

R. Wegner

Ordinariat für Arbeitsmedizin der Universität und Zentralinstitut für Arbeitsmedizin der Freien und Hansestadt Hamburg

Vergiftungen durch Schwermetalle und Arsen

Zum Thema

Schwermetallvergiftungen gehören heute zu den eher selten auftretenden Intoxikationen. Gerade deshalb sollten die Wirkungen dieser Stoffgruppe auf den Menschen und die Symptome möglicher Erkrankungen wieder ins Gedächtnis gerufen werden, auch unter dem Aspekt der in der Umweltmedizin kontrovers diskutierten Folgen geringer Metallbelastungen. Neben Blei, Arsen und Nickel zählen auch Kadmium, Chrom, Kobalt, Eisen, Kupfer, Mangan, Quecksilber, Vanadium, Zink und Zinn zu den Schwermetallen, die eine unterschiedliche gesundheitliche Relevanz aufweisen. Andere Metalle wie Aluminium, Beryllium und Thallium werden hier aus toxikologischen Gründen erwähnt, auf radioaktive Metalle, die in der Nuklearindustrie eine Rolle spielen, wird nicht näher eingegangen.

Schlüsselwörter

Schwermetallvergiftungen · Toxikologie · Arbeitsmedizin · Umweltmedizin

In Deutschland werden den Unfallversicherungsträgern jährlich ca. 400 Schwermetallintoxikationen einschließlich Arsenvergiftungen gemeldet, von denen etwa 10% mit Folgeschäden als Berufskrankheiten anerkannt werden. Am häufigsten ist der Verdacht auf eine Bleiintoxikation mit 100–150 Fällen im Jahr. Da die Bleiintoxikation heute in der Regel folgenlos ausheilt, ist die Anzahl notwendiger Entschädigungen wegen bleibender Folgen mit etwa 5 Fällen pro Jahr klein. Folgen beruflicher Arsen- und Nickelbelastungen werden dagegen, bezogen auf die Meldungen, etwa 6-mal so häufig als entschädigungspflichtige Berufskrankheiten anerkannt. Dies ist durch die kanzerogene Wirkung dieser Substanzen bedingt.

Zur Therapie der Metallvergiftungen potenziell geeignete Medikamente sind in Tabelle 1 aufgeführt. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig sein. Die Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen der in der Tabelle verzeichneten Antidote sind gesondert zu beachten (Ausschwemmung essenzieller Spurenelemente, allergische Reaktionen, Schwangerschaft, Asthma bronchiale etc.).

Blei

Blei ist ein weiches, bei 327°C schmelzendes, technologisch vielseitig eingesetztes Schwermetall. Noch Anfang der 1990er Jahre wurde die Hälfte des produzierten Bleis für Akkumulatoren und Batterien verwendet. Weiterhin wird es

in der Farbstoff- (Bleiweiß) und Chemikalienherstellung, für Legierungen, Kabelummantelungen, Rohre, Gewichte, zum Rostschutz (Bleimennige) sowie, organisch gebunden, als Kraftstoffzusatz eingesetzt. Durch die steigende Verwendung bleifreier Kraftstoffe ist die Bleibelastung der Bevölkerung seit mehr als 20 Jahren rückläufig, auch sind Bleiaufnahmen durch Trinkwasser aus verbleiten Rohren selten geworden. Trinken saurer Säfte aus Karaffen mit Bleiglasur kann aber zu ganz erheblichen Bleiaufnahmen mit schweren Intoxikationssymptomen führen. Besonders Kleinkinder sind gefährdet. Deren intestinale Resorptionsrate übersteigt die des Erwachsenen um etwa das 5fache [13].

Pathomechanismus

Blei wird über die Lungen (Absorptionsquote ca. 40%) und den Gastrointestinaltrakt (Absorptionsquote 5–10%) aufgenommen. Etwa 95% des resorbierten Gesamtbleis werden im Blut an die Erythrozytenmembran [9] und den roten Blutfarbstoff gebunden. Blei reagiert mit Sulphydrilgruppen verschiedener Enzymsysteme und greift so in unterschiedliche Stoffwechselbereiche ein. Klinisch und diagnostisch bedeutend ist die Wirkung auf die Blutbildung. Infolge

© Springer-Verlag 2002

Dr. Ralf Wegner
Zentralinstitut für Arbeitsmedizin,
Adolph-Schönfelder-Straße 5, 22305 Hamburg

Hier steht eine Anzeige
Pohl-Boskamp



Springer

Hier steht eine Anzeige
Springer



Springer

Tabelle 1

Zur Behandlung von Metallvergiftungen u. a. geeignete Therapeutika. (Nach Herstellerangaben, Literatur)

Therapeutikum	Al	As	Be	Cd	Co	Cr	Cu	Fe	Hg	Mn	Ni	Pb	Sn	Tl	Va	Zn
Calcium-EDTA: Calcium Vitis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(x)	-	-	-	-
Calciumtrinitriumpentetat (DTPA): Ditridentat-Heyl®	-	-	-	-	-	-	-	(x)	-	(x)	-	(x)	-	-	-	x
Deferoxamin: Desferal®	(x)	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-
2,3-Dimercapto-1-propanthionsäure (DMPS): Dimaval®, DMPS-Heyl®, Mercuval®	-	(x)	(x)	-	(x)	x	-	-	x	-	-	x	-	-	-	-
Eisen(III)-hexacyanoferrat(II): Antidotum Thallii Heyl®	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-
D-Penicillamin: Metalcaptase®	-	-	-	-	x	-	x	-	-	-	x	(x)	-	-	-	x

von Hämolyse und partieller Blockierung der Hämoglobinbildung (Hemmung der δ -Aminolävulinäuredehydratase, dadurch Blockierung der Verbindung von 2 Molekülen δ -Aminolävulinäure, ALA, zum Porphobilinogen) entwickelt sich eine häufig hypochrome, aber auch normo- (Abb. 1) oder, selten, auch leicht hyperchrome (Abb. 2) Anämie. Die endogen unverändert gebildete ALA wird mit dem Harn vermehrt ausgeschieden.

