



LABOR DR. BAYER



Kompendium Schwermetalle

- Toxische Wirkungen von Schwermetallen
- Diagnostik in Vollblut und Basalharn
- Mobilisationsteste

1	Was sind Schwermetalle	4
2	Toxische Wirkungen von Schwermetallen	5–6
3	Die einzelnen Elemente: Vorkommen und toxikologische Bedeutung	7–12
4	Diagnostik: Bestimmungen im Vollblut und im Basalharn	13–17
4.1	Festlegung von Referenzbereichen und HBM-Werten	13–14
4.2	Bestimmungen im Vollblut	14–15
4.3	Bestimmungen im Basalharn	15–16
4.4	Kasuistik	17
5	Mobilisationsteste	18–29
5.1	Verwendete Komplexbildner	18
5.2	Basisdaten zur Pharmakokinetik von DMPS und DMSA	19
5.3	Aus welchen Geweben werden Schwermetalle durch Komplexbildner wie DMPS und DMSA mobilisiert?	20–21
5.4	Vergleich von DMPS und DMSA	21
5.5	Toxizität und Nebenwirkungen	21–22
5.6	Durchführung von Mobilisationstesten	22–24
5.6.a	Orale oder parenterale Anwendung, Zeitpunkt der Harnsammlung	23
5.6.b	Dosierung	23–24
5.6.c	Vorgeschlagene Vorgehensweise beim Mobilisationstest	24
5.7	Die Problematik der Festlegung von Referenzwerten beim Mobilisationstest	24–27
5.8	Kasuistik	28
5.9	Fazit: Mobilisationsteste	29
	Literatur	30

1. Was sind Schwermetalle?

In der Chemie werden unter dem Begriff **Schwermetall** Metalle mit einer Dichte von $>5 \text{ g/cm}^3$ (z. B. Blei: Dichte $11,34 \text{ g/cm}^3$; Magnesium: Dichte $1,74 \text{ g/cm}^3$) zusammengefasst. Dabei handelt es sich vorwiegend um Übergangselemente der Gruppen 4 bis 6 des Periodensystems. Oft werden dabei auch Halbmetalle wie z. B. Arsen oder Selen mit eingeschlossen. Insgesamt gibt es über dreißig Definitionen für die Bezeichnung „Schwermetall“.

Aus biomedizinischer Sicht sind solche Definitionen nicht sinnvoll. Eine ganze Reihe von Schwermetallen und ihre Verbindungen sind lebensnotwendig für Pflanzen, Tiere und den Menschen. Sie werden dann als **essentielle Schwermetalle oder Spurenelemente** bezeichnet. Dazu gehören z. B.

- Chrom
- Kobalt
- Kupfer
- Mangan
- Molybdän
- Selen
- Zink.

Andere Elemente haben **toxische Wirkungen** auf den Menschen. Dazu gehören

- Arsen
- Blei
- Cadmium
- Quecksilber
- Thallium
- und viele andere.

Auch essentielle Elemente können bei überhöhter Zufuhr für den menschlichen Organismus gesundheitsschädlich sein. Bei einigen Elementen hängt die toxische Wirkung auch von der chemischen Verbindung ab. So ist z. B. Chrom (III) essentiell, während Chrom (VI) giftig und kanzerogen ist.

1 H 1.0079	2 He 4.0026											13 B 10.811	14 C 12.011	15 N 14.007	16 O 15.999	17 F 18.998	18 Ne 20.18
3 Li 6.941	4 Be 9.0122											13 Al 26.982	14 Si 28.086	15 P 30.974	16 S 32.065	17 Cl 35.453	18 Ar 39.948
11 Na 22.99	12 Mg 24.305	3 Sc 44.956	4 Ti 47.867	5 V 50.942	6 Cr 51.996	7 Mn 54.938	8 Fe 55.845	9 Co 58.933	10 Ni 58.693	11 Cu 63.546	12 Zn 65.38	31 Ga 69.723	32 Ge 72.64	33 As 74.922	34 Se 78.96	35 Br 79.904	36 Kr 83.798
19 K 39.098	20 Ca 40.078	21 Sc 44.956	22 Ti 47.867	23 V 50.942	24 Cr 51.996	25 Mn 54.938	26 Fe 55.845	27 Co 58.933	28 Ni 58.693	29 Cu 63.546	30 Zn 65.38	49 In 114.82	50 Sn 118.71	51 Sb 121.76	52 Te 127.6	53 I 126.9	54 Xe 131.29
37 Rb 85.468	38 Sr 87.62	39 Y 88.906	40 Zr 91.224	41 Nb 92.906	42 Mo 95.96	43 Tc 97.90	44 Ru 101.07	45 Rh 102.91	46 Pd 106.42	47 Ag 107.87	48 Cd 112.41	81 Tl 204.38	82 Pb 207.2	83 Bi 208.98	84 Po [208.9]	85 At [209.9]	86 Rn [222.0]
55 Cs 132.91	56 Ba 137.33	57 La 138.905	72 Hf 178.49	73 Ta 180.95	74 W 183.84	75 Re 186.21	76 Os 190.23	77 Ir 192.22	78 Pt 195.08	79 Au 196.97	80 Hg 200.59	113 Uut [284]	114 Fl [289]	115 Uup [288]	116 Lv [292]	117 Uus [292]	118 Uuo [294]
87 Fr [223.0]	88 Ra [226.0]	89 Ac [227.0]	104 Rf [263.1]	105 Db [262.1]	106 Sg [266.1]	107 Bh [264.1]	108 Hs [269.1]	109 Mt [268.1]	110 Ds [272.1]	111 Rg [272.1]	112 Cn [277]	113 Uut [284]	114 Fl [289]	115 Uup [288]	116 Lv [292]	117 Uus [292]	118 Uuo [294]

Abbildung 1: Periodensystem der Elemente. Wichtige essentielle und potentiell toxische Elemente der Gruppen 4 bis 6 sind rot unterlegt

2. Toxische Wirkungen von Schwermetallen

Schwermetalle haben sowohl direkte toxische als auch immunologische Auswirkungen, sie akkumulieren zum Teil im Menschen (z. B. biologische Halbwertszeit von Cadmium in Leber und Niere: > 10 Jahre) und die toxischen Wirkungen werden durch vielfältige Wechselwirkungen verstärkt. Die Aufnahme erfolgt über die Nahrung, über die Luft (hohe Resorption über die Schleimhäute), durch Genussgifte (z. B. Cadmium im Zigarettenrauch), über Zahnfüll- und Brückenmaterialien sowie z. B. auch durch Endoprothesen.

Die toxischen Wirkungen der Schwermetalle werden in aller Regel nicht durch die Metalle selbst ausgeübt (Ausnahme: Quecksilber in Amalgamfüllungen), sondern durch Verbindungen der Schwermetalle. Dabei können unterschiedlichste Verbindungen vorliegen, z. B. in anorganischer und organischer Form, deren toxikologische Wirkungen sich in erheblichem Umfang unterscheiden können (siehe z. B. Arsen, Seite 7). Analytisch wird in aller Regel die Gesamtkonzentration des entsprechenden Elementes bestimmt und keine Speziation im Hinblick auf die einzelnen Verbindungen durchgeführt.

Akute toxische Wirkungen

Akute toxische Wirkungen sind für eine ganze Reihe von Schwermetallen beschrieben und sollen hier nicht im Detail abgehandelt werden. Beispielfhaft kann auf das Arsen hingewiesen werden. Bereits 100 mg Arsen (III) können letale Wirkungen haben und gehen einher mit schweren Durchfällen, Erbrechen, Schocksymptomatik und Nierenversagen.

Chronisch toxische Wirkungen

Weitaus häufiger sind chronische Schwermetallbelastungen, die zu einer Vielzahl von Störungen und klinischen Symptomen führen können:

a) Mutagene und kanzerogene Wirkung

Cadmium wirkt erbgut- und fruchtschädigend und Belastungen mit Elementen wie Blei und Cadmium können mit vermehrten Frühgeburten einhergehen.

Cadmium ist als Karzinogen der Klasse I eingestuft und eine erhöhte Belastung ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Lungencarcinom (vor allem inhalative Exposition), Nierencarcinom (hauptsächliches Speicherorgan), Prostata-Ca., Blasen-Ca. und Mamma-Ca. Auch für Arsen sind kanzerogene Wirkungen beschrieben, die insbesondere Lungen- und Hautcarcinome betreffen.

b) Neurotoxische Wirkungen

Neurotoxische Wirkungen sind z. B. für Blei beschrieben, wobei vor allem Kinder betroffen sind. So besteht eine inverse Beziehung zwischen den Bleikonzentrationen im Vollblut und den IQ-Werten bei Kindern. Es finden sich verminderte Intelligenz-, Aufmerksamkeits- und Reaktionsleistungen. Diese treten bereits bei Bleikonzentrationen im Vollblut auf, die unterhalb der Referenzbereiche für Erwachsene liegen. Aus diesem Grund wurden die Referenzbereiche für Kinder bezüglich Blei im Vollblut abgesenkt. Auch Quecksilber verursacht Schäden am Zentralnervensystem und bei Arsen sind neurotoxische Wirkungen mit Polyneuropathien und Parästhesien bekannt.

c) Skelettsystem

Cadmiumbelastungen sind assoziiert mit einem Rückgang der Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko sowie Veränderungen im Sinne einer Osteoporose. Es bestehen Interaktionen mit Parathormon und es kommt zu einer eingeschränkten Vitamin D-Hydroxylierung. Erste Effekte auf das Skelettsystem treten bereits bei einer Cadmiumausscheidung im Harn von 0,5 µg/g Kreatinin auf, also bei Werten unterhalb des Referenzbereiches.

d) Nierenfunktion

Cadmium reichert sich in der Niere an, wobei zunächst tubuläre Schädigungen (Verlust niedermolekularer Proteine) und später auch glomeruläre Schädigungen auftreten. Erste nephrotoxische Schädigungen bestehen bereits bei einer Harnausscheidung von $\geq 1 \mu\text{g}$ Cadmium/g Kreatinin. Auch eine erhöhte Bleibelastung führt zu Proteinurien.

e) Immunsystem

Es bestehen ausgeprägte Wechselwirkungen zwischen Schwermetallbelastungen und dem Immunsystem. Dies ist beschrieben für Elemente wie As, Al, Hg, Pb und Cd. Infolge einer Aktivierung von NF- κ B kommt es zu einer vermehrten Bildung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IFN- γ . Schwermetallbelastungen haben also eine proinflammatorische Wirkung, die sich auch im Sinne einer so genannten „silent inflammation“ und einer Neuroinflammation äußern kann.

