

Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung - Thallium

Matthias Klemm*, Dieter Meißner

Krankenhaus Dresden Friedrichstadt, Städtisches Klinikum, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, *Friedrichstraße 41, 01067 Dresden

1. Einleitung

Thallium kommt ubiquitär in der Erdkruste vor und gehört zu den Schwermetallen. Industriell werden allerdings weltweit weniger als 20 Tonnen produziert [1]. Thallium wird bei der Herstellung von Zement, Blei, Zink, Cadmium sowie bei der Kohleverbrennung freigesetzt. Das Element und seine Verbindungen, speziell das Thallium-I-sulfat, sind stark toxisch. Nach Aufnahme in den menschlichen Organismus erzeugen sie in der Regel unspezifische Symptome. Aus medizinischer Sicht sind 3 Indikationsgebiete zur Thalliumbestimmung von besonderer Bedeutung

- a) Umweltmedizinisch (Luft, Wasser, Böden, Pflanzen)
- b) Arbeitsmedizinisch (Thalliumgewinnung- und verarbeitung)
- c) Forensisch (suizidale und homozidale Vergiftungen, Unfälle)

2. Vorkommen und Vergiftungsquellen

Das Hauptvorkommen an Thallium ist in sulfidischen Erzen anzutreffen, vergesellschaftet mit Ag, Pb, Zn, Cd, As, Sb und Hg. Pyrit (FeS_2 , ein Bestandteil von Braun- und Steinkohle) ist besonders reich an Thallium. Daher sind auch Kohle und andere anaerobe Sedimente mit Thallium angereichert. Der Einsatz von Thallium-I-sulfat in der Schädlingsbekämpfung als Ratten- und Mäusegift (Rodentizid) sollte in der Praxis nicht mehr stattfinden, muss aber als Vergiftungsquelle immer noch in Betracht gezogen werden. Aus arbeitsmedizinischer Sicht sind heute bestimmte industrielle Anwendungen von Bedeutung. Zu nennen wären die Pyrotechnik (Thalliumoxid und -nitrat), die Herstellung von Halbleitern, Photozellen, Spezialgläsern und Linsen, Prismen und Zählrohren aus Mischkristallen sowie der Einsatz als Katalysator bei chemischen Synthesen (Olefinoxidation, Polymerisation, Epoxidation).

Eine Verbreitung von Thallium in der Umwelt findet über Flugstäube statt, z. B. bei der industriell angewendeten Röstung thalliumhaltiger Kiese und Blenden. Eine gasförmige Emission an die Luft kann bei der Verhüttung von Blei- und Zinkerzen bzw. auch bei der Zement- und Cadmiumherstellung erfolgen.

3. Physiologie und Biochemie

Die Aufnahme von Thallium erfolgt über Inhalation, Ingestion und kutane Resorption. Dabei wird Thallium rasch über den Gastrointestinaltrakt, die Haut bzw. Mundschleimhaut resorbiert, wobei die Löslichkeit der entsprechenden Thalliumverbindung von Bedeutung ist. Die maximale Blutkonzentration wird nach 2 Stunden erreicht. Das Metall ist zu diesem Zeitpunkt bereits im Urin nachweisbar. Der Transport in Gewebe und Organe erfolgt dabei auf dem gleichen Weg wie bei Kalium, da beide Elemente einen ähnlichen Ionenradius besitzen. Die Speicherung erfolgt intrazellulär in den Mitochondrien. Hauptspeicherorte sind Niere, Herz, Leber, Knochen, Knorpel, Muskulatur, endokrine Drüsen und ZNS sowie Haare, Fuß- und

Fingernägel. Ausgeschieden wird Thallium überwiegend über den Magen-Darm-Trakt (Stuhl) und über die Nieren (Urin) [2], weiterhin über Schweiß, Speichel, Haare und Brustmilch [3].

Thallium hat keine bekannte physiologische Bedeutung. Wird es in größeren Mengen aufgenommen, kann es Kalium substituieren und so die Pyruvatkinase oder ATP-asen inhibieren. Die toxische Wirkung des Thalliums richtet sich gegen das zentrale und periphere Nervensystem, Herzmuskel, Leber, Niere und die glatte Muskulatur (Magen, Darm). Die Angaben zur Halbwertszeit schwanken je nach aufgenommener Dosis beträchtlich zwischen 1-3 und 30 Tagen [1].

