



Bugerstein Ärztekongress 17. Juni 2023
Mikronährstoffe in der Medizin

„Moderne Elementanalytik für die Medizin“

Dr. Harald Hagendorfer
Laborleitung Spezialanalytik, Stv. Standortleitung
Labor Ortho-Analytic AG – Wallisellen (ZH)

Unter Mitwirkung von:

Veronica Veloso, Sarah Eichenberger, Astrid Bachmann, Philipp Lemal, Philip Horsch, Stefan Mayr, Carmen Haring, Axel Strittmatter, Salvatore Spada und Lukas Bestmann

Inhalt

Grundlagen - Entstehung, Definition, Spezies
und Speziation

1

2

Neues Konzept der Elementanalytik

Bestimmung aus Erythrozyten – neuer
«Golden Standard»?

3

4

Haare als Untersuchungsmaterial – was
können wir lernen?

Serum & Urin – akut oder auch
langfristiger Marker?

5

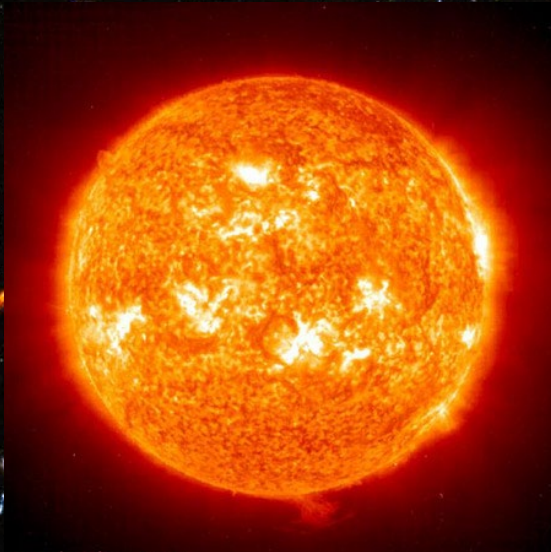
6

Conclusio und Fragen

Was ist Materie / Elemente – wie entstehen Sie?

> Nukleosynthese

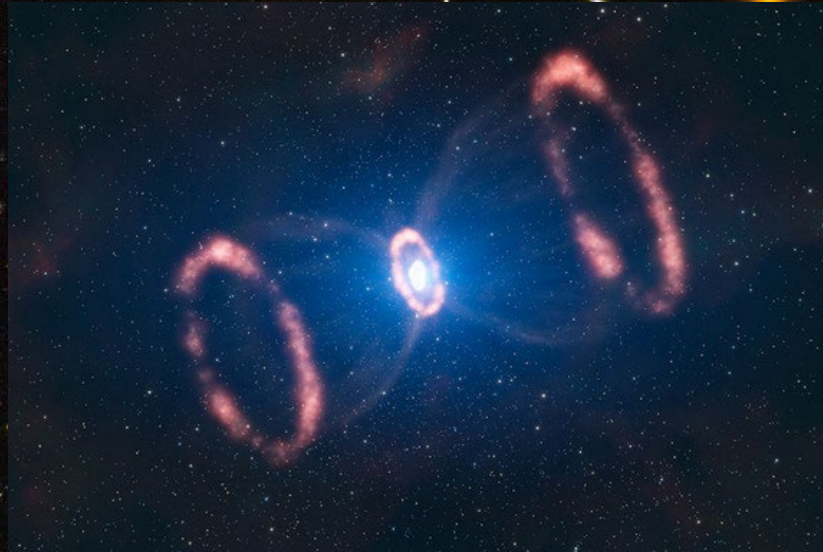
Bis Ordnungszahl 26 (=Fe)



Junge & alte Sterne



> Ordnungszahl 26 (Co bis U)



Supernovae

Definition

Elemente – wer, wie, was

1869: Dmitri Mendelejew (im Traum) – fast zeitgleich Lothar Meyer.

PERIODENSYSTEM DER ELEMENTE

PERIODENSYSTEM DER ELEMENTE																	
1 H Wasserstoff																	2 He Helium
3 Li Lithium	4 Be Beryllium											5 B Bor	6 C Kohlenstoff	7 N Stickstoff	8 O Sauerstoff	9 F Fluor	10 Ne Neon
11 Na Natrium	12 Mg Magnesium											13 Al Aluminium	14 Si Silicium	15 P Phosphor	16 S Schwefel	17 Cl Chlor	18 Ar Argon
19 K Kalium	20 Ca Calcium	21 Sc Scandium	22 Ti Titan	23 V Vanadium	24 Cr Chrom	25 Mn Mangan	26 Fe Eisen	27 Co Cobalt	28 Ni Nickel	29 Cu Kupfer	30 Zn Zink	31 Ga Gallium	32 Ge Germanium	33 As Arsen	34 Se Selen	35 Br Brom	36 Kr Krypton
37 Rb Rubidium	38 Sr Strontium	39 Y Yttrium	40 Zr Zirkon	41 Nb Niob	42 Mo Molybdän	43 Tc Technetium	44 Ru Ruthenium	45 Rh Rhodium	46 Pd Palladium	47 Ag Silber	48 Cd Cadmium	49 In Indium	50 Sn Zinn	51 Sb Antimon	52 Te Tellur	53 I Jod	54 Xe Xenon
55 Cs Cäsium	56 Ba Barium	57 La Lanthan	72 Hf Hafnium	73 Ta Tantal	74 W Wolfram	75 Re Rhenium	76 Os Osmium	77 Ir Iridium	78 Pt Platin	79 Au Gold	80 Hg Quecksilber	81 Tl Thallium	82 Pb Blei	83 Bi Bismut	84 Po Polonium	85 At Astat	86 Rn Radon
87 Fr Francium	88 Ra Radium	89 Ac Actinium	104 Rf Rutherfordium	105 Db Dubnium	106 Sg Seaborgium	107 Bh Bohrium	108 Hs Hassium	109 Mt Meitnerium	110 Ds Darmstadtium	111 Rg Roentgenium	112 Cn Copernicium	113 Uut Ununtrium	114 Uuq Ununquadium	115 Uup Ununpentium	116 Uuh Ununhexium	117 Uus Ununseptium	118 Uuo Ununoctium

* 58 Ce Cer	59 Pr Praseodym	60 Nd Neodym	61 Pm Promethium	62 Sm Samarium	63 Eu Europium	64 Gd Gadolinium	65 Tb Terbium	66 Dy Dysprosium	67 Ho Holmium	68 Er Erbium	69 Tm Thulium	70 Yb Ytterbium	71 Lu Lutetium
** 90 Th Thorium	91 Pa Protactinium	92 U Uran	93 Np Neptunium	94 Pu Plutonium	95 Am Americium	96 Cm Curium	97 Bk Berkelium	98 Cf Californium	99 Es Einsteinium	100 Fm Fermium	101 Md Mendelevium	102 No Nobelium	103 Lr Lawrencium

81 stabile Elemente
14 radioative Elemente
23 «künstliche» Elemente
118 bis anhin bekannte Elemente

Definition

Elemente – ein Versuch der Klassifikation für die Medizin

PERIODENSYSTEM DER ELEMENTE

1 H Wasserstoff																	2 He Helium				
3 Li Lithium	4 Be Beryllium															5 B Bor	6 C Kohlenstoff	7 N Stickstoff	8 O Sauerstoff	9 F Fluor	10 Ne Neon
11 Na Natrium	12 Mg Magnesium															13 Al Aluminium	14 Si Silicium	15 P Phosphor	16 S Schwefel	17 Cl Chlor	18 Ar Argon
19 K Kalium	20 Ca Calcium	21 Sc Scandium	22 Ti Titan	23 V Vanadium	24 Cr Chrom	25 Mn Mangan	26 Fe Eisen	27 Co Cobalt	28 Ni Nickel	29 Cu Kupfer	30 Zn Zink	31 Ga Gallium	32 Ge Germanium	33 As Arsen	34 Se Selen	35 Br Brom	36 Kr Krypton				
37 Rb Rubidium	38 Sr Strontium	39 Y Yttrium	40 Zr Zirkon	41 Nb Niob	42 Mo Molybdän	43 Tc Technetium	44 Ru Ruthenium	45 Rh Rhodium	46 Pd Palladium	47 Ag Silber	48 Cd Cadmium	49 In Indium	50 Sn Zinn	51 Sb Antimon	52 Te Tellur	53 I Jod	54 Xe Xenon				
55 Cs Cäsium	56 Ba Barium	57 La Lanthan	72 Hf Hafnium	73 Ta Tantal	74 W Wolfram	75 Re Rhenium	76 Os Osmium	77 Ir Iridium	78 Pt Platin	79 Au Gold	80 Hg Quecksilber	81 Tl Thallium	82 Pb Blei	83 Bi Bismut	84 Po Polonium	85 At Astat	86 Rn Radon				
87 Fr Francium	88 Ra Radium	89 Ac Actinium	104 Rf Rutherfordium	105 Db Dubnium	106 Sg Seaborgium	107 Bh Bohrium	108 Hs Hassium	109 Mt Meitnerium	110 Ds Darmstadtium	111 Rg Roentgenium	112 Cn Copernicium	113 Uut Ununtrium	114 Uuq Ununquadium	115 Uup Ununpentium	116 Uuh Ununhexium	117 Uus Ununseptium	118 Uuo Ununoctium				

58 Ce Cer	59 Pr Praseodym	60 Nd Neodym	61 Pm Promethium	62 Sm Samarium	63 Eu Europium	64 Gd Gadolinium	65 Tb Terbium	66 Dy Dysprosium	67 Ho Holmium	68 Er Erbium	69 Tm Thulium	70 Yb Ytterbium	71 Lu Lutetium
90 Th Thorium	91 Pa Protactinium	92 U Uran	93 Np Neptunium	94 Pu Plutonium	95 Am Americium	96 Cm Curium	97 Bk Berkelium	98 Cf Californium	99 Es Einsteinium	100 Fm Fermium	101 Md Mendelevium	102 No Nobelium	103 Lr Lawrencium

- physiologisch relevant
- vermutlich physiologisch relevant
- technologisch relevant
- grösstenteils tox. Verbindungen
- pharmakologisch bedeutsam

Wer bin ich?

Wasser	60%
Aminosäuren/Proteine	16%
Lipide	10%
Kohlenhydrate	1,2%
Nukleinsäuren	1 %
Mineralstoffe/Spurenel.	6%

Mengenelemente, Mineralstoffe > 0.005%

Element	%	auf 70kg Person
O	63%	44 kg
C	20%	14 kg
H	10%	7 kg
N	3%	2.1 kg
Ca	1,5%	1 kg
P	1%	0,7 kg
K	0,25%	170 g
S	0,2%	140 g
Cl	0,1%	70 g
Na	0,1%	70 g
Mg	0,04 %	30 g

Spurenelemente 0.005% - 0.0000001% (50 mg/L – 1 µg/L)

Element	RDI	Bedeutung
As ⁺	5-50 µg	nicht geklärt
Cr	20-100 µg	Glucosestoffwechsel
Co	0,2 µg	Vitamin B12 (Cobalamin)
Fe	10-10 mg	Hämoglobin
F ⁺	3-4 mg	Hydroxylapatit (Zahnschmelz)
I	200 µg	Schilddrüsenhormone
Cu	1-1.5 mg	Enzyme mit Redoxaktivität
Mn	2-5 mg	Gluconeogenese
Mo ⁺	50-100 µg	Molybdän Co-Faktor
Ni ⁺	25-30 µg	Bestandteil einiger Co-Enzyme
Rb ⁺	< 100 µg	Zentrales Nervensystem
Se	30-70 µg	Seleno-aminosäuren
Si	30 mg	Mucopolysaccharide
V ⁺	< 10 µg	Glykolyse
Zn	12-15 mg	alle lebenswichtigen Prozesse

Robert Lembke

Definition Spurenelemente/Schwermetalle

Toxisches Element – Spurenelement ?



Neben Dosis ist die Spezies entscheidend !!

... Gift; allein die
macht, dass ein Ding
kein Gift sei."

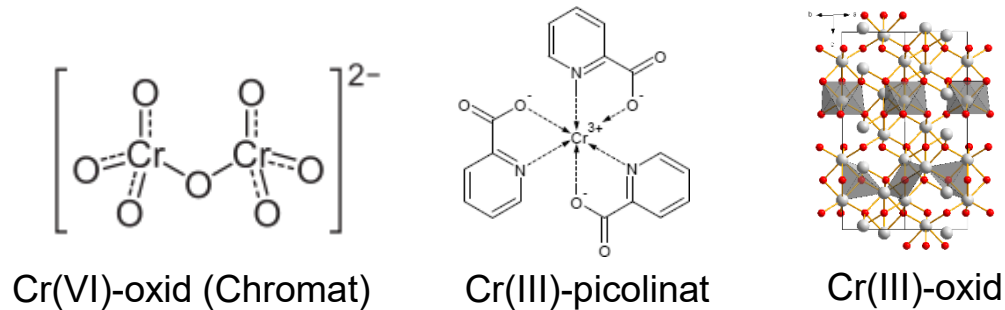
* Theophrastus Bombast von Hohenheim, genannt Paracelsus (* 1493 oder 1494 in Egg, Kanton Schwyz; † 24. September 1541 in Salzburg), war ein Schweizer Arzt, Naturphilosoph, Naturmystiker, Alchemist, Lientheologe und Sozialethiker. Er wurde zu seiner Zeit vor allem als Arzt wahrgenommen und ist seit der zweiten Hälfte des 16. Jahrhunderts einer der berühmtesten europäischen Ärzte überhaupt.

Definition Spurenelemente/Schwermetalle

Toxisches Element – Spurenelement ?

Beispiel Chrom:

- In zwei Oxidationsstufen stabil: 6-wertig und 3-wertig
- 6-wertig: Anion, sehr gut wasserlöslich, toxisch und kanzerogen
- 3-wertig: Kation, schwer wasserlöslich, ungiftig



-> Welche Spezies (=chemische Form) ich aufnehme /exponiert bin entscheidet über Dosis-Wirkungs-Beziehung

Spezies und Aufnahme

Gute Quelle für Mineralstoffe $\neq$ hohe Konzentration an Mineralstoffe

 Bioverfügbarkeit



Spezies + Speziation

Welche chemische Form – Welche anderen Substanzen

Spezies und Aufnahme

Gute Quelle für Mineralstoffe $\neq$ hohe Konzentration an Mineralstoffe

Beispiel: Fe-Aufnahme aus Milch

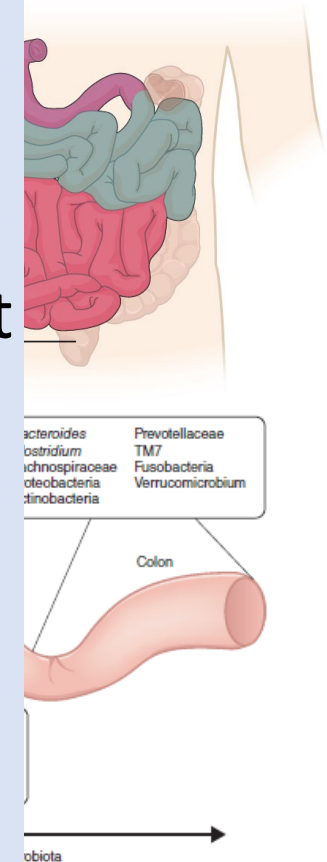
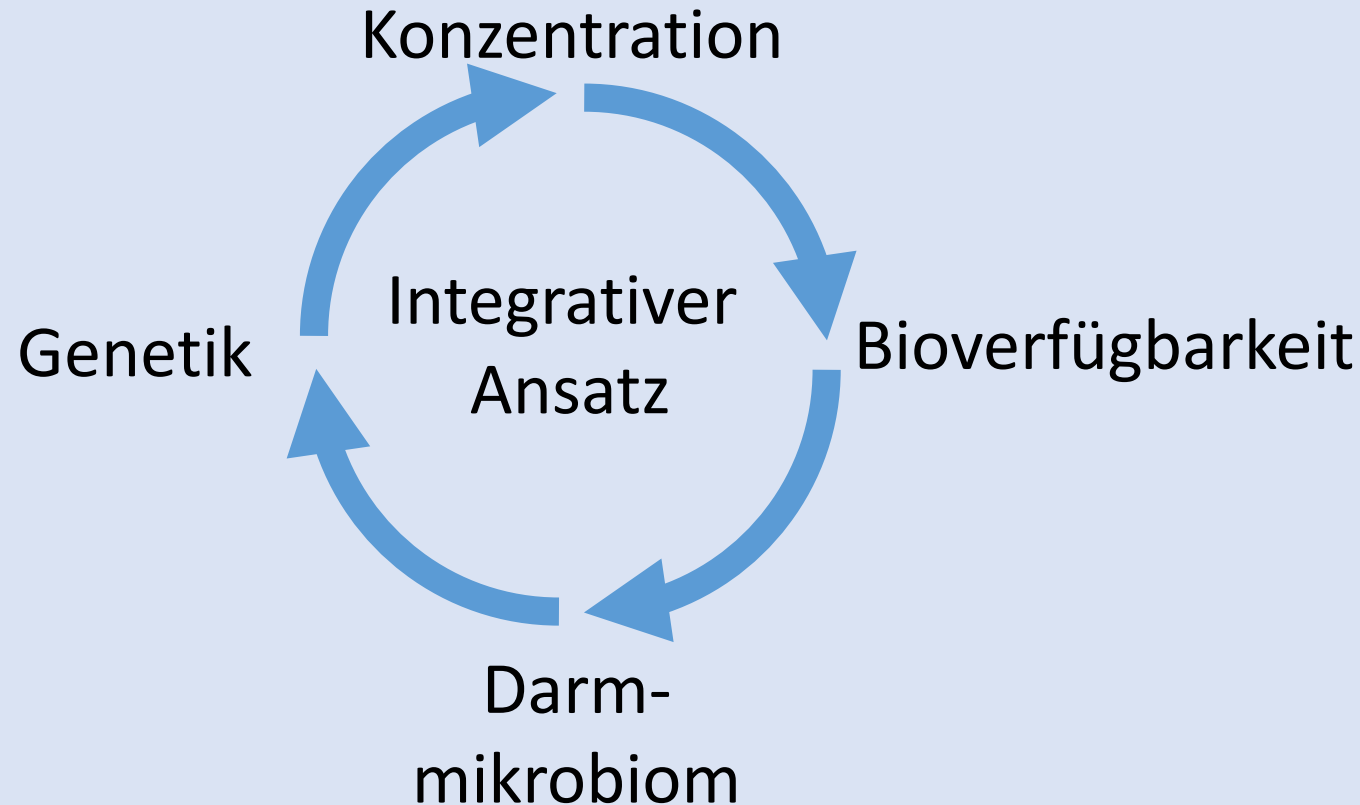
Kuhmilch (inkl. Babymilch): schlechte Aufnahme	}	Gleiche Spezies: Fe-Gluconate
Muttermilch: gute Aufnahme		

