

# Labornachweis umweltbedingter Metallbelastungen

Eleonore Blaurock-Busch

**Giftigkeit ist keine Substanzeigenschaft, sondern ein Mengenproblem. Wie schon Paracelsus feststellte, führt bei jedem Metall, auch den essentiellen Elementen, eine genügend hohe Dosierung zu toxischen Symptomen.**

**Umweltschadstoffe wie Schwermetalle zeichnen sich durch eine unterschiedliche Toxizität aus, wobei heute multiple Belastungen vorrangig auftreten. 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, Speichel oder Biopsiematerial wie Haare oder Nägel. Der Vor- und Nachteil der verschiedenen diagnostischen Tests wird beschrieben.**

**Die gezielte Labordiagnostik erlaubt uns zwischen akuter und chronischer Belastung zu unterscheiden. Zusätzlich sind wir in der Lage die Hauptbelastung zu bestimmen, was therapeutisch richtungsweisend ist. Beispielsweise würde eine akute Intoxikation mit Aluminium andere Maßnahmen erfordern als eine chronische Blei- oder Quecksilberexposition. Zum Nachweis von Langzeitbelastungen können neben der Haaranalyse die Provokationstests entscheidende Informationen zu Therapiewahl und -dauer geben.**

**Schlüsselwörter:** Blutmetalle, Speichel, Haarmineralanalyse, Umweltfaktoren, DMPS Provokationstest, Chelatsubstanzen, Metallintoxikation, Langzeitexposition

## Einführung

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind derzeit 23 % aller Erkrankungen auf Umweltfaktoren zurückzuführen. Umweltverursachte Erkrankungen umfassen eine Reihe chronischer Krankheitsbilder und betreffen alle Altersklassen. Autismus, Allergien, Arthritis, Depressionen, Hauterkrankungen, Kopfschmerzen, Unfruchtbarkeit sind nur einige davon. Studien zeigen, dass ältere Menschen ab 65 Jahren meist unter zwei oder mehr chronischen Erkrankungen leiden. Forschungsarbeiten zeigen, dass Alzheimer, Multiple Sklerose, Parkinson ebenfalls mit Umweltfaktoren in Verbindung gebracht wurden (BJØRKLUND 1995, DANTZIG 2003, HOCK & DRASCH 1998, SAYRE et al. 2005). Um den Nachweis einer Umweltbelastung zu erbringen, ist eine ausreichende Kenntnis der diagnostischen Nachweismöglichkeiten notwendig, sowie die Bewertung der Testergebnisse. Erst beides zusammen erlaubt die Einschätzung der akuten oder

chronischen Exposition, wobei es sich bei den umweltverursachten Krankheitsbildern im Allgemeinen um Langzeitexpositionen handelt. Wir differenzieren im Folgenden deshalb zwischen einer akuten und einer chronischer Intoxikation.

## Nachweis einer Akutintoxikation

Der Nachweis einer Akutintoxikation kann durch die Bestimmung der Konzentration in geeigneten Körpermaterialien erbracht werden. Dazu eignen sich Blut oder seine Bestandteile und Urin, in bestimmten Fällen auch Stuhl, Schweiß, Speichel oder Biopsiematerial. Wegen der leichten Zugänglichkeit wird Blut und Urin zum Nachweis der Akutintoxikation bevorzugt.

Metalle zirkulieren im Blutstrom für maximal 72 h, danach werden sie entweder ausgeschieden oder in entsprechenden Gewe-

**Abstract****Laboratory Diagnostics to Detect Environmental Metal Exposure**

Toxicity is the ability of a certain dosage of a drug or poison to produce harm, potentially causing permanent injury or death. Environmental toxins such as heavy metals show different degrees of toxicity, and multiple exposures are common in environmentally-caused diseases. To confirm a multiple metal exposure or single metal intoxication, we have various diagnostic means. Due to their easy accessibility, blood or urine are useful for testing, and under specific circumstances fecal matter, saliva or biopsy material such as hair or nails provide useful information. The urine provocation test provides valuable information about chronic metal exposure that may otherwise go undetected. In this paper, we describe the pros and cons of various diagnostic tests.

Specific laboratory diagnostics allow us to distinguish between acute and chronic exposures. Though diagnostic means we are able to determine the most significant metal exposure, which is useful therapeutically. For example, acute aluminum intoxication necessitates specific measures that are different than those needed to treat a lead or mercury exposure. Different approaches such as hair analysis or provocation tests are options for the diagnosis and treatment of a chronic metal exposure.

**Key words:** blood metals, saliva, hair mineral analysis, environmental factors, DMPS provocation test, chelating agents, metal intoxication, long term exposure

Probe	Erwachsene ohne Belastung	erste klinische Symptome	schwere Intoxikation
Vollblut	< 2 µg/L	3–15 µg/L	>200 µg/L
Urin	< 1,5 µg/L	4,5–80 µg/L	>500 µg/L
Serum	< 2 µg/L		
Haare	< 0,02 µg/g		
Nägel	< 0,20 µg/g		

Tab 1: Referenz, Belastungs- und toxische Werte für Thallium bei Erwachsenen (KLEMM & MEISSNER 2012).

*neuropathien). Häufig werden dann in den ersten 14 Tagen psychische und Sensibilitätsstörungen erst der unteren, dann der oberen Extremitäten beobachtet. Im weiteren Verlauf können Sehstörungen, Blutdruckanstieg sowie eine Enzephalopathie entstehen. Nach ca. 2-3 Wochen tritt in der Maximalphase der Vergiftung meist ein starker, aber reversibler Haarausfall der Kopfhare und der lateralen Augenbrauen, später auch der übrigen Körperhaare auf (FISCHER & EIKMANN 2002). Eine akute Intoxikation kann in einer Spätphase zu Nierenfunktionsstörungen (Oligurie, Albuminurie, verringerte Creatinin-Clearance, erhöhter Harnstoff im Serum) und basophiler Tüpfelung der Erythrozyten führen. Nach 3-4 Wochen erscheinen als Folge des geschädigten Nagelwachstums typischerweise weiße Querstreifen auf den Nägeln, die sogenannten Mees'schen Bänder. Es kommt zu einem Abklingen der klinischen Symptome, wobei Lähmungen peripherer Nerven und irreversible Störungen des Gedächtnisses und des Orientierungssinns bestehen bleiben können“ (KLEMM & MEISSNER 2012).*

