

Lit.:

Valko M., Morris H., Cronin MTD (2005): Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Curr. Med. Chem.* 12, 1161-1208. Zusammenfassende Arbeit zur Toxikologie der Schwermetalle mit Bezug zu den Redox-Systemen der Zelle (Glutathion usw.) (Ordner Schwermetalle, Zahnmetalle).

Schwer- und Übergangsmetalle wie Eisen, Nickel, Chrom, Zink, Cadmium, Quecksilber und Blei, reichern sich hoch signifikant in Brustkrebsgewebe an, wenn man die Konzentrationen von gesunden Kontrollpersonen vergleicht. Im Gewebe führen sie zu einer verstärkten Produktion freier Radikale, Lipid-Peroxidation, DNA-Spaltung, Mutationen und Krebsauslösung. Beim Eisen entstehen in der Fenton- und Haber-Weiss-Reaktion dadurch hohe Konzentrationen von Hydroxyl-Radikalen, die zu Lipidperoxidation, Apoptose und DNA-Schäden führen.

Fenton-Reaktion: $\text{Fe}^{++} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^* + \text{OH}^-$

Haber-Weiss-Reaktion: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^- \xrightarrow{\text{Fe}^{3+}, \text{Cu}^{++}} \text{OH}^* + \text{OH}^- + \text{O}_2$

Mit hochdosierter Ascorbinsäure (Vit. C) und substituierten Phenolen können so durch verstärkte Radikalbildung tumorhemmende Wirkungen entstehen, die man für die Therapie nützlich machen könnte.

(Ionescu, G., et al.: Hohe Akkumulation von Übergangsmetallen im Brustkrebsgewebe. *UMG* 19/4, 2006, 269f.; Ionescu JG, et al.: Übergangsmetalle in der Pathogenese des Mammakarzinoms. *OM & Ernährung* 121, 2007, Sonderdruck, s. Ordner Giftstoffe/ Schwermetalle).

Epidemiologie:

Eine Belastung mit toxischen Metallen erhöht das Risiko für chronisch entzündliche Krankheiten wie Arteriosklerose, Autoimmunkrankheiten, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Diabetes, Neurodegeneration und Krebs. Bei sensibilisierten Patienten kann eine chronische Typ-IV-Allergie ausgelöst werden. Schwermetalle wie Quecksilber, Cadmium und Blei hemmen bereits bei niedrigen Dosen Stoffwechselforgänge durch Inaktivierung von Enzymen. Je länger die Exposition dauert, desto geringer sind die Konzentrationen, die eine Schädigung verursachen (Haber'sche Regel der Toxikologie). (Assheuer und Huesker, 2018).

Patienten mit erhöhter Schwermetallbelastung in Urin haben 2- bis 9-mal häufiger verschiedene Organerkrankungen wie eine Gruppe mit „normaler“ Belastung. Von 360 untersuchten Patienten mit Schwermetallbelastung klagten 68% über psychische Beschwerden, 67% hatten neurologische Befunde, 61% Schmerzen in Knochen und Bindegewebe. In der Kontrollgruppe aus der Allgemeinpraxis lag der Anteil mit den Beschwerden bei jeweils 8%, 9% und 28%.

Folgende Krankheiten und Symptome werden demnach von Schwermetallen gefördert:

- Psyche: Depressionen, „Vegetative Dystonie“, Angstneurosen, Panikattacken.
- Neurologie: MCS, Morbus Alzheimer, Polyneuropathie, toxische Enzephalopathie, Trigeminal-Neuralgie, Multiple Sklerose, Migräne.
- Knochen/ Bindegewebe: Fibromyalgie, Bandscheibenvorfall, Arthrose der Wirbelsäule (auch bei jungen Menschen),
- Haut: Ekzeme unklarer Ursache (besonders bei Kindern), Neurodermitis, Psoriasis, Psoriasis arthropathia.
- Atemwege: allergisches Asthma, Pollinose (Pollenallergie), rezidivierende Infekte, chronische Sinusitis.

Untersucht wurden im Urin 10 Schwermetalle. Bei jedem Teilnehmer der Studie waren im Mittel 2 Schwermetalle erhöht, bei einigen Patienten sogar 5 Metalle. Bei 74% war die Belastung mit Zinn (anorganisch, organisch, Tributylzinn) erhöht, bei 50% Kupfer, bei 28% Quecksilber, bei 13% Palladium, bei 10% Kobalt. Eine weitere Patientengruppe von 139 Personen mit gutartigen Tumoren hatte durchschnittlich 2 Schwermetalle im Urin. Etwa die Hälfte zeigte im LTT eine Sensibilisierung.

Bei einer Patientengruppe mit bösartigen Tumoren hatten alle 40 Teilnehmer früher oder aktuell **Amalgam** im Mund. 93% hatten 2 oder mehr verschiedene Metalllegierungen im Mund. Die Metalle in den Legierungen waren identisch mit denen, die im Tumorgewebe nachgewiesen wurde. Im Urin war Kobalt und Cadmium am häufigsten vorhanden (bei 48% bzw. 40%). Bei der Mehrzahl (ca. 70%) lagen Genpolymorphismen vor, darunter GSTM1, GSTT1, GSTP1.

Therapieerfolge: Zahnsanierung und Entgiftung sowie berufliche Meidung führte nach 2 Jahren bei 80% der Patienten der 1. Gruppe zur Heilung.

(Wortberg W: (2013): Metalle, die verborgenen Ursachen von bösartigen Tumoren und chronischen Erkrankungen? *Umwelt, Medizin, Gesellschaft* 26 (1), 39-44)

(Assheuer, P., Huesker, K.: Chelattherapie und Labordiagnostik bei Metallbelastungen. *Umwelt, Medizin, Gesellschaft* 31 (2), 2018, 16-21).

Schwermetallbelastung der Mütter führt bei **Kindern** zu ähnlicher Belastung, weil Schwermetalle über den Uterus in den Fötus übergehen und sich dort anreichern können. Die Kinder sind dann mit den gleichen Schwermetallen belastet wie die Mütter, wie eine Studie von Wortberg (2006) ergab. Die belasteten Kinder hatten zu 93% Krankheiten oder Störungen aus dem neurologischen Bereich, wie z.B. Kopfschmerzen,

Schwindel, Konzentrationsstörungen, zu 72% psychische Störungen oder Erkrankungen, wie z.B. Schlafstörungen, innere Unruhe, Müdigkeit, Leistungsschwäche, ADS, sowie Infekte zu 32%, Allergien zu 26%, Haut-Symptome zu 35% und Herz-Kreislauf-Störungen zu 12%. (Wortberg, W.: Intrauterine Fruchtschädigung durch Schwermetallbelastung der Mutter. UMG 19/4, 2006, 274-280).

Schwermetalle allgemein:

Grundsätzlich gilt, dass eine Exposition durch Schwermetalle bereits in subtoxischen Konzentrationen die Aktivitäten von essentiellen Enzymen des Stoffwechsels hemmen. Wenn gleichzeitig Mutationen bzw. Polymorphismen bei Enzymen des Entgiftungssystems vorliegen, verstärken sich die Effekte vielfach. Träger von Genvarianten bei mehreren Phase-II-Enzymen reagieren besonders sensibel auf Schwermetall-Expositionen mit oxidativem und nitrosativem Stress und Entzündungen. (Schnakenberg, 2019).

(Schnakenberg, E. (2019): Metalle und Gene – Das Zusammenspiel. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 32 (1), 2019, 8-12).

Aufnahme und Ausscheidung: oral über Nahrung, Wasser, über die Atemluft werden z.B. Feinstaubteilchen mit gebundenen Schwermetallen eingeatmet. Die Ausscheidung über die Niere erfolgt u.a. durch Enzyme der Phase II des Entgiftungssystems wie GSTM1 oder durch Glutathion und Liponsäure sowie Metallothioneine.

Metalle zeigen eine unterschiedliche Spezifität bei der Anreicherung in verschiedenen Organen, die mit den unterschiedlichen Bindungseigenschaften der Metalle in verschiedenen Geweben zusammenhängt. So konzentriert sich Blei vorwiegend in Knochen, wo es Calcium verdrängt und als Bleiphosphat eingelagert wird und dadurch Osteoporose fördert. Neurodegenerative Krankheiten können durch Anreicherung bestimmter Metalle wie Quecksilber im Gehirn entstehen (Assheuer und Huesker, 2018).

Die **Metallothioneine** binden Schwermetall-Ionen zeitweilig und transportieren sie aus der Zelle hinaus in den Extrazellulärraum. (Bartram, 2016).

Krankheiten: Eine Belastung mit toxischen Metallen erhöht das Risiko für chronisch-entzündliche Erkrankungen und andere chronische Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, darunter Arteriosklerose, Bluthochdruck, Diabetes, Autoimmunkrankheiten, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Krebs, neurodegenerative Krankheiten und Umweltkrankheiten wie MCS, CFS, Depressionen, Fertilitätsstörungen, Metallallergien, und andere stehen mit Belastungen durch Schwermetalle in Zusammenhang (Van der Stempel, 2017). Belegt ist ein Fall mit starkem Bluthochdruck und einer Gehirnblutung, die im Zusammenhang mit Schwermetallen im Bürostaub, darunter Chrom (101 mg/kg), Nickel (804 mg/kg), Molybdän (104 mg/kg), Kobalt und Vanadium interpretiert wurden (Boeger et al., 2011). Wesentlich bei diesen Krankheitsmechanismen ist die Förderung des Oxidativen Stresses im Zellstoffwechsel durch Schwermetalle (Valko et al., 2005). Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird bereits mit Blei- und Cadmium-Konzentrationen in Verbindung gebracht, die bislang als unbedenklich galten (Navas-Acien, et al., 2004). Eisen, Mangan, Kupfer und Blei sind in erhöhten Konzentrationen im Gehirn von Parkinson-Patienten zu finden (Brown et al., 2005; Powers et al., 2003; Gorell et al., 1999). Eine Anreicherung von Eisen und Quecksilber im Gehirn ist korreliert mit dem Auftreten der Alzheimer-Krankheit (Cornett et al., 1998).

Symptome einer Schwermetallbelastung

Diese treten häufig als Folge von oralem Galvanismus auf, wenn im Mund verschiedene Schwermetalle als Zahnwerkstoffe eingearbeitet sind. Bei den galvanischen Vorgängen werden Schwermetalle aus den Zahnmaterialien freigesetzt.

- Chronische Erschöpfung,
- Allgemeine Schwäche,
- Schwindel,
- Gedächtnisstörungen,
- Konzentrationsstörungen

(Jennrich, 2010, 2013).

Das Ausmaß der Schädigungen ist von Höhe, Dauer und Art der Exposition sowie von der Kapazität der körpereigenen Schutzmechanismen abhängig, also vom Entgiftungssystem wie z.B. der Entgiftungsleistung des Glutathionsystems, der Verfügbarkeit von Antioxidantien und Spurenelementen und der Aktivität endogener Radikalfänger und den Körperbarrieren wie die Blut-Hirnschranke. (Assheuer und Huesker, 2018).

Wirkungsmechanismen:

Schädigungsvorgänge beginnen bereits an den ersten Kontaktflächen nach oraler Exposition, wie z.B. an der Mundschleimhaut und den gastrointestinalen Schleimhäuten. Neben einer Veränderung des Mikrobioms kann es zu Schädigungen von Zellmembranen und entzündlichen Veränderungen des Darmepithels kommen. Dadurch kommt es zum Leaky-Gut-Syndrom, wobei sich die Barrierefunktion des Darms gegenüber immunogenen und

toxischen Fremdstoffen vermindert. Diese Schädigung kann an einer erhöhten Menge von Zonulin im Serum nachgewiesen werden (Assheuer und Huesker, 2018).

Schwermetalle wie Quecksilber, Cadmium und Palladium wirken bereits in niedriger Dosis toxisch durch Hemmung von Stoffwechsel-Vorgängen. Bei Mehrfachbelastungen treten bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen sich gegenseitig potenzierende physiologische Veränderungen und toxische Wirkungen auf. Mit der Dauer der Exposition sinken die Wirkungskonzentrationen der Metalle, d.h. die Empfindlichkeit steigt. Die schädigende Wirkung betrifft toxische und immunologische Effekte. Die immunologischen Effekte sind Metallallergien und Autoimmunität, die toxischen Effekte betreffen Schädigungen von Stoffwechsel-Mechanismen wie oxidativer Stress, Verdrängung von Spurenelementen, Einflüsse auf das Hormonsystem (Endokrine Disruption) sowie toxische Schäden im Immunsystem (Immun-Toxizität) (IMD Berlin, 2017, S. 31, 33).

Eine Belastung mit Schwermetallen verursacht im Organismus offenbar eine Induktion von **Metallothionein**, einem Cystein-reichen Protein, das Schwermetallionen komplexartig bindet. Dies wurde u.a. mit der Großen Strandschnecke *Littorina littorea* nachgewiesen. Eine Analyse der Metallothionein-Komplexe ergab, dass diese bei der Strandschnecke aus 3 globulären Domänen bestehen. Jede Domäne enthält 9 Cysteine und bindet 3 Metallionen, also ein Ion an 3 Cysteinreste. Bei der Strandschnecke wird das Metallothionein-Gen bei Anwesenheit der Metalle hochreguliert. Damit kann die Schnecke besonders Cadmiumionen in verschiedenen Geweben akkumulieren. (Naturwiss. Rundschau 70 (8), 2017, 419).