Kuhmilch: α_{S1} -Caseine + β -Caseine	}	Unterschiedliche Speziation: α_{S1} -Caseine: 5 Phosphat Gruppen β -Caseine: 4 Phosphat Gruppen
Muttermilch: β -Caseine		

Spezies und Aufnahme

Ziel: Multi-disziplinäres Verständnis

Vierte Dimen



Inhalt

Grundlagen - Entstehung, Definition, Spezies
und Speziation

1

2

Neues Konzept der Elementanalytik

Bestimmung aus Erythrozyten – neuer
«Golden Standard»?

3

4

Haare als Untersuchungsmaterial – was
können wir lernen?

Serum & Urin – akut oder auch
langfristiger Marker?

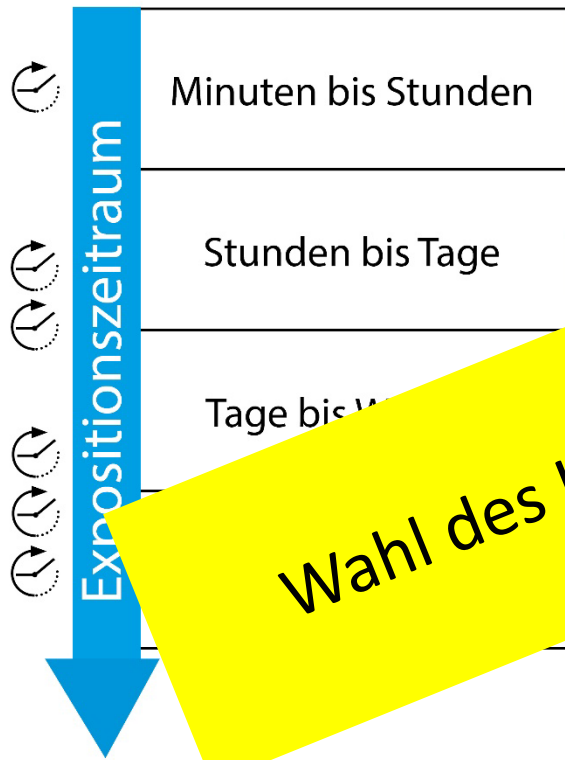
5

6

Conclusio und Fragen

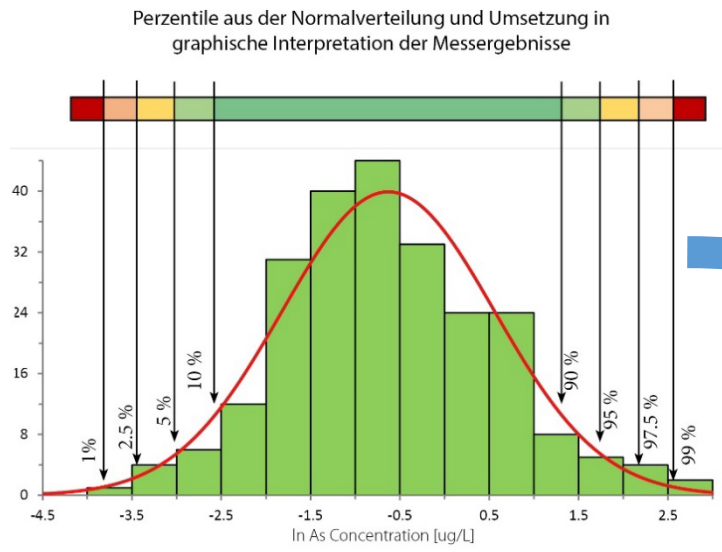
Neues Konzept der Elementanalytik

Versorgung/Exposition im Kontext der Zeit



Wahl des Untersuchungsmaterials = Informationszeitraum

Normwertberechnung und Darstellung



Material	Methode	Anzahl Analysen
Serum/Plasma	indirect*	> 300
Blut (EDTA/Heparin)	indirect*	> 750
Erythrozyten	indirect*	> 450
Haare	indirect*	> 1600

*Rifai, Horvath, Wittwer; "Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics", 2018, 6th Ed.; Hrsg.: Am. Assoc. Clin. Chem

Elementanalytik

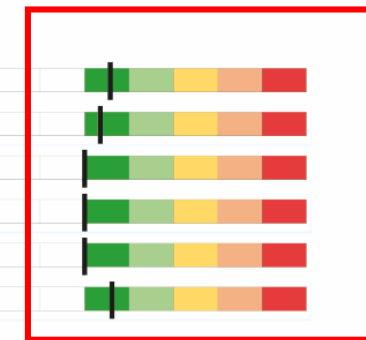
Haare - Gewebestatus

Therapeutisch/diagnostisch eingesetzte toxische Elemente

Aluminium	6.2	µg/g	<15.3
Bismuth	0.029	µg/g	<0.170
Gadolinium	<0.0010	µg/g	<0.0064
Gold	0.007	µg/g	<0.062
Platin	<0.0010	µg/g	<0.0015
Silber	0.25	µg/g	<1.00

Legende der grafischen Resultatbewertung¹

¹Die Perzentile und Referenzwerte wurden in einer internen Laborstudie (indirekte Methode) unter Verwendung geeigneter statistischer Methoden ermittelt.



Umsetzung im Befund



Blei

Referenzwert der laborinternen Studie, da Referenz- und HBM Werte nur für Vollblut vorhanden.

11 nmol/mmol cre<25



n.n.	nmol/mmol cre<1.0
------	-------------------

Referenzwert gilt nur für Nichtraucher

HBM-I: 2.0 nmol/mmol Krea (1.0 nmol/mmol Krea)

HBM-II: 5.0 nmol/mmol Krea (2.0 nmol/mmol Krea)

Klassifikation – Neue Struktur Befund

- Ortho-molekulare- und Toxikologie Panel sind getrennt
andere Ampeln und Normwerte
- Spurenelemente
Kupfer und Zink
- Spurenelemente mit toxischem Potential
Chrom, Kobalt, Mangan, Molybdän und Selen
- Therapeutisch/diagnostisch eingesetzte toxische Elemente
Aluminium, Bismuth, Gold, Gadolinium, Platin, Silber
- Toxische Elemente mit vorhandenen HBM Werten
Blei, Cadmium, Quecksilber und Thallium
- Übrige toxische Elemente und Schwermetalle
Antimon, Arsen, Beryllium, Nickel, Palladium, Titan, Uran, Zinn und Zirkonium

Inhalt

Grundlagen - Entstehung, Definition, Spezies
und Speziation

1

2

Neues Konzept der Elementanalytik

Bestimmung aus Erythrozyten – neuer
«Golden Standard»?

3

4

Haare als Untersuchungsmaterial – was
können wir lernen?

Serum & Urin – akut oder auch
langfristiger Marker?

5

6

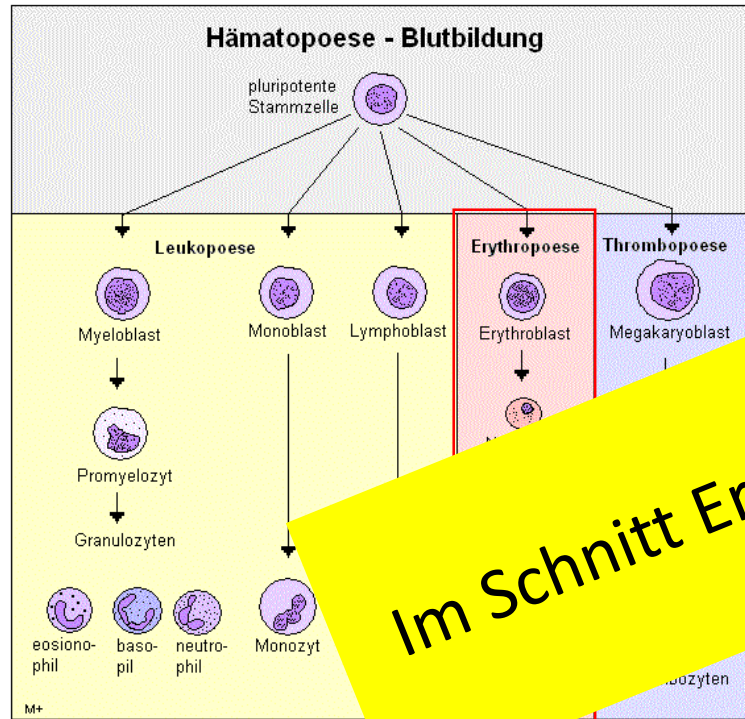
Interessante Beispiele aus der Literatur

Conclusio und Fragen

7

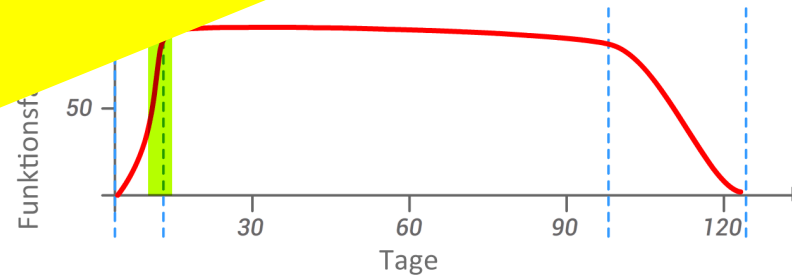
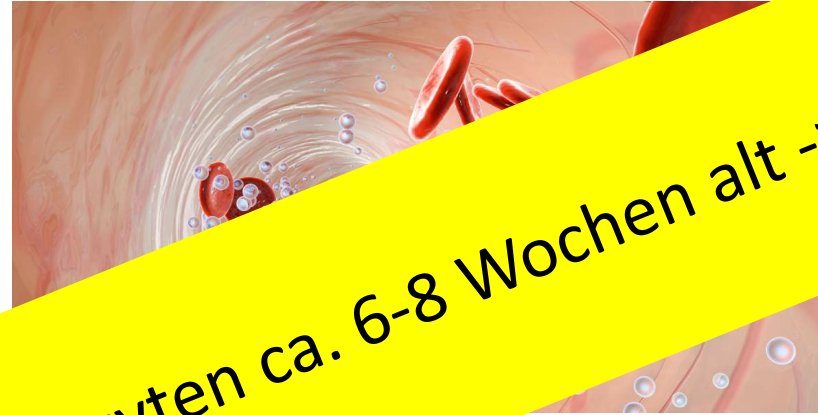
Erythrozyten

Entstehung im Knochenmark aus Stammzellen
ca. 10 Tage



etwa 200 Milliarden/Tag = ... Millionen/Sekunde

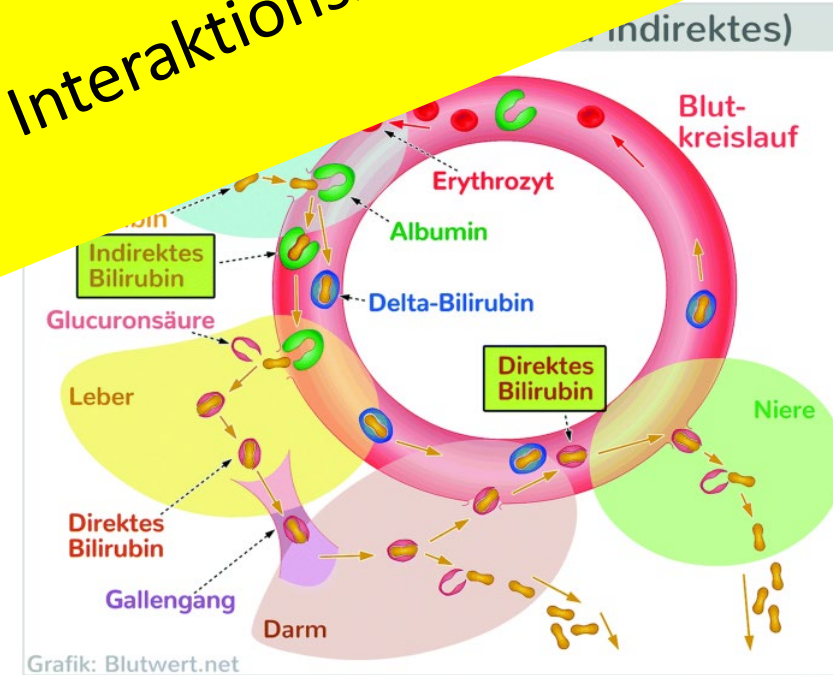
Funktion hpts. als O₂ Transporter
10 - 100ter Tag



Produktion im
Knochenmark
(Erythropoese)

www.erythrozyten.net

Abbau in der Milz
(z.T. auch in
Lunge und Leber)



Im Schnitt Erythrozyten ca. 6-8 Wochen alt -> Interaktionszeitraum!

Erythrozyten

Erste brauchbare Arbeiten bereits Anfang der 1980er:

J Clin Pathol 1983;**36**:1016–1021

Zinc and copper concentrations in leucocytes and erythrocytes in healthy adults and the effect of oral contraceptives

LESLEY J HINKS, BARBARA E CLAYTON, RS LLOYD

From the Department of Chemical Pathology and Human Metabolism and the Professorial Medical Unit, Medical Faculty of the University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton

SUMMARY The content of zinc and copper of whole blood, plasma, erythrocytes and white cells, has been measured in normal controls. The concentrations of zinc and copper in leucocytes are about seven and ten times respectively higher than those in erythrocytes. Women taking oral contraceptives showed significant increases in the concentrations of copper in plasma and whole blood but not in leucocytes or erythrocytes. Oral contraceptives did not alter the concentration of zinc in any of the fractions or in whole blood. These data provide a baseline for the assessment of the body status of zinc and copper in various disease states in which deficiencies may be present.

- Beobachtung das **hormonbasierte Kontrazeptiva** den **Kupferspiegel im Serum/Vollblut erhöhen** -> Coeruloplasmin Expression
- **Kupfer-Spiegel im Erythrozyt** verändert sich **nicht**
- Zink wird in keinem der Blutfraktionen beeinflusst



Kann man im Erythrozyten den Versorgungsstatus der Spurenelement Cu und Zn besser abschätzen?

Erythrozyten

1999: Review Article Vitoux et al.:

J. Trace Elements Med. Biol. Vol. 13, pp. 113- 128 (1999)



Review

Are Copper, Zinc and Selenium in Erythrocytes Valuable Biological Indexes of Nutrition and Pathology ?