Vergiftungssymptome sind oft schwer einzuordnen oder auch zu erkennen. Umso wichtiger sind Giftnotrufzentralen. Sie bieten Hilfe, um das Risiko richtig einzuschätzen. Die Gefährlichkeit und die Stärke einer Vergiftung hängen von mehreren Faktoren ab: Giftigkeit, Dosis und Dauer der Exposition. Häufige Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Atem- und Kreislaufstörungen. 43.000 Anrufe gehen im Jahr allein in der Giftnotrufzentrale Berlin ein, der ältesten in Deutschland. Etwa zwei Drittel der dortigen Anfragen betreffen Kinder, ein Drittel Erwachsene. Neben Laien (55 %) rufen auch Ärzte beim Giftnotruf an. Der erste Giftnotruf wurde dort vor 50 Jahren gegründet. Bundesweit gibt es neun solcher Anlaufstellen. Alle Giftnotrufzentralen sind mit Ärzten oder Ärztinnen rund um die Uhr besetzt<sup>1</sup>.

## Nachweis einer aktuellen Exposition

Eine aktuelle Belastung kann einmalig sein, muss nicht einer Akutintoxikation entsprechen und kann anhand einer Blut- oder Urinuntersuchung bestätigt oder entkräftet werden, sofern das Probenmaterial innerhalb von 72 h entnommen wird. Je kürzer der Zeitraum zwischen der erfolgten Exposition und der Blut- oder Urinentnahme, umso höher ist die Nachweischance.

<sup>1</sup>) Liste der Giftnotrufzentralen unter [http://www.bvl.bund.de/DE/01\\_Lebensmittel/03\\_Verbraucher/09\\_InfektionenIntoxikationen/02\\_Giftnotrufzentralen/Im\\_LMVergiftung\\_giftnotrufzentralen\\_node.html](http://www.bvl.bund.de/DE/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/09_InfektionenIntoxikationen/02_Giftnotrufzentralen/Im_LMVergiftung_giftnotrufzentralen_node.html).

ben abgelagert. Der Nachweis einer Momentanbelastung sollte somit innerhalb dieses Zeitraums erbracht werden. Je früher die Probenentnahme nach erfolgter Intoxikation eingeleitet wird, umso leichter gestaltet sich der Nachweis. Mit zunehmender Verzögerung reduziert sich die diagnostische Beweisführung einer akuten Intoxikation. Würde beispielsweise nach einer beruflichen Metallexposition die Blutprobenentnahme erst nach einer Woche erfolgen, wäre der Nachweis der Exposition erheblich erschwert, d.h. der Expositionsnachweis würde auf diesem Wege wahrscheinlich nicht mehr erbracht werden können oder wäre den Umständen entsprechend nicht zufriedenstellend.

Bei Akutintoxikationen übersteigt die Metallkonzentration in Blut und Urin die Referenzwerte für Erwachsene ohne Belastung erheblich (Tab. 1 und 2). Je höher die Metallkonzentration, umso deutlicher sind Intoxikationserscheinungen.

*„Bei einer akuten Thalliumvergiftung treten meist erst nach einer 1 bis 2-tägigen symptomlosen Latenzzeit, ähnlich wie bei den anderen im Periodensystem benachbarten Metallen Blei, Quecksilber oder Arsen, relativ unspezifische Symptome auf. Zu nennen wären Störungen im Gastrointestinaltrakt (allgemeines Unwohlsein, abdominale Schmerzen, Durchfall) und im Nervensystem (Poly-*

Blut ist ein Transportsystem, das durch die tägliche Nahrungsmittelzufuhr, physiologische wie auch psychologische Stressfaktoren beeinflusst wird. Ein geringfügiger Anstieg der Metallwerte des Blutes kann durch eine zu hohe Zufuhr metallreicher Nahrung, Medikamente oder Getränke wie Wasser verursacht sein. Allein der Genuss von Schwarz- oder Grüntee kann Blutmanganwerte leicht anheben, auch erhöht sich die Arsen- und Cadmiumaufnahme durch Rauchen. Die Harnausscheidung wird ebenfalls beeinflusst, allerdings treten bei geringfügigen Momentanbelastungen die Testwerte nur geringfügig über

Referenzbereiche (Tab. 2). Arbeitsmedizinische Grenzwerte werden durch diätetische Maßnahmen selten erreicht.

Die arbeitsmedizinische Betreuung von Arbeitnehmern unterliegt gewissen, auch teilweise widersprüchlichen Bedingungen (DGAUM 2010). Zum Einen wird vorgeschrieben, dass Arbeitnehmer, die Umgang mit Blei und seinen Verbindungen haben, von einem Arzt oder einer Ärztin untersucht werden, der/die berechtigt ist, die Gebietsbezeichnung „Arbeitsmedizin“ oder die Zusatzbezeichnung „Betriebsmedizin“ zu führen (ARBMEDVV 2008/2013).

