

Durchführung, Referenzbereiche und Interpretation des DMPS-Testes Eine kritische Datenanalyse

Dr. Wolfgang Bayer

Laboratorium für spektralanalytische
und biologische Untersuchungen
Dr. Bayer GmbH

Bopserwaldstraße 26
D-70184 Stuttgart
Telefon +49-(0)711-164 18-0
Telefax +49-(0)711-164 18-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

Inhalt

- 1 Einleitung
- 2 Komplexbildung und Basisdaten zur Pharmakokinetik von DMPS und DMSA
- 4 Aus welchen Geweben werden die Schwermetalle durch die Komplexbildner mobilisiert?
- 6 Vergleich von DMPS und DMSA
- 6 Toxizität und Nebenwirkungen
- 7 Zur Problematik der Festlegung von Referenzwerten
- 9 Beurteilung der Schwermetallausscheidung im Basalurin
- 11 Durchführung des DMPS-Testes
- 13 Mobilisierungskapazität von DMPS und Beeinflussung der Quecksilberausscheidung durch hohe Cu-Werte
- 14 DMPS-Test: Bewertung und Referenzwerte
- 17 Therapiekontrolle
- 18 Fazit
- 18 Literatur

Einleitung

Komplexbildner werden seit über sechzig Jahren zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen eingesetzt. Eine der ersten dieser Verbindungen war das in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts in Großbritannien entwickelte Britisch-Anti-Lewisite, das als Antidot gegen den Arsen- und Chlor-haltigen Kampfstoff Lewisite eingesetzt wurde. In den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde der Komplexbildner Dimercaptopropansulfonsäure (DMPS) in der ehemaligen UDSSR synthetisiert und klinisch eingesetzt. Dieser Komplexbildner ist in Deutschland unter dem Namen Dimaval® (Heyl GmbH & Co. KG) zugelassen. Ebenfalls Mitte des letzten Jahrhunderts wurde in China der Komplexbildner Dimercaptobernsteinsäure (Dimercaptosuccinic acid – DMSA) entwickelt, der seit 1991 in den USA als Succimer® beziehungsweise Chemet® für die Behandlung von Bleiintoxikationen zugelassen ist.

Abbildung 1 zeigt die chemischen Strukturen der vorgenannten drei Komplexbildner. Bei BAL handelt es sich um einen Alkohol, der lipidlöslich ist und hinsichtlich der Anwendung problematisch ist, da die Substanz parenteral in öligen Emulsionen verabreicht werden muss. DMPS und DMSA sind hingegen wasserlösliche Substanzen, was erhebliche Vorteile in der Anwendung bietet. Beide Substanzen sind sowohl für die orale wie auch für die parenterale Gabe in Deutschland verfügbar. Bei DMPS handelt es sich um eine Sulfonsäure, bei DMSA um eine Dicarbonsäure. Zentrales Strukturmerkmal der drei Komplexbildner sind die beiden vicinalen (benachbarten) Sulfhydryl(SH)-Gruppen, die die Bindungsstelle für die Schwermetalle darstellen. Beim DMSA kann auch eine Schwermetallbindung zwischen Sulfhydryl- und Carbonylgruppe stattfinden.

Andere wichtige Komplexbildner sind die Salze der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), wobei Na-, K- und Ca-EDTA kommerziell verfügbar sind. Ein weiterer Komplexbildner ist die Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA), die z. B. in Form ihres Calcium-Trinatrium-Salzes oder in Form des Zink-Trinatrium-Salzes im Handel ist. Auch das D-Penicillamin ist hier zu nennen, das z. B. bei der genetisch bedingten Störung des Kupferstoffwechsels im Sinne eines Morbus Wilson eingesetzt wird.

Der vorliegende Beitrag befasst sich im Wesentlichen mit dem DMPS, wobei auch Vergleiche mit DMSA angestellt werden. Die anderen Komplexbildner werden hier nicht behandelt.

Seit zirka 1990 werden Komplexbildner wie das DMPS nicht nur zur Therapie von Schwermetallintoxikationen eingesetzt, sondern auch als diagnostisches Instrumentarium. Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass in Deutschland zugelassene Komplexbildner wie DMPS zur Therapie verschiedener Schwermetallvergiftungen zugelassen sind. Ihre Anwendung als Diagnostikum gehört nicht zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von DMPS. Jede lege artis durchgeführte Therapie mit Chelatbildnern führt jedoch gleichzeitig zu diagnostischen Aussagen. Im Umkehrschluss kann ein DMPS-Test zugleich auch als therapeutische Maßnahme angesehen werden.

Die Grundlagen zur diagnostischen Anwendung von Komplexbildnern wie DMPS wurden im wesentlichen von dem Münchner Toxikologen Max Dauderer erarbeitet (Dauderer, 1990; Dauderer, 1991a; Dauderer, 1991b; Dauderer 1991c). Die Empfehlungen von Dauderer zur Durchführung und Interpretation des DMPS-Testes wurden von zahlreichen weiteren Autoren übernommen und auch seine Referenzbereichsangaben für die Ausscheidung von Schwermetallen nach DMPS-Gabe werden nach wie vor von vielen Laboratorien in unveränderter Form benutzt.

Im Rahmen der Vorbereitung eines Vortrags haben wir nicht nur unsere eigenen umfangreichen Daten zur Schwermetallausscheidung nach DMPS statistisch ausgewertet, sondern auch mehrere Literaturrecherchen durchgeführt. Diese haben eine ganze Reihe von widersprüchlichen Aussagen zu Tage gefördert und die Datenanalyse zeigt zum Teil signifikante Widersprüche zu bisher getroffenen Feststellungen und Referenzangaben.

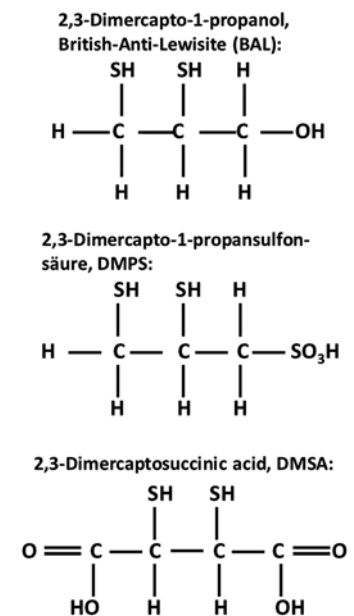


Abbildung 1

Der Einfachheit halber wollen wir im folgenden immer vom „DMPS-Test“ sprechen, auch wenn inzwischen das DMSA eine breite Anwendung gefunden hat. In der bisher publizierten Literatur hat sich jedoch der Begriff eines „DMSA-Tests“ noch nicht etabliert. Allerdings wollen wir immer klarstellen, welche Ergebnisse mit DMPS und welche mit DMSA erzielt wurden und auch beide Substanzen miteinander vergleichen.

Zentrale Fragen, die sich im Rahmen unserer Arbeiten zu diesem Thema herauskristallisiert haben und für die in der Literatur zum Teil sehr kontroverse Aussagen getroffen werden, haben wir in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

- Welche Komplexbildner in welchen Darreichungsformen stehen zur Verfügung?
- Wie stabil sind die DMPS-Komplexe, in welcher Reihenfolge werden die Elemente ausgeschieden?
- Gibt es ein standardisiertes Vorgehen bezüglich Dosierung, oraler/parenteraler Gabe des Komplexbildners, Flüssigkeitszufuhr während des Testes, Sammelzeit des Urins?
- Sollten die Werte auf die Kreatinin-Ausscheidung bezogen werden?
- Aus welchen Geweben werden die Schwermetalle eliminiert? Können DMPS oder DMSA Schwermetalle wie Quecksilber aus Kompartimenten, wie dem Gehirn mobilisieren?
- Erbringt die Messung der Schwermetallausscheidung nach Gabe des Komplexbildners eine zusätzliche diagnostische Information im Vergleich zum Basalurin? Korrelieren Werte vor und nach DMPS, z. B. bei Quecksilber?
- Woher kommen die Referenzbereiche, wie sind diese abgesichert?
- Gibt es vergleichende Untersuchungen zu DMPS/DMSA?
- Können Komplexbildner wie DMPS und DMSA Verluste essentieller Spurenelemente induzieren?
- Kann eine hohe Ausscheidung von Elementen wie Kupfer und Zink DMPS „verbrauchen“ und zu niedrige Werte für Quecksilber bedingen?
- Welche Daten liegen zu Toxizität und Nebenwirkungen vor?

Tabelle 1: Fragen zum DMPS-Test

Komplexbildung und Basisdaten zur Pharmakokinetik von DMPS und DMSA

Die Toxizität von Schwermetallen beruht auf ihrer Wechselwirkung mit Biomolekülen. So können Schwermetalle z. B. essentielle Spurenelemente wie Kupfer oder Zink aus ihren Bindungsstellen in Enzymen verdrängen und diese Enzyme inhibieren. Von Bedeutung ist besonders auch die Anlagerung von toxischen Schwermetallen an schwefelhaltige Aminosäuren in Proteinen, insbesondere an Cystein, wodurch sowohl die Funktionen, wie auch die räumlichen Eigenschaften der Proteine verändert werden. Der erfolgreiche Einsatz eines Komplexbildners setzt voraus, dass dieser das Schwermetall aus seinen natürlichen Bindungen verdrängen kann, d. h. eine höhere Stabilitätskonstante aufweist.

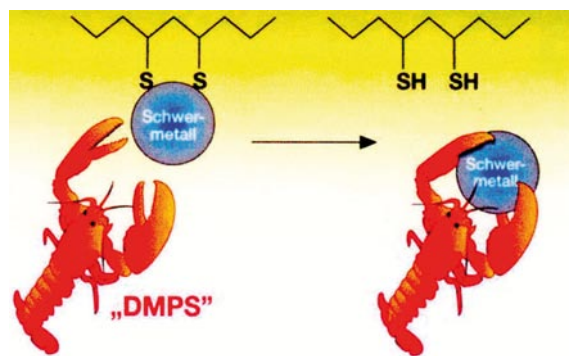


Abbildung 2

Eine wichtige Kenngröße für Chelatbildner ist die Stabilitätskonstante, die die Komplexstabilität beschreibt. Je größer die Stabilitätskonstante ist, desto stabiler ist der Komplex. Da diese Werte sehr groß sind, verwendet man zur leichteren Übersicht deren dekadische Logarithmen, wobei sich meist Zahlen im zweistelligen Bereich ergeben.

Abbildung 3 zeigt die Stabilitätskonstanten verschiedener Metall-DMPS-Komplexe (1:1 beziehungsweise 1:2), wobei ein Schwermetall entweder ein Molekül DMPS oder aber auch zwei Moleküle DMPS binden kann.

Diese Stabilitätskonstanten widersprechen klar der von Daunerer angegebenen Reihenfolge für die Ausscheidung der Schwermetalle, die später auch von anderen Autoren übernommen wurde (z. B. Bartram et al., 2007):

Zn > Cu > As > Hg > Pb > Sn > Fe > Cd > Ni > Cr

Die Grundlagen der letztgenannten Angaben bleiben unklar und werden von den Autoren auch nicht im einzelnen spezifiziert. Möglicherweise werden hier nicht die Stabilität der Metalle, sondern die ausgeschiedenen Mengen angesprochen. Da Zink und Kupfer als essentielle Spurenelemente in größerem Umfang im Organismus vorkommen, sind die Ausscheidungswerte dieser beiden Elemente häufig auch am höchsten.

Berücksichtigt werden muss nicht nur die Stabilitätskonstante des DMPS-Schwermetallkomplexes, sondern auch die Bindungsstärke des Schwermetalls an Biomoleküle. So werden wir im weiteren Text sehen, dass trotz einer relativ hohen Stabilitätskonstante Cadmium praktisch nicht durch DMPS mobilisiert werden kann.

Im Rahmen der Mobilisationsteste wird DMPS sowohl oral wie auch parenteral verabreicht. Dabei zeigen sich vollkommen unterschiedliche Kinetiken wie Abbildung 4 zeigt.

