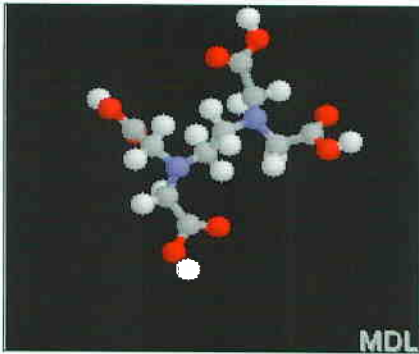


Gegenüberstellung von NaEDTA und CaEDTA – Eine kritische Bewertung



Schlüsselwörter: CaNaEDTA, NaEDTA, Chelattherapie, DMPS, DMSA, Metallintoxikation, Labordiagnostik.

Key words: CaNaEDTA, NaEDTA, Chelation therapy, DMPS, DMSA, metal intoxication, laboratory diagnostic.

Zusammenfassung

EDTA ist die Abkürzung für Äthylen DiaminTetraEssigsäure, im Englischen: **Ethylene Diamine Tetraacetic Acid**. Medizinisch wird diese Chelatsubstanz seit den fünfziger Jahren eingesetzt, vor allem in der Behandlung akuter Bleibelastungen und Digitalis-Intoxikationen. Der Mechanismus ist in beiden Fällen auf die metallbindende Funktion dieser Chelatsubstanz zurückzuführen.

In der Klinischen Metall-Toxikologie unterscheiden wir zwischen CaEDTA und NaEDTA. Beide Substanzen zeigen teils gemeinsame, teils unterschiedliche Fähigkeiten, Metalle zu binden; **beide agieren u. a. als freie Radikal-Fänger**.

Der Verabreichungsmodus von NaEDTA und CaEDTA ist gleich. Das heißt, es gelten die gleichen, protokollbedingten Sicherheitsmaßnahmen. Allerdings entscheidet der chemische Unterschied dieser beiden Substanzen über die differenzierte Metallbindung. Der Nachweis der spezifischen Metallbindung wird labordiagnostisch erbracht.

Die unterschiedlichen Bindekapazitäten dieser Substanzen (CaEDTA und NaEDTA) beeinflussen Funktion und Wirkungsmechanismus, und entscheiden somit

über die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten.

Abstract:

EDTA, short for Ethylene Diamine Tetraacetic Acid, is used since the 1950s as a chelating agent for the treatment of acute lead exposure and digitalis intoxication. The mechanism for both EDTAs can be explained by the metal binding ability of this chelating substance.

In Clinical Metal Toxicology we differentiate between CaEDTA and NaEDTA. Both substances show varying abilities to bind metals and are known among others to function as free radical scavengers.

The protocol for the administration of NaEDTA and CaEDTA is similar i.e. the same precautions apply. However, the chemical difference between these two substances determines the varying metal binding abilities which can. Analytical evidence will be shown.

The different binding capacities influence these chelating agents' function and mechanism of action, and therefore determine therapeutic applications.

Allgemeines zu den EDTA Substanzen, CaNaEDTA und NaEDTA

Obwohl europäische Forscher für die Synthesisierung und den anfänglichen industriellen Einsatz dieser Chelatsubstanz verantwortlich zeichnen, ist der medizinische Einsatz von EDTA den Amerikanern zuzuschreiben. Bereits am 16. Februar 1959 erteilte die FDA (Food and Drug Administration) die Zulassung für **Endrate** für die Behandlung von Hyperkalzämie als auch für die Therapie von digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen. Der chemische Name für Endrate ist **DiNatriumEDTA**, kurz NaEDTA genannt. (1)

Eine weitere FDA-Zulassung wurde für **Versenate** erteilt und zwar für die Behandlung von Bleiintoxikationen. Der chemische Name für Versenate ist