Die Ablagerung von Blei erfolgt im Knochen, etwa 90% der Gesamtkörperlast liegt beim Erwachsenen im Knochengewebe vor. Die Elimination erfolgt zu 75–80% über den Harn. Die Halbwertszeit beträgt im Blut und in den weichen Geweben etwa 20 Tage, im kortikalen Knochen 10–20 Jahre. Durch langsamen Abbau aus dem Knochengewebe können bei ehemals bleiexponierten Personen mäßig erhöhte Bleispiegel im Blut noch lange nachweisbar sein (Abb. 1). Ein erhöhter Bleiumsatz ist zudem bei Stoffwechselsteigerung, z. B. durch Reizklima an der Nordsee [2] diskutiert worden, bei Herz- und Nierenerkrankungen wurden erhöhte Blutbleispiegel beobachtet [16].

Wirkungen beim Menschen

Dem klassischen Krankheitsbild mit Abdominalkoliken, chronischer Verstopfung und Anämie gehen häufig uncharakteristische Symptome (Schlappheit, rheumatoide Beschwerden, Kopfschmerzen etc.) voraus. Neuromuskuläre Schäden mit Parese des N. radialis oder eine Encephalopathia saturnina

wurden früher im Rahmen sehr schwerer Bleiintoxikationen beobachtet. Von einzelnen Autoren wird ein geringer Anstieg des arteriellen Blutdrucks diskutiert. In hohen Dosen wirkt Blei reproduktionstoxisch. Bei Kleinkindern wurden schon nach mäßigen, aber langzeitigen Bleiexpositionen ($>100 \mu\text{g/l}$ Blut) Verzögerungen der Hirnentwicklung beschrieben. Metaanalytisch konnten bei Erwachsenen Einschränkungen von Leistungsparametern (verhaltenstoxikologische Testsysteme) bei Bleiwerten im Blut $>400 \mu\text{g/l}$ (derzeitiger biologischer Arbeitsstofftoleranzwert, BAT) gesichert werden. Früher beschriebene Nierenschäden gehören heute nicht mehr zu den klassischen Folgen einer Bleiintoxikation, sind im Einzelfall aber auch nicht auszuschließen.

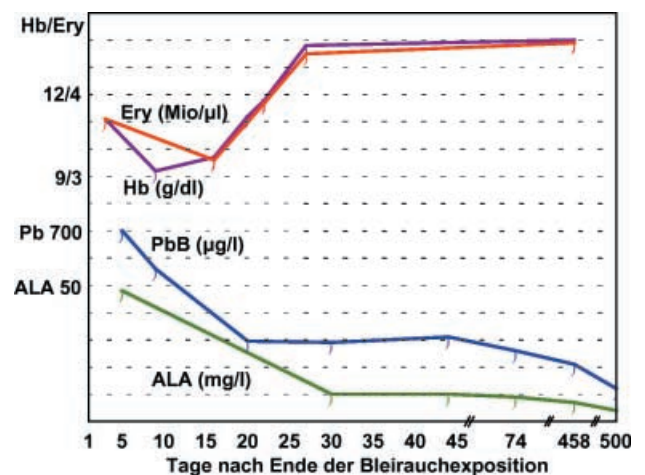
Schrotschussverletzungen können mit einer toxischen Bleibelastung verbunden sein, Lötten mit bleihaltigen Löt-

mitteln führt dagegen im Allgemeinen nicht zu Bleiwerten im Blut, die im toxischen Bereich liegen [22]. So genanntes „Bleigießen“ zum Jahreswechsel ist in der Regel nicht mit einer gesundheitlichen Gefährdung verbunden. Einige Bleiverbindungen sind beim Menschen krebserzeugend, jedoch auf Grund ihres Arsen- oder Chromatanteils (Bleiarсенat, Bleichromat). Organische Bleiverbindungen (Bleitetraethyl-, -methyl) wirken neurotoxisch (Cave: perkutane Resorption).

Spezielle Diagnostik

Zur Diagnostik gehört die Bestimmung des Bleispiegels im Blut (PbB) und der ALA im Harn. Die obere Normgrenze für Blei im Blut beträgt bei beruflich nicht bleiexponierten Personen $100 \mu\text{g/l}$ [7]. Darüber liegende Werte lassen eine zusätzliche, evtl. auch länger zurücklie-

Abb. 1 ► Verlauf labor-technischer Parameter bei einem 22-jährigen Flammstrahler mit akuter Bleiintoxikation. (Nach [24])



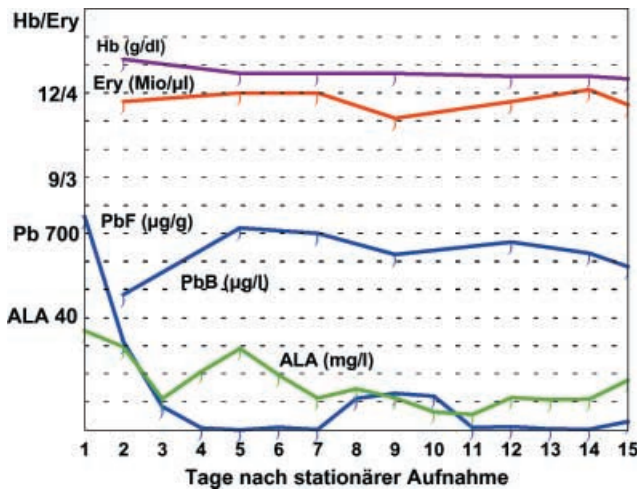


Abb. 2 ◀ Verlauf labor-technischer Parameter bei einem 53-jährigen Mann mit enteraler Bleiintoxikation. (Nach [18])

gende berufliche Bleiexposition annehmen. Bei Kindern sollte der Bleispiegel im Blut stets unter 100 µg/l liegen, bei gebärfähigen Frauen <300 µg/l. Intoxikationssymptome sind bei gesunden Erwachsenen erst bei Werten >700 µg/l zu erwarten, in Einzelfällen und bei Anämie auch schon bei Werten <700 µg/l (Abb. 2). Eine ALA-Ausscheidung von mehr als 15 mg/l weist bereits auf eine Intoxikation hin. Enteral bedingte, z. B. in selbstschädigender Absicht beigebrachte Bleiintoxikationen (Abb. 2) können durch Stuhluntersuchungen (PbF) gesichert werden (Bleigehalt pro g Feuchtgewicht >ca. 5–10 µg). An die Möglichkeit einer akzidentellen Bleiinkorporation (Bleiazetat statt Zucker, rote Bleimennige an Stelle von Paprikapulver etc.) ist zu denken.