Bei parenteraler Gabe wird eine schnelle und hohe Anflutung von DMPS im Plasma erreicht, während bereits nach vier Stunden zirka 80 % der zugeführten DMPS-Menge ausgeschieden sind. Bei oraler Gabe ergibt sich erst nach vier Stunden ein Plasmapeak bezüglich DMPS, während die DMPS-Ausscheidung in den folgenden Stunden höher liegt als bei parenteraler Gabe. Diese Gegebenheiten müssen auch bei der Interpretation der Mobilisationsteste berücksichtigt werden.

Beim **DMPS** liegt die Absorption bei oraler Gabe bei zirka 50 % (Maiorino et al., 1991; Waelti, 1992). Die Aufnahme erfolgt durch passive Diffusion. Die maximale Konzentration im Plasma wird beim Menschen nach zirka vier Stunden erreicht, bei Ratte und Kaninchen jedoch bereits nach zirka dreißig Minuten. Die Übertragung entsprechender Tierversuchsergebnisse auf den Menschen ist daher problematisch. Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei oraler Gabe zirka zehn Stunden, bei i.v.-Gabe zirka eine Stunde. Zirka 50 % des oral gegebenen DMPS werden nicht resorbiert und über den Stuhl ausgeschieden.

Beim **DMSA** liegt die Absorptionsrate bei oraler Gabe bei zirka 20 % beim Menschen (Anonymus, 2000; Miller, 1998). Die maximale Konzentration im Plasma beim Menschen wird nach oraler Gabe nach zirka zwei Stunden erreicht, die Plasmahalbwertszeit beträgt zirka zwei bis drei Stunden.

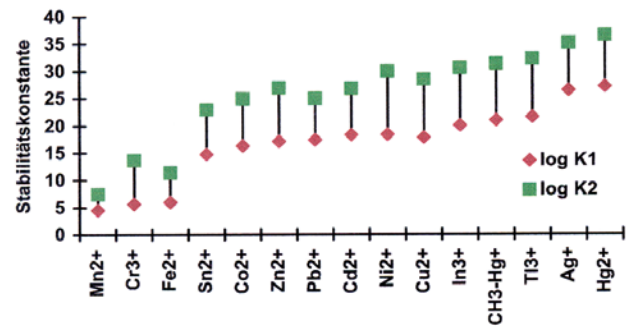


Abbildung 3: Stabilitätskonstanten für verschiedene Schwermetall-DMPS-Komplexe

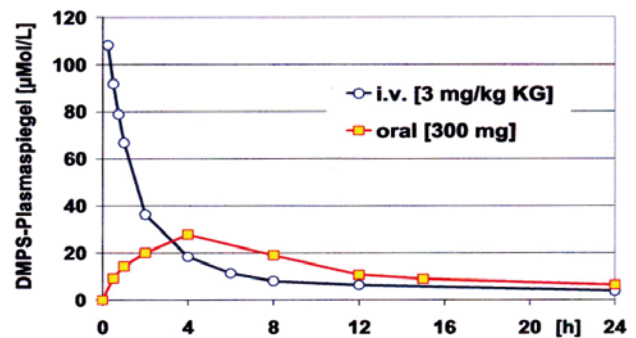


Abbildung 4: Plasma-Spiegel von DMPS nach oraler und parenteraler Gabe

Aus welchen Geweben werden die Schwermetalle durch die Komplexbildner mobilisiert?

In der Literatur und auch auf verschiedenen Internetseiten findet man sehr kontroverse Ansichten darüber, aus welchen Geweben und Organen Komplexbildner wie z. B. DMPS und DMSA Schwermetalle mobilisieren. So finden wir z. B. im Internet auf der Seite www.toxcenter.de folgende Aussage: „... DMSA ist fettlöslicher (lipid-löslicher) als DMPS, durchdringt daher die Blut-Hirn-Schranke und dringt damit voll in das Gehirn ein. Metalle werden in dem Komplex gebunden und verlassen auf dem Blutweg wieder das Gehirn ...“.

Es ist in diesem Zusammenhang hilfreich, sich einige Grundlagen zur Funktion der Blut-Hirn-Schranke vor Augen zu halten. Die Blut-Hirn-Schranke trennt den extrazellulären Raum des Gehirns vom restlichen extrazellulären Raum durch eine dicke, kontinuierliche Endothelschicht. Sinn dieser Trennung ist der Schutz des Gehirns gegen die Schwankungen der Plasmazusammensetzung, insbesondere auch hinsichtlich der Anflutung von Neurotransmittern. Dabei besteht eine klare Beziehung zwischen der Lipidlöslichkeit einer Substanz und deren Aufnahme vom Hirngewebe.

Während lipidlösliche Stoffe die Blut-Hirn-Schranke praktisch vollständig durchdringen können, werden wasserlösliche Stoffe nur in geringem Umfang aufgenommen. Ausnahmen bilden Stoffe, für die es spezifische Transportsysteme gibt wie z. B. Glukose oder Aminosäuren oder Stoffe, die von peripheren Nerven aufgenommen werden und durch retrograden axonalen Transport ins ZNS gelangen. Dies gilt z. B. für das Botulinustoxin.

Eine wichtige Kenngröße ist der Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient. Es handelt sich hier um eine vergleichende Abschätzung der Verteilung von Wirkstoffen zwischen wässrigen und lipophilen Kompartimenten im Organismus. Wasser und Oktanol sind nicht mischbar und bilden ein Zweiphasensystem. Der Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient beschreibt das Verhältnis der Konzentrationen eines Stoffes in Oktanol zu seiner Konzentration in Wasser. Er gilt als Maß für die Wasser- oder Fettlöslichkeit. Für einen Quotienten < 1 gilt, dass der größere Teil in der Wasserphase vorliegt, die Substanz also eher hydrophil ist, während ein Quotient > 1 lipophile Substanzen kennzeichnet. Ersetzt man die Phase Wasser durch einen Phosphatpuffer von pH 7,4, was in etwa dem pH-Wert des Plasmas entspricht, finden wir für wichtige Komplexbildner folgende Koeffizienten:

DMPS 0,001; DMSA 0,001; BAL 5,1

Aus diesen Daten ist offensichtlich, dass BAL eine lipidlösliche Substanz ist, deren Konzentration in Oktanol etwa fünfmal höher ist als im Phosphatpuffer. DMPS und DMSA sind unter diesen Bedingungen jedoch praktisch ausschließlich in der wässrigen Phase zu finden. Es ist daher a priori nicht zu erwarten, dass sie in nennenswertem Umfang die Blut-Hirn-Schranke durchdringen. Eine Ausnahme wäre nur dann gegeben, wenn für diese beiden letztgenannten Komplexbildner spezifische Transportsysteme in das Gehirn bestehen würden. Dafür gibt es aber bisher keine schlüssigen Daten.

Gut untersucht ist die Verteilung von radioaktiv markiertem DMPS bei Ratten nach i.v.-Gabe (Gabard, 1978), die in Abbildung 6 dargestellt ist.

Hohe Konzentrationen finden wir in der Niere und im Blut, so dass die entgiftende Wirkung von DMS vorwiegend in diesen Kompartimenten stattfinden wird. Haut,

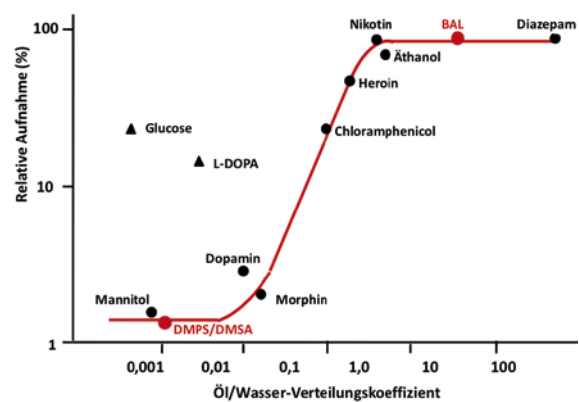


Abbildung 5: Aufnahme verschiedener wasser- und lipidlöslicher Substanzen in das Gehirn

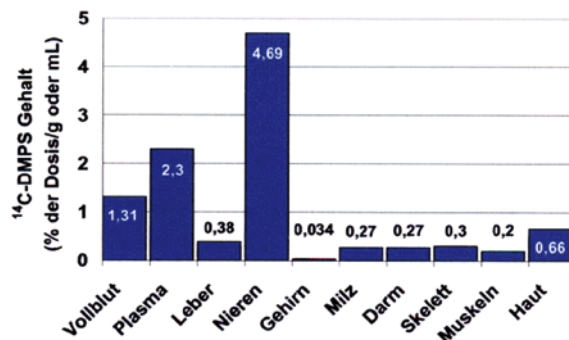


Abbildung 6: Organverteilung von DMPS

Leber, Skelett, Milz und Darm zeigen deutlich geringere DMPS-Konzentrationen und die Anreicherung im Gehirn ist verschwindend gering. In der wissenschaftlichen Produktmonographie für das Präparat DIMAVAL lesen wir daher auch „... DMPS ist nicht in der Lage die lipidreiche Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen. DMPS gelangt nicht ins Gehirn. DMPS ist nicht in der Lage im Hirn abgelagerte Schwermetalle zu mobilisieren und auszuschleiden ...“ (Ruprecht, 2008).

Worauf begründet sich nun die Behauptung, dass DMSA Quecksilber aus dem Gehirn mobilisiert, wie dies immer wieder von Befürwortern der DMSA-Mobilisierung vorgebracht und von vielen anderen Autoren (möglicherweise ungeprüft) übernommen wird. Zitiert werden dazu zwei Tierversuche, die im Jahr 1978 publiziert wurden. Nach Butterworth et al. (1978) ist „DMSA der effektivste Komplexbildner für Quecksilber im Gehirn“. Durchgeführt wurde hier ein Tierversuch an Ratten, in dem DMSA nach der i.v.-Gabe von Methylquecksilber appliziert wurde. Aaseth et al. (1978) beschreiben, dass DMSA zwei Drittel der Quecksilberdepots im Gehirn entfernt. Es handelt sich um einen Tierversuch an Mäusen, bei dem DMSA vier Tage nach Injektion von Methylquecksilber gegeben wurde.

Auf die Problematik der Übertragung der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen sind wir bereits in unseren Ausführungen zur Pharmakokinetik von DMPS eingegangen. Auch können nach unserer Ansicht Daten, die bei einer relativ zeitnahen Gabe von DMSA (wenige Tage) nach Applizierung von Quecksilber bei Tieren gewonnen werden, nicht darauf übertragen werden, ob über Jahre und Jahrzehnte im Gehirn abgelagerte Quecksilberverbindungen wieder mobilisiert werden können.

Auch die Daten zahlreicher neuerer Studien stehen einer relevanten Mobilisierung von Quecksilber durch DMSA aus dem Gehirn entgegen. So konnten Aposhian et al. (2003) zeigen, dass weder DMPS noch DMSA allein noch in Kombination mit Vitamin C, Liponsäure oder Glutathion den Quecksilbergehalt im Gehirn bei belasteten Ratten reduzierten. In einer anderen Studie (Kostial et al., 1995) senkte DMSA bei quecksilberbelasteten Ratten die Quecksilberkonzentration im Gehirn nur um 8 %, verglichen mit einer 48 %igen Absenkung in der Niere. Hierzu muss man sich vor Augen halten, dass eine Quecksilbermobilisierung aus bestimmten Geweben und Körperflüssigkeiten (Blut, Niere) in der Folge zu einer Umverteilung bezüglich der Quecksilberdepots anderer Gewebe und damit zur Einstellung eines neuen Gleichgewichts führen kann. Dies könnte solche moderaten Absenkungen der Quecksilberkonzentrationen im Gehirn durchaus erklären.