DiNatrium Calcium EDTA, kurz CaNa EDTA genannt. Belknap und Kollegen setzten diese Chelatsubstanz bereits 1952 bei der Behandlung von Bleiintoxikationen bei Erwachsenen ein. (2) Ungefähr zur gleichen Zeit nutzten es Byers, Maloof und andere zur Behandlung bleivergifteter Kinder. (3) Seit dem therapeutischen Einsatz dieser beiden Chelatsubstanzen, d. h. in über 50 Jahren, wurden 11 Todesfälle registriert. Sieben davon waren die Folge von Verwechslungen. Beispielsweise wurde in zwei Fällen EDTA fälschlicherweise für das Medikament Etomidate eingesetzt. Etomidate ist ein intravenöses Narkotikum, das zur Narkoseeinleitung verwendet wird. Die restlichen Todesfälle wurden durch Anwendungsfehler verursacht. (4)

Vergleich der chemischen und pharmakologischen Eigenschaften

EDTA-Moleküle werden vom Körper nicht verstoffwechselt und von den Harnkanälchen nicht wesentlich resorbiert. Das EDTA-Anion kann neben den

**Dr. med.
Eleonore Blaurock-Busch**

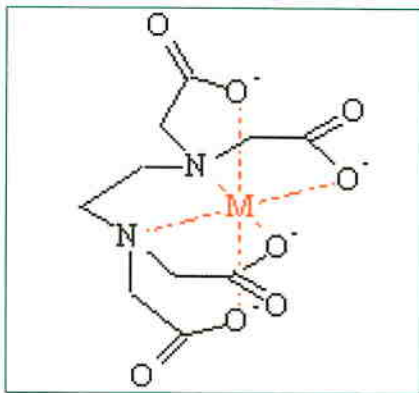
Hersbruck



Dr. E. Blaurock-Busch leitete von 1984 bis 2000 das US Labor Trace Minerals International, Bereich Toxikologie. Seit 2000 ist sie Forschungsdirektorin von Micro Trace Minerals, Hersbruck. Sie ist wissenschaftlicher Beirat des International Board of Clinical Metal Toxicology und der Deutschen Ärztesgesellschaft für Klinische Metalltoxikologie. Sie referiert an Universitäten weltweit und ist als Autorin zum Thema Metalltoxikologie in deutscher und englischer Sprache tätig.

beiden freien Elektronenpaaren des Stickstoffatoms vier Carboxygruppen für eine Komplexverbindung zur Verfügung stellen, sich also 6-fach an ein Kation binden.

NaEDTA vermag auch sehr stabile Komplexe mit Kationen wie Calcium zu bilden, die eine äußerst geringe Tendenz zur Bildung von Komplexen haben. (CaNaEDTA ist bereits mit Calcium gebunden und kann somit zur Calciumbindung nicht genutzt werden.)



CaNaEDTA wie auch NaEDTA bilden besonders stabile Komplexe mit Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{3+} und Co^{3+} . Diese Metallkomplexe werden leicht in den Urin abgegeben. Es ist somit logisch, dass Vit. B12 in keiner Form vor, während oder kurz nach der EDTA-Behandlung verabreicht werden sollte.

Das Vit. B12-Molekül (s. Abb.) enthält Kobalt und somit würde die Verabreichung dieses Vitamins eine erhöhte Kobaltbindung zur Folge haben, was wiederum die Funktion dieses Vitamins beeinträchtigt. Nachdem jeder Chelatbildner eine berechenbare Bindekapazität aufweist, wäre es zudem kontraproduktiv, wenn ein Teil der verfügbaren „Greifzangen“ von dem verabreichten Vitaminkomplex besetzt würde.