D. VITOUX¹, J. ARNAUD* AND P. CHAPPUIS**

Laboratory of Biochemistry, Saint-Louis Hospital, 1 avenue Vellefaux, F-75475 Paris cedex 10, France

*Laboratory of Biochemistry C, Grenoble Hospital, BP 217 38043 Grenoble cedex 9, France

**Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, Lariboisière Hospital, 2 rue Ambroise Paré, F-75475 Paris cedex 10, France

(Received October 1998)

Kupfer

cells (133). More important is probably the value of erythrocyte copper in nutrition, especially when an inflammatory reaction is associated with a copper deficiency, which may cause a misleading increase in serum copper. Unlike serum copper, erythrocyte copper is only slightly influenced by the inflammatory process itself.

Zink

Erythrocyte Zn is of little value in nutrition because its variations are complex, often unpredictable and not always associated with zinc intake. Some papers hypothesize a tissue redistribution (49) but the large reference ranges published are suggestive of a poor homeostatic control of red blood cell Zn (Table 1). The literature on the value of erythrocyte Zn in human experimental zinc deficiencies confirms the uselessness of this determination. In pathophysiology, erythrocyte zinc should not be overlooked in dysgeusia. Studies of neuronal tube defects, neonates and cancer certainly deserve further consideration. Its determination seems promising in hyperthyroidism.

Selen

Erythrocyte selenium is probably of a very little help in nutrition and pathology. Its pathological value is not better than serum selenium for the diagnosis of selenium-related diseases (Keshan or Kashin-Beck disease, cardiomyopathies). For nutritional studies, erythrocyte selenium should be performed together with erythrocyte glutathione peroxidase, serum selenium and hematological parameters (reticulocyte count) in order to assess a possible regenerative anaemia. If great care is taken when in-

- **Kupfer:** Für Versorgungsstatus v.a. wenn Entzündungsreaktion im Spiel möglicherweise interessant.
- **Zink:** kein Mehrwert
- **Selen:** kein Mehrwert



Macht keinen Sinn für Versorgungsstatus und nur in Ausnahmefällen relevant !!

Erythrozyten

2007: Acute inflammatory response von Cu, Zn, Se

Clinical Nutrition (2008) 27, 115–120



ORIGINAL ARTICLE

Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium

Eleanor J.C. Oakes^{a,1}, Thomas D.B. Lyon^{a,2}, Andrew Duncan^{a,*,3}, Andrew Gray^{a,b}, Dinesh Talwar^{a,4}, Denis St.J. O'Reilly^{a,5}

^aScottish Trace Element and Micronutrient Reference Laboratory, Royal Infirmary, Glasgow G4 0SF, UK

^bDepartment of Orthopaedics, Royal Infirmary, Glasgow G4 0SF, UK

Received 20 February 2007; accepted 10 October 2007

This study clearly shows that erythrocyte trace element concentrations are not affected by the systemic inflammatory response. Consequently erythrocyte concentrations may provide a more reliable way of assessing the trace element status of nutritionally compromised patients, for example patients on long-term parenteral nutrition, especially those with a coexisting systemic inflammatory response.

Although these results indicate that trace element

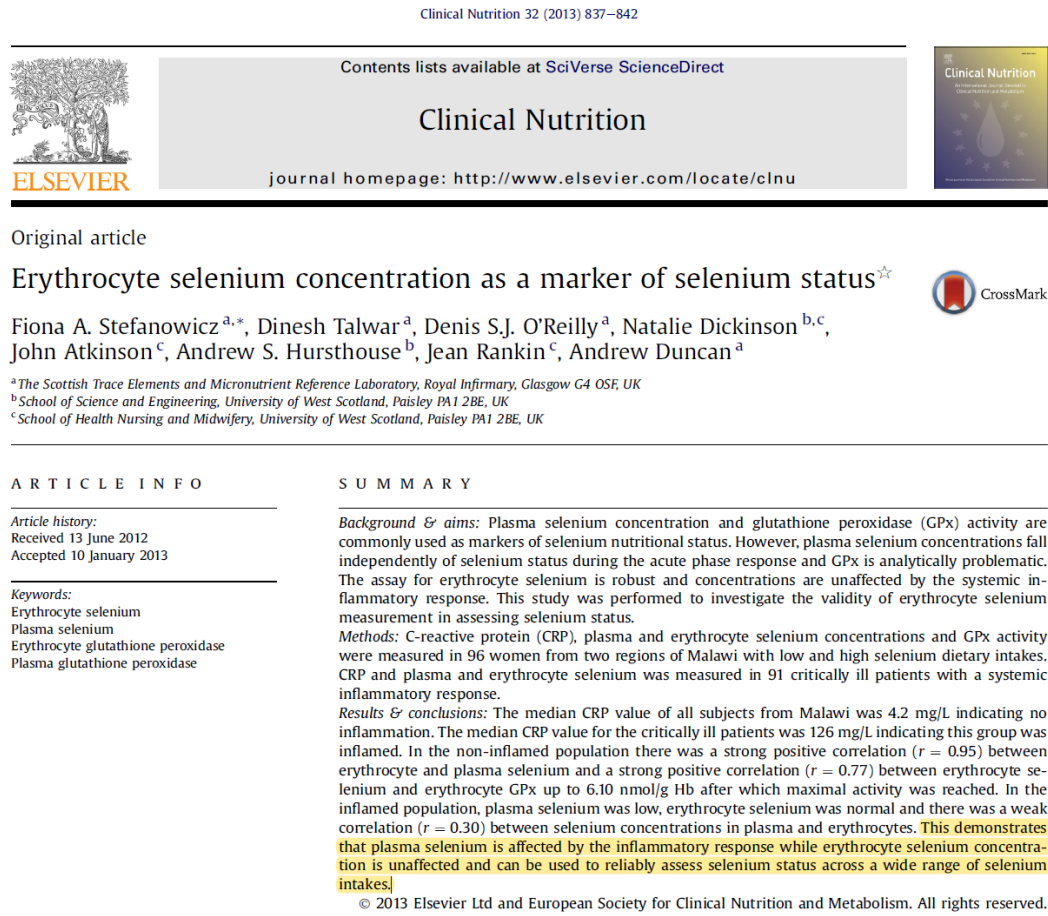
- **Alle drei Elemente** zeigen eine **Response im Serum** auf Veränderung der **Entzündungsparameter**.
- **Keine Response** des Status im **Erythrozyten**



**Klarer Response der Spurenelemente auf Entzündungs-
geschehen.**

Erythrozyten - Selen

2013: Selen in Erythrozyten als Marker für Versorgungsstatus:



- Selen Status in Serum und Erythrozyten vs. CRP und Glutathionperoxidase.
- 2 Gruppen (Gesunde) aus einer Kohorte: gute Selen und unzureichende Selen Versorgung
- 3te Gruppe: Kranke Personen mit hohen Entzündungswerten
- **Bei Gesunden: Erythrozyten und Serum Selen korreliert**
- **Bei Kranken: Serum Selen erhöht und keine Korrelation mit Erythrozyten.**
- **Erythrozyten Selen Status nicht beeinflusst von Entzündungsstatus.**



**Selen Status in Erythrozyten empfohlen als Versorgungs-
marker.**

Erythrozyten - Kupfer

2013: Kupfer in Erythrozyten - Indikator für Versorgung bei parentaler Ernährung:

Contents lists available at ScienceDirect

e-SPEN Journal

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

Original article

Relationship between copper doses in parenteral nutrition mixtures, serum copper, erythrocyte copper levels, ceruloplasmin and C-reactive protein, in critically ill patients

Menéndez Ana María^{a,b,*}, Montemerlo Hugo José^b, Negri Gustavo^{c,d}, Weisstaub Adriana Ruth^e, Bustos Fernanda^{c,d}, Yapur Viviana^{c,d}, Pita Martín de Portela María Luz^{e,b}

^a Buenos Aires University, School of Exact and Natural Sciences, University of Belgrano, Buenos Aires, Argentina
^b Argentine Institute of Education and Research in Nutrition (IADEIN), Buenos Aires, Argentina
^c Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Biochemistry, University of Buenos Aires, Argentina
^d Institute of Physiopathology and Clinical Biochemistry (INPBIOC), José de San Martín Clinical Hospital, University of Buenos Aires, Argentina
^e Buenos Aires University, School of Pharmacy and Biochemistry University of Buenos Aires [UBA], Buenos Aires, Argentina

ARTICLE INFO

Article history:
Received 20 May 2013
Accepted 27 November 2013

Keywords:
Adult critical patients
Parenteral nutrition
Copper doses
Erythrocyte copper levels
Serum copper levels
Serum ceruloplasmin

SUMMARY

Background and aims: There is no consensus on the recommended amounts of copper to be administered to critically ill patients on parenteral nutrition, as requirements are variable and very difficult to determine in different disease states. The objective of this study was to assess copper status of critically ill patients on total parenteral nutrition in order to prevent inadequate copper administration.

Methods: The study comprised adult patients (20 males and 10 females) requiring total parenteral nutrition for 4–21 days, because of pancreatitis ($n = 5$) or after major abdominal surgery ($n = 25$). Parenteral nutrition was discontinued when the patient tolerated enteral or oral feeding. The following parameters were determined throughout the study (4–21 days): total copper administered by parenteral nutrition, serum copper, erythrocyte copper (Atomic Absorption Spectrometry); serum ceruloplasmin (Ferroxidase activity) and C-reactive protein levels (Immunoturbidimetry, Latex HS).

Results: Total copper administered in parenteral nutrition ranged between 0.03 and 3.8 mg/d, and was higher than prescribed amounts due to copper contamination of individual components. The amount of copper given in parenteral nutrition correlated with changes in erythrocyte copper, but not with changes in serum copper, ceruloplasmin, or C-reactive protein.

Conclusions: Variations in erythrocyte copper levels showed significant correlation with the amount of copper administered daily in parenteral nutrition mixtures, and this biochemical indicator could be useful to monitor copper deficiency or excess in patients on parenteral nutrition. It is noteworthy that copper delivery above 1.2 mg/d was frequent and prompts such monitoring.

© 2013 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

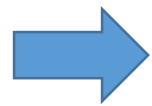
- Kupfer Status in **Serum** zeigt **keine Korrelation** mit **parentaler Gabe** -> Bias durch Entzündungsproteine!
- Kupfer Status in **Erythrozyten** **korreliert mit parentaler Gabe!**



**Kupfer Status in Erythrozyten empfohlen als Versorgungs-
marker.**

Erythrozyten - Kupfer

2022: interne Studie (Masterarbeit S. Mayr ETHZ) – Kupfer im Erythrozyten von Mann und Frau



Keinen Zusammenhang zwischen Coeruloplasmin (Östrogenspiegel) und Kupfer Konzentration (90% des Kupfers im Serum ist an Coeruloplasmin gebunden).

Erythrozyten - Zink

2008: Zink in Erythrozyten als Indikator des Zink Status?

British Journal of Nutrition (2008), **99**, Suppl. 3, S14–S23
© The Authors 2008

doi:10.1017/S0007114508006818

Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence

Rosalind S. Gibson^{1*}, Sonja Y. Hess², Christine Hotz³ and Kenneth H. Brown^{2,4}

¹Department of Human Nutrition, University of Otago, Union Street, PO Box 56, Dunedin 9015, New Zealand

²Department of Nutrition, University of California, Davis, CA, USA

³Harvest Plus, Washington, DC, USA

⁴Helen Keller International, Dakar, Senegal

Measurement of serum or plasma zinc concentration is the only biochemical indicator recommended by WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG to assess the zinc status of populations. The

Zinc concentrations in cells

Zinc concentrations in various cell types, including erythrocytes, platelets, leucocytes, and neutrophils have been investigated for their potential as indicators of zinc status. They provide an assessment of zinc status over a longer time period compared to that of the rapidly turning over plasma pool⁽²⁾. However, investigations of their usefulness based on experimentally controlled zinc depletion-repletion studies⁽³⁷⁾ and prolonged supplementation with high doses of zinc (e.g., 50mg/d) have yielded mixed results. Indeed, in some, during the zinc depletion phase, no response by erythrocyte or leucocyte zinc concentrations have been noted, even though there has been evidence of functional zinc deficiency,

- Zink Status in **Serum** immer noch der **einzige Indikator** um den Zink Status verlässlich zu messen
- **Eventuell** ein **Langzeitmarker** für Zink Versorgung
- In **Depletion Studies** hat sich bei **Zink in Erythrozyten** **keine Veränderung** ergeben, **obwohl** bereits **Mangelerscheinungen** ersichtlich.



Zink Status in Erythrozyten eher nicht empfohlen als Versorgungsmarker – zu träge Biochemie.

Erythrozyten - Zink

2016: Zink in Erythrozyten als Indikator für Metabolisches Syndrom:



Article

Zinc Status Biomarkers and Cardiometabolic Risk Factors in Metabolic Syndrome: A Case Control Study

Erika P. S. Freitas ¹, Aline T. O. Cunha ², Sephora L. S. Aquino ¹, Lucia E. C. Pedrosa ^{1,3}, Severina C. V. C. Lima ^{1,3}, Josivan G. Lima ⁴, Maria G. Almeida ⁵ and Karine C. M. Sena-Evangelista ^{1,3,*}

One specific result that attracted our attention was the fact that we did not observe correlations between zinc intake and plasma zinc concentration. Additionally, we did not observe significant

We found significantly higher erythrocyte zinc concentration in the MS group compared to the control group, regardless of the participants' dietary zinc intake, sex, or age. The fact that we found no correlations between erythrocyte zinc concentration and cardiometabolic risk factors such as hs-CRP may be explained by the lack of responsiveness of erythrocyte zinc biomarker to variations in zinc intake [21]. However, the high erythrocyte zinc concentration observed in 64% of patients with MS supports a previous study by Dias et al. [47]. The authors of that study observed that patients with

Our results indicate that patients with MS have an inflammatory profile, which was confirmed by the high hs-CRP values, significantly higher than those of controls. Alterations in lipid profiles, obesity, and type 2 DM lead to inflammation and oxidative stress [48]. The presence of inflammatory markers leads to alterations in the regulation of the genes for transporters of zinc and metallothionein, which compromises the redistribution of minerals in blood cells [49]. It is suggested that oxidative stress is present in type 2 DM [50] and obesity [51]—which are frequent clinical conditions in our population—favors the liberation of metallothionein and increases intracellular zinc concentrations.

- Zink Status in Serum zeigt keine Korrelation mit Zink-Aufnahme.
- Zink Status in Erythrozyten ist erhöht bei Ansteigen des oxidativen Stress bei Type 2-Diabetes Mellitus und Obesity. Reguliert Zn Binding Prot nach oben

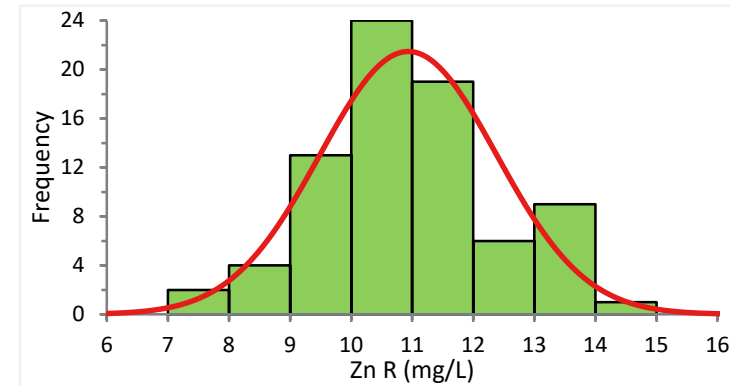
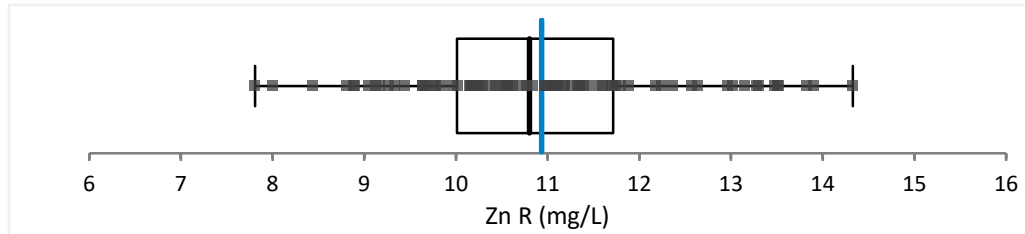


Zink Status in Erythrozyten möglicher zusätzlicher Marker für das entstehen des metabolischen Syndroms.