Der in Lehrbüchern immer noch erwähnte Bleisaum stand mit mangelnder Zahnhygiene und der Bildung von Bleisulfiden in Zusammenhang und wird heute in der Regel (selbst bei schweren Vergiftungen) nicht gesehen. Eine basophile Tüpfelung der Erythrozyten kommt bei der Bleivergiftung gelegentlich vor, ist aber nicht pathognomonisch. Eine nur diagnostisch begründete Bleiausschwemmung mit Chelatbildnern (z. B. D-Penicillamin) ist wegen möglicher Nebenwirkungen (u. a. Kadmiumretention) nicht mehr zu empfehlen [21]. Die BAT-Werte für organische Bleiverbindungen liegen zwischen 25 und 50 µg/l Harn.

Therapie

Die Therapie der akuten Bleiintoxikation erfolgt symptomatisch, häufig

schwinden die Beschwerden nach 1–2 Wochen auch ohne spezifische Behandlung. Bei hohen Bleiwerten und ausgeprägten Intoxikationssymptomen kann 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS) eingesetzt werden, die Therapie gilt als nebenwirkungsärmer als mit Ca-EDTA (i.v.) oder D-Penicillamin (oral). Obsolet sind länger andauernde Behandlungen mit Chelatbildnern bei Blutbleispiegeln, die nicht mehr im toxischen Bereich liegen.

Kadmium

Kadmium ist ein weiches Schwermetall, das industriell überwiegend für Legierungen, zum Galvanisieren und für den Korrosionsschutz eingesetzt wird. Daneben dient es zur Herstellung von Farbpigmenten, wird für Bildröhren und Batterien genutzt und eignet sich als Stabilisator von Kunststoffen. Arbeitsplatzexpositionen bestehen zudem bei der Verhüttung kadmiumhaltiger Zinkerze und

beim Hartlöten. Kadmium und die meisten seiner Salze sind sehr toxisch, insbesondere wenn sie als Staub, Rauch oder Dampf auftreten.

Pathomechanismus

Von nicht beruflich exponierten Personen wird Kadmium über die Nahrung (pflanzliche Lebensmittel, Innereien, Wildpilze u. a.), vor allem aber mit dem Zigarettenrauch (Abb. 3) aufgenommen. Mit der Nahrung zugeführtes Kadmium wird zu etwa 5% im Darm resorbiert, bei Eisenmangel bis zu 15%. Bei inhalativer Aufnahme werden 30–60% resorbiert.

Im Blut wird Kadmium an Proteine gebunden und induziert in der Leber die Synthese von Metallothionein. Daran gebunden wird es in den Blutkreislauf abgegeben und in den Nierentubuli abgelagert. Kadmium im Blut hat eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 100 Tagen, das im Gewebe von 10–30 Jahren. Neben der kurzen Haupteliminationsphase im Blut wird auch eine 2. Phase von etwa 10 Jahren beschrieben. Mit dem Alter nimmt der Körperbestand an Kadmium kontinuierlich zu.

Wirkungen beim Menschen

Akute inhalative Vergiftungen durch Kadmiumdämpfe oder -rauche sind selten. Sie führen zu Reizerscheinungen an den oberen und unteren Atemwegen sowie nach kurzer Latenzzeit (bis zu 3 Tage) zum Lungenödem, die orale Aufnahme zu Gastroenteritis. Bei chronischer Einwirkung steht die Nephrotoxizität im Vordergrund [15]. Die Nierenfunktionsstörung ist durch eine vermehrte Ausscheidung von niedermole-

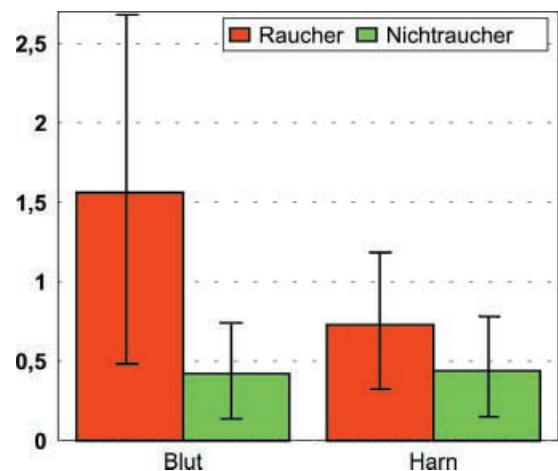


Abb. 3 ▶ Kadmiumgehalt (µg/l) in Blut und Harn bei beruflich nicht kadmiumbelasteten Rauchern (n=29) und Nichtrauchern (n=71), Mittelwerte und Standardabweichungen. (Nach [20])

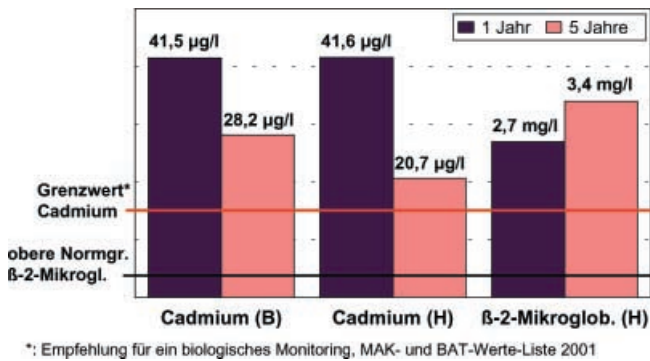


Abb. 4 ◀ Laborparameter bei einer 66-jährigen Frau mit Nephropathie, Lungenemphysem und Osteomalazie 1 und 5 Jahre nach einer 25-jährigen Kadmiumexposition als Hartlötlerin. B: Blut, H: Harn. (Nach [23])

kularen Proteinen (β_2 -Mikroglobulin) gekennzeichnet. Über Lungenfunktionsveränderungen und Atemwegserkrankungen durch chronische Kadmiumbelastungen wurde berichtet, aber mit unterschiedlichem Ergebnis. In der älteren Literatur finden sich Hinweise für ein überhäufiges Auftreten eines Lungenemphysems, andere Autoren ermittelten nur geringgradige (obstruktive) Lungenfunktionsstörungen nach mäßiger, aber langzeitiger beruflicher Kadmiumexposition. Eine Atrophie der Nasenschleimhaut und Anosmie kommen vor.