Auch prooxidative Wirkungen mit einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies sind bekannt einschließlich der Blockierung biochemischer Reaktionsabläufe wie Reduzierung der ATP-Bereitstellung und erhöhter Verbrauch von Glutathion.

f) Blutbildung

Eine Beeinträchtigung auf das hämatopoetische System ist insbesondere für das Blei bekannt. Über eine Hemmung des Enzyms δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase in den Erythrozyten kommt es zu einer Beeinträchtigung der Hämoglobinsynthese.

g) Wechselwirkungen mit essentiellen Elementen

Verschiedene Schwermetalle wie z. B. Pb und Cd haben eine ähnliche chemische Struktur wie essentielle Elemente wie Kupfer und Zink. Potentiell toxische Schwermetalle können daher diese essentiellen Elemente in spezifischen Enzymen verdrängen, eine Hemmung dieser Enzyme herbeiführen und letztendlich einen Mangel an essentiellen Elementen induzieren. Quecksilber kann z. B. auch die intrazelluläre Calciumaufnahme durch Konkurrenz um Calciumkanäle hemmen.

Auf arbeitsmedizinische Aspekte, Leitlinien und Grenzwerte (z. B. BAT, Arbeitsplatzgrenzwerte etc.) bezüglich der Schwermetalle wird in dieser Übersicht nicht eingegangen.

3. Die einzelnen Elemente: Vorkommen und toxikologische Bedeutung

Aluminium

Aluminium ist ein ubiquitär vorkommendes Element, das mit 8,1% am Aufbau der Erdkruste beteiligt ist und damit das dritthäufigste Element der Erdoberfläche darstellt. Aluminium gehört mit einer Dichte von $2,70 \text{ g/cm}^3$ zwar zu den Leichtmetallen, wird aufgrund seiner potentiell toxischen Eigenschaften aber in der Regel zusammen mit den Schwermetallen abgehandelt.

Aluminium findet vielfältigste Verwendungen z. B. als Konstruktionswerkstoff im Flugzeug- und Autobau, in Kosmetika (z. B. Deo-Roller) sowie in Konserven- und Getränkedosen. Aluminium ist Bestandteil der Lebensmittelfarbe E173, die z. B. in Backwaren Verwendung findet. Aluminium kommt auch in zahlreichen Medikamenten vor wie z. B. in Antiseptika und Adstringentia. Schwerlösliche Verbindungen wie z. B. Aluminiumhydroxid sind als Phosphatbinder und Antazida in Gebrauch.

Beim gesunden Menschen mit intakter Nierenfunktion kann oral aufgenommenes Aluminium durch die Nieren gut eliminiert werden. Patienten mit (fortgeschrittener) Niereninsuffizienz reichern hingegen Aluminium an, so dass es zu einer unerwünschten Akkumulierung kommt, was insbesondere für Dialysepatienten gilt. Es kann dann zu neurotoxischen Wirkungen im Sinne einer Dialyse-Enzephalopathie mit Sprach- und Bewusstseinsstörungen, psychotischen Episoden, Krämpfen und Demenz sowie typischen EEG-Veränderungen führen. Diskutiert werden auch Zusammenhänge zwischen einer Aluminiumbelastung und der Inzidenz des Morbus Alzheimer, wobei die bisherigen Studien uneinheitlich sind. Aluminium lagert sich im Knochen in der Knochenbildungszone an und kann so zu Mineralisationsstörungen führen. Dies kann mit Skelettveränderungen im Sinne einer Knorpeldystrophie einhergehen. In neueren Arbeiten wird auch eine kanzerogene Wirkung diskutiert.

Arsen

Arsen hat eine hohe umweltmedizinische Bedeutung und auch in der Routinediagnostik fallen immer wieder Patienten mit sehr hohen Arsenkonzentrationen auf. Die Toxizität von Arsen hängt sehr stark von der Bindungsform ab. Besonders toxisch ist anorganisches Arsen (III). Bereits 100 mg können letale Wirkungen haben mit einer Symptomatik, die zunächst durch schwere Durchfälle und Erbrechen gekennzeichnet ist, später durch eine Schocksymptomatik und Nierenversagen. Organische Arsenverbindungen wie z. B. Arsenobetain sind weit weniger toxisch. Solche Arsenverbindungen werden z. B. über Fisch und Meeresfrüchte aufgenommen, in denen häufig hohe Arsenkonzentrationen nachzuweisen sind. Auch bei Reis können hohe Belastungen gefunden werden, so dass für Reis spezielle Grenzwerte für Arsen ($0,2\text{--}0,3 \text{ mg/kg}$) definiert wurden. Arsen findet auch Anwendung bei der Glasherstellung sowie für spezielle Legierungen.

Die chronische Toxizität des Arsens ist durch folgende Veränderungen gekennzeichnet:

- a) neurotoxische Wirkungen mit Polyneuropathien und Parästhesien
- b) Hautveränderungen im Sinne von Pigmentierungsstörungen und Hyperkeratosen
- c) eine kanzerogene Wirkung, was insbesondere Lungen- und Hautkrebs betrifft
- d) weitere toxische Wirkungen schließen morphologische Veränderungen bezüglich der Integrität der Mitochondrien ein sowie eine vermehrte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (oxidativer Stress). Glutathionmangel erhöht die Sensitivität von Zellen gegenüber der Toxizität von Arsen.

Bismut

Bismut ist ein wahrscheinlich für den Menschen nicht essentielles Element, das in verschiedenen Metalllegierungen vorkommt, aber auch in Arzneimitteln und kosmetischen Präparaten Verwendung findet. Einzelfälle toxischer Wirkungen unter Verwendung bismuthaltiger Kosmetika und Arzneimittel wurden beschrieben, wobei eine neurotoxische Wirkung im Vordergrund steht.

Blei

Bleibelastungen können über Lebensmittel auftreten, wobei Innereien von Schlachttieren häufig stark belastet sind. Immer wieder wurden Fälle publiziert, bei denen in aus südlichen Ländern eingeführten Keramikprodukten hohe Bleibelastungen gefunden wurden. Auch „exotische Ursachen“ wie belastete Kräuter aus Asien sind zu berücksichtigen. Neuere Studien haben gezeigt, dass auch bei vergleichsweise niedrigen Bleikonzentrationen Schadwirkungen erwartet werden müssen. Dies hat dazu geführt, dass in den letzten zwanzig Jahren die Referenzwerte für Blei stetig abgesenkt wurden.

Die toxischen Wirkungen von Blei können wie folgt zusammengefasst werden:

- a) **Hämoglobinsynthese:** Beeinträchtigung der Hämoglobinsynthese durch Hemmung verschiedener Enzyme, insbesondere des Enzyms δ -Aminolävulinat-Dehydratase in den Erythrozyten.
- b) **Nierenschädigungen**, vor allem an den proximalen Nierentubuli mit nachfolgender Proteinurie.
- c) **Endokrine Wirkungen** mit vermehrtem Auftreten von Frühgeburten. Bei Männern wird die Spermatogenese dosisabhängig durch Blei geschädigt.
- d) **Neurotoxische Wirkungen:** Betroffen sind vor allem Kinder, wobei verminderte Intelligenz-, Aufmerksamkeits- und Reaktionsleistungen sowie eine Hörschwellenverschiebung nachzuweisen sind. Das Risiko an ADHS (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) zu erkranken, ist deutlich erhöht.
- e) **Kanzerogene Wirkungen:** Blei und seine anorganischen Verbindungen sind als Kanzerogen der Kategorie 2 eingestuft mit einem erhöhten Risiko vor allem für Magen- und Lungenkrebs.

Cadmium

Cadmium ist aufgrund seiner kumulierenden und kanzerogenen Eigenschaften ein wichtiges umweltmedizinisch relevantes Element. Bei Rauchern stellt das mit dem Tabakkonsum aufgenommene Cadmium eine bedeutende inhalative Quelle dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Resorption über die Lungen wesentlich effektiver ist als die Resorption im Magen-Darm-Trakt. Weitere Cadmiumquellen sind z. B. die Verwendung von Klärschlämmen in der Landwirtschaft sowie die Verwendung von Phosphatdüngern, die häufig mit Cadmium belastet sind. Pflanzen nehmen Cadmium sehr gut über ihre Wurzeln auf, was vor allem für niedrige Boden-pH-Werte gilt (saurer Regen). Häufig sind Fische und Meeresfrüchte stark mit Cadmium belastet sowie Innereien von Nutztieren und bestimmte Pilze. Der Anstieg der Cadmium-Last in der Niere zwischen dem ersten und siebten Lebensjahrzehnt ist in *Abbildung 2* dargestellt.

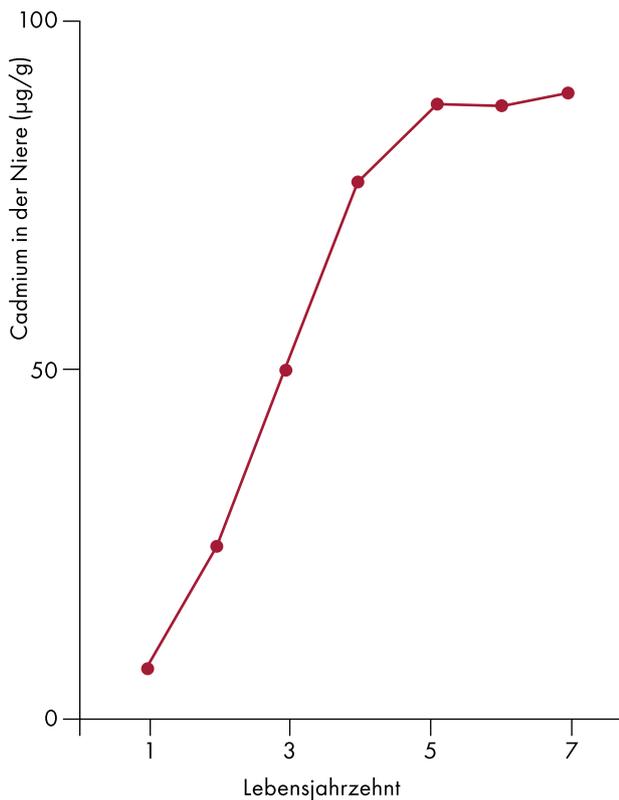


Abbildung 2: Zunahme der Cadmium-Last in der Niere zwischen dem 1. und 7. Lebensjahrzehnt. Vuori, E. et al.: *Scand. J. Work Environ. Health* 5, 16–22, 1979

Die toxischen Wirkungen von Cadmium können wie folgt zusammengefasst werden:

- a) **Nephrotoxizität:** Es findet eine Anreicherung in der Niere statt, wobei es zunächst zu tubulären Schädigungen mit einem Verlust niedermolekularer Proteine, später auch zu glomerulären Schädigungen kommt. Erste nephrotoxische Schädigungen treten bereits bei einer Harnausscheidung von $1 \mu\text{g Cd/g}$ Kreatinin auf.

- b) **Kanzerogene Wirkungen:** Cadmium ist als Karzinogen der Klasse 1 eingestuft. Eine deutliche Risikoerhöhung ergibt sich für das Lungenkarzinom (vor allem bei inhalativer Aufnahme), für das Nierencarcinom (die Niere ist das hauptsächliche Speicherorgan für Cadmium) sowie für Prostata-Ca., Blasen-Ca. und Mamma-Ca.

- c) **Knochengewebe und Skelettsystem:** Unter Cadmiumbelastung kommt es zu einem Rückgang der Knochendichte mit nachfolgenden Veränderungen im Sinne von Osteoporose und Osteomalazie sowie zu einem erhöhten Frakturrisiko. Erste Effekte können bereits bei einer Cadmiumausscheidung von $0,5 \mu\text{g Cd/g}$ Kreatinin auftreten. Ursächlich sind Interaktionen mit Parathormon sowie eine eingeschränkte Vitamin D-Hydroxylierung zu diskutieren.