Erythrozyten - Zink

2022: interne Studie (Masterarbeit S. Mayr ETHZ)* – Zink im Erythrozyten von Rauchern & Nichtrauchern -> Marker für oxidativen Stress (** Nichtraucher Cd < 0.5 ug/L; Raucher Cd > 1ug/L)

Raucher**

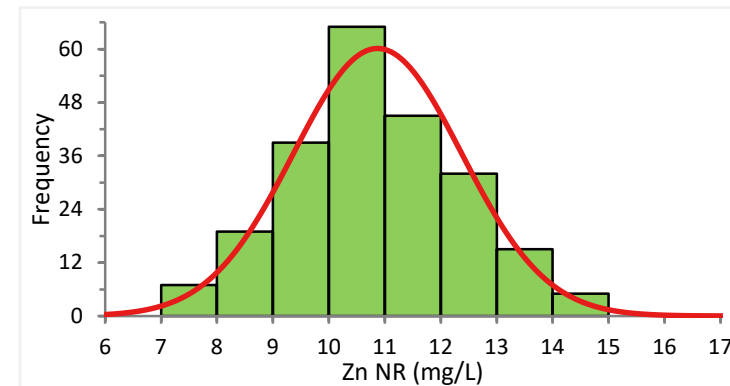
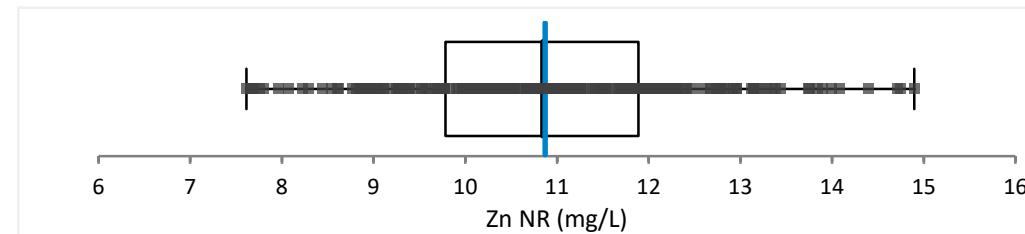


$10.9 \pm 1.5 \text{ mg/L}$

N = 78

MessU: 10% (k=2;P=95%)

Nichtraucher**



$10.8 \pm 1.5 \text{ mg/L}$

N = 227

MessU: 10% (k=2;P=95%)



Keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und Zink Konzentration.

30.06.2023

27

Erythrozyten - Schwermetalle

Erste Arbeiten in den 1980 und 1990er Jahren:



Cadmium-Induced Lipid Peroxidation and the Antioxidant System in Rat Erythrocytes : the Role of Antio

S. Sarkar,***, P. Yadav,*, D.  Nutrition Research
Volume 5, Issue 11, November 1985, Pages 1285-1289

Show more

+ Add to Mendeley

<https://doi.org/10.1016/S0946->

Relationship between erythrocyte mercury and selenium in erythrocyte, plasma and urine

Tetsuro Hongo, Chih

Articles

Show more

+ Add to Mendeley

<https://doi.org/10.1016/>

The Independent Contribution of Bone and Erythrocyte Lead to Urinary Lead among Middle-aged and Elderly Men: The Normative Aging Study

Shirng-Wern Tsaih,¹ Joel Schwartz,^{2,3} Mei-Ling Ting Lee,^{3,4,5} Chitra Amarasiriwardena,³ Antonio Aro,^{3,6} David Sparrow,⁷ and Howard Hu^{2,6}

¹Department of E Health, Boston, N School, Boston, I Center, Massachi Harvard School o Clinic, Boston, M

Int Arch Occup Environ Health (1985) 55:305-318

International Archives of
**Occupational
and
Environmental
Health**
© Springer-Verlag 1985

Chromium bond detection in isolated erythrocytes: a new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium

J. Lew

¹ WV-L

² GB A

Chem. Res. Toxicol. 1994, 7, 621-627

621

Complexation of Arsenic Species in Rabbit Erythrocytes

Marielle Delnomdedieu,^{*,1,2} Mufeed M. Basti,³ Miroslav Styblo,^{2,3} James D. Otvos,³ and David J. Thomas²

Center for Environmental Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599, Pharmacokinetics Branch, Environmental Toxicology Division, Health Effects Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina 27711, Department of Biochemistry, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina 27695, and Curriculum in Toxicology, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599

Received March 24, 1994^a

- Cr: als Marker für Cr(VI) Exposition
- Hg: Exposition von org. und anorg. Hg
- Pb: Exposition mit direkten Zusammenhang zum Porphyrin Stoffwechsel
- Cd: Bindung an Erythrozyten Membran innerhalb von Sekunden!!
- As: anorganisches (= toxisches) Arsen bindet an Erythrozyten Membran

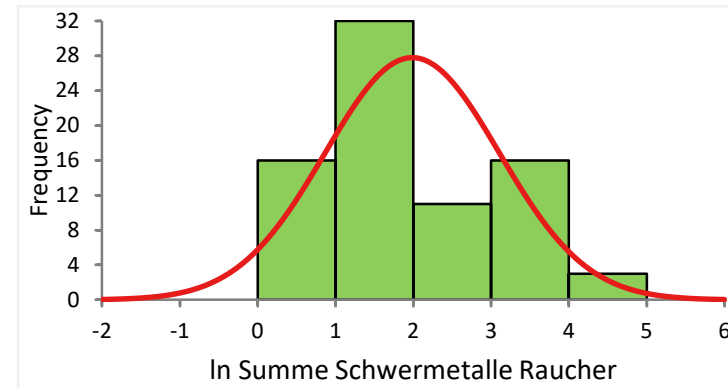
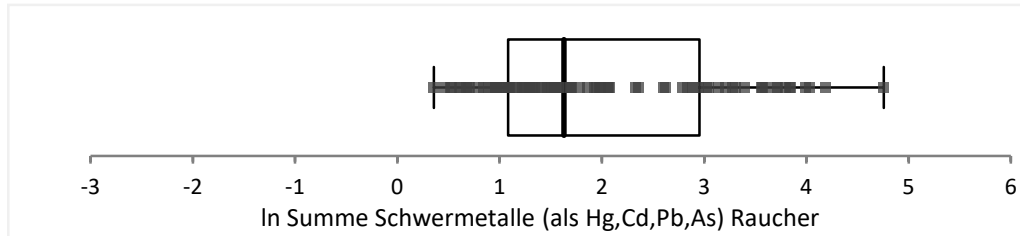


Erythrozyten als Marker für mittel-langfristige (2 Wochen bis 2 Monate) toxische Belastung ?

Erythrozyten - Schwermetalle

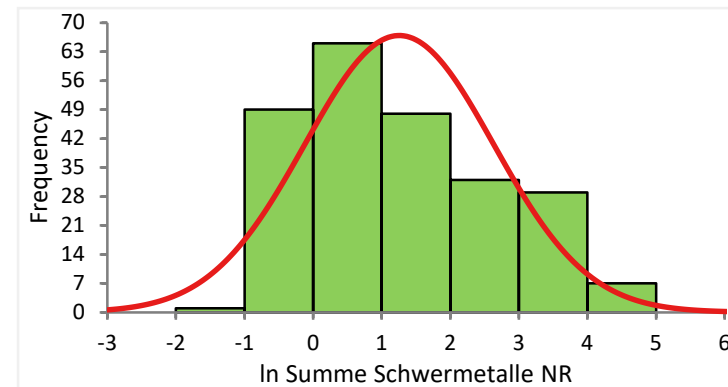
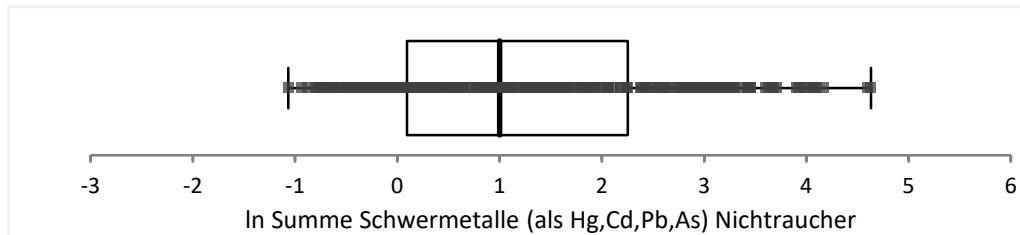
Schwermetalle im Erythrozyten von Rauchern & Nichtrauchern -> Marker für Exposition für Schwermetalle* (** Nichtraucher Cd < 0.5 µg/L; Raucher Cd > 1 µg/L)

Raucher**



$7.3 \pm 1.1 \mu\text{g/L}$
 $N = 78$
MessU: 30% (k=2;P=95%)

Nichtraucher**



$3.5 \pm 1.1 \mu\text{g/L}$
 $N = 231$
MessU: 30% (k=2;P=95%)

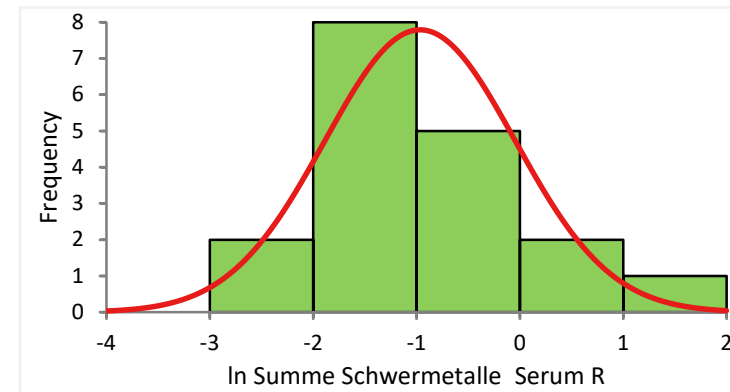
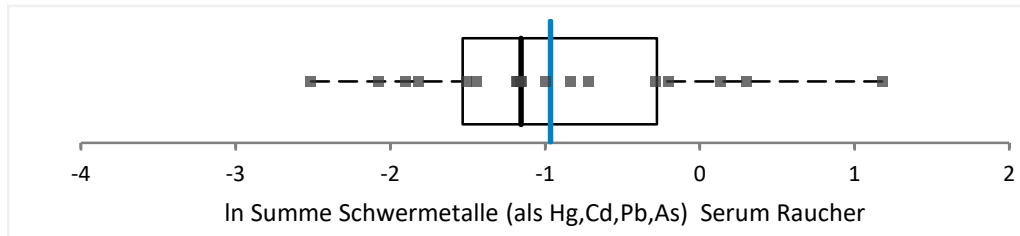


Signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchen und Schwermetallbelastung in den Erythrozyten.

Erythrozyten - Schwermetalle

Vergleich zu Serum:

Raucher

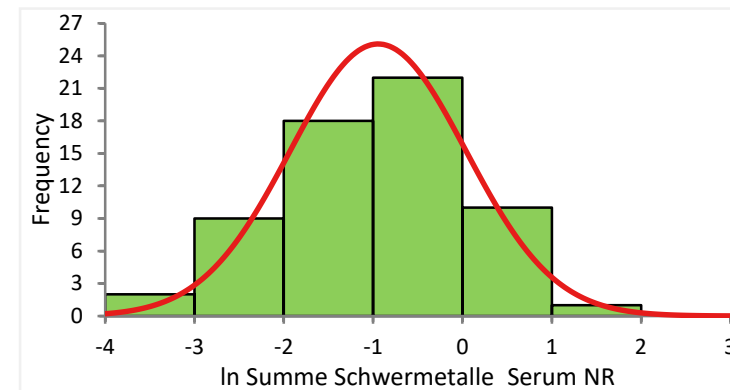
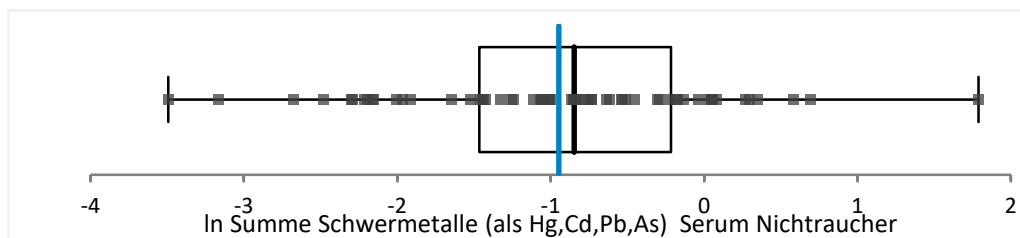


$0.38 \pm 1.1 \text{ ug/L}$

N = 18

MessU: 30% (k=2;P=95%)

Nichtraucher



$0.39 \pm 1.2 \text{ ug/L}$

N = 62

MessU: 30% (k=2;P=95%)



Kein Zusammenhang zwischen Rauchen und Schwermetallbelastung.

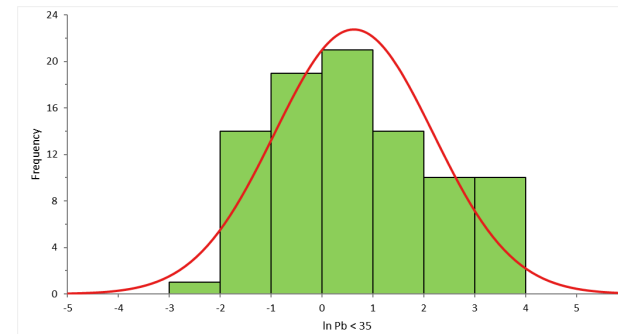
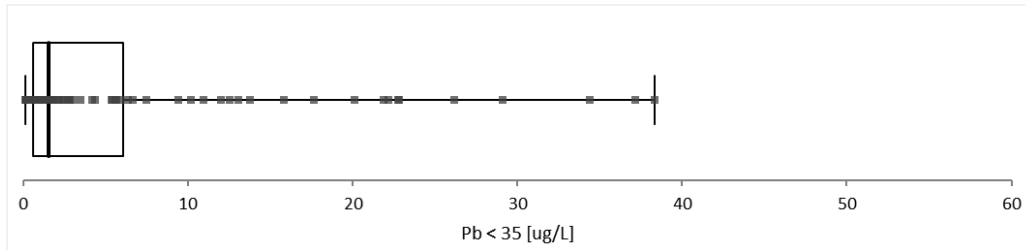
30.06.2023

30

Erythrozyten - Schwermetalle

Blei im Erythrozyten in Abhängigkeit des Alters -> Einführung Bleifreies Benzin ab 1985

< 35 Jahre

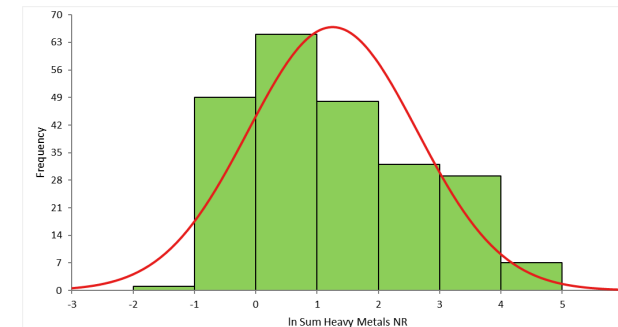
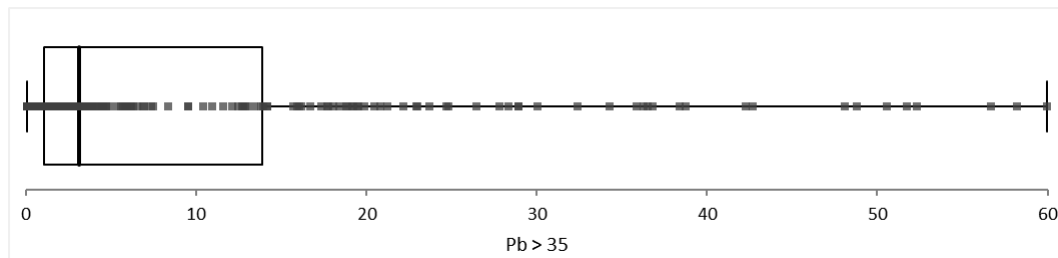


$5.7 \pm 8.9 \mu\text{g/L}$

N = 89

MessU: 20% (k=2;P=95%)

> 35 Jahre



$9.5 \pm 13 \mu\text{g/L}$

N = 211

MessU: 20% (k=2;P=95%)



Signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Bleibelastung in den Erythrozyten.