Wirkungen der Schwermetalle in Stichworten:

- Verdrängung von natürlichen essentiellen Mineralstoffen (Ionen) aus ihren enzymatischen Bindungsstellen in Enzymen, Transportproteinen und Rezeptoren. Dadurch entsteht ein funktioneller Mineralstoffmangel. Antagonistische Wechselwirkungen bestehen zwischen Pb – Ca, Ca – Zn, Ni – Mg, Hg – Se. Blei hemmt demnach die Resorption von Calcium, Nickel und Cadmium die von Magnesium und Zink im Darm. Selen bindet stark an **Quecksilber**, sodass seine Resorption sowie die Funktion der Glutathion-Peroxidase und der Thioredoxin-Reduktase, das sind Selen-Enzyme, gehemmt wird. Quecksilber verdrängt auch andere Spurenelemente wie Kupfer und Zink aus der Superoxid-dismutase, einem Enzym zur Beseitigung von Sauerstoffradikalen. Dadurch wird die Entgiftungsfunktion der Leber beeinträchtigt und die toxische Belastung mit Quecksilber und anderen Giften verstärkt. Cadmium verdrängt Zink aus DNA-Reparatur-Enzymen, Quecksilber verdrängt Kupfer und Zink aus der Superoxid-Dismutase und hemmt dadurch eine wichtige Entgiftungsreaktion in der Leber (Broschüre Mineralstoffe, IMD Berlin, 2017, S. 8-9; 37; Assheuer und Huesker, 2018).
- Komplexbildung mit Schwefel-, Sauerstoff- und Stickstoffatomen in Eiweißmolekülen und dadurch Inaktivierung von Enzymaktivitäten und anderen Funktionen der Eiweiße (z.B. Transportfunktionen).
- Induktion von Entzündungsprozessen an Endothelien bei chronischer resorptiver Belastung, dadurch erhöhter oxidativer Stress (Boeger et al., 2011). Folge: Atherosklerose, Hypertonie.
- Folgewirkungen: Hemmung des Atmungsstoffwechsels in den Mitochondrien, Energie- bzw. ATP-Mangel, Auslösung der Apoptose und Zelldegeneration, besonders schädlich und irreversibel im Nervensystem und Gehirn (Jennrich, 2009).
- Störung der Regulations- und Signalwege in der Zelle. U.a. Aktivierung des Induktionsfaktors NF-kB durch Blei, Quecksilber, Nickel, Arsen, Kupfer (Valko et al., 2005; Korashy und El Kadi, 2008).
- Auslösung von Oxidativem Stress in der Zelle (Valko et al., 2005). Folgewirkungen wie oben: Hemmung des Atmungsstoffwechsels in der Zelle durch Schädigung der Mitochondrienmembranen, Energiemangel, dadurch Auslösung oder Förderung des Chronisches Erschöpfungssyndroms, der Multiple Chemikalien-Sensitivität und anderen chronisch-entzündlichen Multisystem-Erkrankungen (Pall, 2007).
- Aktivierung der Stickstoffoxid-Synthasen eNOS und iNOS in Niere, Aorta und Herz und der neuronalen NO-Synthase im Gehirn mit der Folge der vermehrten Bildung von NO,
- dadurch Auslösung von Nitrosativem Stress, d.h. Bildung von Stickstoffoxid-Radikalen, die wiederum mit Sauerstoffradikalen Peroxynitrit bilden (Jennrich, 2009; Pall, 2009). Auslösung chronischer Entzündungen über den NF-kB-Mechanismus.
- Auslösung von Krebs durch Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen, dadurch verstärktes Auftreten von DNA-Schäden und erhöhtes Krebsrisiko.
- **Typ-IV-Sensibilisierungen:** Durch Bindung von Schwermetallionen an körpereigene Proteine wird deren räumliche Struktur verändert, sodass spezifische T-Lymphozyten darauf reagieren und bei chronischer Belastung eine chronische Typ-IV-Immunreaktion auslösen. An der Haut kann eine Kontaktallergie entstehen. Auch können systemische Typ-V-Sensibilisierungen chronische Entzündungskrankheiten auslösen bzw. fördern. Der Nachweis erfolgt durch LTT mit den jeweiligen Metallen. Auch können die so veränderten Proteine eine Entstehung von Autoimmunkrankheiten verursachen. Besonders Quecksilber kann autoimmune Vaskulitis (Gefäßentzündung), Systemischen Lupus erythematoses, Sklerodermie oder membranöse Nephropathie fördern. Solche Autoimmunkrankheiten können auch durch Exposition mit Gold, Silber, Beryllium, Cadmium und Blei entstehen (Assheuer und Huesker, 2018).

- **Störungen der Mitochondrienfunktion** können auch direkt durch Chemikalien, vor allem Schwermetalle, verursacht werden. Toxische Metallionen wie Quecksilber, Nickel, Blei, Kupfer und Cadmium blockieren die Calciumkanäle in der Zellmembran und stören damit das intrazelluläre Calcium-Gleichgewicht. Sie können auch über die Calciumkanäle ins Zellinnere gelangen. Die Metalle lösen ferner den Permeabilitätsübergang der Mitochondrien (mPT) aus, bei dem die äußere Mitochondrienmembran durch oxidativen Stress so geschädigt wird, dass Proteine aus dem Intermembranraum der Mitochondrien austreten und ans Zellplasma abgegeben werden, die u.a. die Apoptose, den programmierten Zelltod, auslösen können. Auch hohe Calcium-Konzentrationen in der Mitochondrienmatrix können einen mPT auslösen, worauf Calciumionen aus den Mitochondrien ins Zellplasma austreten. Dadurch kommt es zum Absinken des Membranpotentials in den Mitochondrien und folglich zu einer Entkopplung der Atmungskette von der ATP-Produktion (Sullivan et al., 2005). Dieser Mechanismus kann durch den Calcium-Einstrom in Nervenzellen nach Aktivierung von NMDA-Rezeptoren ausgelöst werden, da das eingeströmte Calcium von den Mitochondrien aufgenommen wird (Parekh, A.B., 2008). Die toxischen Metalle blockieren außerdem die Transportproteine für die essentiellen Elemente wie Ca, Mg, Fe und Zn. Die toxischen Metalle nehmen den Platz dieser essentiellen Elemente in Proteinen, Enzymen und Nukleinsäuren ein und führen zu deren Funktionsverlust. Schwermetalle wie Cadmium und Quecksilber führen außerdem zu einem Abfall des Membranpotentials an der Mitochondrienmembran, sie hemmen dadurch die Atmungskette.

Literatur:

- (Assheuer, P., Huesker, K.: Chelattherapie und Labordiagnostik bei Metallbelastungen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 31 (2), 2018, 16-21).
- (Bartram, F.: Die Rolle der Umweltmedizin bei Hormonstörungen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 29 (4), 2016, 26-29)
- (Jennrich, P. (2010): Schwermetalle als Auslöser sekundärer Mitochondriopathien. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 23 (1), 2010, 44-49).
- Parekh, A.B. (2008): Mitochondrial regulation of store operated CRAC-channels. Cell Calcium (Scotland) 44 (1), 6-13
- Sullivan, P.G., Rabchevsky, A.G., Waldmeier, P.C., et al. (2005): Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause of effect of neuronal cell death? J. Neurosci. Res. (United States) 79 (1-2), 231-239
- Boeger, H., Höhne, L., Müller, K.E. (2011): Umwelt-Zahnmedizin in der Praxis. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 24 (2), 2011, 129-132).
- Jennrich P (2013): Toxische Effekte von Metallen im Organismus. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 26 (4), 2013, 270-275).
- Van der Stempel J (2017): Oraler Galvanismus: Als Krankheitsauslöser ein Massenphänomen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 30 (1), 2017, 38-40).
- (IMD Berlin, 2017, s.u.)

Schwermetalle sind **Summationsgifte**, die toxische Wirkungen auch bei geringen Konzentrationen, aber langzeitiger Exposition verursachen können. Nicht allein die Dosis, sondern auch die Einwirkungszeit entscheidet über die Toxizität der Schwermetalle. (Jennrich, 2013).

Induktion von Autoimmun-Erkrankungen (Allergien) (Zeitschrift für Umweltmedizin 3/2001, 160-169)

Schwermetalle bewirken bei Tier und Mensch Autoimmunität, wie u.a. in epidemiologischen Studien bei Exposition von Zahnärzten gegenüber Dentalmetallen (Quecksilber, Palladium) nachgewiesen wurde. Schwermetalle binden bevorzugt an die SH-, NH₂- und OH-Gruppen von Proteinen und Zellmembranen. Dadurch wird neben der Störung verschiedener Zellfunktionen die antigene Struktur an der Zelloberfläche verändert. Beispiel Quecksilber: Das elementare Metall durchdringt die Blut-Hirn-Schranke, wird dort durch Katalase zu Hg²⁺ metabolisiert und an Eiweiße gebunden. Dadurch kann es die Blut-Hirn-Schranke in umgekehrter Richtung nicht mehr durchdringen, sodass es sich im Gehirn anreichert. Durch Bindung an die Proteolipoproteine (PLP) oder MBP des Myelins werden Autoimmunreaktionen im ZNS ausgelöst.

Die Wirkungen der Schwermetalle lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- B-Zell-Aktivierung unter Beteiligung von T-Zellen durch die veränderten Proteine, und Bildung von Autoantikörpern gegen diese Proteine.
- Direkte Bindung der Metalle an MHC-II-Komplexe
- Direkte Bindung der Metalle an T-Zell-Rezeptoren
- Veränderung der Interleukin-Produktion: z.B. Erhöhung der Il-4-Produktion bei Th-2-Zellen
- Hemmung der Th-1Zell-Proliferation. Folge: Dysbalance zwischen Th1 und Th2 und dadurch Förderung autoimmuner Reaktionen und der Bildung von Autoantikörpern sowie der IgE-vermittelten antigenspezifischen Immunantwort.

- Aktivierung lokaler CD4+-T-Zellen mit der Folge einer Makrophagen-Aktivierung und B-Zellen in Gelenken, Folge: **Rheumatoide Arthritis**.
- Verminderung der Zahl zirkulierender Monozyten und der Natürlichen Killerzellen, der B- und T-Lymphozyte durch chronische Blei- und Quecksilber-Belastung auch in niedrigen Konzentrationen (Vimercati et al., 2001; Skoczynska, et al., 2002).

Beispiele: Antikörper gegen Strukturproteine der Nervenzellen, Neurofilament und Myelin-Basisprotein (MBP) waren im Blutserum von Metallarbeitern, die mit Blei und Quecksilber belastet wurden, häufig nachweisbar. Die Autoantikörper-Titer korrelierten mit den Blutkonzentrationen der Schwermetalle. Die Neurotoxizität von Schwermetallen scheint somit weniger durch direkte Reaktionen der Metalle in den Nervenzellen, als vielmehr durch Autoimmunreaktionen bedingt zu sein! Immunologische Mechanismen sind somit an dem Fortschreiten der Nerven-Degeneration beteiligt.

Ferner: Ausprägung der **Multiplen Sklerose (MS)**, bei der ein Autoimmunangriff aktivierter T-Zellen auf die Myelinscheiden des ZNS festzustellen ist. Dadurch bilden sich demyelinisierte Plaques im Gehirn und Rückenmark, in denen Ödeme und eine beschädigte Blut-Hirn-Schranke zu finden sind. Aktivierte T-Zellen, Plasmazellen und Makrophagen sammeln sich dort an.

Der Zusammenhang zwischen umweltbedingter Metallexposition und MS wurde in vielen epidemiologischen Studien nachgewiesen. In einer metallexponierten Gruppe von MS-Kranken traten Krankheitsschübe signifikant häufiger innerhalb eines Jahres auf als in der unbelasteten Gruppe.

Auch das **Chronische Müdigkeitssyndrom** soll auf einer chronischen Aktivierung des Immunsystems gegen Autoantigene beruhen. Darauf deutet eine erhöhte Zahl von CD8+-zytotoxischen T-Zellen und eine verminderte Funktion natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) sowie eine erhöhte Autoimmunität gegen Serotonin hin.

In Hirnproben von Autopsien von **Autismus-Kranken** war eine chronische Aktivierung von Mikrogliazellen und Astrozyten festzustellen. Bei metallempfindlichen Mäusen wurde nachgewiesen, dass Thiomersal im Gegensatz zu Methylquecksilber zu einer starkem Autoimmunität führt. Als Folge traten schwere neuropathologische und Verhaltensstörungen auf. Man vermutet ferner ein erhöhtes Risiko für Multiple Sklerose durch den Thiomersal-Zusatz in Impfstoffen. (Mutter, J., et al.: Quecksilber und Autismus: Zunehmende Beweise? UMG 19/1, 2006, 53-60).

Kombinationswirkungen mehrerer Schwermetalle: Da Schwermetalle häufig über gleiche oder ähnliche Pathomechanismen schädigend wirken, sind sich gegenseitig verstärkende Kombinationswirkungen anzunehmen. So zeigen ungiftige Konzentrationen (NOEL) von Blei in Kombination mit Quecksilber und Cadmium toxische Wirkungen. Grenzwerte für ein bestimmtes Schwermetall sind somit bei Kombinationen verschiedener Schwermetalle wirkungslos bzw. unsinnig (Institoris et al., 2006).

Zahnmetalle können **Autoimmunprozesse** auslösen. Insbesondere ionisiertes **Gold** kommt in Frage. So wurden sensibilisierte T-Lymphozyten nachgewiesen, die Goldionen-induzierte kryptische Peptide erkennen. Es gibt somit eine Metall-spezifische T-Zell-Sensibilisierung, die mit dem LTT nachgewiesen werden kann. Diese ist Voraussetzung für die Entstehung von Autoimmunität (Schneider, U. (2010): Multisystemerkrankungen – Herausforderung für die Zahnmedizin der Zukunft. UMG 23 (3), 2010, 240-242).

Ökotoxikologie

Metallstaub wird über Auto- und Industrieabgase über die Landschaft verteilt und gefährdet dabei Nektarsammelnde **Bienen**. Wenn Hummeln bei einer Pflanze Kontakt mit Nickel hatten, dann meiden sie diese Pflanze in Zukunft. Dies ergab eine Studie der Pittsburgh University. Hummeln können daher offenbar verschiedene Metalle unterscheiden. Metalle gefährden den Geschmackssinn, die Beweglichkeit und das Gedächtnis der Bienen. (Spiegel 21, 18.5.13, 110).

Diagnostik und Therapie:

Vor Beginn einer Therapie sollte eine Multielement-Analyse des Speichels durchgeführt werden.

Die Mobilisierung von Schwermetallen wie Quecksilber erfolgt durch Komplexbildner wie DMPS, DMSA, DTPA, EDTA, die dann im Urin gemessen werden können (z.B. DMPS-Test). Die von Chelat gebundenen Metalle werden innerhalb weniger Stunden von den Nieren ausgeschieden, z.B. DMPS-Komplexe nach 1 Stunde zu 90%. Auch danach werden noch verbleibende Metalle aus tieferen Kompartimenten mobilisiert und im Organismus umverteilt. (Assheuer und Huesker, 2018).

Bei Zahntechnikern wurde bereits 1998 nachgewiesen, dass beim DMPS-Test die Ausscheidung von Quecksilber im Urin 88-mal größer war als im Spontanurin vor DMPS-Gabe (Aposhian, 1998). Bei Zahnärzten waren die Quecksilberwerte im Urin 49-mal, und bei Amalgamträgern 35 mal höher als ohne DMPS-Provokation.. Somit eignet sich der DMPS-Test zum Nachweis oder Ausschluss chronischer Metallbelastungen, auch wenn die Amalgam-Arbeitsgruppe des Robert-Koch-Instituts behauptete, die Methode sei für die umweltmedizinische Diagnostik nicht geeignet (RKI, 2007)

Verschiedene Chelatbildner im Vergleich:

- DMPS (Dimercaptopropan-sulfonsäure) bindet Hg besser als DMSA und EDTA, ist geeignet für Hg, As, Pb, Cu, Nebenwirkungen: Kreislaufstörungen bei zu schneller Applikation, wie Blutdruck-Abfall, Übelkeit, Schwindel, Palpitationen
- DMSA (Dimercapto-bernsteinsäure) bindet Blei besser als Hg, bindet Pb, Hg, Ni, Zn, Nebenwirkungen: Übelkeit, Darmkrämpfe, Durchfall, Appetitlosigkeit,
- EDTA (Ethyldiamin-tetraacetat) bindet als NaMg— und Ca-EDTA Blei deutlich stärker als Hg und als DMPS, es bindet Pb, Ca, Fe, Cu, Ni. , Nebenwirkungen: Herz-Rhythmusstörungen, Calciumflash bei nicht empfohlener Injektion, Müdigkeit, Abgeschlagenheit am Tag der Anwendung.
- DTPA, Zn-DTPA (Diethylentriamin-pentaacetat): bindet Pb, Zn, Fe, Mn, Cr, Pl, Radionukleide,
- Desferroxam (Desferal): Fe, Al
- Berliner Blau, Preußisch Blau (Eisen-III-hexacyanoferrat-II; Radiogardase-Cs): Cs, Tl.
- Tiopronin (Captimer): Hg, Cu, Fe
- D-Penicillamin (Metalcaptase): Cu, Pb, Hg, Cd (Assheuer und Huesker, 2018).
- Dosis: s. Fischer, 2018.

Kontraindikationen für alle Chelatbildner: Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Stillzeit, WPW-Syndrom (?), Verdacht einer MCS (!), Akuterkrankungen wie Infektionen,
Zur Entgiftungswirkung von DMPS für verschiedene Schwermetalle im 1-maligen und 2-maligen Provokationstest s. Tabelle 6 in Blaurock-Busch, 2014, s.u.