Ein Zusammenhang zwischen Kadmiumbelastung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, u. a. arteriellem Bluthochdruck, ist nach wie vor strittig. Über massive Osteoporosen wurde bei stark kadmiumbelasteten Personen in Japan („Itai-Itai-Krankheit“) berichtet [4, 8], einzelne Kasuistiken liegen aber auch aus Deutschland vor [23]. Aufgrund tierexperimenteller Befunde wird eine kanzerogene Wirkung (Lungen, Prostata) von Kadmium angenommen. Auf Gruppenbasis ergaben sich bei ubiquitären Kadmiumbelastungen einzelne Hinweise für Veränderungen von Lungenfunktionsparametern und auf zytologischer Ebene [20].

Spezielle Diagnostik

Erforderlich sind Kadmiumbestimmungen in Blut und Harn sowie die Eiweißanalyse im Harn (β_2 -Mikroglobulin). In Folge einer Intoxikation sind auch noch Jahre nach Sistieren der maßgeblichen Exposition erhöhte Kadmiumwerte, v. a. im Harn, zu erwarten (Abb. 4). Die oberen Normgrenzen für die Allgemeinbevölkerung (einschließlich Rauchern) liegen bei 3,0 (Blut) bzw. 1,5 (Harn) $\mu\text{g/l}$ [7], die der β_2 -Mikroglobulinausscheidung bei 0,3 mg/l [26]. Der Grenzwert, ab dem

bei gesunden Erwachsenen mit Symptomen einer Intoxikation, in erster Linie einer Proteinurie, zu rechnen ist, beträgt 15 $\mu\text{g/l}$ für Blut und Harn. Nichtraucher weisen in der Regel $<1 \mu\text{g}$ Kadmium in Blut und Harn auf.

Therapie

Die Therapie der akuten Kadmiumintoxikation (Lungenödem) erfolgt symptomatisch. Eine uneingeschränkt geeignete spezifische Therapie der chronischen Kadmiumvergiftung ist nicht bekannt. Die Gabe von Komplexbildnern wie D-Penicillamin ist wegen Kadmiumretention in den Nieren kontraindiziert.

Quecksilber

Quecksilber ist ein silberglänzendes, bei Zimmertemperatur flüssiges Metall. In geschlossenen Räumen können die Luftkonzentrationen ein Vielfaches gesundheitlicher Grenzwerte erreichen. Die Verwendung von Quecksilber und seinen Verbindungen wurde in den letzten Jahren stark eingeschränkt. Von Bedeutung war und ist, v. a. im außereuropäischen Ausland, der Einsatz bei der Herstellung von Spiegeln, in Messinstrumenten, Batterien sowie in Saatbeizmitteln (organische Quecksilberverbindungen). Unter den Nahrungsmitteln sind Fische stärker quecksilberbelastet (Methyl-Hg, Abb. 5), auch Pilze können einen erhöhten Quecksilbergehalt aufweisen.

Amalgamfüllungen führen in der Regel nicht zu einem erhöhten Quecksilbergehalt im Blut (Abb. 6), die Harnausscheidung korreliert dagegen leicht mit der Anzahl der Amalgamfüllungen. Im Vergleich zur Quecksilberaufnahme über die Nahrung ist die Bedeutung der Amalgamfüllungen für die Quecksilberbelastung beim Menschen eher gering [14].

Pathomechanismus

Quecksilber wird nach Aufnahme zum 2-wertigen Hg-Ion oxidiert und wirkt, gebunden an SH-Gruppen, als Zellgift durch Blockade mehrerer Enzymsysteme. Es akkumuliert in den Nieren und im Gehirn. Die biologische Halbwertszeit liegt bei etwa 60 Tagen, im Gehirn beträgt sie mehrere Jahre. Die Ausscheidung erfolgt über den Harn (anorganische Verbindungen) und über die Faeces (organische Verbindungen).

Wirkungen beim Menschen

In den 1950er Jahren wurden in Japan nach Fischkonsum zum Teil tödliche Erkrankungen des Zentralnervensystems beobachtet (Minimata-Syndrom), langjährige Krankheitsverläufe sind beschrieben [6]. Ursache dieses Syndroms war die industrielle Einleitung von Quecksilberverbindungen in die Minimata-Bucht, was zu einer starken Anreicherung von Methylquecksilber im Speisefisch geführt hat. Die Quecksilberbelastung der in unseren Breiten gehandelten Fische reicht zur Entstehung einer solchen Erkrankung nicht annähernd aus.

Metallisches Quecksilber und nahezu alle Quecksilberverbindungen sind – je nach ihrer Löslichkeit in unterschiedlichem Ausmaß – giftig. Akute Vergiftungen treten aber eher selten, vorwiegend nach oraler Aufnahme von Quecksilberverbindungen auf. Beobachtet werden Verätzungen der Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes mit Erbrechen, Koliken und Diarrhöen sowie Nierenfunktionsstörungen bis hin zum Nierenversagen. Bei einer chronischen Quecksilbervergiftung stehen die Wirkungen auf das Zentralnervensystem im Vordergrund: Stimmungslabilität, Erethismus (ängstliche Befangenheit, gesteigerte Erregbarkeit u. a.), Muskelzucken (Tremor), Seh-, Hör- und Sprachstörungen. Auch periphere Sensibilitätsstörungen können auftreten. Weiterhin werden Nierenschäden im Sinne einer Nephrose beobachtet.

Die orale Aufnahme von metallischem Quecksilber ist weniger gefährlich, so wurden nach Verschlucken größerer Mengen an metallischem Quecksilber keine Intoxikationszeichen beobachtet (204 g, [12]). Ausschließen lassen sich Vergiftungen in Einzelfällen aber auch nicht, etwa bei Resorption über die

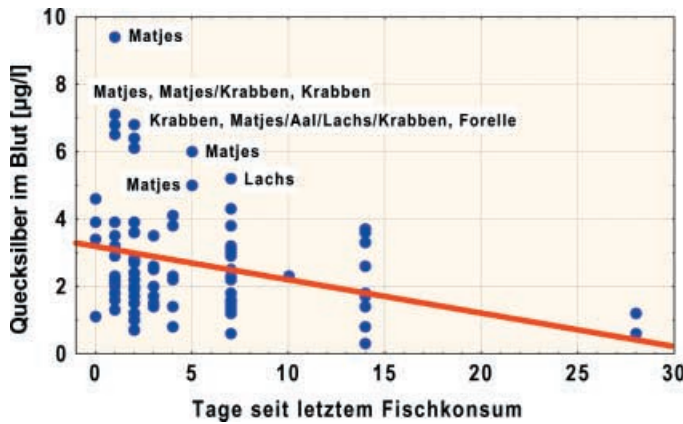


Abb. 5 ◀ **Abhängigkeit des Quecksilbergehalts im Blut von der Zeitdauer (und der Art) seit dem letzten Fischkonsum (n=97, $y=3,19-0,10x$, $r=-0,321$, $p<0,001$; nach [20])**

Darmwand. Für Kleinkinder wird eine erhöhte Empfindlichkeit auf Quecksilber beschrieben. Belege für eine kanzerogene Wirkung durch Quecksilber bestehen bisher nicht.