Erythrozyten - Schwermetalle

Fallstudie: F/36 – Kontakt mit bleibelasteten Boden (Abraumhalde) bei einer Feldstudie für 3-4 Wochen

Haare - Gewebestatus

Therapeutisch/diagnostisch eingesetzte toxische Elemente

Aluminium	2.4	µg/g	<15.3	
Bismuth	<0.010	µg/g	<0.165	
Gadolinium	<0.0010	µg/g	<0.0084	
Gold	<0.010	µg/g	<0.062	
Platin	<0.0010	µg/g	<0.0015	
Silber	0.04	µg/g	<1.03	

Übrige toxische Elemente und Schwermetalle

Antimon	<0.010	µg/g	<0.052	
Arsen	<0.020	µg/g	<0.048	
Beryllium	<0.0010	µg/g	<0.0014	
Blei	0.33	µg/g	<1.88	
Cadmium	0.034	µg/g	<0.054	
Nickel	0.16	µg/g	<0.82	
Palladium	0.0100	µg/g	<0.0151	
Quecksilber	0.64	µg/g	<0.95	
Thallium	<0.0010	µg/g	<0.0024	
Titan	<1.0	µg/g	<11.5	
Uran	0.028	µg/g	<0.149	
Zinn	0.24	µg/g	<1.18	
Zirkonium	0.01	µg/g	<0.33	

Erythrozyten - langfristige Versorgung/Exposition

Spurenelemente mit toxischem Potential

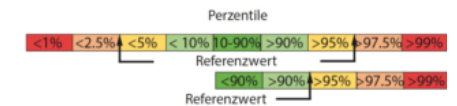
Cobalt (Ec)	<4.2	nmol/l Ec	<8.4	
Mangan (Ec)	246	nmol/l Ec	158-502	
Selen (Ec)	1.82	µmol/l Ec	1.20-2.70	

Toxische Elemente und Schwermetalle

Arsen (Ec)	8	nmol/l Ec	<83	
Cadmium (Ec)	2.6	nmol/l Ec	<17.7	
Chrom (Ec)	<19.0	nmol/l Ec	<19.2	
† Blei (Ec)	298	nmol/l Ec	<184	
Quecksilber (Ec)	15.7	nmol/l Ec	<44.8	

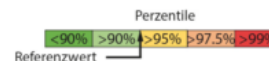
Legende der grafischen Resultatbewertung¹

¹Die Perzentile und Referenzwerte wurden in einer internen Laborstudie (indirekte Methode) unter Verwendung geeigneter statistischer Methoden ermittelt.



Legende der grafischen Resultatbewertung¹

¹Die Perzentile und Referenzwerte wurden in einer internen Laborstudie (indirekte Methode) unter Verwendung geeigneter statistischer Methoden ermittelt.



➡ Erythrozyten das bessere Material für mittelfristige (Tage – Wochen), subakute Belastungen von Schwermetallen.

Erythrozyten - Zusammenfassung

Spurenelemente – Kupfer, Zink, Selen

- **Konzentration der Spurenelemente** im Serum ist klar **beeinflusst von Entzündungsgeschehen, hormonellen Status und zirkadianen Rhythmen**.
- Status in **Erythrozyten** zeigt bei **Kupfer und Selen keinen Einfluss** der oben genannten Parameter.
- **Zink in Erythrozyten ist sehr träge** in der Reaktion bei Zink-Mangel- bis hin zu Normalwerten bei bereits klinischer Auffälligkeiten eines Zinkmangels.
- Zink in Erythrozyten zeigt hingegen eine Erhöhung induziert durch **oxidativen Stress** bei Type 2-Diabetes Mellitus und Obesity.

Schwermetalle – Quecksilber, Blei, Cadmium und Arsen

- **Status der Schwermetalle** sind durch offensichtliche **Belastungsquellen wie Rauchen erhöht** im Vergleich zu nicht belasteten Patienten.
- **Blei im Erythrozyten** lässt auf **langzeitige (Jahre) wie auch kurzzeitige (Wochen) Belastung** rückschliessen.
- **Serum nicht geeignet** für längerfristige Belastungssituationen mit Schwermetallen -> nur Akut Belastung.
- **Haare** geeignet für **Belastungssituationen über längere Zeit** (> 2-3 Monate).

Erythrozyten - Zusammenfassung

Bestimmung aus Erythrozyten – neuer «Golden Standard»?

Zeigt hohes Potential ein neuer «Golden Standard» zu werden bzgl. Versorgungsstatus und Belastung -> braucht aber noch weitere Arbeiten dazu!

Inhalt

Grundlagen - Entstehung, Definition, Spezies
und Speziation, Messtechniken

1

2

Neues Konzept der Elementanalytik

Bestimmung aus Erythrozyten – neuer
«Golden Standard»?

3

4

Haare als Untersuchungsmaterial – was
können wir lernen?

Serum & Urin – akut oder auch
langfristiger Marker?

5

6

Conclusio und Fragen

Haare als medizinisches Untersuchungsmaterial

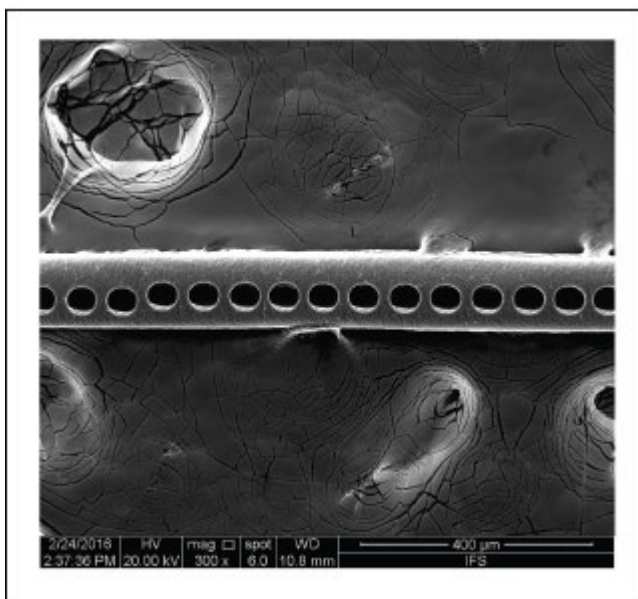
Grundlagen:

- Das Haar speichert die Informationen über den Belastungs-/Versorgungszeitraum mit einem Wachstum von ca. 1cm/Monat
- Das ermöglicht zeitlich retrospektive Aussagen über entsprechende Belastung und Versorgung
- Haaranalyse wird seit langem in der forensischen Medizin verwendet bei Verdacht auf Alkohol- und Drogenkonsum
- Wir verwenden Haare zum Nachweis von **chronischen Belastungen** mit potentiell toxischen Metallen und Bestimmung des Status von Spurenelementen und Mineralstoffen
- Neuere Publikationen: Vitamine, Hormone sowie organische Kontaminanten (Weichmacher, BTX, Pestizide,..)

Haare als medizinisches Untersuchungsmaterial

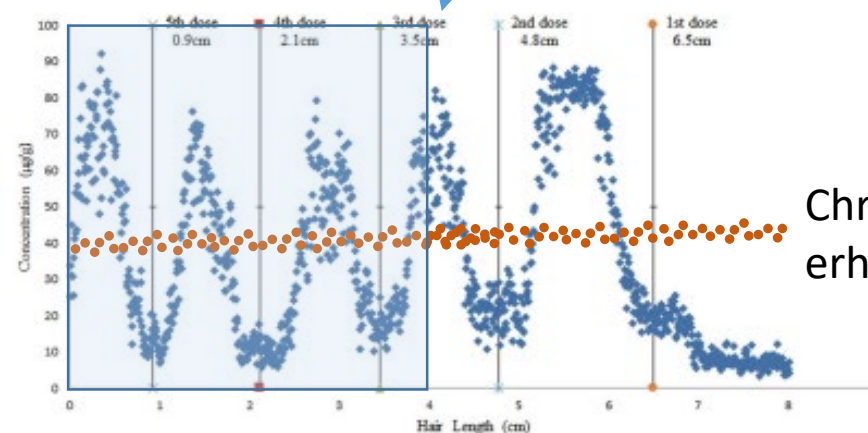
Wo sind die Unterschiede zu den anderen Materialien wie Serum, Blut und Erythrozyten?

Laser-Ablation ICP-MS:*



Untersuchungszeitraum
für Analyse

Kurzfristige Belastungen gehen
im Untersuchungszeitraum «unter»



Chronische Belastungen zeigen einen
erhöhten Wert zur Norm.



Nicht homogener Einbau der Elemente ins Haar über die Zeit – nur Aussagen über **chronische Versorgung/Belastung** aber **nicht über akute/mittelfristige Toxizität und Mangel**.

*S. Mayr, ETHZ, 12/22, „Vergleichende Analytik von Spurenelementen und toxischen Metallen in humanem Probenmaterial“, <https://doi.org/10.3929/ethz-b-000589147> -

Durchgeführt an der EMPA durch A. Wichser – Arbeitsgruppe D. Bleiner

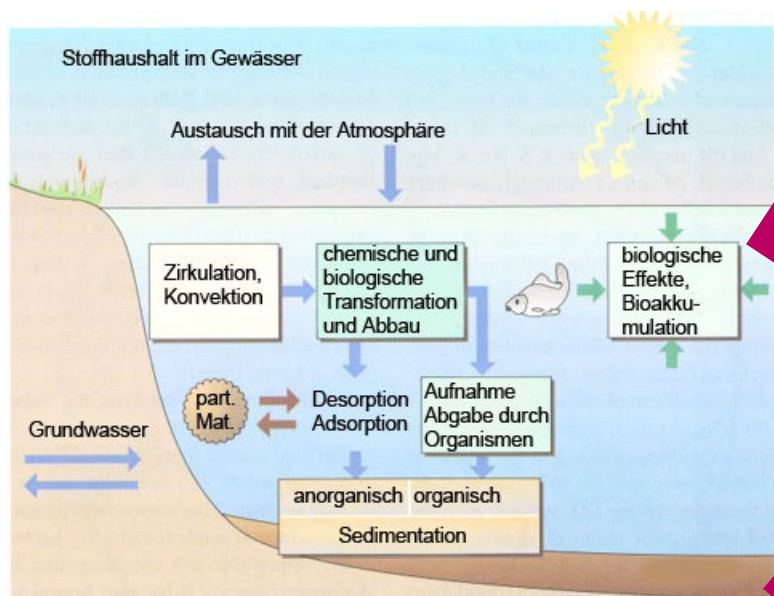
*Luo, R., Su, X., Xu, W., Zhang, S., Zhuo, X., and D. Ma. Determination of arsenic and lead in single hair strands by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry.

Scientific Reports **2017**: 7.3426: 1-7.

Haare als medizinisches Untersuchungsmaterial

Wo sind die Unterschiede zu den anderen Materialien wie Serum, Blut und Erythrozyten?

- Stoffwechsel:

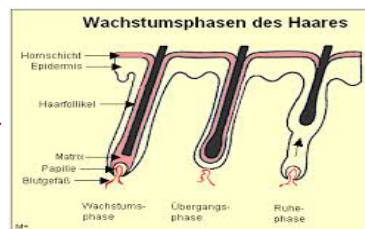


Wasser <-> Blut



Steht im konstanten Austausch mit der andauernd ablaufenden Biochemie im Körper.

Sediment <-> Haare

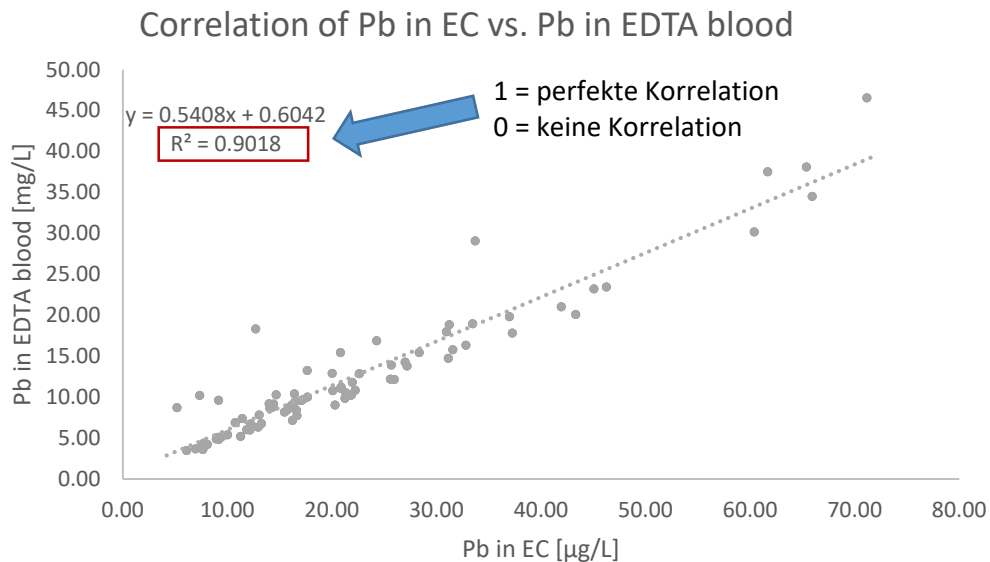


Ist dem aktiven Stoffwechsel entzogen und sind im eigentlichen Sinne ein «Sink» für Schadstoffe -> nicht vergleichbar mit Körperflüssigkeiten.

➡ **Vergleichbarkeit nur gegeben, wo eine vom Stoffwechsel unabhängige Verteilung in das Haar und Gewebe gegeben ist.**

Haare als medizinisches Untersuchungsmaterial

Wo sind die Unterschiede zu den anderen Materialien wie Serum, Blut und Erythrozyten?



Korrelation zwischen einzelnen Kompartimenten für die gängigsten Spurenelemente und Schwermetalle

R ²	EC ↔ KH	EC ↔ VB	EC ↔ SE	KH ↔ SE	KH ↔ VB
As	0.1457	0.8829	0.3071	0.0185	0.1270
Pb	0.0021	0.9018	---	---	0.0008
Cd	0.0018	0.9536	0.0789	0.0440	0.0022
Hg	0.7835	0.9338	0.6385	0.9339	0.9240
Cu	0.0098	0.3744	0.3026	0.0007	0.0024
Mn	0.0431	0.7991	0.0145	0.0248	0.0360
Se	0.0136	0.8094	0.2858	0.0472	0.0011
Zn	0.0035	0.4459	0.0092	0.0019	0.0005

* Serumspiegel für Pb nicht bestimmt.

➡ Hg(0) aus eingeatmetem Quecksilberdampf oder **Disproportionierung** von aufgenommenen Hg(I)-Verbindungen (= Hg Organyle aus Fisch und Meeresfrüchten) reichert sich in den Epithelien und damit in Haut und Haaren an und bindet an selen- und schwefelhaltigen Proteinen.

*S. Mayr, ETHZ, 12/22, „Vergleichende Analytik von Spurenelementen und toxischen Metallen in humanem Probenmaterial“, <https://doi.org/10.3929/ethz-b-000589147>

Haare als medizinisches Untersuchungsmaterial

Wo sind die Unterschiede zu den anderen Materialien wie Serum, Blut und Erythrozyten?

- Probenvorbereitung:



Waschen	Mineralisierung
Ja um externe Kontamination zu entfernen	Ja – muss von Feststoff in Flüssigkeit überführt werden
Alle Referenzwerte hängen von Probenvorbereitung ab	

Verdünnung

Ja – erfolgt manuell oder automatisiert

Messung

ICP-MS im μg - mg/kg Bereich

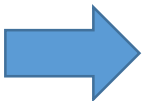


Nein
(auch Erythrozyten nicht)

Nein
ist bereits flüssig

Ja – automatisiert

ICP-MS im μg bis ng/L Bereich



Referenzwerte können nicht verglichen werden, wenn nicht die gleiche Methode verwendet wird ->
ist momentan nicht der Fall, da es keine Standardmethode gibt.

Haare als medizinisches Untersuchungsmaterial

Haben Haare trotzdem eine diagnostische Aussage?

