

Die Metallanalytik: Ausgangspunkt und Kontrollinstanz

E. Blaurock-Busch PhD
Labor Micro Trace Minerals
2012



1. Diagnostik



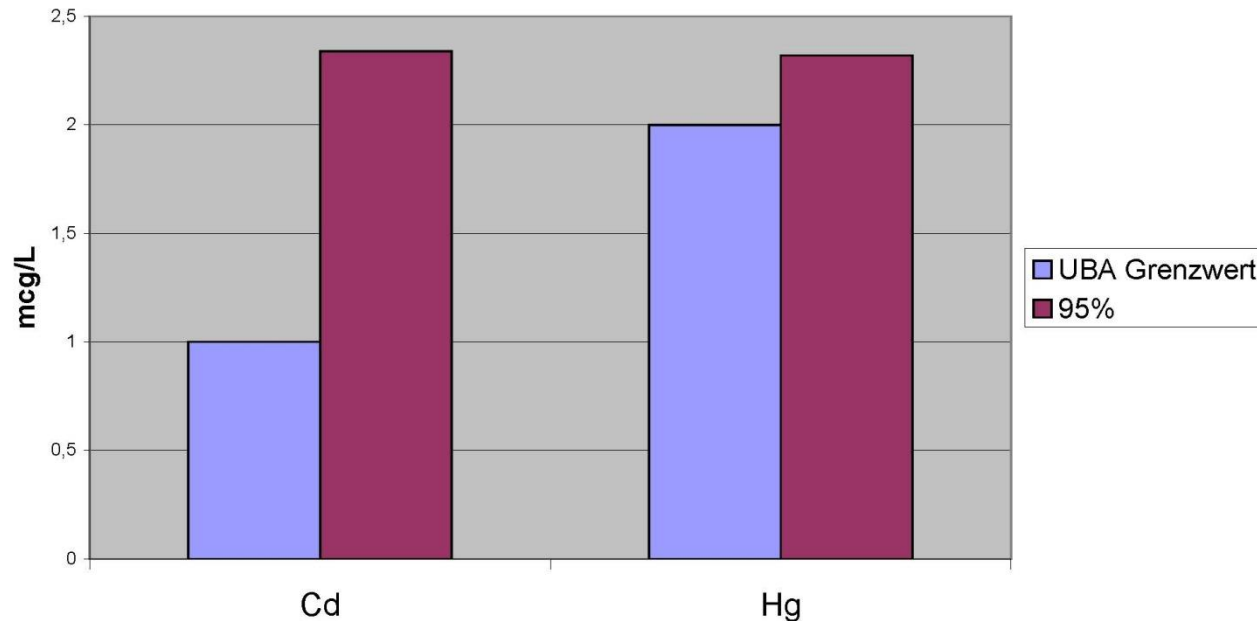
- Seit über 35 Jahren umwelt-
medizinische
Analytik
und
Forschung

- **Der Beweis der Metallaufnahme wird durch die Bestimmung der Konzentration in geeigneten Körpermaterialien erbracht.**
- Wegen der leichten Zugänglichkeit eignen sich Blut oder seine Bestandteile und Urin, in bestimmten Fällen auch Stuhl, Schweiß, Speichel oder Biopsiematerial.
- Zur Erkennung einer Langzeitbelastung werden auch Haare und Fingernägel herangezogen.

Gesundheit und Umwelthygiene

Umwelt-Survey 1998

Cd + Hg im Blut der 18-69j Bevölkerung Deutschlands
UBA 1998



- **Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik sind die sog. Mobilisationstests.**
- Chelatbildner, die oral oder i. v. verabreicht werden, bewirken die Freisetzung (und Bindung) von Metallen aus ihren Depots und eine vermehrte Ausscheidung im Urin.
- **Diese Tests sind dann von Bedeutung, wenn die Untersuchung der Körperflüssigkeiten keine eindeutigen Ergebnisse liefert.**

Meißner D; Toxichem. Krimtech. 2011 / 78(3) 447-452

(Mitteilungsblatt für toxikologische und forensische Chemie)

Micro Trace Minerals Labor

umweltmedizinische Untersuchungen

Röhrenstrasse 20, 91217 Hersbruck, Germany
P.O.Box 4613; Boulder, CO 80306-4613, USA