Vorschrift zur Anwendung verschiedener Chelatbildner: s. Tabelle 5 in Blaurock-Busch, 2014, s.u. (s. Abb. 2 und Tabelle 5 in Blaurock-Busch, Eleonore: Labornachweis umweltbedingter Metallbelastungen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 27 (1), 2014, 22-29).

Eine orale Chelat-Therapie hat den Nachteil, dass DMPS nur zu 50% und DMSA zu 25% im Darm resorbiert werden. Entsprechend höher muss dosiert werden. Für die anschließende Labordiagnostik muss der Urin über 6-12 Stunden gesammelt werden. Für Patienten mit Überempfindlichkeit empfiehlt sich eine langsamere und schonende orale Therapie mit niedrigeren Dosen z.B. 100-200 mg DMSA, 100 mg DMPS täglich morgens nüchtern über 5-7 Tage, dann 5-7 Tage Pause, dann erneut oral 5-7 Tage. Verstärkt müssen Mineralstoffe wie Zn, Se, Ca, Mg eingenommen werden.

Zu beachten: DMPS, DMSA, EDTA können nicht die **Blut-Hirn-Schranke** überwinden und daher auch eine Blei- oder Quecksilber-Anreicherung im ZNS nicht nachweisen. Die Metallspiegel im Urin erlauben keine Aussage über die Gesamtbelastung des Organismus mit Metallen.

Die Urin-Sammelzeiten sollen auf die Halbwertszeiten der Ausscheidung der Chelatoren angepasst werden. Begleittherapie: Versorgung mit Mikronährstoffen und Mineralien als Antagonisten toxischer Metalle (Se, Ca, Mg, Zn), Jod als Cofaktor der Peroxidasen, Vit. C, E, Coenzym Q10, Glutathion red. (GSH) (Assheuer und Huesker, 2018).

Haaranalysen: Hohe Haargehalte von Blei können als Indikator für eine chronische Bleibelastung verwendet werden, wenn die Analyse von Haarabschnitten einen zeitlichen Verlauf der Blei-Exposition aufzeigen. Bei Blei-exponierten Personen wurden Bleikonzentrationen im Haar zwischen 70 und 1800 µg/g nachgewiesen.

Referenzwert für Blei in Haaren: 3 mg/kg = 3 µg/g.

Viele weitere Metalle und Schwermetalle wie Arsen, Selen, Thallium können auch im Haar nachgewiesen werden (s. Blaurock-Busch, 2014, s.o., Tab. 4).

Lit.:

- Aposhian HV (1998): Mobilization of mercury and arsenic in humans by sodium-2,3-dimercapto-1-propane-sulfonate (DMPS). Environ Health Perspect. 106 (Suppl. 4), 1017-1025
- Brown, R.C., Lockwood, A.H., Sonawane, B.R. (2005): Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. Environ. Health Perspect. 113 (9), 1250-1256
- Cornett, C.R., Markesbery, W.R., Ehmann, W.D. (1998): Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. Neurotoxicology 19 (3), 339-345
- Fischer, T.B.: (2018): Grundlagen und Vorgehensweisen bei Metallausleitungstests zum Nachweis potentiell toxischer Elemente. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 31 (4), 2018, 55-57).
- Gorell, J.M., Johnson, C.C., Rybicki, B.A. et al. (1999): Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. Neurotoxicology, 20 (2-3), 239-247.
- Valko, M., Morris, H., Cronin, M.T. (2005): Metals, toxicity and oxidative stress. Curr. Med. Chem. 12 (10), 1161-1208
- IMD, Institut für Medizinische Labordiagnostik (Hrsg.): Mineralstoffe und toxische Metalle. Infobroschüre, Institut für Medizinische Labordiagnostik Berlin-Potsdam, Nikolaistr. 22, 12247 Berlin (Steglitz) (2017).
- Institoris, L., Kovacs, D., Kecskemeti-Kovacs, I., et al. (2006) : Immunotoxicological investigation of subacute combined exposure with low doses of Pb, Hg and Cd in rats. Acta Biol. Hungarica (Hungary) 57 (4), 433-439

- Jenrich, P. (2009): Die medizinische Bedeutung chronischer Metallbelastungen – ein Überblick. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 22 (3), 256-260
- Korashy, H.M., und El Kadi, A.O.(2008): The role of redox-sensitive transcription factors NF-kB and AP-1 in the modulation of CYP 1A1-gene by mercury, lead, and copper. Free Radic. Biol. Med. 44(5), 795-806
- Navas-Acien, A., Selvin, E., Sharrett, A.R. (2004): Lead, cadmium, smoking and increased risk of peripheral arterial disease. Circulation 109 (25), 3196-3201
- Powers, K.M., Smith-Weller, T., Franklin, G.M. et al. (2003): Parkinson's disease risk associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes. Neurology 60 (11), 1761-1766
- RKI – Robert-Koch-Institut (2007): Amalgam: Stellungnahme aus umweltmedizinischer Sicht. Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 50, 1304-1307
- Skoczynska, A., Poreba, R., Sieradski, A. et al. (2002): The impact of lead and cadmium on the immune system. Med. Pr. (Poland) 53 (3), 259-264
- Vimercati, L., Santarelli, L., Pesola, G. et al.(2001): Monocyte-macrophage system and polymorphonuclear leukocytes in workers exposed to low levels of metallic mercury. Sci. Total Environ. 270(1-3), 157-163
- Skoczynska, et al., 2002

Amalgam, Quecksilber

Schon Georg Agricola, der Begründer der Bergbauwissenschaft und Arzt und Apotheker, wies im 15. Jahrhundert auf die Giftigkeit von Blei und Quecksilber hin. Die Gefahren bei der mittelalterlichen Quecksilberverhüttung durch Erhitzen der Erze in Tontöpfen waren bekannt, und Agricola warnte: „Da das Quecksilber die Zähne locker macht, müssen die Schmelzer ..., die die schädliche Wirkung kennen, ihren Rücken nach dem Winde kehren, der den Rauch nach der entgegengesetzten Seite treibt. Denn der Arbeitsplatz muss offen und dem Winde ausgesetzt sein“. Dies ist wohl eine der ältesten Arbeitsschutz-vorschriften, die gleichzeitig das heute noch praktizierte Abzugprinzip gegen schädliche Abgase betont. (Nat. Rdsch. 12, 2005, 641).

Quecksilber galt seit Jahrhunderten als bewährtes Mordmittel. Nicht nur Madame Bovary brachte sich selbst damit um, auch der Astronom Tycho Brahe erlag um 1600 in Prag einem zweifachen Anschlag mit Quecksilberchlorid, der durch den dänischen König Christian der IV. veranlasst wurde. Der König galt als „Bastard“, weil er vermutlich unehelich aus einer Affäre Brahes mit der Königmutter hervorgegangen war. Um seine Macht auf dem Königsthron zu erhalten, musste der Zeuge für den Bastard, also der eigene Vater, beseitigt werden, das ist ja wohl logisch (Spiegel 3, 12.1.09, 112; Ordner Toxikologie/ Schwermetalle). Shakespeare versuchte seine Syphilis durch Inhalation von vermeintlich heilsamen Quecksilberdämpfen zu kurieren. Die Kur hatte aber unerwünschte Nebenwirkungen: Haarausfall, Muskelzittern und eine schwere Verhaltens- und Persönlichkeitsstörung sowie Siechtum bis zum Tod. Der Schriftsteller Jack London hatte sich 1907 in der Südsee eine Infektionskrankheit eingefangen, die zu Ödemen an den Gliedern führte. Er therapierte sich selbst mit Arsen, Kupfersulfat, Borsäure und Quecksilberchlorid. Die Folge waren chronische Nierenfunktionsstörung, Gelenkschmerzen und andauernde Schwäche. Zuletzt nahm er Strychnin, Beladonna und Heroin, was seinen Tod mit 40 Jahren verursachte (Spiegel 3, 14.1.13, 114).

Verteilung und Metabolismus des Quecksilbers

Nach Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte werden vom Quecksilber im Speichel 7-10% über den Verdauungstrakt aufgenommen. Dagegen wird der Quecksilberdampf zu 80-85% über die Lunge resorbiert. Vor Jahren hatte Prof. G. Drasch vom Institut für Rechtsmedizin die Quecksilberbelastung der Organe bei Leichen in Abhängigkeit von der Zahl der Amalgam-Plomben untersucht und festgestellt, dass Nieren, Leber, und Hirn von Menschen mit mehr als 10 Amalgam-Plomben bis zu 11 mal mehr Quecksilber in den Organen enthielten als Menschen ohne Plomben. Nach dem Gutachten wird der nicht-oxidierte, metallische Teil des Quecksilbers in den Organen gebunden, damit also auch das Quecksilber aus dem Dampf der Mundhöhle. Es passiert auch die Blut-Hirn-Schranke und Plazenta-Schranke. Innerhalb weniger Minuten wird das Quecksilber in den Organen (rote Blutkörperchen, Leber, Gehirn) durch Katalase vollständig zu Hg⁺⁺ oxidiert und kann dann die Körperschranken nicht mehr in umgekehrter Richtung passieren. Daher reichert es sich in den Organen an und bleibt dort an Glutathion, Hämoglobin und an andere Enzyme gebunden mit einer Halbwertszeit von 18 Jahren. Eine Anreicherung wurde in der Niere, Leber, Hypophyse und einigen Gehirn-Arealen nachgewiesen. Ähnliches gilt für organisch gebundenes Quecksilber wie z.B. Methylquecksilber, das wasserlösliche Komplexe mit Cystein und Glutathion bildet und damit die Blut-Hirn- und Plazenta-Schranke überwindet. Die höchsten Hg⁺⁺-Konzentrationen wurden mit 100 bis 300 µg/kg in der Nierenrinde gefunden. Bei Amalgamträgern sind dort die Konzentrationen um den Faktor 10 höher als bei Personen ohne Amalgam. Metallisches und organisch gebundenes Quecksilber kann also die Plazenta durchdringen und sich in den Organen des Fötus anreichern und dann Missbildungen verursachen. Ein Risiko besteht auch für Säuglinge von Müttern mit Amalgamfüllungen. Die Mütter zeigten hormonelle Veränderungen, die zu Komplikationen bei der Schwangerschaft führen können. Zahnarzhelferinnen, die pro Woche mehr als 30 Amalgamfüllungen

zubereiteten, hatten eine um 30% geringere Fruchtbarkeitsrate.

Bei **Neugeborenen** von Müttern mit erhöhter Belastung mit organischem Quecksilber zeigten sich verschiedene Gesundheitsschäden, die auf Entwicklungsstörungen hinweisen, wie Fehlbildungen an den Extremitäten, verkleinerter Kopfumfang, Krampfanfälle, erhöhter Speichelfluss, Störung der Bewegungskoordination (Ataxie), Farbenblindheit (Anopie), psychomotorische und kognitive Defizite (Cerebralparese), Störungen der motorischen und kognitiven Entwicklung. Signifikanter Zusammenhang zwischen Methyl-Quecksilberkonzentration im Nabelschnur-Blut und Defiziten bei Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Sprache der Kinder. PCB verstärkt die Entwicklungsdefizite der Kinder (synergistische Wirkung). Man vermutet, dass das Zusammenwirken von Schwermetallen und halogenorganischen Verbindungen bei gleichzeitig vorliegender genetischer Disposition auch mit autistischen Störungen in Verbindung zu bringen ist. (Petersen, E., in UMG 19/4, 2006, 288-290).

Toxikologie: Hg⁺⁺-Ionen hemmen die Proteinsynthese sowie verschiedene Enzymsysteme. Es verändert die Tertiärstruktur der Nukleinsäuren. Metallisches Quecksilber (Hg) ist somit die mobile Form, die im sich Organismus verteilt, und Hg⁺⁺ stellt die reaktive, toxikologische relevante Form dar.

Die Folgewirkungen wurden u.a. bei Chemikararbeitern gefunden:

Die **Chemische Fabrik Merktredwitz (CFM)** im Fichtelgebirge stellte bis zu ihrer Schließung 1985 giftige Quecksilberverbindungen u.a. als Pestizide, Herbizide und Insektizide her. Es gab einige Todes- und viele chronische Krankheitsfälle durch Quecksilbervergiftung unter den Arbeitern. Der damalige Grenzwert für Quecksilber im Urin von 100 µg/l (1998 auf 25 µg/l herabgesetzt) war bei den Arbeitern fast ständig überschritten. Sie hatten Allgemein-Symptome wie Mattigkeit, allgemeine Schwäche, Kopfdruck, Gliederschmerzen, Salivation, Erethismus (ängstliche Befangenheit, Schreckhaftigkeit), Gedächtnisstörungen, Intentionstremor (Verstärkung zielgerichteter Bewegungen), was Merkmale einer chronischen Quecksilbervergiftung sind.

Der Erlanger Arbeitsmediziner Helmut Valentin äußerte sich vor einem Untersuchungsausschuss des Bayerischen Landtags am 27.3.1990 zur Situation in der CFM. Die Beschwerden der CFM-Arbeiter seien nicht auf Quecksilber zurückzuführen, weil es viele andere Ursachen gäbe, wie Diabetes, Übergewicht, Tablettenmissbrauch. (Elsner, G.: Konstitution und Krankheit, VSA-Verlag Hamburg, 2011, 61).

ZNS und peripheres NS: Defizite im Kurzzeitgedächtnis, depressive Verstimmungen, Defizite bei neuropsychologischen Tests, Tremor, feinschlägiger Fingertremor, unkontrollierte Zungen- und Augenlid-Bewegungen, gestörte Koordination von Bewegungsabläufen, beeinträchtigte Koordinationsfähigkeit, verringerte sensorische Nervenleitgeschwindigkeit, Veränderungen im EEG, neurotoxische Wirkungen im ZNS erkennbar an veränderten neurosensibel ausgelösten Potenzialen, klinische Polyneuropathie mit Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit in sensorischen und motorischen Nerven bei Hg-Blutwerten ab 500 µg/l.

Symptome der Minamata-Krankheit: geistige Retardierung, Kleinhirn-Ataxie (Gangunsicherheit), verminderte Reflexe, Fehlstellung der Gliedmaßen, Dysarthrie (Sprachstörung durch Lähmung), enthemmte Bewegungen (Chorea), ungehinderter Speichelfluss (Hypersalivation), Gehirndegeneration (Mikrocephalie), besonders des Corpus Callosum, der Pyramidenbahnen (Demyelinisierung), Verminderung der Granulazellschicht im Kleinhirn. 29% der Kinder, die zwischen 1955 und 1958 in der Minamata-Bucht in Japan geboren wurden, waren von der Krankheit betroffen (Rusyniak et al., 2005; Ordner Demenz (neurodegenerative Krankheiten)).

Neurologische und Sensorische Störungen nach Belastung mit **organischem Quecksilber (Methyl-Quecksilber)**: Hörstörungen, Einschränkung des Sehfeldes, Verminderte Haut-Sensibilität, verlangsamtes Sprechen, Gehstörungen, vermindertes Wortverständnis. Dosis-Wirkungsbeziehungen sind nachweisbar. Methyl-Quecksilber hat eine ausgeprägte toxische Wirkung auf die Gehirnentwicklung des Fötus, die besonders bei den Kindern von Quecksilber-belasteten Müttern in der Minamata-Bucht beobachtet wurde. Die späteren Symptome sind ähnlich denen der Minamata-Krankheit bei den Erwachsenen (s.o.) (Rusyniak et al, 2005).

