

Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Eine Einführung

Dieter Meißner*

Krankenhaus Dresden Friedrichstadt, Städtisches Klinikum, Institut für Klinische Chemie und
Laboratoriumsmedizin

Alle Dinge sind Gift und nichts ohne Gift, allein
die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist.
Theophrastus Bombastus von Hohenheim
genannt Paracelsus (1530)

1. Einleitung

Vergiftungen zählen nicht zu den häufigen Krankheitsbildern, dennoch wurde im Deutschen Ärzteblatt [1] berichtet, dass im Jahre 2007 in Deutschland 8610 Kinder wegen einer Chemikalienvergiftung stationär im Krankenhaus aufgenommen wurden. Auch die Vergiftung durch Spurenelemente ist in der medizinischen Praxis eher ein seltenes Ereignis, dennoch zeigen zahlreiche Berichte, auch aus der letzten Zeit, dass derartige Fälle immer wieder vorkommen, wobei in der Regel die folgenden Ursachen zu beobachten sind:

- a) Die bewusste Aufnahme aus dem Arbeitsumfeld bei Arbeitern bestimmter Berufe. Dabei sind die Noxe und das Risiko bekannt. Die betroffenen Personen sind nur für begrenzte Zeiten der Exposition ausgesetzt, werden medizinisch überwacht und durch ein spezielles Monitoring kontrolliert (MAK- und BAT-Werte).
- b) Die bewusste Aufnahme in suizidaler Absicht. Die Vergiftungsquelle ist auch in diesen Fällen meistens bekannt.
- c) Die nicht beabsichtigte und unbewusste Aufnahme von Spurenelementen in übermäßigen, gesundheitsgefährdenden oder gar tödlich wirkenden Mengen. Diese Fälle benötigen die besondere Aufmerksamkeit der Ärzte, weil wegen der Seltenheit ihres Vorkommens auf der einen und der meist uncharakteristischen Krankheitssymptome auf der anderen Seite nicht primär an derartige Vergiftungen gedacht wird und die Patienten, denen die Aufnahme des Giftes nicht bewusst ist, über die Anamnese nur wenig oder gar nichts zur Diagnose beitragen können.

Die Folge ist, dass bei den unter c) genannten Fällen die Ursachen, die zu einer Belastung oder gar zu einer Vergiftung durch Spurenelemente führen, häufig erst sehr spät erkannt werden. Dies ist äußerst unbefriedigend, da eine Langzeitbelastung – auch bei Aufnahme geringer Mengen – zu einer Akkumulation der Noxe und zu schwerwiegenden Spätschäden führen kann, obwohl effektive Therapiemaßnahmen bei rechtzeitiger Diagnosestellung zur Verfügung stehen. Es ist deshalb eine wichtige Aufgabe, nicht nur für den Toxikologen, sondern auch für den Klinischen Chemiker, die Möglichkeit einer derartigen Vergiftung durch die Publikation von Übersichten oder Falldarstellungen im Bewusstsein der Ärzte wach zu halten.

* Korrespondenz: Prof. Dr. Dieter Meißner, Sadisdorfer Weg 2, 01189 Dresden

2. Charakterisierung der Spurenelemente

In der Medizin werden diejenigen Elemente, die definitionsgemäß im menschlichen Organismus in Mengen von $\mu\text{g/g}$ oder $\mu\text{g/L}$ und darunter vorkommen, als Spurenelemente bezeichnet. Zu ihrer Charakterisierung sind je nach dem Blickwinkel und der Fragestellung unterschiedliche Einteilungen üblich. Aus chemischer Sicht wird zwischen Nichtmetallen und Metallen unterschieden, bei letzteren ist eine weitere Differenzierung in Leichtmetalle und Schwermetalle möglich. Aus physiologischer Sicht erfolgt die Unterteilung in essenzielle, d. h. für den normalen Ablauf physiologischer Prozesse lebensnotwendige Spurenelemente (für den Menschen sind bisher Co, Cr, Cu, F, Fe, I, Mn, Mo, Ni, Se, Si, V und Zn bekannt) und nicht essentielle Spurenelemente, für die eine physiologische Funktion bisher nicht bekannt ist.

