

Klinische Fragestellung Bleiintoxikation – Ansätze zur Beurteilung unter Einbeziehung kinetischer Parameter

Nadine Mittag, Annette M. J. Berg, Udo I. Walther

Universitätsmedizin Rostock, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Schillingallee 70, 18057 Rostock, udo.walther@med.uni-rostock.de

1. Einleitung

Eine orale, inhalative oder auch dermale Aufnahme von Blei führt zunächst zu einer zeitlich charakteristischen systemischen Belastung mit einer initial durch Umverteilung determinierten α -Halbwertszeit von ca. 20 Tagen für Blut- bzw. Weichgewebekonzentrationen. Oral aufgenommenes Blei wird nur zu ca. 8-10 % resorbiert, bei Kindern wird eine größere gastro-intestinale Resorptionsrate beobachtet (ca. 50%). Die pulmonale Resorptionsrate bleihaltiger Aerosole scheint dagegen mit bis zu 80 % deutlich höher zu sein.

Im Blut wird Blei zu ca. 95 % an Hämoglobin gebunden, weshalb eine deutliche Anreicherung in den Erythrozyten gegenüber Plasmagehalten besteht. Das im Blut zirkulierende Blei wird zu 50-60 % renal und biliär ausgeschieden. Die Bleispeicherung erfolgt überwiegend in den Knochen. Aus dem Knochengewebe wird Blei mit einer Halbwertszeit von 5–25 Jahren eliminiert. Aufgrund dieser langen Halbwertszeit kann es mit fortschreitendem Alter zu einer Erhöhung von Bleigehalten im Knochen kommen. Mit steigendem Bleidepot werden Blut- und Urinspiegel durch die Gleichgewichtseinstellung angehoben, weshalb Normwerte auch altersabhängig zu beurteilen sein sollten [1-5]. Eine mögliche Bleimobilisierung aus dem Knochengewebe (z. B. durch Knochenbrüche, Osteoporose, Schwangerschaft, Acidose oder auch durch die Wirkung von Medikamenten wie Glucocorticoiden) sollte ebenfalls diagnostische Beachtung finden.

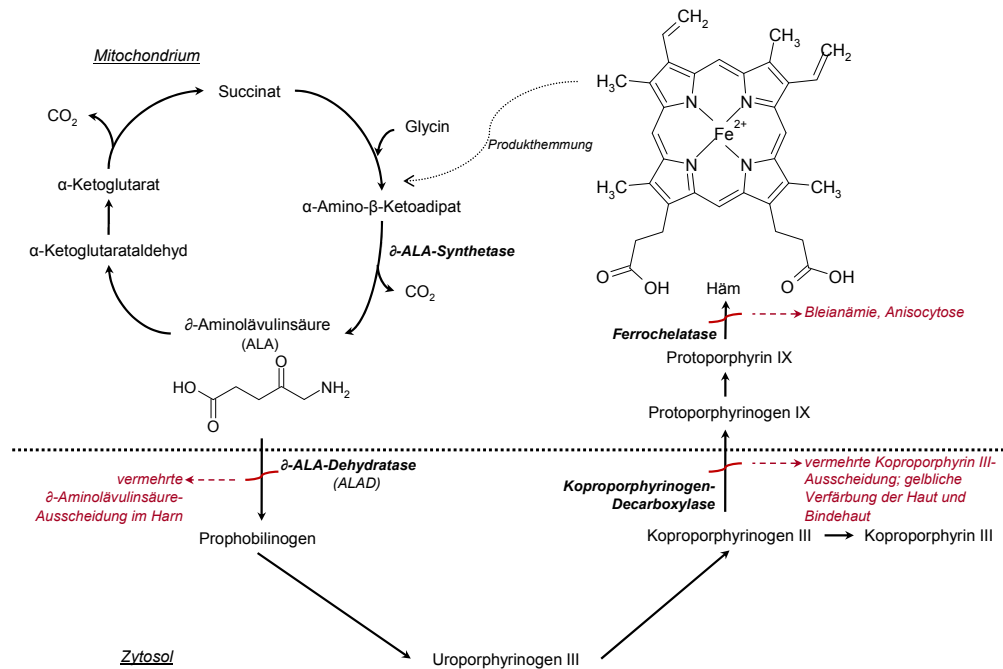


Abb. 1. Schematischer Ablauf der Häm synthese und Angriffspunkte von Blei und dessen toxische Auswirkungen (Angriffspunkte sind kursiv, labordiagnostische Parameter sowie Symptome rot dargestellt.)