Gold

Eine Goldbelastung kann auf eine Zahnversorgung mit Gold beziehungsweise goldhaltigen Materialien zurückzuführen sein. Die Aufnahme von Gold aus Nahrungsmitteln dürfte zu vernachlässigen sein.

Indium

Indium findet Verwendung, zusammen mit anderen Edelmetallen, in der Zahnversorgung z. B. mit Brücken.

Kobalt

Kobalt ist als Bestandteil von Vitamin B12 ein essentielles Spurenelement. Kobalt ist in zahlreichen Legierungen enthalten. Bei oraler Aufnahme über Nahrungsmittel weist es für den Menschen nur eine verhältnismäßig geringe Toxizität auf. Kobalt findet Verwendung in Pigmenten (blaue Farbe) in der Glas-, Email- und Keramikindustrie und kommt auch in Modeschmuck sowie in verschiedenen Haushaltsartikeln (z. B. Bestecke) vor.

Eine Vitamin B12-Medikation führt zu einer Steigerung der renalen Vitamin B12- und damit auch Kobaltausscheidung. Unter parenteraler Vitamin B12-Gabe steigt die Kobaltausscheidung im Harn auf sehr hohe Werte an.

Nickel

Die Aufnahme von Nickel in der Allgemeinbevölkerung erfolgt überwiegend über die Nahrung. Nickelhaltig sind z. B. Sojabohnen, Haferflocken und Nüsse. Zigarettenrauchen kann zur Nickelbelastung beitragen. Hohe Nickelaufnahme kann sensibilisierende Wirkungen haben, so dass Kontaktdermatitiden nickel-sensibilisierter Personen verstärkt werden können. Der Verzehr von Nahrungsmitteln mit hohem Nickelgehalt kann zu einer Verschlechterung dermatologischer Störungen bei nickelsensibilisierten Personen führen.

Palladium

Palladium wird verwendet in Dentallegierungen, in der Schmuckherstellung sowie auch in Katalysatoren. Hohe Werte sind nicht selten auf eine Zahnversorgung mit palladiumhaltigen Edelmetallen zurückzuführen.

Platin

Platin spielt eine wichtige Rolle in der Zahnversorgung, z. B. mit Brücken. Platin findet auch in der Schmuckindustrie breite Verwendung, vor allem in Verbindung mit Gold. Ob der Einsatz von Platin (und Palladium) in Katalysatoren zur Abgasreinigung von Autos zu einer erhöhten Belastung führen kann, wird noch diskutiert. Massive Erhöhungen der Platinausscheidung im Harn können nach einer Chemotherapie mit Platinpräparaten nachgewiesen werden. Dabei können deutlich erhöhte Werte auch Wochen bis Monate nach Ende der Chemotherapie nachzuweisen sein.

Quecksilber

Quecksilber gehört zu den wichtigsten toxischen Elementen. Es findet als Metall Verwendung in Barometern und Thermometern sowie auch in Quecksilberdampflampen.

Quecksilber ist das einzige bei Raumtemperatur flüssige Metall. Schmelz- und Siedepunkt liegen bei $-38,9$ beziehungsweise $+356$ °C. Bereits bei Raumtemperatur verdampft metallisches Quecksilber, so dass z. B. von zerbrochenen quecksilberhaltigen Thermometern erhebliche inhalative Belastungen ausgehen können.

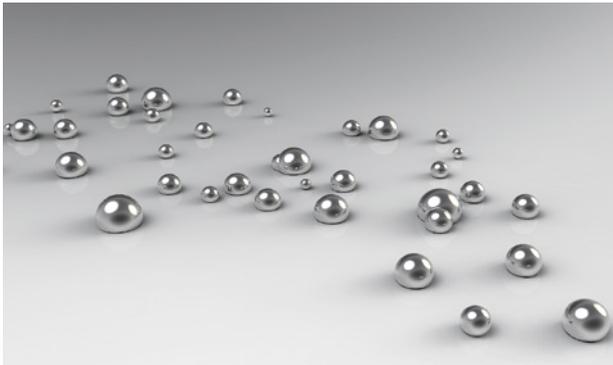


Abbildung 3: Quecksilber: Das einzige bei Raumtemperatur flüssige Schwermetall

Quecksilberhaltige Verbindungen finden teilweise noch Verwendung in Impfstoffen beziehungsweise in Kontaktlinsenreinigern. Bei den Nahrungsmitteln können besonders Fische mit hohen Quecksilbermengen belastet sein. Aus Amalgamfüllungen werden messbare Mengen an Quecksilberdampf in die Mundhöhle emittiert und können inhalativ aufgenommen werden. Gleichzeitig können durch Korrosionsvorgänge Quecksilberionen gebildet und über die Schleimhäute aufgenommen werden. Die Resorptionsrate beträgt inhalativ 80–90%, bei oraler Aufnahme wird organisches Quecksilber zu zirka 90%, anorganisches Quecksilber zu 10% resorbiert, metallisches Quecksilber hingegen praktisch nicht. Organisches Quecksilber durchdringt sehr gut die Plazenta- und die Blut-Hirn-Schranke.

Die toxischen Wirkungen von Quecksilber können wie folgt zusammengefasst werden:

- a) **Neurotoxische Wirkungen** mit Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Tremor, Polyneuropathie, Parästhesie und Beeinträchtigung kognitiver und motorischer Funktionen.
- b) **Nierenschädigung** mit Glomerulonephritis.
- c) **Immunsystem:** Quecksilber hat zytotoxische Wirkungen, kann aber auch Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktionen sind sowohl gegen Quecksilberionen als auch gegen organische Quecksilberverbindungen (Thiomersal) bekannt.
- d) **Reproduktion:** Es findet sich eine erhöhte Rate von Fehlgeburten.
- e) **Wechselwirkungen mit Spurenelementen:** Wechselwirkungen sind insbesondere mit Elementen wie Selen und Zink bekannt. Quecksilber kann Zink aus zinkhaltigen Enzymen verdrängen.

Silber

Silber ist ein Begleitelement von Quecksilber in Amalgamfüllungen, so dass Amalgamfüllungen auch zu Silberbelastungen führen können. Silber findet Verwendung in der Schmuck- und Münzherstellung sowie auch in Batterien.

Thallium

Thallium und seine Verbindungen sind außerordentlich toxisch und übertreffen hinsichtlich ihrer Giftwirkung Verbindungen von Blei, Cadmium und Quecksilber. Thallium ist ein ubiquitäres Element und Thalliumverbindungen sind relativ flüchtig und können bei thermischen Prozessen (z. B. Müllverbrennungsanlagen) emittiert werden. Auch Hüttenwerke, Zementfabriken und Kohlekraftwerke können zur Thalliumbelastung beitragen. Die akute Toxizität von Thallium ist hoch. Bereits die Aufnahme von 1,5 mg Thallium/kg KG in Form löslicher Salze führt zu akuten Vergiftungserscheinungen mit Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen, wobei sich in der weiteren Folge schwere Störungen des peripheren und zentralen Nervensystems entwickeln. Auch kardiotoxische und nephrotoxische Wirkungen treten auf. Die chronische Thalliumtoxizität äußert sich in neurologischen Störungen wie Parästhesien sowie Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Schwäche, Kopfschmerzen etc. Thallium hat eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit Kalium, so dass Thallium die Na⁺/K⁺-ATPase beeinflussen und damit in den Aufbau der Zellmembranpotentiale eingreifen kann.

Uran

Neben der bekannten Radiotoxizität ist auch die chemische Toxizität von Uran zu beachten. Uran lässt sich in Deutschland im Grundwasser in Konzentrationen von <1 bis >100 µg/l nachweisen. Uran ist ein relativ ubiquitäres Element in der Hydrosphäre. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf nephrotoxische Wirkungen hin, die jedoch beim Menschen bisher nicht abgesichert werden konnten. Von der WHO wurde für das Trinkwasser ein Grenzwert von 15 µg/l festgelegt.

Zinn

Bei Zinnbelastungen erhebt sich zunächst die Frage nach Amalgamfüllungen, da diese neben Quecksilber und Silber häufig auch Zinn als Begleitelement enthalten. Messing und Bronzen enthalten Zinn ebenso wie andere Zinnlegierungen (Lot). Kritisch sind vor allem organische Zinnverbindungen, die z. B. in Sedimenten gebildet werden können. Auch Zahnpflegemittel (Zinnfluorid) und Zahnprothesenstoffe (Zinnchlorid) sind zu berücksichtigen.

Bei Mehrfachbelastungen mit Schwermetallen ist die Festlegung von Grenzwerten und die Definition unkritischer Bereiche schwierig, da sich additive beziehungsweise kumulative Effekte ergeben können. Toxische Wirkungen durch synergistische Verstärkungen sind dabei möglich, selbst wenn die Referenzwerte (siehe Kapitel 4 und 5) für das Einzelement noch nicht überschritten werden.

4. Diagnostik: Bestimmungen im Vollblut und im Basalharn

4.1 Festlegung von Referenzbereichen und HBM-Werten

Die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes hat für verschiedene Schwermetalle Referenz- und HBM-Werte publiziert. Diese Begriffe lassen sich wie folgt definieren:

Referenzwerte stellen eine statistische Größe dar, die dem 95 %-Bereich der Messwerte einer Substanzkonzentration in einem entsprechenden Körpermedium (Blut, Harn) einer Referenzpopulation entspricht. Referenzwerte sagen daher zunächst nichts darüber aus, ab welcher Konzentration ein Stoff toxische Wirkungen entfaltet.

Die Human-Biomonitoring-Werte (HBM-I- und HBM-II-Werte) werden dagegen auf der Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen abgeleitet. Die Ableitung solcher HBM-Werte stützt sich primär auf Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes (oder eines Metaboliten dieses Stoffes) in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten unerwünschter Wirkungen nachgewiesen wurde. Der HBM-I-Wert ist dabei als sogenannter Prüf- und Kontrollwert anzusehen. Bei einer Überschreitung werden zunächst Vorsorgemaßnahmen im Sinne einer Information über mögliche Belastungsquellen sowie Kontrolluntersuchungen empfohlen.

Bei Überschreiten der HBM-II-Werte ist hingegen eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich, so dass akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung und zur weiteren umweltmedizinischen Betreuung besteht. Der HBM-II-Wert wird somit als Intervention- und Maßnahmenwert angesehen.

In *Tabelle 1* sind die aktuellen HBM-Werte der Kommission Human-Biomonitoring für verschiedene Schwermetalle zusammengefasst.

Früher waren auch für Blei im Vollblut HBM-Werte definiert (z. B. Kinder und Frauen: HBM-I-Wert: 100 µg/l; HBM-II-Wert: 150 µg/l) (Stoffmonographie Blei, Bundesgesundheitsblatt 1996; 39: 236–241). Diese HBM-Werte wurden von der Kommission Human-Biomonitoring jedoch im Jahr 2009 zurückgezogen beziehungsweise ausgesetzt, nachdem neuere Studien gezeigt haben, dass auch unterhalb dieser Werte toxische Wirkungen von Blei auftreten können. Dies betrifft insbesondere kanzerogene Wirkungen. Dies bedeutet, dass für Deutschland kein Schwellenwert mehr besteht, bei dessen Unterschreitung schädliche Wirkungen von Blei hoch wahrscheinlich auszuschließen wären.