Diagnostik

Im Vordergrund steht die Bestimmung des Quecksilbergehalts im Blut (Gesamtquecksilber) und im Harn (anorganisches Quecksilber). Die obere Normgrenze für beruflich nicht quecksilberexponierte Personen liegt bei 6,5 bzw. 3,0 µg/l (95er Perzentil, Blut/Harn). Dieser Wert kann aber allein durch Fischkonsum überschritten werden (Abb. 5). Bei beruflich über nicht länger als 8 h arbeitstäglich quecksilberexponierten Personen betragen die Grenzwerte 25 µg/l im Blut bzw. 100 µg/l im Harn (BAT-Werte). Erst ab Überschreiten dieser Konzentrationen ist bei sonst gesunden Erwachsenen mit einer gesundheitlichen Schädigung zu rechnen.

Therapie

Geeignet ist der Komplexbildner 2,3-Dimercapto-1-propansulfonsäure (DMPS). Bei Einschränkung der Nierenfunktion kann eine Hämodialyse erforderlich werden.

Arsen

Arsen zählt zu den Halbmetallen. In der Natur findet es sich v. a. als Begleiter sulfidischer Erze. Die wichtigste anorganische Arsenverbindung ist das Arsenoxid, elementares Arsen kommt in freier Natur kaum vor. Organische Arsenverbindungen finden sich aufgrund biologischer Methylierung auch im

menschlichen Organismus, insbesondere als Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure.

Arsen hat als Legierungsbestandteil industrielle Bedeutung, etwa zur Erhöhung der Korrosionsfestigkeit von Messing. Weiterhin kommt Arsen in der Glasindustrie, bei der Reinigung von Elektrolytlösungen und neuerdings in der Halbleitertechnik zur Anwendung. Arsenate wurden als Holzschutzmittel eingesetzt, im Weinbau bei der Reblausbekämpfung sowie als Herbizide. Haupt-

quelle der oralen Arsenbelastung ist der Konsum von Fisch und Meeresfrüchten, insbesondere von Matjes (Abb. 7). Diese enthalten Arsen vor allem in Form von Arsenobetain und Arsenocholin, aber auch anorganisches Arsen [5].

Pathomechanismus

Anorganische Arsenverbindungen werden nach inhalativer oder peroraler Aufnahme gut resorbiert und im Blut an die Erythrozyten gebunden. Arsen wird aus dem Blut schnell eliminiert, die Halbwertszeit der 1. Phase beträgt weniger als 1 h, nach 24 h sind nur noch <0,1% der ursprünglich vorhandenen Menge im Blut nachweisbar [13]. Die Deponierung erfolgt vorwiegend in Leber und Nieren, Muskulatur, Knochen sowie in der Haut und in den Haaren. In seiner 3-wertigen Form bindet Arsen an Sulfhydrylgruppen und beeinflusst Enzymsysteme u. a. der intrazellulären Atmung, des Glutathionmetabolismus und DNA-Reparaturmechanismen. Aufgenommenes anorganisches Arsen wird im Körper methyliert und vor allem als Dimethylarsinsäure ausgeschieden.

Abb. 6 ▶ **Abhängigkeit des Quecksilbergehalts im Blut von der Anzahl der Amalgamfüllungen (n=100, $y=2,79-0,04x$, $r=-0,106$, $p>0,05$; nach [20])**

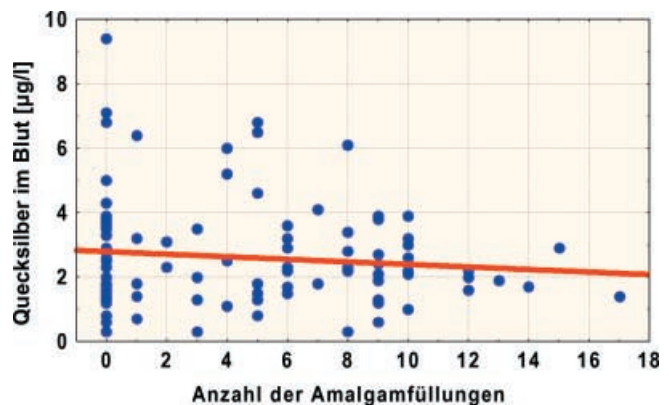
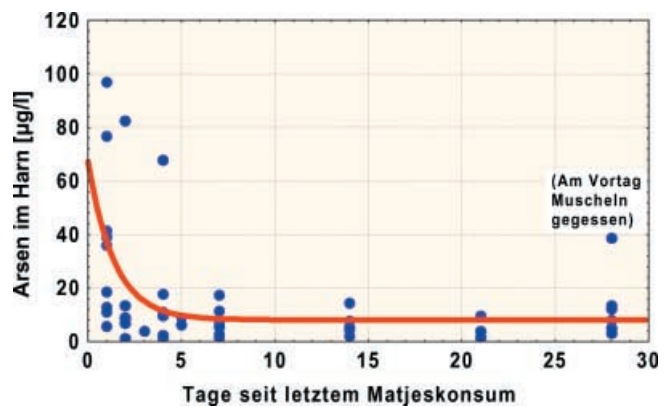


Abb. 7 ▶ **Abhängigkeit der Arsenausscheidung im Harn von der Zeitdauer seit dem letzten Matjeskonsum (n=57, $y=8,12+e^{(4,078+(-0,711) \times x)}$, $p<0,001$; nach [20])**



Wirkungen beim Menschen

Die akute Arsenvergiftung setzt mit Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und abdominellen Schmerzen ein, blutige Durchfälle und Muskelkrämpfe, schlaganfallähnliche Symptome und Bewusstseinsbeeinträchtigung treten hinzu. Der Tod erfolgt im Kreislaufversagen. Die inhalative Arsenwasserstoffintoxikation ist durch eine rasch einsetzende, ausgeprägte hämolytische Wirkung gekennzeichnet.