Die Gabe eines nachgewiesenermaßen lipidlöslichen Komplexbildners wie BAL kann durchaus kritisch sein. So lesen wir bei Berlin et al. (2007) wie folgt: „... Bei Intoxikationen mit organischen Quecksilberverbindungen ist BAL kontraindiziert, da es fettlösliche Komplexe bildet und zu einer Aufnahme von Hg in das Gehirn führt, wobei es schwere ZNS-Probleme auslösen kann...“. Untersucht wurde auch der Einfluss einer oralen Gabe verschiedener Komplexbildner wie BAL, DMPS oder DMSA auf die Arsenkonzentrationen im Gehirn von Mäusen nach s.c.-Gabe von As_2O_3 (Schäfer et al., 1991). Dabei zeigte es sich, dass, verglichen mit einer Kontrollgruppe, sowohl DMPS als auch DMSA zu einer verminderten Aufnahme von Arsen in das Gehirn führten, während die Gabe von BAL, wiederum verglichen mit der Kontrollgruppe, die Aufnahme von Arsen in das Gehirn um den Faktor 3 erhöhte. Die Gabe lipidlöslicher Komplexbildner beinhaltet damit das Risiko, dass die Schwermetallaufnahme in das Gehirn sogar gesteigert werden kann.

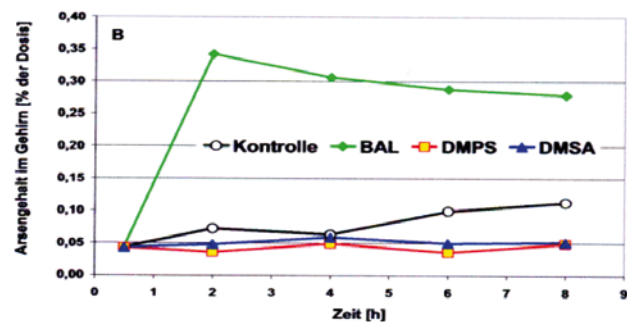


Abbildung 7: Einfluss einer oralen Gabe von BAL, DMPS oder DMSA auf die Arsenkonzentrationen im Gehirn von Mäusen nach s.c.-Gabe von As_2O_3

Zusammenfassend kann also wie folgt ausgeführt werden:

Für die vielfach postulierte Annahme „DMSA geht in das Gehirn“ und eine entsprechende „Gehirndetoxifikation“ von Schwermetallen wie Quecksilber durch DMSA beim Menschen gibt es keine hinreichenden Belege oder gar Beweise.

Vergleich von DMPS und DMSA

Leider gibt es relativ wenige Studien, in denen die Wirksamkeit von DMPS und DMSA beim Menschen vergleichend untersucht wurde. Nach einer von Hibberd et al. (1998) durchgeführten Studie steigerte die orale Gabe von DMPS in einer Dosierung von 10 mg/kg KG bei 20 Patienten die Quecksilberausscheidung im Harn von 5,05 auf 11,88 µg/l. Die orale Gabe von DMSA in einer Dosierung von 30 mg/kg KG steigerte bei 65 Patienten die Hg-Ausscheidung von 4,98 auf 13,11 µg/l. Nach dieser Studie wird bei der oralen Gabe von DMSA in etwa die dreifache Dosis benötigt, um vergleichbare Effekte wie bei oraler Gabe von DMPS zu erreichen.

Tierversuche mit Gabe von Quecksilber als anorganisches Quecksilber (Quecksilberchlorid) oder organisches Quecksilber (Methylquecksilberchlorid) zeigen für DMPS und DMSA eine deutliche Erhöhung der renalen Ausscheidung von Quecksilber, eine deutliche Verminderung der Quecksilbergehalte in den Nieren und eher geringere Effekte für andere Organe (Graziano, 1986; Planas-Bohne, 1981a; Planas-Bohne, 1981b, Schäfer et al., 1991). Ein signifikanter Vorteil von DMSA gegenüber DMPS ist aus diesen Daten nicht zu erkennen (Buchet et al., 1989).

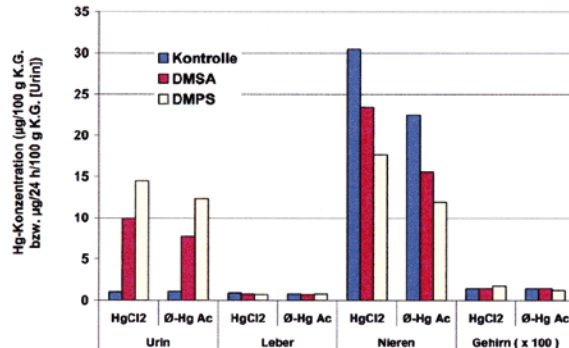


Abbildung 8: Einfluss von DMSA und DMPS auf Hg-Spiegel im Gewebe bei Ratten nach chron. Exposition mit HgCl₂ oder Phenylquecksilberacetat

Für die im Internet nachzulesende Feststellung (www.toxcenter.de): „Tausendfache Wirkung der DMSA-Ampulle im Vergleich zur DMPS-Ampulle“ konnten wir daher weder unter Berücksichtigung der Tierversuche noch aufgrund der wenigen verfügbaren Daten beim Menschen überzeugende Belege finden.

Toxizität und Nebenwirkungen

Sehr wichtig für die Auswahl und den Einsatz eines Komplexbildners beim Menschen sind auch Daten zur Toxizität und zu Nebenwirkungen. Auch hierzu finden wir im Internet interessante Angaben (www.naturmednet.de/studien/amalbuch6.html): „DMPS und DMSA sind Antidoten (Gegengifte), wobei DMSA nur ein Viertel der Toxizität von DMPS besitzt und das Gehirn besser entgiften kann.“

Betrachten wir zunächst beim **DMPS** die Daten zur letalen Dosis (LD₅₀). Hier wurde übereinstimmend bei verschiedenen Studien bei Maus und Ratte bei parenteraler Gabe (i.p.) eine LD₅₀ in einem Bereich von 1100 bis 1500 mg/kg KG gefunden. Die Werte für Katze und Hund betragen zirka 150 mg/kg KG, so dass sich erhebliche Speziesunterschiede ergeben. Dies weist darauf hin, wie problematisch eine Übertragung solcher Tierversuche auf den Menschen ist. Auch bei der empfindlichsten Tierspezies liegen diese Werte erheblich über den beim Menschen üblichen Dosierungen von zirka 3 bis maximal 10 mg/kg KG.

Beim **DMSA** beträgt die LD₅₀ bei parenteraler Gabe (i.p.) bei der Maus zirka 2500 mg/kg KG (Andersen and Aaseth, 2002). Die vergleichbaren Daten zu DMPS und DMSA betreffen also Tierversuche an der Maus bei i.p.-Gabe des Komplexbildners, wobei unter diesen Bedingungen die Toxizität von DMPS etwa doppelt so hoch sein dürfte wie von DMSA. Wie bereits erwähnt, dürfte eine Übertragung dieser Daten auf den Menschen unzulässig sein.

Die potentiellen Nebenwirkungen von DMPS (Ruprecht, 2008) sind in Tabelle 2 aufgelistet.

- Hypotensiver Effekt nach schneller i.v.-Gabe, daher langsam über mind. 5 Minuten oder länger verabreichen
- Hohes Allergiepotential schwefelhaltiger Chelatbildner, bei Einmalgabe (parenteral) bei 1–2%, nach 4–10 Injektionen bei ca. 5% der Patienten allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, dies auch bei oraler Gabe möglich. Sehr seltene Fälle eines Stevens-Johnson-Syndroms (schweres multiformes Erythem – fragliche Diagnose).
- Vereinzelt lokale Rötungen an der Injektionsstelle.
- Wechselwirkungen mit essentiellen Spurenelementen wie Cu und Zn.

Tabelle 2: Mögliche Nebenwirkungen von DMPS

Nach Angaben des Herstellers der in den USA zugelassenen Präparate *Chemet/Succimer* ist bei der DMSA-Gabe mit den in Tabelle 3 aufgeführten Nebenwirkungen zu rechnen. Diese Angaben können unter der in der Tabelle aufgeführten Internetadresse nachgelesen werden.

- Häufiger: metallischer Geschmack
- Gastrointestinale Symptome in bis zu 20 % der Patienten: Erbrechen, Durchfall
- Allgemeine Symptome (Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, etc.) ca. 15 %
- GOT- und GPT- Erhöhungen in ca. 10 % der Patienten
- Moderate Neutropenie, 1–2 %
- Arrhythmien, ca. 2 %
- Paraesthesien

Quelle: Prescribing information CHEMET/SUCCIMER,
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=3659>

Tabelle 3: Mögliche Nebenwirkungen von DMSA

Betrachtet man also die Nebenwirkungsprofile beim Menschen, so scheint die DMSA-Gabe mit einem höheren Nebenwirkungsrisiko belastet zu sein.

Zur Problematik der Festlegung von Referenzwerten

Noch immer gültig ist die von Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus (1493–1541) getroffene Aussage, nach der „Giftigkeit“ keine Substanzeigenschaft ist, sondern von der Dosis des zugeführten Stoffes abhängt:

*Was ist das nit Gifft ist
 und alle Ding sind Gifft
 nichts ist das ohn Gifft
 allein sein Dosis macht
 das ein Ding kein Gifft ist.*

Es wird also unmöglich sein, einen genauen Zahlenwert zu definieren, bei dessen Unterschreitung eine toxische Wirkung sicher ausgeschlossen werden kann und bei dessen Überschreitung in jedem Fall eine toxische Wirkung vorliegt. Vielmehr ist es so, dass mit ansteigender Zufuhr eines potentiell toxischen Stoffes beziehungsweise mit ansteigenden Konzentrationen in Körperflüssigkeiten oder Geweben die Wahrscheinlichkeit einer toxischen Wirkung ansteigt. Ausgehend von einem Konzentrationsbereich, in dem toxische Wirkungen unwahrscheinlich sind, wird es zunächst zu chronisch-toxischen Wirkungen bei Langzeitaufnahme kommen, dann zu akut toxischen Wirkungen und bei einer weiteren Erhöhung der Zufuhr des toxischen Stoffes letztendlich zum Tode.

Eine Vielzahl von Faktoren müssen jedoch bei der Beurteilung der Laborwerte herangezogen werden, die zunächst nur als ein Analysenergebnis angesehen werden können, das immer im Einzelfall interpretiert werden muss. Neben der Dosis eines toxischen Stoffes ist insbesondere die Dauer seiner Zufuhr wichtig. Additive, ja sogar potenzierende Wirkungen verschiedener toxischer Stoffe sind zu berücksichtigen. Auch kommt es auf die Empfindlichkeit des betroffenen Individuums gegenüber dem toxischen Stoff an. Jeder Mensch verfügt über eine individuelle Ausstattung an Entgiftungsmechanismen, wobei für eine ganze Reihe von Phase-I- und Phase-II-Entgiftungsenzymen Polymorphismen bekannt sind. Unter einer gegebenen Dosis und einer gegebenen Belastungsdauer eines toxischen Stoffes können daher individuell sehr unterschiedliche Reaktionen resultieren.

Die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes hat für verschiedene Schwermetalle Referenz- und HBM-Werte publiziert (Kommission Human-Biomonitoring, 1996, 1998, 1999a, 2003a, 2003b, 2005, 2008). Diese Begriffe lassen sich wie folgt definieren:

Referenzwerte stellen ausschließlich eine statistische Größe dar, die dem 95%-Bereich der Messwerte einer Substanzkonzentration in einem entsprechenden Körpermedium (Blut, Harn) einer Referenzpopulation entspricht. Referenzwerte sagen zunächst nichts darüber aus, ab welcher Konzentration ein solcher Stoff toxische Wirkungen entfaltet.

Die Human-Biomonitoring-Werte (HBM-I- und HBM-II-Werte) werden dagegen auf der Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Untersuchungen abgeleitet. Die Ableitung solcher HBM-Werte stützt sich primär auf Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes (oder eines Metaboliten dieses Stoffes) in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten unerwünschter Wirkungen nachgewiesen wurde. Da für zahlreiche Substanzen solche Studien fehlen, werden auch toxikologisch begründete tolerable Aufnahmemengen zur Bewertung mit herangezogen. Der HBM-I-Wert ist dabei als so genannter Prüf- oder Kontrollwert anzusehen. Bei einer Überschreitung werden zunächst Vorsorgemaßnahmen im Sinne einer Information über mögliche Belastungsquellen sowie Kontrolluntersuchungen empfohlen.