Der bei chronischer Exposition bekannteste toxische Effekt von Blei ist eine Störung der Hämsynthese, welche mehrere Targets betreffen kann (Abb. 1). Die Hemmung der δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALAD) durch Blei bewirkt in Kombination mit einer erhöhten δ -Aminolävulinsäure-Synthetase-Aktivität (Wegfall der Produkthemmung des Enzyms durch verminderte Hämsynthese) einen Anstieg der δ -Aminolävulinsäure (ALA)-Konzentration. Blei hemmt weiterhin die Koproporphyrinogen III-Decarboxylase und verursacht dadurch eine vermehrte Dehydrierung zu Koproporphyrin III, welches ebenfalls in erhöhter Konzentration beobachtet wird. Durch die Hemmung der Ferrochelatase wird der Eiseneinbau in Protoporphyrin IX gestört, welches in den Erythrozyten messbar kumuliert. Vorrangig entwickelt sich hieraus eine Anämie, die als hypochrome, mikrozytäre Anämie beschrieben wird.

Die im peripheren Blutausschlag sichtbare basophile Tüpfelung der Erythrozyten wird durch eine Hemmung der Pyrimidin-5'-Nucleotidase hervorgerufen, wodurch sich Präzipitate nicht abgebauter RNA bilden [6].

Neben der Hämsynthesestörung kommt es bei sehr hohen Bleikonzentrationen bedingt durch eine Hemmung der nervalen Erregbarkeit auch zu Lähmungen von quergestreifter Muskulatur insbesondere der oberen Extremitäten (Radialisparese - Fallhand) sowie zur Kontraktion von glatter Muskulatur, was zu Obstipationen und abdominellen Koliken führt. Weiterhin können Nierenschäden auftreten.

Eine charakteristische Bleiblässe (durch Vasokonstriktion von Kapillaren/Arteriolen sowie Anämie verursacht) und ein Bleisaum am Zahnfleisch (Bleisulfid-Einlagerung) werden gegebenenfalls als sichtbare Intoxikationssymptome beobachtet. Bei extrem hohen Bleikonzentrationen im Blut kann es zur Entwicklung einer Enzephalopathie kommen, wobei hier Kinder besonders empfindlich reagieren sollen. Im Hinblick auf eine toxikodynamische Eingruppierung ist Blei mitunter als teratogen und kanzerogen eingestuft. Eine Zusammenstellung toxischer Effekte in Abhängigkeit von der Blutbleikonzentration gibt Tabelle 1.

Tab. 1. Blutbleigehalte und deren charakteristische toxische Effekte (nach [5, 7]).

Blei im Blut [$\mu\text{g/L}$]	Toxische Effekte
< 100	<u>bei Kindern</u> δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Hemmung
> 100	δ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Hemmung
> 100	<u>bei Kindern</u> Einfluss auf Lernfähigkeit und IQ, motorische Defizite, Nierenfunktionsstörung
100 - 400	Erhöhung der Koproporphyrin III-Ausscheidung, Haut- und Bindehautverfärbungen
150 – 200	<u>bei Kindern</u> Erhöhung des erythrozytären Protoporphyrins IX
200 – 600	Erhöhung des erythrozytären Protoporphyrins IX
250 – 400	Bleiakkumulation in den Knochen
> 400	Erhöhung der Koproporphyrin III- und ALA-Konzentration im Urin
500 – 600	<u>bei Kindern</u> periphere Neuropathien
> 500 – 600	<u>bei Kindern</u> chronische Enzephalopathie
600 – 800	periphere Neuropathien
700 – 1000	renale Funktionseinschränkungen
> 800	chronische Enzephalopathie
800 - 1000	hypochrome Bleianämie
800 - 3000	akute Bleienzephalopathie
1000	Nervus radialis-Lähmung, Bleiblässe, Bleikolik
1200	Bleisaum am Zahnfleisch

