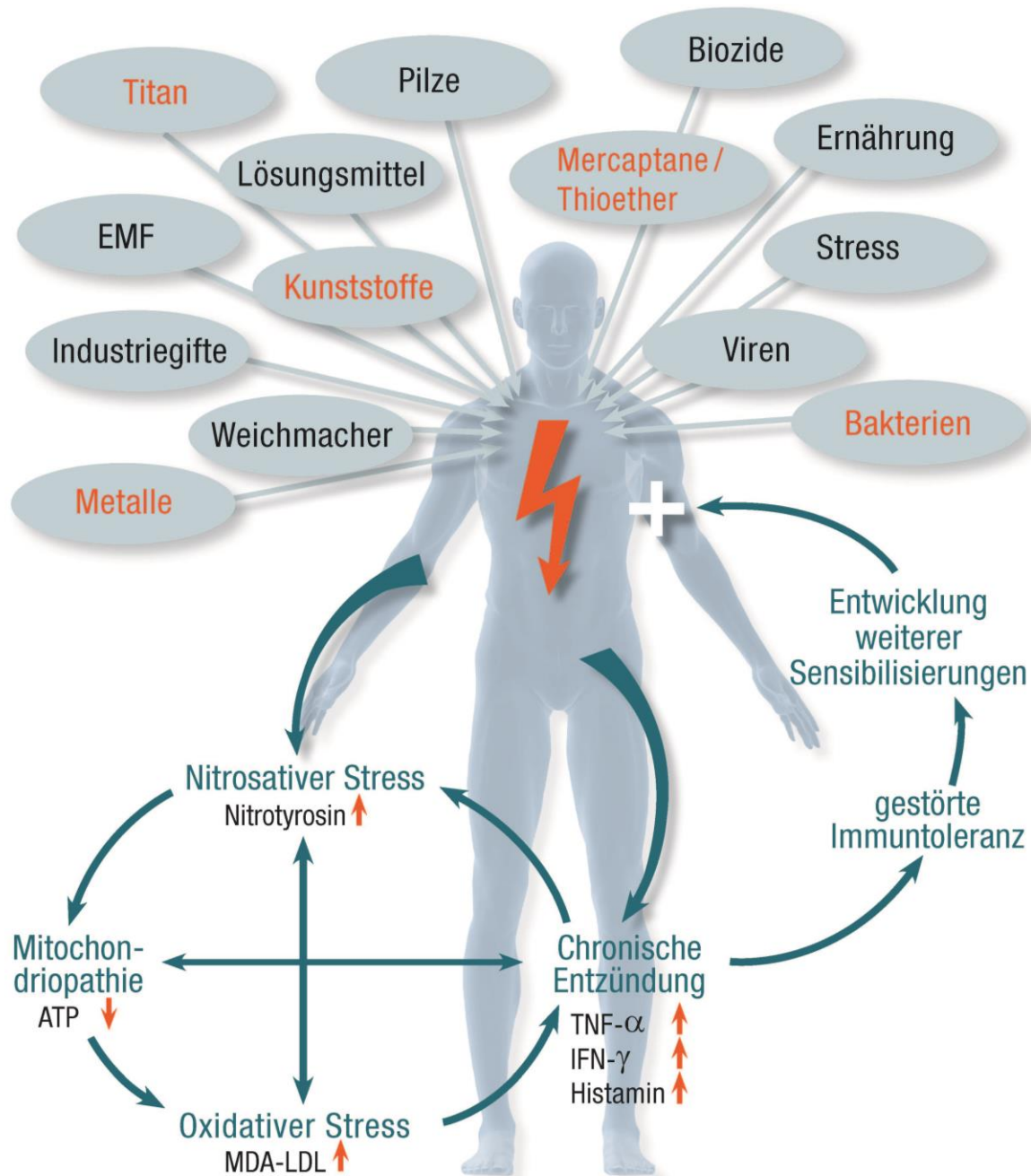


# Die Bedeutung körpereigener Schutzmechanismen bei Exposition mit toxischen Metallen

Dr. rer. nat. Katrin Huesker,  
IMD Berlin



Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (EIA) Nachweis einer Mastzell-assoziierten Entzündung	<b>122</b>	ng/ml	< 75
ATP intrazellulär <sup>oo</sup> (CLIA) Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten.	<b>1.45</b>	µM	> 2.0
MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress.	<b>94.6</b>	U/l	< 40
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA) Das erhöhte Nitrotyrosin weist auf gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (= nitrosativer Stress).	<b>1322</b>	nmol/l	< 630
TNF-alpha i.S. (CLIA)	<b>18.4</b>	pg/ml	< 8.1
IP-10 i. Serum (PIA) Nachweis einer systemische myelomonozytären Entzündung (TNF-a) ohne Beteiligung der TH1-Lymphozyten (normales IP-10).	312	pg/ml	< 900

