

Methylquecksilber wurde als Gift des Monats April vom AK 3R Praxis/Alternativmethoden vorgeschlagen

...weil Methylquecksilber exemplarisch zeigt, warum Entwicklungsneurotoxizität neue Teststrategien braucht. Humanbasierte *in-vitro*-Methoden können empfindliche Entwicklungsprozesse des Nervensystems gezielter abbilden als klassische Tierversuche und damit zu einer mechanistisch fundierteren, humanrelevanteren Risikobewertung beitragen.

Quecksilber in aquatischen Ökosystemen

Anorganisches Quecksilber gelangt vor allem über die Atmosphäre in aquatische Ökosysteme. Wichtige Quellen sind die Verbrennung von Kohle in Kraftwerken, Metallverhüttung, Zementproduktion, Müllverbrennung und kleingewerblicher Goldabbau. Auch natürliche Prozesse wie Vulkanausbrüche, Verwitterung quecksilberhaltiger Gesteine oder Waldbrände tragen zur Freisetzung bei.

In Gewässern liegt Quecksilber meist als anorganisches Hg(II) vor, gebunden an Partikel, Sulfid, Chlorid oder organische Substanz. In Sedimenten und sauerstoffarmen Zonen können Mikroorganismen dieses Hg(II) zu Methylquecksilber umwandeln. Diese organische Form ist besonders bioverfügbar und reichert sich entlang aquatischer Nahrungsketten an.



Methylquecksilber

Methylquecksilber: Warum Entwicklungsneurotoxizität alternative Testmethoden braucht

Methylquecksilber (CH_3Hg^+) ist eine hochgiftige organische Quecksilberverbindung. Es entsteht überwiegend durch mikrobielle Methylierung von anorganischem Quecksilber in aquatischen Ökosystemen und reichert sich entlang der Nahrungskette an. Besonders hohe Konzentrationen finden sich in langlebigen Raubfischen wie Thunfisch, Schwertfisch, Hai oder Hecht. Für den Menschen ist der Verzehr von Fisch und Meeresfrüchten daher die wichtigste Expositionsquelle.

Toxikologisch steht nicht die akute Vergiftung im Vordergrund, sondern die chronische Exposition gegenüber niedrigen Dosierungen, insbesondere während Schwangerschaft und früher Kindheit. Methylquecksilber wird im Gastrointestinaltrakt effizient resorbiert und bildet Cystein-Komplexe, die strukturell neutralen Aminosäuren ähneln. Entsprechende Aminosäuretransporter begünstigen den Übergang in den fetalen Kreislauf über die Plazenta sowie den Transport über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem.

Die Vulnerabilität des Fetus ergibt sich aus der hohen zeitlichen und räumlichen Präzision der pränatalen Neuroentwicklung. Prozesse wie neuronale Proliferation, Migration, Differenzierung, Synaptogenese und Netzwerkreifung müssen in definierten Entwicklungsfenstern koordiniert ablaufen. Methylquecksilber kann auf mehrere dieser Prozesse einwirken: Beschrieben wurden Störungen der Calciumhomöostase, mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, Veränderungen des Zytoskeletts, beeinträchtigte neuronale Migration sowie Effekte auf Glia-Neuron-Interaktionen. Dadurch können Architektur und Funktion neuronaler Schaltkreise dauerhaft verändert werden, ohne zwingend grob morphologische Fehlbildungen auszulösen. Funktionelle Folgen zeigen sich häufig erst später, etwa als subtile kognitive, motorische oder sensorische Einschränkungen. Der von der EFSA abgeleitete tolerierbare wöchentliche Aufnahmewert (TWI) von $1,3 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht basiert entsprechend nicht auf akuter maternaler Toxizität, sondern auf akuter



DNT-*in-vitro*-Batterie

Entwicklungsneurotoxizität ist in der regulatorischen Bewertung bislang schwer zu erfassen, weil klassische Studien aufwendig sind und artspezifische Unterschiede die Übertragbarkeit auf den Menschen begrenzen. Deshalb wird international an neuen Teststrategien gearbeitet. Eine zentrale Rolle spielt dabei die **OECD**, die Methoden für die chemische Sicherheitsprüfung harmonisiert. Gemeinsam mit Beiträgen unter anderem von **EFSA**, nationalen Behörden und wissenschaftlichen Arbeitsgruppen wurde die sogenannte DNT-*in-vitro*-Batterie erarbeitet, die derzeit im Rahmen der Europäischen Forschungspartnerschaft PARC weiterentwickelt wird. Dabei handelt es sich nicht um einen einzelnen Test, sondern um eine Kombination verschiedener Zellkultur-Assays. Sie sollen zentrale Prozesse der Gehirnentwicklung abbilden, etwa Zellvermehrung, neuronale Differenzierung, Migration, Neuritenwachstum, Synapsenbildung und Netzwerkaktivität. Ziel ist es, Substanzen zu identifizieren, die solche Prozesse stören können, und sie für weitergehende Bewertungen zu priorisieren.