Ja

- Verschiedene Publikationen zu chronischer Schwermetallbelastung (z.B.: Kohorte in der Nähe von Minen und Industrie)
- Vor allem für nicht invasive Probennahme interessant (z.B.: Kinder, Biomonitoring)
- Lothar Thomas: Labor und Diagnose, Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik
→ «Haare zur groben Abschätzung einer Belastung, Korrelation mit anderen Organen nicht für alle Metalle gegeben.»
- Bundesamt für Gesundheit (BAG):
 - Nachweis von Quecksilber im Haar (DEMOCEPHES-Pilotstudie), eine HBM (Human-Biomonitoring)-Studie in 17 europäischen Ländern
- Für Therapiekontrolle/Verlauf bei Ausleitung von Schwermetallen mit oraler Gabe von Schwefelhaltigen Aminosäuren
- Prävention zur Feststellung einer chronischen Belastungssituation oder Unterversorgung

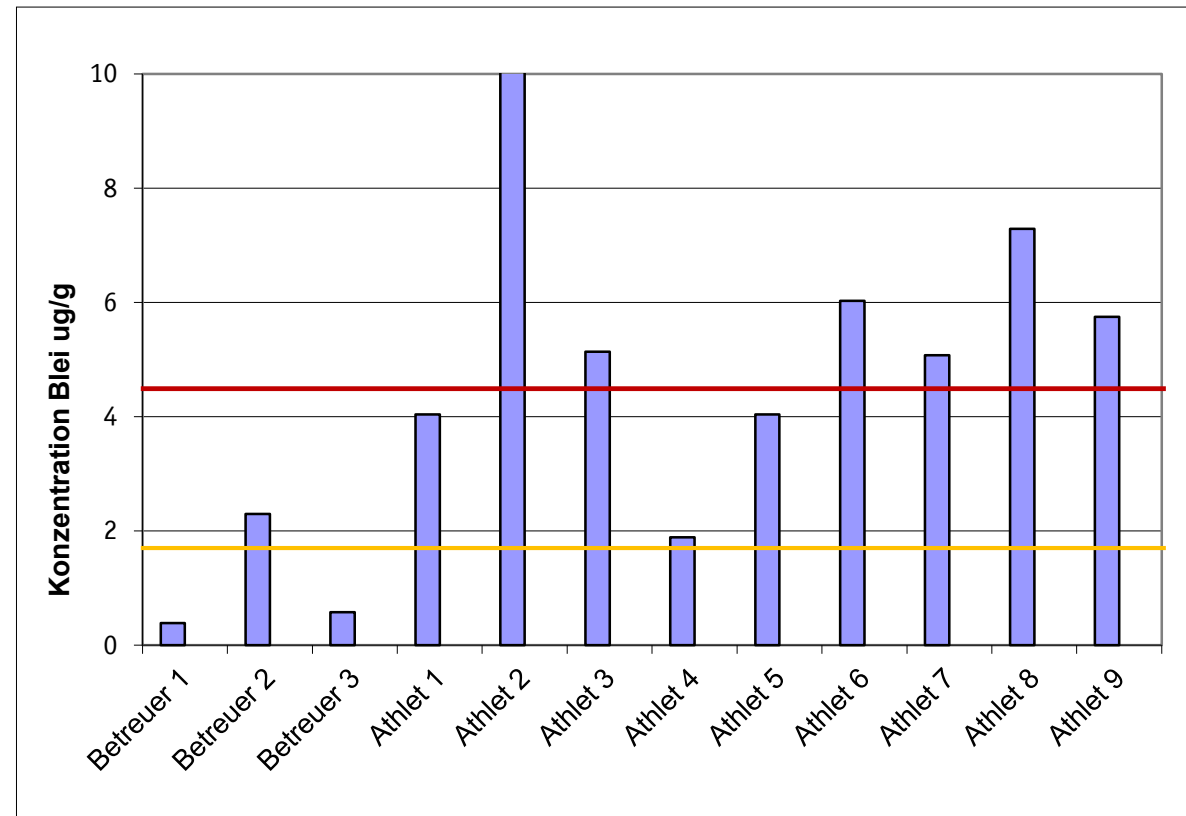
Beispiel – Bleibelastung von Sportschützen

Athleten mit teilweise bis zu 40000 Schuss pro Jahr:

Bleibelastung im Kopfhaar, Kleinkaliberschützen

Juni 2010

Name	Blei	Median
Betreuer 1	0.39	0.71
Betreuer 2	2.3	0.71
Betreuer 3	0.58	0.71
Athlet 1	4.04	0.71
Athlet 2	371.25	0.71
Athlet 3	5.14	0.71
Athlet 4	1.89	0.71
Athlet 5	4.04	0.71
Athlet 6	6.03	0.71
Athlet 7	5.08	0.71
Athlet 8	7.29	0.71
Athlet 9	5.75	0.71



99% Perzentil

Ref.-Wert (95% Perz)

Median

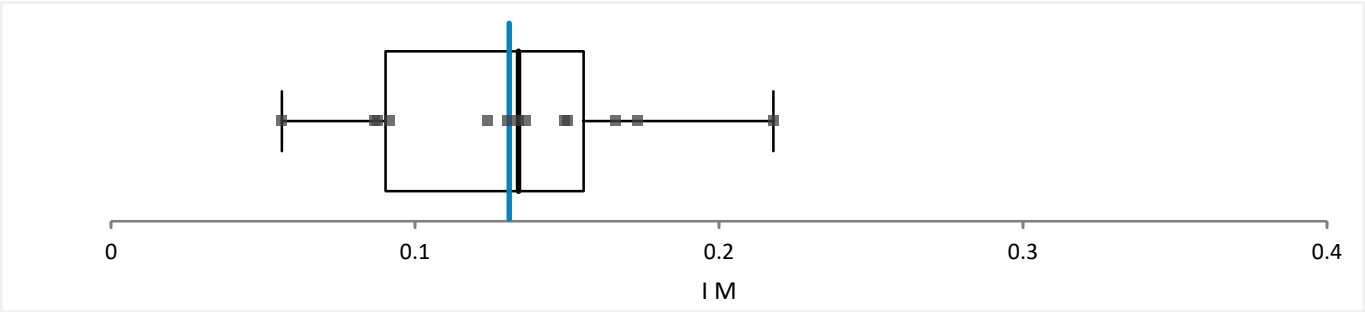


Chronische Belastung eindeutig feststellbar

Beispiel – Jodversorgung

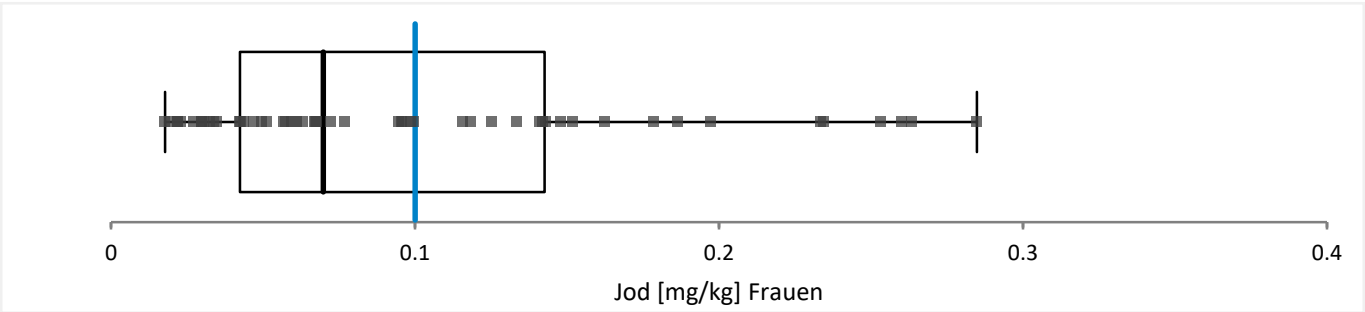
Erste Ergebnisse einer internen Studie*:

Jod in Haare
Männer



$0.15 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$
 $N = 22$
MessU: 20% (k=2;P=95%)

Jod in Haare
Frauen

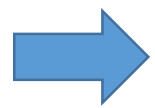
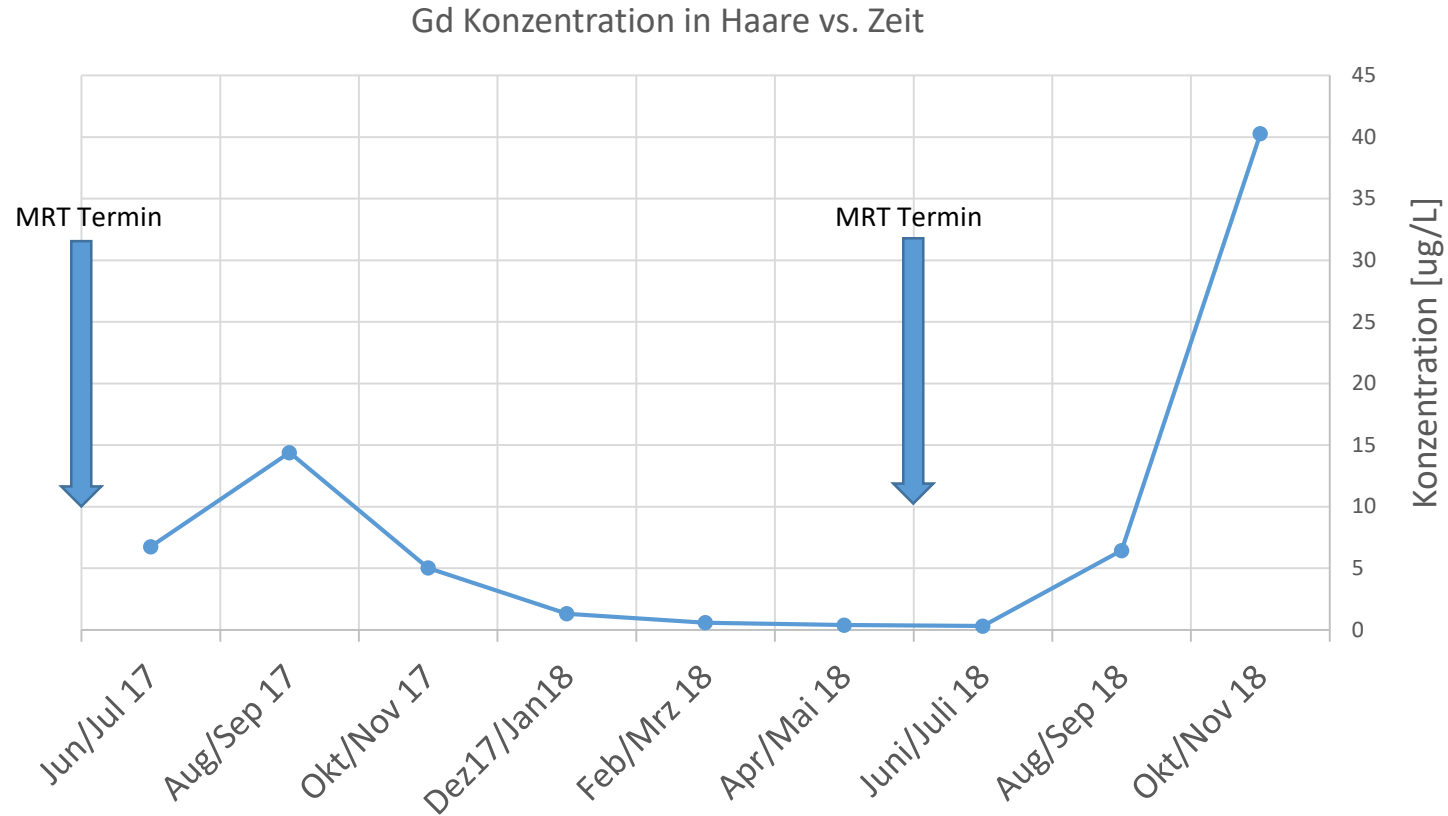


$0.10 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$
 $N = 52$
MessU: 20% (k=2;P=95%)

*S. Mayr, ETHZ, 12/22, „Vergleichende Analytik von Spurenelementen und toxischen Metallen in humanem Probenmaterial“, <https://doi.org/10.3929/ethz-b-000589147>

Beispiel – Gd Belastung nach Kontrastmittelgabe

Fallstudie: F/51J – jährlich Wiederkehrende MRT Kontrollen mit gabe von Gd-haltigen Kontrastmittel



2 cm Segmente – deswegen weniger Verdünnung von nicht belastenden Haaren – schöne Verfolgung der Entgiftung über die Zeit.

Beispiel – Gd Belastung nach Kontrastmittelgabe

Neu – auch Gd in den Haaren

Toxikologie

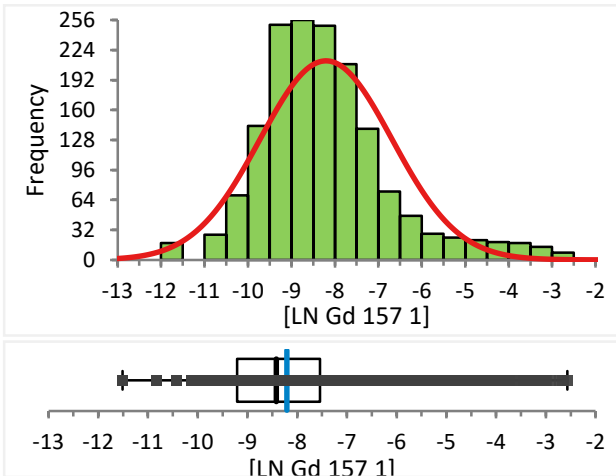
Haare - Gewebestatus

Therapeutisch/diagnostisch eingesetzte toxische Elemente

Aluminium	6.0	µg/g	<15.3		09/05/2023 7.0
Bismuth	<0.010	µg/g	<0.165		09/05/2023 1.000
Gadolinium	<0.0010	µg/g	<0.0064		09/05/2023 0.0010
Gold	<0.010	µg/g	<0.062		09/05/2023 <0.010
Platin	<0.0010	µg/g	<0.0015		09/05/2023 0.0010
Silber	1.00	µg/g	<1.03		09/05/2023 1.00

Legende der grafischen Resultatbewertung¹

¹Die Perzentile und Referenzwerte wurden in einer internen Laborstudie (indirekte Methode) unter Verwendung geeigneter statistischer Methoden ermittelt.



Mean: 0.0003 µg/g (< EG)
Median: 0.0002 µg/g
N = 1615
Ref. Bereich (95%Perz.):
< 0.0064 µg/g
MessU: 50% (k=2;P=95%)



Fragestellung: verweilt Gadolinium längerfristig im Körper aufgrund verminderter Renalfunktion -> **chronische Belastung**

Haare – Take-home message

- **Nicht homogener Einbau** der Elemente ins Haar über die Zeit – nur Aussagen über **chronische Versorgung/Belastung** aber **nicht über akute/mittelfristige Toxizität und Mangel**.
- Referenzwerte zwischen einzelnen Labors können nicht verglichen werden, wenn nicht die gleiche Methode verwendet wird -> **ist momentan nicht der Fall, da es keine Standardmethode gibt**.
- **Vergleichbarkeit der Haaranalyse mit Blut, Serum und Urin nur gegeben**, wo eine vom Stoffwechsel **unabhängige Verteilung in das Haar** und Gewebe gegeben ist (z.B.: chronische Quecksilberbelastung)
- Haare sind ein **exzellentes Tool** um eine **subakute, chronische Belastung mit Schwermetallen** zu erfassen
- Haare sind ein **hervorragender Monitor** um **retrospektive Belastungssituation** mit Schwermetallen zu erkennen.
- Das **Beispiel Jod** zeigt, das Haare **eventuell auch den langfristigen Versorgungsstatus** mit Spurenelementen abbilden kann.

Inhalt

Grundlagen - Entstehung, Definition, Spezies
und Speziation

1

2

Neues Konzept der Elementanalytik

Bestimmung aus Erythrozyten – neuer
«Golden Standard»?

3

4

Haare als Untersuchungsmaterial – was
können wir lernen?

Serum & Urin – akut oder auch
langfristiger Marker?

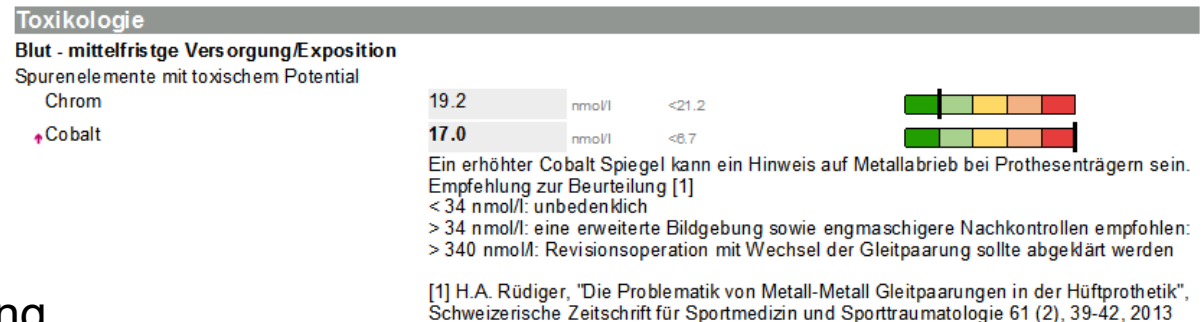
5

6

Conclusio und Fragen

Kurzfristige Versorgung oder auch langfristiger Marker?