Die Beurteilung von Bleikonzentrationen im Urin ist umstritten und erfolgt hauptsächlich bei Intoxikationen mit Bleitetraethyl und -methyl. Als Normwerte für Urin werden von verschiedenen Laboratorien $< 30 \mu\text{g/L}$, nach [2] $< 20 \mu\text{g/L}$ und in populärwissenschaftlichen Werken auch $< 10 \mu\text{g/L}$ angegeben. Es existieren aber auch Angaben, dass Normwerte für Blei im Urin nicht festgelegt wurden [8, 9]. In eigenen Untersuchungen an Patienten ohne jeweils erhöhte Blutbleigehalte wurde im Urin eine durchschnittliche Bleikonzentration von ca. $14,5 \mu\text{g/L}$ ermittelt. Gesichert scheint eine chelatbildner-provozierte renale Elimination von mehr als $600 \mu\text{g}/72 \text{ h}$ als Marker für einen erhöhten Körpergehalt [10].

Für die Beurteilung von Blutbleikonzentrationen werden die in Tabelle 2 gelisteten Referenzwerte (Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung) bzw. die für Arbeitsplätze geltenden biologischen Leitwerte zur Vorbeugung hinsichtlich nicht-karzinogener Gesundheitsschäden herangezogen [11]. Die nach dem Human Biomonitoring gesetzten Grenzwerte von $100 \mu\text{g/L}$ (HBM-I) bzw. $150 \mu\text{g/L}$ (HBM-II) für Frauen bis 45 Jahre sowie von $150 \mu\text{g/L}$ (HBM-I) bzw. $250 \mu\text{g/L}$ (HBM-II) für Frauen über 45 Jahre und Männer [12] wurden wegen der Neubewertung der Kanzerogenität von Blei ausgesetzt.

Tab. 2. Übersicht der Referenzwerte (Hintergrundbelastung) und der biologischen Leitwerte (Arbeitsplatzbezug) für Blei im Vollblut (nach [11]).

Referenzwerte für Blei im Vollblut (Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung ohne berufliche Bleibelastung)			
Kinder	3 – 14 Jahre	$35 \mu\text{g/L}$	2003/06 Kinder-Umwelt-Survey
Frauen	18 – 69 Jahre	$70 \mu\text{g/L}$	1997/99 Umwelt-Survey
Männer	18 – 69 Jahre	$90 \mu\text{g/L}$	1997/99 Umwelt-Survey
Biologische Leitwerte für Blei im Vollblut (BLW) für Arbeitsplätze			
Frauen	bis 45 Jahre	$100 \mu\text{g/L}$	
Frauen	über 45 Jahre	$400 \mu\text{g/L}$	
Männer		$400 \mu\text{g/L}$	

Entsprechend den verschiedenen Verteilungsräumen spiegelt eine erhöhte Bleikonzentration im Vollblut entweder eine akut erhöhte Belastung in der initialen Verteilungsphase oder eine Mobilisierung des Depotbleis aus dem Knochengewebe wider.

2. Methode

Die Bleianalytik erfolgte mit Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie [13] am GBC 908AA (GBC Scientific Equipment, Hampshire, IL, USA) unter Verwendung einer Blei-Hohlkathodenlampe (Lampenstromstärke 5 mA) im Standardadditionsverfahren.

Tab. 3. Analytische Parameter der Blei-Atomabsorptionsspektrometrie (Aux. = N_2 , Inert = Ar).