Telefon: +49 (0) 9151/4332
Telefax: +49 (0) 9151/2306
<http://www.microtrace.de>
service@microtrace.de



MINERALSTOFF ANALYSE			DMPS Urin - Probenvergleich	
Praxis/Kunde	Dr. X		Vergleichs Nr.	27
Patientenname	KM	Geschlecht	w	Geb.Dt
Klinische Information	Basal vs Dimaval i.v. 5ml 2h			18.11.19xx
Kreatinin (g/l)	0,92		Seite	1/1
	BASAL URIN Norm	Chelatspezifischer Orientierungswert	2UB1 21881 05.03.2012	2UP1 21882 05.03.2012
Essentielle Spurenelemente (mcg/g Kreatinin)				
Chrom	0,10 --- 3,50		0,27	0,20
Eisen	2,00 --- 95,00		4,42	8,45
Kobalt	< 5,00		0,58	0,93
Kupfer	1,45 --- 60,00		19,43	1.032,48
Mangan	< 4,50		0,89	1,37
Molybdaen	9,70 --- 100,00		17,85	28,34
Selen	12,00 --- 90,00		11,02	10,10
Vanadium	< 1,40		0,06	0,10
Essentielle Elemente (mg/g Kreatinin)				
Calcium	55,00 --- 245,00		55,63	144,22
Magnesium	12,00 --- 150,00		33,19	63,69
Zink	0,07 --- 7,00		0,24	3,48
Weitere Spurenelemente in mcg/g Kreatinin				
Germanium	< 1,50		0,32	0,68
Lithium	< 175,00		21,32	53,61
Strontium	< 570,00		143,88	347,02
Potentiell toxische Elemente in mcg/g Kreatinin				
Aluminium	< 125,00		4,19	6,68
Antimon	< 1,00		0,06	0,60
Arsen-Gesamt	< 50,00		1,77	6,19
Barium	< 8,22		0,98	3,44
Beryllium	< 1,20		0,01	0,02
Blei	< 5,00		0,55	11,50
Cadmium	< 0,80		0,19	0,32
Nickel	< 3,00		3,01	5,86
Platin	< 0,60		0,01	n.n.
Quecksilber	< 1,00		0,05	3,45
Silber	< 1,40		0,01	0,32
Thallium	< 0,60		0,11	0,17
Wismut	< 0,15		0,01	0,03
Zinn	< 5,00		1,10	5,83

n.n. = nicht nachweisbar

Akkreditierung: DIN EN ISO 17025; Analytik & Qualitätskontrolle: Dipl. Ing. Friedle, Ing. J. Merz, Dr. Rauland. Befundvalidierung Dr. E.Blaurock-Busch PhD, Laborarzt: Dr. med. A. Schönberger

Gezielte Patientenbefragung

- Metall-bezogene Symptome **(siehe auch Workshop)** erleichtern die Wahl der Chelatsubstanz
- Die unterschiedlichen Chelatsubstanzen zeigen unterschiedliche Metallbindungen

- EDTA
- DMSA
- DMPS
- DTPA
- D-Penicillamin

z.B. Blei/Cadmium/EDTA

Symptome

Blei /Cadmium/EDTA

Blutbleispiegel $>100\mu\text{g/L}$ (Grenzwert $<70\mu\text{g/L}$)

Durchblutungsstörungen*

Blutdruckprobleme

- **Blutarmut/ fahlgelbes Hautkolorit**
- **Atherosklerose/ Sklerose***
- Brustkrebs
- Hormonstörungen
- **Grauer Saum an Zahnfleisch**
- **Koliken/Darmspasten**
- Hoden- oder Eierstockprobleme **
- gesteigerte Erregbarkeit
- **Alopezia areata**

***CaEDTA nicht wirksam**

**** hohe Calciumzufuhr kontraindiziert???**

Gewohnheiten / Einflüsse

Blei/Cadmium/EDTA

- **Raucher / Mitraucher**
- **Arbeiter der metallverarbeitenden Industrie**
- **Sportschütze**
- Maler, Kunstmaler, Keramik
- Gärtner/Hobbygärtner (Nutzen von Kunstdünger, Pestiziden)
- Nutzen Sie bunte Keramikgeschirr aus südlichen Ländern
- **Färben Sie Ihre Haare schwarz**
- **Sind sie tätowiert**
- **bleihaltige Wasserrohre im Haushalt**