4. Toxizität

Thallium und seine Verbindungen sind überwiegend stark toxisch. Bei einer akuten Thalliumvergiftung treten meist erst nach einer 1 bis 2-tägigen symptomlosen Latenzzeit, ähnlich wie bei den anderen im Periodensystem benachbarten Metallen Blei (s. Toxichem Krimtech 2011;78:453-464), Quecksilber (s. Beitrag in diesem Heft) und Arsen, relativ unspezifische Symptome auf. Zu nennen wären Störungen im Gastrointestinaltrakt (allgemeines Unwohlsein, abdominale Schmerzen, Durchfall) und im Nervensystem (Polyneuropathien). Häufig werden dann in den ersten 14 Tagen psychische und Sensibilitätsstörungen erst der unteren, dann der oberen Extremitäten beobachtet. Im weiteren Verlauf können Sehstörungen, Blutdruckanstieg sowie eine Enzephalopathie entstehen. Nach ca. 2-3 Wochen tritt in der Maximalphase der Vergiftung meist ein starker, aber reversibler Haarausfall der Kopfhare und der lateralen Augenbrauen, später auch der übrigen Körperhaare (Alopecia areata) auf [1,5]. Eine akute Intoxikation kann in einer Spätphase zu Nierenfunktionsstörungen (Oligurie, Albuminurie, verringerte Creatinin-Clearance, erhöhter Harnstoff im Serum) und basophiler Tüpfelung der Erythrozyten führen. Nach 3-4 Wochen erscheinen als Folge des geschädigten Nagelwachstums typischerweise weiße Querstreifen auf den Nägeln, die sogenannten Mees'schen Bänder. Es kommt zu einem Abklingen der klinischen Symptome, wobei Lähmungen peripherer Nerven und irreversible Störungen des Gedächtnisses und des Orientierungssinns bestehen bleiben können.

Chronische Intoxikationen werden seltener beschrieben. Sie sind gekennzeichnet durch Polyneuropathien mit schweren Sehstörungen und optisch sichtbar durch die Mees'schen Bänder. Eine teratogene, mutagene und kanzerogene Wirkung des Thalliums ist beim Menschen nicht bewiesen.

Als letal wird nach Berichten von suizidalen und akzidentiellen Intoxikationen eine Dosis von 8-15 mg Tl/kg Körpermasse angenommen [6]. Es kann davon ausgegangen werden, dass bereits die Aufnahme von 1,5 mg Tl/kg Körpermasse in Form löslicher Salze zu akuten Vergiftungssymptomen führt.

5. Diagnostik und Analytik

Für die Analytik einer Thalliumbestimmung kommen im klinisch-chemischen Labor Verfahren der Atomabsorptions- bzw. -emissionsspektrometrie, der Massenspektrometrie wie die induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) sowie elektrochemische Nachweisverfahren wie die computergestützte Potentiometrische Stripping Analyse (cPSA) zur Anwendung. Durch den Einsatz der massenspektrometrischen Verfahren konnten die Nachweisgrenzen (NWG) deutlich herabgesetzt werden. So erreicht die Quadrupol-MS eine NWG von 0,005 µg/L Urin und die hochaufgelöste Massenspektrometrie (HR-ICP) eine NWG von 0,0005 µg/L [6]. Grundlage der Analytik ist eine Aufarbeitung der verschiedenen Probenma-

trizes durch Veraschung mit einem Gemisch aus Schwefel-, Salpeter- und Perchlorsäure. Die Blutabnahmegefäße sollten keine polystyrolhaltigen Kügelchen enthalten [7]. Blut und Urin sind bei Raumtemperatur bis zu eine Woche haltbar, bei 4-8°C über 4 Wochen und bei -20°C für ein Jahr.

Zur Diagnostik einer Thalliumvergiftung werden bei einer akuten Intoxikation Bestimmungen der Thalliumkonzentration im Blut (Lithium-Heparin) und Urin durchgeführt. Bei Verdacht auf eine länger zurückliegende Aufnahme bzw. eine chronische Intoxikation ist jedoch die Analytik in Finger- und Fußnägeln besser geeignet. Die Analytik in Haaren und Nägeln ist ebenfalls für den Thalliumnachweis aus forensischer Sicht von großer Relevanz.

6. Referenz- bzw. Grenzwerte

Die Festlegung von Referenzwerten für gesunde Personen gestaltet sich schwierig, da eine Reihe exogener Faktoren Einfluss auf den Thalliumgehalt in Blut, Urin oder Haaren haben kann. Hierzu seien Umwelteinflüsse und Zigarettenrauchen als die beiden wichtigsten Faktoren genannt.

In Tabelle 1 sind die von uns ermittelten oberen Referenzwertgrenzen für gesunde Erwachsene sowie für Patienten mit unterschiedlichen Belastungszuständen in verschiedenen Körper-Kompartimenten aufgeführt.