Analyt und Probenmaterial	Personengruppe	Bezugsjahr <sup>a</sup>	RV <sub>95</sub> <sup>b</sup>
Antimon im Morgenurin [2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre) <sup>1</sup>	2003-2006	0,3 µg/l
Arsen im Morgenurin [2003, 2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre) ohne Fischverzehr 48 Stunden vor der Probenahme <sup>1</sup>	2003-2006	15,0 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Fischverzehr 48 Stunden vor der Probenahme <sup>2</sup>	1997-1999	
Blei im Vollblut [1996, 2003, 2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre) <sup>1</sup>	2003-2006	35 µg/l
	Frauen (18 bis 69 Jahre) <sup>2</sup>	1997-1999	70 µg/l *
	Männer (18 bis 69 Jahre) <sup>2</sup>	1997-1999	90 µg/l *
Cadmium im Morgenurin [1998, 2003, 2009]	nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) <sup>1</sup>	2003-2006	0,2 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) Nichtraucher <sup>2</sup>	1997-1999	0,8 µg/l
Cadmium im Vollblut [1998, 2003, 2009]	nicht aktiv rauchende Kinder (3 bis 14 Jahre) <sup>1</sup>	2003-2006	< 0,3 µg/l <sup>3</sup>
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) Nichtraucher <sup>2</sup>	1997-1999	1,0 µg/l
Nickel im Urin [2001, 2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre) <sup>1</sup>	2003-2006	4,5 µg/l
	Erwachsene, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv <sup>4</sup>		3 µg/l
Quecksilber im Morgenurin [1999, 2003, 2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre) ohne Amalgamfüllungen <sup>1</sup>	2003-2006	0,4 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Amalgamfüllungen <sup>2</sup>	1997-1999	1,0 µg/l
Quecksilber im Vollblut [1999, 2003, 2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre), Fischkonsum bis dreimal im Monat <sup>1</sup>	2003-2006	0,8 µg/l
	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) Fischkonsum bis dreimal im Monat <sup>2</sup>	1997-1999	2,0 µg/l
Platin im Morgenurin [2003]	Erwachsene (18 bis 69 Jahre) ohne Inlays, Brücken oder Kronen aus Edelmetallen <sup>2</sup>	1997-1999	10 ng/l
Thallium im Morgenurin [2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre) <sup>1</sup>	2003-2006	0,6 µg/l
	Erwachsene (20 bis 29 Jahre) <sup>5</sup>	2000-2008	0,5 µg/l
Uran im Morgenurin [2005, 2009]	Kinder (3 bis 14 Jahre) <sup>1</sup>	2003-2006	40 ng/l
	Erwachsene, jedoch kein streng repräsentatives Referenzkollektiv <sup>4</sup>	2001-2003	30-60 ng/l <sup>6</sup>

Anmerkungen: [Jahresangabe] siehe Publikationen: <http://www.uba.de/gesundheit/publikationen/index.htm#khh>  
a) Jahre, in denen die zu Grunde liegende Studie durchgeführt wurde;  
b) Bei der Anwendung von RV<sub>95</sub> ist grundsätzlich die analytische Messunsicherheit zu berücksichtigen, d. h. bei der Bewertung von HBM-Messwerten ist sicherzustellen, dass die Analysen unter den Bedingungen der internen und externen Qualitätssicherung durchgeführt wurden.  
1 Datenquelle: Kinder-Umwelt-Survey 2003/06;  
2 Datenquelle: Umwelt-Survey 1998;  
3 kein RV<sub>95</sub> i.S. der Definition, aber sollten Cadmiumgehalte im Blut zuverlässig und bestätigt über 0,3 µg/l auftreten, so muss eine spezifische Cd-Belastung z. B. aktives Tabakrauchen angenommen werden;  
4 Datenquelle: basierend auf Angaben aus der Literatur;  
5 Datenquelle: Umweltprobenbank des Bundes;  
6 kein RV<sub>95</sub> i.S. der Definition, der angegebene Bereich wird zur Orientierung als Hintergrundbelastung angesehen;  
\* Die HBM-Kommission hat die in Deutschland vorliegenden Datensätze zu Blut-Blei-Belastungen aus den Bundesländern zusammengetragen, beschreibend ausgewertet und in der Sitzung im Oktober 2011 folgende Schlussfolgerungen gezogen:  
A) Eine Aktualisierung der <?> ist nicht möglich. Begründung: Die vorliegenden Daten sind nicht bevölkerungsrepräsentativ, da z.T. ausgewählte Bevölkerungsgruppen untersucht wurden. Wegen der geringen Fallzahlen ist eine Stratifizierung nach dem Geschlecht kaum möglich.  
B) Die vorliegenden Daten zeigen, dass gegenüber den Referenzwerten von 1998 eine deutliche Abnahme der Grundbelastung der Bevölkerung mit Blei wahrscheinlich ist und ein aktualisierter RV<sub>95</sub> für Blei im Blut sowohl für Frauen als auch für Männer voraussichtlich unter 50 µg/l liegen dürfte.  
C) Die HBM-Kommission hält weiterhin die Durchführung geeigneter Studien für erforderlich, um eine geeignete Datengrundlage zur Aktualisierungen der RV<sub>95</sub> für Blei zu gewinnen.

letzte Aktualisierung: 01/2012

Tab. 2: Referenzwerte RV<sub>95</sub> für verschiedene Metalle im Blut oder Urin (UBA 2012).

Männer	18-69 Jahre	90 µg/L
Frauen	18-69 Jahre	70 µg/L
Kinder	3-14 Jahre	35 µg/L

Tab. 3: Referenzwerte von Blei für die Allgemeinbevölkerung (KOM HBM 2009).

Teil einer solchen arbeits- bzw. betriebsmedizinischen Pflichtuntersuchung ist beispielsweise eine Blutbleiuntersuchung, bei der dann die Blutbleikonzentration mit spezifischen Grenzwerten, den sogenannten Biologischen Leitwerten (BLW) verglichen wird. Handelt es sich um einen männlichen Arbeitnehmer, gilt ein BLW von 400 µg/L Blut.

Für eine bleiexponierte Arbeitnehmerin, jünger als 45 Jahre, gilt ein geringerer BLW. Da Blei entwicklungsstoxisch d. h. fruchtschädigend wirkt, gilt zur Risikominimierung für Frauen bis zum 45. Lebensjahr ein BLW von 100 µg/L.

Handelt es sich um eine Bleibelastung ohne berufliche Belastung, die bei einer Person der sogenannten Allgemeinbevölkerung stattgefunden hat, so gelten die geringeren Referenz- oder Grenzwerte des Umwelt-Survey 1988 (Tab. 3).

In Anbetracht des Fehlens einer Wirkungsschwelle und auf Grund der Einstufung der MAK-Kommission von Blei in die Kat. 2 („als Krebs erzeugend für den Menschen anzusehen“) hat die Kommission die HBM-Werte (HBM-I und HBM-II) für Blei im Blut aller Personengruppen ausgesetzt (UBA 2013a).

### Definition der Referenzwerte

Laut Umweltbundesamt ist der Referenzwert für einen chemischen Stoff in einem Körpermedium (zum Beispiel Blut, Urin) ein Wert, der aus einer Reihe von Messwerten einer Stichprobe aus einer definierten Bevölkerungsgruppe nach einem vorgegebenem statistischen Verfahren abgeleitet ist. Die Kommission Human-Biomonitoring legt als Referenzwert das innerhalb des 95 %-Konfidenzintervall gerundete 95. Perzentil der Messwerte einer Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der Referenzpopulation fest. Außerdem werden, wo sinnvoll und anhand der Datenlage möglich, Referenzwerte für besonders belastete bzw. für bezüglich bestimmter Belastungen bereinigte Teilgruppen angegeben (zum Beispiel Cadmium im Blut) (UBA 2013a).