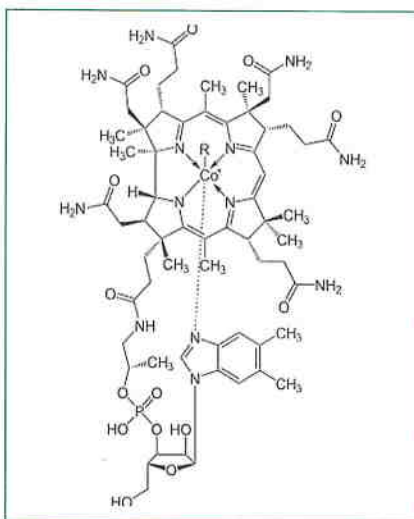
CaEDTA, genau wie NaEDTA, ist **potenziell** nephrotoxisch. Bei Patienten mit renalen Störungen ist die Ausscheidungsrate wesentlich verlangsamt, was bedeutet, dass die Infusionsrate (= Menge und Infusionsdauer) bei der Verabreichung von NaEDTA wie auch CaNaEDTA an die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) angepasst wird. Lachnit warnte bereits 1961 vor unsachgemäßer Anwendung. (6) Van der Schaar, IBCMT-Präsident (International Board of Clinical Metal Toxicology), berichtet, dass sich bei protokollgemäßer Anwendung

eine langzeitliche Anwendung von NaEDTA erfahrungsgemäß positiv auf Nierenfunktionsparameter auswirken kann. Die entgiftende Wirkung des EDTA mag dafür verantwortlich zeichnen.

Sammelurin

Bei Patienten mit normaler renaler Funktion beträgt die Halbwertszeit des IV-verabreichten EDTAs etwa 45 Minuten. Ein protokollgerechter Sammelurin = Infusionsdauer plus 45 Min. Über 90 % des verabreichten EDTA-Komplexes wird innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, d. h., eine leichte Metallbindung kann über 24 Stunden hinweg stattfinden. Dennoch ist ein 24 h-Sammelurin nicht nötig.

Weshalb? Während der Sammelzeit wird gegessen und getrunken. Möglicherweise nimmt der Patient Medikamente oder ist beruflich Umwelteinflüssen ausgesetzt. Früher, als Metalluntersuchungen noch mittels der Atom-Absorption durchgeführt wurden, fanden diese geringfügigen Zusatzbelastungen unbenutzt statt. Moderne Massenspektrometer weisen wesentlich niedrigere Bestimmungsgrenzen auf, die sich im Nanogrammbereich bewegen, d. h. selbst geringe Zusatzbelastungen werden analytisch registriert. Hinzuzufügen ist, dass



jeder Chelatbildner diese leicht verfügbaren, im System noch frei zirkulierenden Metalle wesentlich leichter bindet als die bereits organoanionischen Metalle.

Wirkbereich von CaNaEDTA und NaEDTA

Die Affinität zu Eisen und Kupfer sowie den toxischen Schwermetallen Blei und

Cadmium beeinflussen die Pathologie der freien Radikale. Der Wirkungsbereich beider EDTA-Substanzen beruht in erster Linie darauf, dass durch die Bindung metallischer Katalysatoren die weitergehende Produktion von freien Radikalen im Körper verhindert wird. Jegliche Metallentgiftung reduziert die freie Radikalentwicklung und hat somit einen positiven Einfluss auf Alterungs- und Krankheitsprozesse.

Die Bindekapazität von EDTA im Vergleich mit anderen Chelatbildnern wird aus den folgenden Tabellen ersichtlich. Die angeführten Werte repräsentieren eine 95. Perzentile, erstellt von Posturinwerten. Die Testpersonen galten arbeitsmedizinisch als nicht exponiert, d. h. es lagen keine akuten Intoxikationen vor. Es handelt sich hier ausschließlich um chronische Metallbelastungen, die über einen längeren Zeitraum erfolgten. Tabelle 1 zeigt die deutliche Eisenbindung der EDTA-Substanzen. Diese Eisenbindung mag die antibakterielle Wirkung des EDTA bei Wurzelkanalaufbereitungen erklären. (7, 8) Außerdem weiß man von der Wasseranalytik und -aufbereitung, dass ein erhöhter Eisenwert die unerwünschte Bakterienentwicklung begünstigt. Umgekehrt wird eine reduzierte Verfügbarkeit an Eisen die Entwicklung der „eisenfressenden“ Bakterien drosseln. (9)