Tab. 1. Referenz-, Belastungs- und toxische Werte für Thallium bei Erwachsenen [2,8].

Probenmatrix	Erwachsene ohne Belastung Thallium µg/L	erste klinische Symptome Thallium µg/L	schwere Intoxikation Thallium µg/L
Vollblut	< 2	3 – 15	>200
Urin	< 1,5	4,5 – 80	>500
Serum	< 2		
Haare	< 0,02 µg/g		
Nägel	< 0,2 µg/g		

Die Daten für die Referenzbereichsermittlung wurden mit der cPSA unter Anwendung des Standardadditionsverfahrens erhoben und sind mit anderen Literaturangaben durchaus vergleichbar. Der Variationskoeffizient für diese Bestimmungen lag bei einer Thalliumkonzentration von 4 µg/L bei 7%.

Die Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes hat 2011 nach umfangreichen Untersuchungen der Umweltprobenbank aus den Jahren 2000 bis 2008 für Erwachsene einen Referenzwert im Urin von 0,5 µg/L und für 3–14 jährige Kinder einen Referenzwert im Urin von 0,6 µg/L angegeben. Des weiteren wurde von der Kommission für die Gesamtbevölkerung ein HBM-I-Wert von 5 µg/L Urin erhoben. Der HBM-I-Wert (Human-Biomonitoring-Wert-I) stellt den unteren Grenzwert eines Stoffes in einem Körper-Kompartiment dar, unter dem nach dem heutigem Kenntnistand keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen existieren (vergleiche Tabelle 1) [6].

Eine renale Thalliumausscheidung von 5 µg/L reflektiert eine Aufnahme von ca. 10 µg löslicher Thalliumsalze.

Bei der Interpretation der angegebenen Werte sollte unbedingt beachtet werden, dass bei einer Überschreitung der Referenzwertgrenzen nicht automatisch eine Intoxikation vorliegt. Zwi-

schen dem Referenzwert gesunder Personen und einem toxikologisch relevanten Wert liegt ein Graubereich ohne gesundheitliche Beeinträchtigungen, der von den oben genannten individuellen Faktoren abhängig ist [9]. Kontrolluntersuchungen sind vor allem dann angeraten, wenn klinische Symptome vorliegen.

Weitere Angaben zu Grenz- und Richtwerten zum Schutz des Menschen vor Belastungen durch Thallium in Luft, Boden, Wasser, einschließlich der WHO-Empfehlungen zur Gesamtaufnahme und der inneren Exposition sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tab. 2. Grenzwerte, Richtwerte, Empfehlungen zum Schutz des Menschen vor Belastungen durch Thallium [1] (KM = Körpermasse).

	Thalliumkonzentration	Anmerkung
Außenluft 2001	2 µg/m ² x d	Staubniederschlag im Jahresmittel
Boden 1999	Kinderspielflächen 5 mg/kg Wohngebiet 10 mg/kg Park- und Freizeitflächen 2,5 mg/kg	Prüfwerte
Lebensmittel 2000	0,01 mg/kg Körpermasse (Schaf) 0,04 mg/kg KM (Mastbullen u. -schweine) 0,03 mg/kg KM (Mastküken) 0,06 mg/kg KM (Legehennen)	max. Immissionswerte zum Schutz der landwirtschaftl. Nutztiere, abgeleitet max. Aufnahmemengen
Gesamtaufnahme WHO 1996	10 µg/Tag	Empfehlung
Innere Exposition WHO 1996	5 µg/L Urin	Empfehlung

7. Therapie

Die wichtigste Detoxikationsmaßnahme bei einer Thalliumvergiftung ist die Entfernung des Metalls. Dabei wird oral hochdosiert kolloidales nicht resorbierbares Berliner Blau zugeführt. Eisen(III)-hexacyanoferrat (II) bindet im Darm Thalliumionen. Damit wird die Reabsorption über den enterohepatischen Kreislauf unterbrochen und das Thallium aus dem Körper eliminiert. Häufig kommt noch eine forcierte Diurese zur Anwendung, um die Ausscheidung zu beschleunigen. Im Einzelfall kann der Einsatz einer Hämo-perfusion oder Hämodialyse sich als notwendig erweisen.

8. Beispiele für Thalliumbelastungen

In Tabelle 3 werden Daten vorgestellt, die neben der gezielten Fragestellung einer Thalliumbelastung auch aus einem allgemeinen Screening auf eine mögliche Schwermetallbelastung herrühren [2]. Bei keinem der genannten Fälle kann von einer akuten Thalliumvergiftung ausgegangen werden. Akute Intoxikationen erreichen im Urin Konzentrationen bis zu 25000 µg/L und im Blut Werte bis zu 6000 µg/L [10]. Allerdings zeigen die Thalliumkonzentrationen Auffälligkeiten, die in Zusammenhang mit dem klinischen Bild auf eine chronische Belastung mit Thallium hinweisen.