- Grundsätzlich kein Marker für langfristige Versorgung oder Exposition im subakuten Bereich -> sehr schneller Stoffwechsel und Beeinflussung durch Entzündung/hormoneller Status/zirkadiane Rhythmen.
- Ausnahmen:
 - Zink: nach wie vor als «GoldenStandard» von der WHO empfohlen (wir empfehlen hier eher Vollblut mit Hämoglobin Korrektur)
 - Cr und Co: bei Prothesenträger erhöht -> bei Erhöhung: Folgeuntersuchung mit Vollblut wie von den Fachgruppen empfohlen

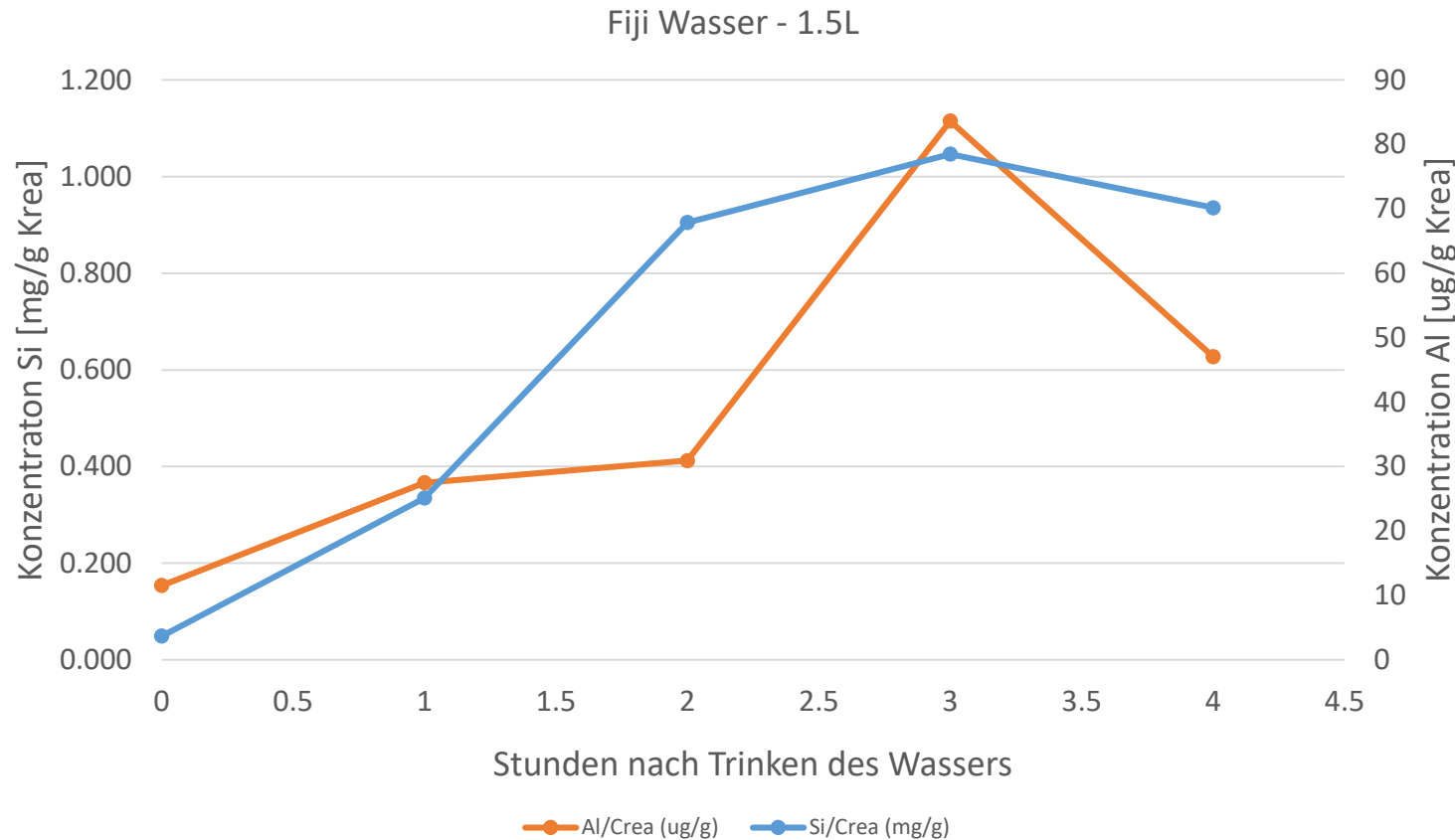


- Entgiftungskinetik nach toxischer Belastung

Kurzfristige Versorgung oder auch langfristiger Marker?

- Spontanurin kein Marker für langfristige Versorgung oder Exposition im subakuten Bereich -> grosse Verdünnung und sehr tiefer Messbereich (= grosse Messunsicherheit).
- Ausnahmen:
 - Jod im Urin: als «Golden Standard» von der WHO empfohlen -> besser wäre eine Messung über 5 Tage (jeden Tag eine Probe aus 1.Morgenurin und dann Durchschnitt der 5 Messungen) oder 24h Urin.
 - Kupfer bei Verdacht auf Morbus Wilson (Coeruloplasmin im Serum↓, -> freies Kupfer im Serum↑ -> wirkt zytotoxisch -> zu hohe Cu Ausscheidung im Urin)
 - Arbeitsmedizinische Untersuchungen (Pb, Cd, Hg) - As nur bedingt wegen organischem Arsen aus Fisch und Meeresfrüchten (= nicht toxisch) -> Speziationsanalyse notwendig.
 - Entgiftungskinetik nach toxischer Belastung (z.B.: Exitusversuch nach oraler Hg Einnahme, Vergiftungen mit Rattengift -> TI)

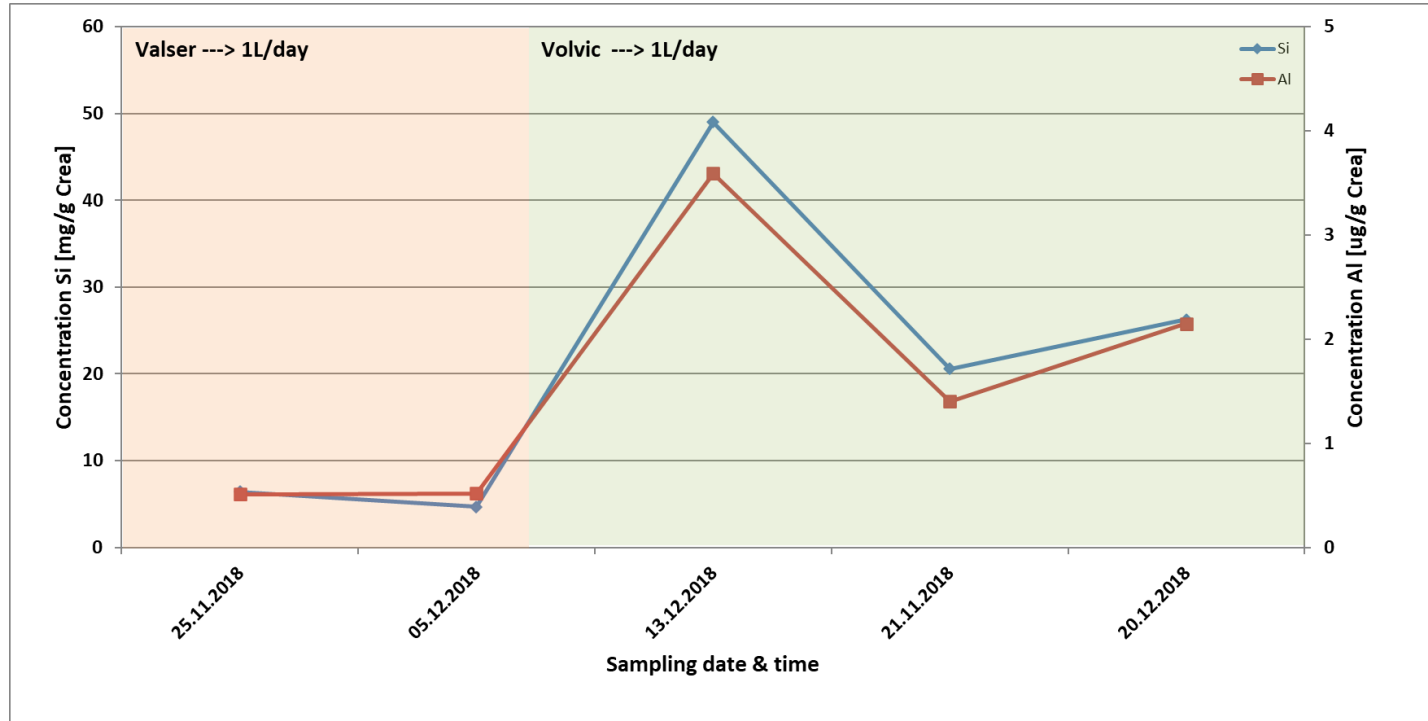
Marker für provozierte Ausscheidung - Beispiel Aluminium?



Publikationen Prof. Exley, Keele University*:

- In der Natur wird Aluminium immer von Kieselsäuren begleitet -> schützt vor Toxischen Auswirkungen.
- Arbeitsgruppe Exley hat herausgefunden, das Kieselsäure die Exkretion von Aluminium aus dem Körper beschleunigt.
- Versuch: Konsum von 1.5L Fiji Mineralwasser (Kieselsäure Gehalt 93 mg/L) -> Urin Probe jede Stunde nach Konsum und Messung von Si und Al.

Marker für provozierte Ausscheidung - Beispiel Aluminium?



Weiterer Versuch: vermehrtes Trinken oder SiO₂?

- 2 Wochen 1L Valser Wasser (SiO₂ Gehalt: 3 mg/L) in den Abendstunden -> jeweils am 7. Tag 1. Morgenurin sammeln und Messung von Si und Al.
- 3 Wochen Volvic Mineralwasser (SiO₂ Gehalt: 32 mg/L) in den Abendstunden -> jeweils am 7. Tag 1. Morgenurin sammeln und Messung von Si und Al.
- Ausscheidung Al wird erhöht!

Marker für provozierte Ausscheidung - chelatevozierte Exkretion:

Klinische Chemie				
Metabolite				
Kreatinin nach Provokation	18.0	mmol/l	3.5-24.8	28/11/2019 11.5
Toxikologie				
Urin - Status mobilisierbarer Elemente mit DMPS				
Spurenelemente				
Kupfer nach Provokation	0.5	µmol/mmol cre<3.3		
Zink nach Provokation	2	µmol/mmol cre<19		
mit toxischem Potential				
Selen nach Provokation	13	nmol/mmol cre<194		
Toxische Elemente und Schwermetalle				
Therapeutisch/diagnostisch eingesetzte toxische Elemente				
Aluminium nach Provokation	32	nmol/mmol cre<51		
Gadolinium nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<1.1		
Gold nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<0.14		
Platin nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<0.090		
Silber nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<4.0		
Übrige toxische Elemente und Schwermetalle				
Arsen nach Provokation	20	nmol/mmol cre<193		
Antimon nach Provokation	45.6	nmol/mmol cre<2.5		
Bismuth nach Provokation	0.05	nmol/mmol cre<0.75		
Blei nach Provokation	1.3	nmol/mmol cre<25.0		
Cadmium nach Provokation	0.1	nmol/mmol cre<1.8		
Chrom nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<4.4		
Cobalt nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<3.5		
Mangan nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<3.3		
Molybdän nach Provokation	13	nmol/mmol cre<159		
Nickel nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<19		
Palladium nach Provokation	0.1	nmol/mmol cre<1.0		
Quecksilber nach Provokation	1	nmol/mmol cre<39		
Thallium nach Provokation	0.03	nmol/mmol cre<0.53		
Uran nach Provokation	0.000	nmol/mmol cre<0.024		
Zinn nach Provokation	n.n.	nmol/mmol cre<9.2		

n.n. = nicht nachweisbar, not detectable, non rilevabile

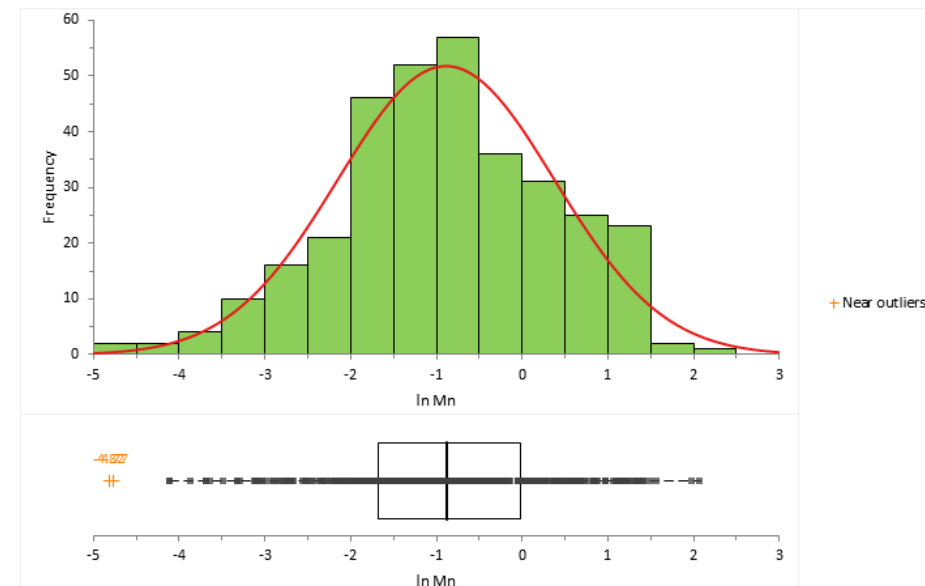
Legende der grafischen Resultatbewertung

Die Perzentile und Referenzwerte wurden in einer internen Laborstudie (indirekte Methode) unter Verwendung geeigneter statistischer Methoden ermittelt.



Normwerte für folgende Chelate:

- DMPS
- DMPS/EDTA nach KMT
- Weitere Werte für andere Chelatoren benötigen Normwertstudie!



Urin & Serum – Take-home message

Serum

- Nur **bedingt Einsetzbar** um Status oder Belastungssituationen abzubilden: Beispiele sind **Cr, Co und Zn** sowie **Entgiftungskinetik nach akuter Intoxikation**.
- **Bessere Materialien** sind **Vollblut** (mit Blutbildkorrektur auf Basis des Hämoglobins) oder **Erythrozyten**.

Urin

- **Spontanurin** ist nach wie vor das Material der Wahl, wenn es um **arbeitsmedizinische Fragestellungen** geht (= hohe Dosen und langfristige Belastung).
- Ansonsten ist Spontanurin noch «**Golden Standard**» für die Bestimmung des **Jod Status** (besser mehrere Proben mit Mittelwert), **akute Intoxikation** und **Morbus Wilson**.
- **Chelatevozierte Exkretion** kann **langfristige Belastung** anzeigen – aber **heikel** in der Durchführung.

Inhalt

Grundlagen - Entstehung, Definition, Spezies
und Speziation, Messtechniken

1

2

Neues Konzept der Elementanalytik

Bestimmung aus Erythrozyten – neuer
«Golden Standard»?

3

4

Haare als Untersuchungsmaterial – was
können wir lernen?

Serum & Urin – akut oder auch
langfristiger Marker?

5

6

Conclusio und Fragen

Conclusio

- **Neue Befundung:**

- Grafische Darstellung der Werte bezogen auf Perzentile
- Einteilung nach Bedeutung der Elemente für die Diagnostik
- Berücksichtigung von HBM Werte und diagnostischen Fragestellungen

Bei OM Panelen:

- Kurze Gesamtbeurteilung und Interpretation
- Therapietabelle

- **Neues Konzept:**

- Verwendetes Material in Kontext zur Expositionszeit
- Strikte Trennung in OM und Toxikologie

- **Neues Angebot:**

- Komplette neue Analytik für Erythrozyten - OM und Toxikologie Paneele
- Neue Paneele für Materialien Serum, Urin, Haare, Vollblut und Erythrozyten – z.T. abrechenbar über Krankenkasse.
- Jod und Cd nun auch in den Haaren bestimmbar.
- Urin nach chelatevozierter Exkretion mit Normwerten des KMT.

- **Neue Qualität:**

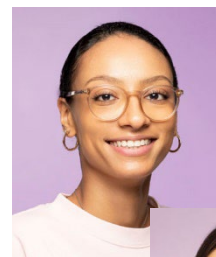
- Erstakkreditierung der SAS nach SN DIN/ISO 17025 und SN/DIN/ISO 15189 mit Empfehlung als akkreditiertes Prüflabor am 15.6.2023 bestanden

Danke für die Aufmerksamkeit

Ich beantworte gerne Ihre Fragen.

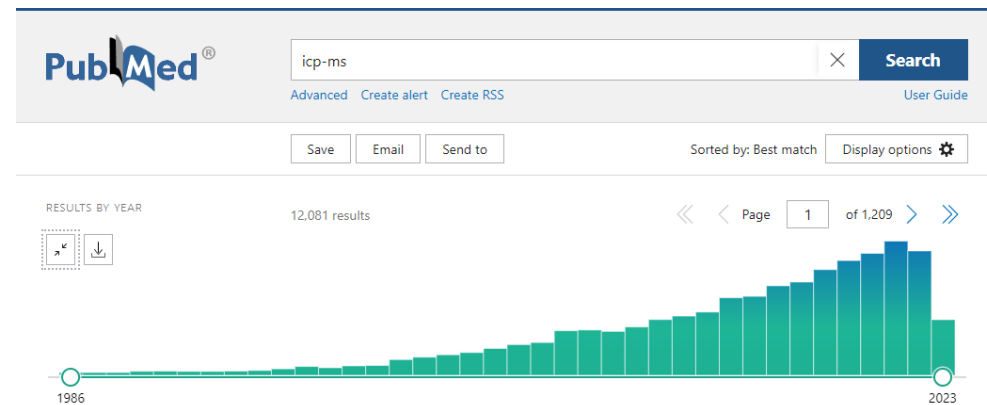
Dr. sc. EPFL H. Hagendorfer
Laborleitung Spezialanalytik, Stv. Standortleitung
Fa. Ortho-Analytic AG
Hertistrasse 1
8304-Wallisellen

Tel.: 079 767 1317
Mail: h.hagendorfer@orthoanalytic.ch



Messtechnik

State-of-the-art: ICP-MS (Induktiv gekoppeltes Plasma Massenspektrometer).