Auch die HBM-Werte für Cadmium sind kritisch zu hinterfragen, da z. B. toxische Wirkungen von Cadmium auf Knochengewebe und Skelettsystem bereits bei einer Harnausscheidung von 0,5 µg Cadmium/g Kreatinin auftreten können.

HBM-Werte für Schwermetalle

Element und Probenmaterial	Personengruppe	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Cadmium im Urin	Kinder/Jugendliche	0,5 µg/l	2 µg/l
	Erwachsene	1,0 µg/l	4 µg/l
Quecksilber im Urin	Kinder + Erwachsene	5 µg/g Kreatinin	20 µg/g Kreatinin
Quecksilber im Vollblut	Kinder + Erwachsene	5 µg/l	15 µg/l
Thallium im Urin	Kinder + Erwachsene	5 µg/l	–

Tabelle 1 – www.umweltbundesamt.de/themen/.../beurteilungswerte-der-hbm-kommission

Auch für Quecksilber konnte gezeigt werden, dass bei Quecksilberkonzentrationen unterhalb des HBM-II-Wertes neurologische Symptome nachgewiesen werden können.

Am Beispiel des Bleis lässt sich zeigen, dass HBM-Werte durch neuere Studien rasch überholt sein können, was zum Aussetzen dieser Werte für Blei geführt hat. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann für Blei kein NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) definiert werden. Da klinische Folgeerscheinungen bei Cadmium und Quecksilber auch bei Blut- oder Harnkonzentrationen unterhalb der derzeit gültigen HBM-Werte nachgewiesen werden konnten, stellt sich generell die Frage, ob das HBM-Konzept für die präventivmedizinische und umweltmedizinische Praxis geeignet ist.

4.2 Bestimmungen im Vollblut

Zum Nachweis einer Bleibelastung ist die Bestimmung von Blei im Vollblut das Mittel der Wahl, da sich Blei in den Erythrozyten beziehungsweise auf der Erythrozytenoberfläche anreichert.

Gleiches gilt für das Element Cadmium, so dass auch die Bestimmung von Cadmium im Vollblut ein wichtiges diagnostisches Kriterium darstellt. Bei Cadmium kann auch die Harnausscheidung herangezogen werden. Cadmium wird in der Niere als primärem Zielorgan gespeichert und die Cadmiumausscheidung im Harn lässt Rückschlüsse auf die Cadmiumlast in der Niere zu.

Auch die Bestimmung von Quecksilber im Vollblut ist ein anerkanntes Kriterium für den Nachweis einer Quecksilberbelastung.

Für die vorgenannten drei Elemente wurden von der Kommission Human-Biomonitoring Referenzwerte für die Vollblutkonzentrationen definiert (Tabelle 2).

Referenzwerte für Schwermetalle im Vollblut

Element	Referenzwert	Bemerkungen
Blei	Kinder, 3 – 14 Jahre: 35 µg/l	
	Frauen: 70 µg/l	
	Männer: 90 µg/l	
Cadmium	Kinder, 3 – 14 Jahre: < 0,3 µg/l	
	Erwachsene: 1,0 µg/l	nicht aktiv rauchend
Quecksilber	Kinder, 3 – 14 Jahre: 0,8 µg/l	Fischkonsum bis 3 x im Monat
	Erwachsene: 2,0 µg/l	

Tabelle 2 – Quelle: Beurteilungswerte der Kommission Human-Biomonitoring

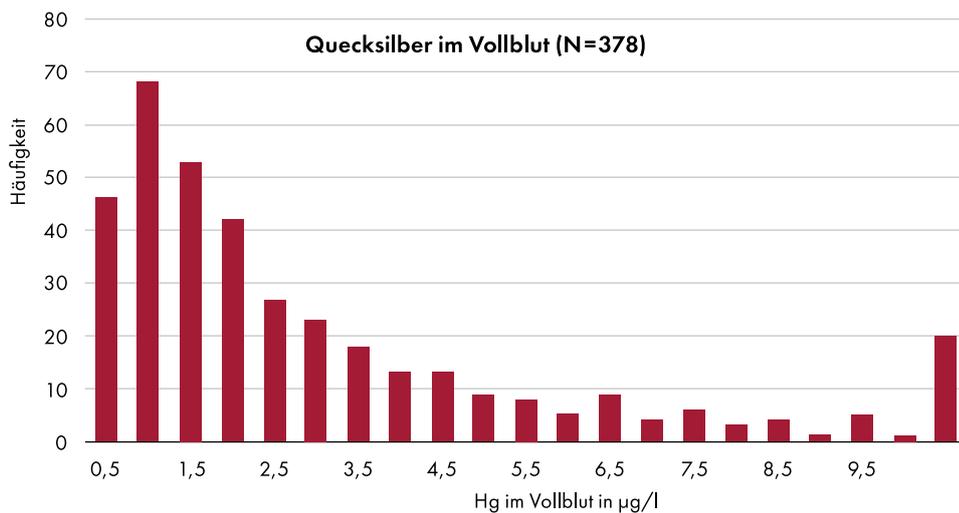


Abbildung 4: Histogramm der Quecksilber-Konzentrationen im Vollblut

Betrachtet man die Verteilung der Quecksilberkonzentrationen im Vollblut in den Routineeinsendungen unseres Laboratoriums (Abbildung 4), so ist festzustellen, dass in

- 45 % der Proben der Referenzwert von 2 µg/l für Erwachsene überschritten wird
- in 17 % der Proben der HBM-I-Wert von 5 µg/l überschritten wird
- in 5 % der Proben eine Konzentration von >10 µg/l vorliegt.

4.3 Bestimmungen im Basalharn

Bei präventiv- und umweltmedizinisch arbeitenden Therapeuten, vor allem im Bereich der Naturheilkunde, werden zum Nachweis einer Schwermetallbelastung meist Mobilisationsteste z. B. mit DMPS durchgeführt. Die Untersuchung des Basalharns auf Schwermetalle ist dabei eher in den Hintergrund getreten.

Dies ist nach unserer Ansicht nicht berechtigt. In vielen Fällen erlaubt bereits der Basalharn den Nachweis einer Schwermetallbelastung, wenngleich nicht selten Belastungen erst durch einen Provokationstest mit Komplexbildnern zur Mobilisierung aus Geweben detektierbar werden. Ein wichtiger Vorteil der Bestimmung der Schwermetallausscheidung im Basalharn ist das Vorliegen von gut abgesicherten Referenzwerten, die durch die Kommission Human-Biomonitoring definiert wurden. Dies bedeutet, dass solche Unter-

Referenzwerte für Schwermetalle im Basalharn

Element	Referenzwert	Bemerkungen
Arsen	15 µg/l	Personen ohne Fischverzehr
Cadmium	Kinder, 3 – 14 Jahre: 0,2 µg/l	
	Erwachsene: 0,8 µg/l	nicht aktiv rauchend
Quecksilber	Kinder, 3 – 14 Jahre: 0,4 µg/l	ohne Amalgamfüllungen
	Erwachsene: 1,0 µg/l	
Platin	10 ng/l	ohne Zahnversorgung mit Edelmetallen
Thallium	0,5 µg/l	
Uran	Kinder: 40 ng/l	
	Erwachsene: 30 – 60 ng/l	

Tabelle 3 – Quelle: Beurteilungswerte der Kommission Human-Biomonitoring

suchungen auch bei Auseinandersetzungen z.B. mit Behörden und Versicherungsträgern verwendet werden können. Den Mobilisationstesten wurde hingegen bisher die allgemeine Anerkennung im Rahmen offizieller Empfehlungen versagt.

Tabelle 3 zeigt eine Auflistung der derzeit gültigen Referenzwerte für den Basalharn.

Korrelation der Quecksilberausscheidung vor und nach DMPS-Gabe

In verschiedenen Studien wurde eine Korrelation zwischen der Harnausscheidung von Quecksilber im Basalharn und nach DMPS-Gabe beschrieben. Eine Auswertung unserer eigenen Daten (Abbildung 5) zeigt eine Korrelation zwischen der Quecksilberausscheidung im Basalharn und nach DMPS-Gabe. Dabei fallen eine ganze Reihe von Proben auf, die bei relativ niedriger Quecksilberkonzentration im Basalharn eine sehr starke Steigerung der Quecksilberausscheidung durch DMPS erkennen lassen. Andererseits finden sich

auch Proben, die vor DMPS-Gabe in einem auffälligen Konzentrationsbereich (1–6 µg Hg/g Kreatinin) liegen, aber unter DMPS-Mobilisierung keine relevante Steigerung der Harnausscheidung von Quecksilber erkennen lassen.

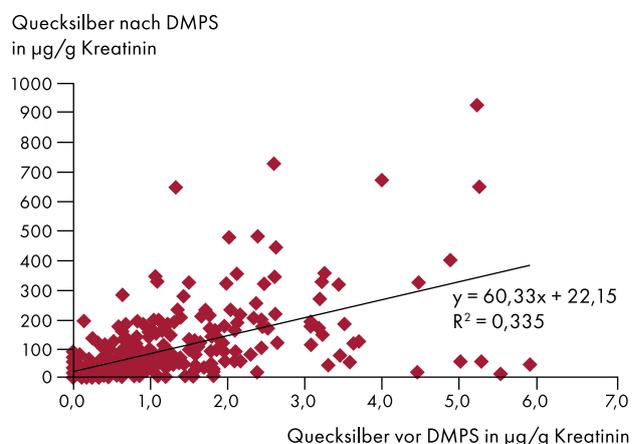


Abbildung 5: Korrelation der Harnausscheidung von Hg im Basalharn und nach Mobilisation durch parenterale DMPS-Gabe

4.4 Kasuistik

Ein Schwermetallprofil im Basalharn wird anhand nachfolgender Kasuistik dargestellt (Abbildung 6).

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Referenzbereich	Einh.	Diagramm
Harn 1 (Werte in µg/g Kreatinin)					
Kupfer im Harn	21.4		7.5-45.0	µg/g	
Zink im Harn	175		150-750	µg/g	
Quecksilber im Harn	2.9 +		bis 1.0	µg/g	
Cadmium im Harn	0.37		bis 0.80	µg/g	
Blei im Harn	44.5 +		bis 15.0	µg/g	
Palladium im Harn	< 0.3		bis 1.0	µg/g	
Zinn im Harn	1.1		bis 2.0	µg/g	
Arsen im Harn	11.3		bis 15.0	µg/g	
Nickel im Harn	3.4 +		bis 2.5	µg/g	
Aluminium im Harn	27.0 +		bis 20.0	µg/g	
Gold im Harn	0.3		bis 0.6	µg/g	
Bor im Harn	446		200-3000	µg/g	
Bismut im Harn	0.15		bis 1.60	µg/g	
Cobalt im Harn	0.41		bis 1.00	µg/g	
Indium im Harn	0.12		bis 0.20	µg/g	
Molybdaen im Harn	44.0		10.0-100.0	µg/g	
Platin im Harn	0.10		bis 0.40	µg/g	
Silber im Harn	0.15		bis 0.30	µg/g	
Thallium im Harn	0.12		bis 0.50	µg/g	
Uran im Harn	0.05		bis 0.10	µg/g	

Abbildung 6

Kasuistik: Schwermetallprofil im Basalharn

Kasuistik: 12-jähriger Junge mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), einhergehend mit Lernstörungen und psychischen Auffälligkeiten. Seit sechs Monaten Ritalin ohne deutliche Verbesserung der Symptomatik.