Aus Sicht der Toxikologie ist versucht worden, eine Unterscheidung in toxische und nicht toxische Spurenelemente vorzunehmen. Dies hat nur theoretischen Wert, da die toxische Wirkung von Spurenelementen äußerst vielfältig ist und nicht nur vom Element, sondern von vielen Einflussfaktoren abhängt. Das gilt für alle Spurenelemente, auch für die essenziellen, da diese ihre physiologische Funktion nur in einem bestimmten und von Element zu Element unterschiedlichen Konzentrationsbereich auszuüben vermögen und in hoher Konzentration ebenfalls eine Giftwirkung entfalten können. Wichtige Einflussfaktoren sind z. B. die Dosis und die pro Zeiteinheit zugeführte Menge, die Oxidationsstufe und die chemische Form des Elements einschließlich der Bindung an Liganden (Spezies), Interaktionen, der Weg der Inkorporation sowie die Absorption und die Ausscheidung, die Anwesenheit von effektiven Antagonisten und der individuelle Zustand des Patienten. Aus diesen Gründen ist es außerordentlich schwer, auch bei nachgewiesener Belastung oder Vergiftung, den Grad der Gefährdung des Patienten richtig einzuschätzen [2 - 7].

3. Ursachen einer unbeabsichtigten übermäßigen Aufnahme von Spurenelementen

Die nicht beabsichtigte Aufnahme gefährlicher Mengen an Spurenelementen kann vielfältige Ursachen haben und die Wege, auf denen die Gifte in den menschlichen Körper gelangen, sind möglicherweise kurios.

3.1. Trinkwasser

Vergiftungen durch Trinkwasser treten gelegentlich auf und sind deshalb so gefährlich, weil Wasser täglich in großen Mengen aufgenommen wird und eine Belastung des Wassers von den Nutzern kaum zu erkennen ist. Das Wasser des öffentlichen Netzes unterliegt einer strengen Überwachung und ist deshalb unbedenklich. Jedoch können Wasserleitungen aus Metall und andere Gegenstände wie Boiler, Töpfe o. ä., die mit dem Wasser Kontakt haben, Metalle an das Wasser abgeben. Das gilt speziell, wenn diese manipuliert oder in nicht sachgemäßer Weise gehandhabt werden. Ein typisches Beispiel für die Aufnahme von Schwermetallen aus dem Trinkwasser ist die Vergiftung durch Blei, über die in einem weiteren Beitrag berichtet wird.

Problematischer können die hauseigenen Brunnen sein, wenn notwendige Kontrollen unterlassen oder die Empfehlungen der Behörden nicht beachtet werden. Im Trinkwasser spielen in erster Linie Kupfer, Blei, Eisen und Aluminium eine Rolle, was bedeutet, dass nicht nur die sog. toxischen, sondern auch die essenziellen Elemente gefährlich werden können. Dies zeigt ein besonders trauriger Fall einer tödlich verlaufenen Kupfervergiftung bei einem Kleinkind. Bei diesem 12 Monate alten Mädchen wurde im Krankenhaus eine Leberzirrhose mit dem klinischen Erscheinungsbild einer Indian Childhood Cirrhosis diagnostiziert, wobei die er-

höhten Kupferwerte besonders imponierten (Serum 47,4 $\mu\text{mol/L}$ und Urin 420 $\mu\text{mol/L}$, Leber 1570 $\mu\text{g/g TG}$). Als Kupferquelle wurde ein Wasserboiler, der aus dem hauseigenen Brunnen versorgt wurde, dessen Wasser stark sauer war, herausgefunden. Die Cu-Auskleidung des Boilers wurde dadurch praktisch aufgelöst, was in dem aus dem Boiler entnommenen Wasser zu einem Cu-Gehalt von 24,4 mg/L führte und wodurch das Kind täglich das 25fache des Bedarfs und das 12fache der erlaubten Menge (Trinkwasser-VO) zu sich nahm [8].

3.2. Nahrungsmittel

Spurenelementaufnahmen über belastete Nahrungsmittel werden gelegentlich beobachtet. Die Belastungen können bereits durch die Ausgangsstoffe der Nahrungsmittel entstehen (z. B. Cd-belastete Wild- und Weidetiere, Hg-belastete Fische, Pflanzen von belasteten Böden oder nach Behandlung mit Schädlingsbekämpfungsmitteln). Mit der Cadmium-Belastung im Raum Freiberg haben sich in den 80er Jahren Anke und Mitarbeiter intensiv beschäftigt und damals z. B. empfohlen, in bestimmten Gegenden die Innereien von Weidetieren nicht zu verzehren oder das dort gewachsene Getreide durch Zusatz von unbelastetem Getreide „zu verdünnen“ [9]. Auch im Verlauf der Herstellung oder Konservierung können giftige Fremdstoffe eingetragen werden (z. B. verunreinigte Gefäße, Zusätze, Verpackungsmaterialien), wie Hübner und Mitarb. [10] am Beispiel einer Fluorvergiftung zeigen konnten. Ursache war ein mit einer Fluorverbindung verunreinigter Süßmost, weil beim Hersteller anstelle eines Entsäuerungsmittels versehentlich das Desinfektionsmittel Flammon (Na_4HF_2) zugesetzt wurde. Auch in krimineller Weise verfälschte Nahrungsmittel wurden gefunden, so mit Mennige versetztes Paprikapulver, worüber in dem Beitrag über Blei zu berichten sein wird.