Biochemie: Hemmung des Wassertransports durch Zellmembranen über Aquaporin-1 (AQP1) (Naturwiss. Rundschau 65 (11), 2012, 561).

Äthyl-Quecksilber wurde einige Zeit um etwa 2000 herum als Konservierungsstoff in Impfstoffen verwendet. Es steht im Verdacht, bei Kindern Autismus und andere Entwicklungsstörungen zu verursachen (Rusyniak et al., 2005).

Lit.: Rusyniak DE, Furbee RB, Pascuzzi R (2005): Historical neurotoxins: What we have learned from toxins of the past about diseases of the present. *Neurologic Clinics* 23, 337-352

Quecksilber scheint eine große Rolle bei der Entstehung der **Alzheimer-Krankheit** zu spielen.

In 32 von 40 Studien, in denen die Gedächtnisleistungen von Personen getestet wurden, die mit Quecksilber belastet waren, wurden signifikante Gedächtnisstörungen nachgewiesen.

In Gehirnen von verstorbenen Alzheimer-Patienten wurde bei mehreren Studien Quecksilber in Konzentrationen zwischen 20 und 178 µg/g gefunden. Mehrere In-vitro-Studien zur Wirkung von Quecksilber zeigten, dass bei den angewendeten Testsystemen alle Veränderungen, die bei Alzheimer-Patienten nachweisbar waren, dort ebenfalls auftraten. Insbesondere fiel eine Störung der Redox-Regulation in den Zellen auf, die auf eine hohe Affinität des anorganischen Quecksilbers gegenüber Selen und Selen-Proteinen zurückzuführen ist, und die dadurch zur Neurodegeneration führt (Mutter et al., 2010). Bereits geringste Konzentrationen, z.B. 2 ml einer 100 nmolaren Lösung von anorganischem Quecksilber, können innerhalb von Minuten zur Degeneration von Axonen und zur Bildung neurofibrillärer Plaques führen. Höhere Konzentrationen bewirken

Apoptose und die Bildung von Hitzeschock-Proteinen. Quecksilber hemmt in Gewebekulturen aus menschlichen Hirnzellen die Bindung von Guanosin-Triphosphat (GTP) bei der Mikrotubuli-Synthese und stört damit die Funktion der Nervenzellen. Die Polymerisation von Tubulin zu den Mikrotubuli wird gehemmt, dabei speziell die Wechselwirkung zwischen Actin und Tubulin, an der ADP beteiligt ist. Tubulin hat mindestens 14 SH-Gruppen, die Quecksilber stark binden können. Dabei geht die Funktion des Tubulins verloren. Folge ist die Bildung der neurofibrillären Bündel und senilen Plaques. Bei lebenden Ratten, die 4 mal täglich Quecksilberdämpfe (250 g/m³) eingeatmet hatten, wiesen die gleichen molekularen Veränderungen im Hirngewebe auf, wie sie sowohl bei den Gewebekulturen als auch bei Gehirnen von verstorbenen Alzheimer-Patienten gefunden wurden. (Mutter et al., 2005).

Lit.: Mutter L., et al., UMG, 18/4, 2005, 294-301,

Mutter, J., Curth, A., Naumann, J., Deth, R., Walach, H. (2010): Does inorganic mercury play role in Alzheimer's disease?. A systematic review and an integrated molecular mechanism. J. Alzheimer's Disease 22, 357-374 (s. Eig. Dateien/Giftstoffe/Schwermetalle).

Quecksilber in Form des Impfstoffzusatzes **Thiomersal** scheint auch für **Autismus** verantwortlich zu sein. Thiomersal (Natrium-2-ethyl-mercuri-thio-benzoat) wird seit 1931 zur Konservierung von Impfstoffen verwendet. Seit der Einführung von Thiomersal stieg in den USA die Häufigkeit von Autismus bei Kindern von 5 auf 60 Fälle unter 10 000 Kindern. Andere Entwicklungs- und Verhaltensstörungen wie das Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom und das Hyperaktivitäts-Syndrom sind etwa gleichzeitig angestiegen. Ein Monat alte Kinder mit höchster Quecksilber-Belastung haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Autismus. Außerdem wurde bei autistischen Kindern eine größere Häufigkeit von genetischen Polymorphismen für die Cystein- und Glutathion-Synthese festgestellt, sodass die Quecksilberentgiftung bei ihnen vermindert ist. So ist ein Defekt für das Enzym Methylen-tetrahydrofolat-reduktase (MTHFR) bei autistischen Kindern häufiger als bei Kontrollkindern. Die dadurch erhöhte Quecksilberkonzentration führt zu Störungen bei den Methylierungsreaktionen von DNA, RNA, Cobalamin, Proteinen, Phospholipiden, Histonen und Neurotransmittern, was in Folge die durch Wachstumsfaktoren gesteuerte Gehirnentwicklung stört. Folge davon sollen verminderte Aufmerksamkeitsleistungen sein. Eine beeinträchtigte Phospholipid-Methylierung sei ein entscheidender Faktor für die mangelnde Aufmerksamkeit. Thiomersal hemmt dabei rund 100-fach stärker die Methylierung als anorganische Quecksilber-Verbindungen.

Thiomersal und anorganisches Quecksilber vermindern außerdem intrazelluläres Glutathion. Folge ist gesteigerter oxidativer Stress, der zu toxischen Wirkungen auf Nervenzellen bis hin zum Zelltod führt. (Mutter, J., et al.: Quecksilber und Autismus: Zunehmende Beweise? UMG 19/1, 2006, 53-60).

Endokrines System: Anreicherung in Hypophyse und Schilddrüse lässt Wirkungen auf das Hormonsystem erwarten. Leicht erhöhte Werte des Schilddrüsenhormons wurden gefunden. Abnahme der Fertilität bei Zahnärzten, die Amalgamfüllungen verabreichen.

Immunsystem und Niere: Anstieg der Antikörper IgA, IgG und IgM, teilweise auch antinukleäre Antikörper darunter, mit der Folge von Ablagerungen von Immunkomplexen in den Nierenbläschen (Glomerulonephritis), Autoimmunkrankheit der Nieren. Funktionsstörungen der Nieren bereits bei niedrigen Hg-Konzentrationen im Blut.

Haut: Rötung, Schwellung, Papeln, Pusteln, später Schuppen, Krusten, allergische Reaktionen vom Spättyp (Typ IV). Spezifische Lymphozytenproliferation in vitro nach Hg-Exposition nachweisbar.

Grenzwerte und Orientierungswerte:

Human-Biomonitoring-Wert (HBM II) Urin: 25 µg/l. Bei Überschreitung sind „gesundheitliche Beeinträchtigungen möglich“. Wird mit Amalgamfüllungen angeblich „nur in Extremfällen“ erreicht.

Quecksilberkonzentration im Haar: Vergleichswert 5 mg/kg, entsprechend 15 µg/l Hg im Blut (HBM II für Blut): darüber sind bei Kindern/Föten gesundheitliche Auswirkungen zu erwarten.

PTWI-Werte (provisional tolerable weekly intake) der FAO/WHO: 300 µg (60 kg schwere Erwachsene), davon 200 µg Methyl-Quecksilber.

Lebensmittel-Belastung nach Schadstoff-Höchstmengenverordnung (SHmV): Raubfische, Aale: 1 mg/kg; übrige Fische: 0,5 mg/kg.

Beispiel: Ein wöchentlicher Konsum von 200g eines Raubfisches mit 1 mg/kg führt zu einer Quecksilberaufnahme von 200 µg/Woche und damit zu 80% des PTWI.

Reference-dose (RfD) des EPA der USA: 0,1 µg/kg Körpergewicht x Tag. Umrechnung des PTWI von 300 µg/Woche auf den RfD: 300 µg/Woche entspricht 0,48 µg/kg x Tag, d.h. der RfD liegt um Faktor 5 niedriger als der PTWI.

Lit.: Schweinsberg, F.: Bedeutung von Quecksilber in der Umweltmedizin – eine Übersicht. Umweltmed. Forsch. Prax. 7 (5) 263-278, 2002.

Quecksilber und Erdgeschichte: Quecksilber war vermutlich die Ursache für das Massensterben allen Lebens vor 250 Millionen Jahren. Kanadische Wissenschaftler der Universität Calgary fanden heraus, dass in den Gesteinsschichten aus dieser Zeit hohe Mengen Quecksilber in den Sedimenten enthalten sind. Ursache ist die starke Vulkantätigkeit in dieser Zeit. Der Urozean war demnach mit Quecksilber verseucht. (Spiegel 4, 23.1.12., 128).

Einflüsse auf den Zellstoffwechsel

Quecksilber beeinflusst den Calcium-Transport durch die Zellmembran. In degenerativ veränderten Regionen des Gehirns Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose wurden metallinduzierte Verkalkungen gefunden.

Ferner beruht der toxische Effekt von Schwermetallen im wesentlichen auf der Bildung freier Radikale, die dann u.a. die Zellmembran schädigen und Enzyme inaktivieren, u.a. die der Atmungskette in den Mitochondrien.

Auch der Funktionszustand bestimmter Leberenzyme, wie z.B. der Oxigenasen, gibt Auskunft über erhöhte Schwermetallbelastungen einer Person. So kann man den Probanden eine mit dem radioaktiven Stickstoffisotop N-15 markierte Substanz verabreichen, deren Abbauprodukte dann zeitabhängig im Urin bestimmt werden. Damit lässt sich die Entgiftungskapazität der Leber indirekt testen. Sie ist u.a. bei einer um 1/10000 g erhöhten Schwermetallbelastung in der Umgebungsluft deutlich vermindert. (Magazin UFZ-Umweltforschungszentrum Leipzig-Halle, Dez. 1999, 24f.)

Methylquecksilber schädigt spezifisch die visuellen Zentren der Großhirnrinde (visueller Cortex) (Marquardt, Schäfer, Lehrbuch der Toxikologie, 2003, 472).

Barium: Erdalkalimetall der 1. Hauptgruppe (daher kein eigentliches Schwermetall),

Vorkommen und Verwendung: in Zahnfüllungen mit Bariumsalzen, Stabilisator in Spezialkraftstoffen für Flugzeuge, in der Nahrung durch Anreicherung in Nahrungspflanzen, nur Ba-Sulfat ist ungiftig,

HWZ Knochen: ca. 50 Tage,

Symptome: schwere Muskelkrämpfe schon bei geringer Belastung an Armen, Händen, Beinen, Thorax, Schulter, intendierte Bewegungen können nicht ausgeführt werden (Stiff-Man-Syndrom), Bluthochdruck, Muskelschwäche, Lähmung, Atemnot, Kammerflimmern, Extrasystolen, Tremor ähnlich Parkinson, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Leibschmerzen, Angstzustände, Hypokaliämie.

Wirkungsmechanismus: Membrangift, da Ba mit Ca⁺⁺ und die Calciumkanäle konkurriert, Ionentransport und Signalübertragung wird gestört, Membrandurchlässigkeit für Na, K, Ca, Mg wird erhöht, dadurch Konzentrationszunahme in der glatten Muskulatur z.B. der Gefäße, Folge: Gefäßverengung, Bluthochdruck, Bradycardie,

Therapie: Therapeutische Apherese als Doppelmembranfiltrations-Apherese, beseitigt durch Ba denaturierte Proteine sowie Ba ca. 40-fach, Blutdruck stabilisiert sich auch ohne Medikamente,

Zeolite entgiften Ba im Magen-Darmtrakt,

(Straube R., Donat H.P. (2013): Bariumintoxikationen in der Klinischen Umweltmedizin: Klinik, Diagnostik und Therapie. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 26 (3), 2013, 194-197).

Blei

Schon Georg Agricola, der Begründer der Bergbauwissenschaft und Arzt und Apotheker, wies im 15.

Jahrhundert auf die Giftigkeit von Blei und Quecksilber hin. Er bezeichnete den bleihaltigen Dampf, der aus dem Blei-Treibofen bei der Verhüttung entwich, als giftig (Nat. Rdsch. 12, 2005, 641).

Blei bildet im Knochen und in den Zähnen schwerlösliches Bleiphosphat und bleibt dort mit einer Halbwertszeit von bis zu 30 Jahren gespeichert.

Ungiftige Mengen von Titandioxid (TiO₂) in Kombination mit ungiftigen Mengen Bleiacetat führen zu einer Verstärkung des oxidativen Stresses und der zelltoxischen Wirkungen. (Jennrich, 2013)

Jennrich P (2013): Toxische Effekte von Metallen im Organismus. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 26 (4), 2013, 270-275).

Eine Belastung mit **Blei** verursacht möglicherweise **Bluthochdruck**. Bei einem Patienten mit einem Blut-Bleigehalt von 122 µg/dl trat bei der EDTA-Behandlung eine schwer zu kontrollierende Hypertonie auf. Mit einer Calcium-Behandlung konnte der Blutdruck wieder gesenkt werden. (Ho, H., Environ. Health Persp. 109 (2001), 95-99, in Zeitschr. F- Umweltmed. 2, 2001, 72).

Lit.: Breu, M., Gerber, S., Mosiman, M., Vysusil, T.: Bleibenzin – eine schwere Geschichte. Ökom-Verlag München 2002, ISBN 3-928 244-88-4. 12 Abb. 6 Tab., 19.-€

Tetraethylblei wurde seit 1925 als Antiklopfmittel dem Benzin beigemischt. Gleichzeitig wurde in der Toxikologie die Giftigkeit des Bleis entdeckt. 1925 wurde daraufhin der Bleizusatz im Benzin verboten und bald darauf wieder zugelassen.

Blei hemmt in vivo das Wanderungsverhalten von Granulozyten in Konzentrationen im Blut von 330 µg/l bei Blei-exponierten Arbeitern (Valentino et al., 1991). Grund: Die Wanderung der Granulozyten wird durch Interleukin-8 gesteuert, dessen beide Disulfidbrücken durch Blei u.a. Schwermetalle gespalten werden. Dadurch werden die biologischen Funktionseigenschaften des Il-8 verändert. Man vermutet, dass Schwermetalle am Pathomechanismus von Morbus Crohn beteiligt sind, indem sie die Immunabwehr durch Hemmung der Granulozytenfunktion schwächen und dadurch zu einer verstärkten bakteriellen Besiedelung des Liponekrose-Gewebes im Darm führen. (Zierer, O., Griesz-Brisson, M., UMG 19/4, 2006, 266).

Bleikonzentrationen auch unterhalb der Grenzwerte (WHO: 10 µg pro Deziliter Blut) wirken sich negativ auf die **Intelligenz von Kindern** aus. Kinder mit Bleikonzentrationen im Bereich des Grenzwertes hatten einen um 7,4 Punkte niedrigeren Intelligenzquotient (IQ) als Kinder mit 1 µg Blei pro DL Blut, und damit bei Konzentrationen weit unterhalb des WHO-Grenzwertes von 10µg/dl Blut. Die Kinder wurden 5 Jahre lang alle 6 Monate untersucht. Damit wirkt Blei bei weitaus niedrigeren Konzentrationen als bislang angenommen, und es gibt offenbar keinen sicheren Grenzwert für Blei. 10% der US-amerikanischen Kinder haben Bleiwerte zwischen 5 und 10 µg/DL Blei. (ZfU 11/3, 2003, 115)

Frühe chronische Bleibelastung bei Kindern führt zu Verhaltensänderungen, darunter soziale und emotionale Defizite, Neigung zur Aggressivität und Kriminalität vorwiegend bei männlichen Schülern. Dazu kommen psychomotorische Defizite, eine Minderung des Sprachvermögens. Eine Korrelation mit dem Bleigehalt der Knochen wurde festgestellt. Die durch Blei verursachten Schäden im ZNS bleiben das ganze Leben über bestehen. (Petersen, E., in UMG 19/4, 2006, 288-290).