Bei der chronischen Toxizität steht die reizende Wirkung auf Haut, Atemwege und Augenbindehäute im Vordergrund. Arsen bzw. Arsenverbindungen führen zu Haut- und Schleimhautgeschwüren, Nasenseptumperforationen treten auf. Beobachtet werden Hyperkeratosen an Handflächen und Fußsohlen, sog. Arsenwarzen und verstärkte Hautpigmentierungen (Arsenmelanosen), auch Depigmentierungen von Hautarealen und Haarausfall. Gewebnekrosen (Gangrän), auch als Folge peripherer Gefäßveränderungen durch arsenhaltiges Trinkwasser [3], sind beschrieben worden.

Die chronische Arsenintoxikation kann periphere symmetrische sensible und motorische Nervenfunktionsstörungen (toxische Polyneuropathie) verursachen, Hirnnervenbeteiligung und psychische Veränderungen kommen vor. Schädigungen des Herzmuskels oder anderer innerer Organe wie der Leber und der Nieren wurden beobachtet. Häufig finden sich laborchemisch Hinweise auf die hämatotoxische, speziell hämolytische Wirkung des Arsens wie Anämie, Leukopenie und Hyperbilirubinämie. Gesundheitsschäden durch mit Fischgenuss aufgenommenes Arsen (obetain) sind bisher nicht beobachtet worden. Wegen des hohen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorbeugenden Gehalts mehrfach ungesättigter Fettsäuren im Fisch kann vom Fischverzehr auch nicht abgeraten werden.

Arsen gehört zu den Stoffen, die nach gesicherten Erkenntnissen human-karzinogen sind. Beobachtet werden besonders Krebserkrankungen der Atemwege, aber auch solche der Haut. Der arsenbedingte Hautkrebs ist vielgestaltig, er tritt zumeist Jahrzehnte, von Ausnahmen bei hoher Belastung abgesehen, mindestens 10–15 Jahre nach Expositionsbeginn vor allem im Bereich hyper-

keratotischer Hautveränderungen auf. Berichtet wird auch über multiples Auftreten von Basalzellkarzinomen und M. Bowen. Maligne Entartungen in anderen Organen durch Arsen, etwa des Magen-Darm-Traktes, werden diskutiert.

Spezifische Diagnostik

Für die Arsenbestimmung im Harn liegt die Normgrenze bei 20 µg/l, der arbeitsmedizinische Grenzwert (EKA, Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe) bei 130 µg/l. Bis zu 12–48 h nach Fischgenuss, insbesondere von Matjes, kann die Arsenausscheidung in Einzelfällen diesen Grenzwert überschreiten.

Therapie

Die Therapie der akuten, häufig in suicidalen Absicht erfolgten Arsenintoxikation kann mit 2,3-Dimercapto-1-propan-sulfonsäure (DMPS) erfolgen. Zumeist wird eine Hämodialyse unumgänglich sein. Arsenintoxikationen mit Arsenausscheidungen im Harn von 360 mg/l (0,36 g/l) wurden so überlebt.

Chrom und Nickel

Chrom findet u. a. als Legierungsbestandteil von Stahl, in der Galvanik, als Katalysator in der chemischen Industrie, als Bestandteil von Farbstoffen und Pigmenten sowie als Gerbstoff Verwendung. Nickel dient u. a. zur Herstellung von Spezialstählen, von elektrischen Widerständen in der Elektrotechnik und zur galvanischen Veredelung von Metalloberflächen. Es findet sich in Modeschmuck, Küchengeräten, als Farbstoff für Farbglas und Keramik sowie in Batterien.

Pathomechanismus

Von toxikologischer Bedeutung ist vor allem die 6-wertige Oxidationsstufe des Chroms. Im Körper wird Cr(VI) zu Cr(III) reduziert, so dass im Urin vorrangig Cr(III) vorliegt. Die biologische Halbwertszeit von Chrom liegt im Bereich mehrerer Wochen.

Die Hauptaufnahmewege von Nickel und seinen anorganischen Verbindungen stellen das bronchopulmonale und das gastrointestinale System dar,

wobei an nickelexponierten Arbeitsplätzen der inhalativen Aufnahme von der Menge und der toxikologischen Wirkung her eine wesentlich größere Bedeutung zukommt. Die biologische Halbwertszeit ist von der Löslichkeit der Nickelverbindung abhängig und beträgt z. B. für Nickeloxid 30–40 Tage. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin.

Wirkung beim Menschen

Die toxischen Wirkungen des Chroms betreffen vor allem die 6-wertigen Verbindungen: sie reizen Haut und Schleimhäute (Ekzeme, Geschwüre, Perforation der Nasenscheidewand [25]; bei chronischer Einwirkung finden sich Erkrankungen der Atemwege: „Chromasthma“). Außerdem gehören Chromverbindungen, Cr(III) und Cr(VI), zu den häufigsten Kontaktantigenen. Zinkchromat ist als kanzerogen für den Menschen eingestuft, verursacht werden insbesondere Bronchialkarzinome. Andere Chrom(VI)-Verbindungen haben sich bisher lediglich im Tierversuch als kanzerogen erwiesen.

Nickel besitzt bei Hautkontakt ein hohes Sensibilisierungspotenzial, so dass Nickelallergien in der Bevölkerung sehr häufig sind. Es handelt sich um eine Kontaktallergie, deren Ursache meist im privaten Bereich liegt als Folge von Hautkontakt mit z. B. Modeschmuck, Knöpfen, Armbanduhrn oder Geldmünzen. Durch orale Aufnahme löslicher Nickelverbindungen können Kontaktdermatitiden nickelsensibilisierter Personen aggravieren.

Akute Intoxikationen durch Nickel und seine Verbindungen sind praktisch ausschließlich durch Nickeltetra-carbonyl aufgetreten [10], im Vordergrund standen schwere Schäden der Atemwege mit Lungenödem. Nach langjähriger inhalativer Exposition am Arbeitsplatz mit Nickel und Nickelverbindungen sind Karzinome vor allem der Nasen- und Nasennebenhöhlen sowie des Bronchialtraktes beobachtet worden.