Schwermetallprofil im Harn: Der Befund zeigt eine deutlich erhöhte Belastung mit den Elementen Quecksilber und Blei sowie eine geringergradige Belastung mit Nickel und Aluminium. Für alle übrigen untersuchten Schwermetalle ergeben sich unauffällige Befunde.

5. Mobilisationsteste

5.1 Verwendete Komplexbildner

Komplexbildner werden seit über sechzig Jahren zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen eingesetzt. Eine der ersten dieser Verbindungen war das in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts in Großbritannien entwickelte British-Anti-Lewisit (BAL), das als Antidot gegen den arsen- und chlorhaltigen Kampfstoff Lewisit eingesetzt wurde. In den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der Komplexbildner Dimercaptopropanulfonsäure (DMPS) in der ehemaligen UDSSR synthetisiert und klinisch eingesetzt. Dieser Komplexbildner ist in Deutschland unter dem Namen Dimaval (Heyl GmbH & Co. KG) zugelassen. Ebenfalls Mitte des letzten Jahrhunderts wurde in China der Komplexbildner Dimercaptobernsteinsäure (Dimercaptosuccinic acid – DMSA) entwickelt, der seit 1991 in den USA als Succimer® beziehungsweise Chemet® für die Behandlung von Bleiintoxikationen zugelassen ist.

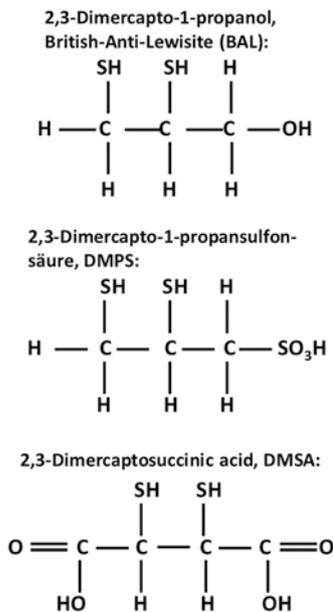


Abbildung 7: Strukturformeln wichtiger Komplexbildner

Abbildung 7 zeigt die chemischen Strukturen dieser drei Komplexbildner. Bei BAL handelt es sich um einen Alkohol, der lipidlöslich ist. DMPS und DMSA sind hingegen wasserlösliche Substanzen. Die beiden letztgenannten Substanzen sind sowohl für die orale als auch für die parenterale Gabe in Deutschland verfügbar. Bei DMPS handelt es sich um eine Sulfonsäure, bei DMSA um eine Dicarbonsäure. Zentrales Strukturmerkmal dieser drei Komplexbildner sind die beiden vicinalen (benachbarten) Sulfhydryl (SH)-Gruppen, die die Bindungsstelle für Schwermetalle darstellen.

Andere wichtige Komplexbildner sind

- EDTA = Ethylendiamintetraessigsäure
- Ca-DTPA = Calcium-Trinatrium-Diethylen-Triamin-Pentaacetat
- Zn-DTPA = Zink-Dinatrium-Diethylen-Triamin-Pentaacetat
- D-Penicillamin
- Deferoxamin.

Seit zirka 1990 werden Komplexbildner wie das DMPS nicht nur zur Therapie von Schwermetallintoxikationen eingesetzt, sondern auch als diagnostisches Instrumentarium. In Deutschland zugelassene Komplexbildner wie DMPS sind zur Therapie verschiedener Schwermetallvergiftungen zugelassen. Ihre Anwendung als Diagnostikum gehört nicht zu den zugelassenen Anwendungsgebieten. Jede lege artis durchgeführte Therapie mit Chelatbildnern führt jedoch gleichzeitig zu diagnostischen Aussagen. Im Umkehrschluss kann ein Mobilisationstest, z. B. mit DMPS gleichzeitig auch als therapeutische Maßnahme angesehen werden.

5.2 Basisdaten zur Pharmakokinetik von DMPS und DMSA

Die Toxizität von Schwermetallen beruht im Wesentlichen auf ihrer Wechselwirkung mit Biomolekülen. So können Schwermetalle z. B. essentielle Spurenelemente wie Kupfer oder Zink aus ihren Bindungsstellen in Enzymen verdrängen und diese Enzyme inhibieren. Von Bedeutung ist auch die Anlagerung von toxischen Schwermetallen an schwefelhaltige Aminosäuren in Proteinen, insbesondere an Cystein, wobei sowohl die Funktionen als auch die räumlichen Eigenschaften dieser Proteine verändert werden. Der erfolgreiche Einsatz eines Komplexbildners setzt voraus, dass dieser das Schwermetall aus seinen natürlichen Bindungen verdrängen kann, d. h. eine höhere Stabilitätskonstante aufweist.

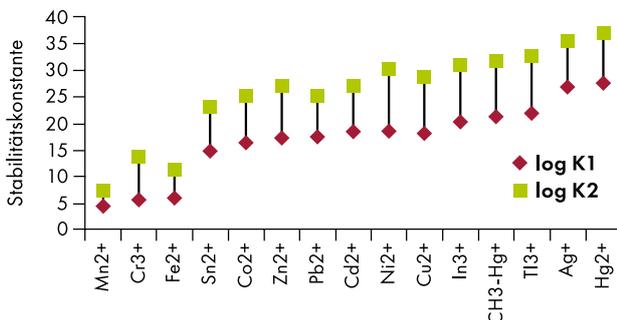


Abbildung 8: Stabilitätskonstanten für verschiedene Schwermetall-DMPS-Komplexe

Abbildung 8 zeigt die Stabilitätskonstanten verschiedener Metall-DMPS-Komplexe (1:1 beziehungsweise 1:2), wobei ein Schwermetall entweder ein Molekül DMPS oder aber auch zwei Moleküle DMPS binden kann. Besonders hoch ist die Bindungskapazität von DMPS bezüglich Quecksilber, Silber und Thallium, wobei eine große Zahl weiterer potentiell toxischer Elemente durch DMPS gebunden werden kann. Auch die essentiellen Spurenelemente Kupfer und Zink werden durch DMPS gebunden, was erhöhte renale Verluste dieser beiden wichtigen Spurenelemente nach sich ziehen kann. Im Rahmen der Mobilisationsteste wird DMPS sowohl oral als auch parenteral verabreicht. Dabei zeigen sich vollkommen unterschiedliche Kinetiken wie *Abbildung 9* zeigt.

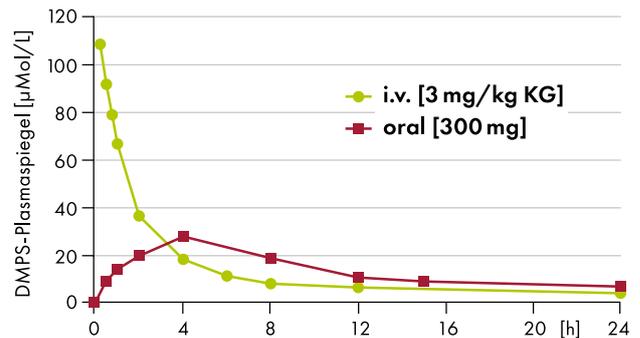


Abbildung 9: Plasma-Konzentrationen von DMPS nach oraler und parenteraler Gabe

Bei parenteraler Gabe wird eine schnelle und hohe Anflutung von DMPS im Plasma erreicht, während bereits nach vier Stunden zirka 80 % der zugeführten DMPS-Menge ausgeschieden sind. Bei oraler Gabe ergibt sich erst nach vier Stunden ein Plasmapeak bezüglich DMPS, während die DMPS-Ausscheidung in den folgenden Stunden höher liegt als bei parenteraler Gabe. Diese Gegebenheiten müssen auch bei der Interpretation der Mobilisationsteste berücksichtigt werden.

Bei **DMPS** liegt die Absorption bei oraler Gabe bei zirka 50 %. Die Aufnahme erfolgt durch passive Diffusion. Die maximale Konzentration im Plasma wird beim Menschen nach zirka vier Stunden erreicht. Die Plasmahalbwertszeit bei oraler Gabe beträgt zirka zehn Stunden, bei i.v.-Gabe zirka eine Stunde. Zirka 50 % des oral gegebenen DMPS werden nicht resorbiert und über den Stuhl ausgeschieden.

Bei **DMSA** liegt die Absorptionsrate bei oraler Gabe bei 20 % beim Menschen. Die maximale Konzentration im Plasma wird beim Menschen nach oraler Gabe nach zirka zwei Stunden erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt zirka zwei bis drei Stunden.

5.3 Aus welchen Geweben werden Schwermetalle durch Komplexbildner wie DMPS und DMSA mobilisiert?

In der Literatur und auf verschiedenen Internetseiten findet man sehr kontroverse Ansichten darüber, aus welchen Geweben und Organen Komplexbildner wie z.B. DMPS und DMSA Schwermetalle mobilisieren wie z.B. „... DMSA ist fettlöslicher (lipidlöslicher) als DMPS, durchdringt daher die Blut-Hirn-Schranke und dringt damit voll in das Gehirn ein. Metalle werden in dem Komplex gebunden und verlassen auf dem Blutweg wieder das Gehirn ...“ (www.toxcenter.de).

Es ist in diesem Zusammenhang hilfreich, sich einige Grundlagen zur Funktion der Blut-Hirn-Schranke vor Augen zu halten. Die Blut-Hirn-Schranke trennt den extrazellulären Raum des Gehirns vom restlichen extrazellulären Raum durch eine dicke, kontinuierliche Endothelschicht ab. Sinn dieser Trennung ist der Schutz des Gehirns gegen die Schwankungen der Plasmazusammensetzung, insbesondere auch hinsichtlich der Anflutung von Neurotransmittern. Es besteht eine klare Beziehung zwischen der Lipidlöslichkeit einer Substanz und deren Aufnahme vom Hirngewebe. Während lipidlösliche Stoffe die Blut-Hirn-Schranke praktisch vollständig durchdringen können, werden wasserlösliche Stoffe nur in geringem Umfang aufgenommen. Ausnahmen bilden Stoffe, für die es spezifische Transportsysteme gibt wie z.B. Glukose oder Aminosäuren oder Stoffe, die von peripheren Nerven aufgenommen werden und durch retrograden axonalen Transport ins ZNS gelangen. Dies gilt z.B. für das Botulinustoxin.