Reaktionsschritt	End-Temperatur [°C]	Aufheizzeit [s]	Verweildauer [s]	Gastyp
1	75	20	10	Aux.
2	90	20	5	Aux.
3	120	5	5	Aux.
4	300	5	2	Aux.
5	700	5	10	Inert
6	700	0	1	None
7	2000	1	2	None
8	2300	1	1	Inert

Je ein Milliliter Vollblut- bzw. Urinprobe wurden unter Zusatz von 3 mL 65%iger Salpetersäure (Suprapur[®], Merck, Darmstadt) in 3 je zehnminütigen Schritten (90-105-120°C) einem Mikrowellendruckaufschluss (Speedwave, Berghof, Eningen) unterzogen. Als Modifier wurde Diammoniumhydrogenphosphat eingesetzt. Die Absorption wurde bei 283,3 nm mit einer Spaltbreite von 0,5 nm gemessen.

3. Fallbeschreibungen

3.1. Fall 1 – Patient mit Schrotschussverletzung

Aufgrund einer ca. 1,5 Jahre zurückliegenden Schrotschussverletzung stellte sich ein 44-jähriger, männlicher, um Asyl suchender Patient im Februar 2011 in der Ambulanz der Unfallchirurgie der Klinik und Poliklinik für Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock vor. Die Schussverletzung war am linken Oberarm lokalisiert. Multiple reizlose Vernarbungen wiesen auf eine bereits erfolgte operative Entfernung von Schrottkugeln hin. Zum Zeitpunkt der Vorstellung war der Patient bis auf ein Streckdefizit als Folge der Vernarbungen symptomfrei. Die Verständigung mit dem Patienten erwies sich aufgrund der Sprachbarriere als äußerst kompliziert. Auf dem in der Universitätsmedizin Rostock angefertigten Röntgenbild konnten zahlreiche runde Metallfremdkörper im distalen Humerusbereich detektiert werden (Abb. 2). Infolge des Röntgenbefundes sollte eine mögliche Bleiintoxikation bei dem Patienten ausgeschlossen werden.

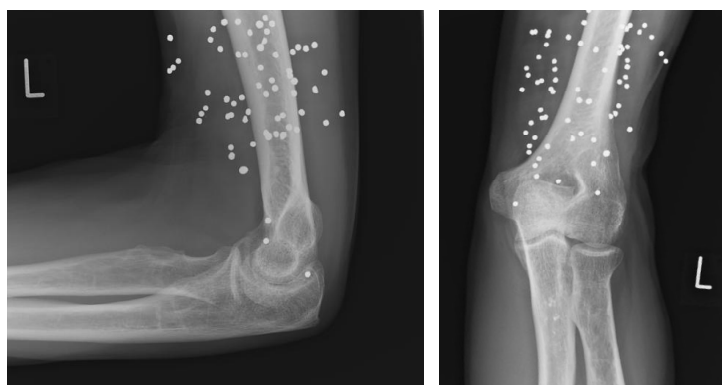


Abb. 2. Röntgenbild linker Ellenbogen angewinkelt und gestreckt.

Zu diesem Zeitpunkt waren die Bleikonzentrationen im Vollblut 119 µg/L (d. h. im oberen Normbereich) und im Urin 11 µg/L (d. h. faktisch im Normbereich). Hb, Hkt und die Erythrozytenzahl waren leicht erniedrigt, MCV, MCH sowie MCHC dagegen unauffällig.

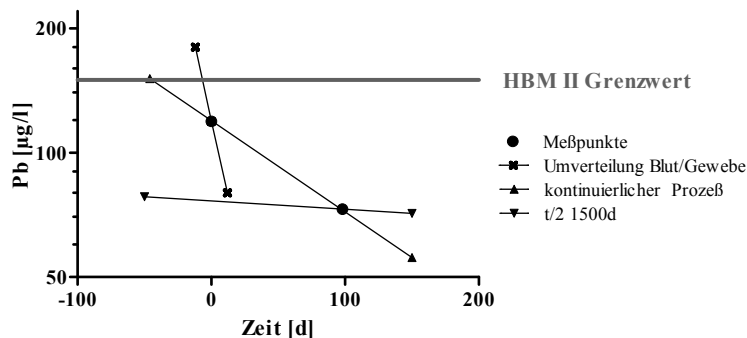


Abb. 3. Bleikonzentration vs. Zeit.