- Multielementfähig
- Extrem nachweisstark (bis in pg/L Bereich)
- Schnell und automatisierbar
- Mittlerweile auch relativ günstig in Anschaffung und Betrieb
- Braucht Spezialisten für die Bedienung

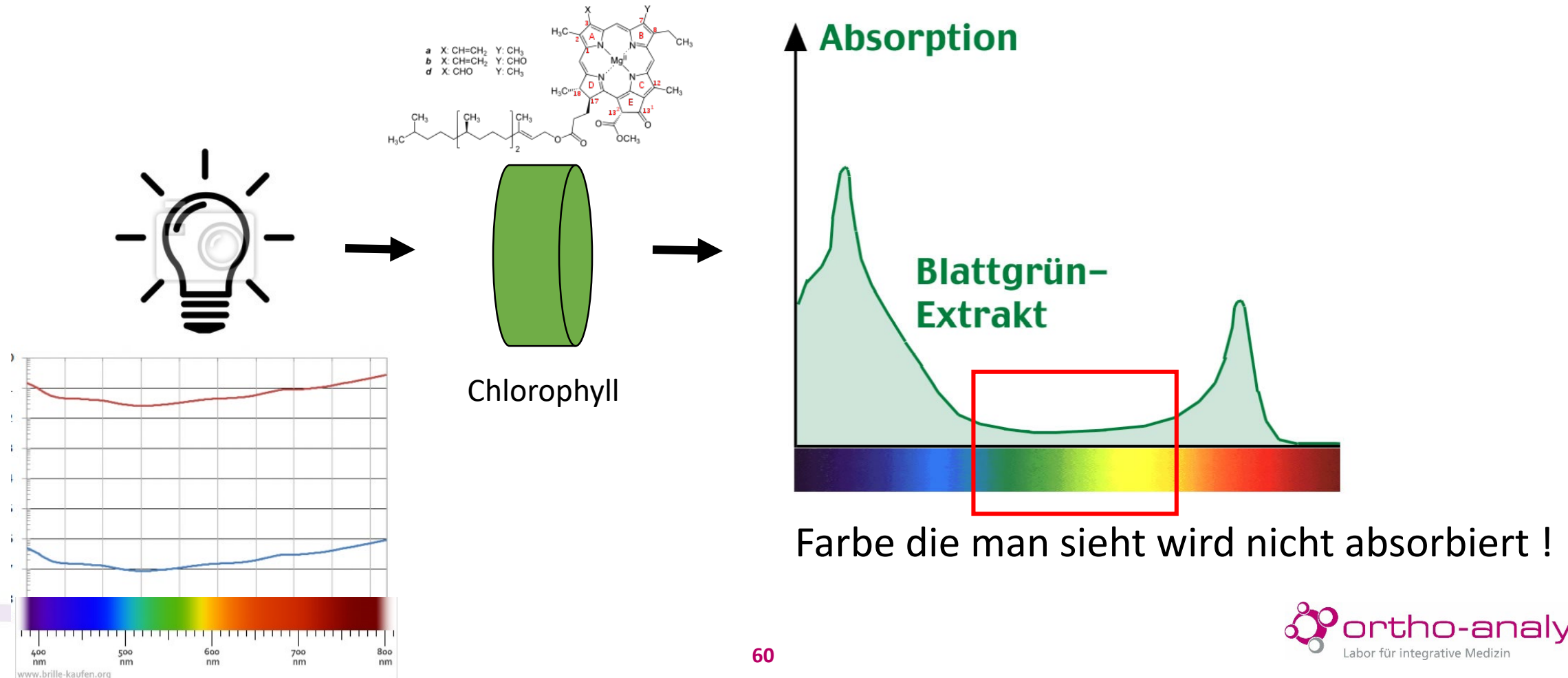
Oligoscan



= x-Rite i1 = Farb-Bestimmungsgerät

Oligoscan

Wie funktioniert Farb-Bestimmung?



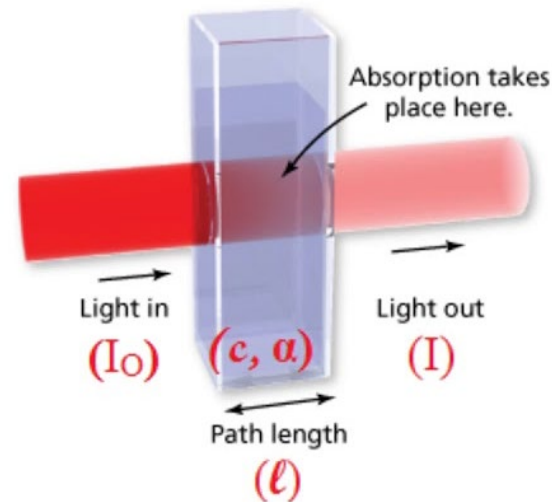
Oligoscan

Wie funktioniert Konzentrations Bestimmung?

Lambert-Beer Gesetz:

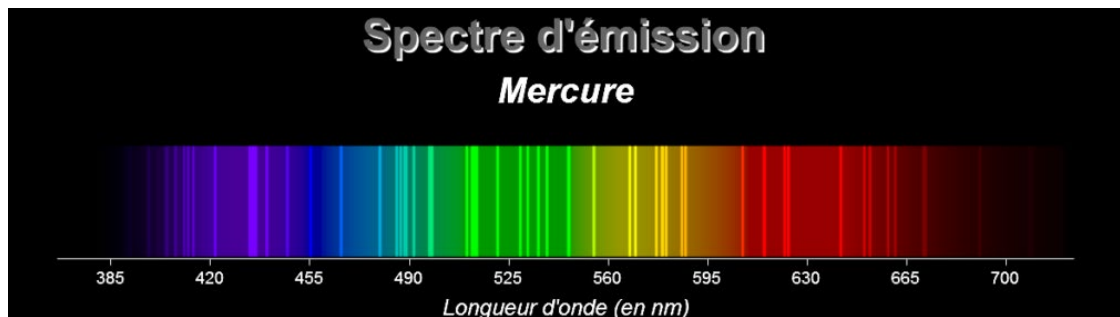
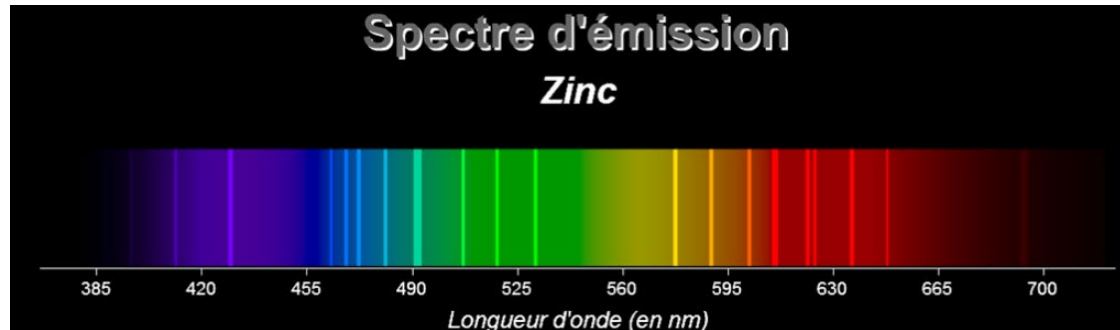
$$A = \alpha * c * l$$

A: Absorption
 α : molarer Absorptionskoef.
c: Konzentration
l: Schichtdicke



Oligoscan

Wie funktioniert Bestimmung des Elements?



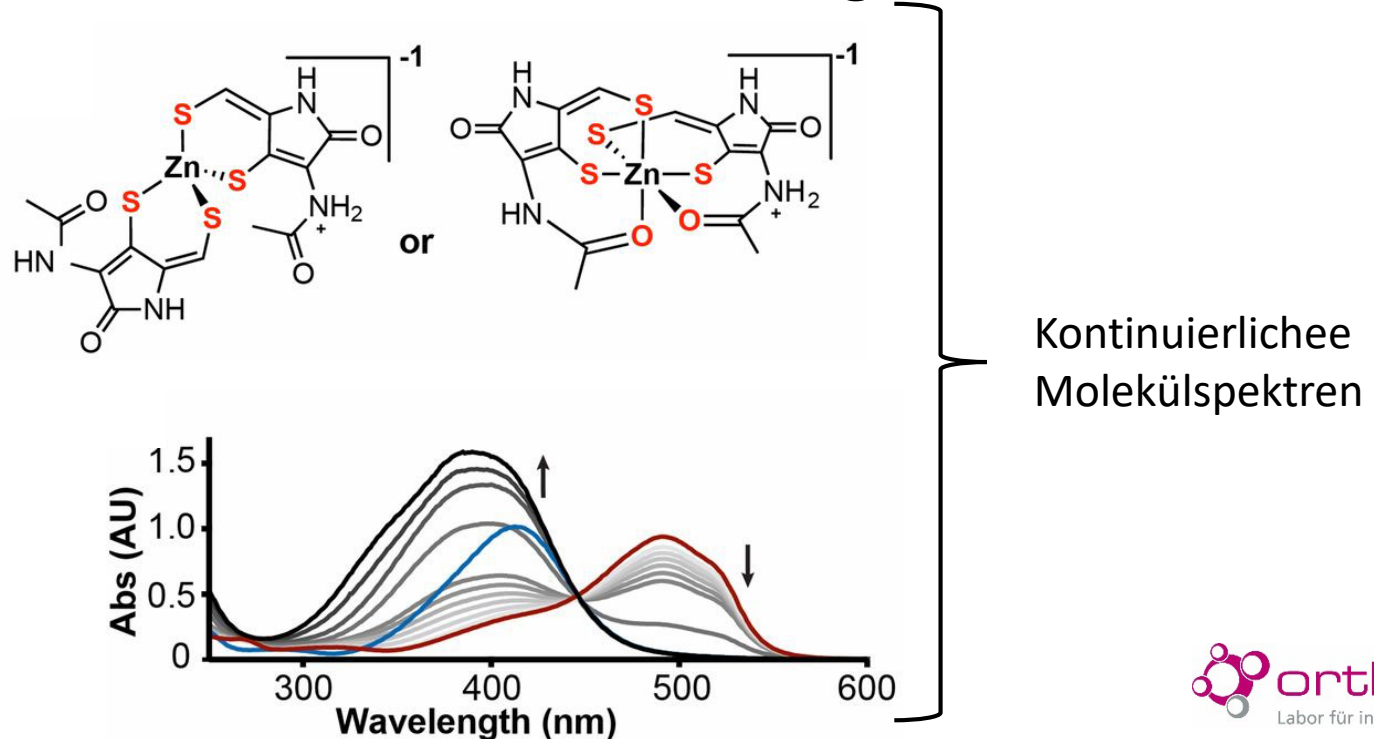
Atomspektrallinien -> gasförmig als
Element vorliegend !!

Oligoscan

Wie liegen die Elemente intrazellulär bzw. im Blut vor?

Als Molekül und fast nie als Atom !!

z.B.: Zink am Schwefel oder Sauerstoff gebunden



Oligoscan

Ubiquitäres Molekül in hoher Konzentration?

Hämoglobin !!

Konz Fe: ca. 500 mg/L

Zum Vergleich:

Cu: ca. 5 mg/L – Faktor 100 ↓

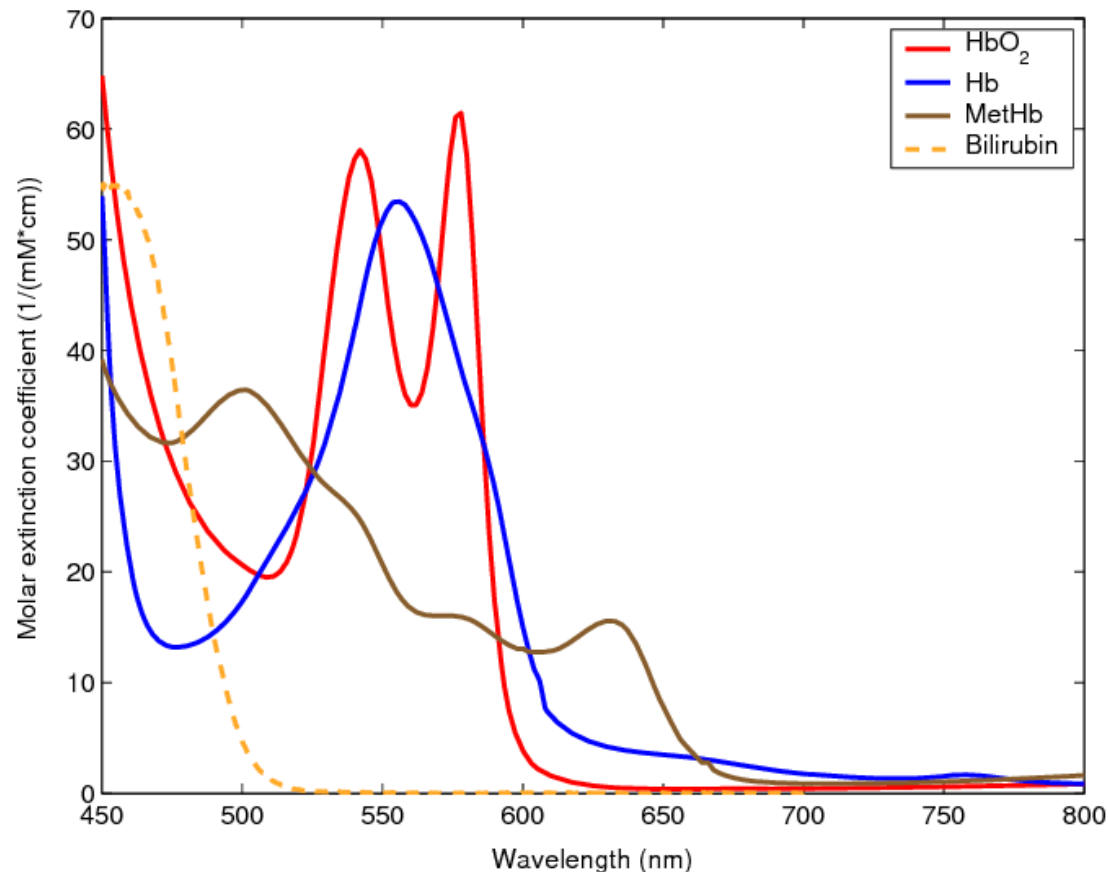
Zn: ca. 1 mg/L – Faktor 500 ↓

Mn: ca. 10 µg/L – Faktor 50.000 ↓

Se: ca. 100 µg/L – Faktor 5000 ↓

Cd: ca. 0.1 µg/L – Faktor 5 Mio ↓

Hg: ca. 0.5 µg/L – Faktor 1 Mio ↓



Oligoscan

Kann Oligoscan funktionieren ?

Mineralstoff - Bilanz

	Ergebnis	Norm		Niedrig-	Niedrig	Norm -	OK	Norm +	Hoch	Hoch +
Calcium (Ca)	614.9	279.0	598.0							
Magnesium (Mg)	36.7	30.5	75.7							
Phosphor (P)	126.2	144.0	199.0							
Silicium (Si)	16.6	15.0	31.0							
Natrium (Na)	50.8	21.0	89.0							
Kalium (K)	11.5	9.0	39.0							
Kupfer (Cu)	30.2	11.0	28.0							
Zink (Zn)	170.7	125.0	155.0							
Eisen (Fe)	10.0	5.0	15.0							
Mangan (Mn)	0.46	0.31	0.75							
Chrom (Cr)	0.41	0.82	1.25							
Vanadium (V)	0.011	0.009	0.083							
Bor (B)	3.57	0.84	2.87							
Cobalt (Co)	0.031	0.025	0.045							
Molybdän (Mo)	0.042	0.035	0.085							
Jod (I)	0.11	0.32	0.59							
Lithium (Li)	0.090	0.052	0.120							
Germanium (Ge)	0.024	0.003	0.028							
Selen (Se)	0.67	0.95	1.77							
Schwefel (S)	51.2	48.1	52.0							

Sie können Hilfe zu den Elementen erhalten, indem Sie auf die Position klicken.

Mineralisches Gleichgewicht