**Toxische Metalle**



**oxidativer Stress**

**Entzündung**



**Krankheit**

**Toxische Metalle**



**oxidativer Stress  
Entzündung**

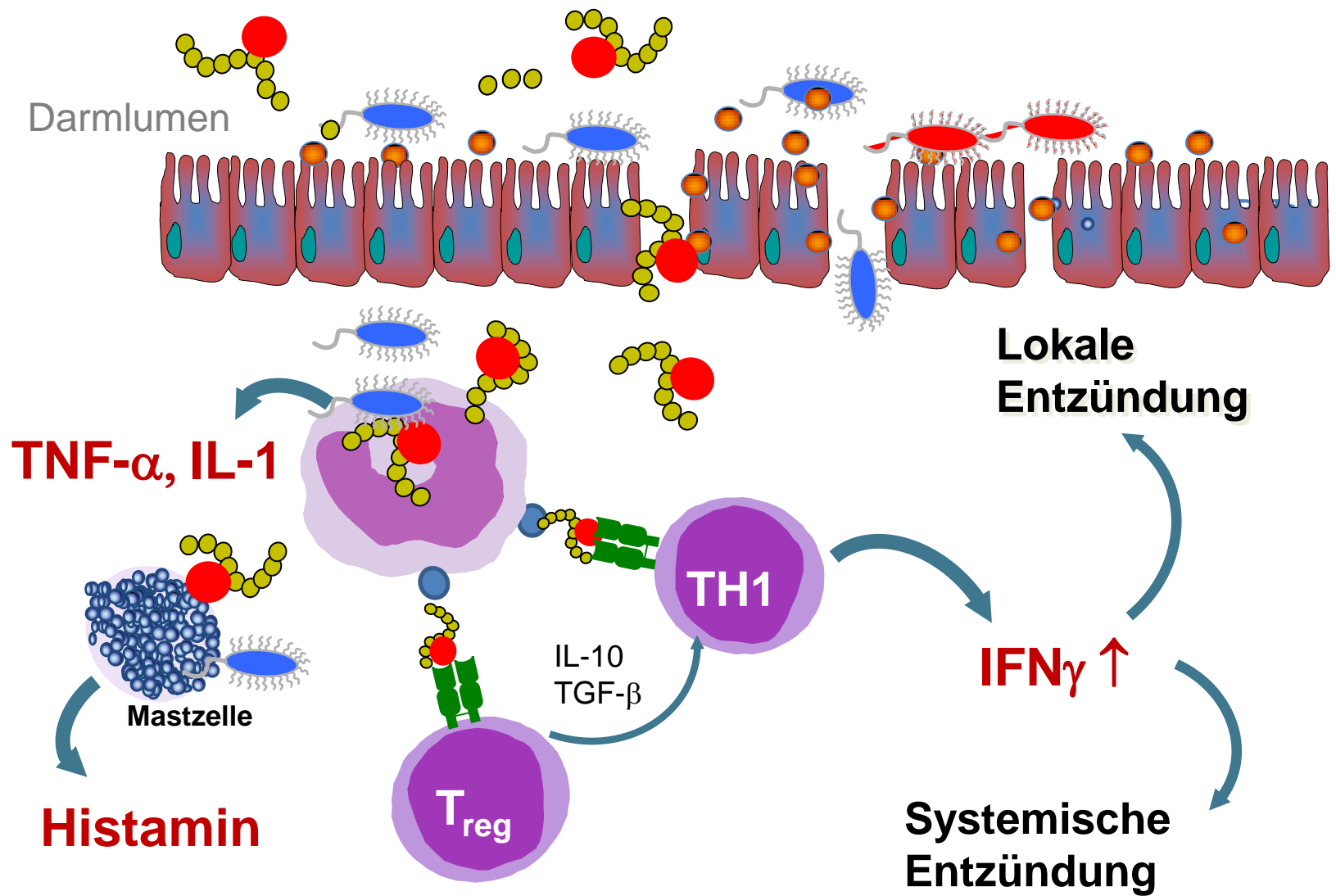
**Schutzmechanismen**



**Krankheit**

# Schutzmechanismen beeinflussen die Toxizität von Metallexposition

1. Der Einfluss der Darmbarriere
2. Wechselwirkungen mit Spurenelementen
3. Radikalfänger und Entgiftung



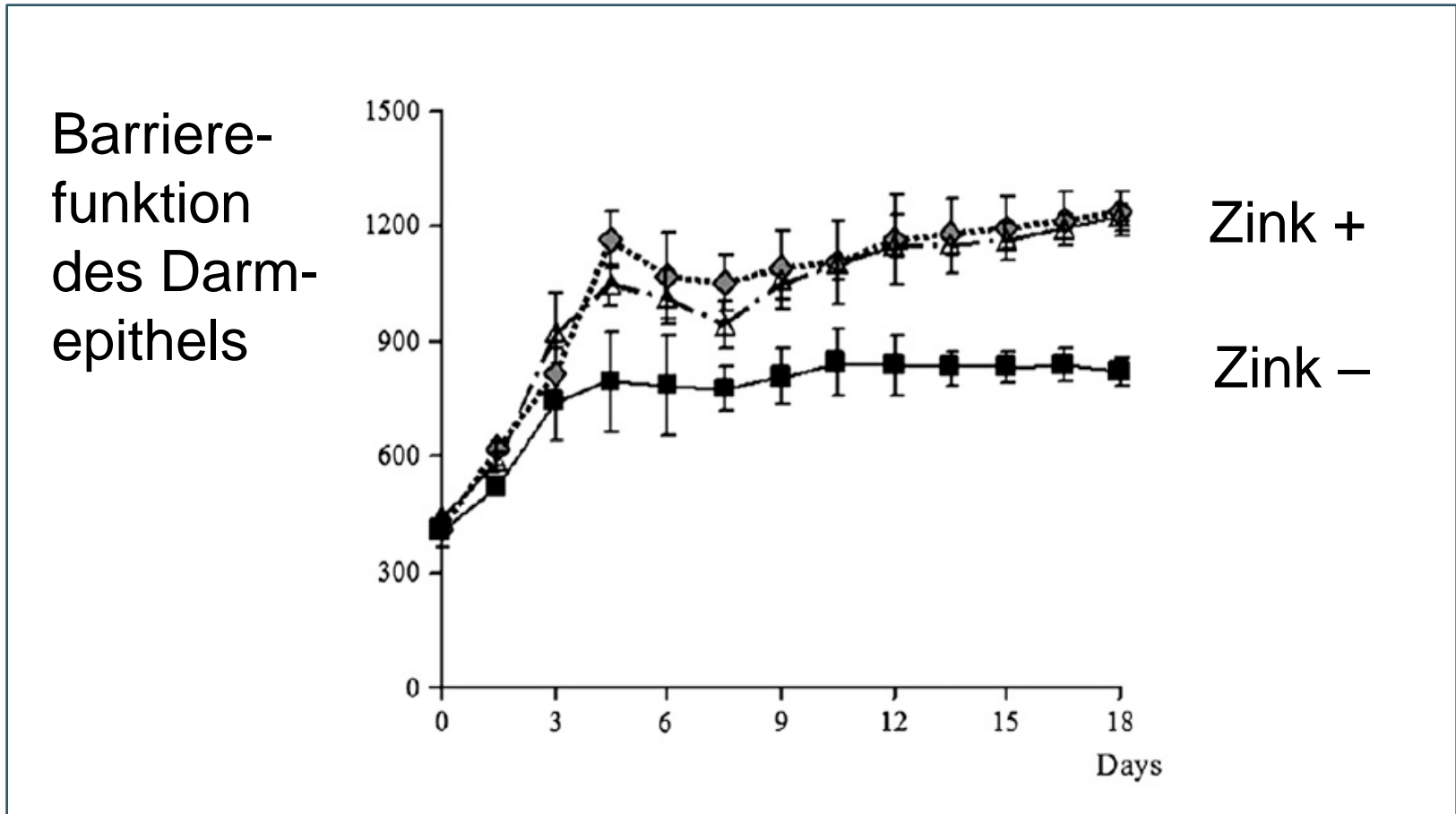
# Schädigung des Darmepithels, „leaky gut“



Ärztlicher Befundbericht			
Zonulin i.S.	46.5	ng/ml	< 38

Vermehrte Aufnahme von Fremdstoffen

# Magnesium, Selen, Zink schützen die Darmbarriere



# Unterversorgung mit Magnesium, Selen, Zink schwächt die Darmbarriere

Ärztlicher Befundbericht



## Leaky gut Profil

Zonulin i.S. (EIA) **69.2** ng/ml < 38

Das erhöhte Zonulin im Serum spricht für eine gesteigerte intestinale Permeabilität ("leaky gut").

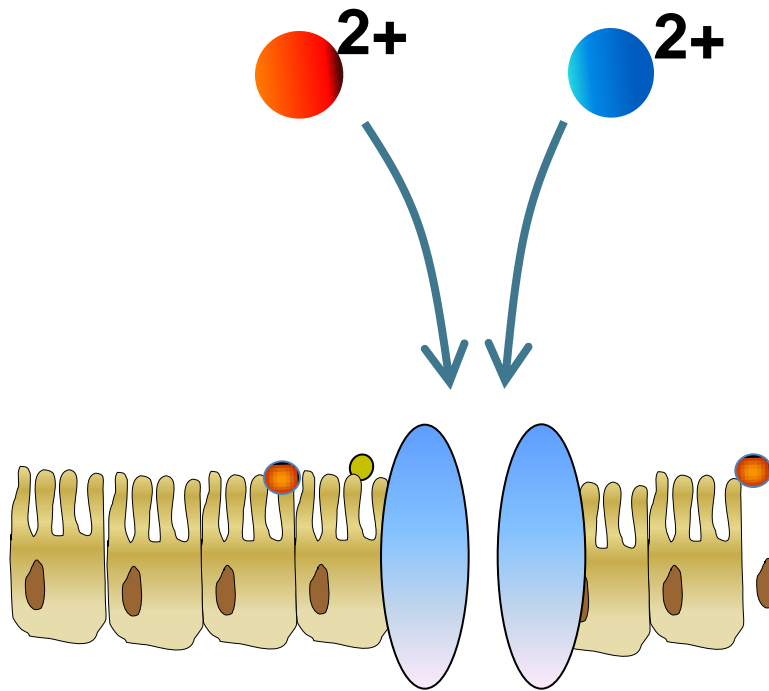
Damit könnte eine verminderte intestinale Resorption zu dem vorliegenden Mineralstoff-Mangel beitragen. Bitte beachten Sie, dass eine verminderte Magnesium-, Selen- und Zink-Zufuhr die Darmschleimhaut weiter schädigen kann.

Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S. 1203 ng/ml > 450

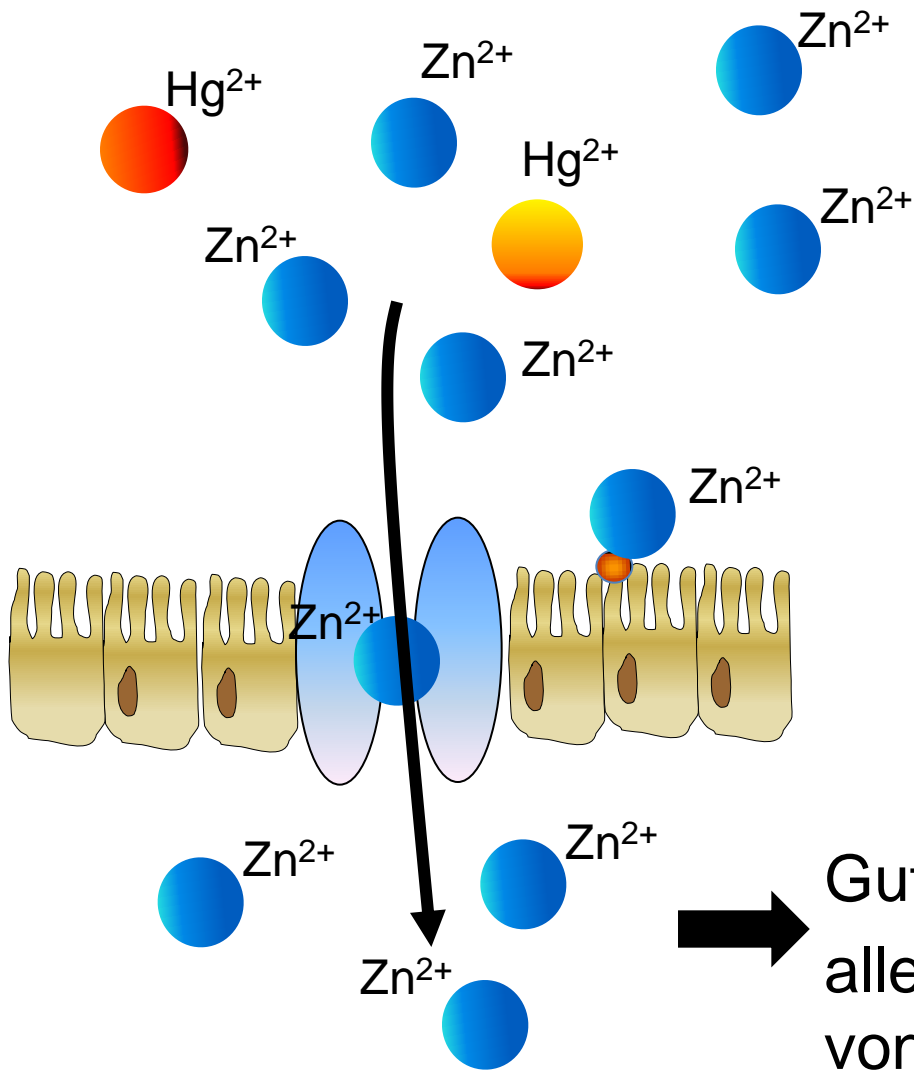
Metalle i. Vollblut (E/H) (ICP-MS)

Calcium	55.7	mg/l	55 - 70
Magnesium	30.1	mg/l	30 - 40
Selen	<b>69.8</b>	µg/l	85 - 147
Zink	<b>3.5</b>	mg/l	4.5 - 7.5

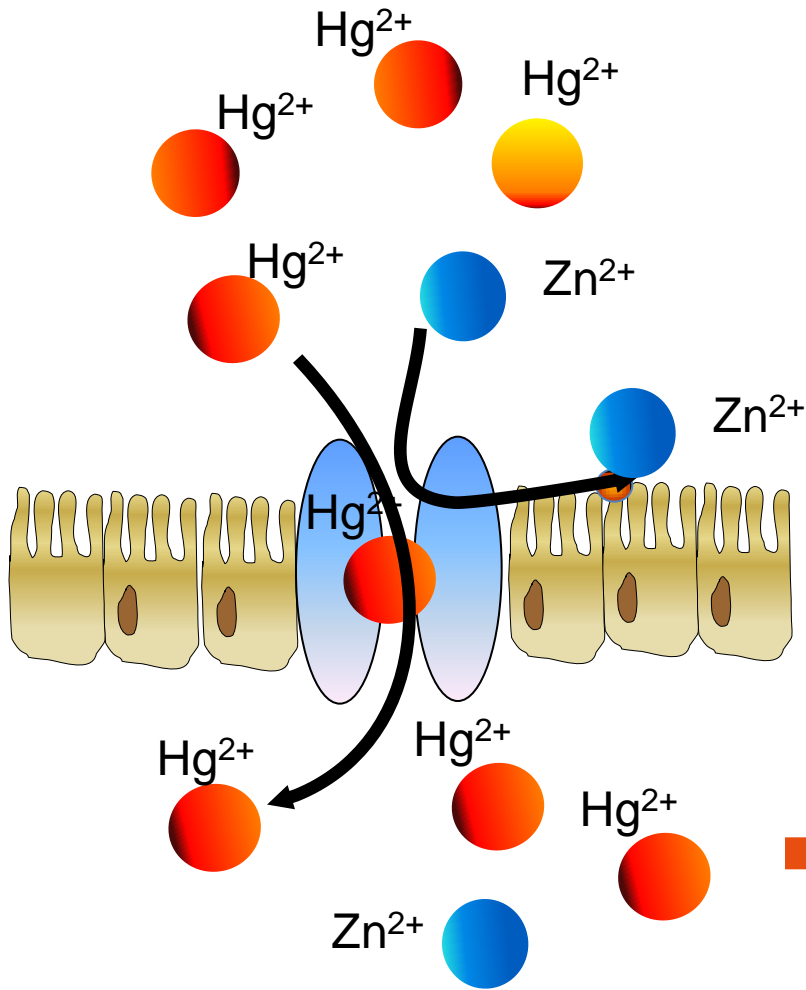
# Spurenelemente und toxische Metalle konkurrieren im Darm um Transportproteine



**DMT1** Transporter für divalente Metalle  
(„divalent metal transporter“) 1



Gute Zinkversorgung;  
allenfalls geringe Aufnahme  
von Quecksilber



**Zinkmangel**  
**Systemische Aufnahme**  
**von Quecksilber**

## Mineralstoffanalyse im Vollblut - großes Profil (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Mineralstoffspiegel Abw. vom Median
Magnesium	<b>32,3</b> mg/l	30 - 40		<b>-6</b> %
Selen	<b>88,1</b> µg/l	85 - 147		<b>-18</b> %
Zink	<b>3,4</b> mg/l	4,5 - 7,5		<b>-37</b> %
Calcium	<b>56</b> mg/l	55 - 70		<b>-8</b> %
Kalium	<b>1520</b> mg/l	1386 - 1950		<b>-4</b> %
Phosphor	<b>422</b> mg/l	403 - 577		<b>-2</b> %
Chrom	<b>0,17</b> µg/l	0,14 - 0,52		<b>-29</b> %
Kupfer	<b>0,9</b> mg/l	0,70 - 1,39		<b>10</b> %
Mangan	<b>5,1</b> µg/l	8,3 - 15,0		<b>-54</b> %
Molybdän	<b>0,5</b> µg/l	0,3 - 1,3		<b>0</b> %

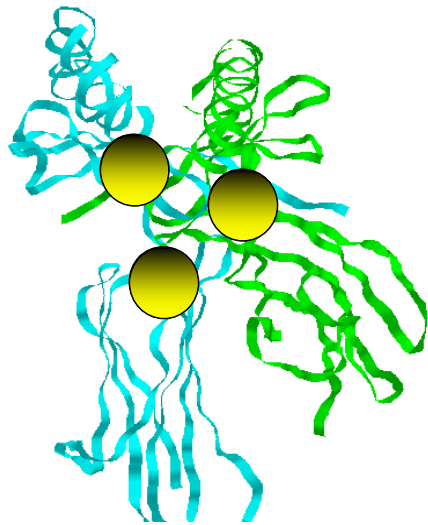
### Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Blei	<b>47,0</b> µg/l	< 28	
Cadmium	<b>&lt;0,2</b> µg/l	< 0,6	
Nickel	<b>0,4</b> µg/l	< 3,8	
Quecksilber	<b>13,9</b> µg/l	< 1,0	