Zusätzlich zu den beiden Messwerten zeigt Abbildung 3 die potentiellen Konzentrations-Zeit-Verläufe für einen Steady-state-Zustand sowie einen Umverteilungsprozess vom Blut in die Weichgewebe nach frischer Belastung und den HBM II Grenzwert (derzeit ausgesetzt).

In der Verlaufskontrolle, welche im Abstand von 3 Monaten erfolgte, war die Bleikonzentration auf 73 $\mu\text{g/L}$ abgesunken. In diesem Zeitraum scheint sich weder ein Steady state eingestellt zu haben, noch scheint der beobachtete Zeitraum der initialen Umverteilungsphase zu entsprechen (Abb. 3).

3.2. Fall 2 – Patient nach Abflammen alter Schutz-Lackierungen

Ein 57-jähriger Handwerker entwickelte nach einer Aufzugsschacht-Sanierung (Abflammen von alten Schutz-Lackierungen) im Januar 2013 einen Husten, welcher auch über die nächsten zwei Tage anhielt. Acht Tage später erfolgte eine Konsultation beim Hausarzt mit dem Verdacht auf eine Lösungsmittelintoxikation. Die Auskultation ergab jedoch keinen pathologischen Befund. Als mögliche Ursache wurde daher eine Metallstaubbelastung in Betracht gezogen. Es erfolgte die Messung von Cadmium (Cd), Quecksilber (Hg) und Blei (Pb) im Vollblut und im Urin. Cadmium und Quecksilber lagen für Vollblut und Urin innerhalb der mittleren Normbereiche. Die Konzentration von Blei im Vollblut (117 $\mu\text{g/L}$) lag im oberen Normbereich (Abb. 4). Die Bleikonzentration im Urin (25 $\mu\text{g/L}$) ist ebenfalls eher im oberen Normbereich einzuordnen.

Eine Verlaufskontrolle erfolgte nach 32 Tagen. Dabei war die Bleikonzentration im Blut auf 93 $\mu\text{g/L}$ abgesunken. Es ergibt sich rechnerisch eine Halbwertszeit von ca. 97 Tagen. Geht man von einer akuten Belastung durch Blei aus und setzt eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 20 Tagen für die Zeit zwischen akutem Ereignis und der ersten Messung an, so ergibt sich für den Zeitpunkt 2 Tage nach der Belastung, also nach der primären Umverteilung, eine Konzentration von 144 $\mu\text{g/L}$. Damit läge auch zu diesem Zeitpunkt zwar eine akute Bleibelastung jedoch kein als Bleiintoxikation zu befundender Zustand vor.

Zusätzlich zu den beiden Messwerten zeigt Abbildung 4 die potentiellen Konzentrations-Zeit-Verläufe für einen Steady-state-Zustand sowie den Umverteilungsprozess vom Blut in die Weichgewebe nach frischer Belastung und den HBM II-Wert (derzeit ausgesetzt).

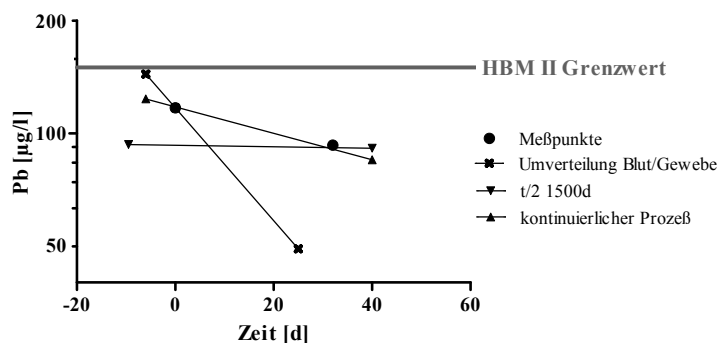


Abb. 4. Bleikonzentration vs. Zeit.