Abbildung 10 zeigt die Aufnahme verschiedener Substanzen in das Gehirn anhand einer Klassifikation dieser Substanzen nach dem Öl/Wasser-Verteilungskoeffizienten. Für einen Quotienten < 1 gilt, dass der größere Teil in der Wasserphase vorliegt, die Substanzen also hydrophil sind, während ein Quotient > 1 lipophile Substanzen kennzeichnet.

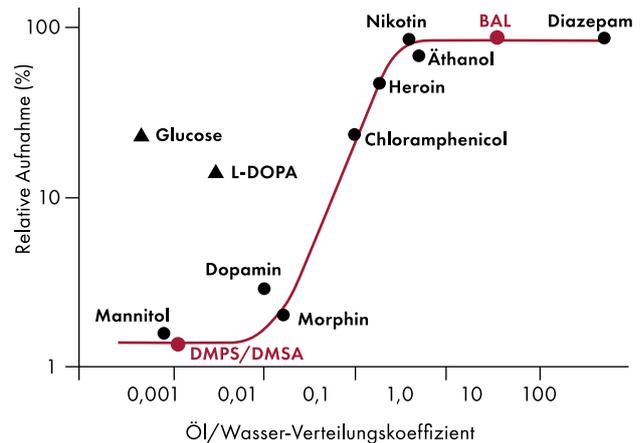


Abbildung 10: Aufnahme verschiedener wasser- und lipidlöslicher Substanzen in das Gehirn

Für wichtige Komplexbildner gelten folgende Koeffizienten: **DMPS: 0,001; DMSA: 0,001; BAL: 5,1.**

Diese Daten zeigen, dass BAL eine lipidlösliche Substanz ist, die in das Gehirn aufgenommen wird. DMPS und DMSA sind jedoch sehr gut wasserlösliche (und praktisch nicht lipidlösliche) Substanzen und es ist daher nicht zu erwarten, dass sie in nennenswertem Umfang die Blut-Hirn-Schranke durchdringen.

Studien (Aposhian et al., 2003) zeigen zudem, dass weder DMPS noch DMSA allein noch in Kombination mit Vitamin C, Liponsäure oder Glutathion den Quecksilbergehalt im Hirn bei belasteten Ratten reduzieren.

Die Gabe des eindeutig lipidlöslichen Komplexbildners BAL kann durchaus kritisch sein (Berlin et al., 2007) „... Bei Intoxikationen mit organischen Quecksilberverbindungen ist BAL kontraindiziert, da es fettlösliche Komplexe bildet und zu einer Aufnahme von Hg in das Gehirn führt. ...“. Die Untersuchung des Einflusses einer oralen Gabe verschiedener Komplexbildner wie BAL, DMPS oder DMSA auf die Arsenkonzentrationen im Gehirn von Mäusen nach s.c.-Gabe von As_2O_3 (Schäfer et al., 1991) zeigt, dass sowohl DMPS als auch DMSA zu einer verminderten Aufnahme von Arsen in das Gehirn führten, während die Gabe von BAL die Aufnahme in das Gehirn um den Faktor 3 erhöhte.

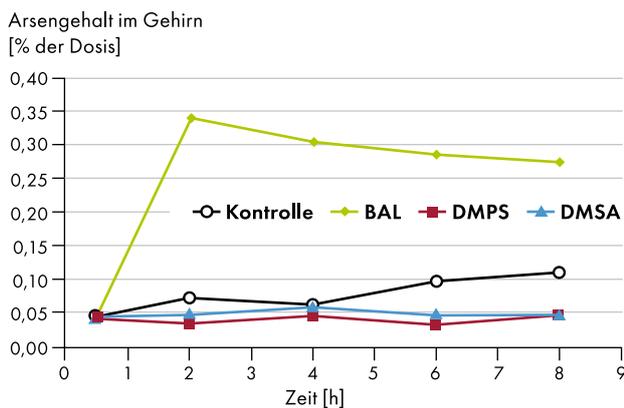


Abbildung 11: Einfluss einer oralen Gabe von BAL, DMPS oder DMSA auf die Arsenkonzentrationen im Gehirn von Mäusen nach s.c.-Gabe von As_2O_3

Es kann also wie folgt ausgeführt werden:

Die vielfach postulierte Annahme „DMSA geht in das Gehirn“ und eine entsprechende „Gehirndetoxifikation“ von Schwermetallen wie Quecksilber durch DMSA beim Menschen gibt es keine hinreichenden Belege und schon gar keine Beweise.

5.4 Vergleich von DMPS und DMSA

Es gibt relativ wenige Studien in denen die Wirksamkeit von DMPS und DMSA beim Menschen verglichen wurden. Nach einer von Hibberd et al. (1998) durchgeführten Studie steigerte die orale Gabe von DMPS in einer Dosierung von 10 mg/kg KG bei 20 Patienten die Quecksilberausscheidung im Harn von 5,05 auf 11,88 $\mu\text{g}/\text{l}$. Die orale Gabe von DMSA in einer Dosierung von 30 mg/kg KG steigerte bei 65 Patienten die Hg-Ausscheidung von 4,98 auf 13,11 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Bei der oralen Gabe von DMSA wird in etwa die dreifache Dosis benötigt, um vergleichbare Effekte wie bei oraler Gabe von DMPS zu erreichen.

5.5 Toxizität und Nebenwirkungen

Untersuchungen zur letalen Dosis (LD50) von DMPS ergaben in Studien bei Maus und Ratte bei parenteraler Gabe (i.p.) eine LD50 in einem Bereich von 1.100 bis 1.500 mg/kg KG. Die Werte für Katze und Hund betragen zirka 150 mg/kg KG. Es ergeben sich damit erhebliche Speziesunterschiede. Auch bei den empfindlichsten Tierspezies liegen diese Werte erheblich über den beim Menschen üblichen Dosierungen von zirka 3 bis maximal 10 mg/kg KG.

Bei **DMSA** beträgt die LD50 bei parenteraler Gabe (i. p.) bei der Maus zirka 2.500 mg/kg KG. Damit ergeben sich für diese Tierspezies zumindest in der Größenordnung ähnliche Daten für DMPS und DMSA.

Eine Übertragung dieser Daten auf den Menschen dürfte jedoch unzulässig sein.

Die potentiellen Nebenwirkungen von DMPS (Ruprecht, 2008) sind in *Tabelle 4* aufgeführt.

Mögliche Nebenwirkungen von DMPS

- Hypotensiver Effekt nach schneller i.v.-Gabe, daher langsam über mindestens 5 Minuten oder länger verabreichen.
- Hohes Allergiepotehtial schwefelhaltiger Chelatbildner, bei Einmalgabe (parenteral) bei 1–2 %, nach 4–10 Injektionen bei zirka 5 % der Patienten allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, dies auch bei oraler Gabe möglich. Sehr seltene Fälle eines Stevens-Johnson-Syndroms (schweres multiformes Erythem – fragliche Diagnose).
- Vereinzelt lokale Rötungen an der Injektionsstelle.
- Wechselwirkungen mit essentiellen Spurenelementen wie Cu und Zn.

Tabelle 4

Nach Angaben des Herstellers der in den USA zugelassenen Präparate Chemet/Succimer ist bei der DMSA-Gabe mit den in *Tabelle 5* aufgeführten Nebenwirkungen zu rechnen.

Mögliche Nebenwirkungen von DMSA

- Häufiger: metallischer Geschmack
- Gastrointestinale Symptome in bis zu 20 % der Patienten: Erbrechen, Durchfall
- Allgemeine Symptome (Kopfschmerzen, Rückenschmerzen etc.) zirka 15 %
- GOT- und GPT-Erhöhungen in zirka 10 % der Patienten
- Moderate Neutropenie, 1–2 %
- Arrhythmien, zirka 2 %
- Paraesthesien

Tabelle 5 – Quelle: Prescribing information CHEMET/SUCCIMER, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/druginfo.cfm?id=3659>

5.6 Durchführung des Mobilisationstestes

Bei Mobilisationstesten wird die Konzentration von Schwermetallen im Basalharn (was jedoch nicht zwingend erforderlich ist) sowie nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Gabe von Komplexbildnern (wie z. B. DMPS) gemessen. Dabei kann es bei Vorliegen von Schwermetalldepots zu einem deutlichen Anstieg der Schwermetallausscheidung im Vergleich zu den Werten vor Gabe des Komplexbildners kommen. Dieser Anstieg kann im Fall des Quecksilbers durchaus einen Faktor bis zu 1.000 betragen. Erhöhte Werte werden als Parameter für eine chronische Schwermetallbelastung gewertet.

Ein prinzipielles Problem dieser Mobilisationsteste ist die fehlende Standardisierung. In *Tabelle 6* sind verschiedene Variablen des Schwermetallmobilisationstestes aufgeführt.

Variablen des DMPS-Testes

1. Unterschiedliche Komplexbildner wie DMPS und DMSA
2. Anwendung: oral oder parenteral
3. Dosierungen oral: 200–700 mg DMPS, parenteral: 2–10 mg/kg KG DMPS
4. Unterschiedliche Flüssigkeitszufuhr
5. Unterschiedliche Harnsammelzeiten
6. Spontanharn/24-Stunden-Harn
7. Bezug auf Kreatinin: ja/nein
8. Individuelle Faktoren des Patienten: Geschlecht, Ernährung, genetische Faktoren (Entgiftungsenzyme), Metabolisierungsrate des Komplexbildners, evtl. Absorptionsstörungen

Tabelle 6

Je nach Durchführung dieser Mobilisationsteste können daher unterschiedlichste Ergebnisse erzielt werden, so dass eine Festlegung von einheitlichen Referenzbereichen schwierig ist.

Zu verschiedenen Variablen des Mobilisationstestes wird wie folgt Stellung genommen:

5.6.a Orale oder parenterale Anwendung, Zeitpunkt der Harnsammlung

Wie bereits in *Kapitel 5.2 (Abbildung 9)* dargestellt, ergibt sich für die parenterale und orale Gabe am Beispiel des DMPS beim Menschen eine vollkommen unterschiedliche Kinetik. Bei parenteraler Gabe werden sofort sehr hohe DMPS-Konzentrationen erzeugt, wobei innerhalb von 4 Stunden 80 % der zugeführten DMPS-Menge ausgeschieden werden. Bei oraler Gabe kommt es hingegen zu einem langsamen Anfluten mit einem Plasmapeak bezüglich DMPS nach 4 Stunden.

Der Verlauf der Quecksilberausscheidung nach einer parenteralen Gabe von 3 mg DMPS/kg KG nach Entfernung von acht Amalgamfüllungen wurde bei einer Patientin erhoben. Bereits nach 30 Minuten wurde ein Wert von zirka 90 % der maximalen Hg-Ausscheidung erreicht. Das Maximum lag bei etwas über einer Stunde.

Bei oraler Gabe von DMPS in Form einer Einmalgabe von 300 mg wurde bezüglich des Arsens ein Ausscheidungsmaximum nach 2 Stunden festgestellt (Aposhian et al., 1997).

Unter Zugrundelegung der vorliegenden Daten können folgende Empfehlungen für den Zeitpunkt der Harnsammlung gegeben werden:

1. Parenterale Gabe: nach 45–60 Minuten.
2. Orale Gabe: nach 2 Stunden.

5.6.b Dosierung

Bei **parenteraler Gabe** wurde in den meisten Untersuchungen eine Dosierung von 3 bis 4 mg DMPS/kg KG eingesetzt.