### Speicheluntersuchungen als Nachweis einer (meist) geringfügigen Momentanexposition

Metalle im Speichel sind vornehmlich das Ergebnis eines erfolgten Metallabriebs vorhandener Zahnmetalle. Metalle aus Zahnwerkstoffen lösen sich im Speichel und gelangen über diesen in den Körper. Amalgam kann über 50 % Quecksilber, zu mindestens 20 % Silber und in weiteren Anteilen etwa 10 % Zinn und Kupfer enthalten. Beim Kauen kann aus Amalgam Quecksilber freigesetzt werden.

Eine Untersuchung der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg bestätigt, dass Personen mit Amalgam einen höheren (>10-fach) Quecksilber-Gehalt im Speichel aufweisen als amalgamfreie

Personen. Die Studie zeigt, dass intensives Kauen die bereits unter Ruhebedingungen kontinuierlich stattfindende Quecksilber-Freisetzung erhöht. Interessanterweise schied lediglich ein Drittel aller Frauen das Quecksilber mit dem Spontanurin aus, was den Verdacht der Quecksilberzurückhaltung d.h. der Speicherung nahelegt. Diese wurde durch die Provokation mit DMPS weiter bestätigt. Tatsächlich konnte nach DMPS-Gabe in allen Provokations-Urinproben Quecksilber nachgewiesen werden und zwar bis um das 64-fache erhöht. Die Zinnausscheidung wurde um ein Achtfaches gesteigert, was für eine Anreicherung dieser Metalle im Organismus spricht. Quecksilber, Silber und Zinn im Speichel sowie Quecksilber im Urin nach DMPS korrelierten signifikant positiv mit der Anzahl bzw. Größe der Amalgamfüllungen. Zwischen der spontanen Quecksilber-Ausscheidung und der Amalgamflächen- bzw. Amalgamfüllungszahl bestanden keine signifikanten Zusammenhänge (GANZER 1992). Somit ergab die Quecksilberbestimmung im Speichel wichtige Hinweise auf die kontinuierliche Metallaussetzung. Der Urin ohne DMPS erwies sich für eine Abschätzung amalgambedingter Quecksilber-Belastungen als ungeeignet, der Provokationsurin als diagnostisch hilfreich.

### Stuhluntersuchungen als Nachweis einer oralen Momentanexposition

Nahrungsmittel und Getränke, Nahrungssupplemente wie auch Medikamente können Metalle enthalten, die teilweise über das hepato-intestinale System aufgenommen und ausgeschieden werden. Der Einsatz oraler Chelatbildner bindet zuerst und vornehmlich Metalle, die sich im Gastrointestinaltrakt befinden. Orale Chelatsubstanzen wirken somit entgiftend auf die Organe des Verdauungstrakts.

Die Metalluntersuchung kann zur Überwachung der hepato-intestinalen Metallexposition eingesetzt werden. Sie kann auch den Nachweis der gelungenen Entgiftung erbringen, wobei sich diese Entgiftung ausschließlich auf den Verdauungstrakt bezieht. Der Nachweis einer systemischen Entgiftung ist nicht gegeben. Würde beispielsweise eine Stuhlprobe vor Einsatz einer oralen Entgiftungssubstanz mit der Stuhlprobe nach Gabe der Entgiftungssubstanz verglichen, können lediglich Rückschlüsse auf die Metallbindung im gastrointestinalen Trakt gezogen werden. Mehr nicht.

### Nachweis einer chronischen Exposition

Mittels der herkömmlichen und obig erwähnten Untersuchungen gestaltet sich der Nachweis einer Langzeitexposition als schwierig. Typisch für Umweltbelastungen im europäischen Raum ist, dass Betroffene zwar täglich gewissen Schwermetallen ausgesetzt sind, die tägliche Aussetzung ist jedoch relativ gering, so dass die Metallkonzentration in Vollblut, Serum oder Plasma sowie Urin (Random oder auch 24 h Urin) die zulässigen Grenzwerte nicht oder nur unwesentlich überschreitet. Bei Blei gestaltet sich der Nachweis besonders schwierig, da der Referenzwert für Blut mit 70-90 µg/L unangemessen hoch liegt.

Abb. 1 zeigt Bleimittelwerte der Jahre 1984 bis 2013 (UBA 2013b). Ersichtlich ist, dass seit dem Jahr 2000 der Bleimittelwert auf etwa 20 µg/L abfiel. Der von der Micro Trace Minerals GmbH

erzielte Blei-Mittelwert für deutsche Erwachsene liegt bei 21 µg/L (MTM 2013). Die UBA-Statistik, die den Blut-Blei-Referenzwerten zugrunde liegt, stammt aus den Jahren 1997/1999 (Tab. 2) und lässt den Rückschluss zu, dass der Blei-Referenzwert von 70-90 µg/L für Erwachsene der Anpassung bedarf. Ein derart hoch angesetzt Grenzwert lässt Auffälligkeiten nur schwer erkennen.

## Haaranalyse - Pro und Contra

Dieser Test wird vielfach missverstanden. Dabei handelt es sich bei Haaren um Gewebe, das Metalle speichert. Bereits in den 1950er-Jahren wurden Haare als Biopsiematerial zur Arsenbestimmung genutzt (RENGEL 1958). In einer Stellungnahme des Umweltbundesamtes zur Haaranalyse steht, dass „der Einsatz der Haaranalyse zum Nachweis von Vergiftungen z. B. durch Arsen, Selen oder Thallium heute in der klinischen und forensischen Toxikologie nur noch selten erfolgt. In Einzelfällen kann es sinnvoll sein, die Haaranalyse als zusätzliches Verfahren einzusetzen, z. B. um durch Analyse von Haarabschnitten Informationen über den zeitlichen Verlauf von Vergiftungen zu erhalten“ (KOM HBM 2005). Diese Bewertung befasst sich mit dem Nachweis der akuten Vergiftung. Dabei findet die Haaranalyse heute vornehmlich Anwendung zur Erkennung einer Langzeitbelastung (MEISSNER 2011). Blei lagert sich besonders leicht in Knochen wie auch Haaren ab. Geringere Ablagerungen finden sich in Leber, Niere, Haut und Gehirn (THOMAS 1992: 430).