3.3. Fall 3 – Patientin nach Restauration von Bleiverglasungen

Eine 19-jährige Patientin stellte sich im Sommer 2010 bei ihrem Hausarzt mit folgenden Symptomen vor: Abgeschlagenheit, deutliche Blässe und Darmkoliken. Die Patientin arbeitete zu diesem Zeitpunkt im Rahmen ihrer Ausbildung zur Restauratorin an kirchlichen Bleiverglasungen. Eine akute oder auch chronische Bleivergiftung wurde in Betracht gezogen und sollte überprüft werden. Die Konzentration von Blei im Vollblut (169 $\mu\text{g/L}$) lag deutlich oberhalb des Normbereiches. Bei dieser Patientin lag gemäß den HBM-II-Kriterien (zur Zeit ausgesetzt) eine Bleiintoxikation vor, der biologische Leitwert für Blei im Vollblut wurde ebenfalls überschritten. Eine Verlaufskontrolle war leider nicht möglich.

4. Diskussion

Die aufgeführten Fallberichte sind aus unserer Sicht relativ charakteristisch für heute vorkommende Blei-Belastungssituationen: Gravierende Blei-Intoxikationen mit Konzentrationen $>500 \mu\text{g/L}$ treten praktisch nicht mehr auf, stattdessen schließt sich häufig eine versicherungsrechtliche Frage an die medizinische Diagnostik an. Eine Charakterisierung des Patienten bezüglich einer chronischen (Steady-state-Zustand) oder akuten Belastungssituation (häufig durch Arbeitsunfall) kann in den meisten Fällen lediglich durch Verlaufskontrollmessungen geklärt werden. Hierzu hilfreich ist die charakteristische Kinetik von Blei, welches primär mit einer α -Halbwertszeit durch Umverteilung und/oder Ausscheidung aus dem Blut eliminiert wird. Nach Umverteilung wird Blei dann aus dem Knochen mit einer Halbwertszeit von ca. 5 - 25 Jahren (Steady state) überwiegend renal eliminiert.

Bei Fall 1 liegt offensichtlich weder ein Steady state noch eine akute Belastung vor. Die beschriebene leichte Anämie mit einem Hb bzw. Hkt von 8,4 mM bzw. 0,4 mM erscheint damit zunächst nicht bleibedingt, was auch durch den eher normochromen Charakter gestützt ist. Aus dem Konzentrations-Zeit-Verlauf lässt sich eine Eliminationskinetik mit einer Halbwertszeit von etwa 120 Tagen errechnen, womit weder ein quasi Steady-state-Zustand noch eine frische akute Belastung zu bestehen scheint. Da jedoch ein deutlicher Abfall zu sehen ist, kann eine zurückliegende akute Belastung angenommen werden. Geht man bei der Schrotschussverletzung zeitlich von ca. 1,5 Jahre zurückliegend aus, so kann man wohl auch von einem Steady state der Vorgänge ausgehen. Beschreibungen von Bleiintoxikationen nach Verweilen von Projektilen im Gewebe sind nicht sehr häufig, es scheinen aber auch noch nach vielen Jahren Intoxikationen auftreten zu können [14, 15]. Bei dem gemessenen Abfall der Bleikonzentration scheint in unserem Fall die Schrotbelastung aber eher nicht als Ursache der Bleibelastung des Blutes in Frage zu kommen. Insgesamt ist eine Beurteilung dieses Falls schwierig, da auch eine generell höhere Bleibelastung durch die Gegebenheiten des Herkunftslandes des Patienten in Betracht gezogen werden muss. Ebenso liegen hinsichtlich einer eventuellen beruflichen Exposition vor der Einreise nach Deutschland keine Angaben vor. Hinzu kommt, dass für die Freisetzung von Blei aus Munition, Glasuren und anderen Materialien ein saurer pH-Wert erforderlich ist. Die Verletzung des Patienten zeigte allerdings offensichtlich schon längere Zeit keinerlei entzündliche Prozesse.

Im Fall 2 liegt eine akute, beruflich bedingte Belastung sehr nahe. Bei dem Verdacht einer frischen, akuten inhalativen Aufnahme wurde versucht, den Konzentrationsabfall im Blut über eine typische Pharmakokinetik bei initialer Umverteilung/Ausscheidung zu erklären. Ein Abfall der Konzentration im Blut wurde aber auch hier nicht in dem für eine frische Belastung zu erwartenden Maße nachgewiesen, so dass zumindest von einer erheblichen Vorbelastung ausgegangen werden sollte. Selbst wenn man die aktuell ca. 8 Tage nach Belastung gemessene Konzentration als nur durch das Ereignis bedingt ansieht und auf den Inkorporationszeitpunkt zurückrechnet, so lässt sich keine als toxisch zu definierende Konzentration berechnen. Eine medizinisch begründbare Gesundheitsgefährdung durch eine akute Bleibelastung bestand somit durch die aktuelle Exposition nicht.