Bei Überschreiten der HBM-II-Werte ist hingegen eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich, so dass akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung und zur weiteren umweltmedizinischen Betreuung besteht. Der HBM-II-Wert wird somit als Interventions- und Maßnahmenwert angesehen (Kommission Human-Biomonitoring, 2008). Tabelle 4 fasst die im Jahr 2008 aktuellen Referenz- und HBM-Werte der Kommission Human-Biomonitoring für verschiedene Schwermetalle zusammen.

Element	Population	Referenzwert	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Arsen, Morgenurin	Kinder und Erwachsene ohne Fischverzehr 48 Stunden vor Probenahme	15 µg/l	–	–
Blei, Vollblut	Kinder, 6–12 Jahre, Frauen, Männer	50 µg/l 70 µg/l 90 µg/l	100 µg/l 100 µg/l (gebärfähig) 150 µg/l	150 µg/l 150 µg/l (gebärfähig) 250 µg/l
Cadmium, Morgenurin	Kinder, 6–12 Jahre, Erwachsene, Nichtraucher	0,5 µg/l 0,8 µg/l	1 µg/g Kreatinin, < 25 Jahre 2 µg/g Kreatinin, > 25 Jahre	3 µg/g Kreatinin < 25 Jahre 5 µg/g Kreatinin > 25 Jahre
Cadmium, Vollblut	Kinder, 6–12 Jahre, Erwachsene, Nichtraucher	0,5 µg/l 1,0 µg/l	–	–
Quecksilber, Morgenurin	Kinder bis 12 Jahre, Erwachsene (jeweils ohne Amalgamfüllungen)	0,7 µg/l 1,0 µg/l	5 µg/g Kreatinin (Kinder und Erwachsene)	20 µg/g Kreatinin (Kinder und Erwachsene)
Quecksilber, Vollblut	Kinder bis 12 Jahre, Erwachsene (jeweils Fischkonsum bis 3 x im Monat)	1,0 µg/l 2,0 µg/l	5 µg/l	15 µg/l

Tabelle 4: Referenzwerte und HBM-Werte der Kommission Human-Biomonitoring

Studien haben jedoch gezeigt, dass bei einer Quecksilberbelastung unterhalb des HBM-II-Wertes neurologische Symptome nachgewiesen werden können (Drasch et al., 2002).

Im englischsprachigen Raum sind auch die Begriffe NOAEL und LOAEL geläufig. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) entspricht in etwa dem HBM-I-Wert. Bei Unterschreiten dieses Wertes ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen. LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) entspricht in etwa dem HBM-II-Wert.

Interessanterweise definiert die Kommission Human-Biomonitoring die Grenzwerte für die Harnausscheidung von Schwermetallen in µg/l, die HBM-Werte jedoch in µg/g Kreatinin. Dies erschwert einen Vergleich dieser Werte.

Beurteilung der Schwermetallausscheidung im Basalurin

Seit der Einführung des DMPS-Testes in die Diagnostik von Schwermetallbelastungen wurde vor allem in naturheilkundlich orientierten Kreisen die Bestimmung der Schwermetalle im Basalurin häufig als obsolet angesehen. Nach unserer Meinung ist dies nicht berechtigt. Vielmehr kann die Untersuchung des Basalurins auf Schwermetalle den DMPS-Test hervorragend ergänzen. Wichtige Vorteile der Bestimmung der Schwermetallausscheidung im Basalurin sind die gute Vergleichbarkeit der Messergebnisse verschiedener Untersucher hinsichtlich der Schwermetallausscheidung sowie das Vorliegen von recht gut abgesicherten Referenzwerten. Zur Untersuchung muss immer der erste Morgenurin verwendet werden.

Medianwerte: Tabelle 5 vergleicht die von uns erhobenen Daten zur Schwermetallausscheidung verschiedener Elemente mit denen einer in der Tschechoslowakei durchgeführten Studie (Benes et al., 2002), wobei sich eine recht gute Übereinstimmung der Medianwerte ergibt.

Element	Benes et al., 2002, N=1192	Eigene Daten, 2008
Quecksilber	0.68	0.80 (N=2629)
Cadmium	0.36	0.30 (N=174)
Blei	3.3	5.1 (N=206)
Kupfer	10.6	15.7 (N=2151)
Zink	397	283 (N=2218)

Tabelle 5: Median-Werte für die Schwermetallausscheidung im Basal-Harn, Werte in µg/g Kreatinin

Korrelation der Quecksilber-Ausscheidung vor und nach DMPS-Gabe: In verschiedenen Studien wurde geprüft, ob die basale Harnausscheidung von Quecksilber in µg Quecksilber/g Kreatinin mit der Quecksilberausscheidung nach DMPS-Gabe korreliert. Dabei fanden Hansen et al. (2004) eine Korrelation zwischen der Harnausscheidung von Quecksilber vor und nach DMPS-Gabe. Entsprechende Untersuchungen liegen auch von Gerhard et al. (1992) vor. In der vorgenannten Arbeit von Gerhard wurde auch eine Korrelation zwischen den basalen Arsenkonzentrationen im Harn und den Arsenkonzentrationen nach DMPS-Mobilisierung beschrieben.

Eine Auswertung unserer eigenen Daten (Abbildung 9) zeigt ebenfalls eine Korrelation zwischen der Quecksilberausscheidung vor und nach DMPS-Gabe. Dabei fallen allerdings eine ganze Reihe von Proben auf, die bei relativ niedriger Quecksilberkonzentration vor DMPS-Gabe eine sehr starke Steigerung der Quecksilberausscheidung durch DMPS erkennen lassen. Andererseits finden sich auch Proben, die vor DMPS-Gabe in einem bereits auffälligen Konzentrationsbereich (4–6 µg Hg/g Kreatinin) liegen, aber unter DMPS-Mobilisierung keine relevante Steigerung der Harnausscheidung erkennen lassen.

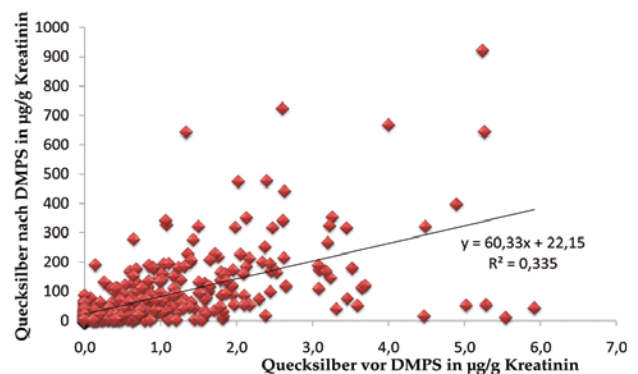
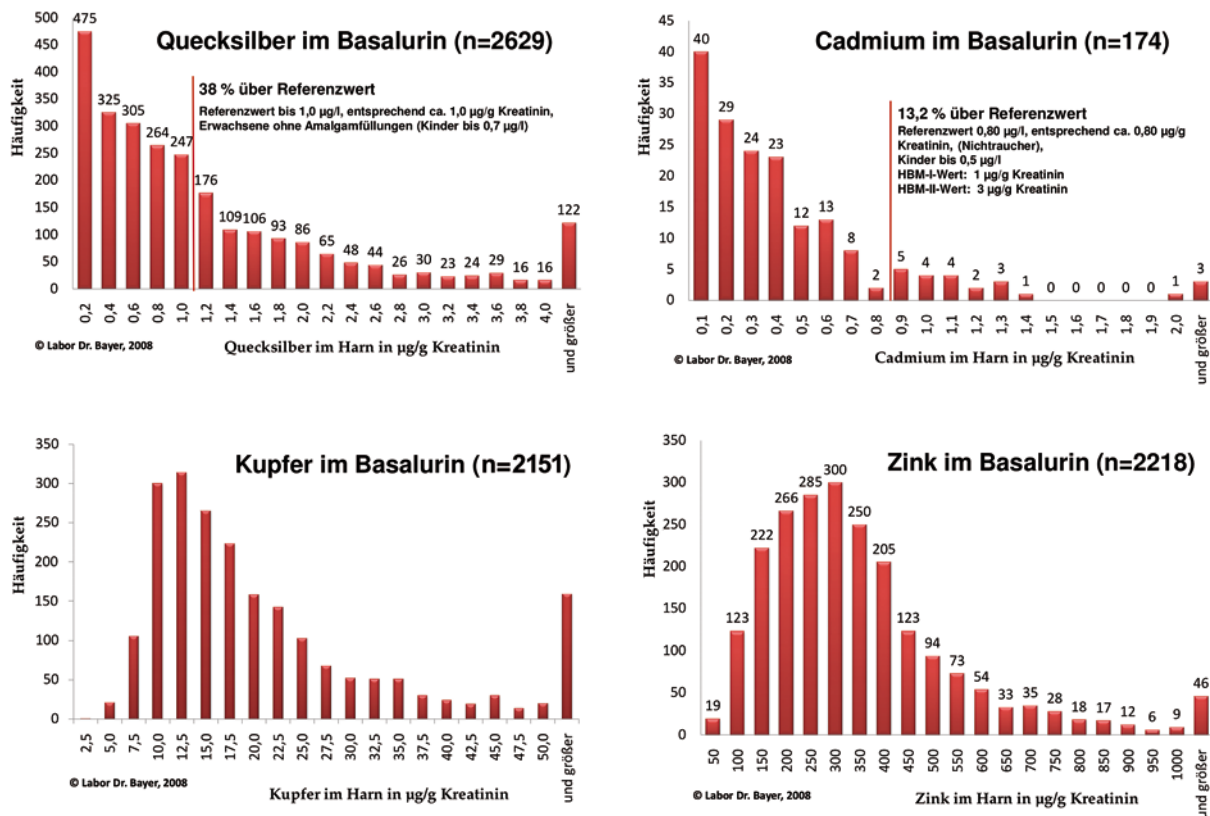


Abbildung 9: Korrelation der Harnausscheidung von Hg vor und nach parenteraler DMPS-Gabe (n=401)

Ausscheidung der Elemente Hg, Cd, Cu und Zn im Basalharn: Die Abbildungen 10 bis 13 zeigen die Ausscheidungen im Basalharn bezüglich der toxischen Elemente Quecksilber und Cadmium und der essentiellen Elemente Kupfer und Zink.



Abbildungen 10–13: Harnausscheidung der Elemente Quecksilber, Cadmium, Kupfer und Zink im Basalurin

Betrachtet man die Daten, so erkennt man, dass beim Quecksilber 38 % der untersuchten Patienten Werte oberhalb des Referenzwertes (definiert für Patienten ohne Amalgamfüllungen) aufweisen. Bei Cadmium sind es immer noch 13,2 %. Wie wir im folgenden sehen werden, bringt die Cadmiumbestimmung nach DMPS-Gabe keine zusätzlichen diagnostischen Informationen, so dass die Bestimmung von Cadmium im Basalurin ein wichtiges diagnostisches Kriterium darstellt.

Die Ausscheidung von Zink im Harn zeigt, dass 16,5 % der Patienten einen Schwellenwert von 150 µg/g Kreatinin unterschreiten, so dass hier von einer defizitären Situation bezüglich Zink ausgegangen werden muss (Thomas, 2006).

Referenzwerte: In Tabelle 6 sind Referenzwerte für die Schwermetallausscheidung im Basalharn aufgeführt.

Element	Referenzwert	Quelle
Aluminium	bis 20 µg/g*	Eigene Daten
Arsen	bis 15 µg/l	Referenzwert Kommission Human-Biomonitoring
Blei	bis 15 µg/g*	Eigene Daten
Cadmium	bis 0,8 µg/l	Referenzwert Kommission Human-Biomonitoring
Kupfer	7,5–45,0 µg/g*	Eigene Daten
Nickel	bis 3 µg/l	Wilhelm et al., 2004
Quecksilber	bis 1 µg/l	Referenzwert Kommission Human-Biomonitoring
Zink	150–750 µg/g*	Eigene Daten
Zinn	bis 2,0 µg/g*	Eigene Daten

Tabelle 6: Referenzwerte für die Schwermetallausscheidung im Basal-Urin, *=µg/g Kreatinin

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die Bestimmung der Schwermetalle im Basalurin sowohl zur Abschätzung der Schwermetallbelastung wie auch hinsichtlich der Erkennung von Defiziten essentieller Elemente wichtige Hinweise liefern und damit den DMPS-Test ergänzen kann.