3.3. Umwelt

Belastungen aus der Umwelt entstehen in erster Linie durch Industrie-Emissionen und durch Abgase. Über Luft, Wasser und Boden erreichen die Schadstoffe den Menschen entweder direkt, z. B. durch Einatmen, oder über die Nahrungskette Boden-Pflanze-Tier-Mensch. Auch verschiedene Gebrauchsgegenstände (z. B. Töpfe, Gefäße mit ungenügend gebrannten Glasuren, unechte Farben auf Spielzeug oder anderem, Batterien) können eine Belastungsquelle darstellen. Belastungen oder Vergiftungen durch Ni, Cd, Cr, Sn und Pb sind bekannt geworden. Steigendes Umweltbewusstsein und immer strenger werdende Gesetze und Normen lassen diese Kontaminationsquelle mehr und mehr in den Hintergrund treten.

3.4. Industrie- und Haushaltchemikalien

Die Gefährdung durch Farben, Schädlingsbekämpfungs-, Unkrautvertilgungs- und Beizmittel und Chemikalien ist sowohl in der Industrie als auch im Haushalt gegeben. So wurde z. B. Thallium in Rattenvertilgungsmitteln verwendet. Die Ursachen für Unfälle im Haushalt sind neben Unachtsamkeit vor allem Verwechslungen, insbesondere bei nicht sachgemäßer Aufbewahrung (unzweckmäßige Lagerplätze, falsche Aufbewahrungsgefäße wie Bier- oder Weinflaschen, Marmeladengläser). Unglücksfälle sind ebenfalls beschrieben, wenn diese Gifte in Kinderhand gelangt sind.

3.5. Therapeutika

Auch spurenelementhaltige Therapeutika können zur Vergiftungsursache werden, wobei von den sog. Hausmitteln (Salben, Säfte) und speziellen Therapien aus fernen Ländern (China, Indien), die u. U. Schwermetalle in unbekannter Menge enthalten, Gefahren ausgehen können. Auch zahlreiche Krankheiten werden mit Medikamenten behandelt, die Spurenelemente enthalten. Bekannt sind einige Hundert Arzneimittel, so zur Korrektur von Mangelzuständen

(Se, I, Zn, Cu, Fe), als Ergänzung bei erhöhtem Bedarf (Zn, Se, Mn, Cu), zur Detoxikation (Zn, Se, Al), bei der Bekämpfung von Tumoren (Pt, Se, Ge), zur Beeinflussung biochemischer Reaktionen bei unterschiedlichsten Krankheitsbildern (Zn, Se, Li, Cu, Bi, Ge, Au, F) oder in Salben (Zn, Hg, Pb, As). Ein typisches Beispiel aus früherer Zeit ist die Aluminiumintoxikation als Folge der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Niereninsuffizienz mit Aluminium-haltigen Phosphatbindern, die sich als Dialyseenzephalopathie oder Dialysosteopathie geäußert hat [11, 12]. Erinnert sei in diesem Zusammenhang auch an die Argyrose (Einlagerung von Silber), die nach dem 2. Weltkrieg infolge der als Bonbon-Ersatz gelsuchten Silargetten häufig beobachtet wurde. Schließlich fällt auch die Anwendung von Metallen in der Stomatologie in diesen Bereich (Hg, Pd).

Generell ist zu fordern, dass vor Beginn einer Therapie mit spurenelementhaltigen, speziell schwermetallhaltigen, Medikamenten sowohl wegen der Frage des möglichen Nutzens als auch wegen der möglichen Überdosierung, unvorhergesehener Interaktionen oder toxischer Nebenwirkungen eine sorgfältige Eruiierung der Ausgangssituation erfolgt und eine Kontrolle der Therapie durch Bestimmung der Spurenelemente oder andere Laboruntersuchungen durchgeführt wird.