Bei oraler Gabe ist zu berücksichtigen, dass die Resorption nur zirka 50 % der zugeführten DMPS-Menge beträgt, wobei gleichzeitig Unsicherheiten hinsichtlich der Resorption bestehen. Die orale Gabe von

10 mg DMPS/kg KG soll äquivalent zu einer parenteralen Gabe von 4 mg DMPS/kg KG sein und zu gleichen Maximalkonzentrationen im Urin führen. Dies entspricht tierexperimentellen Untersuchungen, nach denen für die gleiche Wirksamkeit die orale Dosis das 2,5-fache der parenteralen Dosis betragen muss.

5.6.c Vorgeschlagene Vorgehensweise beim Mobilisationstest

Unter Berücksichtigung dieser Gegebenheiten kommt folgende Vorgehensweise beim DMPS-Test in Frage:

Mögliche Vorgehensweise beim DMPS-Test

1. Unmittelbar vor Gabe des Komplexbildners Blase vollständig entleeren. Gegebenenfalls 10 ml Harn sammeln zur Untersuchung von Harn 1 (vor DMPS). Bestimmung von Hg und eventuell weiteren Schwermetallen z. B. Cd, Pb und von essentiellen Spurenelementen wie Cu und Zn.
2. 3 – 4 mg DMPS/kg KG langsam (mindestens 5 Minuten) i.v. verabreichen.
3. 250 – 500 ml Flüssigkeit zuführen, Kreatinin-Werte $< 0,2 \text{ g/l}$ und $> 1,0 \text{ g/l}$ vermeiden.
4. Bei parenteraler Gabe nach 45 – 60 Minuten, bei oraler Gabe nach 2 Stunden Harnprobe gewinnen (beziehungsweise über diesen Zeitraum sammeln). 10 ml Harn für Schwermetallbestimmung als Harn 2 einsenden.
5. Weiter ausreichende Flüssigkeitszufuhr nach persönlicher Erfahrung zur Stimulierung der renalen Ausscheidung von Schwermetallen und Komplexbildnern.

Tabelle 7

Eine andere Vorgehensweise wird von Jennrich angegeben (P. Jennrich: Seminar Schwermetallausleitung, 02.06.2012, Stuttgart) unter Verwendung der Komplexbildner DMPS und Zn-DTPA.

Mobilisationstest nach Jennrich

1. Blase vollständig entleeren
2. 1 Ampulle DMPS über zirka 15 Minuten i.v. (in 100 ml NaCl 0,9 %)
3. 10 – 15 Minuten Pause
4. 1 Ampulle Zn-DTPA über zirka 15 Minuten i.v. (in 100 ml NaCl 0,9 %)
5. Nach 2 Stunden Urinprobe nehmen.

Tabelle 8

5.7 Die Problematik der Festlegung von Referenzwerten beim Mobilisationstest

Während für die Schwermetallausscheidung im Basalurin relativ gut gesicherte Referenzangaben vorliegen, liegen die Verhältnisse für die Mobilisationsteste anders. Die sehr unterschiedliche Vorgehensweise beim Test und die fehlende Standardisierung stehen einer Festlegung von Referenzbereichen entgegen.

Letztendlich sind die meisten der heute verwendeten Referenzwertangaben auf die Arbeiten von Daunderer (1990; 1991a; 1991b; 1991c) zurückzuführen. Diese Werte sind jedoch hinsichtlich ihrer Datenbasis kaum nachzuvollziehen. Häufig stößt man auf Ausführungen wie „Aufgrund unserer klinischen Erfahrung können folgende Grenzwerte benannt werden.“ und ähnliche Formulierungen. Welche Kollektive von Daunderer in der Tat untersucht wurden und wie die statistischen Verteilungen aussehen, konnte zumindest bei unserer Datenrecherche nicht zweifelsfrei erkannt werden.

Gleichzeitig liegen zu wenige Studien mit verlässlichen Daten zum Zusammenhang zwischen der Höhe der Schwermetallausscheidung und der klinischen Symptomatik vor.

Allerdings kann festgestellt werden, dass die von Dauderer gemachten Referenzbereichsangaben zumindest für eine ganze Reihe von Elementen sich in den vergangenen zwanzig Jahren seit Einführung des DMPS-Testes bewährt haben und von vielen Laboratorien als Grundlage ihrer Befunde herangezogen werden. Diese Referenzwerte, bezogen auf eine parenterale DMPS-Gabe von 3 bis 4 mg/kg KG und Gewinnung des Harns nach 45 bis 60 Minuten, sind in *Tabelle 9* (zitiert bei Ruprecht, 2008) dargestellt.

Vor dem Hintergrund der dargestellten Referenzbereichsproblematik wurde von einigen Laboratorien dazu übergegangen, den Schwermetallausscheidungen im Mobilisationstest die Referenzwerte für den Basalharn gegenüberzustellen. Dies führt jedoch dazu, dass unter diesen Gegebenheiten z.B. beim Quecksilber 91 % aller untersuchten Proben die obere Referenzbereichsgrenze überschreiten (*Abbildung 12*).

Referenzbereiche nach Dauderer für die Schwermetallausscheidung im DMPS-Test	
As	25
Cd	5
Cr	3
Cu	500
Hg	50
Mn	10
Ni	8
Pb	150
Sn	15
Zn	2000

Tabelle 9

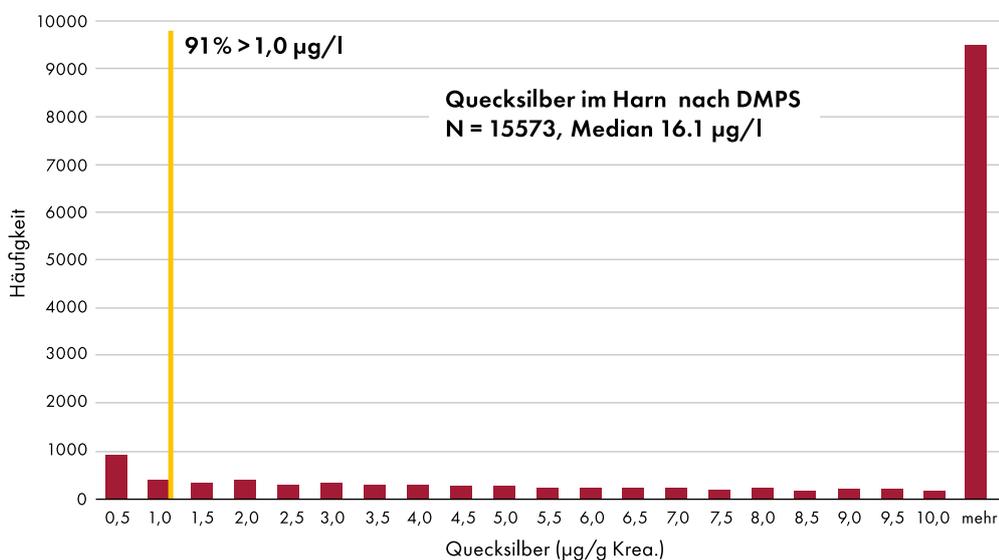


Abbildung 12

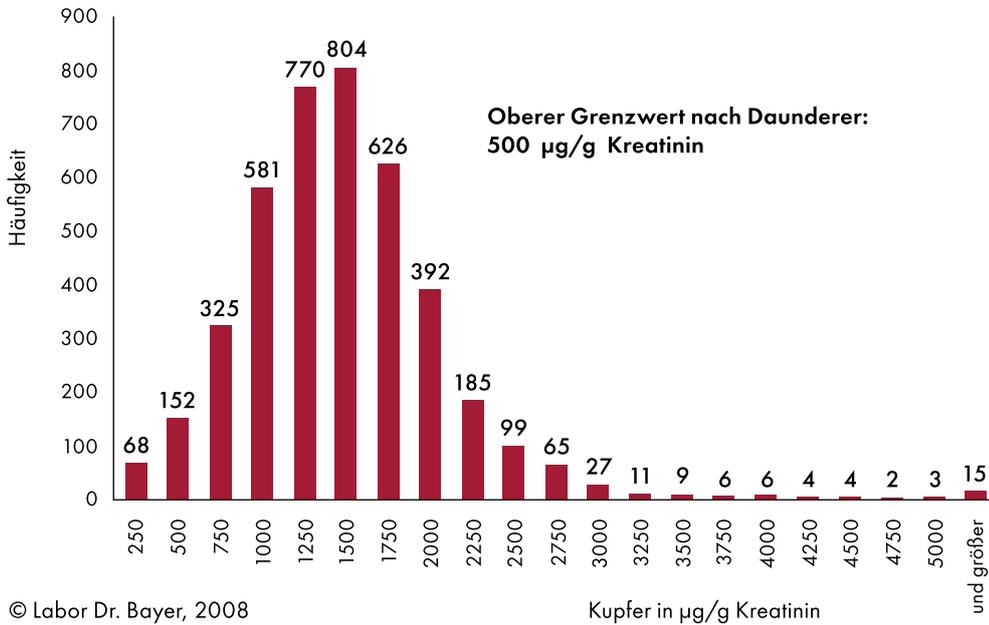


Abbildung 13: Kupfer-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe, N= 4154

Auf der Basis dieser Vorgehensweise ist es schwierig, Patienten mit hoher Quecksilberbelastung von solchen zu unterscheiden, bei denen nur eine in den industrialisierten Ländern praktisch durchgängig nachzuweisende „Hintergrundbelastung“ vorliegt.

Die von Dauderer angegebenen Referenzwerte bedürften zumindest für einige Elemente einer Überarbeitung, was nachfolgend am Beispiel der Elemente Kupfer und Blei dargestellt wird.

Kupfer ist ein essentielles Spurenelement, das im menschlichen Organismus in einer Gesamtmenge von zirka 100 bis 150 mg vorkommt. Kupfer ist Bestandteil so wichtiger Enzyme wie Coeruloplasmin, Cytochrom C-Oxidase, Superoxiddismutase oder Lysyloxidase, um nur einige Beispiele zu nennen. Es dürfte ohne weiteres verständlich sein, dass die Gabe eines Komplexbildners wie DMPS, der eine hohe Bindungskonstante zu Kupfer aufweist, auch zu einer renalen Eliminierung einer mehr oder weniger großen Menge dieses essentiellen Spurenelementes führt.

Die Werteverteilung für das Element Kupfer auf der Basis von 4154 Analysen ist in *Abbildung 13* dargestellt.

Legt man den von Dauderer angegebenen Grenzwert von 500 µg/g Kreatinin zugrunde, so würden 94,7 % aller untersuchten Patienten diesen Wert überschreiten. Diese Wertangabe ist daher für uns nicht plausibel. Wir würden auch der teilweise publizierten Annahme widersprechen, dass eine Harnausscheidung von über 500 µg Kupfer/g Kreatinin im Sinne einer Kupferintoxikation zu bewerten wäre. Zwar ist Kupfer z. B. Bestandteil des Zahnamalgams, doch die hieraus aufgenommenen Mengen sind im Vergleich zur täglichen Aufnahme über die Nahrung und den physiologischerweise vorliegenden Kupferspeichern in der Leber zu vernachlässigen. Wir würden daher für die Kupferausscheidung im Harn nach Mobilisationstest einen Referenzbereich von 250 bis 2.000 g/g Kreatinin vorschlagen.