Durchführung des DMPS-Testes

Beim DMPS-Mobilisationstest wird die Konzentration von Schwermetallen im Urin vor und nach oraler, intramuskulärer oder intravenöser Gabe von Komplexbildnern wie DMPS gemessen. Bei Vorliegen von Schwermetalldepots kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Schwermetallausscheidung im Vergleich zu den Werten vor Gabe des Komplexbildners. Dieser Anstieg kann im Fall des Quecksilbers den Faktor 1000 betragen. Hohe Werte werden als Parameter für eine chronische Schwermetallintoxikation bewertet. Die Überwachung der Therapie einer Schwermetallbelastung mit einem Komplexbildner sollte zwingend die Kontrolle der Schwermetallausscheidung im Urin einschließen.

Ein prinzipielles Problem des DMPS-Testes ist die fehlende Standardisierung. In Tabelle 7 sind verschiedene Variablen des Schwermetall-Mobilisationstests aufgeführt.

1. Unterschiedliche Komplexbilder wie DMPS und DMSA
2. Anwendung: oral oder parenteral
3. Dosierungen: oral: 200–700 mg DMPS, parenteral: 2–10 mg/kg KG DMPS
4. Unterschiedliche Flüssigkeitszufuhr
5. Unterschiedliche Harnsammelzeiten
6. Spontanharn/24-Stunden-Harn
7. Bezug auf Kreatinin: ja/nein
8. Individuelle Faktoren des Patienten: Geschlecht, Ernährung, genetische Faktoren (Entgiftungsenzyme), Metabolisierungsrate des Komplexbildners, evtl. Absorptionsstörungen

Tabelle 7: Variablen des DMPS-Testes

Je nach Durchführung des DMPS-Testes können daher unterschiedlichste Ergebnisse erzielt werden, so dass eine Festlegung von einheitlichen Referenzbereichen sehr schwierig ist. Nach Angaben der Literatur haben wir für die Vorgehensweise beim oralen DMPS-Test einige Empfehlungen gegenüber gestellt, die in Tabelle 8 aufgelistet sind.

Dosierung	Empf. Trinkmenge	Harnsammlung	Grenzwert	Literatur
300 mg	500 ml	Spontanurin nach 2–4 Stunden	16 µg/l	Dauderer, 1990
300 mg	Bis zur Urinmenge 500 ml	6 Stunden	50 µg/6 Stunden	Aposhian, 1996
300 mg	Keine Empfehlung	24-Stunden-Harn	100 µg/g*	Schiele, 1989
10 mg/kg KG	1–2 Liter	Spontanurin nach 2–3 Stunden	100 µg/g*	Gerhard, 1992
10 mg/kg KG	0,5–1,5 Liter	6 Stunden	m > 4,1 µg/g* w > 3,1 µg/g*	Quig, 2007

Tabelle 8: Vorgehensweise und Grenzwerte beim oralen DMPS-Test, *= µg/g Kreatinin

Man kann bereits aus der Gegenüberstellung dieser wenigen Daten erkennen, dass unterschiedlichste Vorgehensweisen hinsichtlich der Dosierung des Komplexbildners, der empfohlenen Trinkmenge, der Harnsammelzeit und der Grenzwerte bestehen. Insofern darf es nicht verwundern, wenn Kritiker dieses Tests seine Anwendung zum Nachweis einer Schwermetallbelastung, insbesondere einer Belastung mit Quecksilber für nicht indiziert halten (Kommission Human-Biomonitoring, 1999b) und sogar auf mögliche Risiken auf die Gabe der Komplexbildner hinweisen (Risher et al., 2005). Demgegenüber stehen zahlreiche Befürworter des Tests (Gerhard, 1995; Schiele et al., 1989; Hansen et al., 2004 und viele andere).

Zu den verschiedenen Variablen des DMPS-Testes wird nachfolgend Stellung genommen:

a) orale oder parenterale Anwendung, Zeitpunkt der Harnsammlung

Wie wir bereits in Abbildung 4 dieser Arbeit dargestellt haben, ergibt sich für die parenterale und die orale Gabe von DMPS beim Menschen eine vollkommen unterschiedliche Kinetik. Bei parenteraler Gabe kommt es sofort zu sehr hohen DMPS-Konzentrationen, wobei innerhalb von vier Stunden 80 % der zugeführten DMPS-Menge ausgeschieden werden. Bei oraler Gabe kommt es hingegen zu einem langsamen Anfluten mit einem Plasmapeak bezüglich DMPS nach vier Stunden.

In Abbildung 14 ist der Verlauf der Quecksilberausscheidung nach einer parenteralen Gabe von 3 mg DMPS/kg KG nach Entfernung von acht Amalgamfüllungen bei einer Patientin dargestellt. Bereits nach 30 Minuten wird ein Wert von zirka 90 % der maximalen Hg-Ausscheidung erreicht. Das Maximum liegt bei etwas über einer Stunde. Andere Publikationen beschreiben ein Maximum zwischen 45 und 60 Minuten.

Bei oraler Gabe von DMPS in Form einer Einmalgabe von 300 mg wurde bezüglich des Arsens ein Ausscheidungsmaximum nach zwei Stunden festgestellt (Aposhian et al., 1997). Beim Quecksilber wurde ebenfalls nach 200 mg DMPS oral die Quecksilberausscheidung mit dem Amalgam-Score (Füllungsoberfläche) verglichen. Dabei ergaben sich sehr gute Korrelationen im Bereich von ein bis zwei Stunden.

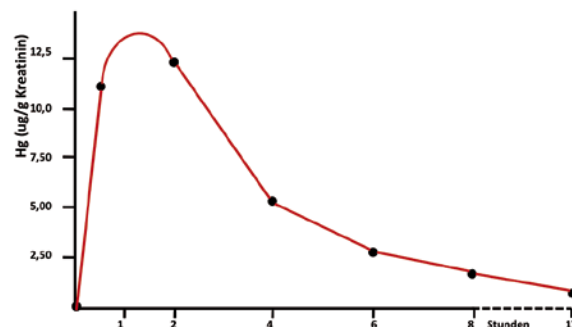


Abbildung 14: Hg-Ausscheidung nach Entfernung von 8 Amalgamfüllungen und parenteraler DMPS-Gabe

Unter Zugrundelegung der vorliegenden Daten können folgende Empfehlungen für die Harnsammlung abgegeben werden:

1. Parenterale Gabe: nach 45–60 Minuten
2. Orale Gabe: nach 2 Stunden.

b) Dosierung

Parenterale Gabe: In den meisten Untersuchungen wurde eine Dosierung von 3 bis 4 mg DMPS/kg KG gegeben. Zu diesen Dosierungen liegen die meisten Erfahrungen bezüglich der Höhe der Quecksilberausscheidung vor, so dass auch wir diesen Dosierungsbereich empfehlen.

Orale Gabe: Bei oraler Gabe beträgt die Resorption nur zirka 50 % der zugeführten DMPS-Menge, wobei gleichzeitig Unsicherheiten durch Resorptionsstörungen bestehen. Die orale Gabe von 10 mg DMPS/kg KG soll äquivalent zu einer parenteralen Gabe von 4 mg DMPS/kg KG sein und zu gleichen Maximalkonzentrationen im Urin führen (Gerhard, 1997). Dies entspricht tierexperimentellen Untersuchungen, nach denen für die gleiche Wirksamkeit die orale Dosis das 2,5fache der parenteralen Dosis betragen muss.

Unsere Empfehlung für die Dosierung lautet:
 Parenterale Gabe: 3 – 4 mg DMPS/kg KG
 Orale Gabe: 10 mg DMPS/kg KG.

c) Flüssigkeitszufuhr und Bezug der Schwermetallausscheidung auf Kreatinin:

Von verschiedenen Autoren (z. B. Kleber et al., 1994) wird generell ein Bezug der Schwermetallausscheidung auf den 24-Stunden-Urin empfohlen. Die Sammlung von 24-Stunden-Urin ist jedoch selbst unter klinischen Bedingungen kritisch und unter ambulanten Bedingungen ist für viele Patienten unter den Gegebenheiten des Alltags eine zuverlässige Sammlung des 24-Stunden-Harns kaum möglich.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die Quecksilberwerte im Urin bezogen auf µg/g Kreatinin mit hoher statistischer Signifikanz ($p < 0,001$) und daher sehr gut mit den Werten des 24-Stunden-Harns korrelieren

(Kleber et al., 1994). Auch die Bleiausscheidung nach DMSA über vier Stunden korreliert gut mit der 24-Stunden-Ausscheidung von Blei. Allerdings muss man sich einige Einschränkungen vor Augen halten. So haben Männer eine höhere Muskelmasse und daher eine zirka 20 % höhere Kreatininausscheidung als Frauen. Kinder hingegen haben eine niedrigere Kreatininausscheidung. Kreatinin wird glomerulär filtriert, DMPS zudem tubulär aktiv sezerniert (Kleber et al., 1994).

Eine detaillierte Auswertung unserer Daten hat allerdings ergeben, dass sehr niedrige und sehr hohe Kreatininausscheidungen kritisch sein können. Trägt man z. B. die Medianwerte der Arsenausscheidung in $\mu\text{g/g}$ Kreatinin in Abhängigkeit der Kreatininwerte in g/l auf, so muss festgestellt werden, dass bei Kreatininausscheidungen von $< 0,2 \text{ g/l}$ eine eindeutige Tendenz zu höheren (zu hohen?) Werten für die Schwermetallausscheidung besteht, während Ausscheidungen $> 1,0 \text{ g/l}$ mit niedrigeren Ausscheidungswerten korreliert sind. Auch nach Beobachtungen von Gerz (2008), der trotz hoher Flüssigkeitszufuhr nach DMPS-Gabe zum Teil Kreatininausscheidungen von über 4 g/l gesehen hat, sollten Werte über $1,0 \text{ g Kreatinin/l}$ vermieden werden.

Unsere Empfehlung lautet also:

Die Schwermetallausscheidung sollte auf Kreatinin bezogen werden. Die Flüssigkeitszufuhr sollte jedoch so dosiert werden, dass idealerweise Kreatininwerte zwischen $0,2$ und $1,0 \text{ g/l}$ erreicht werden. Bei Kreatininausscheidungen nach DMPS $> 1 \text{ g Kreatinin/l}$ sollte nach einigen Wochen eine Befundkontrolle durchgeführt werden.

Zusammenfassend schlagen wir daher folgende Vorgehensweise beim DMPS-Test vor:

- 1.** Unmittelbar vor Gabe des Komplexbildners Blase vollständig entleeren. Ggf. 10 ml Harn sammeln zur Untersuchung von Harn I (vor DMPS). Bestimmung von Hg, evtl. weiteren Schwermetallen z.B. Cd, Pb und von essentiellen Spurenelementen wie Cu und Zn.
- 2.** $3\text{--}4 \text{ mg DMPS/kg KG}$ langsam (mindestens 5 Min.) i.v. verabreichen.
Bei oraler Gabe: 10 mg DMPS/kg KG .
- 3.** $250\text{--}500 \text{ ml}$ Flüssigkeit zuführen, Kreatinin-Werte $< 0,2 \text{ g/l}$ und $> 1,0 \text{ g/l}$ vermeiden.
- 4.** Bei parenteraler Gabe nach $45\text{--}60 \text{ Minuten}$, bei oraler Gabe nach 2 Stunden Harnprobe gewinnen (bzw. über diesen Zeitraum sammeln). 10 ml Harn für Schwermetallbestimmung als Harn II (Hg, Sn, evtl. weitere Schwermetalle wie As, auch essentielle Spurenelemente wie Cu und Zn).
- 5.** Weiter ausreichende Flüssigkeitszufuhr nach persönlicher Erfahrung zur Stimulierung der renalen Ausscheidung von Schwermetallen und Komplexbildnern.