Eine Sonderstellung unter den therapeutisch angewendeten Spurenelementen nimmt das Lithium ein, das zur Prophylaxe und Behandlung manischer Schübe, depressiver Zustände und der Horton-Neuralgie verwendet wird. Da die Grenzen für die therapeutische Wirkung sehr eng sind – sie liegen zwischen 0,4 und 1,2 mmol/L – und Überdosierungen sogar zum Tod führen können, ist eine Therapiekontrolle durch Bestimmung der Li-Konzentration im Serum notwendig. Werte über 2,0 mmol/L bedeuten akute Intoxikationsgefahr, Werte über 4 mmol/L gelten als potenziell letal [13].

Es sei schließlich daran erinnert, dass Spurenelement-Belastungen oder -Vergiftungen auch durch die **Arbeitsumwelt** oder durch **kriminelle Handlungen** hervorgerufen werden können.

4. Erkennung einer Belastung oder Vergiftung

Im Gegensatz zu anderen Giften findet man bei den Spurenelementen keine einheitlichen Mechanismen für deren Giftwirkung. Aus diesem Grunde sind auch die klinischen Symptome bei einer Vergiftung sehr vielfältig und meist davon abhängig, ob es sich um ein akutes oder chronisches Geschehen handelt. Darüber hinaus ist die Klinik häufig so unspezifisch, dass eine Vergiftung nicht in Erwägung gezogen wird. Deshalb spielen in jedem Einzelfall die sorgfältige Anamnese und die toxikologische Analytik eine wichtige Rolle.

Für die **akute Vergiftung**, die infolge einer einmaligen Aufnahme einer hohen Dosis auftritt, sind das plötzliche Auftreten und die Schwere der Beschwerden charakteristisch. Das sind gastrointestinale (Übelkeit, Erbrechen, Magenbeschwerden, Durchfall, Kreislaufprobleme), respiratorische (können bis zum Lungenödem führen) und/oder kardiovaskuläre Symptome (Arrhythmie, Hypotonie, Schock) sowie möglicherweise Schädigung von Organen, wie des Zentralnervensystems (Krämpfe, Koma), der Niere (Anurie, Schock) oder der blutbildenden Organe (hämolytische Anämie).

Die **chronische Vergiftung** ist die Folge einer Akkumulation, wenn die Aufnahme - auch von geringen Mengen - über einen längeren Zeitraum erfolgt. Beobachtet werden lokale Effekte (auf Haut und Schleimhäuten von Nase, Rachen, Mund, Augen, im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge), die z. B. als Entzündungen, Haarausfall, Ekzeme, Geschwüre o. ä. imponieren, Stoffwechseleffekte (Hemmung lebenswichtiger Enzyme) und systemische Effekte (schwere Organschädigungen) sowie kanzerogene, mutagene und teratogene Wirkungen.

5. Diagnostik

Der Beweis der Spurenelementaufnahme wird durch die **Bestimmung der Konzentration** in geeigneten Körpermaterialien erbracht. Wegen der leichten Zugänglichkeit eignen sich Blut oder seine Bestandteile und Urin, in bestimmten Fällen auch Stuhl, Schweiß, Speichel oder Biopsiematerial. Zur Erkennung einer Langzeitbelastung werden (mit Einschränkung) auch Haare [14,15] und Fingernägel herangezogen.

Eine weitere Möglichkeit der Diagnostik sind die sog. **Mobilisationstests**. Chelatbildner, die oral oder i. v. verabreicht werden, bewirken die Freisetzung von Metallen aus ihren Depots und eine vermehrte Ausscheidung im Urin. Beispiele sind Penicillamin (Cu), EDTA (Pb), Deferoxamin (Fe) oder DMPS (Hg, Pb, Cd). Diese Tests sind dann von Bedeutung, wenn die Untersuchung der Körperflüssigkeiten keine eindeutigen Ergebnisse liefert.

Ein besonderes Problem ist die Bewertung der analytischen Messdaten. Während für die essenziellen Elemente die Referenzbereiche hinreichend bekannt sind, ist das für die nicht essenziellen Elemente und für die Mobilisationstests nur zum Teil oder nicht der Fall. Hinzu kommt, dass ein über dem Referenzbereich liegender Wert nicht gleichbedeutend mit einer Vergiftung ist. Zwischen der Obergrenze des Referenzbereichs und einer toxisch wirkenden Konzentration gibt es in Stufen (abhängig vom Individuum und von verschiedenen Faktoren) einen Bereich, in dem die Konzentration ungefährlich (tolerierbar) ist, einen Bereich, der eine erhöhte Belastung und einen Bereich, der eine gefährliche Belastung anzeigt. Hilfestellung zur klinischen Beurteilung der Spurenelementkonzentration erhält man z. B. über die HBM- (= Humanbiomonitoring-) Werte oder die BAT- (= Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-) Werte. Diese Werte sind in entsprechenden Tabellen zu finden.