Blei und Trimethylzinn schädigen auch bei Erwachsenen spezifisch das limbische System und vermindern folglich die Lernfähigkeit und die Gedächtnis-Funktionen. (Marquardt, Schäfer, Lehrbuch der Toxikologie, 2003, 472).

Valentino, M., Governa, M., Marchiseppe, I., Visona, I. (1991): Effects of lead on polymorphonuclear leukocyte (PMN) functions in occupationally exposed workers. Arch. Toxicol. 65 (8), 685-688

Mechanismen:

In zahlreichen Studien erwiesen sich Astrozyten als Hauptdepot für Blei im Zentralnervensystem (Zhang et al., 2008). Hohe Konzentrationen an Blei in Astrozyten sind die Ursache für eine Akkumulation von fehlgefalteten Proteinen im ER, was eine erhöhte Expression von molekularen Chaperonen zur Folge hat, während der Zellzyklus blockiert und die Transkription verschiedener Enzyme inhibiert wird. Zunehmend sprechen Daten dafür, dass einige der toxischen Wirkungen von Blei im ER lokalisiert sind (Qian, 2003).

Blei ist dafür bekannt, die intrazelluläre Ca²⁺-Homöostase zu stören. Akutexposition bewirkte eine spontane Zunahme des zytosolmatischen Calciumspiegels. Mittels Kernspinresonanzspektroskopie und einem fluoridierten intrazellulären Ca²⁺-Indikator zeigten Dowd und Gupta (1991), dass eine Exposition von Thrombozyten gegenüber 1-25 µM Blei *in vitro* den intrazellulären Calciumspiegel erhöht, wobei der Effekt mit der extrazellulären Bleikonzentration positiv korrelierte. Es wird vermutet, dass der bleiinduzierte Ca²⁺-Influx die Aktivierung zweier verschiedener Mechanismen bedingt: zum einen die Aktivierung der rezeptorgesteuerten Calciumkanäle und weiterhin ein potentialabhängiger Einstrom. Eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern verstärkt den Effekt des bleiinduzierten Anstiegs der intrazellulären Spiegel an freiem Calcium. In diesem Kontext wurde eine kompetitive Inhibition der mitochondrialen Ca²⁺-Aufnahme, eine Anstieg des Ausstroms von Calcium aus Mitochondrien und eine Zunahme der Mobilisierung von Calcium aus dem ER gezeigt (Verity, 1990). Weitere Untersuchungen zeigten, dass Blei die Ca²⁺-abhängige ATPase inhibiert (Fox et al., 1991; Viarengo et al., 1993). Weiterhin stimuliert Blei die Ca²⁺-aktivierte Depletion interner Calciumspeicher (Kerper und Hinkle, 1997a,b), beeinträchtigt das Auffüllen dieser Speicher (Wiemann et al., 1999) und bindet an das im ER lokalisierte BiP (Qian et al., 2000, 2001). Ein weiterer beobachteter Effekt ist die Induktion der Gen- und Proteinexpression von BiP in astrozytenähnlichen Rattengliomazellen durch Bleiexposition (Qian et al., 2000, 2001; Tully et al., 2000). Aus diesem Grund wurde vermutet, dass Blei Veränderungen in der Expression von NMDAR-Untereinheiten verursacht, welche die CREB Phosphorylierung ändern (Toscano et al., 2003).

Blei im Trinkwasser hemmt im Darm die Calcium-Resorption kompetitiv. Folge sind niedrige Mineralstoffspiegel im Laborbefund (IMD Berlin).

Eine Folge der durch Blei gestörten intrazellulären Calcium-Homöostase könnte der akute Calcium-vermittelte Zelltod sowie eine chronische Störung der neuronalen Differenzierung und Synaptogenese sein (Bradbury und Deane, 1993; Han et al., 1999). (nach UBA, 2014, S. 90).

(Lit.: UBA, 2014: Umweltbundesamt (Hrsg., 2014): Synopse zu Wirkungsmechanismen von Spurenstoffen im Säugerorganismus als Grundlage der Bewertung des Wirkungspotenzials von Stoffsummen und der Erkennung „neuer“ toxischer Endpunkte, von Ali Taghavi, Dr. Karin Heine, Dr. Fritz Kalberlah, S. 90f.

Forschungs- und Beratungsinstitut Giftstoffe GmbH (FoBiG), s. Eig. Dateien, Giftstoffe/ Tox. Wirkungen/ Neurotoxikologie/Stoffe/ UBA-Studie.)

(IMD Berlin (Hrsg.): Mineralstoffe und toxische Metalle. Info-Broschüre, Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam, Nicolaistr. 22, 12247 Berlin (Steglitz) (2017); S. 10f.).

Cadmium:

Marktvolumen: in der EU ca. 2600 t /Jahr.

Vorkommen, Verwendung: Batterien, Farbpigmente, PVC-Stabilisator, Behandlung von Metall-Oberflächen, Legierungen. Mittlere Konzentrationen: Flusswasser: 0,1-1 µg/l; Sedimente: 1 – 10 mg/kg Trockengewicht, Hauptemissionsquelle: Verbrennungsprozesse, Müllverbrennung.

Belastungsquellen in der Nahrung: Getreide, Gemüse, Vollkornprodukte, Innereien, Wildpilze, Meeresfrüchte, Ölsaaten sind teilweise so hoch belastet, dass der ADI-Wert deutlich überschritten wird. Hintergrund: Cd gelangt durch Bergbau und (Schwer-)Industrie in Gewässer und Böden, von da über Futtermittel und Dünger in die Nahrungskette (Greenpeace-Magazin 6, 2009, 7).

Eigenschaften: persistent in der Umwelt. Akkumulation in bestimmten Organen: Nach Bindung an Metallothionein und Glutathion in der Leber wird Cd als Komplex in der Niere (in den Tubuluszellen) gespeichert, Hwz. 10 Jahre.

Toxikologie: Die Konzentrationen, bei denen erste Symptome im Menschen ausgelöst werden (NOAEL), liegen etwa 3-mal niedriger als bislang (bis 2009) angenommen. Zu diesem Ergebnis kommt die EU-Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), die deshalb den Grenzwert für die wöchentliche Aufnahme mit der Nahrung auf 1/3 des bisherigen Wertes herabsetzte.

Die meisten Cd-Salze sind krebserregend, hohe systemische Organ-Toxizität, vor allem die **Niere**. Die Zellen des Glomerulus und Tubulus werden irreversibel geschädigt. **Knochen:** Hemmung des Ca-Stoffwechsels, verbunden mit Calcium-Entfernung aus den Knochen, und dies auch schon bei geringer Umweltbelastung durch Cd, fortschreitende Osteoporose, Itai-Itai-Krankheit.

Hoch toxisch für Wasser-Organismen, wichtigstes Umweltgift in europäischen Flüssen. (Greenpeace-Studie: Chemie außer Kontrolle, 2003, 40).

Cadmium verdrängt Zink aus dem aktiven Zentrum verschiedener Enzyme kompetitiv.

Cd wirkt krebserregend, weil es die Reparatur der DNS-Schäden in der Zelle behindert und die Zellteilungs-Signalwege aktiviert. Hinzu kommt eine Apoptose-Resistenz der Zellen. Das Metall stört ein DNS-Reparatursystem in der Zelle. Die Folge ist, dass die Zahl der DNS-Mutationen um etwa 2000-fach zunimmt. Dazu genügen bereits die geringen Konzentrationen, wie sie in verseuchtem Trinkwasser oder in der Nahrung vorkommen. Rauchen verdoppelt die durchschnittliche Cadmium-Aufnahme pro Tag. Außerdem reichert sich Cadmium über viele Jahre im Organismus an, da es eine biologische Halbwertszeit von ca. 20 Jahren besitzt (GenomXPress 2, 2003, 45f., Schrank-Schublade)

(Lit.: Godt, J., Scheidig, F., Grosse-Siestrup, C., Esche, V., Brandenburg, P., Reich, A., Groneberg, D.A. (2006): The toxicity of Cadmium and resulting hazards for human health. J. Occup. Med. Toxicol. 1/22, pdf-Datei in Eig. Dat./Giftstoffe/Schwermetalle/).

Eisen: Die längere Gabe von Eisen-Präparaten führt zu überhöhten Eisenkonzentrationen mit verschiedenen nachteiligen Wirkungen, wie z.B. häufigere Infektionskrankheiten, schwererer Verlauf dieser Krankheiten, erhöhtes Risiko für Hepatitis B, C, Krebs, Herzinfarkt. Mehrere Studien in Finnland und Niederlande haben das erhöhte Herzinfarkt-Risiko bestätigt. Die hohe Anzahl von Herzinfarkten bei Spitzensportlern hängt offenbar mit zu hoher Eisenkonzentration zusammen. Therapie: wie im Mittelalter der Aderlass! (Nat. Rdsch. 3, 2006, 175). Fe^{3+} in Gegenwart von endogenen reduzierenden Stoffen wie Glutathion (GSH), Ascorbinsäure, NADH, reagiert mit H_2O_2 zu OH^* -Radikalen (+ OH^-), die wiederum die DNA angreifen und dort u.a. 8-Oxo-Desoxyguanin bilden. Besonders bei Gegenwart von überschüssigen freien Eisenionen und Vitamin C wurden schädigende Effekte durch reaktive Sauerstoffradikale (ROS) festgestellt. Unter diesen Bedingungen hat Vitamin C oxidative Eigenschaften (Lee et al., 2001; Valko et al., 2005, S. 1171).

So erhöhte eine tägliche Zufuhr von 100 mg Eisen(II)-Fumarat und 500 mg Vitamin C bei Versuchstieren das Ausmaß der Lipid-Oxidation im Plasma um 20% (Lachili et al., 2001). Auch beim Menschen kann die Gabe von Vitamin C und N-Acetylcystein nach akuten Muskelverletzungen, bei denen Eisen ins Blut freigesetzt wurde, vorübergehend den oxidativen Stress und eine Gewebsschädigung verursachen (Childs et al., 2001).

Weitere radikalbildende Reaktionen des Eisens sind:

- $Fe^{++} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + O_2^*$ (Superoxid-Radikal)
- $Fe^{3+} + Asc.^- \rightarrow Fe^{++} + Asc^{*-}$ (Asc = Ascorbinsäure, Ascorbat-Anion),

Das Fe^{++} reagiert dann wieder mit O_2 und bildet Superoxid-Radikale, und das solange wie freie Eisenionen vorhanden sind.

Die Eisen-gesteuerte Peroxidation schädigt insbesondere die Mitochondrien-Lipide durch Lipid-Peroxidation. Dies führt zu ausgeprägter Hemmung der Mitochondrien-Atmungskette und zu weiterer Superoxid-Radikal-Produktion.

Die Lipid-Hydroperoxide (R-O-OH) reagieren mit Fe^{++} :

- $R-O-OH + Fe^{++} \rightarrow R-O^* + Fe^{+++} + OH^-$, wobei Alkoxy-Radikale ($R-O^*$) und Lipo-peroxy-Radikale ($R-O-O^*$) entstehen, die nach mehreren Zwischenstufen Malondialdehyd und 4-Hydroxynonenal abspalten, das sind toxische Produkte, die weitere Schäden wie DNA-Addukte verursachen. (Valko et al., 2005)

Die durch Eisen ausgelöste Neurodegeneration kann dennoch durch **Antioxidantien** gehemmt werden. Bei In-vivo-Experimenten wurde ein hemmender Effekt von Melatonin auf die durch Eisen im dopaminergen System des Striatums und der Substantia nigra festgestellt. Melatonin hemmte ebenso wie reduziertes Glutathion (GSH) dosisabhängig die Lipid-Peroxidation im genannten Gewebe (Lin und Ho, 2000). Vitamin E und reduziertes Glutathion (GSH) hemmen die Störung der Atmungskette in den Mitochondrien von Synaptosomen durch ein

Ascorbat-(Vitamin-C)-Eisen-Gemisch (zit. nach Valko et al., 2005). Somit wird klar, dass zusätzliche Antioxidantien wie Vitamine, reduziertes Glutathion die oxidativen Effekte von Eisen in Kombination mit Vitamin C hemmen können.

(Childs A, Jacobs C, Kaminski T et al. (2001): Free Rad. Biol. Med. 31, 745-753;

Lachili B, Hininger I, Faure H, et al. (2001): Biol. Trace Element Res. 83, 103-110;

Lee SH, Oe T, Blair IA (2001), Science 292, 2082-2086).

Lin AMY, Ho LT (2000), Free Rad. Biol. Med. 28, 904-911;

Valko M, Morria H, Cronin MTD (2005): Metals, Toxicity and Oxidative Stress. Curr. Med. Chem. 12, 1161-1208)

Gadolinium gehört zu den seltenen Erden und Lanthanoiden. Es ist als Gd^{3+} -Ion Bestandteil von Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomografie (MRT). Freie Gd^{3+} -Ionen sind hoch toxisch, daher werden sie mit anderen organischen Stoffen zu linearen oder makrozyklischen Komplexen gebunden, um sie als Kontrastmittel für die medizinische Diagnostik verwenden zu können. „Magnevist“, Wirkstoff Gd-DTPA, war das erste Gadolinium-basierte Kontrastmittel, das 1988 von der FDA zugelassen wurde. Lineare Kontrastmittel gelangen vorwiegend ins Gehirn, makrozyklische Kontrastmittel stellen gut Blutgefäße einschließlich der Herz-Kranzgefäße dar. Lange Zeit wurde angenommen, dass die Gd-Kontrastmittel nicht metabolisiert werden und mit einer Halbwertszeit von etwa 2 Stunden komplett ausgeschieden werden. Doch bald wurde beobachtet, dass Gd-Kontrastmittel die giftigen Gd^{3+} -Ionen freisetzen und in verschiedenen Organen ablagern. Die Halbwertszeit von Gd^{3+} -Ionen stellte sich als viel länger heraus, als bislang angenommen.

Die Toxizität von Gd beruht auf seiner chemischen Ähnlichkeit mit Ca^{++} . Die Gd^{3+} -Ionen konkurrieren mit Ca^{++} mit viel höherer Affinität um die Bindungsstellen in allen Körperteilen und Organen, in denen Ca^{++} Funktionen ausübt. So reichern sich Gd^{3+} -Ionen im Knochen an und werden dort über 8 Jahre lang eingebaut. Untersuchungen haben nachgewiesen, dass bei einer einmaligen Gabe eines Gd-Kontrastmittels mit der üblichen Dosierung von 0,1 mmol/kg KG, entsprechend 1,5g Gd, ca. 1% des Gadoliniums, also 15 mg, freigesetzt und in Knochen abgelagert werden. In Abhängigkeit von der Art des Kontrastmittels wurde eine Gd-Speicherung im Knochen zwischen 0,47 μ g Gd/g Knochen für makrozyklisches KM und 1,18 μ g Gd/g Knochen für lineare KM. Die Anreicherung ist um so höher, je öfter Kontrastmittel angewendet werden. Die US-Behörde FDA hat 2016 auf eine Gd-Akkumulation bereits nach 4-maliger Anwendung hingewiesen.