Tab. 3. Patienten mit Thalliumbelastung [2].

Patient	Untersuchung	Thalliumkonzentration in µg/L	Bemerkungen
E.O. (w)	Thallium i. Serum	14,0	starke diffuse Alopezie, Erythrodermie
L.D. (w)	Thallium i. Blut	19,6	Alopezie, allem.
	Thallium i. Urin	82,0	Unwohlsein
	Thallium i. Nagel	12,0 *	*in µg/g
N.R. (w)	Thallium i. Blut	0,7	totale Alopezie
	Thallium i. Urin	4,4	
Familie v. N.R.			
R1	Thallium i. Blut	3,0	
R2	Thallium i. Blut	1,1	
R.M. (w)	Thallium i. Serum	2,7	Haarausfall
C.M. (w)	Thallium i. Blut	5,0	Haarausfall
Familie v. C.M.			
M1	Thallium i. Blut	< 0,1	
M2	Thallium i. Blut	4,8	

9. Zusammenfassung

Akute Vergiftungen mit Thallium sind außerordentlich seltene Ereignisse. Jedoch kommt es auf Grund der schnellen Aufnahme und Verteilung des Thalliums bereits nach kurzer Zeit zu erhöhten Werten in allen Körper-Kompartimenten. Für die Diagnosestellung Akutintoxikation oder erhöhte Belastung, erweist sich die Thallium-Analytik immer wieder als notwendig. Ebenso bei der Fragestellung einer generellen Schwermetallbelastung auf Grund häufig unspezifischer Symptome. Als Untersuchungsmaterialien eignen sich primär Vollblut und Urin. Die Bestimmung in Haaren kann auf Grund fehlender Referenzbereiche nur auf eine Belastung und möglicherweise chronischen Verlauf einer Erkrankung hinweisen und hat daher eher eine eingeschränkte Bedeutung für die klinische Routine. Für forensische Fragestellungen ist sie neben der Analytik in Fingernägeln auf jeden Fall indiziert, um damit die Gesamtaufnahme von Thallium abschätzen zu können. Da eine mittlere Wachstumsgeschwindigkeit von Haaren bekannt ist, kann der Zeitpunkt der Inkorporation näherungsweise ermittelt werden. Als Therapie hat sich die Gabe von kolloidalem Eisen(III)-hexacyanoferrat (II), Berliner Blau, etabliert.

10. Literatur

- [1] Fischer AB, Eickmann T. Metalle/Thallium. In: Wichmann HE, Schlipkötter HW, Fülgraff G (Hrsg.) Handbuch Umweltmedizin-25. Erg.Lfg. 9/02, ecomed Verlagsgesellschaft AG & CO.KG Landsberg 2002.
- [2] Meißner D, Klemm M. Thalliumvergiftung beim Menschen. In: Lombeck I (Hrsg.) Spurenelemente-Bedarf, Vergiftungen, Wechselwirkungen und neuere Meßmethoden, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1997, 39-44.

- [3] World Health Organisation 1996 Thallium and Thallium Compounds: Health and Safety Guide 102 Genf.
- [4] Repetto G et al. Human thallium toxicity. In Nriagu JO (Hrsg.) Thallium in the Environment. John Wiley and Sons, Chichester, New York 1998, 167-199.
- [5] Reichl FX. Taschenatlas Toxikologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2009.
- [6] Stoffmonographie Thallium – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Thallium im Urin. Bundesgesundheitsbl 2011;54:516-524.
- [7] Rückgauer M. Thallium. In: Thomas L (Hrsg.) Labor und Diagnose, TH-Books Verlagsgesellschaft Frankfurt/M 2005, 518-519.
- [8] Meißner D. Thallium. In: MTA-Dialog 2008;9:1026.
- [9] Meißner D, Schüttig R. Die nichtbeabsichtigte übermäßige Aufnahmen von Spurenelementen. In: Anke M, Meißner D (Hrsg.) Defizite und Überschüsse an Mengen- und Spurenelementen in der Ernährung, Verlag Harald Schubert, Leipzig 1994, 375-390.
- [10] Bertram HP, Kemper FH. Toxikologie und Ökotoxikologie. In: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Bd.23, 4.Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- [11] Metter D, Vock R. Untersuchungen über die Haarstruktur bei Thalliumvergiftung. In: Z Rechtsmed 1984;91:201-14.