Regulatorisch dient die DNT-*in-vitro*-Batterie derzeit vor allem dem Screening, der Priorisierung und der mechanistischen Einordnung im Rahmen von Weight-of-Evidence-Bewertungen. Methylquecksilber eignet sich dabei als Referenzsubstanz, weil seine entwicklungsneurotoxische Wirkung gut dokumentiert ist und sich an ihm prüfen lässt, ob neue Testsysteme empfindliche neuroentwicklungsrelevante Effekte zuverlässig erfassen.

maternalen Toxizität, sondern auf epidemiologischen Daten zur pränatalen Exposition, insbesondere auf Zusammenhängen zwischen mütterlicher Quecksilberbelastung und neuropsychologischen Entwicklungsparametern bei Kindern.

Entwicklungsneurotoxizität ist regulatorisch besonders anspruchsvoll, weil sie nicht durch einen einzelnen Endpunkt beschrieben wird, sondern durch Störungen zeitlich koordinierter Prozesse wie Proliferation, Migration, Differenzierung, Neuritenwachstum, Synaptogenese und Netzwerkreifung. Gerade hier stoßen klassische Tierversuche an Grenzen: Entwicklungszeitpunkte, Reifungsgeschwindigkeit, Gehirnorganisation und toxikokinetische Prozesse unterscheiden sich zwischen Spezies, sodass sensitive Expositionsfenster und subtile funktionelle Veränderungen nur eingeschränkt übertragbar sind. Der Mehrwert moderner Alternativmethoden liegt darin, zentrale Schlüsselprozesse der humanen Neuroentwicklung gezielt zu erfassen und zwischen spezifischen Entwicklungsstörungen und unspezifischer Zytotoxizität zu unterscheiden.

Für Methylquecksilber wurde dieser Ansatz bereits in humanbasierten Modellsystemen genutzt. Dabei kommen unter anderem neuronale Vorläuferzellen zum Einsatz, aus denen sich Nervenzellen und Gliazellen entwickeln können. An ihnen lässt sich prüfen, ob Methylquecksilber frühe Entwicklungsschritte wie Zellvermehrung, Ausreifung, Wanderung oder erste Verschaltungsprozesse stört. Solche Modelle zeigen, dass Methylquecksilber Entwicklungsprozesse bereits bei Konzentrationen beeinträchtigen kann, die nicht primär zum Absterben der Zellen führen. Damit ist Methylquecksilber nicht nur ein gut untersuchtes Beispiel für Entwicklungsneurotoxizität, sondern auch eine Referenzsubstanz, um die Aussagekraft humanbasierter *in-vitro*-Methoden, etwa im Kontext der DNT-*in-vitro*-Batterie, zu prüfen.

Für die regulatorische Bewertung bleibt Methylquecksilber anspruchsvoll, da die wichtigste Expositionsquelle Fisch zugleich wertvolle Nährstoffe wie Omega-3-Fettsäuren, Jod und Selen liefert. Ziel muss es daher sein, vulnerable Gruppen zu schützen, ohne den gesundheitlichen Nutzen eines gelegentlichen Fischverzehrs aus dem Blick zu verlieren.

Text: Ute Haßmann

Literatur und links:

- [Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food](#)
- [Methylquecksilber in Fisch und Meeresfrüchten – gesundheitliche Bewertung neuer Daten aus der BfR-MEAL-Studie](#)
- [Methylquecksilber: Warum Schwangere und Stillende manche Arten von Fisch meiden sollten - BfR](#)
- Tal, T. et al. 2024. New approach methods to assess developmental and adult neurotoxicity for regulatory use: a PARC work package 5 project DOI: <https://doi.org/10.3389/ftox.2024.1359507>
- [Initial Recommendations on Evaluation of Data from the Developmental Neurotoxicity \(DNT\) In-Vitro Testing Battery \(EN\)](#)
- Foto von [Big Dodzy](#) auf [Unsplash](#)