Als europäische Normwerte für den Bleigehalt in Knochen wurden 20 mg/kg angesetzt (REICHL 2002). Der Referenzwert für Blei in Haaren wird mit 3 mg/kg angegeben (BLAUROCK-BUSCH 2006). Allerdings konnten in Haaren bleiexponierter Personen Bleikonzentrationen zwischen 70 und 1800 µg/g gemessen werden (GEIBEL 2003). Der Beweis dafür, dass Blei über den Blutstrom über die Haarwurzel in die Haare gelangt und dort fest eingelagert wird, wurde tierexperimentell erbracht (HAC et al. 1997). Anhand von Haarabschnittsanalysen können Zeiträume und Mengen der Bleiaufnahme kalendarisch aufgezeichnet werden (GRANDJEAN 1984). Jedoch korreliert die Bleikonzentration im Haar nicht signifikant mit akuten Intoxikationserscheinungen (NEEDLEMAN et al. 1990). Somit können Haare zwar als Indikator für eine chronische Bleibelastung des Menschen dienen (WILHELM & IDEL 1996), das medizinische Interesse an diesem Test hält sich dennoch in engen und beschränkten Grenzen. Bei Verdacht auf eine länger zurückliegende Aufnahme bzw. eine chronische Intoxikation

eignen sich nicht nur Haare für die Analytik, sondern auch Finger- und Fußnägel. Insbesondere für den Thalliumnachweis aus forensischer Sicht ist diese Untersuchung von großer Relevanz (KLEMM & MEISSNER 2012).

Laut UBA stehen empfindliche Analyseverfahren zur Bestimmung von Metallen und Metalloidgehalten in Haaren zur Verfügung (KOM HBM 2005). Tatsächlich unterscheidet sich die Messtechnik der Haaranalytik nicht wesentlich von Blut- oder Urinuntersuchungen. Wie bei anderen Proben ist es nicht die Messunsicherheit, die Probleme bereitet, sondern die Probenentnahme oder -vorbereitung. Entscheidend ist, dass einerseits Haarproben nicht gefärbt, getönt, dauergewellt oder anderweitig chemisch behandelt sind (Shampoos oder Weichspüler beeinflussen Messwerte unwesentlich) und andererseits die Haarproben im Labor mit hochreinen, metallfreien Lösungen sorgfältig gewaschen werden.

Haare lagern nicht nur ab, sie gelten auch als Ausscheidemedium. Wenngleich die Elimination der Metalle vornehmlich über die Niere (75 %) und zu 15 % fäkal erfolgt, so können doch bis zu 10 % über Haare, Nägel und Schweiß ausgeschieden werden. (REICHL 2002). Der Nachweis einer erfolgreichen Entgiftungstherapie kann nicht sofort nach Abschluss des Entgiftungszyklus erfolgen. Haare wachsen etwa einen cm pro Monat. Bei der Probenentnahme muss dies berücksichtigt werden. Der Vergleich einer Haaranalyse vor Beginn, sowie drei Monate nach Abschluss der Entgiftungstherapie wäre aufschlussreich, keinesfalls früher (siehe Tab. 4).

## Provokationsurin zum Nachweis von Langzeitexpositionen

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik sind die sog. Provokations- oder 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 2011). Bei der Durchführung des Provokationstests wird der Schwermetallgehalt im Urin vor und nach Gabe eines entsprechenden Chelatbildners gemessen. Dabei eignen sich praktisch alle synthetischen Chelatsubstanzen (EDTA, DMSA, DMPS etc). Erhöhte Testwerte des Provokationsurins

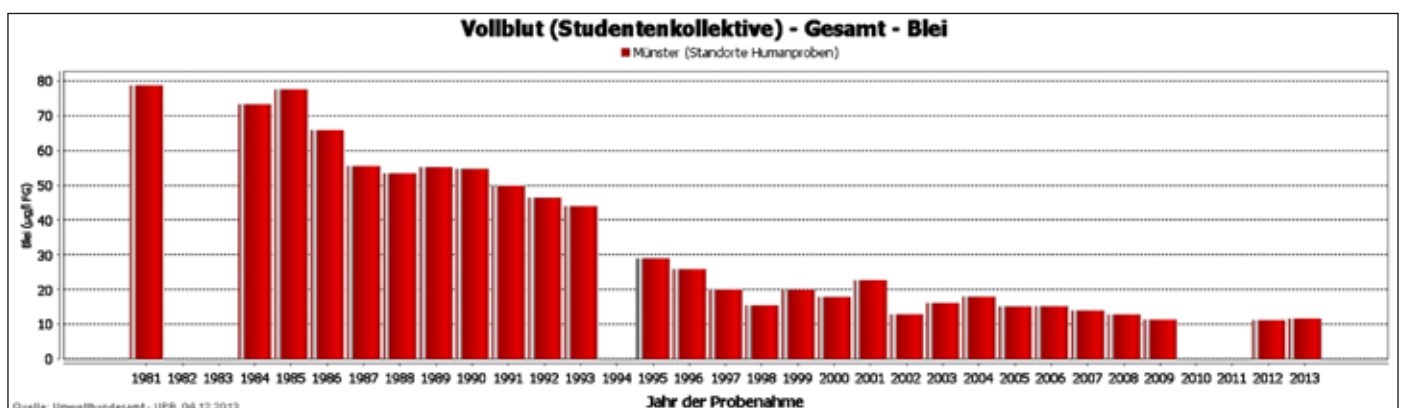


Abb. 1: Geometrischer Mittelwert der Bleikonzentrationen im Vollblut Münsteraner Studierender in den Jahren 1981 bis 2013 in µg/L (UBA 2013b).