# Schutzmechanismen beeinflussen die Toxizität von Metallexposition

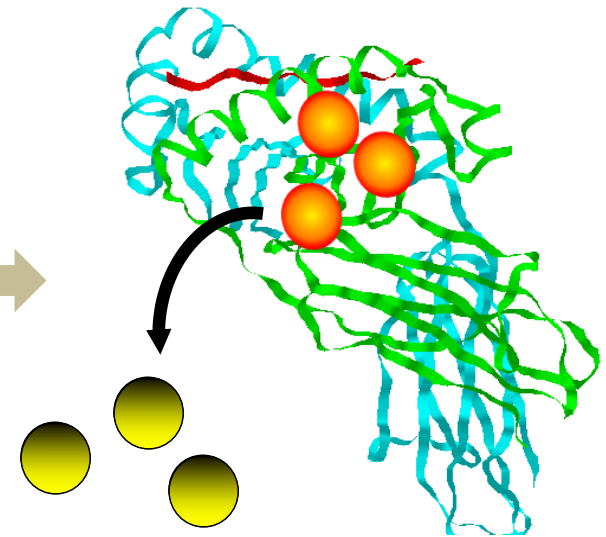
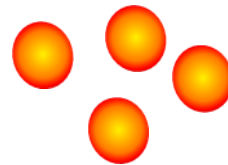
1. Der Einfluss der Darmbarriere
2. Wechselwirkungen mit Spurenelementen
3. Radikalfänger und Entgiftung

# Konkurrenz um Bindungsstellen an Enzyme



**Mineralstoff = Kofaktor  
des aktiven Enzyms**











**Toxischer Antagonist**







**Enzym inaktiv!**

### Mineralstoffanalyse im Vollblut - großes Profil (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

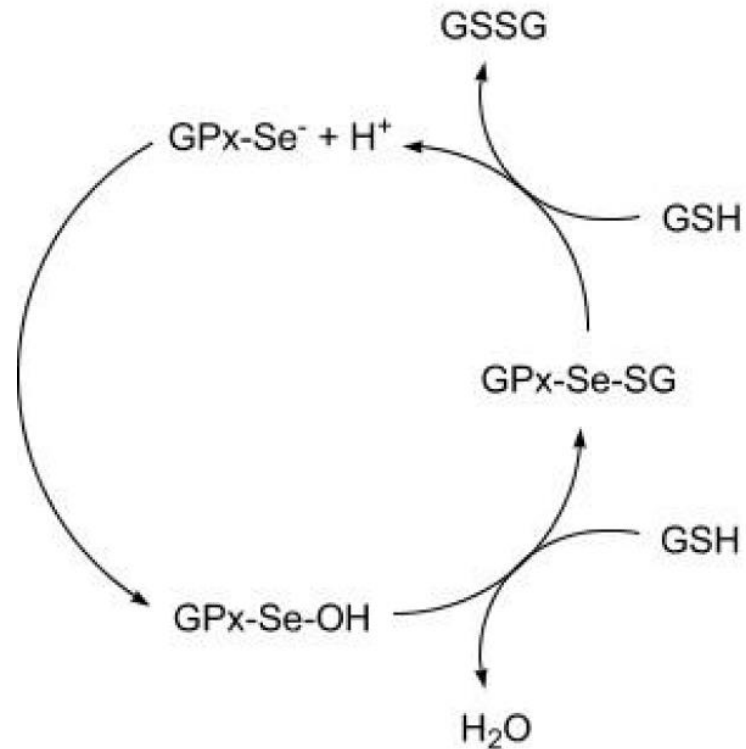
Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Mineralstoffspiegel Abw. vom Median
Magnesium	33,4 mg/l	30 - 40		-2 %
Selen	79,3 µg/l	85 - 147		-26 %
Zink	4,5 mg/l	4,5 - 7,5		-17 %
Calcium	62 mg/l	55 - 70		2 %
Kalium	1873 mg/l	1386 - 1950		18 %
Phosphor	510 mg/l	403 - 577		18 %
Chrom	0,28 µg/l	0,14 - 0,52		17 %
Kupfer	0,92 mg/l	0,70 - 1,39		12 %
Mangan	11,2 µg/l	8,3 - 15,0		0 %
Molybdän	0,8 µg/l	0,3 - 1,3		60 %

#### Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

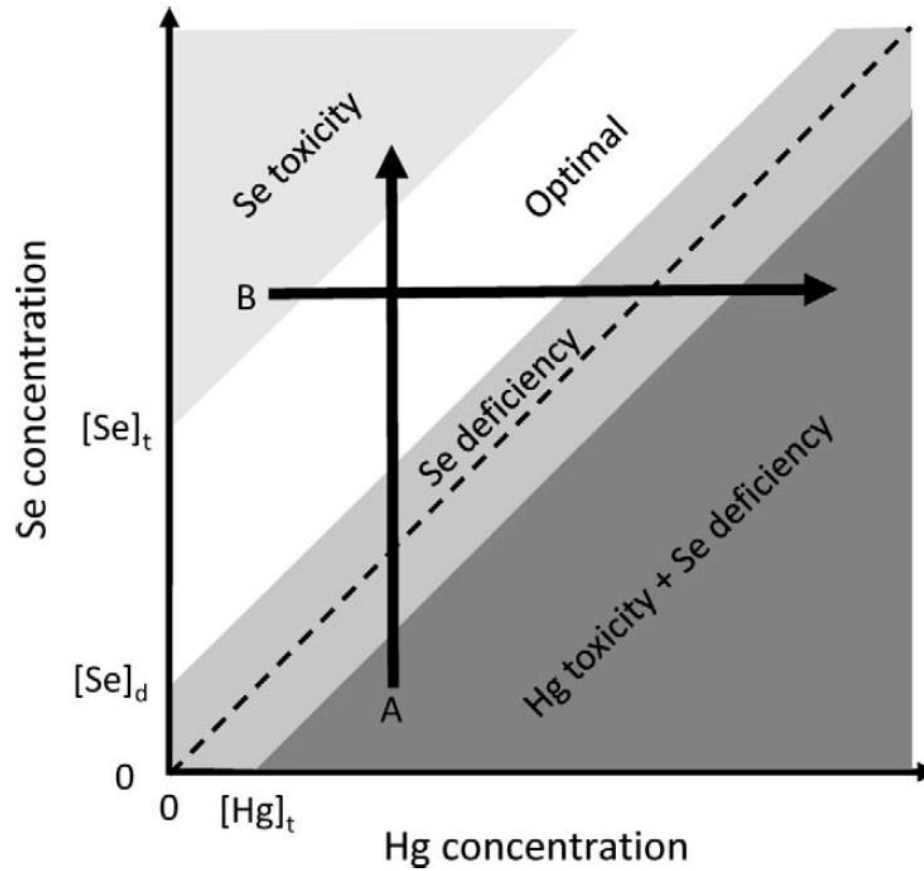
Blei	45,8 µg/l	< 28	
Cadmium	5,3 µg/l	< 0,6	
Nickel	0,6 µg/l	< 3,8	
Quecksilber	4,5 µg/l	< 1,0	

# Quecksilber bindet Selen und hemmt Selenoenzyme

- Glutathion-Peroxidase
- Thioredoxin-Reduktase













# Bei Quecksilberbelastung steigt der Selenbedarf







## Mineralstoffanalyse im Vollblut - großes Profil (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Mineralstoffspiegel Abw. vom Median
Magnesium	31,2 mg/l	30 - 40		-9 %
Selen	76,5 µg/l	85 - 147		-29 %
Zink	5,6 mg/l	4,5 - 7,5		4 %
Calcium	59 mg/l	55 - 70		-3 %
Kalium	1741 mg/l	1386 - 1950		10 %
Phosphor	480 mg/l	403 - 577		11 %
Chrom	0,44 µg/l	0,14 - 0,52		83 %
Kupfer	0,85 mg/l	0,70 - 1,39		4 %
Mangan	8,9 µg/l	8,3 - 15,0		-21 %
Molybdän	0,6 µg/l	0,3 - 1,3		20 %

### Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Blei	12,7 µg/l	< 28	
Cadmium	0,4 µg/l	< 0,6	
Nickel	0,7 µg/l	< 3,8	
Quecksilber	13,8 µg/l	< 1,0	

# Fisch: günstiges Verhältnis Quecksilber- Selen

## Gemüse: ungünstiges Verhältnis

source	unit	Hg	Se
rice	( $\mu\text{g}/\text{kg}$ , DW)	78 <sup>b</sup>	98 <sup>b</sup>
vegetables	( $\mu\text{g}/\text{kg}$ , WW)	130 <sup>c</sup>	29 <sup>d</sup>
meat	( $\mu\text{g}/\text{kg}$ , WW)	220 <sup>c</sup>	690 <sup>e,f</sup>
poultry	( $\mu\text{g}/\text{kg}$ , WW)	160 <sup>c</sup>	1500 <sup>g</sup>
fish	( $\mu\text{g}/\text{kg}$ , WW)	290 <sup>c</sup>	3000 <sup>g</sup>

Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaisstraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang	11.08.2015	Ausgang	14.08.2015	Versicherung <b>IGEL</b> Kennz. OI/III/III

### Toxische Metalle Nativmaterial in festen Materialien<sup>o</sup>

Das Nativmaterial wurde mit Hilfe einer Hochdruckmikrowelle aufgeschlossen und anschließend mittels ICP-MS analysiert.