Diagnostik

Bei beruflicher Chrom- und Nickelbelastung sind Harnuntersuchungen zu empfehlen. Bei Werten <20 bzw. 45 µg/l (EKA-Wert) ist mit einem nennenswert erhöhten Krebsrisiko nach derzeitigem

Kenntnisstand nicht zu rechnen. Die Normgrenzen für die Allgemeinbevölkerung liegen bei 0,5 bzw. 4,0 µg/l [7]. Die Allergiediagnostik erfolgt mittels Epikutantest.

Therapie

Die Behandlung erfolgt symptombezogen. DMPS kann bei der Chrom(VI)vergiftung eingesetzt werden, bei Nickelintoxikation ist auch D-Penicillamin wirksam.

Andere Metalle

Aluminium

Aluminiumstäube (-dämpfe, -rauche) führen in den tieferen Atemwegen zu irreversiblen Gewebsveränderungen mit interstitieller diffuser Lungenfibrose (Aluminose), häufig kombiniert mit obstruktiver Ventilationsstörung und Lungenblähung. Über Anämie und Osteopathie wird bei aluminiumbelasteten Personen mit (davon unabhängiger) Nephropathie berichtet. Aluminium kann auch neurotoxisch wirken („Dialysezephalopathie“), beschrieben wurde u. a. eine Enzephalopathie nach Knochenrekonstruktion mit einem aluminiumhaltigen Knochenzement [11].

Beryllium

Dieses graue, harte Leichtmetall wird in der Nuklear- und Raumfahrtindustrie und (früher) auch zur Härtung von Zahnersatz (Exposition von Zahntechnikern) verwendet. Beim Schneiden von Beryllen (Smaragd, Aquamarin) wird Beryllium in Konzentrationen frei, die bei Edelsteinschleifern zu messbaren Berylliumausscheidungen führen [19].

Die akute Berylliumexposition führt zu Reizwirkungen auf Haut, Schleim- und Augenbindehäuten. Rhinitis, Tracheobronchitis und beim Einatmen von Berylliumoxid (sofort oder mit Latenz) Lungenödem werden beobachtet. Die chronische Exposition kann zu einer allergisch bedingten granulomatösen Lungenerkrankung (Berylliose) führen. Diese ist in der Regel nur mittels des Beryllium-Lymphozyten-Transformations-tests (verstärkte Proliferation) von einer Sarkoidose zu unterscheiden. Beryllium steht im Verdacht, beim Menschen Bronchialkarzinome auszulösen.

Kobalt

Erhöhte Staubbelastung kann zur obstruktiven Atemwegserkrankung (Asthma) und zu interstitiellen Lungenveränderungen führen (Hartmetallfibrose, auch bei Exposition gegenüber Stäuben von u. a. Molybdän, Tantal, Titan, Vanadium, Wolfram noch Jahrzehnte nach Expositionsende). Weiterhin induziert Kobalt ein der exogen allergischen Alveolitis entsprechendes Krankheitsbild. Eine humankanzerogene Wirkung wird diskutiert [17].

Kupfer

Stark übersäuertes Trinkwasser kann aus Kupferleitungen vermehrt Kupfer freisetzen. In Einzelfällen soll ein erhöhter Kupfergehalt im Trinkwasser zu frühkindlichen Leberzirrhosen geführt haben. Neben einer erhöhten Kupferaufnahme wird ursächlich auch ein genetischer Defekt diskutiert.

Mangan

Dieses stahlgraue Metall wird als Legierung, beim Schweißen und auch in der Farbenindustrie verwendet. Bei akuter erhöhter Exposition können bronchopneumonische Veränderungen (Manganpneumonie) mit einer Latenzzeit von bis zu 48 h auftreten. Nach zumeist langjähriger, mindestens einjähriger chronischer Belastung wurden extrapyramidale Symptome beobachtet (Parkinsonismus).

Thallium

Thalliumverbindungen sind farb-, geruch- und geschmacklos. Akut treten Reizerscheinungen an den oberen Atemwegen auf. Bedeutender ist ein sich mit Latenz entwickelndes toxisches und klinisch komplexes Krankheitsbild mit u. a. polyneuritischen Veränderungen, Haarverlust und schweren zentralnervösen Funktionsstörungen. Die Behandlung ist schwierig, als Mittel der Wahl gilt Eisen(III)-hexacyanoferrat(II), Berliner Blau.

Vanadium

Dieses grauweiße, korrosionsbeständige Metall findet u. a. für Spezialstähle Verwendung. Häufig erfolgt die Exposition

in Form seiner Oxide wie Vanadiumpentoxid, etwa beim Reinigen von Brennern und Boilern, wenn z. B. vanadiumhaltige Heizöle verbrannt wurden. Vanadium und seine Verbindungen wirken reizend auf Haut und Schleimhäute. Asthma, Bronchopneumonie und Hartmetallfibrose können auftreten. Eine grünliche Verfärbung der Zunge nach Vanadiumexposition wird beschrieben.

Zink

Nach Einatmen von fein verteiltem Rauch der oxidierten Nichteisenmetalle, v. a. von Zinkrauchen beim Messingguss, kommt es vorübergehend zu erkältungsinfektähnlichen Symptomen mit Temperaturerhöhung und Krankheitsgefühl. Dieses als Zink(Metallrauch)Fieber bekannte Syndrom heilt binnen Stunden, in der Regel längstens nach 2 Tagen folgenlos aus.

Zinn

Zinnstäube wirken reizend auf Augenbindehäute und die oberen Atemwege. Eine benigne, nicht mit Lungenfunktions Einschränkungen einhergehende Pneumokoniose ist beschrieben (Stanniose; Bariumstäube verursachen eine vergleichbare Erkrankung, die Barytose, ebenso Eisenstäube: Siderose). In seiner alkylierten Form wirkt es ebenfalls reizend, führt aber insbesondere zu einer akuten toxischen Enzephalopathie.