Tabelle 9: Vorschlag für die Vorgehensweise beim DMPS-Test

Mobilisierungskapazität von DMPS und Beeinflussung der Quecksilberausscheidung durch hohe Kupferwerte

In zahlreichen Anleitungen zur Durchführung des DMPS-Testes lesen wir immer wieder die folgende (oder ähnlich formulierte) Empfehlung (z. B. www.medlab-bochum.de): „Bei stark erhöhten Kupferwerten ($> 2500 \mu\text{g/g}$) und Quecksilberwerten unter $50 \mu\text{g/g}$ ist ein erneuter DMPS-Test nach vier Wochen zu erwägen, da die Quecksilberdepots wegen der hohen Affinität des DMPS zu Kupfer eventuell nicht ausreichend mobilisiert werden.“ Auch diese Angaben gehen auf Dauderer zurück und wurden von zahlreichen weiteren Autoren und vielen Laboratorien übernommen.

Wie bereits in Abbildung 3 dargestellt hat das Kupfer keine höhere Bindungskapazität zu DMPS, sondern vielmehr eine geringere. Gleichzeitig muss man sich hier die Daten bezüglich der Mobilisierungskapazität von DMPS vor Augen halten. Eine Ampulle DIMAVAL oder UNITHIOL enthält 250 mg DMPS . Bei einer Komplexbildung DMPS:Schwermetall von $1:1$ ergeben sich folgende theoretische Mobilisierungskapazitäten:

238 mg Quecksilber oder 753 mg Kupfer oder 732 mg Zink.

Eine Kapsel mit 100 mg DMPS kann bei einer Resorptionsrate von 40% wie folgt binden:

38 mg Quecksilber oder 120 mg Kupfer oder 116 mg Zink.

Bei einer Komplexbildung DMPS: Schwermetall von 2:1 müssten diese Werte halbiert werden. Dennoch ist ohne weiteres zu erkennen, dass auch bei hohen Ausscheidungen von Kupfer (oder Zink) immer noch genügend DMPS für die Bindung von Quecksilber zur Verfügung steht.

Würde die vorgenannte Annahme zutreffen, müsste gleichzeitig die mittlere Quecksilberausscheidung nach DMPS-Gabe bei zunehmender Kupferausscheidung tendenziell rückläufig sein. Die Auswertung von 4154 Harnproben nach DMPS-Gabe zeigt jedoch, dass eine solche Abhängigkeit der mittleren Quecksilberausscheidung von der Kupferausscheidung nicht gegeben ist (eigene Daten).

Daten zur Mobilisierungskapazität von DMPS und eine fehlende inverse Korrelation zwischen Cu- und Hg-Ausscheidung sprechen gegen eine zu niedrige Hg-Eliminierung im DMPS-Test bei hoher Cu-Ausscheidung. Diese statistischen Beziehungen müssen jedoch nicht zwingend die Verhältnisse im Einzelfall widerspiegeln. Von zahlreichen Anwendern hören wir immer wieder von niedrigen Hg-Ausscheidungen bei Amalgamproblempatienten und gleichzeitig hoher Cu-Ausscheidung, bei denen dann bei einem wiederholten DMPS-Test nach vier Wochen höhere Hg-Ausscheidungen beobachtet werden.

Aus diesem Grund empfiehlt sich dennoch ein zweiter DMPS-Test nach vier Wochen bei Cu-Ausscheidungen > 2.000 µg/g Kreatinin sowie (und dies dürfen wir ergänzend anfügen) auch bei Zinkausscheidungen von > 8.000 µg/g Kreatinin, wenn die Quecksilberausscheidungen im ersten Test als unplausibel niedrig erscheinen.

DMPS-Test: Bewertung und Referenzwerte

Während für die Schwermetallausscheidung im Basalurin relativ gut gesicherte Referenzangaben vorliegen, liegen die Verhältnisse für den DMPS-Test anders. Wie bereits ausgeführt, steht insbesondere die sehr unterschiedliche Vorgehensweise beim Test und die fehlende Standardisierung einer Festlegung von Referenzbereichen entgegen. Letztendlich sind die meisten der heute verwendeten Referenzwertangaben auf die Arbeiten von Dauderer zurückzuführen. Diese Werte sind jedoch hinsichtlich ihrer Datenbasis kaum nachzuvollziehen. Häufig stößt man auf Ausführungen wie „Aufgrund unserer klinischen Erfahrung können folgende Grenzwerte benannt werden“ und ähnliche Formulierungen. Welche Kollektive von Dauderer in der Tat untersucht wurden und wie die statistischen Verteilungen aussehen, konnte zumindest bei unserer Datenrecherche nicht zweifelsfrei erkannt werden. Gleichzeitig bestehen zu wenige Studien mit verlässlichen Daten zum Zusammenhang zwischen der Höhe der Schwermetallausscheidung und der klinischen Symptomatik.

Allerdings muss zweifelsfrei festgestellt werden, dass die von Dauderer gemachten Referenzwertangaben sich in den vergangenen zwanzig Jahren seit Einführung des DMPS-Testes bewährt haben und von fast allen Laboratorien als Grundlage ihrer Befunde herangezogen werden. Diese Referenzwerte, bezogen auf eine DMPS-Gabe von 3 bis 4 mg/kg KG, Zufuhr von 150 ml Flüssigkeit und Gewinnung des Spontanurins nach 45 bis 60 Minuten sind in Tabelle 10 dargestellt (zitiert bei Ruprecht, 1997, 2008).

As	Cd	Cr	Cu	Hg	Mn	Ni	Pb	Sn	Zn
25	5	3	500	50	10	8	150	15	2000

Tabelle 10: Referenzbereiche nach Dauderer für die Schwermetallausscheidung im DMPS-Test

Die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchungen bezüglich der Schwermetallausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe sind in den Abbildungen 15 bis 21 für die Elemente Quecksilber, Blei, Zinn, Arsen und Gold sowie für die essentiellen Spurenelemente Kupfer und Zink dargestellt.

Quecksilber: Unter parenteraler Gabe kommt es bei dem von uns untersuchten Kollektiv im Mittel zu einer in etwa 70fachen Erhöhung der Quecksilberausscheidung im Harn, verglichen zum Basalurin. Zahlreiche Studien zeigen eine direkte Korrelation der Höhe der Quecksilberausscheidung zur Zahl beziehungsweise zur Oberfläche der Amalgamfüllungen (Gerhard et al., 1992; Aposhian, 1992; Hansen et al., 2004). Die Höhe der Quecksilberausscheidung im DMPS-Test spiegelt also die Quecksilberbelastung durch Amalgamfüllungen wider. Betrachtet man unser Kollektiv von 4.625 Personen, so liegen 42,75 % über dem von Dauderer angegebenen Grenzwert von 50 µg/g Kreatinin, wobei Spitzenwerte bis zu 7.000 µg/g Kreatinin erreicht werden. Die Höhe der

Quecksilberausscheidung im DMPS-Test dürfte mit der Quecksilberbelastung beziehungsweise mit den Quecksilberdepots im Organismus korrelieren. Dabei wird Quecksilber jedoch wahrscheinlich nur aus Kompartimenten wie dem Blut und den Nieren sowie gegebenenfalls dem Knochenmark mobilisiert, nicht jedoch aus Kompartimenten wie dem Gehirn. Dies sagt jedoch a priori nichts darüber aus, ob hohe Belastungswerte auch mit einer klinischen Symptomatik korreliert sind. Allerdings zeigen Studien bereits bei moderat erhöhten Quecksilberausscheidungen im DMPS-Test eine Abnahme kognitiver und motorischer Funktionen (Echeveria et al., 1998).

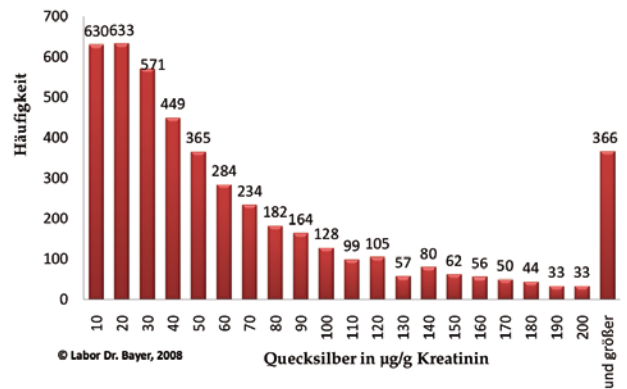


Abbildung 15: Quecksilber-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe (n=4625)

Blei: Nachdem Blei als Antiklopfmittel vor über zwanzig Jahren aus dem Benzin entfernt wurde, sehen wir einen kontinuierlichen Rückgang der Bleibelastung. Allerdings haben zahlreiche Untersuchungen gezeigt, dass Blei bereits in vergleichsweise niedrigen Konzentrationen zu negativen klinischen Folgeerscheinungen führen kann, so dass die Grenzwerte für Erwachsene und insbesondere für Kinder in den letzten zwei Jahrzehnten deutlich zurückgenommen wurden. Es wäre daher sicherlich falsch, Blei nicht mehr als Problemelement zu bezeichnen. Gerade bei Kindern werden schon bei grenzwertigen Bleikonzentrationen im Blut psychische Auffälligkeiten, nachlassende schulische Leistungen und motorische Probleme beobachtet. Die Untersuchung der Bleiauscheidung im parenteralen DMPS-Test bei einem Kollektiv von 1.051 Patienten zeigt die in Abbildung 16 wiedergegebene Verteilungskurve. Es ergibt sich dabei ein Median von 31,8 µg/g Kreatinin. Der von Daunderer angegebene Grenzwert von 150 µg/g Kreatinin dürfte aus unserer Sicht viel zu hoch angesetzt sein. Wenn wir Werte > 100 µg/g Kreatinin im Sinne einer eindeutig erhöhten Belastung aus der statistischen Bewertung ausschließen, erhalten wir ein 95 % Perzentil von 75 µg Blei/g Kreatinin, was wir als neuen Grenzwert für Blei im parenteralen DMPS-Test vorschlagen.

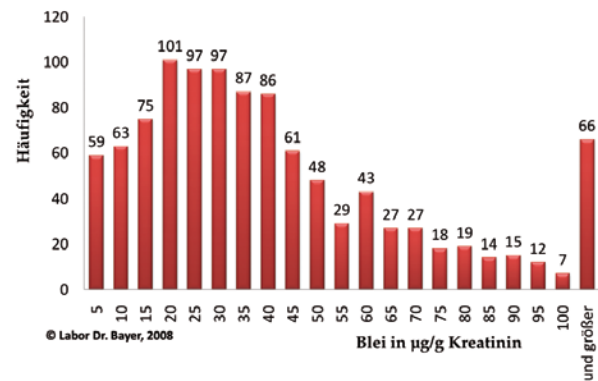


Abbildung 16: Blei-Ausscheidungen nach parenteraler DMPS-Gabe (n=1051)

Cadmium: Nicht im Einzelnen dargestellt sind die Werte für das Cadmium. Cadmium ist als Schwermetall ein eindeutiges Problemelement, da es sich in der Niere anreichert und dort eine sehr lange Halbwertszeit hat, die auf zehn bis dreißig Jahre geschätzt wird. Die Niere ist auch Zielorgan der Cadmiumwirkungen, in deren Vordergrund die Nephrotoxizität steht. Rauchen trägt in hohem Umfang zur Cadmiumbelastung bei und Raucher haben deutlich höhere Cadmiumwerte im Urin, verglichen mit Nichtrauchern. Bei dem von uns untersuchten Kollektiv führt der DMPS-Test nur zu einer 50 %igen Erhöhung der Cadmiumausscheidung im Vergleich zu einer 70fachen Erhöhung der Quecksilberausscheidung und einer immer noch sechsfachen Erhöhung der Blei- oder Arsenausscheidung. Die DMPS-Mobilisierung stellt damit keine geeignete Maßnahme zur Feststellung einer Cadmiumbelastung dar, was sich auch mit Arbeiten von Gerhard et al. (1992) deckt.