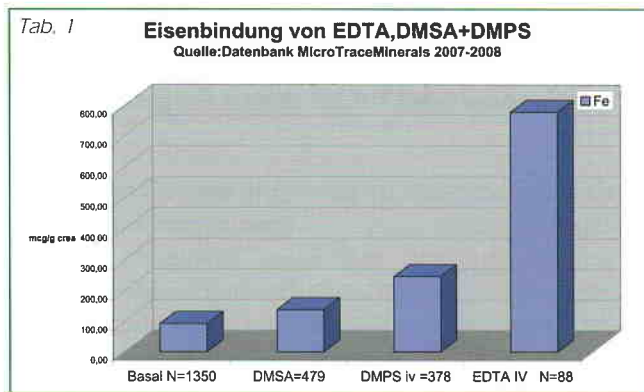
Tabelle 2: Die Kupferbindung von EDTA wird in der Literatur vielfach erwähnt; sie ist jedoch deutlich geringer als die von DMPS. Selbst DMSA zeigt eine stärkere Neigung, sich mit Kupfer zu binden.

Tabelle 3: Aus dieser Graphik ist die EDTA-Cadmiumbindung ersichtlich. Beide EDTA-Substanzen wurden intravenös in Kombination mit oralem DMSA verabreicht, doch nachdem die DMSA-Cadmiumbindung nicht sehr stark scheint, dürften die erhöhten Cadmiumwerte des Posturins auf die EDTA-Bindung zurückzuführen sein. Cadmium spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung des Mammakarzinoms. Tatsächlich weisen Mamma- wie auch Prostatakarzinomgewebe höhere Mengen an Cadmium auf als gesunde Gewebe. Somit sollte die EDTA-Cadmiumbindung durch weitere Arbeiten bestätigt werden. (10, 11)

Auf Grund der verfügbaren Forschungsarbeiten ist nicht auszuschließen, dass sich eine Cadmiumentgiftung durch EDTA-Chelattherapie positiv auf die Krebsentwicklung auswirkt.

Resorption, Anwendung und Toxizität

Nur etwa 5 % der oral verabreichten EDTA-Substanz wird gastrointestinal resorbiert und mit dem Stuhl ausgeschieden. Oral verabreichtes EDTA oder die Anwendung der EDTA-Suppositorien binden zuerst die im Darm vorhandenen Metalle. Mit hoher Wahrscheinlichkeit gelangen nur geringste Mengen von oralem oder rektal verabreichtem EDTA in den Blutstrom, d. h., die Entgiftung beschränkt sich bei dieser Form der Verabreichung auf den Verdauungstrakt.

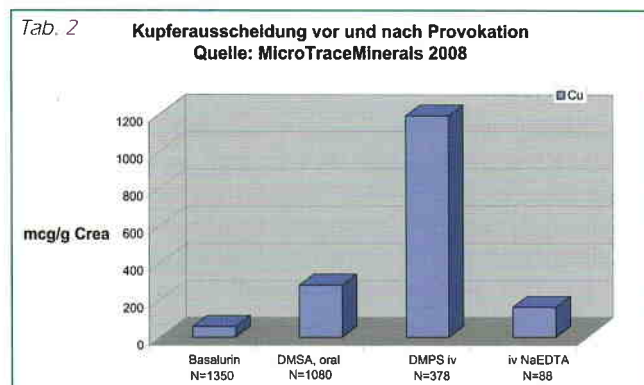


Selbst nachdem es im Blutstrom aufgenommen wurde, geht wenig EDTA in das Liquoreiweiß über.