Analyt	Ergebnis
Aluminium	830 µg/kg
Antimon	< NWG µg/kg
Arsen	2876 µg/kg
Barium	252 µg/kg
Beryllium	< NWG µg/kg
Bismut	< NWG µg/kg
Blei	40,1 µg/kg
Cadmium	< NWG µg/kg
Cer	3,0 µg/kg
Chrom	29,2 µg/kg
Kobalt	13,4 µg/kg
Kupfer	1135 µg/kg
Mangan	638 µg/kg
Molybdän	10,2 µg/kg
Nickel	28,7 µg/kg
Palladium	< NWG µg/kg
Platin	< NWG µg/kg
Quecksilber	51,7 µg/kg
Silber	1,5 µg/kg
Thallium	0,5 µg/kg
Titan	99,2 µg/kg
Vanadium	16,4 µg/kg
Zink	4684 µg/kg
Zinn	< NWG µg/kg
Zirkonium	4,3 µg/kg

## Beispiel Lachs-Probe: Aufschluss + Multielementanalyse

Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236	
Eingang	11.08.2015	Ausgang	14.08.2015	Versicherung <b>IGEL</b> Kennz. OI/III/III

### Toxische Metalle Nativmaterial in festen Materialien<sup>®</sup>

Das Nativmaterial wurde mit Hilfe einer Hochdruckmikrowelle aufgeschlossen und anschließend mittels ICP-MS analysiert.

Analyt	Ergebnis
Aluminium	830 µg/kg
Antimon	< NWG µg/kg
Arsen	2876 µg/kg
Barium	252 µg/kg
Beryllium	< NWG µg/kg
Bismut	< NWG µg/kg
Blei	40,1 µg/kg
Cadmium	< NWG µg/kg
Cer	3,0 µg/kg
Chrom	29,2 µg/kg
Kobalt	13,4 µg/kg
Kupfer	1135 µg/kg
Mangan	638 µg/kg
Molybdän	10,2 µg/kg
Nickel	28,7 µg/kg
Palladium	< NWG µg/kg
Platin	< NWG µg/kg
Quecksilber	51,7 µg/kg
Silber	1,5 µg/kg
Thallium	0,5 µg/kg
Titan	99,2 µg/kg
Vanadium	16,4 µg/kg
Zink	4684 µg/kg
Zinn	< NWG µg/kg
Zirkonium	4,3 µg/kg

## Beispiel Lachs-Probe: Aufschluss + Multielementanalyse

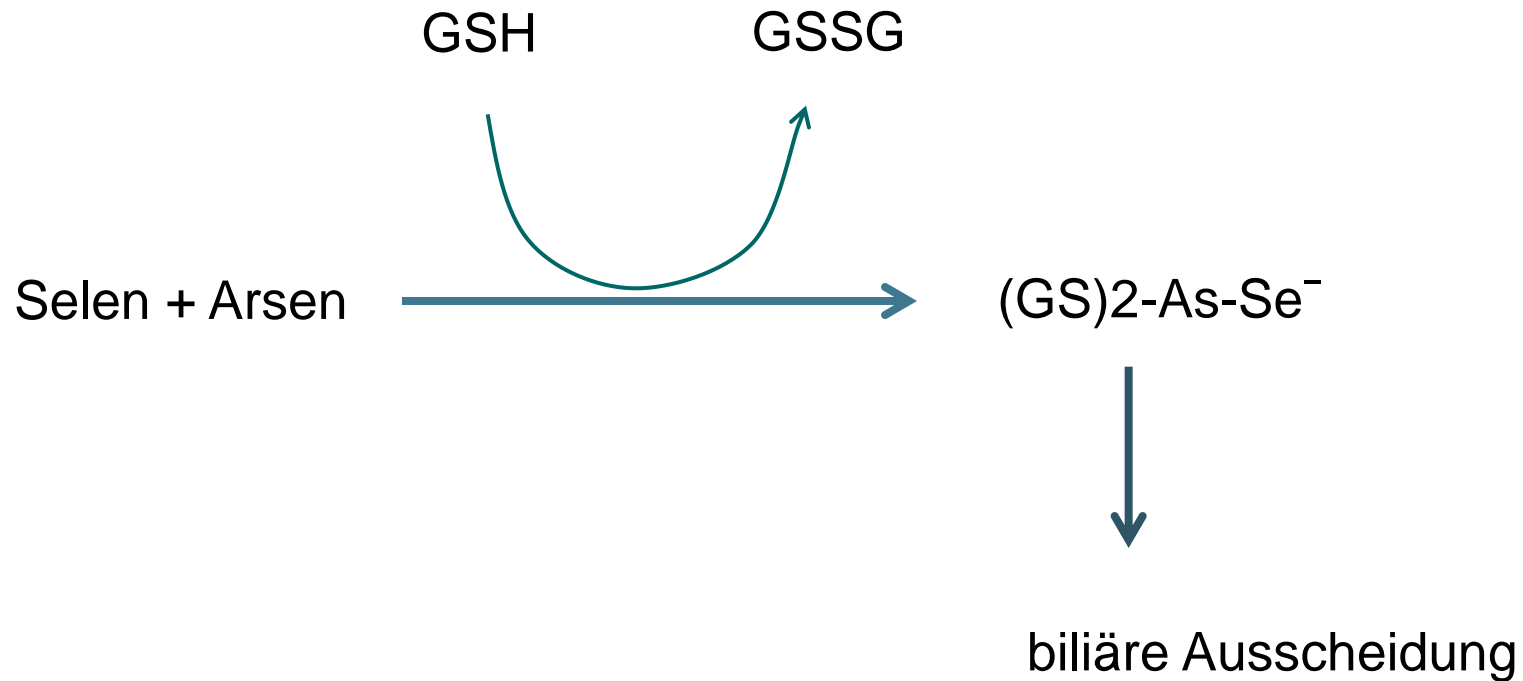
## Arsen laut WHO schädlichstes Metall

Aufgrund seiner weiten Verbreitung in der Umwelt  
weltweit hohe klinische Relevanz

# Schutzmechanismen beeinflussen die Toxizität von Metallexposition

1. Der Einfluss der Darmbarriere
2. Wechselwirkungen mit Spurenelementen
3. Radikalfänger und Entgiftung

# Arsen steigert die Ausscheidung von Selen



# Arsenexposition senkt den Selenspiegel und steigert den Glutathionverbrauch

Ärztlicher Befundbericht



## Metalle i. EDTA-/Heparinblut (ICP-MS)

Magnesium	31.1	mg/l	30 - 40
Selen	<b>68.6</b>	µg/l	85 - 147
Zink	<b>3.8</b>	mg/l	4.5 - 7.5

## Metalle i. Urin (ICP-MS)

Arsen	<b>36.5</b>	µg/l	< 15
-------	-------------	------	------

## Glutathion GSH-intrazellulär

Lymphozyten CD3	<b>268</b>	mfi	> 355
Monozyten CD14	685	mfi	> 458
NK-Zellen CD16/56	<b>571</b>	mfi	> 722