Zinn: Es wurde zwar verschiedentlich diskutiert, ob Zinn Bestandteil des Magenzyms Gastrin ist, doch konnte dies letztendlich nicht gesichert werden und es stellt sich daher die Frage, ob Zinn ein essentielles Spurenelement ist. Bei Zinn sind vor allem die organischen Zinnverbindungen toxisch. Diese werden als Biozide in der Landwirtschaft und als Antifaulmittel im Bootsbau sowie generell zur Holzkonservierung eingesetzt. Zinn ist gleichzeitig Bestandteil des Amalgams, so dass auch bei Amalgamträgern mit einer erhöhten Zinnausscheidung zu rechnen ist. Anhand der Untersuchung von 3.767 Patienten ergibt sich für Zinn die in Abbildung 17 dargestellte Verteilungs-

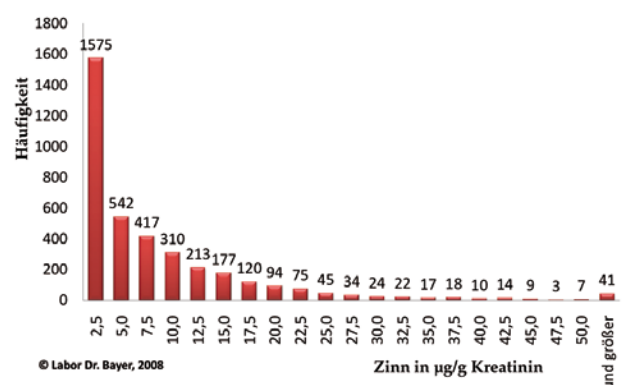


Abbildung 17: Zinn-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe (n=3767)

kurve für die Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Mobilisierung. Dabei ergibt sich eine zirka achtfache Steigerung des Medianwertes im Vergleich zu Daten vor Mobilisierung. Den von Dauderer angegebenen Grenzwert von 15 µg/g Kreatinin würden wir aufgrund unserer Daten bestätigen.

Arsen: Nachdem arsenhaltige Spritzmittel, die im Weinbau über viele Jahrzehnte in großem Umfang verwendet wurden, im vergangenen Jahrhundert zwischen den beiden Weltkriegen verboten wurden, ist das Element Arsen aus dem Blickpunkt des Interesses geraten. Dies ist sicherlich falsch. Arsen weist eine hohe Toxizität auf, was sowohl für die anorganischen wie auch für die organischen Verbindungen von Arsen gilt. Hinsichtlich der Toxizität ist Arsen (III) in Form von Arsenit mit der höchsten Toxizität belastet. Carcinogene Eigenschaften von Arsen wurden in vielen Studien beschrieben. Die Belastung der Allgemeinbevölkerung mit Arsen ist weiterhin nicht zu vernachlässigen, wobei hinsichtlich der Nahrungsaufnahme der Fischkonsum im Vordergrund steht, da zahlreiche Fische weiterhin stark mit Arsen belastet sind. Auf der Basis von 3.730 Untersuchungen nach parenteraler DMPS-Mobilisierung ergibt sich die in Abbildung 18 dargestellte Verteilungskurve für die Arsenausscheidung in µg/g Kreatinin. Der von Dauderer angegebene Grenzwert von 25 µg/g Kreatinin scheint uns dabei als viel zu niedrig angesetzt. Nach einer umfangreichen Erhebung der Arsenkonzentrationen in Mitteleuropa weisen bereits im Basalharn Patienten nach Fischkonsum mit hoher Häufigkeit Arsen-Ausscheidungen über diesem Schwellenwert auf (Kommission Human-Biomonitoring, 2003a). Wir schlagen daher einen neuen Grenzwert von 60 µg/g Kreatinin vor.

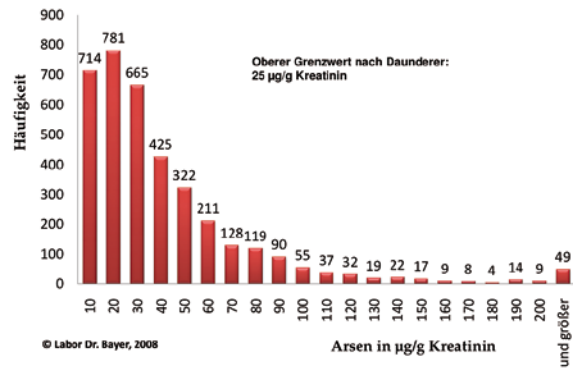


Abbildung 18: Arsen-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe (n=3730)

Gold: Vergleichsweise wenig Daten sind bisher zur Goldausscheidung im Harn nach DMPS-Mobilisierung publiziert worden. Man muss jedoch davon ausgehen, dass die Verwendung von Gold in Zahnfüllungen zu einer verstärkten Goldausscheidung führen kann. Auf der Basis von 450 Einzelbestimmungen ergibt sich nach DMPS-Mobilisierung die in Abbildung 19 dargestellte Verteilung der Goldausscheidung. Aufgrund dieser Daten würden wir einen Grenzwert von 30 µg/g Kreatinin vorschlagen, wobei Werte zwischen 20 und 30 µg/g Kreatinin einen Graubereich widerspiegeln können.

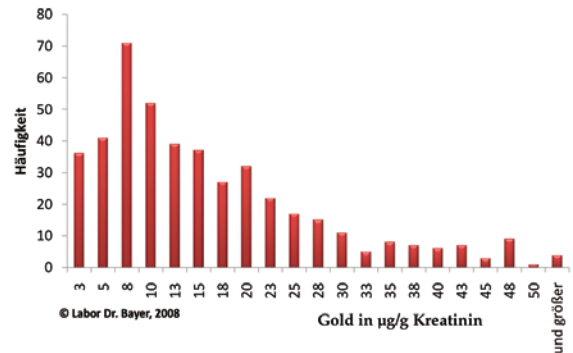


Abbildung 19: Gold-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe (n=450)

Kupfer: Kupfer ist ein essentielles Spurenelement, das im menschlichen Organismus in einer Menge von zirka 100 bis 150 mg vorkommt. Kupfer ist Bestandteil so wichtiger Enzyme wie Coeruloplasmin, Cytochrom C-Oxidase, Superoxiddismutase oder Lysyloxidase, um nur einige Beispiele zu nennen. Es dürfte ohne weiteres verständlich sein, dass die Gabe eines Komplexbildners wie DMPS, der eine hohe Bindungskonstante zu Kupfer aufweist, auch dazu führen wird, dass eine mehr oder weniger große Menge dieses essentiellen Spurenelementes renal eliminiert wird. Insoweit verwundert es nicht, wenn wir unter DMPS-Gabe vergleichsweise hohe Kupferausscheidungen nachweisen können. Dies ist auf der Basis von 4.154 Analysen in Abbildung 20 dargestellt. Legt man den von Dauderer angegebenen Grenzwert von 500 µg/g Kreatinin zugrunde, so würden 94,7 % aller untersuchten Patienten diesen Wert überschreiten. Es ist für uns nicht nachvollziehbar, wie dieser Wert zustande gekommen ist. Wir würden auch der teilweise publizierten Annahme widersprechen wollen, dass eine Harnausscheidung von über 500 µg Kupfer/g Kreatinin im Sinne einer Kupferintoxikation zu interpretieren wäre. Zwar ist Kupfer Bestandteil des Zahnamalgams, doch die hieraus aufgenommenen Mengen sind im Vergleich zur täglichen Aufnahme über die Nahrung und den physiologischerweise vorliegenden Kupferspeichern in der Leber zu vernachlässigen. Vielmehr würden wir eine sehr hohe Kupferausscheidung im

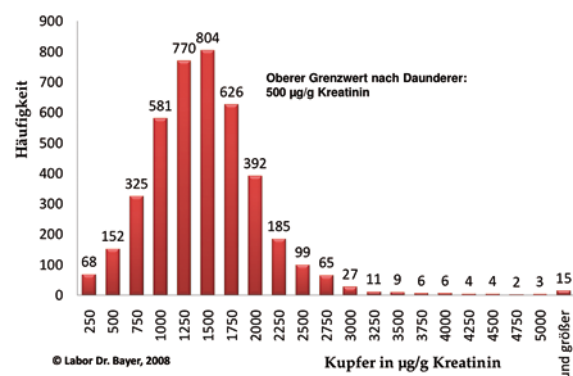


Abbildung 20: Kupfer-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe (n=4154)

Harn nach DMPS-Gabe im Sinne eines vermehrten Verlustes dieses essentiellen Spurenelementes interpretieren. Aufgrund der von uns gemessenen Verteilungen würden wir für die Kupferausscheidung im Harn nach DMPS-Gabe einen Referenzbereich von 250 bis 2000 µg/g Kreatinin vorschlagen.

Zink: Auch Zink ist ein essentielles Spurenelement, von dem der menschliche Organismus im Durchschnitt über einen Bestand von 2 bis 4 g verfügt. Damit ist Zink in etwa so häufig wie Eisen. Über dreihundert Enzyme sind bisher bekannt, die Zink enthalten, beziehungsweise für ihre Aktivität benötigen. Klar beschrieben sind die Folgen eines Zinkmangels, die sich zunächst in einer Störung biochemischer Funktionsleistungen und danach in klinischen Symptomen niederschlagen. Besonders häufig zu beobachten sind dermatologische Störungen, Haarausfall, Wundheilungsstörungen, reduziertes Geruchs- und Geschmackempfinden sowie immunologische Dysfunktionen. Abbildung 21 zeigt anhand von 313 Patienten die Zinkausscheidung im Harn nach parenteraler DMPS-Gabe. Bei einem Medianwert von 5.834 µg/g Kreatinin finden wir dabei Spitzenwerte von bis zu 70.000 µg/g Kreatinin. Es ist daher offensichtlich, dass eine Schwermetallmobilisierung mit DMPS zu gravierenden Verlusten des essentiellen Spurenelementes Zink führen kann. Betrachtet man den von Dauderer angegebenen Grenzwert für die Zinkausscheidung nach DMPS-Gabe von 2.000 µg/g Kreatinin, so zeigen unsere Daten, dass 96,8 % der Patienten Werte oberhalb dieses Grenzwertes aufweisen. Aus unserer Sicht ist dieser Wert daher dringend korrekturbedürftig und wir schlagen für die Zinkausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe einen Referenzbereich von 2.000 bis 9.000 µg/g Kreatinin vor.



Abbildung 21: Zink-Ausscheidung nach parenteraler DMPS-Gabe (n=313)

Aufgrund unserer Datenerhebungen sowie unter Berücksichtigung neuerer Literaturdaten können die in Tabelle 11 aufgelisteten Grenzwerte für den parenteralen DMPS-Test vorgeschlagen werden, wobei Änderungen gegenüber den ursprünglichen Empfehlungen von Dauderer in roter Farbe dargestellt sind. Gleichzeitig haben wir für die Elemente Aluminium, Gold und Palladium zusätzliche Empfehlungen angefügt.

As	Cd	Cr	Cu	Hg	Mn	Ni	Pb	Sn	Zn	Al	Au	Pd
60	1,5	3	250–2000	50	10	5	75	15	2000–9000	80	30 (20)	2

Tabelle 11: Modifizierte und ergänzte Referenzwerte für den DMPS-Test

Therapiekontrolle

Die DMPS-Mobilisierung ist auch ein wesentliches Hilfsmittel zur Therapiekontrolle und eignet sich zum Nachweis rückläufiger Schwermetalldepots. Dies konnte beispielhaft anhand einer mehrfachen DMPS-Mobilisierung bei Industriearbeitern gezeigt werden, die mit Quecksilberchlorid exponiert waren (Gonzalez-Ramirez et al., 1998). Während bei diesen Patienten eine erste DMPS-Mobilisierung mit 400 mg DMPS oral noch zu Spitzenwerten der Harnausscheidung von 3.862 µg pro 24 Stunden führte, zeigte die im Abstand von fünf Tagen durchgeführte zweite DMPS-Mobilisierung nur noch einen Spitzenwert von 508 µg/24 Stunden und eine wiederum fünf Tage später durchgeführte Mobilisierung nur noch Spitzenwerte von 203 µg/24 Stunden. Aus diesen Daten kann abgeleitet werden, dass die wiederholte DMPS-Mobilisierung zu einer deutlichen Entleerung der Schwermetalldepots führt, wodurch sich die Erfolge einer solchen Mobilisierungstherapie beweisen lassen.