Folgende **Beschwerden und Symptome** wurden als Folge beschrieben: starke fortschreitende brennende Schmerzen im Bereich verdickter Hautpartien, Verfärbung der Haut, Gelenksteifigkeit, Muskelkrämpfe, Fatigue (chronisches Erschöpfungssyndrom), Einschlafstörungen, depressive Stimmungslage, „benebeltes Gefühl“ (brain fog), bisweilen tödlicher Verlauf, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, periphere und zentrale Schmerzen, Muskel-, Gelenk- und Nervenschmerzen, Panikattacken, verringertes Sehvermögen, Appetitlosigkeit, Schädigung von Leber, Lunge, Muskeln und Herz, besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion der Patienten, ausgedehnte Multiorganfibrosen und Verkalkungen, vaskuläre und extrazelluläre Ablagerungen von Gd in fast allen Organen einschließlich Auge und Gehirn (nephrogene systemische Fibrose), Ruhepuls-Anstieg bis 120/Min., mit starker Ruhenerregbarkeit, Blutdruckanstieg auf bis zu 170/110 mmHg. Die Beschwerden treten bisweilen mit etwa 5 Tagen Verzögerung nach MRT auf. Kopfschmerzen dauerten länger als 3 Monate, Verdickungen und Schmerzen der Haut bis zu 8 Jahre nach Exposition. Später wurden solche Symptome auch bei Patienten mit gesunder Niere gefunden, die einen zeitlichen Zusammenhang mit einer Gd-Exposition standen. Viele Patienten wurden erst nach der Gabe von Gd-Kontrastmitteln schwer krank und arbeitsunfähig (Jennrich, 2018).

Im weiteren Verlauf verstärken sich die Symptome über Wochen. Bei einem Fallbericht traten eine Woche nach MRT ausgeprägte psychische Labilität, massiv verstärkte Kopfschmerzen, Augenblitzen, Tinnitus, Kontrollverlust über das rechte Bein, Panikattacken auf (Fischer und Carmine, 2019).

Gd und **Multiple Sklerose (MS)**: In einer Studie (Stojanov et al., 2015) wurde nachgewiesen, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis eines makrozyklischen Gd-Kontrastmittels (Gadovist von Bayer) und der Gd-Ablagerung im Gehirn von MS-Patienten besteht, und dies bei normaler Nierenfunktion. Betroffen waren Teile des Kleinhirns und der Basalganglien im Großhirn. Ein gleichzeitig nachgewiesener Anstieg der Gamma-glytamyl-Transpeptidase (gGT) wies auf eine Leberfunktionsstörung hin. Auch eine japanische Studie hatte bei MS-Patienten, die Gd-Kontrastmittel erhalten hatten, in verschiedenen Gehirnteilen (N. dentatus, Globus pallidus) sogenannte Hyperintensitäten festgestellt. Damit entsteht das Problem, dass Symptome der MS von den toxischen Wirkungen der Gd-Kontrastmittel nicht unterschieden werden können. Gd kann die Wirkung von Ca^{++} im Gehirn beeinträchtigen, die für die Funktion der Mitochondrien der Nervenzellen und für die Neuroplastizität (Anpassungsmechanismen der Nervenzellen im Gehirn) von Bedeutung ist.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Ruhen der Zulassung für iv-Anwendungen linearer Gd-Kontrastmittel ab 1.3.2018 angeordnet, Ausnahme Gadopentetsäure zur Darstellung von Gelenken. Makrozyklische Gd-Kontrastmittel waren 2018 weiterhin erlaubt. Das BfArM fordert die Ärzte

auf, Gd-Kontrastmittel nur noch dann anzuwenden, wenn wichtige diagnostische Informationen bei der MRT ohne die Gd-KM nicht gewonnen werden können.

Diagnostik: Chelat-evozierter Exkretionstest (CEMET) nach Ärztegesellschaft für Klinische Metalltoxikologie (KMT), dabei werden Gemische aus Ca-EDTA und DMPS sowie Zn-DTPA und DMPS bei EDTA-Unverträglichkeit angewendet (Fischer und Carmine, 2019).

Therapie: Chelatbildner wie Ca-DTPA, Zn-DTPA, EDTA .

Bewährt haben sich die Gemische wie oben bei Diagnostik mit anschließenden insgesamt etwa 30 weiteren Metallausleitungen mit jeweils den einzelnen Chelatoren, darunter Ca-EDTA, Zn-DTPA, jeweils im Wechsel. Bei einem Fall traten schon nach der ersten Ausleitung mit Ca-EDTA/ DMPS deutliche Verbesserungen der Symptome auf, wobei im Urin 25,6 µg Gadolinium pro g Kreatinin gemessen wurden. Nach 32 weiteren Ausleitungen lag die Konzentration des Gadoliniums bei 0,44 g/g Krea. Die Verbesserung der Symptome mit teilweise vollständigem Verschwinden war anhaltend. Gleichzeitig wurde auch viel Blei ausgeleitet, mit 205,25 µg/g Krea. bei der ersten Ausleitung. Die Gd- und Pb-Werte waren im Primärurin vor der Ausleitung stets deutlich niedriger als im darauf folgenden Testurin. Dies beweist eine quantitativ erfolgreiche Ausleitung durch die Chelatoren. Mit der Kombination EDTA/DMPS werden deutlich höhere Ausleitungskonzentrationen erreicht als mit DTPA alleine. Die niedrigen Werte im Primärurin nach mehreren Wochen und die nach der Ausleitung erhöhten Werte von Gd weisen darauf hin, dass die Spontanausscheidung schon früh nach der MRT-Behandlung beendet ist, und dass dennoch viel Gd in den Geweben gespeichert bleibt, das erst mit Chelatoren freigesetzt werden kann. Selbst nach 10 Jahren ist ein relativ großer Teil des Gadoliniums nicht spontan ausgeschieden (Fischer und Carmine, 2019).

(Fischer TB, Carmine T (2019): Gadoliniumvergiftung durch Kontrastmittelgaben – Klinische Erfahrungen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 32 (3), 2019, 22-25)

(Jennrich, P.: Auswirkungen von Gadolinium auf den menschlichen Körper. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 31 (2), 2018, 37-39)

Gold: Metabolismus bei Bakterien

Das metallophile Bakterium *Cupriavidus metallidurans* kann komplexierte Goldionen aufnehmen und prozessieren. Dabei werden Au(III)-Komplexe zunächst zu Gold-Schwefel-Verbindungen (Au(I)-S-) umgesetzt, die dann über Methyl-Gold(I)-Zwischenverbindungen extra- und intrazellulär als Gold-Au(0)-Nanopartikel abgeschieden werden. Die dabei beteiligte Multi-Metallresistenz-Gencluster werden dabei spezifisch abhängig von der Au(III)-Konzentration und der Dauer der Exposition reguliert. (Naturwiss. Rundschau 63 (9), 2010, 480).

Kupfer

Gehört zu den essentiellen Spurenelementen, ist Bestandteil von Cu-abhängigen Metalloenzymen, darunter:

Cytochrom-C-Oxidase im Komplex IV der Atmungskette,

Superoxid-Dismutase: Entgiftung von Superoxid-Radikalen,

Coeruloplasmin: Akut-Phase-Protein, Eisen- und Kupfer-Haushalt,

Ferroxidase II: Oxidation von Fe⁺⁺ -> Fe³⁺, Eisenstoffwechsel,

Lysyloxidase: Bindegewebstoffwechsel, Vernetzung von Elastin- und Kollagenfibrillen,

Tyrosinase: Melanin-Biosynthese, Hautpigmentierung,

Dopamin-β-Hydroxylase: Synthese von Katecholaminen: Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin,

Monoaminoxidase (MAO-Tse-Tung): Abbau Katecholamine

Aminoxidase: Oxidation primärer Amine wie Histamin, Serotonin (Mitochondrien),

Uricase: Purinbasen-Abbau: Abbau von Harnsäure zu Allantoin,

Peptidylglycin-α-amidierende Monooxygenase: Aktivierung von neuroendokrinen Peptiden

Freie Cu-Ionen im Plasma, Norm: 0,05-0,15 µg/ml, Gesamtmenge im Körper 1,5 mg/kg Kg.

Täglicher Bedarf: 1-1,5 mg.

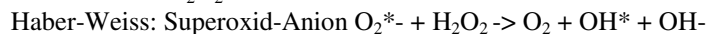
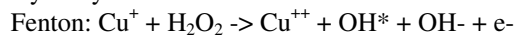
Belastung: Da Cu Bestandteil von Zahnamalgam ist, wird es aus den Legierungen herausgelöst und verursacht zusammen mit Hg toxische Wirkungen. Eine Akkumulation von Cu in Gingivazellen wurde in vitro nachgewiesen. An den Gewebsrändern zu Zahnwerkstoffe kommt es zu Entzündungsreaktionen mit erhöhter Proliferation von T- und B-Zellen und Freisetzung von IL-2, was sich als eine Art Parodontose äußert.

Aufnahme: Es gibt mehrere Transportproteine, die Cu durch Zellmembranen transportieren, so das Protein Ctr1 für Cu⁺, den zweiwertigen Metalltransporter-1 (DMT1), und den zweiwertigen Kationen-Transporter-1 (DCT1), beide für Cu⁺⁺, und Kupfer-transportierende P-Typ-ATPasen, die von den Genen WND und MNK produziert werden. Entsprechende Gendefekte verursachen die Erbkrankheiten Wilson- und Menke-Krankheit. Ctr1 befindet sich im Darm und hat die höchste Bindungsaffinität für einwertiges Kupfer (Cu⁺). Vor dem Transport durch Ctr1 wird Cu⁺⁺ zu Cu⁺ durch Vitamin C und eine Plasmamembran-Reduktase reduziert (Valko et al., 2005, S. 1173).

Fe²⁺ und Cu²⁺ konkurrieren um die Bindungsstelle am DMT1 (divalenter Metall-Transporter), ein Kupfer-Überschuss verdrängt Fe²⁺ und fördert Eisenmangel-Anämie. Bei erhöhten Kupfer-Konzentrationen z.B. durch Korrosion von Zahnmitteln wird Kupfer vermehrt über den Kupfertransporter-1 (CTR1) in jede Art von Zellen aufgenommen, der CTR-1 dann als Rückkopplung abgebaut. Dadurch gelangt Cu auch in den Blutstrom. Als systemische Folgewirkung tritt das **Wilson-Syndrom** auf: In der Leber finden lytische und nekrotische Prozesse statt, ferner treten Verhaltensstörungen, Dysarthrien (Gelenksbeschwerden), Kardiomyopathien, vermehrte Glukose im Urin (renale Glukosurie), Nierensteine, Blutungsneigungen, hämolytische Krisen auf. Bei M. Wilson-Patienten sind Cu-Ionen im Blut auf 0,5 mg/ml erhöht.

Tox. Wirkungen: Eine Cu-Belastung und –Anreicherung steht epidemiologisch in Zusammenhang mit Alzheimer-, Parkinson- und Prionen-Krankheit (mehrere Studien).

Freie überschüssige Kupferionen fördern oxidativen Stress, indem sie aus Sauerstoff Singulett-Sauerstoff und Superoxid-Anionen herstellen. In der Fenton- und Haber-Weiss-Reaktion bildet Kupfer als Katalysator Hydroxyl-Radikale:



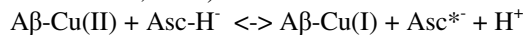
Die Radikale lösen Strangbrüche an der DNA, Veränderungen der DNA-Basen und damit Mutationen sowie die Lipidperoxidation an Membranen aus, was u.a. zur Schädigung und Zerstörung der Mitochondrien führt. Durch Oxidation des LDL wird das Risiko für Arteriosklerose und Infarkte erhöht.

Damit freies Kupfer in der Zelle keine toxischen Wirkungen auslösen kann, binden **Kupfer-Chaperone** und **Metallothionein** das freie Kupfer in Chelat-Komplexen. Diese stellen dann das Kupfer für wichtige Enzyme wie z.B. die SOD (Superoxid-Dismutase) zur Verfügung, die eine wichtige Funktion bei der Entgiftung des oxidativen Stresses spielt (Valko et al., 2005).

Die Rolle von **Ascorbinsäure (Vitamin C)** als Antioxidans und Radikalfänger zur Therapie von neurodegenerativen Krankheiten ist je nach den gegebenen Bedingungen nicht eindeutig positiv zu werten.

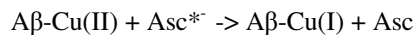
Das Cu⁺⁺-Ion wird in Gegenwart von reduzierenden Verbindungen wie Vitamin C und reduziertem Glutathion zu Cu⁺ reduziert. Cu⁺ bildet mit H₂O₂ in der Fenton-Reaktion das hoch reaktionsfähige Hydroxyl-Radikal (*OH) (s.u.): Cu(I) + H₂O₂ → Cu(II) + *OH + OH⁻. Diese Fenton-Reaktion ist direkt an DNA-Schäden beteiligt. Voraussetzung ist dabei, dass freies Cu⁺/Cu⁺⁺ nicht durch Metall-bindende Proteine wie Metallothioneine komplexartig gebunden ist (Valko et al., 2005).

Kupfer und **Demenzkrankheiten:** Toxische Kupfer-Verbindungen von **Beta-Amyloid** (Aβ-Cu(II)) oxidieren das Ascorbat-Anion (Asc-H⁻) zum Ascorbat-Radikal-Anion (Asc*⁻), wobei das Cu(II) zu Cu(I) reduziert wird (Jomova et al., 2010):

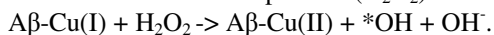


Das Ascorbinsäure-Radikal kann wiederum andere Radikale erzeugen, solange nicht weitere Antioxidantien wie reduziertes Glutathion oder Vitamin E zugegen sind.

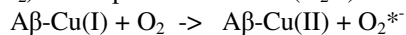
Das Ascorbinsäure-Radikal reduziert das (an Beta-Amyloid gebundene) Cu(II) zu Cu(I):



Die Verbindung von Beta-Amyloid mit Cu(I) (Aβ-Cu(I)) produziert bei oxidativem Stress in der Fenton-Reaktion mit Wasserstoffperoxid (H₂O₂) das hoch reaktionsfähige Hydroxyl-Radikal (*OH):



Außerdem entsteht aus der Verbindung von Beta-Amyloid mit Cu(I) (Aβ-Cu(I)) in Gegenwart von Sauerstoff (O₂) das Superoxid-Radikal (O₂*⁻):



Daraus folgt, dass **Vitamin C** (Ascorbinsäure) in Gegenwart der Verbindung aus Kupfer-(I) und Beta-Amyloid die Bildung hoch reaktionsfähiger Radikale und damit deren schädliche Folgereaktionen wie die Lipid-Peroxidation verstärken kann, solange keine weiteren antioxidativen Stoffe wie Vitamin E oder reduziertes Glutathion vorhanden sind (Jomova et al., 2010; s. unten).

Auch **Vitamin E** (α-Tocopherol) kann Cu⁺⁺ zu Cu⁺ reduzieren, wobei ein Tocopheryl-Radikal entsteht, das mehrfach ungesättigte Fettsäuren oxidieren kann, die anschließend auch Hydroxylradikale (*OH) produzieren können (zit. nach Valko et al., 2005).