# Selenreiches Futter mindert Arsentoxizität

Ratten, gehalten mit arsenbelastetem Trinkwasser



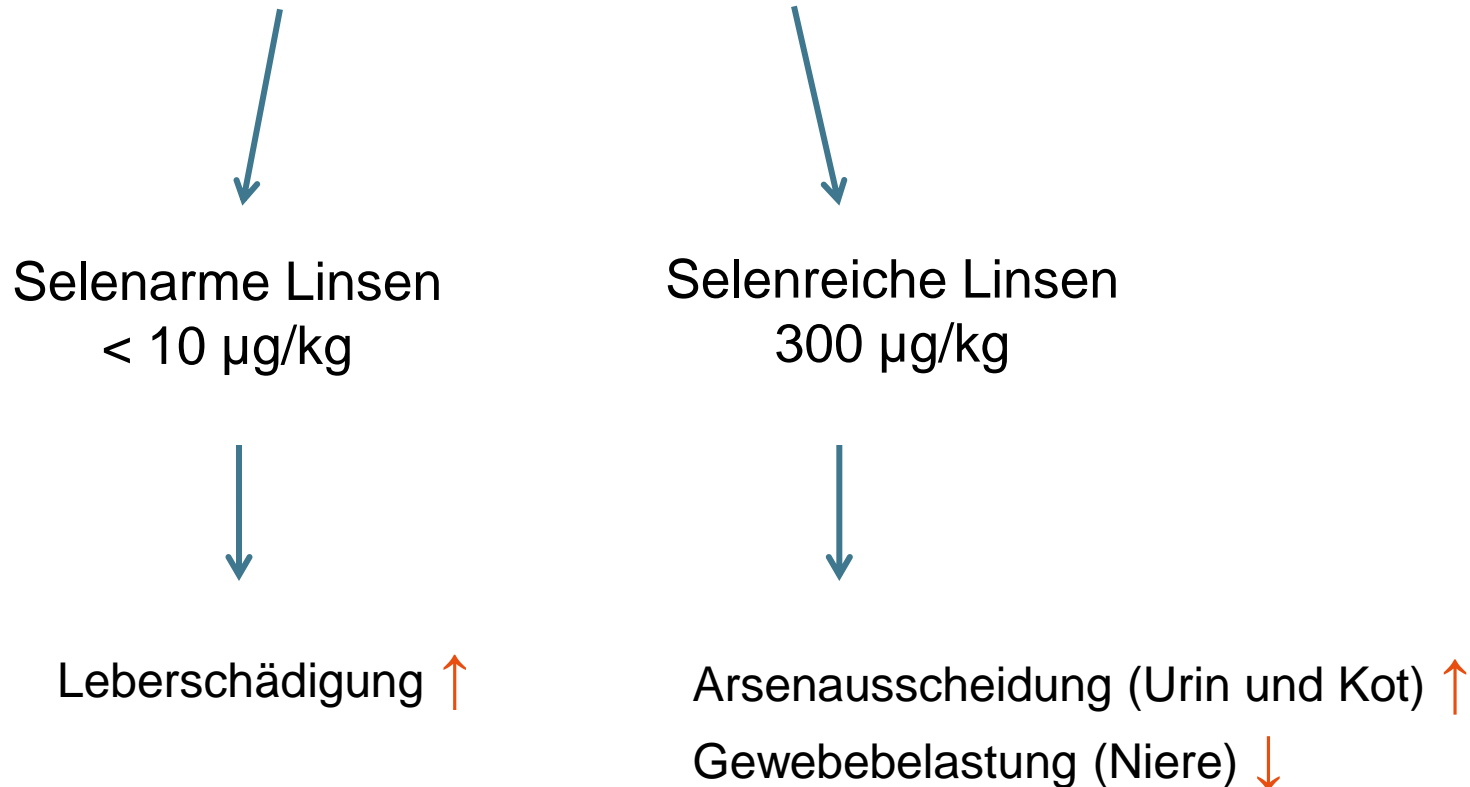
Selenarme Linsen  
< 10 µg/kg



Selenreiche Linsen  
300 µg/kg

# Selenreiches Futter mindert Arsentoxizität

Ratten, gehalten mit arsenbelastetem Trinkwasser

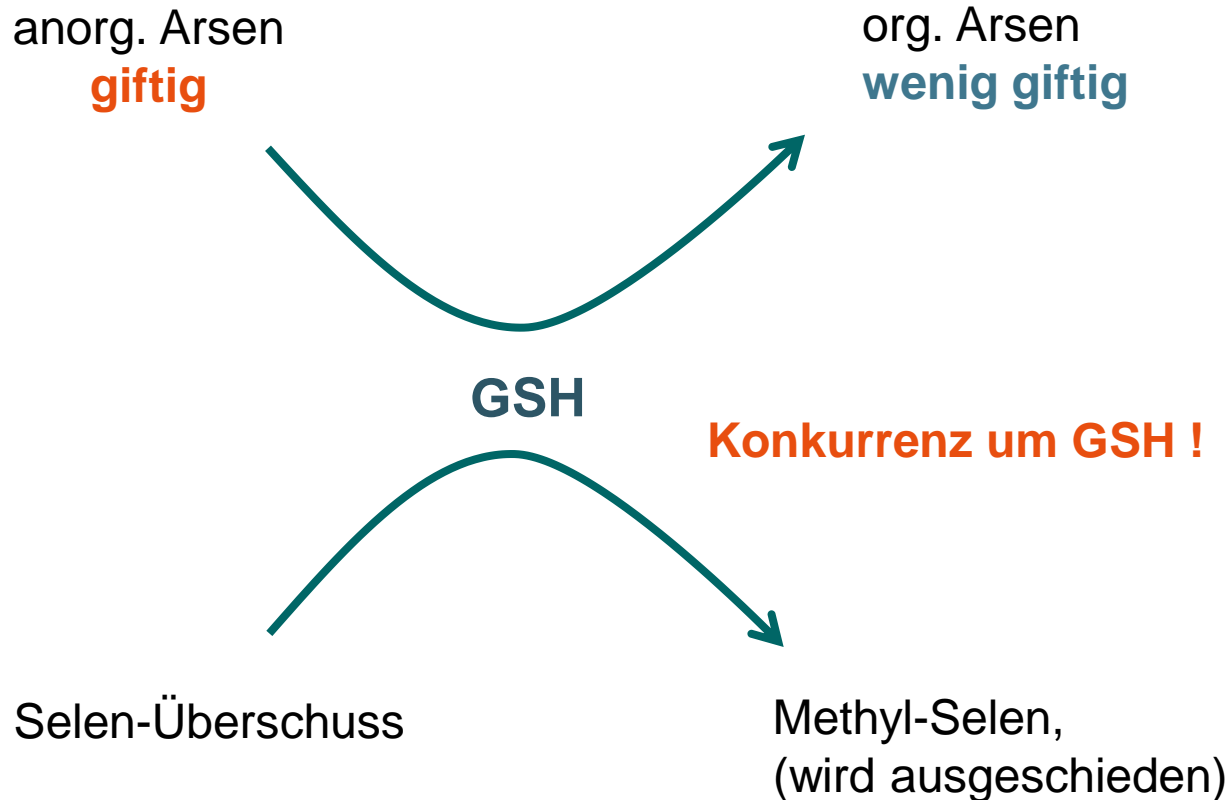


**Eine unkontrollierte Selen-Supplementierung  
ist jedoch auch bei Metallbelastung nicht  
ratsam**

# Bei Glutathion-Mangel hemmt überschüssiges Selen die Entgiftung von Arsen



# Bei Glutathion-Mangel hemmt überschüssiges Selen die Entgiftung von Arsen



# Vorsicht bei Selen-Überschuss!

Ärztlicher Befundbericht



Metalle i. Urin (ICP-MS)

Arsen

=

**62.3**

µg/l

< 15

57.6

µg/g Krea

Glutathion GSH-intrazellulär

Lymphozyten CD3

**214**

mfi

> 355

Monozyten CD14

588

mfi

> 458

NK-Zellen CD16/56

**692**

mfi

> 722

# Beurteilung des Selenstatus unter Berücksichtigung von

- **Quecksilber** (EDTA-/Heparinblut)
- **Arsen** (Urin)
- Bei Substitution:
  - ausreichende **Glutathion**-Versorgung wichtig!  
(-> intrazelluläres Glutathion)