	Acceptable Range	5H93552 23.06.2009	5H96979 24.11.2009	2H113108 29.04.2011	2H131815 05.06.2012	1H124605 15.02.2013
<b>Essential Trace Elements (ppm = mg/kg = mcg/g)</b>						
Chromium	0.02 – 0.21	0,08	0,24	0,08	0,08	<b>0,31</b>
Cobalt	0.01 – 0.30	0,01	n.n.	0,00	0,00	<b>0,01</b>
Copper	10.00 – 41.00	19,90	18,48	23,10	<b>29,64</b>	27,77
Iodine	0.05 – 5.00	0,10	0,04	0,33	0,60	<b>25,59</b>
Iron	4.60 – 17.70	<b>6,70</b>	5,69	6,29	6,23	6,52
Manganese	0.05 – 0.92	<b>0,07</b>	0,04	0,05	0,06	0,06
Molybdenum	0.03 – 1.10	<b>0,03</b>	0,02	0,02	0,02	0,02
Selenium	0.40 – 1.70	1,48	<b>1,61</b>	1,30	1,24	1,05
Vanadium	0.01 – 0.20	<b>0,01</b>	n.n.	0,00	0,01	0,01
Zinc	150.00 – 272.00	155,00	159,90	<b>171,47</b>	164,46	162,88
<b>Essential Macroelements (ppm = mg/kg = mcg/g)</b>						
Calcium	220.00 – 1,600.00	261,00	192,40	308,42	<b>379,61</b>	251,46
Magnesium	20.00 – 130.00	19,96	24,48	28,39	<b>30,31</b>	22,99
<b>Nonessential Trace Elements (ppm = mg/kg = mcg/g)</b>						
Boron	< 0.84	<b>0,65</b>	0,27	0,43	0,19	0,18
Germanium	< 1.65	0,01	<b>0,01</b>	0,01	0,00	0,00
Lithium	< 0.30	n.n.	n.n.	<b>0,00</b>	0,00	0,00
Strontium	0.65 – 6.90	0,25	0,16	0,20	<b>0,48</b>	0,22
Tungsten	< 0.01	n.n.	n.n.	<b>0,00</b>	0,00	0,00
<b>Potentially Toxic Elements (ppm = mg/kg = mcg/g)</b>						
Aluminum	< 8.00	<b>4,46</b>	2,81	3,77	3,76	2,24
Antimony	< 0.30	<b>0,03</b>	0,01	0,01	0,01	0,01
Arsenic-total	< 0.20	<b>0,25</b>	0,07	0,05	0,04	0,04
Barium	< 4.64	0,15	0,07	0,09	<b>0,16</b>	0,06
Beryllium	< 0.10	n.n.	n.n.	<b>0,00</b>	0,00	0,00
Bismuth	< 0.20	0,02	0,02	0,01	<b>0,02</b>	0,01
Cadmium	< 0.20	<b>0,03</b>	0,01	0,01	0,03	0,01
Lead	< 3.00	0,74	0,45	0,78	<b>0,82</b>	0,40
Mercury	< 0.60	2,98	2,33	1,79	<b>3,46</b>	2,65
Nickel	< 1.00	0,19	0,19	0,17	<b>0,31</b>	0,13
Palladium	< 0.10	n.n.	0,01	<b>0,01</b>	0,00	0,00
Platinum	< 0.01	n.n.	n.n.	<b>0,00</b>	n.n.	n.n.
Silver	< 1.00	<b>1,78</b>	0,31	0,23	0,43	0,08
Thallium	< 0.01	n.n.	n.n.	0,00	0,00	<b>0,00</b>
Tin	< 0.70	0,06	0,04	0,05	0,08	<b>0,20</b>
Titanium	< 1.50	<b>0,74</b>	0,17	0,26	0,19	0,10
Uranium	< 0.10	0,01	0,01	0,02	0,02	<b>0,03</b>
Zirconium	< 0.50	0,03	0,03	<b>0,11</b>	0,03	0,01

Tab. 4: Vergleich von Haaranalyse Konzentrationen in längeren Zeitabständen (MTM 2013).

Zu erwähnen ist, dass die Quecksilberbelastung des Patienten vordergründig und berufsbedingt ist. Chelatbehandlungen fanden kurzfristig mit oralem DMSA statt. Ein Pankreaskarzinom wurde im Januar 2013 entfernt. Histologische Untersuchungen ergaben erhöhte Hg-Werte der Tumor- wie auch der gesunden Gewebe. Tatsächlich veränderte sich die Quecksilberspeicherung in den Haaren unwesentlich, was darauf hinweist, dass die Entgiftung tatsächlich nur unzureichend stattfand. Eine länger andauernde Entgiftungstherapie mit der stärker wirkenden Chelatsubstanz DMPS hätte vermutlich einen deutlicheren Abfall der Quecksilberkonzentration der Gewebe zur Folge gehabt.

sprechen für eine Systemspeicherung, wobei der Metallanstieg als Parameter für die Bewertung der chronischen Exposition verwendet werden kann (BALDWIN & MARSHALL 1999). Aus Tabelle 5 sind die jeweiligen Anwendungsprotokolle ersichtlich.

#### Durchführung des DMPS Provokationstests (KMT/IBCMT Standard 2013)

DMPS zeigt eine starke Bindekapazität mit Arsen und Quecksilber, bindet jedoch weitere potentiell toxischen Metalle wie Antimon

Chelatsubstanz + Anwendung	Sammelurin-Zeit	Anwendung / Provokation oder Therapie
NaMgEDTA, NaCaEDTA, 1g/h iv	1g/h+45min	Nüchtern - Nahrungszufuhr nach 1h
DMSA oral 10-30mg/kg KW	4h	Nüchtern - Nahrungszufuhr nach 2h
EDTA + DMSA oral z. B. 2g EDTA iv + 500mg DMS erst orale Gabe, Inf. nach 1-2h	4h	Nüchtern - Nahrungszufuhr 2h nach oraler Gabe
DMPS iv, 5ml/10min inj oder Kurzinfusion, 15min 3-4mg/kg KW (meist 1 Amp)	1 ½-2h	Unabhängig von Nahrung
DMPS oral Meist 300mg	3-4h	Nüchtern - Nahrungszufuhr 2h nach oraler Gabe

Tab. 5: Provokationsprotokolle verschiedener Chelatsubstanzen (VAN DER SCHAAR 2010).