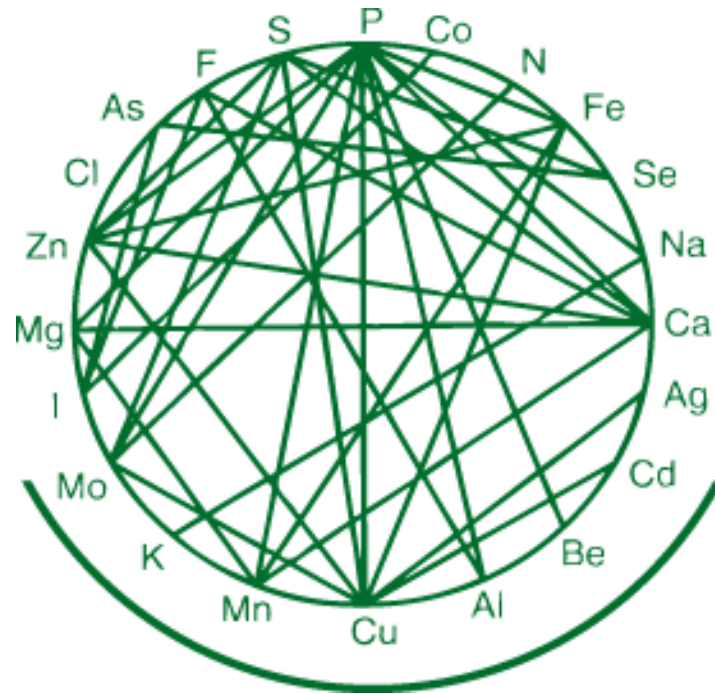
Akute vs chronische Exposition

Das Behandlungsschema bei akuter Metallintoxikation vs chronischer Expositionen unterscheidet sich deutlich in folgenden Bereichen:

- **Verabreichungsmodus**
 - **applizierte Menge**
 - **Therapiekonzept**

Metall Exposition

Fallbeispiele



Blei (Pb)

Antidota / Fallbeispiel

- 44j persischer Kaufmann mit progredienter Symptomatik (Spasten i.Oberbauch, intermittierende Koliken, Lumbalgien)
- Starker Bedarf an Rx Schmerzmitteln
- Serumblei: $1.400\mu\text{g/L}$ (Norm $<150\mu\text{g/L}$)
- Nach 5 Tagen Therapie mit $4 \times 100\text{mg}$ DMPS oral sanken Serumwerte auf $600\mu\text{g/L}$
- Ursache: bleibelastetes Opium

Notiz: In Umgebung von Leipzig vergifteten sich 130 Pt durch Rauchen von bleihaltigem Marihuana

Fallbeispiel: Bleiintoxikation

- Pt. 39J, Einnahme von ayurvedischem Heilkräutermix über 9 Monate g/dl
- Symptome nach 1 Mt Einnahme: Bauchschmerzen, Blauverfärbung d.Zahnfleischs, basophile Tüpfelung, erhöhter Hämoglobinwert (11,5 mg/dl)
- Blutbleispiegel: 1.300µg/L
- **Therapie: 10Tage EDTA + anschließend 4 Wochen DMPS oral**
- Blutblei 500µg/L. Pt. symptomfrei
- Kontrolluntersuchg nach 2 Jahren: 380µg/L. Pt symptomfrei

Chronische Bleiintoxikation bei Kind

- Junge, 3Jahre, mit eingeschränkter Kreatininclearance, der in Umgebung einer Blei-Kristallglasindustrie aufwuchs
- Schwere therapieresistente Mischepilepsie, Minderwuchs, erhebliche Entwicklungsstörung
- Gabe von 50mg DMPS i.v. erhöhte Blei im Harn von 76 μ g/L auf 1310 μ g/L. CaEDTA erhöhte renale Bleiausscheidung um Faktor 10
- Es kam nach Antidotanwendung zu einer Häufung der Anfälle, deshalb wurde auf eine weitere Antidottherapie verzichtet wurde.