Die toxische Wirkung ist bei einigen Elementen auch an Störungen in den biochemischen Reaktionen zu erkennen. Beispiele sind die Bleivergiftung, für die neben dem am Zahnfleisch erkennbaren Bleisaum die basophile Tüpfelung der Erythrozyten und Störungen in der Porphyrin- und Häm-Synthese typisch sind (mikrozytäre hypochrome Anämie, delta-Aminolävulinsäure im Harn erhöht, Aminolävulinsäuredehydratase im Blut vermindert, Erythrozyten-Porphyrine erhöht), oder die erhöhte Proteinkonzentration im Urin infolge der tubulären Nierenschädigung bei der Cadmium-Vergiftung sowie erhöhtes Ferritin im Plasma bei Eisenüberladung.

6. Detoxikation

Zielstellung jeder Behandlung ist die rasche Entfernung des Gifts aus dem Körper. Bei akuter Vergiftung nach oraler Aufnahme ist die Magenspülung effektiv. In schweren Fällen können forcierte Diurese oder Hämodialyse erfolgreich sein, jedoch nur, wenn die Spurenelemente in ausscheidungsfähiger Form vorliegen. Häufig sind sie komplex gebunden oder in biologische Strukturen eingelagert, so dass sie sich diesen Therapien entziehen. In diesen Fällen und bei chronischen Intoxikationen erfolgt die Ausschwemmung über den Urin nach Bindung an Chelatbildner, die in Abhängigkeit vom auszuscheidenden Element auszuwählen sind. Bei der Chelattherapie ist eine Kontrolle des gesamten Spurenelementstatus notwendig, da auch essenzielle Elemente in nicht gewünschten Mengen verloren gehen können. Therapeutisch genutzt wird auch die Interaktion der Spurenelemente. Durch Selen wird die Ausscheidung von Quecksilber, durch Zink die Ausscheidung von Kupfer gefördert.

7. Literatur

- [1] Dtsch Ärztebl 2009; 106 (25): B 1088.
- [2] Geldmacher-v. Mallinckrodt M. Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik von Vergiftungen. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg.) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 1995, Schattauer, Stuttgart.
- [3] Meißner D, Schüttig R. Die nicht beabsichtigte übermäßige Aufnahme von Spurenelementen. In: Anke M, Meißner D (Hrsg.) Defizite und Überschüsse an Mengen- und Spurenelementen in der Ernährung. 1994, Verlag Harald Schubert Leipzig.
- [4] Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg.). Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. 2002, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- [5] Seiler HG, Sigel A, Sigel H (Eds.). Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry. 1994, Marcel Dekker New York, Basel, Hong Kong.
- [6] Gressner AM, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2007, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- [7] Anke M, Masoaka T. Toxizität essentieller Spurenelemente. Zbl Pharm Pharmakother Lab Diagn 1988;127:205-211.
- [8] Fischer R, Kunze KD, Kotte W et al. Chronische Kupferintoxikation durch Trinkwasser unter dem Bild der Indian Childhood Cirrhosis. Lab Med 1992;16:378-379.
- [9] Kronemann H, Anke M, Grün M. Der Cadmiumgehalt der Nahrungsmittel in der DDR. Zbl Pharm Pharmakother Lab Diagn 1982;121:556-59.
- [10] Hübner D, Meyer RA, Schäfer R et al. Fluoridvergiftung durch Rhabarber-Süßmost – Fallbeschreibung. Lab Med 1992;16:381.
- [11] Schüttig R, Meißner D, Richter O, Heinicke HJ. Die Serumaluminiumbestimmung als Indikator der Aluminiumbelastung des Dialysepatienten. Lab Med 1992;16:391.
- [12] Wilhelm M, Lombeck I. Aluminium-Toxizität im Kindes- und Erwachsenenalter. Lab Med 1992;16:390.
- [13] Schäfer U. Die Entwicklung des Lithiums von einem zwiespältigen zu einem potenten und sicheren Pharmakon. In: Anke M u. a. (Hrsg.) Mengen- und Spurenelemente – 16. Arbeitstagung, 1996, Verlag Harald Schubert Leipzig.
- [14] Gesellschaft für Mineralstoffe und Spurenelemente (GMS). Statement – Limitations of Trace Element Analysis in Hair. J Trace Elements Med Biol 1996;10:202.
- [15] Kruse-Jarres JD. Interpretation von Haaranalysen. Dtsch Ärztebl 1997;94:A2180.