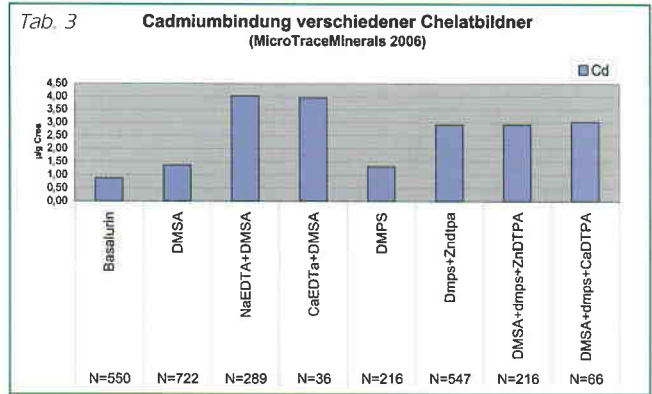
EDTA wird kaum durch die Haut resorbiert.

Die intramuskuläre Verabreichung von EDTA ist schmerzhaft und kontraindiziert.

Die intravenöse Applikation gilt derzeit als die effektivste. Nebenwirkungen sind gering, vorausgesetzt es wird langsam infundiert: maximal 1gr EDTA pro Stunde. Diese Anwendung gilt als eine der wichtigsten Vorsichtsmaßnahmen. Bolusinjektionen werden zwar für CaNaEDTA propagiert (vor allem im



US Internet) und werden teilweise von deutschen Therapeuten durchgeführt, vor allem da die Verabreichung relativ schmerzfrei ist und wenig Zeit beansprucht. Die Versuchung, diese Anwendung bei zeitlich gestressten Patienten durchzuführen, ist groß, sie muss jedoch verurteilt werden. Das Hauptmerkmal einer Nephrotoxizität ist der progressive Anstieg der Serum-Kreatininwerte. Steigen die Kreatininwerte des Provokationsurins, weist dies auf renalen Stress und Vorsicht ist geboten.



Akutes Nierenversagen, das durch übereifrige Chelatbehandlungen und Nichtbeachten der Protokollvorschriften verursacht werden kann, ist u. a. gekennzeichnet durch Oligurie oder Anurie, Urämie und Knöchelödem.

Spezifische Wirkungsweise von DiNatrium EDTA (NaEDTA)

DiNatrium EDTA ist für die Behandlung von Hyperkalzämie wie auch für die Therapie digitalis-induzierter Herzrhythmusstörungen zugelassen. Das heißt, für die Behandlung dieser Krankheitsbilder ist die Calciumbindung unumgänglich. Diese wirkt sich folgendermaßen aus:

- Bei der digitalis-induzierten Kammer-Arrhythmie resultiert die Calciumbindung in einer reduzierten Reizbarkeit der myokardialen Zellmembranen.
- Wird NaEDTA länger als 3 Stunden infundiert, sinken Blut-Calciumwerte ab und die Parathormonaktivität steigt an. Dies regt anfänglich die Osteoklasten- und danach die Osteoblastenaktivität an, was sich positiv auf den Knochenstoffwechsel auswirken kann.
- Außerdem hat das Parathormon eine gefäßerweiternde Wirkung. Es setzt tPA (Tissue Plasminogen Activator) frei, was einen günstigen Einfluss auf die Gerinnung hat.
- Die vermehrte Calciumbindung wirkt sich günstig auf die Thrombozytenaggregation aus.
- Eine Änderung der verkapselten oder metastatischen Calciumablagerungen kann möglich sein.

Eine Infusion von 3gr NaEDTA ist theoretisch in der Lage, 324 mg Calcium zu binden. Der so entstandene CaNaEDTA Komplex wird im Urin ausgeschieden.

Tabelle 4 verdeutlicht, dass weder DMSA noch DMPS allein oder in Kombination mit anderen Chelatbildnern eine maßgebliche Calciumbindung erzielen. Das bedeutet auch, dass die Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen ausschließlich NaEDTA-orientiert sein muss.