Mögliche Ursachen der negativen Reaktion

- **CaEDTA erhöht Mg-Ausscheidung. Epileptiker haben meist hohen Mg+B6 Bedarf**
- **Minderwüchsige sind allgemein zinkunterversorgt. (Pfeiffer CC) DMPS+CaEDTA zeigen starke Zinkbindung**

Wissenswertes zu Quecksilber

Schneller Einsatz vom oralem DMPS oder DMSA hilfreich

Organische Verbindungen (OV) wie z.B. MethylHg werden **im Gastrointestinaltrakt komplett resorbiert** und schnell über den Organismus verteilt:

- OV Ausscheidung findet zu 90% über den Stuhl statt
- OV überwinden die Blut-Hirn-Schranke
- OV passieren die Plazenta und reichern sich im Fetus an. Hg im fetalen Blut ist höher als in dem der Mutter
- OV gehen in die Muttermilch über

Quelle: Dimaval. Wissenschaftl Produktmonographie 2008: 191

Wissenswertes zu Quecksilber

Anorganische Quecksilberverbindungen wie z.B.

- Quecksilbersulfid oder Quecksilber(II)-sulfid (HgS),
- Quecksilberoxid oder Quecksilber(II)-oxid mercuric (HgO) und
- Quecksilberchlorid oder Quecksilber(II)-chlorid (HgCl_2)

reichern sich vorwiegend im renalen System ab. Dabei kommt es zum Zusammenbruch der Nierenfunktion mit Sublimatnephrose und Anurie.

Bei oraler Aufnahme können korrosive Schäden (Ulzeration, Perforation, Blutungen) im Gastrointestinaltrakt auftreten.

Organisches Hg- Zielorgan ZNS

- Intoxikationen schädigen das Nervensystem
- Latenzzeit ist dosisabhängig, beträgt Wochen bis Monate

Therapie der Wahl:
DMPS oder DMSA

BAL (British AntiLewisite) ist kontraindiziert, da es mit organischem Hg fettlösliche Komplexe eingeht und Hg zum ZNS verteilt

Akute Quecksilberintoxikation- Fallbeispiel

- Einjähriger Junge erbrach 2x nach Einnahme einer anorganischen Hg(II)verbindung
- Eine Stunde danach wurde eine Magenspülung durchgeführt, Aktivkohle und Natriumsulfuricum verabreicht
- Hg-Blutwert lag bei 400µg/L
- Urinwert (ohne Provokation) bei 2.500µg/L

Mittel der Wahl: orales DMPS oder DMSA

Die verabreichte Menge einer
oder zweier Chelatsubstanzen
beeinflusst die Metallbindung
und Exkretion
nicht in dem Masse wie
vermutet

Beispiel:

Kupferausscheidung nach oraler DMPS Gabe

- **DMPS (mg/kg) Kumulative Cu-Exkretion**

25	171 %
----	-------

50	197 %
----	-------

100	235 %
-----	-------

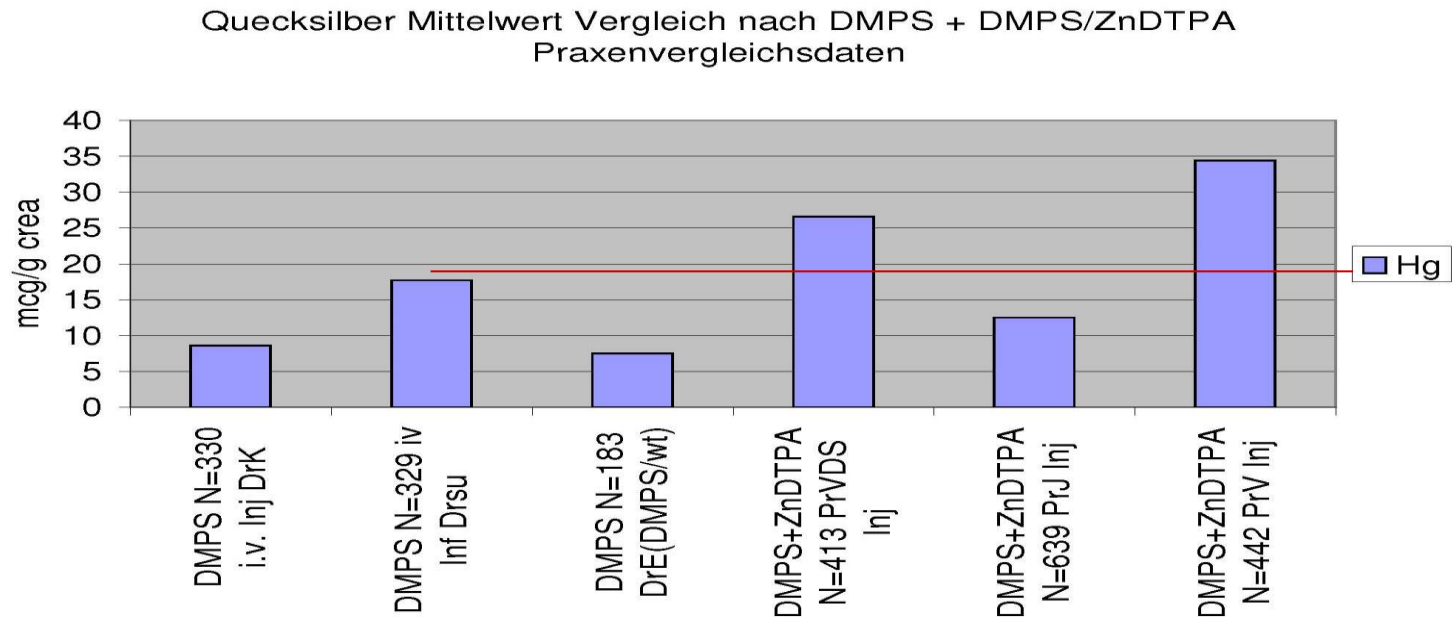
- **Abhängigkeit der kumulativen Cu-Ausscheidung von der oralen DMPS-Dosis (in % der unbehandelten Kontrolle)**

Quelle: Mitchell WM et al. Antagonismus of copper(II)induced renal lesions by DMPS. J.Hopkins Med. J. 1982, 151(6)(Suppl) 283-285.

Ein vs zwei Chelatsubstanzen

Patientenkontingent der Kliniken beeinflusst Mittelwerte

Die Kombination ZnDTPA+DMPS erzielt keine bessere Hg-Bindung



Nutzungshinweise- DMPS i.v.

- Angebrochene Ampullen dürfen NICHT aufbewahrt und weiterverwendet werden.
- Darf NICHT mit anderen Injektionslösungen gemischt werden
- Metalle (Zn, Cu etc) dürfen NICHT in die Injektionslösung gegeben werden.
- DMPS Injektionslösung ist empfindlich gegenüber Oxidationsmitteln wie Sauerstoff oder Eisen(III).
- Kurzinfusionen sollten 15-20Min nicht überschreiten

Unterschiedliche Wirkungsweisen der EDTAs

- **CaEDTA**

Bindet Blei, Eisen, und andere Metalle. Keine wesentliche Hg-bindung

Bindet kein Calcium.

1,9g CaNaEDTA enthalten 203mg Calcium , das abgegeben und von anderen Metallen ersetzt wird, dh Calcium wird freigesetzt.
Vorsicht bei Patienten mit Neigung zu Calcifizierung

- **NaEDTA oder NaMgEDTA**

Bindet Blei, Eisen und andere Metalle. Keine wesentliche Hg-bindung

Enthält kein Calcium. Bindet es jedoch

Das zugesetzte Magnesium wird von anderen Metallen ersetzt, d.h. Mg wird freigesetzt und wirkt gefäßerweiternd.

Mg = Gegenspieler von Calcium

Unterschiedliche Wirkungsweisen der DTPAs

- **CaDTPA**

Bindet Blei, Eisen, und andere Metalle.
Bindet kaum Quecksilber
Bindet kein Calcium.

1 Amp enthält **201,2mg** CaCO₃, das direkt in die Blutbahn abgegeben wird damit andere Metallen gebunden werden können, dh Calcium wird freigesetzt.

Vorsicht bei Pt mit Neigung zu Calcifizierung oder Calciumstoffwechselproblemen

- **ZnDTPA**

Bindet Blei, Eisen, und andere Metalle.
Bindet kaum Quecksilber
Bindet kein Zink.

1 Amp enthält **155,6 mg** ZnO, das direkt in die Blutbahn abgegeben wird damit andere Metallen gebunden werden, dh Zink wird freigesetzt.