Fazit für die Praxis

Intoxikationen durch Schwermetalle sind zwar heutzutage ein seltenes Phänomen. Jedoch werden v. a. chronische Erkrankungen durch geringe Metallexpositionen immer wieder diskutiert, wie das Beispiel der Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen verdeutlicht. Daher ist es wichtig, die möglichen Aufnahmewege, insbesondere bei beruflicher Belastung, und die typischen Krankheitssymptome zu kennen. Einzelne der genannten Stoffe, wie Arsen und Nickel, sind wegen ihrer kanzerogenen Wirkung von Bedeutung. Therapeutisch stehen neben einer symptomatischen Therapie auch verschiedene Antidote zur Verfügung, deren spezifische Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu beachten sind.

Literatur

1. Conso F, Choudat D, Foa V et al. (1994) Information notices on diagnosis of occupational diseases. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg
2. Einbrodt HJ, Schulze EG, Schröder A, Rosmanith J (1976) Die Mobilisation von Bleidepots im kindlichen Organismus durch Kuren im Reizklima. *Öff Gesundheitsw* 38: 378–382
3. Engel RR, Smith AH (1994) Arsenic in drinking water and mortality from vascular disease: An ecologic analysis in 30 counties in the United States. *Arch Environ Health* 49: 418–427
4. Hagino N, Yoshioka Y (1961) A study of the etiology of Itai-Itai disease. *Jpn Orthop Assoc* 35: 812–815
5. Han B, Jeng WL, Chen RY, Fang GT, Hung TC, Tseng RJ (1998) Estimation of target hazard quotients and potential health risks for metals by consumption of seafood in Taiwan. *Arch Environ Contam Toxicol* 35: 711–720
6. Harada M (1995) Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol* 25: 1–24
7. Heinrich-Ramm R, Wegner R, Mindt-Prüfert S, Szadkowski D (1998) Reference values for selected metals in body fluids of male employees in Northern Germany. *Met Ions Biol Med* 5: 753–757
8. Kajikawa K, Kitagawa M, Nakanishi I (1974) A pathological study of „Itai-Itai disease“. *Med J Kanazawa Univ* 83: 309–347
9. Lehnert G, Szadkowski D (1983) Die Bleibelastung des Menschen. Verlag Chemie, Weinheim
10. Raithe HJ (1987) Nickel und seine Verbindungen – arbeitsmedizinisch-toxikologische Aspekte, Teil A: Vorkommen – Berufskunde – Aufnahme und Metabolismus – Gesundheitsstörungen. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 22: 268–274
11. Reusche E, Pilz P, Oberascher G et al. (2001) Subacute fatal aluminum encephalopathy after reconstructive otoneurosurgery: a case report. *Hum Pathol* 32: 1136–1140
12. Schäfer SG, Dawes RLF, Elsenhans B, Forth W, Schümann K (1999) Metals. In: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan R, Welsch F (eds) *Toxicology*. Academic Press, San Diego London Boston New York Sydney Tokyo Toronto, pp 755–804
13. Schäfer SG, Elsenhans B, Forth W, Schümann K (1994) Metalle. In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg) *Lehrbuch der Toxikologie*. BI Wissenschaftsverlag, Mannheim Leipzig Wien Zürich, S 504–549
14. Schiele R (1999) Quecksilber, Leitlinie der DGAUM. <http://www.dgaum.de>
15. Szadkowski D (1972) Kadmium – eine ökologische Noxe am Arbeitsplatz. *Med Wochenschr* 26: 553–556
16. Szadkowski D, Schaller KH, Radunski K (1969) Das Verhalten des Blutbleispiegels bei einigen internen Erkrankungen. *Arbeitsmed Sozialmed Arbeitshyg* 4: 54–56
17. Wegner R, Felixberger F, Poschadel B, Szadkowski D (1987) Ergebnisse einer epidemiologischen Studie bei Kobalt-exponierten Hüttenarbeitern. *Verb. Dtsch. Betriebs- und Werksärzte e.V. Tagungsbericht* 1986. Gentner, Stuttgart, S 341–344
18. Wegner R, Heinrich-Ramm R, Mindt-Prüfert S, Szadkowski D (1994) Langjährige chronische Bleiintoxikation infolge diskontinuierlicher enteraler Bleiaufnahme, ein kasuistischer Beitrag. In: DOK-Bd DGAUM. Gentner Stuttgart 34: 399–400
19. Wegner R, Heinrich-Ramm R, Nowak D, Olma K, Poschadel B, Szadkowski D (2000) Lung function, biological monitoring and biological effect monitoring of gemstone cutters exposed to berylls. *Occup Environ Med* 57: 133–139
20. Wegner R, Heinrich-Ramm R, Seemann B et al. (1999) Untersuchungen zu möglichen Auswirkungen des Zusammenwirkens von Inhaltsstoffen im Elbsediment auf die Gesundheit von Beschäftigten im Hamburger Hafen, Wissenschaftlicher Abschlussbericht für das Amt für Strom- und Hafenanbau der Wirtschaftsbehörde der Freien und Hansestadt Hamburg (unveröffentlicht)
21. Wegner R, Mindt-Prüfert S, Heinrich-Ramm R, Szadkowski D (1996) Penicillamine application in evaluating former heavy metal exposure. *Plzen lék Sborn* 71 (Suppl):115–116
22. Wegner R, Poschadel B, Angerer J, Lehnert G, Szadkowski D (1987) Bleibelastung bei Lötarbeiten. In: DOK-Bd DGAUM. Gentner Stuttgart 27: 645–647
23. Wegner R, Szadkowski D (1991) Kadmiumbedingte Knochenkrankung nach langjähriger Arbeit als Hartlöterin, ein kasuistischer Beitrag. In: DOK-Bd DGAUM. Gentner Stuttgart 31: 677–679
24. Wegner R, Szadkowski D (1997) Arbeitsmedizinische Begutachtung mit Fallbeispielen – Das arbeitsmedizinische Zusammenhangsgutachten. In: *Verb Dtsch Betriebs- und Werksärzte e.V. Tagungsbericht* 1996, Gentner Stuttgart, S 49–60
25. Wegner R, Szadkowski D, Angerer J, Lehnert G (1987) Nasenscheidewandperforation bei Chrom-Nickel-exponierten Galvanisierern. In: DOK-Bd DGAUM. Gentner Stuttgart 27: 645–647
26. Zainuddin D, Tomczak S, Szadkowski D (1981) Radioimmunologische Bestimmung von beta-2-Mikroglobulin für arbeitsmedizinische Überwachungsuntersuchungen. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 16: 62–65