Im dritten Fall wurde eine als erhöht einzustufende Bleikonzentration bestimmt. Leider stand die Patientin nicht für eine Verlaufskontrolluntersuchung zur Verfügung. Bei einer epikritischen Betrachtung erscheint eine Bleibelastung plausibel, jedoch konnte ohne Verlaufskontrolle nicht geklärt werden, ob die Patientin durch eine einmalige Exposition oder durch eine mehrfache inhalative oder auch dermale Aufnahme belastet wurde. Bei der Restaurierung historischer Bleiverglasungen von Kirchenfenstern ist neben dem Transport, der Handhabung und der Bearbeitung mit mechanischen Verfahren insbesondere das Weichlöten mit bleihaltigen Loten aus toxikologischer Sicht als kritisch anzusehen [11].

5. Schlussfolgerung

Unsere Beispiele von Patienten mit der Verdachtsdiagnose „Bleiintoxikation“ demonstrieren, dass in der heutigen Zeit eine Beurteilung der Blei-Ausscheidungskinetik meist ein ebenso wichtiger Aspekt wie die Bestimmung der aktuellen Bleikonzentration im Vollblut selbst ist, so dass bei auffälligen Befunden auch eine Verlaufskontrollprobe zu untersuchen ist.

6. Literatur

- [1] Needleman H. Lead poisoning. *Annu Rev Med* 2004; 55: 209-222
- [2] Meissner D. Blei. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg.) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2013.
- [3] WHO Regional Office for Europe. *Air Quality Guidelines*. Chapter 6.7, Lead. Copenhagen, Denmark, 2nd edition, 2001; http://www.euro.who.int/document/aig/6_7_lead.pdf.
- [4] Skerfving S, Bergdahl IA. Lead. In: Nordberg GF et al. (Hrsg.) *Handbook of the toxicology of metals*. Elsevier Amsterdam 2007. pp 599-643.
- [5] Dekant W, Vamvakas S. Kapitel 38.5.2 Blei. In Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, et al. (Hrsg): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer, München 2009, 10. Auflage.
- [6] Hoffbrand AV, Pettit JE. *Sandoz Atlas Klinische Hämatologie*. Gower Medical Publishing, London 1989.
- [7] Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology, Part IV. Chemical Products: Lead*. Elsevier New York 1988; pp 1030-1042.
- [8] Fukui Y, Miki M, Ukai H et al. Urinary lead as a possible surrogate of blood lead among workers occupationally exposed to lead. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999; 72: 516-520.
- [9] Tsaih S, Schwartz J, Lee M, et al. The independent contribution of bone and erythrocyte lead to urinary lead among middle-aged and elderly men: The normative aging study. *Environ Health Perspect* 1999; 107(5):391-396.
- [10] Patrick L. Lead Toxicity. A Review of the Literature. Part I: Exposure, Evaluation and Treatment. *Altern Med* 2006; 11(1): 2-22
- [11] Dt. Ges. für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/002-001.html>
- [12] Krause C. Zur umweltmedizinischen Beurteilung von Human-Biomonitoring-Befunden in der ärztlichen Praxis. *Umwelt Forsch Prax* 2000; 5(3): 77-180.
- [13] Welz B, Sperling M. *Atomabsorbtionsspektrometrie*. Wiley-VHC, Weinheim, 1997. 4. Auflage
- [14] Fiorica V, Brinker JE. Increased lead absorption and lead poisoning from a retained bullet. *J Okla State Med Assoc* 1989; 82(2):63-67.
- [15] Meißner D, Klemm M, Zogbaum M. Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Blei. *Toxichem Krimtech* 2011; 78(3):453-464.