

## **Möglichkeiten und Grenzen der Labordiagnostik bei Belastung mit Umweltschadstoffen**

Hans-Walter Schiwara

Nach den hohen Erwartungen, die in den 80iger und 90iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts in die umweltmedizinische Laboranalytik gesetzt wurden, werden die Möglichkeiten dieser Diagnostik heute realistischer eingeschätzt. Dabei werden die Grenzen weniger durch die Analytik, sondern vielmehr durch die Belastungssituation und das Verhalten der Schadstoffe im Körper bestimmt. Umweltmedizinische Laboranalytik (Biomonitoring) wird heute nur noch in den Laboratorien weniger niedergelassener Laborärzte betrieben. Dennoch hat das Biomonitoring eine Zukunft.

**Konzept der umweltmedizinischen Analytik** - Das **Umwelt-** oder **Ambientmonitoring** erfasst die Schadstoffe in unserer Umwelt. Mit dem **Biomonitoring**, also der quantitativen Bestimmung von Umweltschadstoffen in biologischem Material (Blut, Harn, Speichel, Haar), kann die inneren Belastung beurteilt werden. Das **biologische Effektmonitoring** versucht, biologische Effekte einer inneren Schadstoffbelastung nachzuweisen und ermöglicht es, die individuelle Reaktion als Frühphase in der Entstehung von Umwelterkrankungen zu erkennen. Das **Empfänglichkeits-** oder **Suszeptibilitätsmonitoring** kann individuelle genetische und protektive Faktoren aufdecken, die die Reaktion auf eine Schadstoffbelastung beeinflussen können.

**Neue Projekte** - Zwei Projekte, an denen das Labor Dr. Schiwara & Partner (jetzt Medizinisches Labor Bremen) teilnimmt, eröffnen neue Perspektiven. In der sog. Färöer-Studie wurden im Jahr 2001/2002 die Organochlorverbindungen PCB, DDT, Oxychlordan, Toxaphen und  $\beta$ -HCH in Blutproben von Bewohnern der Färöer-Inseln bestimmt. Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war ein erfolgreicher internationaler Ringversuch des Arctic Monitoring and Assessment Program. Unser Labor erzielte als einziges 100% richtige Ergebnisse. BIOMONECS (BIOlogical MONitoring of Exposure to Carcinogenic Substances) ist ein von der Europäischen Kommission gefördertes Projekt zur Verbreitung des Biomonitorings von carcinogenen Chemikalien. Hierbei arbeiten 6 europäische Universitäts-Institute und 5 europäische Privatlabors zusammen. Wegen seiner langjährigen Erfahrung auf diesem Gebiet wurde unser Labor als Koordinator der Privatlabors vorgeschlagen. - Erkenntnisse, die in solchen Studien gewonnen werden, kommen dem einzelnen Patienten zugute.

**Neue Schadstoffe** - Der Eintrag bekannter Schadstoffe in die Umwelt wie Blei und Pentachlorphenol (PCP) wurde in den letzten Jahren in Kenntnis der Risiken drastisch vermindert. Entsprechend ist die innere Belastung insgesamt zurückgegangen, sporadisch werden aber immer wieder Patienten mit hoher Blei- und häufiger mit hoher PCP-Belastung gefunden. Unser komfortables Leben ist jedoch ohne Chemie nicht denkbar. Gibt es also neue relevante Umweltschadstoffe? Hohe Aktualität erlangten vor drei Jahren organische Zinnverbindungen mit den Schlagzeilen „Tributylzinn als Biozid in Radlerhosen“ oder „Dibutylzinn in Fußballtrikots“ (1). Im letzten Jahr erschütterten Berichte über Nitrofen in Nahrungsmitteln aus ökologischer Herstellung die Republik (2). Phthalate finden als Weichmacher ebenso wie Perfluorooctansäure (PFO) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) als Hydrophobierungsmittel für Textilien breite Anwendung. Eine Hintergrundbelastung der Bevölkerung mit diesen Substanzen ist nachweisbar (3,4). Obwohl die umwelttoxikologische Bedeutung solcher Befunde noch unklar ist, besteht ein großes Interesse am Biomonitoring dieser neuen Umweltschadstoffe. Umwelttoxikologische Labors müssen sich der Herausforderung stellen, die entsprechende Analytik aufbauen und die erforderlichen toxikologischen Kenntnisse erwerben. Das Biomonitoring ist also keineswegs ein absterbender Zweig der Laboranalytik, vielmehr ergeben sich ständig neue Fragestellungen.

**Verfeinerung der Analytik** - Die methodische Weiterentwicklung des Biomonitorings ist eine wichtige Voraussetzung für die Verbesserung seiner diagnostischen Leistungsfähigkeit.

Dafür liefert das Biomonitoring des Benzols ein eindrucksvolles Beispiel (Abb.1). Der Hauptmetabolit von Benzol ist Phenol. Als Biomarker einer Benzolbelastung hat es jedoch nur eine geringe Spezifität, da es auch im normalen Stoffwechsel gebildet und in relativ großer Menge im Harn ausgeschieden wird. Spezifischer ist die Muconsäure. Aber auch sie kann andere Quellen als Benzol haben, nämlich z.B. die als Konservierungsmittel viel verwendete Sorbinsäure. Die höchste Spezifität besitzt die S-Phenylmercaptursäure (S-PMS). Ihre Konzentration im Harn ist allerdings so gering, dass eine zuverlässige Analytik nur mit der hochspezifischen und hochsensitiven GC-MS/MS möglich ist. Mit der Bestimmung von S-PMS können auch noch mehrere Stunden zurückliegende Benzolbelastungen erfasst werden (5). Biomonitoring ist ein sich ständig fortentwickelnder Analytikzweig.

**Haaranalytik** - Die relativ kurzen Halbwertszeiten vieler Umweltschadstoffe erschweren den häufig interessierenden Nachweis einer länger zurückliegenden Belastung. Einen Ausweg bietet die Haaranalytik. Sie ist in der forensischen Toxikologie längst etabliert und spielt zunehmend eine Rolle bei der Beurteilung eines chronischen Drogenabusus bei Verkehrsteilnehmern. Die Haaranalytik kann erfolgreich als Langzeitbiomonitoring für toxische Metalle, PCP, Lindan, DDT, Permethrin u.a. eingesetzt werden. In Abbildung 2 ist eine interessante Kasuistik dargestellt.

**Bradford-Hill-Kriterien** - Bei einer akuten E 605-Vergiftung ist die Kausalität zwischen aufgenommener Noxe und klinischer Symptomatik zweifelsfrei. Viel schwieriger ist der Kausalzusammenhang zwischen einer Langzeitexposition mit einem Umweltschadstoff im Niedrigdosisbereich und unspezifischen Krankheitssymptomen herzustellen (Abb.3). Es ist ein Gebot der diagnostischen Redlichkeit, den Verdacht auf eine Erkrankung durch Belastung mit Umweltschadstoffen erst zu äußern, wenn wenigstens einige der BRADFORD-HILL-Kriterien erfüllt sind (6). Das Biomonitoring kann dabei helfen.

**Effekte und Empfänglichkeit** - Das biologische Effektmonitoring und das Empfänglichkeits- (Suszeptibilitäts) monitoring erweitern und verfeinern das Biomonitoring. Die Reaktion auf eine Schadstoffbelastung kann individuell sehr unterschiedlich sein. Beispielsweise reagieren bei einer Bleibelastung von 300 µg/l nur 15% der Männer aber 50% der Frauen mit einem Anstieg der Erythrocytenporphyrine (7). Die individuelle Reaktion auf eine Schadstoffbelastung hängt unter anderem von genetischen Faktoren (Mangelvarianten von Enzymen des Entgiftungsstoffwechsels) und sog. protektiven Faktoren (Vitamine und Spurenelemente) ab. Die Verhältnisse sind in Abbildung 4 beispielhaft dargestellt.

**Effektmonitoring** - Leider sind die meisten biologischen Effektmarker (Blei: freie Erythrocytenporphyrine, δ-Aminolaevulinsäure, Cadmium: β2-Mikroglobulin, Alkylphosphate: Acetylcholinesterase, carcinogene Substanzen: DNA-Addukte) für die Umwelttoxikologie zu wenig sensitiv (8). Andere Effektmarker wie die Indikatoren eines oxidativen Stress sind dagegen zu unspezifisch. Hingegen ist die Diagnose einer Allergie vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie) gegen Metalle mit dem Lymphocytentransformations-Test (LTT) in der Modifikation als MELISA® etabliert und gewinnt zunehmend an Bedeutung (9). Eine ganz junge Entwicklung ist die Genexpressionsanalyse, die Untersuchung der Funktion der Gene bei Exposition gegenüber Schadstoffen (10).

**Empfänglichkeit** - Molekulargenetische Untersuchungen (P450-Cytochromoxidasen, Glutathion-S-Transferasen, N-Acetyltransferasen) zur Beurteilung der Empfänglichkeit sind inzwischen fester Bestandteil der umweltmedizinischen Diagnostik. Segen und Last liegen hier allerdings dicht beieinander. Der Gefahr der Stigmatisierung und Fixierung bei nachgewiesenen hereditären Enzymdefekten muss der Umweltmediziner durch sachliche und verantwortungsbewusste Beratung des Patienten entgegenwirken.

Der Wert von Außenseitermethoden wie die Untersuchung auf Kryptopyrrole im Urin wird in Frage gestellt, da diese Substanzen mit modernen chromatografischen Methoden im Urin nicht gefunden werden (11).

**Schlusswort** - Die Diagnose einer Erkrankung durch Umweltschadstoffe ist ein Puzzle-Spiel. Die Labordiagnostik liefert dabei wichtige Bausteine.

#### *Literatur*

1. Appel KE, Böhme C, Platzek T, Schmidt E, Stinchcombe S. (2000): Organozinnverbindungen in verbrauchernahen Produkten und Lebensmitteln. *Umweltmed Forsch Prax* 5: 67-77
2. NN. (2002): Zusammenfassende gesundheitliche Bewertung von Nitrofen. Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (bgev)
3. Fromme H. (1999). Phthalate. In: Beyer A, Eis D: *Praktische Umweltmedizin*. Heidelberg. 09.01: 1-27
4. Hansen KJ, Clemen LA, Ellefson ME, Johnson HO. (2001): Compound specific, quantitative characterization of organic fluorochemicals in biological matrices. *Environ Sci Technol* 35: 766-770
5. Eikmann T, Göen T. (2000): Organische Verbindungen/ Benzol. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg.): *Handbuch der Umweltmedizin*. Landsberg
6. Bradford-Hill A. (1965): The environment and disease: Association or causation? *Proc Royal Soc Med (London)* 58:295-300
7. Skerfving S. (1988): Biological monitoring of exposure to inorganic lead. In: Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF, Sager PR (eds): *Biological monitoring of toxic metals*. New York, London S. 180
8. Mersch-Sundermann V. (1999): *Umweltmedizin*. Stuttgart, S. 73
9. Valentine-Thon E, Schiwara HW (2003): Validity of MELISA ® for metal sensitivity testing. *Neuroendocrinology Letters* 24: 57-64
10. Mayer WR, Bartram F, Bieger WP. (2002): MCS- eine chronische Entzündung? *Z f Umweltmedizin* 10: 141-149
11. Gendler PL, Duhan HA, Rapoport H. (1978); Hemopyrrole and kryptopyrrole are absent from the urine of schizophrenic and normal persons. *Clin Chem* 24: 230.233

#### Abbildungen

##### **Abb.1: Benzolstoffwechsel.**

##### **Abb. 2: Haaranalytik bei einer chronischen Bleiintoxikation.**

Die Bleibestimmung erfolgte in 20 1 cm langen Haarabschnitten des insgesamt 20 cm langen Haars. - Die Patientin war zur Abklärung einer Anämie in ein Krankenhaus eingewiesen worden. Als Ursache der Anämie wurde eine chronische Bleiintoxikation erkannt. Nach Ausschluss einer Exposition und einer Fremdzufuhr blieb als Quelle für die Bleiintoxikation nur noch die Selbstzufuhr. Bei der Patientin wurde eine dissoziative Persönlichkeitsstörung diagnostiziert. Für die behandelnden Psychiater war die Feststellung wichtig, dass aufgrund der Haaranalyse die Selbstzufuhr von Blei ungefähr im Februar 2001 begonnen haben muss.

##### **Abb. 3: BRADFORD-HILL-Kriterien zur Beurteilung der Kausalität.**

##### **Abb. 4: Empfänglichkeit und Effekte dargestellt am Beispiel Sonnenbrand.**

Linke Bildhälfte: Das hellhäutige Kind wird bei Exposition gegenüber der Sonnenstrahlung eher einen Sonnenbrand bekommen als das dunkelhäutige (genetische Faktoren). Rechte Bildhälfte: Das hellhäutige Kind unter dem Sonnenschirm wird im Gegensatz zu dem ungeschützten hellhäutigen Kind keinen Sonnenbrand bekommen (protektive Faktoren).

#### Anschrift des Autors:

Dr. med. Hans-Walter Schiwara  
Arzt für Laboratoriumsmedizin und Umweltmedizin  
Rilkeweg 47 - 28355 Bremen

#### Anfragen zur Analytik:

Dr. med. Helmut Dietrich Köster  
Arzt für Laboratoriumsmedizin und Umweltmedizin  
Lebensmittelchemiker  
Medizinisches Labor Bremen  
Haferwende 12 - 28357 Bremen  
Tel. 0421-20 72 106

## Verstoffwechslung von Benzol

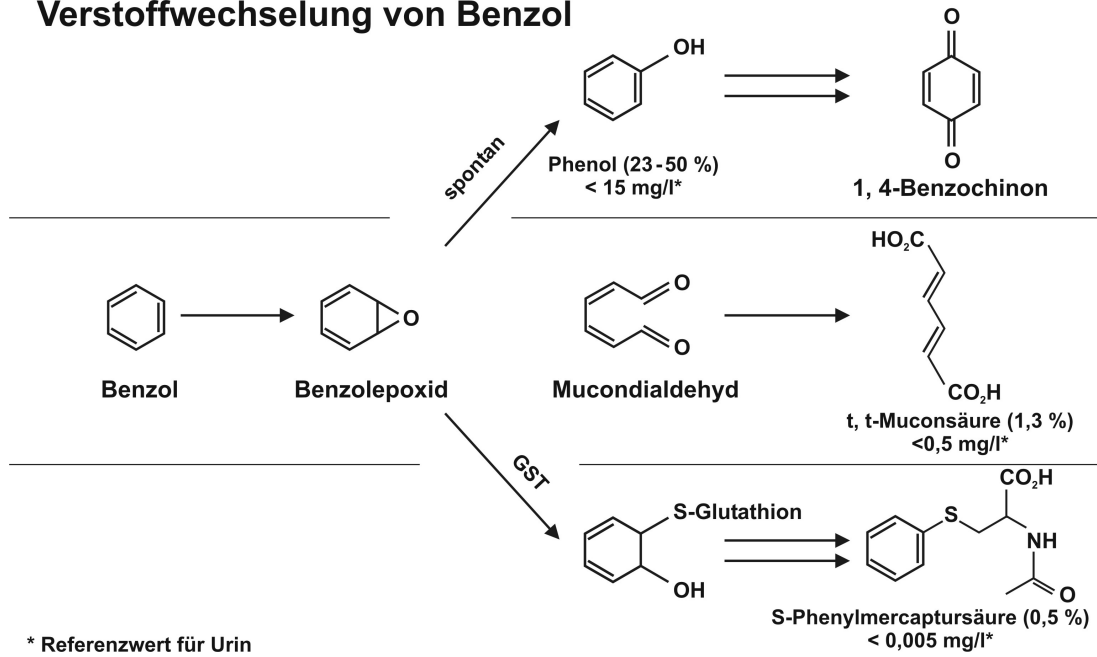


Abbildung 1

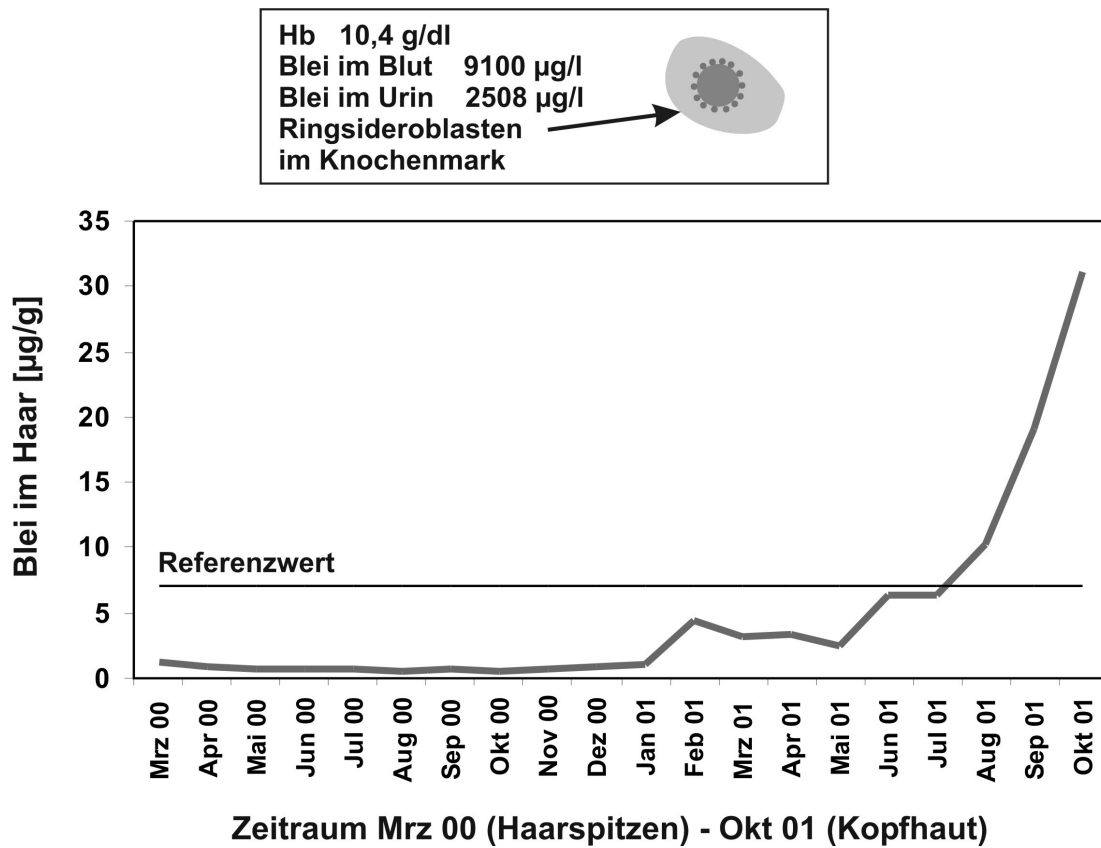
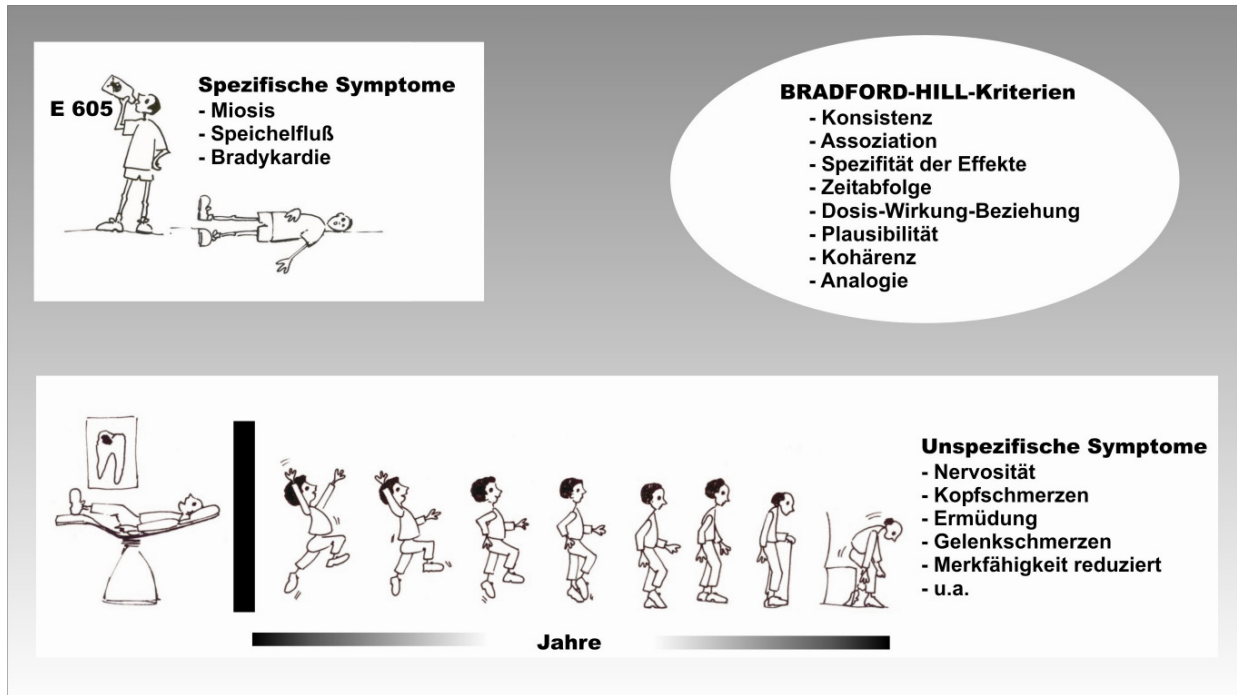
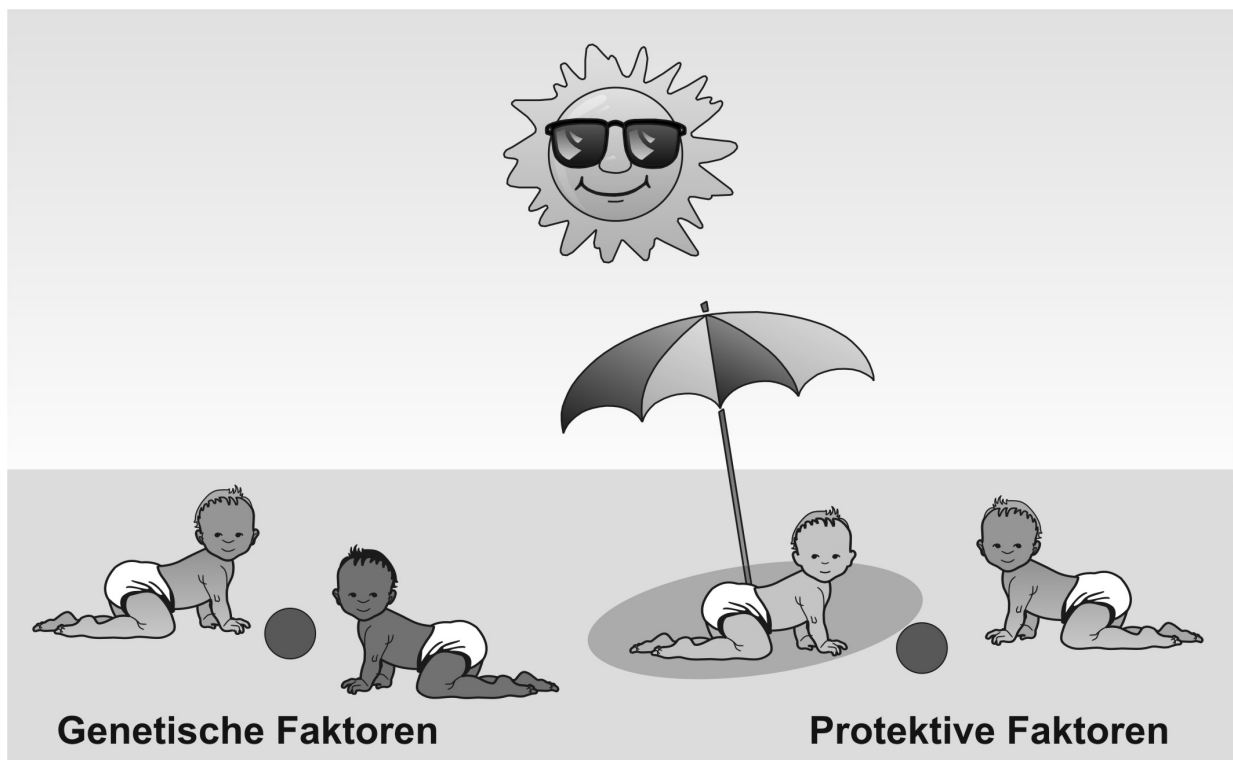


Abbildung 2



**Abbildung 3**



**Abbildung 4**