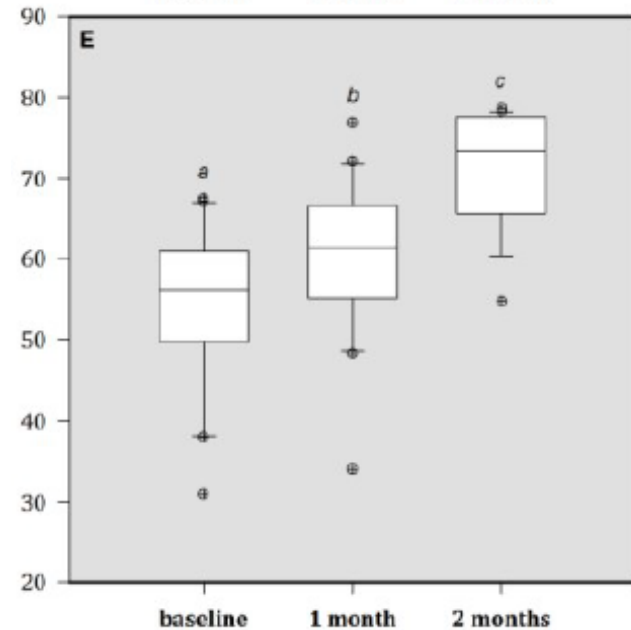
# Spurenelemente sind essentiell für die Aktivität endogener Radikalfänger

SOD1, SOD3	→	Kupfer, Zink
SOD2	→	Mangan
Glutathion-Peroxidase	→	Selen
Harnsäurebildung	→	Molybdän

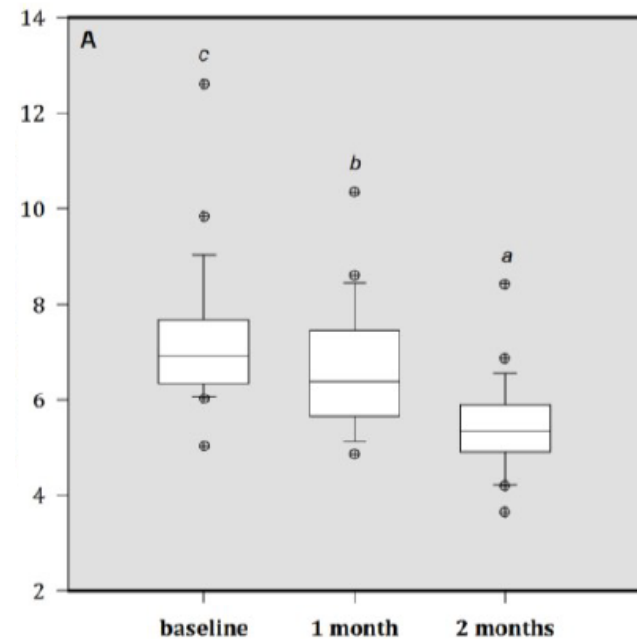
# Studie: Zink senkt oxidativen Stress bei Dialyse-Patienten

Tägliche Dosis: 11 mg Zink

Zink





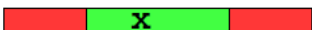







MDA  
nmol/L







## Mineralstoffanalyse im Vollblut - großes Profil (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Mineralstoffspiegel Abw. vom Median
Magnesium	35,1 mg/l	30 - 40		3 %
Selen	71,2 µg/l	85 - 147		-33 %
Zink	3,8 mg/l	4,5 - 7,5		-30 %
Calcium	65 mg/l	55 - 70		7 %
Kalium	1642 mg/l	1386 - 1950		4 %
Phosphor	455 mg/l	403 - 577		5 %
Chrom	0,36 µg/l	0,14 - 0,52		50 %
Kupfer	0,58 mg/l	0,70 - 1,39		-29 %
Mangan	7,6 µg/l	8,3 - 15,0		-32 %
Molybdän	0,2 µg/l	0,3 - 1,3		-60 %

### Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

Blei	12,3 µg/l	< 28	
Cadmium	0,3 µg/l	< 0,6	
Nickel	0,5 µg/l	< 3,8	
Quecksilber	0,8 µg/l	< 1,0	

# Laborprofil „antioxidative Kapazität“

Ärztlicher Befundbericht

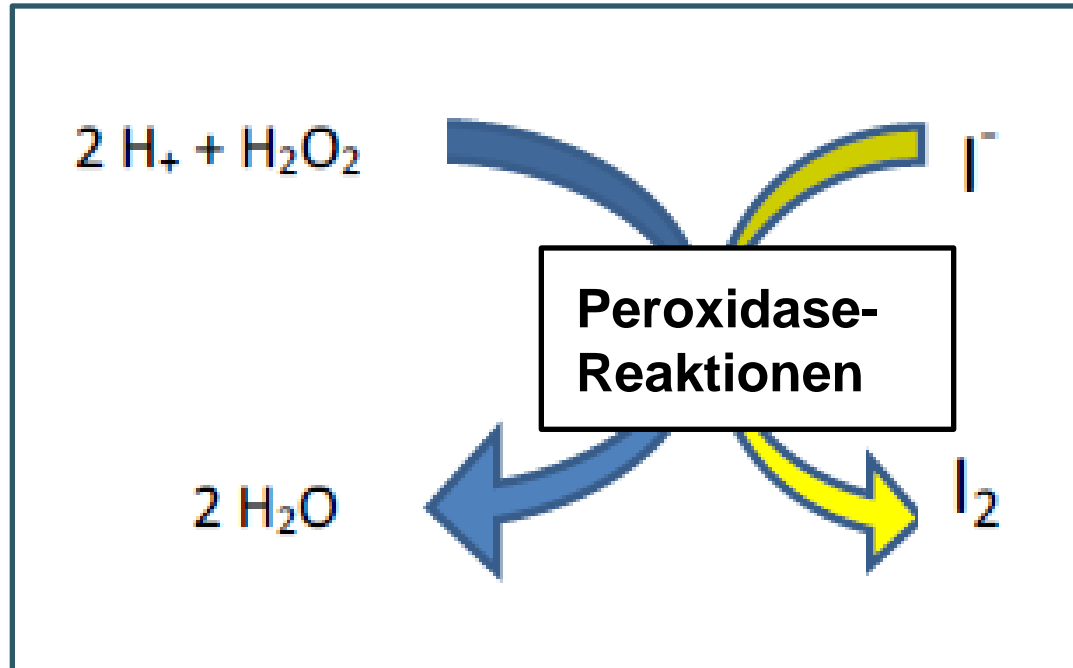


Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*
Antioxidative Kapazität			
Coenzym Q10 (Ubichinon 50) i.S.	<b>0.64</b>	mg/l	> 1.45
Metalle i. Vollblut (E/H) (ICP-MS)			
Kupfer	0.85	mg/l	0.70 - 1.39
Selen	85.6	µg/l	85 - 147
Mangan	<b>6.1</b>	µg/l	8.3 - 15.0
Molybdän	<b>&lt;0.2</b>	µg/l	0.3 - 1.3
Zink	5.5	mg/l	4.5 - 7.5
Quecksilber	<b>7.2</b>	µg/l	< 1.0
Glutathion GSH-intrazellulär			
Lymphozyten CD3	<b>167</b>	mfi	> 355
Monozyten CD14	<b>227</b>	mfi	> 458
NK-Zellen CD16/56	<b>325</b>	mfi	> 722

# Jod als Antioxidanz

→ Jod-Zugabe steigert die antioxidative Kapazität von Serum

→ reduziert Hydroxyl-Radikale, Peroxide (auch Lipidperoxide)



# Bestimmung der Jodversorgung in Spontanurin

Ärztlicher Befundbericht



Kreatinin i.U. spontan (enz.)	0.41	g/l	0.29 - 2.26
Jod im Spontanurin (ICP-MS)	<b>29.9</b>	µg/l	100 - 199
< 20 µg/l schwerer Jodmangel			
20-49 µg/l moderater Jodmangel			
50-99 µg/l milder Jodmangel			
100-199 µg/l optimal			
200-299 µg/l Jodversorgung mehr als adäquat			
> 299 µg/l übermäßige Jodzufuhr			
=	72.9	µg/g Krea	

**Alternativ:** Serum, Sammelurin, Jodsättigungstest

# Wechselwirkungen von Jod mit Brom?

- Weit verbreitet sind sowohl Jodmangel als auch die Exposition mit organischen Bromverbindungen (Flammschutzmittel, Pflanzenschutzmittel)
- Verdrängung von Jod durch Brom aufgrund ihrer chemischen Ähnlichkeit !?

Umstritten!

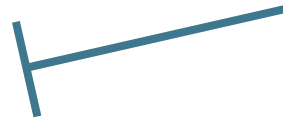
## GST-M1 Deletion und höheres Quecksilber im Blut

Genotypes	N	Multivariate analyses	
		Blood Hg	
		$\beta$	<i>p</i>
<i>GSTM1</i>	321	–	–
Present	202	–	–
Null	119	0.20	0.017
<i>GSTT1</i>	321	–	–
Present	193	–	–
Null	128	0.060	0.47
<i>GSTP1</i> <sup>a</sup>	293	–	–
Ile/Ile	93	–	–
Ile/Val	145	–0.17	0.078
Val/Val	55	–0.10	0.39

**Toxische Metalle**

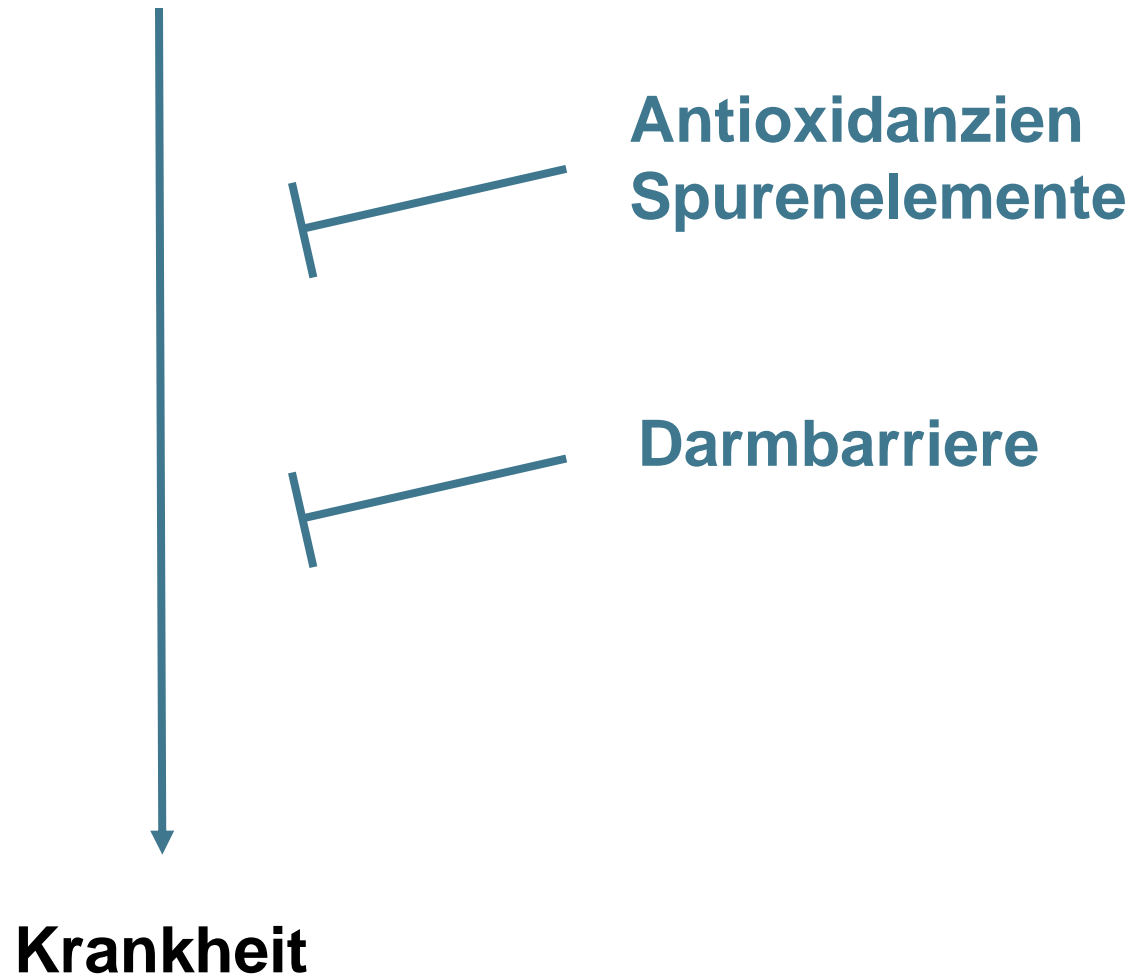


**Antioxidanzien  
Spurenelemente**

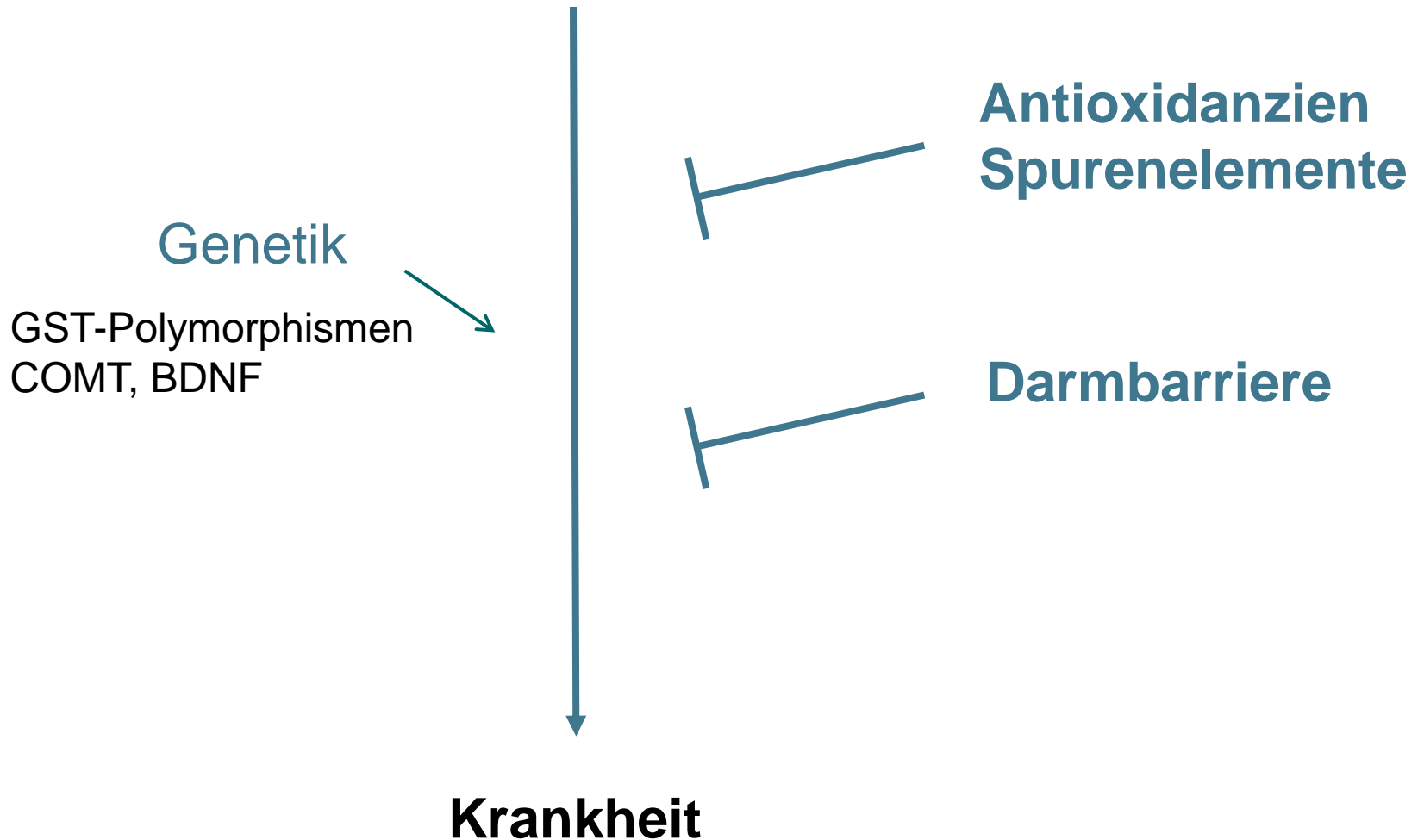


**Krankheit**

# Toxische Metalle



# Toxische Metalle



Nächste online-Fortbildung am  
08. November 2017

**Weizenunverträglichkeit – Zöliakie? Allergie? Sensitivität?**

Dr. Sabine Schütt, IMD Berlin