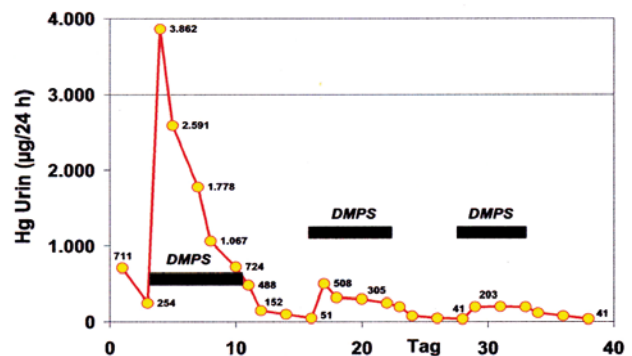


Abbildung 22: Durchschnittliche Hg-Ausscheidung von Hg₂Cl₂-exponierten Arbeitern während einer Intervall-Therapie mit DMPS.

Fazit

Komplexbildner wie DMPS, DMSA, EDTA, D-Penicillamin und andere haben einen festen Stellenwert in der Behandlung von Schwermetallintoxikationen. DMPS und in geringerem Umfang auch DMSA werden auch als diagnostisches Kriterium zur Feststellung einer Schwermetallbelastung beziehungsweise zum Nachweis von Schwermetalldepots beim Menschen eingesetzt. Die Vorgehensweisen bei der Durchführung dieser Tests sind sehr unterschiedlich, so dass die Festlegung allgemein verbindlicher Referenzbereiche praktisch nicht möglich ist. Es ist daher zunächst zu fordern, eine Einigung über eine einheitliche Vorgehensweise bei diesen Tests zu erreichen. Dazu schlagen wir in dieser Arbeit vor, bei der parenteralen Mobilisierung mit DMPS eine Dosierung von 3 bis 4 mg/kg KG einzusetzen und bei der oralen Mobilisierung eine Dosierung von 10 mg/kg KG. Unter diesen Bedingungen können vergleichbare Ausscheidungen der Schwermetalle erwartet werden. Dabei sind bestimmte Begleitkriterien wie Zeit der Harnsammlung, Flüssigkeitszufuhr etc. einzuhalten. Aufgrund der vorliegenden Literaturangaben ist es schwierig, spezifische Empfehlungen für Referenzbereiche nach Mobilisierung mit DMSA anzugeben. Beim oralen Test dürfte eine Gabe von 30 mg DMSA/kg KG in etwa einer oralen Gabe von 10 mg DMPS/kg KG äquivalent sein. Basierend auf den ca. zwanzig Jahre alten Angaben von Daunderer haben wir unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur sowie einer Auswertung eigener umfangreicher Daten modifizierte Vorschläge für Referenzbereiche für den DMPS-Test erarbeitet.

Literatur

- Aaseth, J. et al.: Treatment of methyl mercury poisoning in mice with 2,3-dimercaptosuccinic acid and other complexing thiols. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 42, 248–252, 1978
- Andersen, O. and Aaseth, J.: Molecular mechanisms of in vivo metal chelation: implications for clinical treatment of metal intoxications. *Environ. Health. Perspec.* 110, 887–890, 2002
- Anonymous: Monograph: Meso-2,3-Dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Altern. Med. Review* 5, 264–267, 2000
- Aposhian, H. V. et al.: Human studies with the chelating agents DMPS and DMSA. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 30, 505–528, 1992
- Aposhian, H.V. et al.: DMPS-Arsenic challenge test. I: Increased urinary excretion of monomethylarsonic acid in humans given dimercaptopropanesulfonate. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282, 192–200, 1997
- Aposhian, H.V. et al.: Vitamin C, glutathione, or lipoic acid did not decrease brain or kidney mercury in rats exposed to mercury vapour. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 41, 339–347, 2003
- Bartram, F. et al.: Umweltmedizinischer Anamnese Pfad in der Zahnmedizin/Umwelt-Zahn-Medizin – Empfehlungen des Arbeitskreises Zahnmedizin des Deutschen Berufsverbandes der Umweltmediziner e.V. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 20, 89–98, 2007
- Benes, B. et al.: Determination of normal concentration levels of Cd, Pb, Hg, Cu, Zn and Se in urine of the population in the Czech Republic. *Cent. Eur. J. Public Health* 10, 3–5, 2002
- Berlin, M. et al.: *Handbook on the Toxicology of Metals*, 3rd Edition. Academic Press Inc. 675–729, 2007
- Bogdan, G.M. et al.: Diagnostic use of 2,3-dimercapto-1-propane sulfonate (DMPS) to assess mercury exposure. SOT Annual Meeting, 1999 (zitiert bei Ruprecht, 2008)
- Buchet, J.P. and Lauwerys R.R.: Influence of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate and dimercaptosuccinic acid on the mobilization of mercury from tissues of rats pretreated with mercuric chloride, phenylmercury acetate or mercury vapors. *Toxicology* 54, 323–333, 1989

- Butterworth, R.F. et al.: Accumulation and removal of Hg 203 in different regions of the rat brain. *Can. J. Neurol. Sci* 5, 397–400, 1978
- Daunderer, M.: Amalgamteste. *Forum Prakt. Allgem. Arzt* 29, 213–214, 1990
- Daunderer, M.: Amalgamteste. *Forum Prakt. Allgem. Arzt* 30, 64–66, 1991a
- Daunderer, M.: Amalgam-Grenzwerte gelten nur für Gesunde! *Dtsch.Z.Biol.Zahnmed.* 7, 37–38, 1991b
- Daunderer, M.: Der amalgamvergiftete Zahnarzt. *Dtsch. Zschr. F. Biol. Zahnmedizin* 7, 70–72, 1991c
- Drasch, G. et al.: Scientific comment on the German human biological monitoring values (HBM values) for mercury. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 205, 509–512, 2002
- Echeverria, D. et al.: Neurobehavioral effects from exposure to dental amalgam Hg^o: new distinctions between recent exposure and Hg body burden. *FASEB J.* 12, 971–980, 1998
- Gabard, B.: Distribution and excretion of the mercury chelating agent sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in the rat. *Arch.Toxicol.* 39, 289–298, 1978
- Gerhard, I.: Amalgam aus gynäkologischer Sicht. *Der Frauenarzt* 36, 627–628, 1995
- Gerhard, I. et al.: Diagnostik von Schwermetallbelastungen mit dem peroralen DMPS-Test und dem Kaugummitest. *Clin. Lab.* 38, 404–411, 1992
- Gerhard, I. et al.: Diagnostik der chronischen Quecksilberbelastung. *Clin. Lab.* 43, 637–647, 1997
- Gerz, W.: Persönliche Mitteilung, 2008
- Gonzales-Ramirez, D. et al.: DMPS (2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate, Dimaval) decreases the body burden of mercury in humans exposed to mercurous chloride. *J. Pharmacol. Experiment. Ther.* 287, 287, 8–12, 1998
- Graziano, J.H.: Role of 2,3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of heavy metal poisoning. *Med. Toxicol.* 1, 155–162, 1986
- Hansen, G. et al.: Evaluation of the mercury exposure of dental amalgam patients by the Mercury Triple test. *Occup. Environ. Med.* 61, 535–540, 2004
- Hibbert, A.R. et al.: Mercury from dental amalgam fillings: Studies on oral chelating agents for assessing and reducing mercury burdens in humans. *J. Nutr. Environ. Med.* 8, 219–231, 1998
- Kleber, J.J. et al.: Wie hoch ist die Quecksilber-Belastung? *Therapiewoche* 44, 94–100, 1994
- Kostial, K. et al.: Prolonged oral treatment with two monoesters of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid for depleting inorganic mercury retention in suckling rats. *Pharmacol. Toxicol.* 77, 216–218, 1995
- Hibberd, A.R. et al.: Mercury from dental amalgam fillings: Studies on oral chelating agents for assessing and reducing mercury burdens in humans. *J. Nutr. Environ. Med.* 8, 219–231, 1998
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Blei, Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). *Bundesgesundheitsblatt* 39, 236–241, 1996
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Cadmium, Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). *Bundesgesundheitsblatt* 41, 218–226, 1998
- Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Quecksilber, Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM). *Bundesgesundheitsblatt* 42, 522–532, 1999a

Kommission Human-Biomonitoring: Einsatz von Chelatbildnern in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsblatt 42, 823–824, 1999b

Kommission Human-Biomonitoring: Stoffmonographie Arsen, Referenzwerte für Urin. Bundesgesundheitsblatt 46, 1098–1106, 2003a

Kommission Human-Biomonitoring: Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium und Quecksilber in Blut und Urin von Erwachsenen. Bundesgesundheitsblatt 46, 1112–1113, 2003b

Kommission Human-Biomonitoring: Neue und aktualisierte Referenzwerte für Schadstoffgehalte in Blut und Urin von Kindern - Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber. Bundesgesundheitsblatt 48, 1308–1312, 2005

Kommission Human-Biomonitoring: HBM- und Referenzwerte, Stand 15.02.2008: www.umweltbundesamt.de/gesundheitsmonitor/definitionen.htm

Maiorino, R. M. et al.: Determination and metabolism of dithiol chelating agents. XII Metabolism and pharmacokinetics of sodium 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate in humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 259, 808–814, 1991

Miller, A.L.: Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Altern.Med.Review* 3, 199–207, 1998

Planas-Bohne, F.: The effect of 2,3-dimercaptopropane-1-sulfonate and dimercaptosuccinic acid on the distribution and excretion of mercuric chloride in rats. *Toxicology* 19, 275–278, 1981a

Planas-Bohne, F.: The influence of chelating agents on the distribution and biotransformation of methylmercuric chloride in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217, 500–504, 1981b

Quig, D.W.: Basic pharmacology of DMSA, DMPS and Ca-EDTA. www.autismone.org/download2007.cfm

Risher, J.F. et al.: Mercury exposure: Evaluation and intervention. The inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neuro-Toxicology* 26, 691–699, 2005

Ruprecht, J.: Dimaval. Wissenschaftliche Produktmonographie. Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, 6. Auflage, 1997

Ruprecht, J.: Dimaval. Wissenschaftliche Produktmonographie. Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, 7. Auflage, 2008

Schäfer, B. et al.: Effect of oral treatment with BAL, DMPS or DMSA on arsenic in organs of mice injected with arsenic trioxide. *Arch.Toxicol.* 14, 228–230, 1991

Schiele, R. et al.: Mobilisation von Quecksilber-Speicherungen im Organismus mittels DMPS (Dimaval). *Arbeits-med. Sozialmed. Präventivmed.* 24, 249–251, 1989

Thomas, L.: Labor und Diagnose, TH-Books, 6. Auflage, 2005

Waelti, S.: Pharmakokinetik der uroprotektiven Sulfhydrylgruppen im Urin gesunder Probanden nach peroraler Gabe von Na-Merkaptoethansulfonat (Uromitexan®) und Na-Dimercaptopropansulfonat (Dimaval®). Dissertation Universität Bern, 1992

Wilhelm, M. et al.: Revised and new reference values for some trace elements in blood and urine for human bio-monitoring in environmental medicine. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 69–73, 2004

**Durchführung, Referenzbereiche
und Interpretation des DMPS-Testes
Eine kritische Datenanalyse**

1. Auflage 2008

Autor:

Dr. rer. nat. Wolfgang Bayer

Laboratorium für spektralanalytische
und biologische Untersuchungen

Dr. Bayer GmbH

Bopserwaldstraße 26

D-70184 Stuttgart

Telefon 0711-16418-0

Telefax 0711-16418-18

info@labor-bayer.de

www.labor-bayer.de

Abbildungen 2, 3, 4, 6, 7, 8 und 22:

Abdruck mit freundlicher Genehmigung

von Herrn Dr. Johann Ruprecht,

Fa. Heyl Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG,
Berlin

Gestaltung und Satz:

www.himbeerrot-design.de

Seit 1958 Ihr Speziallabor
in der naturheilkundlichen
und präventivmedizinischen
Diagnostik

Mineralstoffe

Spurenelemente

Schwermetalle

Vitamine

Fettsäureprofil

Säure-Basen-Haushalt

kardiovaskuläre
Risikofaktoren

Hormone

Immundiagnostik

Nahrungsmittel-
unverträglichkeiten

Candida-/
Schimmelpilz-Serologie