© Labor Dr. Bayer, 2008

Blei in µg/g Kreatinin

und größer

Abbildung 14: Blei-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe, N= 1051

Nachdem **Blei** als Antiklopfmittel vor über zwanzig Jahren aus dem Benzin entfernt wurde, sehen wir einen kontinuierlichen Rückgang der Bleikonzentrationen im Blut und der Bleiausscheidung im Harn. Allerdings haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt (*Kapitel 3*), dass Blei bereits in vergleichsweise niedrigen Konzentrationen zu negativen klinischen Folgeerscheinungen führen kann. Die Grenzwerte für Erwachsene und insbesondere für Kinder wurden daher in den letzten beiden Jahrzehnten kontinuierlich abgesenkt.

Die Untersuchung der Bleiausscheidung im parenteralen DMPS-Test bei einem Kollektiv von 1051 Patienten zeigt die in *Abbildung 14* wiedergegebene Verteilungskurve.

Dabei ergibt sich ein Median von 31,8 µg/g Kreatinin. Der von Daunderer angegebene Grenzwert von 150 µg/g Kreatinin dürfte aus unserer Sicht viel zu hoch angesetzt sein. Geht man davon aus, dass Werte >100 µg/g

Kreatinin im Sinne einer eindeutig erhöhten Bleibelastung aus der statistischen Bewertung auszuschließen sind, so kann eine sinnvolle obere Bereichsgrenze mit 50 µg Blei/g Kreatinin angegeben werden.

Aufgrund unserer eigenen Auswertungen anhand einer sehr großen Zahl von Einzelmessungen geben wir die im Befundbeispiel auf *Seite 28* dargestellten Referenzbereiche für den parenteralen Mobilisationstest, durchgeführt wie in *Kapitel 5.6* beschrieben, an.

5.8 Kasuistik

Siehe *Abbildung 15* auf der Folgeseite.

► 5. Mobilisationsteste

Untersuchung	Ergebnis	Vorbefund	Referenzbereich	Einh.	Diagramm
Harn 2					
Kupfer im Harn/Kreatinin (DMPS)	1250		250-2000	µg/g	
Zink im Harn / Kreatinin (DMPS)	8914		2000-9000	µg/g	
Quecksilber im Harn/Krea.(DMPS)	168.0 +		bis 50.0	µg/g	
Cadmium im Harn/Kreatinin (DMPS)	2.44 +		bis 1.50	µg/g	
Blei im Harn / Kreatinin (DMPS)	50.6 +		bis 50	µg/g	
Palladium im Harn/Krea. (DMPS)	< 0.3		bis 2.0	µg/g	
Zinn im Harn / Kreatinin (DMPS)	9.8		bis 15.0	µg/g	
Arsen im Harn/Krea. (DMPS)	57.3		bis 60.0	µg/g	
Nickel im Harn/Kreatinin (DMPS)	17.7 +		bis 5.0	µg/g	
Aluminium im Harn/Krea. (DMPS)	5.7		bis 80.0	µg/g	
Gold im Harn/Krea. (DMPS)	< 0.1		bis 0.6	µg/g	
Bor im Harn/Krea. (DMPS)	1672		760-3430	µg/g	
Bismut im Harn/Krea. (DMPS)	0.11		bis 1.60	µg/g	
Cobalt im Harn/Krea. (DMPS)	0.33		bis 1.00	µg/g	
Indium im Harn/Krea. (DMPS)	< 0.01		bis 0.20	µg/g	
Molybdaen im Harn/Krea. (DMPS)	61.7		10.0-100.0	µg/g	
Platin im Harn/Krea. (DMPS)	< 0.02		bis 1.00	µg/g	
Silber im Harn/Krea. (DMPS)	1.52 +		bis 1.00	µg/g	
Thallium im Harn/Krea. (DMPS)	0.33		bis 0.70	µg/g	
Uran im Harn/Krea. (DMPS)	< 0.01		bis 0.10	µg/g	
Kreatinin im Harn (DMPS)	0.900		0.280-2.170	g/l	

Abbildung 15
Kasuistik: Schwermetallprofil nach parenteraler Mobilisierung mit DMPS

Kasuistik: 55-jährige Frau, die mehrere Monate bei Ihrer Tochter in einer südeuropäischen Großstadt lebte. In dieser Zeit sehr häufiger Fischkonsum (2 bis 3 Mal die Woche). Aktuelle Symptomatik: Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Depressionen, Zittern der Hände, Tachykardien und Tachyarrhythmien.

Das Schwermetallprofil nach parenteraler Mobilisation mit DMPS zeigt eine massive Erhöhung der Quecksilberausscheidung, die wahrscheinlich auf den gehäuften Fischkonsum zurückzuführen ist (keine Amalgamfüllungen, zwei Füllungen vor 15 Jahren entfernt). Massive Erhöhung der Nickelausscheidung. Gleichzeitig zeigen sich Belastungen für Cadmium, Blei und Silber. Die angegebene neurologische und kardiale Symptomatik kann in einem möglichen Zusammenhang mit den nachgewiesenen Schwermetallbelastungen stehen. Eine Ausleitungstherapie ist geplant.

5.9 Fazit: Mobilisationsteste

Komplexbildner wie DMPS, DMSA, EDTA, Zn-DTPA und andere haben einen festen Stellenwert in der Behandlung von Schwermetallintoxikationen. Sie werden auch als diagnostisches Kriterium zur Feststellung einer Schwermetallbelastung beziehungsweise zum Nachweis von Schwermetalldepots beim Menschen eingesetzt. Die Vorgehensweisen bei der Durchführung dieser Tests sind sehr unterschiedlich, so dass die Festlegung allgemein verbindlicher Referenzbereiche

schwierig ist. Aufgrund unserer langjährigen Erfahrung und der Auswertung einer sehr großen Zahl entsprechender Tests haben wir auch für den Schwermetallmobilisationstest Grenzbereiche definiert. Diesen Bereichen liegt eine Vorgehensweise bei der Mobilisation gemäß 5.6 dieser Übersicht zugrunde. Diese Bereiche haben sich seit vielen Jahren bei der Bewertung der Schwermetallausscheidung im Mobilisationstest bewährt.

Literatur:

- Aposhian, H.V. et al.: DMPS-Arsenic challenge test: I: Increased urinary excretion of monomethylarsonic acid in humans given dimer-captopropanesulfonate. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 282, 192–200, 1997
- Aposhian, H.V. et al.: Vitamin C, glutathione, or lipoic acid did not decrease brain or kidney mercury in rats exposed to mercury vapour. *J.Toxicol.Clin.Toxicol.* 41, 339–347, 2003
- Bayer, W. und K. Schmidt: Problematik von Grenzwertfestlegungen am Beispiel des toxischen Schwermetalls Blei. *Ernährung & Medizin*, 29, 152–155, 2014
- Berlin, M. et al.: *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edition. Academic Press Inc. 675–729, 2007
- Dauderer, M.: Amalgamteste. *Forum Prakt. Allgem. Arzt* 29, 213–214, 1990
- Dauderer, M.: Amalgamteste. *Forum Prakt. Allgem. Arzt* 30, 64–66, 1991a
- Dauderer, M.: Amalgam-Grenzwerte gelten nur für Gesunde! *Dtsch.Z.Biol.Zahnmed.* 7, 37–38, 1991b
- Dauderer, M.: Der amalgamvergiftete Zahnarzt. *Dtsch.Zschr.f. Biol.Zahnmedizin* 7, 70–72, 1991c
- Hibbert, A.R. et al.: Mercury from dental amalgam fillings: Studies on oral chelating agents for assessing and reducing mercury burdens in humans. *J.Nutr.Environ.Med.* 8, 219–231, 1998
- Jennrich, P.: Seminar Schwermetallausleitung, 02.06.2012, Stuttgart
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Blei – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). *Bundesgesundheitsblatt* 39, 236–241, 1996
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). *Bundesgesundheitsblatt* 41, 218–226, 1998
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Quecksilber – Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). *Bundesgesundheitsblatt* 42, 522–532, 1999a
- Kommission Human-Biomonitoring: Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin. *Bundesgesundheitsblatt* 42, 823–824, 1999b
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Arsen – Referenzwerte für Urin. *Bundesgesundheitsblatt* 46, 1098–1106, 2003a
- Kommission Human-Biomonitoring: Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium und Quecksilber in Blut und Urin von Erwachsenen. *Bundesgesundheitsblatt* 46, 1112–1113, 2003b
- Kommission Human-Biomonitoring: Neue und aktualisierte Referenzwerte für Schadstoffgehalte in Blut und Urin von Kindern – Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber. *Bundesgesundheitsblatt* 48, 1308–1312, 2005
- Kommission Human-Biomonitoring: HBM- und Referenzwerte, Stand 15.02.1008: www.umweltbundesamt.de/gesundheitsmonitor/definitionen.htm
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Thallium – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Thallium im Urin. *Bundesgesundheitsblatt* 54, 516–524, 2011
- Kommission Human-Biomonitoring: Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. *Bundesgesundheitsblatt* 57, 138–147, 2014
- Mühlendahl, K. et al.: Referenzwerte, Grenzwerte, Richtwerte, HBM-Werte. *Pädiatrische Allergologie* 15, 24–26, 2013
- Ruprecht, J.: *Dimaval*. Wissenschaftliche Produktmonographie. Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, 7. Auflage, 2008
- Schäfer, B. et al.: Effect of oral treatment with BAL, DMPS or DMSA on arsenic in organs of mice injected with arsenic trioxide. *Arch. Toxicol.* 14, 228–230, 1991

Impressum

Kompendium Schwermetalle

- **Toxische Wirkungen von Schwermetallen**
- **Diagnostik in Vollblut und Basalharn**
- **Mobilisationsteste**

Autoren:

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer

Prof. Dr. Dr. med. Karlheinz Schmidt

Dr. rer. nat. Thomas Schweizer

© 2017 synlab Holding Deutschland GmbH

Herausgeber:

Labor Dr. Bayer

Zweigniederlassung der synlab MVZ

Leinfelden-Echterdingen GmbH

Max-Lang-Straße 58

D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49(0)711-164 18-0

Telefax +49(0)711-164 18-18

info@labor-bayer.de

www.labor-bayer.de

www.synlab.de

Bildnachweise:

Titelseite: panthermedia.net/antiksu (Bild links),

panthermedia.net/TSpider (Bild rechts),

dentalpictures24/Maria Cos (Bild oben)

Seite 11, Abbildung 3: panthermedia.net/gobliins

Abbildungen 8, 9 und 11:

Abdruck mit freundlicher Genehmigung von

Herrn Dr. Johann Ruprecht, Fa. Heyl Chem.-pharm.

Fabrik GmbH & Co. KG, Berlin

Gestaltung und Satz:

Himbeerrot GmbH, Ludwigsburg

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Nutrigenomik
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen