

Institut für Pharmazeutische Chemie<sup>1</sup> und Institut für Pharmazeutische Technologie<sup>2</sup> der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster, Germany

## Titan-Blutspiegel von Dialysepatienten im Vergleich zu nicht dialysepflichtigen Probanden

J. BÖCKMANN<sup>1</sup>, H. LAHL<sup>1</sup>, TH. ECKERT<sup>2</sup> (†) und B. UNTERHALT<sup>1</sup>

Die renale Exkretion von Titan wird von Beliles und Oehme als Haupteliminationsweg aus dem menschlichen Organismus diskutiert [1]. Tipton et al. konnten eine renale Exkretion von Titan nachweisen, eine Elimination durch die Faeces aber nicht ausschließen. Sie ermittelten bei ihren Spurenelement-Bilanzstudien, dass die von ihnen untersuchten Probanden teilweise das Doppelte der mit der Nahrung aufgenommenen Mengen verlieren [2, 3]. Perry fand im Harn unbelasteter Probanden 10 µg Ti/l [4]. Welchen Stellenwert die Niere bei der Exkretion von Titan einnimmt, ist ungeklärt. Sollte die Niere ein wichtiges Ausscheidungsorgan für Titan darstellen, so ist bei einer Einschränkung ihrer Funktion mit deutlich erhöhten Blutnormalwerten zu rechnen.

Blutnormalwerte von Dialysepatienten, Blutspiegel von nicht dialysepflichtigen gesunden Probanden sowie Titan-Blutspiegel 12 h nach einer Belastung mit 22,9 mg TiO<sub>2</sub> sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Normalwerte der Dialysepatienten liegen im Vergleich zu denen gesunder Probanden wesentlich höher mit einer relativ großen Standardabweichung von 9,5. Die beiden Messreihen unterscheiden sich dennoch signifikant voneinander. Der statistische t-Wert beträgt 3,21, der tabellierte t<sub>0</sub> für P = 0,05 und 9 Freiheitsgrade ist 2,25, für P = 0,02 liegt dieser bei 2,82.

Die höheren Blutnormalwerte der Dialysepatienten deuten zunächst auf eine Beteiligung der Niere an der Elimination von Titan hin. Die Blutanalyse, 12 h nach der Belastung, zeigt jedoch keine außerordentlichen Titangehalte. Es scheint somit nicht zu längerfristigen Akkumulationen bei diesem Probandenkollektiv zu kommen. Die medikamentöse Therapie der Dialysepatienten ist als Belastungsquelle nicht zu vernachlässigen, da Medikamente bis zu 2 Gew% Titandioxid enthalten können. Das Vergleichskol-

**Tabelle 1: Blutnormalwerte von Dialysepatienten und gesunden Probanden sowie die 12 h-Werte nach der Belastung mit 22,9 mg TiO<sub>2</sub>**

| Dialyse-Patient | Normalwert | 12 h nach Belastung | Gesunder Proband | Normalwert | 12 h nach Belastung |
|-----------------|------------|---------------------|------------------|------------|---------------------|
| I               | 33,7       | 61,8                | RR               | 5,9        | –                   |
| II              | 36,1       | 25,8                | BS               | 14,6       | 37,4                |
| III             | 23,9       | 44,9                | HB               | 7,4        | 9,9                 |
| IV              | 18,1       | 24,1                | HPK              | 18,1       | 41,5                |
| V               | 14,2       | 24,3                | OK               | 8,9        | 42,3                |
|                 |            |                     | SS               | 12,2       | 45,1                |
| mean            | 25,2       | 36,2                |                  | 11,2       | 35,2                |
| std. dev.       | 9,5        | 16,8                |                  | 4,1        | 14,4                |

Angabe in µg/l

**Tabelle 2: Analysenbedingungen zur ICP-AES Analyse von Ti in Vollblut**

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Wellenlänge Ti              | 334.94 nm                                      |
| Spaltbreite/-höhe           | 0.02 nm/niedrig                                |
| Untergrundkompensation      | Ti: +0.05 nm/–0.06 nm<br>Sc: +0.05 nm/–0.05 nm |
| Plasmagas/-menge            | Argon 4.8/15 l/min                             |
| Zerstäubergas/-menge/-druck | 0.6 l/min/25 psi/17 mm                         |

lektiv nahm dagegen während der Untersuchung keine Medikamente ein. Die positive Titanbilanz zu Beginn der Untersuchungen ist somit augenscheinlich auf diese Belastungsquelle zurückzuführen.

Die Titanbilanz nierenkranker Patienten sollte dennoch nicht außer acht gelassen werden, zumal über den Verbleib in humanen Organismen keine weitergehenden Untersuchungen vorliegen.

## Experimenteller Teil

### 1. Geräte und Methoden

Die ICP-AES wird mit dem ICP-5500, Perkin Elmer, durchgeführt. Der Probenaufschluss wird in 40 ml Quarzglas-Langhalsgefäßen mit Hilfe des VAO-Nassveraschungsautomaten der Firma Kürner Analysetechnik, Rosenheim ausgeführt. Die Gefriertrocknung erfolgt in der Anlage Lyovac GT2. Zur Parameteroptimierung und Kalibrierung des Spektrometers wird ein wässriger Ti-Standard von 0.10 mg/l in 5% HNO<sub>3</sub> verwendet. Er enthält als internen Standard Sc in einer Konzentration von 1 mg Sc/l. Blindwert ist bidest. H<sub>2</sub>O mit 5% HNO<sub>3</sub>. Die Auswertung erfolgt mit der Standard-Additionsmethode. Die Proben werden mit 10, 20 und 30 µg/l einer TiCl<sub>4</sub>-Lösung in 6% HCl aufaddiert und auf eine gleiche Endkonzentration an HCl gebracht. Die Arbeiten zur Probenvorbereitung und die Messung werden soweit möglich im Reinraum ausgeführt.

### 2. Chemikalien und Standards

Alle verwendeten Chemikalien haben den Reinheitsgrad p. a.. Als Standards werden eine 1g/l Ti-Standardlösung der Firma Merck, Darmstadt, und eine 1g/l Sc-Standardlösung der Firma Aldrich verdünnt und so gemischt, dass der gebrauchsfertige Standard 0.1 mg/l Ti und 1.0 mg/l Sc enthält.

### 3. Analysenbedingungen

Die Analysenbedingungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

### 4. Probenvorbereitung

#### 4.1. Nassaufschluss

Die dotierten Proben werden geschüttelt, mit Parafilm<sup>®</sup> verschlossen, über Nacht eingefroren und anschließend einer Gefriertrocknung unterzogen. Nach 20 h werden die Einlegeböden der Anlage 4 h lang auf eine Temperatur von 40 °C erwärmt, die Proben abermals auf –18 °C abgekühlt und mit der ebenfalls auf –18 °C gekühlten 100%igen HNO<sub>3</sub> versetzt. Um die erste heftige Reaktion abklingen zu lassen, bewahrt man die Proben 1 h lang bei Raumtemperatur auf und unterzieht sie dann dem offenen Nassaufschluss. Bei einer Heizblocktemperatur von 150 °C und einem Vorschub von 1 h durchlaufen die Proben in einem ersten Schritt das Gradientenprogramm 6/2/0/0/0. Während des Aufschlusses wird jede Probe auf ca. die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft. In einem sich anschließenden zweiten Schritt wird bei einer Blocktemperatur von 250 °C und einer Aufschlusszeit von 1 h auf ca. 2 ml eingeeengt. Die Lösungen sind nach einer Gesamtaufschlussdauer von 6 h hellgelb bis schwach rötlich. Sie werden quantitativ in 5 ml Messkolben übergeführt, bis zur Eichmarke aufgefüllt, zur Aufbewahrung in 20 ml Polyvials umgefüllt und bei 4 °C gelagert. Die so erhaltene Verdünnung von 1 + 1, bezogen auf das ursprünglich eingesetzte Blutvolumen, wird innerhalb eines Tages direkt gemessen.

#### 4.2. Belastungsprozedere und Blutprobennahme

Fünf dialysepflichtige Probanden, deren GFR < 2 ml liegt, werden mit 22,9 mg TiO<sub>2</sub> in Form von 15 Capsugel Gelatine kapseln Größe I mit einem Anteil von 2% TiO<sub>2</sub> im Wandmaterial belastet. Zur Bestimmung der Bluttitangehalte wird Blut vor Versuchsbeginn und 12 h nach Belastung aus einer Armvene entnommen und im Verhältnis 9 + 1 mit einer Natriumcitratlösung, Fresenius, versetzt. Die Proben werden in Serumnonovetten, Sarstedt, die kein Trennmittel mehr enthalten, bei 5 °C aufbewahrt.

## Literatur

- Beliles, R. P.; Oehme, F. W. (Hrsg.): Toxicity of heavy metals in the environment **2**, 561 (1979)
- Tipton, I. H.; Stewart, P. L.; Martin, P. G.: Health Physics **12**, 1683 (1966)
- Tipton, I. H.; Stewart, P. L.; Dickson, J.: Health Physics **16**, 455 (1969)
- Perry, H. M.; Perry, E. F.: J. Clin. Invest. **38**, 1452 (1959)

Eingegangen am 28. Oktober 1999

Angenommen am 1. Januar 2000

Dr. Herbert Lahl

Institut für Pharmazeutische Chemie  
Hittorfstr. 58–62  
D-48149 Münster