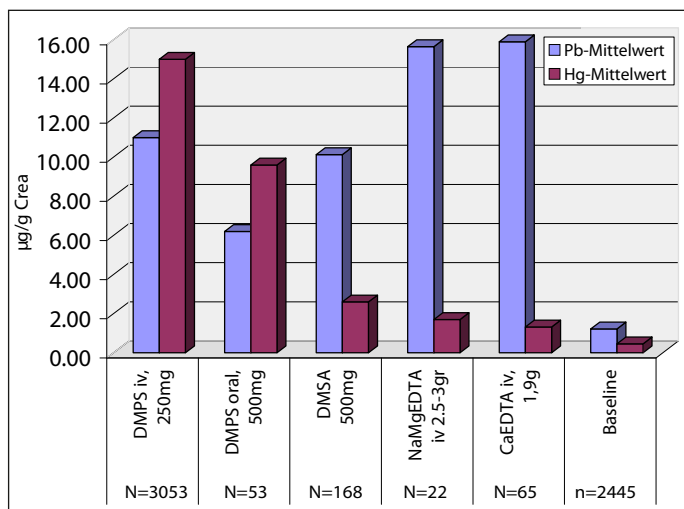


Abb. 2: Blei- und Quecksilber-Mittelwert nach Provokation mit verschiedenen Chelatsubstanzen (MTM 2013).

relativ gut (KHAYYAL et al. 1978). Selbst Blei wird gut gebunden (Abb. 2). Die Basalwerte reflektieren durchschnittliche Metallkonzentrationen vor Provokation.

DMPS eignet sich somit zur Anwendung als Diagnostikum. Zusätzlich ist die intravenöse Anwendung von DMPS weniger zeitaufwendig als beispielsweise die Anwendung von EDTA-Infusionen, oralem DMSA oder oralem DMPS (siehe Tab. 5).

**Variante 1: DMPS Injektion**

1. 1 Ampulle (5ml) langsam i.v. injizieren (1 ml/min).

	BASAL URIN Norm	Chelat-spezifischer Orientierungswert	2UP120005 02.05.2013	2UP120006 02.11.2013
Kreatinin (g/l)			0,70	0,60
<b>Essentielle Spurenelemente (mcg/g Kreatinin)</b>				
Chrom	0,55 – 4,83		1,59	1,41
Eisen	12,10 – 131,00		11,73	13,57
Kobalt	< 5,00		3,00	0,24
Kupfer	< 60,00	700,00	943,52	688,85
Mangan	< 4,50	10,00	2,41	2,51
Molybdaen	9,70 – 100,00		24,38	17,48
Selen	12,00 – 90,00		62,86	22,97
Vanadium	< 1,40		0,07	0,13
<b>Essentielle Elemente (mg/g Kreatinin)</b>				
Calcium	55,00 – 245,00		86,72	108,99
Magnesium	12,00 – 150,00		55,57	50,59
Zink	0,07 – 7,00	10,00	5,08	1,87
<b>Weitere Spurenelemente in mcg/g Kreatinin</b>				
Germanium	< 1,50		0,57	1,16
Lithium	< 175,00		7,33	13,21
Strontium	< 570,00		105,94	71,16
<b>Potentiell toxische Elemente in mcg/g Kreatinin</b>				
Aluminium	< 40,00		7,39	18,23
Antimon	< 1,00		0,56	0,24
Arsen-Gesamt	< 15,00	100,00	25,45	9,83
Barium	< 8,22		3,96	1,13
Beryllium	< 1,20		0,07	0,07
Blei	< 5,00	12,00	22,42	8,32
Cadmium	< 0,80	1,50	1,72	0,21
Nickel	< 3,00	7,00	13,30	12,03
Platin	< 0,60		0,02	n.n.
Quecksilber	< 1,00	18,00	78,03	8,87
Silber	< 1,40		1,45	0,08
Thallium	< 0,60		0,61	0,17
Wismut	< 0,15		0,09	0,08
Zinn	< 5,00	15,00	1,45	2,17

Tab. 6: DMPS Provokationstest Vergleichsbefund mit DMPS-spezifischen Orientierungswerten (MTM 2013).

2. Bei zu schneller Verabreichung kann ein Blutdruckabfall möglich sein.
3. Der Patient soll während der Sammelurinzeit nicht mehr als zwei Glas Wasser trinken und den Urin über eine Stunde in der Blase belassen.
4. Nach 1 h kann die Blase entleert werden. Von diesem Urin werden etwa 10ml in ein metallfreies Röhrchen gefüllt und ans Labor versandt.
5. Nach der Sammelurinzeit ist ein ausreichender Flüssigkeitskonsum zur Spülung des renalen Systems von Vorteil.
6. Der Testwertevergleich von Basal zu Provokationsurin reflektiert Speichervorräte d.h. den Grad der Exposition.

**Variante 2: Kurzinfusion**

1. 1 Ampulle DMPS in 100 ml 0,9 %iger NaCl Lösung wird innerhalb 15 min infundiert. Ansonsten (2.-6.) wie oben.

Tab. 6 vergleicht zwei Provokationstests. Der erste Test vom 21.7.2011 wurde vor Therapiebeginn durchgeführt, der zweite Test vom 13.02.2012 galt der Therapiekontrolle. Bei der Nachuntersuchung sind reduzierte Kupfer- und Quecksilberkonzentrationen ersichtlich.

**Zusammenfassung**

Labortests erleichtern die Diagnosestellung einer akuten oder chronischen Metallbelastung, wobei bestätigt werden konnte, dass Provokationstests im Gegensatz zu Blutuntersuchungen sich als Diagnostikum zum Nachweis einer Langzeitexposition optimal eignen. Durch seine Wirkungsbreite und starke Bindefähigkeit mit toxischen Metallen, sowie die zeitsparende und relativ einfache Anwendung eignet sich die intravenöse Anwendung von DMPS als Diagnostikum besonders gut.

**Danksagung**

Die Autorin dankt Herrn Dr. med Reinhard Strey, Internist und Betriebsmediziner, 2. Vorsitzender der Deutschen Ärztesellschaft für Klinische Metalltoxikologie, für dessen Ratschläge und Hilfeleistung bei arbeitsmedizinischen Fragen.