Im Gehirn von **Alzheimer-Kranken** wurden erhöhte Gehalte der Metalle Cu, Fe, Al, Hg nachgewiesen. Diese fördern alle die Bildung freier Radikale und die Lipid-Peroxidation und greifen die mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Gehirn an. Folglich werden erhöhte Konzentrationen von 4-Hydroxynonenal und Malondialdehyd in der Ventrikel-Flüssigkeit sowie eine vermehrte DNA- und Protein-Oxidation festgestellt. Der Energiestoffwechsel der Mitochondrien ist vermindert. Ebenso werden vermehrt AGEs (Advanced Glycation Endproducts), Carbonylverbindungen, Peroxynitrit, Hämoxigenase I und Superoxid-Dismutase (SOD) in der Umgebung neurofibrillärer Bündel („Tangles“) im Gehirn gefunden. (Valko et al., 2005).

Arteriosklerose und Kupfer: Kupfer fördert indirekt die LDL-Oxidation durch Hydroxylradikale (*OH), was wiederum die Umwandlung von Makrophagen zu Schaumzellen in den Arterienplaques verstärkt. Vitamin C

kann dies hemmen. Da auch HDL durch Cu (genauer: durch OH-Radikale) leicht oxidiert wird, fällt dessen Schutzfunktion gegen Arteriosklerose aus. Da Cu^{++} durch Vitamin E (α -Tocopherol) zu Cu^+ reduziert wird und dabei eine Radikalform von α -Tocopherol entsteht, die wiederum die Lipid-Peroxidation auslöst, wird auch HDL durch Cu^{++} in Gegenwart von Vit. E leicht oxidiert (zit. in Valko et al., 2005).

Im Körper gibt es **Schutzmechanismen** gegen Cu: **Metallothionein (MT)**, Glutathion und Metallo-Chaperone binden und transportieren Cu mit Hilfe ihrer SH-Gruppen zu Proteinen. MT wird als Stressantwort durch ROS und übermäßige Metalle induziert. Außerdem transportieren die ATP-asen ATP7A und ATP7B (Wilson-ATPase) das Cu zu den Metallproteinen, die dann das Cu aus den Zellen transportieren.

Trotz dieser Kenntnisse verzichten die Hersteller von Zahnlegierungen nicht auf den Zusatz von Kupfer (s. Tabelle 2 in Drews et al., 2014).

Lit.: Drews A., Von Baehr V, Höhne L., Müller WD (2014): Kupfer(Cu)-Freisetzung aus Dentalliegierungen und ihre möglichen gesundheitlichen Auswirkungen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 27 (3), 2014, 208-213.

Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M (2010): Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. Mol. Cell Biochem. 345, 91-104 (Ordner: Schwermetalle)

Valko M, Morria H, Cronin MTD (2005): Metals, Toxicity and Oxidative Stress. Curr. Med. Chem. 12, 1161-1208) (Beide im Ordner Schwermetalle).

Mangan: wichtiger Cofaktor für viele Enzymreaktionen.

Verwendung, Vorkommen: Benzinzusatz als Methyl-cyclopentadienyl-Mn-tricarbonyl, ersetzt frühere Blei-Additive.

Symptome: Parkinsonismus, Tox. Enzephalopathie nach akuter oder chronischer Exposition,

akute Vergiftung: akustische und visuelle Halluzinationen, akute Psychose, Gefühls- und

Verhaltensschwankungen, Euphorie, Gedächtnisstörungen, Reizbarkeit,

motorische Symptome: Tremor, erhöhter Muskeltonus, abnormale Gangart, folgen 1 bis 2 Jahre nach der Psychose, zuletzt Lähmung der Gesichtsmuskeln, steife Körperhaltung.

Bei Kindern Entwicklungsverzögerung.

Mechanismus: Aufnahme und Konzentration in Mitochondrien, passiert die Blut-Hirn-schranke, besonders in den subthalamischen Kernen, Globus pallidus, Putamen, Caudater Nucleus, Kleinhirn, Pons, Thalamus, Substantia nigra. Mn verstärkt die Oxidation von körpereigenen Stoffen wie Katecholamine, Fettsäuren, was zu vermehrter Bildung toxischer freier Radikale führt. Diese schädigen die Integrität der Nervenmembranen. Diagnose: Urin, Therapie: Ca-EDTA, Dialyse.

Nickel: fördert Allergien und Autoimmunreaktionen, stört Magnesium-abhängige Enzymfunktionen.

(Von Baehr, V. (2015): Labormarker zur Statusbestimmung und zum Monitoring immunmodulierender Therapiemaßnahmen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 28 (1), 2015, 10-14)

Palladium

Die **Palladium-Basislegierung** wurde Ende der 80-er Jahre durch die Richtlinien des Bundesausschusses der Zahnärzte und Krankenkassen vom 1.4.1986 als „ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche kassenärztliche Versorgung“ als Zahnersatz empfohlen. 102 Legierungen auf Palladiumbasis sind im Handel. Ein Gutachten des Bundesgesundheitsamtes (BGA) von 1988 bestätigte einem geschädigten Patienten, dass aus einer bestimmten Palladium-Kupfer-Legierung auch das als korrosionsfest geltende Palladium in Lösung gehen und sich „sehr schnell irgendwo in metallischer Form niederschlagen kann“. Eine Empfehlung des BGA vom Februar 1993 weist darauf hin, dass Palladium-Kupfer-Legierungen „möglichst nicht mehr verwendet werden“ sollen (Spiegel 7, 1993).

Dennoch werden zahnärztliche Gußlegierungen weiterhin als „Grundstoffe in der zahnärztlichen Therapie“ und somit **nicht als Medikamente“ eingestuft**, die ein umfangreiches Zulassungsverfahren einschließlich toxikologischer Prüfung absolvieren müssten. Nur der fertige Zahnersatz gilt nach dem Arzneimittelgesetz als Arzneimittel. Nach den geplanten EU-Vorschriften sollen die Legierungen zukünftig dann doch als Medikamente gelten. Damit ist erwiesen, dass der Bundesausschuss der Zahnärzte und Krankenkassen Legierungen vorschrieb, die noch nicht ausreichend geprüft waren.

Symptome der chronischen Palladium-Vergiftung: (Nachgewiesen an verschiedenen Einzelkasuistiken)

Schmerzen am ganzen Körper, Übelkeit, Durchfall, Magen-Darm-Beschwerden, Gelenkschmerzen (rheumatische Symptome), Ekzeme, Schlaflosigkeit, Depressionen, Kopfschmerzen, Nervosität, Herzrhythmusstörungen, Gesichtslähmung, Schlapheit und Erschöpfung, Muskeldystrophie, Knochendegeneration im Kieferbereich.

Krankheitsbild und Pathomechanismen:

Palladium-Allergie, nachweisbar mit Epicutantest. 90% der Palladium-Allergiker bekommen nach einer Latenzzeit eine Autoimmunkrankheit, und zwar meist **im Gehirn**, seltener **in den Nieren**, der Leber und/oder am **Herz**. Bei Tierversuchen wurde entdeckt, dass inhalierte Palladiumdämpfe sich irreversibel im Gehirn einlagern.

Palladium reagiert mit der DNS und wirkt demnach mutagen. In langfristigen Fütterungsversuchen mit Mäusen zeigte sich eine krebserregende Eigenschaft. Palladium hemmt durch Bindung an SH-Gruppen ähnlich wie andere Schwermetalle zahlreiche Enzyme, insbesondere die für den Abbau von chemischen Fremdstoffen (Arzneimitteln, Giftstoffe) wichtigen mischfunktionellen Oxigenasen sowie die Atmungsaktivität der Mitochondrien. Palladiumhydroxid (Pd (OH)₂) wirkt bereits „in extrem niedriger Konzentration“ hämolytisch, d.h. zerstörend für die Roten Blutkörperchen.

Diagnostik und Nachweise:

Kaugummistest, Speicheltest, EDTA- oder Heparin-Blut, Autoimmuntests,

DMPS-Test: 24-Std.-Urin nach Einnahme von 300mg DMPS (Dimercaptopropan-sulfonsäure Na-Salz als Chelatbildner) sammeln und auf Schwermetalle wie Hg, Pd, Pb bestimmen lassen, die insbesondere aus der Niere mobilisiert werden.

Beispiel: Bei einem Patienten wurde 1 Jahr nach Einsatz von Palladiumkronen 16 µg/l Palladium im Blut nachgewiesen. Nur 1 Woche nach Entfernung der Kronen sank die Belastung auf 13 µg/l, weitere 9 Wochen später auf 1 µg/l. (Dauderer, Handbuch der Umweltgifte - 42. Erg.-Lieferung 8/99, Bd. III-3)

Grenzwerte:

Probenmaterial	Grenzwerte
Serum 2 ml	<0,2 µg/l
EDTA-Blut 2 ml	<0,4 µg/l
Harn 10 ml	<0,2 µg/l
Stuhl 1 g	<10 µg/kg
Hausstaub 0,5 g	<800 µg/kg
Boden 1g	10 µg/kg
Zähne	<250 µg/kg
Speichel 10 ml	<0,2 µg/kg
Haar 0,5 g	<0,02 µg/kg
IgE-Antikörper, Serum, 1ml	RAST-Test

Mehr als die Hälfte der Palladium-Geschädigten hatte in den Knochen Palladium von mindestens 500 µg/kg Körpergewicht, so der Bremer Labormediziner H.D. Köster (zit. nach Dauderer, 1999, s.o.).

Therapie: Alle Zahnmetalle unter Dreifach-Schutz entfernen (Sauerstoff, Kofferdamm, lokal Na-Thiosulfat als Antidot). Empfohlen wird das Ausfräsen der Kieferknochen (?). DMPS (Na-Dimercaptopropan-Sulfonsäure) schnüffeln, Palladium im 3. Stuhl messen.

Platin: Ist als Edelmetall zunächst wenig giftig, aber seine Verbindungen sind erheblich toxisch.

H₂PtCl₆ ist ein potentes Allergen, es verursacht Atemwegsbeschwerden (Platinose), Bindehautentzündung und Nesselsucht (Urticaria). Möglicherweise tragen Platin-Emissionen aus Auto-Katalysatoren zu diesen Beschwerden bei.

Cisplatin, Diaminodichlorid-platin, (NH₃)₂PtCl₂, hemmt Zellteilungen (Cytostatikum), ist bis heute als Basis-Therapeutikum „Platinol“ für Krebs von Bristol-Myers-Squibb und Heraeus (Hanau) auf dem Markt. (Bachmann HG, Offermanns H: Die Platinstadt Hanau. Naturwiss. Rundschau 67 (4), 2014, 165-177)

Thallium:

Verursacht periphere Neuropathie und Enzephalopathie.

Symptome: akute Vergiftung: 2-tägige symptomfreie Latenzzeit, relativ unspezifische Symptome: Gastrointestinaltrakt: allgemeines Unwohlsein, Schmerzen am Enddarm, Durchfall,

Nervensystem: Polyneuropathie,

in den ersten 14 Tagen: psychische Störungen, Halluzinationen, Paranoia, kognitive Schwäche, Sprachstörungen (Alopecia) nach 2 bis 3 Wochen, Sensibilitätsstörungen erst in den unteren, dann in den oberen Extremitäten,

Später: Sehstörungen, Enzephalopathie, Blutdruck-Anstieg,

„Mees-Linien“ (Querstreifen) an Finger- und Fußnägeln 3 bis 4 Wochen nach Exposition, starker, aber reversibler Haarausfall der Kopfhaare und der lateralen Augenbrauen,

Spätphase: Nierenfunktionsstörung (wenig Harn (Oligurie), Albuminurie, verringerte Kreatin-Clearance, erhöhter Harnstoff im Serum), basophile Tüpfelung der Erythrozyten,

Abklingen der klinischen Symptome nach Wochen, aber Lähmungen peripherer Nerven und irreversible Gedächtnisstörungen und des Orientierungssinns können bestehen bleiben.

Thalliumsulfat zeigt toxische Symptome erst 3 Tage nach der Einnahme.

Diagnostik: Urin, Blut

Therapie: Darm- und Magenausspülung ist sinnvoll, da Th nur langsam, bis zu 24 Std. aufgenommen wird.

Kalium-Hexacyanoferrat III (K₃Fe(CN)₆), Aktivkohle, NaCl

(John Emsley: Molecules of Murder. Criminal Molecules and Classic Cases. The Royal Society of Chemistry Publishing, Cambridge, 2008, No. XXIV, in: Naturwiss. Rundschau 65 (7), 2012, 378)

Blaurock-Busch, Eleonore: Labornachweis umweltbedingter Metallbelastungen. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 27 (1), 2014, 22-29).

Titan wird in der Zahnmedizin und in der Orthopädie häufig als Grundmaterial für Implantate und Prothesen verwendet, weil es bislang als toxikologisch unbedenklich galt. Titan bildet an seiner Oberfläche nämlich eine chemisch sehr stabile Oxidschicht, die einen Austritt von Titan-Ionen in den Körper weitgehend verhindert. Schon seit längerer Zeit sind dennoch **Entzündungsreaktionen auf Titan** bekannt. Es gibt Hinweise auf eine **Titanunverträglichkeit**, und Umweltmediziner haben mittlerweile bei zahlreichen Patienten eine entzündliche Intoleranz gegenüber Titanoxiden beobachtet. Sie äußert sich häufig als lokale entzündliche und schmerzhaftes Dauerreaktion in unmittelbarer Umgebung des eingesetzten Titan-Implantate. Dabei können lokalisierte oder generalisierte Ekzeme, Urtikaria-Schübe, persistierende entzündliche Schwellungen, sterile Knochenentzündungen (Osteomyelitis) oder aseptische Implantatlockerungen auftreten. Etwa 15% der Bevölkerung hat eine verstärkte unspezifische Entzündungsantwort auf Titanoxid-Partikel.

Fehlerhafte Hüftgelenkprothesen: Am Loretto-Krankenhaus in Freiburg müssen mehr als 200 Patienten wegen der defekten Hüftgelenkprothesen erneut operiert werden. Etwa 1/3 der 2004 bis 2008 implantierten Gelenke müssen ersetzt werden. Ursache sei das Material der Prothesen. Nach den Ergebnissen von zwei Untersuchungen lösen sich Metallspäne (Titan) vom Gelenk. Seit Januar 2008 seien erste Entzündungen bei Patienten durch den Metallabrieb aufgetreten. Die Ärzte vermuten, dass die Prothesenköpfe nicht richtig rund geschliffen seien. Die Untersuchungen zeigten ferner, dass der Metallabrieb auch bei korrekter Verarbeitung der Verbindung zwischen den Knochen und der Prothese auftreten, die Ärzte treffen daher nicht die Schuld, wie der Hersteller behauptete. Möglicherweise muss die Firma nach Klagen der Patienten Entschädigungszahlungen leisten (dpa, 2.3.10, WT; Ordner Medizin/Chirurgie).

Bis vor wenigen Jahren wurde ein allergischer Mechanismus gegen Titan oder Titanoxid vermutet. Allerdings liefert der LTT oder der Epikutan-Test bislang keine verwertbare Ergebnisse. Es gibt zwar auch Fälle mit einer Typ IV-Allergie gegen Titan, mit selten positiven Ergebnissen beim LTT. Die positiven LTT-Testergebnisse können auf Verunreinigungen der im Test verwendeten Titan-Präparate mit Kobalt, Nickel, Chrom oder durch Reste der verwendeten Zemente, die Acrylate und Antibiotika enthalten, beruhen.