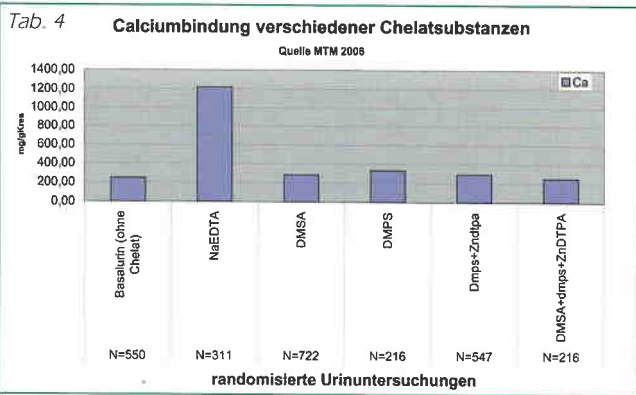
Nebenwirkungen

Durch die deutliche Calciumbindung kann eine zu schnelle NaEDTA-Infundierung auch Auslöser einer hypocalcämischen Tetanie sein. Bei einer Infusionsrate von 16,6 mg/min oder weniger wird dieses Problem nicht verzeichnet.

Spezifische Wirkungsweise von CaNaEDTA

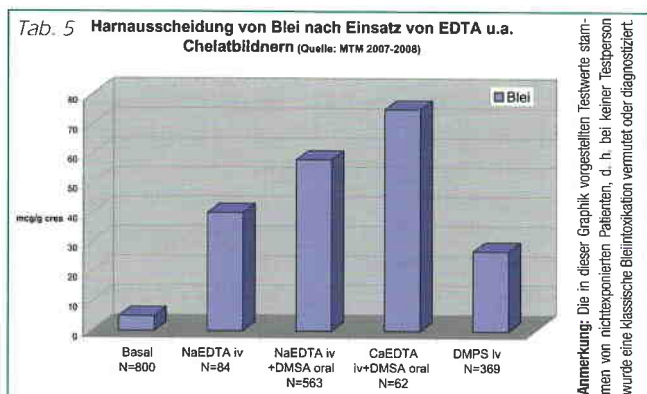
Wird CaNaEDTA genutzt, findet keine Änderung des Serum Calcium Titors statt und der Calciumstoffwechsel wird nicht beeinflusst. Wie bereits erwähnt, wurde CaNaEDTA von der FDA für die Behandlung von Bleiintoxikationen freigegeben. Tatsächlich ist dieser Effekt nicht CaNaEDTA-spezifisch, sondern gilt ebenso für NaEDTA.

Tab. 5 zeigt, dass die Bleibindung des CaEDTAs möglicherweise leicht stärker ist als die des DiNatriumEDTAs. Um dies



weiter zu bestätigen, wäre eine Gegenüberstellung der Posturinwerte von NaEDTA und CaEDTA ohne DMSA notwendig. Diese Daten sind noch nicht verfügbar.

Die toxischen Metalle wie z. B. Blei, Nickel oder Cadmium werden von CaNaEDTA wie auch NaEDTA gleichermaßen gebunden. Das gilt ebenso für die Bindung von Eisen. Der wichtigste



Aspekt der NaEDTA-Anwendung ist somit die **Calciumbindung**. Wird die NaEDTA-Infusion sachgemäß verabreicht, ist die oft zitierte hypocalcämische Nebenwirkung weitgehend ausgeschlossen. Fairerweise muss erwähnt werden, dass bei unsachgemäßer Anwendung von CaNaEDTA die Gefahr der Hypercalcämie beschrieben wurde. [11]

Dr. med. Eleonore Blaurock-Busch Ph.D., Micro Trace Minerals
Röhrenstraße 20, 91217 Hersbruck