**Kontakt:**

Dr. Eleonore Blaurock-Busch  
Labor f. umweltmedizinische Untersuchungen  
MTM Micro Trace Minerals GmbH  
Röhrenstr. 20  
D-91217 Hersbruck  
Tel: 09151/ 4332  
Fax: 09151/ 2306  
www.microtrace.de  
www.microtraceminerals.com

**Nachweise**

ARBMEDVV - VERORDNUNG ZUR ARBEITSMEDIZINISCHEN VORSORGE (ArbMedVV) (2008/2013): Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge vom 18. Dezember 2008 (BGBl. I S. 2768), die durch Artikel 1 der Verordnung vom 23. Oktober 2013 (BGBl. I S. 3882) geändert worden ist, Stand: Zuletzt geändert durch Art. 5 Abs. 8 V v. 26.11.2010 I 1643, Hinweis: Änderung durch Art. 1 V v. 23.10.2013 I 3882 (Nr. 64) textlich nachgewiesen, dokumentarisch noch nicht berücksichtigt, Ausfertigungsdatum: 18.12.2008 [http://www.gesetze-im-internet.de/arbmedvv/BJNR276810008.html, Zugriff: 4.12.2013].  
BALDWIN, D.R., MARSHALL, W.J. (1999): Heavy metal poisoning and its laboratory investigation, *Ann Clin Biochem* 36(3): 267-300.  
BJØRKLUND, G. (1995): Parkinson's Disease and Mercury, *Journal of Orthomolekulare Medicine* 10: 147-148.  
BLAUROCK-BUSCH, E. (2006): Mineralstoffe und Spurenelemente. Labor & Diagnose essentieller und toxischer Metalle als Basis erfolgreicher Entgiftungstherapien, *MTM* (1): 140.  
DANTZIG, P.I. (2003): A new cutaneous sign of mercury poisoning? *J Am Acad Dermatol.* 49: 1109-1111.  
DGAUM - DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ARBEITSMEDIZIN UND UMWELTMEDIZIN (2010): Aktuelle Leitlinien (Liste) [http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitli-

nien/ll-liste/deutsche-gesellschaft-fuer-arbeitsmedizin-und-umweltmedizin.html, Zugriff: 4.12.2013].

FISCHER, A.B., EIKMANN, T. (2002): Metalle/Thallium. In: WICHMANN, H.E., SCHLIPKÖTER, H.W., FÜLGRAFF, G. (Hrsg.): *Handbuch Umweltmedizin*, 25. Erg. Lfg. 9/02, ecomed, Landsberg.

GANZER, C. (1992): Über den Einfluss von Amalgamfüllungen und Dentallegierungen auf das weibliche Endokrinium, Dissertation, Humboldt-Universität Berlin (Charité).

GEIBEL, D. (2003): Urbane und rurale Schwermetallbelastung in Haaren und Knochen vergangener Jahrhunderte, Dissertation, Heinrich Heine Universität: 30.  
GRANDJEAN, P. (1984): Lead poisoning: hair analysis shows the calendar of events, *Hum Toxicol* 3: 223-228.

HAC, E., CZARNOWSKI, W., GOS, T., KRECHNIAK, J. (1997): Lead and fluoride content in human bone and hair in the Gdansk region, *Sci Total Environ* 206: 249-254.

HOCK, C., DRASCH, G. (1998): Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer Disease, *Journal of Neural Transmission* 105(1): 59-68.

KHAYYAL, M.T., KEMPER, F.H., BERTRAM, H.P., RENHOF, M. (1978): The effect of DMPS, a thiol compound, in modifying the action of antimonials in experimental schistosomiasis. 7th International Congress of Pharmacology, Paris.

KLEMM, M., MEISSNER, D. (2012): Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Thallium. *Toxichem Krimtech* 79(1): 17-22 [http://www.gtfc.org/cms/images/stories/media/tk/tk79\_1/klemm.pdf, Zugriff: 4.12.2013].

KOM HBM – KOMMISSION HUMAN-BIOMONITORING (2005): Haaranalyse in der Umweltmedizin, Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 48(2): 246-250; Nachdruck: *Umweltmed Forsch Prax* 11(2): 114-120 [http://www.ecomed-medizin.de/sj/ufp/Pdf/ald/8321, Zugriff: 4.12.2013].

KOM HBM - KOMMISSION HUMAN-BIOMONITORING (2009): 2. Addendum zur „Stoffmonographie Blei-Referenz- und „Human-Biomonitoring“-Werte der Kommission „Human-Biomonitoring“, Stellungnahme der Kommission „Humanbiomonitoring“ des Umweltbundesamtes, *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 52: 983-986 [http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/pb\_2\_addendum\_2009.pdf, Zugriff: 4.12.2013].

MEISSNER, D. (2011): Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Eine Einführung, *Toxichem Krimtech* 78(3): 447-452 [http://www.gtfc.org/cms/images/stories/media/tk/78\_3/meissner1.pdf, Zugriff: 4.12.2013].

MTM – MICRO TRACE MINERALS (2013): Datenbank, MTM-Micro Trace Minerals GmbH, Hersbruck, unveröff..

NEEDLEMAN, H.L., SCHELL, A., BELLINGER, D. et al. (1990): The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood, *N Engl J Med* 322: 83-88.

REICHL, F.-X. (Hrsg.) (2002): *Taschenatlas der Toxikologie. Substanzen, Wirkungen, Umwelt*, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart.

RENGEL, B. (1958): Schnelle Arsenbestimmung in Haar und Nagel, *Dtsche Zeitschr f gerichtl Med.* 48: 609-613.

SAYRE, L.M., MOREIRA, P.I., SMITH, M.A., PERRY, G. (2005): Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease, *Ann Ist Super Sanità.* 41(2): 143-164.

THOMAS, L. (Hrsg.) (1992): *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, 4. Aufl., Med. Verlag, Marburg.

UBA – UMWELTBUNDESAMT (2012): Referenzwerte (RV95) für Antimon, Arsen und Metalle (Pb, Cd, Ni, Hg, Pt, Tl, U) im Urin oder im Blut, letzte Aktualisierung: 01/2012 [http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1/dokumente/tabelle-ref-werte-metalle\_2011.pdf, Zugriff: 10.12.2013].

UBA – UMWELTBUNDESAMT (2013a): Beurteilungswerte und Stellungnahmen der HBM-Kommission [http://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring/beurteilungswerte-stellungnahmen-der-hbm-kommission, Zugriff: 4.12.2013].

UBA – UMWELTBUNDESAMT (2013b): Umweltprobenbank, Blei [www.umweltprobenbank.de, Zugriff 4.12.2013].

VAN DER SCHAAR, P. (2010): *Clinical Metal Toxicology*, 9th ed., International Board of Metal Toxicology - IBCMT, Leende, Netherlands.

WILHELM, M., IDEL, H. (1996): Hair analysis in environmental medicine, *Zbl Hyg* 198: 485-501.