexponierten reduzierte Muskelaktionspotentiale mit vergrößerter Potentialamplitude und -dauer sowie gehäuften Polyphasien. In den meisten Untersuchungen