Literatur

- 1 www.drugs.com/pro/edrate.html
- 2 Belknap, EL (1952). EDTA in the treatment of lead poisoning. *Ind Med Surg* 1(6):305
- 3 Markus AC, Spencer AG. Treatment of Chronic Lead Poisoning with Calcium Disodium Versenate. *Br Med J*. 1955 October 22; 2(4946): 1040.
- 4 http://www.fda.gov/Cder/drug/infopage/edetate_disodium/QA.htm
- 5 Van der Schaar PJ. *Clinical Metal Toxicology*. IBCMT. 2007: 199-201
- 6 Lachnit. Zur medizinischen Bleiprophylaxe. *Journal International Archives of Occupational and Environmental Health*. Vol 21, Nr 2 / Juni 1965
- 7 Heidemann D., Baumann MA. *Endodontie*. Elsevier, Urban&Fischer Verlag, 2005 p84-91
- 8 Nezval J, Halaka K. The enhancing effect of EDTA on the antibacterial activity of nalidixic acid against *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*. Vol. 23, Nr. 12, Dez 1967
- 9 www.med.uni-marburg.de/stpg/ukm/lt/umwelthyg/kapb32.htm
- 10 Blaurock-Busch E. *Toxic Metals and Breast Cancer: New Research and Development*. Townsend Newsletter f. Doctors. Sept.2007
- 11 Chisolm, JJ Jr. The use of chelating agents in the treatment of acute and chronic lead intoxication in childhood. *J Pediatr* 1968;73:1-38.

Infektionen durch Herpesviren HSV 1 + 2 und VZV: Herausforderung an die Mikroimmuntherapie

Ein Kurzüberblick in die Welt der Viren

Die Welt der Viren ist spannend, vielseitig und ein hochintelligentes Betriebssystem. Eine kleine Einführung in diese Wunderwelt soll die Faszination der Viren beleuchten. Viren gibt es erst seit ca. 500 Millionen Jahren – Bakterien existieren seit mehr als drei Milliarden Jahren. So sind also Viren um ein Vielfaches jünger als Bakterien.

Diese Tatsache erfordert sicherlich auch für das menschliche Immunsystem einen hohen Anspruch an der Auseinandersetzung mit den Viren.

Viren unterscheiden sich sowohl in ihrer Vermehrung als auch im Aufbau von den anderen Mikroorganismen. Viren sind „nur“ Zellmitbewohner, da ihnen die Zellorganellen wie Mitochondrien, Ribosomen und damit auch die eigene Proteinsynthesefabrik fehlt. Deshalb ist ihre Überlebensstrategie von ganz besonderer Art. Da sie sich nicht selbstständig vermehren können, müssen sie eine Zelle erst infizieren, um eine Überlebenschance zu haben. Erst dann kann die virusinfizierte Zelle sich replizieren.

Ein Viruspartikel, das Virion, setzt sich aus Eiweiß und einer Nucleinsäure, dem viralen Genom, zusammen. Die Nucleinsäure ist von einem Schutz-Proteinmantel, dem Capsid, umgeben. Somit entsteht das Nucleocapsid. Dieses Nucleocapsid kann nochmals von einer Außenhülle umgeben sein. Fehlt diese Außenhülle, bezeichnet man das Virus als nackt. Im Capsid und auch bei vorhandener Außenhülle sind ein Teil der Antigenität und die Wirtsspezifität festgelegt. Die Viren werden, je nach Nucleinsäuretyp, in RNA- oder DNA-Viren unterschieden und entsprechend in einzel- oder doppelsträngige Genome. Je nach Capsidstruktur unterscheidet man auch den helikalen, kubischen und komplexen Bautyp. Diese verschiedenen Merkmale individualisieren jede Virusart in Hinblick auf die Sensibilität, die Resistenz, den Lebenszyklus, die Infektionsart und die einzelnen Therapien.

Die einheitliche **Virenklassifikation** richtet sich nach Größe (in Kilobasen) und Gestalt des Virus, Genomgröße und Nucleinsäuretyp sowie Wirtsspezifität und letztendlich nach