Häufiger ist eine **unspezifische überschießende entzündliche Reaktivität der Immunzellen** (Gewebsmakrophagen, Monozyten) nach Kontakt mit Titanpartikeln festzustellen, besonders bei orthopädischen Implantaten, bei denen größere Oberflächen vorliegen und häufiger Scherkräfte und Reibungen besonders an Gelenkprothesen auftreten. Der dadurch entstehende Abrieb besteht aus Titanoxid-Partikeln, die von Makrophagen gefressen werden. Sogenannte Entzündungs-High-Responder reagieren verstärkt auf Titanoxid-Partikel mit einer primären lokalen Entzündung. Bekannt ist die Titan-Unverträglichkeit bei Zahn-Implantaten aus reinem Titan, während eine Titan-Aluminium-Vanadium-Legierung ($TiAl_6V_4$) eine hohe Abrieb-Stabilität besitzen und daher weniger stark reagieren. (IMD-Berlin, 2018).

Titanoxid bewirkt durch einen photokatalytischen Effekt unter dem Einfluss von UV-Strahlung die Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (Hydroxylradikale, Wasserstoffperoxid) aus Wasser (Mayer et al., 1999). Offenbar unterscheidet sich der allergische Pathomechanismus des Titans deutlich von dem anderer Metalle wie Nickel, Palladium oder Gold. Die Reaktion wird somit nicht durch Titan-spezifische Lymphozyten ausgelöst. Bei Korrosionsprozessen von Titan-Implantaten wird Titan nach seiner Freisetzung aus Implantat-Materialien oxidiert und als unlösliche Oxid-Partikel mit einem Durchmesser zwischen 1 bis 10 μm von Entzündungszellen, hauptsächlich Makrophagen, aufgenommen. Dabei kommt es offenbar bei einigen Patienten zu überschießenden Entzündungsreaktionen. Die Titan-Partikel enthaltenden Makrophagen sind Monate nach der Implantation von Titanprothesen in den regionalen Lymphknoten sowie in der Lunge (!) nachweisbar. Einige Jahre nach der Titan-Implantation sind Titan-Konzentrationen im Blutserum von 8 bis 37 ng/g nachweisbar (Norm: 3 ng/ml). Es handelt sich also um ein durch die Titan- bzw. Titanoxid-Partikel ausgelöstes Entzündungsgeschehen, das in der Umgebung von Implantaten abläuft. Dabei sind das ungeladene Titan bzw. Titanoxid, und nicht die Titanionen Auslöser der Reaktion. Die Opsonierung der Titanpartikel mit Serumproteinen, möglicherweise bestimmten Komplement-Proteinen, steigert die Freisetzung von Entzündungsstoffen aus den Makrophagen deutlich. Die Makrophagen von Implantatträgern zeigen eine höhere Aktivierbarkeit als die von Kontrollpersonen. Die Titan-Partikel binden zunächst an Scavenger-Rezeptoren der Gewebemakrophagen, bevor sie in die Zellen aufgenommen werden. Eine Opsonierung durch Serumfaktoren oder Akut-Phase-Proteine ist dabei nicht notwendig. Die oxidierten Titanionen lösen offenbar bereits bei der Bindung an die Rezeptoren und spätestens nach der Aufnahme in die Zellen die Bildung von **TNF- α** und **IL-1** aus. Diese so genannten „Alarm-Zytokine“ sprechen im Unterschied zu den T-Zell-Zytokinen IL-2 und $\text{IFN-}\gamma$ für eine Makrophagen-assoziierte Entzündungsreaktion und gegen eine T-Zell-vermittelte Allergie. Sowohl das phänotypische Krankheitsbild als

auch das Muster der im Titan-Stimulationstest nachgewiesenen Zytokine unterscheiden sich deutlich von denen bei klassischen Metall-Allergien. TNF- α und Il-1 lösen im weiteren Verlauf über Komplement-Rezeptoren und die Aktivierung von Protein-Kinasen die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF κ B aus. Dieser aktiviert in den Makrophagen neben TNF- α und Il-1 die Bildung weiterer Entzündungsfaktoren wie Il-6, Prostaglandin E2, Matrix-Metalloproteinasen und lysosomale Enzyme. Dabei haben kleine Titanoxid-Partikel von 0,1 bis 1 μ m Größe eine größere Wirkung als größere Partikel. Ferner aktivieren TNF- α und Il-1 die Osteoklasten, die das Knochengewebe in der Umgebung der Titan-Implantate auflösen und somit eine Lockerung der Implantate verursachen. TNF- α und Il-1 haben außerdem systemische Effekte: Sie aktivieren im gesamten Immunsystem weitere Immunzellen wie Neutrophile und T-Lymphozyten, erhöhen in der Leber die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme des Entgiftungssystems sowie die Synthese der Akut-Phase-Proteine CRP und C3, erhöhen im Endothel der Blutgefäße die Zahl der Adhäsionsmoleküle für die Immunzellen, erhöhen in der Hypophyse (Hirnanhangdrüse) die Ausschüttung des Stresshormons ACTH sowie in der Nebennierenrinde die Bildung von Cortisol. Im Gehirn lösen IL6 und Prostaglandin E2 Müdigkeitsgefühl (Fatigue) und Anorexie (Essstörung mit Abmagerung) aus.

Das Ausmaß der Immunreaktionen auf Titanpartikel ist genetisch bedingt, dh. von bestimmten **Polymorphismen** für Gene der beteiligten Zytokine abhängig. Etwa 15 bis 20% der Bevölkerung reagieren ungewöhnlich stark mit einer Entzündung (Entzündungs-High-Responder). Im wesentlichen sind Polymorphismen für die Gene für TNF- α und Il-1 betroffen. So zeigen Patienten mit einem Il-1-Polymorphismus eine signifikant höhere Rate des Verlustes von Titan-Zahnimplantaten. Ein Polymorphismus liegt in der Promotor-Region des IL1 α -Gens, ein zweiter im IL1 β -Gen. Beide führen zu einer verstärkten Synthese der Zytokine IL1 α und IL1 β . Ein weiterer Polymorphismus auf der Promotor-Region für das TNF- α -Gen bewirkt eine verstärkte Synthese von TNF- α . Die Ergebnisse beruhen u.a. auf einer Studie der Charité Berlin 2006. Dort haben Mediziner auch einen **TNF- α -Stimulationstest** entwickelt, mit dem eine erhöhte Titan-induzierte TNF- α -Synthese bei Patienten mit Titan-Überempfindlichkeit festgestellt werden konnte.

Der MELISA ist ein Titan-Stimulationstest, eine LTT-Variante zum Nachweis einer aktivierenden Titan-Wirkung, wobei nicht eine Titan-Allergie, sondern eine unspezifische Aktivierung von Gewebemakrophagen und T-Zellen durch Titanoxid-Partikel nachgewiesen wird (IMD Berlin, 2018).

(Dörner et al., Nature Clinical Practice 2, Jan. 2006, zit. in UMG 19 (1), 2006, 68).

(Bartram, F., in Umwelt, Medizin, Gesellschaft 20/4, 2007, 322; UMG 20/4, 2007, 331;

Von Baehr, V., 2009: Immunologische Grundlagen der Implantatunverträglichkeit unter besonderer

Berücksichtigung des Titans. Umwelt-Medizin-Gesellschaft 22/1, 18-24).

(IMD-Berlin (2018): Broschüre FAQ – häufige Fragen, Berlin, 2018, S. 42, 48).

Diagnostik:

Die klinische Labordiagnostik muss sowohl die klassische Titanunverträglichkeit, die durch direkte Aktivierung von Makrophagen und Monozyten durch Titan- bzw. Titanoxid-Partikel ausgelöst wird, als auch die immunologische Typ-IV-Sensibilisierung von T-Lymphozyten durch die im Titan-Implantat vorhandenen Verunreinigungen wie Nickel, Vanadium oder Aluminium erfassen oder ausschließen.

1. Titan-Stimulationstest: Damit wird die Zytokinantwort der Makrophagen nach direktem Kontakt mit Titanoxid-Partikeln gemessen. Prinzip: Bei diesem Vollblut-Stimulationstest werden die im Blut befindlichen Monozyten/ Makrophagen 2 Stunden lang mit einer standardisierten Suspension von Titanpartikeln (Größe etwa 1 bis 15 μ m) behandelt. Dabei werden die Zellen zur Synthese und Abgabe der Entzündungszytokine TNF- α und Il-1 aktiviert. Diese Zytokine werden nach Zentrifugation im Überstand gemessen. Eine im Vergleich zu Blut von gesunden Kontrollpersonen erhöhte Freisetzung von TNF- α und Il-1 weist auf eine gesteigerte entzündliche Aktivierung der Makrophagen durch Titanpartikel hin, die durch metallischen Abrieb an der Oberfläche implantierter Titanmaterialien in den Körper gelangt sind

2. Lymphozyten-Transformationstest (LTT) auf Sensibilisierungen durch die im Titan-Implantat oder die in Titan-Prothesen enthaltenen Metalle: Hier werden standardisierte Präparate der in Frage kommenden Metalle (Nickel, Vanadium, Aluminium) sowie eine Probe des acrylathaltigen Zahnzements mit den aus dem Patientenblut isolierten Lymphozyten vermischt und bebrütet. Wenn eine spezifische Typ-IV-Sensibilisierung der Lymphozyten gegen diese Metalle vorliegt, kommt es zur Zellteilung, deren Ausmaß mit Hilfe des Einbaus von radioaktiv markiertem Thymidin in die DNA der sich teilenden Zellen gemessen werden kann.

3. Bestimmung einer genetisch bedingten Veranlagung (Disposition) zur Titan-Unverträglichkeit:

Bestimmt werden die Polymorphismen für die Gene für TNF- α , Il-1 und IL1RA (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist) (genauer: die Mutationen in den Promotoren der Gene von TNF- α , Il-1 und IL1RA werden erfasst.) Liegen in diesen Genen Mutationen vor, kommt es zu einer verstärkten Synthese von TNF- α , Il-1 und IL1RA und damit zu einer erhöhten Entzündungsantwort auf die Titanpartikel. Für diese Tests genügt eine Speichelprobe, aus der die DNA isoliert und durch ein spezielles biochemisches Verfahren (PCR, Polymerase-Kettenreaktion) vermehrt und anschließend mittels so genannter DNA-Sonden analysiert wird.

(Schütt, Doebis (2009): Diagnostik der Titanunverträglichkeit. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 22/1, 13-17).

Auswertung: Wenn der Titan-Stimulationstest und der Polymorphismen-Test positive Ergebnisse zeigen, ist zunächst lediglich eine Prädisposition, also eine besondere Anfälligkeit für entzündliche Reaktionen auf Titan-Implantate nachgewiesen. Eine Kontraindikation gegen Titan-Implantate oder gar eine sofortige Entfernung von vorhandenen Implantaten ist damit allein noch nicht gegeben bzw. erforderlich. Dazu muss der behandelnde Arzt das gesamte klinische Bild der entzündlichen Reaktion in der Umgebung des Implantats beachten und auswerten sowie den weiteren Verlauf der Entzündungsparameter im Blut verfolgen. Erst bei eindeutigen und/ oder schweren Abwehrreaktionen sind entsprechende therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Bei positivem prophylaktischem Titan-Stimulationstest sollten alternative Materialien für die einzusetzende Prothese erwogen werden.

(Schütt, Doebis (2009): Diagnostik der Titanunverträglichkeit. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 22/1, 13-17).

Mayer, W., V. Baehrm V., Frank, I., Bieger, W.: Titan – Garant für Biokompatibilität oder potentielles Allergen? Z. f. Umweltmed. 7 (4), 1999, 224-230; Ordner: Schwermetalle, Zahnmetalle).

Periimplantitis an Titan-Implantaten

Gewebsentzündungen um Titanimplantate herum werden zunehmend beobachtet. Diese kann bis zum Verlust der Implantate durch Osteolyse (Abbau der umgebenden Knochensubstanz) führen. Faktoren, die das Risiko für die Periimplantitis erhöhen, sind die Knochenqualität, die Art des Implantatsystems, eine Fehlpositionierung, Fehlbelastung des Implantats, die Eigenschaften des Immunsystems, negative Lebensgewohnheiten wie Ernährung und Rauchen, und vor allem die Ausbildung von Biofilmen in der Implantatumgebung durch mangelnde Mundhygiene. Auch die Korrosion und ein Partikelabrieb durch mechanische Reibung beim Einfügen des Implantats spielen eine Rolle. Die Partikel lösen die Ausschüttung von Zytokinen wie TNF- α , IL-1 α , und IL-6 durch Monozyten und Makrophagen als Teil des angeborenen Immunsystems aus, wobei T-Lymphozyten keine Rolle spielen. Diese Zytokine sind am Pathomechanismus des Knochenabbaus im Bereich der Implantate beteiligt. Polymorphismen der Gene für die genannten Zytokine und den IL-1-Rezeptor-Antagonisten erhöhen das Risiko für die Periimplantitis. Dann liegt eine Veranlagung für übermäßige Entzündungsreaktionen vor. Die lokale Entzündung kann sich bis zur chronisch-aggressiven Parodontitis weiterentwickeln. Dabei ist auch das Mikrobiom in der Umgebung des Implantats verändert, das zusätzliche Entzündungsreize verursacht.

Labordiagnostik: Mit dem Titanoxidpartikel-Stimulationstest kann mit Vollblut im Zellüberstand TNF- α und IL-1 α gemessen werden, als Maß für die unspezifische Entzündungsreaktion. Der LTT ist zum Nachweis einer Titanunverträglichkeit nicht geeignet, da keine spezifische Immunreaktion vorliegt.

Ferner ist die aktivierte Matrix-Metalloproteinase-8 (aMMP-8) als Früherkennungsmarker für eine Parodontitis und Periimplantitis geeignet. Erhöhte Werte zeigen einen Kollagenabbau im Gewebe an. Die aMMP-8-Werte sind bei Titanimplantaten oft höher als bei Zirkonoxid-Implantaten. Daher empfiehlt die Autorin Zirkonoxid als Ersatzmaterial für Implantate (das ist aber teurer) (Jacobi-Gresser, E.: Titanunverträglichkeit – Update 2018. Umwelt, Medizin, Gesellschaft 31 (2), 2018, 26-30).

Zinn

Vorkommen: Elektronik-Industrie, Kunststoff-Verarbeitung, Chemielabors, u.a.

Toxisch relevant sind **organische Zinnverbindungen** wie **Trimethylzinn, Triethylzinn,**

verursachen schwere Enzephalopathie, Gehirnödem, „limbisches Kleinhirn-Syndrom“,

Symptome: Kopfschmerzen, Apathie, Gedächtnisverlust, Halluzinationen, Verwirrung, Krämpfe, Koma, abnormale Augenbewegungen, Augenzittern (Nystagmus), Störung der Bewegungskoordination (Ataxie), starkes Durstgefühl, Verhaltensstörungen wie sexuelle Aggressivität, anfallartiges Essen.

Diagnostik: Urin (Absorptions-Spektroskopie), Urinspiegel zeigen Maximum erst 4 bis 10 Tage nach Exposition.

Therapie: Plasmapherese, Penicillamin

Tributylzinn(TBT): Verwendung Antifouling-Mittel für Schiffsanstriche, der Einsatz von TBT ist seit 2008 verboten, dennoch weiterhin im Bodensediment vorhanden, Anreicherung in der Nahrungskette der Meerestiere, Wirkungen: bei Schnecken wie die Neptunschnecke, eine Meeresschnecke, die in der Nordsee und im nördlichen Atlantik vorkommt, hormonartige Wirkung („Imposex“): bei weiblichen Schnecken Ausbildung männlicher Geschlechtsorgane, dadurch Unfruchtbarkeit. Ferner neurotoxische Wirkungen, s.o.

(Naturwiss. Rundschau 71 (2), 2018, 96-97).