

Harald Rotert

Dr. med.

Untersuchungen zur Analytik von Metaboliten des γ -Hexachlorcyclohexan aus menschlichem Urin

Geboren am 21.09.1969 in Hüttental

Reifeprüfung am 5.05.1989 in Kreuztal

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 91 bis WS 97

Physikum am 25.08.1993 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 15.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Hygiene

Doktorvater: Prof. Dr.Dr.h.c. H.-G. Sonntag

Das Human-Biomonitoring ermöglicht die Abschätzung und Interpretation einer Belastungssituation mit chemischen Schadstoffen. Es ist wichtig, eine toxikologisch relevante Belastung durch einen Schadstoff von einer unbedenklichen Hintergrundbelastung zu differenzieren. Diese entsteht durch die ständige, unvermeidbare Inkorporation von Schadstoffen z. B. über die Nahrung. Neben der akzidentellen Zusatzbelastung mit Schadstoffen durch Kontakt am Arbeitsplatz oder Wohnraum kann es auch im Rahmen medizinischer Therapie zur Aufnahme toxikologisch relevanter Schadstoffmengen kommen. So dient zur Therapie der endemisch auftretenden Scabies (Krätze) die kutane Applikation von 1,2,3,4,5,6- γ -Hexachlorcyclohexan (Lindan). Gerade bei dieser iatrogenen Schadstoffbelastung ist die genaue quantitative Analyse dieses Stoffes bei Intoxikationsverdacht unabdingbar. Es existieren Verfahren zur Konzentrationsbestimmung von Lindan im Blut, weiterhin ist die Analyse der als Metaboliten ausgeschiedenen Chlorphenole im Urin möglich. Ein Problem der Urinanalytik von Schadstoffen ist der unterschiedliche Verdünnungsfaktor der Analyten im Urin. Je nach Hydratationszustand des untersuchten Individuums kann es durch Konzentrierungsmechanismen der Nieren um beträchtliche Unterschiede in der Konzentration des Analyten je nach ausgeschiedener Wassermenge kommen. Diesem Phänomen trägt man in der Analytik durch Adjustierung der Analytenkonzentration an Kreatinin Rechnung. Es konnte jedoch in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Kreatininausscheidung intra- und interindividuellen Schwankungen unterliegt.

Ziele dieser Arbeit sollten die Detektion und Quantifizierung der Metabolite des Lindans im Urin sein. Damit sollte überprüft werden, ob aktuell in einer deutschen Normalpopulation Hintergrundspiegel dieser Substanzen messbar sind. Zudem sollte überprüft werden, ob eine Therapie der Scabies mit einem lindanhaltigen Medikament diese eventuell bestehende

Grundbelastung mit Chlorphenolen messbar verändert. Weiterhin sollte durch verschiedene Verfahren der Verdünnungsfaktor in den Urinproben ausgeschaltet werden, um intra- und interindividuell besser vergleichbare Konzentrationen der Analyten zu generieren. Hierzu wurden die Adjustierung der Chlorphenolkonzentrationen an der Urinkreatininkonzentration und Urindichte miteinander verglichen. Mit der Adjustierung an der Urinleitfähigkeit wurde ein bisher nicht vorbeschriebenes Verfahren evaluiert. Zur Nivellierung der intraindividuell unterschiedlichen Kreatininausscheidungsraten wurde mit der Adjustierung an „flowadjustiertes Kreatinin“ eine vorbeschriebene Methode erstmals in der Urinanalytik von Chlorphenolen angewendet.

Mittels gaschromatographischer Analysen konnten 2,4-Dichlorphenol, 2,4,5- und 2,4,6-Trichlorphenol sowie 2,3,4,6-Tetrachlorphenol als Metabolite des Lindans identifiziert werden. Diese Substanzen waren als Hintergrundspiegel ohne bekannte Lindanbelastung bei allen Probanden nachweisbar. Durch dermale Applikation von Lindan im Rahmen einer Scabiestherapie ließ sich ein deutlicher Anstieg der Metaboliten im Urin feststellen. Sowohl die Lindanserumkonzentrationen wie auch die Metabolitenkonzentrationen im Urin überschritten jedoch nach der Scabiestherapie bestehende Grenzwerte nicht.

Im Vergleich der Adjustierungsverfahren wurden die Chlorphenolkonzentrationen in zeitnah gewonnenen Spontanurinproben und Sammelurinproben eines Probanden sowie die absolut ausgeschiedene Gesamtmenge der Analyten mit ihrer jeweiligen Konzentration im Sammelurin verglichen. Durch Adjustierung der Analytenkonzentrationen können so „wahre Konzentrationen“ generiert, und die unterschiedlich stark verdünnten Urinproben miteinander verglichen werden. Das beste Ergebnis lieferte die Adjustierung der Analyten an „flowadjustiertes“ Kreatinin“. Der Verdünnungsfaktor der Urinproben ließ sich mit diesem Verfahren am Besten nivellieren. Etwas schlechtere Korrelationen im Vergleich Spontanurin/Sammelurin erbrachte die Adjustierung an die native Kreatininkonzentration. Die Adjustierung an der Urindichte und Urinleitfähigkeit lieferte hier wesentlich schlechtere Ergebnisse. Diese beiden Verfahren sollten somit nicht zur Messwertadjustierung verwendet werden. Sie können jedoch als technisch einfache Verfahren schnell eine Übersicht der Konzentrierung zu analysierender Urinproben liefern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Messung der Lindanmetaboliten im Urin eine Möglichkeit zur Beurteilung der Lindanbelastung des Patienten nach Scabiestherapie bietet. Diese Methode bietet analytische Vorteile, zudem wird das invasive Verfahren der Blutentnahme vermieden. Durch größere Studien muss belegt werden, inwieweit die Metabolitenkonzentration Rückschlüsse auf die absolut inkorporierte Lindanmenge zulässt. Durch Adjustierung der Messwerte an die native Kreatininkonzentration der Urinprobe oder an das „Urinflow-adjustierte-Kreatinin“ kann der Urinverdünnungsfaktor weitestgehend ausgeschaltet und intra- und interindividuell vergleichbare Messwerte generiert werden.