Vorsicht bei tumorgefährdeten Patienten

Die Chrom/Kobalt Endoprothesen-Debatte

- Träger von künstlichen Hüftgelenken (beide Teile aus Metall) aus Chrom/Kobalt weisen bei **starkem Abrieb** erhöhte Chrom- und Kobaltkonzentrationen im Blut auf.
- Abrieb ist meist stärker nach Endoprotheseneinsatz und läßt mit der Zeit nach (Glättungsvorgang durch Druckbelastung)

Metallgehalt der Endoprothesen

- Langzeitimplantate im orthopädischen Bereich bestehen meist aus einer Titan- oder einer seit über 80 Jahren bewährten Kobalt-Basis-Legierung.
- Letztere enthält neben dem Hauptbestandteil Kobalt ca. 25% Chrom und 5% Molybdän und eben auch Spuren von anderen Elementen, wie Nickel oder Eisen.

Endoprothesen + Metallionen

- Metallische Werkstoffe unterliegen im Organismus der chemischen und mechanischen Korrosion, was zwangsläufig mit einer Erhöhung der Abriebpartikel und der Metallionenkonzentration im Blut einhergehen muss.
- Eine Vermeidung dieser unnatürlichen Belastung ist daher nicht möglich.

<http://www.prof-menge.com/berichte/11-Endoprothesen-und-Metallionen.pdf>

Endoprothesen-Metallabrieb

- Träger von künstlichen Hüftgelenken aus Metall müssen wahrscheinlich in der sechsmonatigen Einlaufphase des Gelenks nach Implantation mit einem Ansteigen der Blut-Chrom- und Kobaltwerte rechnen.
- Danach fallen Werte wieder ab und verändern sich kaum noch.

Chrommessungen in Vollblut

- Bei Endoprothesenträgern ergaben die Messungen für **Chrom Höchstwerte von rund $3\mu\text{g/L}$ Cr im Blut.**
- Grenzwertvorgabe (UBA) gibt es nicht.

Labor MTM Vergleichswerte:

Referenzbereich: $<5,6\mu\text{g/L}$

Mittelwert: $4,3\text{mcg/L}$

Höchstwerte: 120mcg/L
(nach Chromsubstitution)

Exzess Kobalt

- **Das aus dem Prothesenmaterial herausgelöste oder abgeriebene Kobalt ist für den Körper völlig unnötig und damit auch überflüssig.**
- Es wird im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden.
- Ein chronischer Überschuss in der Kobaltzufuhr kann zu toxischen Symptomen in Form von Schilddrüsenunterfunktion und Schädigungen des Herzmuskels führen.

Kobalt

- Nach dem Einsetzen von Oberflächenprothesen aus einer CoCrMo-Legierung vom Typ IconR konnte nur in einem Fall einen Anstieg des Kobaltspiegels bis auf 3,5 ppb messen, der als unbedenklich gelten kann.
- Im Mittel lagen Kobaltwerte bei 1,5 ppb, also weit unterhalb dem für Gießereiarbeiter geltenden Grenzwert von 4 ppb

(Rumler K: Der Oberflächenersatz des Hüftgelenkes als alternatives Verfahren zur zementfreien Standardprothese in der Therapie der Coxarthrose – Ein klinischer Vergleich der Frühergebnisse unter Einschluss der Metallionenproblematik. Dissertation, Heidelberg, 2010)

Kobaltmessungen in Vollblut

- **Die Messungen ergaben für Kobalt Höchstwerte von rund drei mcg/L Co im Blut.**
- Grenzwerte, die angeben ab welcher Konzentration die verschiedenen Metall-Ionen gesundheitlich unbedenklich sind, gibt es allerdings nicht.

MTM Vergleichswerte

MTM Referenzbereich: <1,5mcg/L

Mittelwert (N=128) 0,93mcg/L

Höchstwerte: 100-180mcg/L
(Ursache: B12-substitution)

Die Chrom/Kobalt -Debatte

Bei Expositionsgefahr

- EDTA wäre das Mittel der Wahl.
- EDTA würde das Implantat mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht angreifen, jedoch sind bestätigende Forschungen derzeit nicht vorhanden. Diese könnten leicht durchgeführt werden.

Danke!

E.Blaurock-Busch PhD

Labor Micro Trace Minerals

Röhrenstr 20

91217 Hersbruck

ebb@microtrace.de

www.microtrace.de

