Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.
13. Jg. 1975, S. 13–15

Renale Ausscheidungsbedingungen von Silber beim Menschen

Untersuchungen über den Stoffwechsel von Spurenelementen, VIII. Mitteilung

Von D. P. Mertz, G. Wilk und R. Koschnick

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Freiburg i. Br. und dem Chemischen Untersuchungsamt der Stadt Stuttgart

(Eingegangen am 10. Mai/24. Juni 1974)

An erwachsenen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts mit normaler oder unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion werden die renalen Ausscheidungsverhältnisse von Silber geprüft. Die Bestimmung von Ag erfolgt mittels Emissionsspektralanalyse. Bei indifferentem Harnfluß von $4,71 \pm 2,50$ ml/min (Mittelwert mit Standardabweichung) beträgt die mittlere renale Ag-Ausscheidung $0,653 \pm 0,432$ ng/min (Mittelwert mit Standardabweichung), jeweils bezogen auf $1,73$ m² Körperoberfläche. Für einen geringgradigen Anstieg der Ag-Elimination mit zunehmendem Harnminutenvolumen läßt sich keine statistische Sicherung erbringen. Die individuell außerordentlich unterschiedliche Ausscheidung von Ag erweist sich als unabhängig vom Diuresezustand und von nierenhämodynamischen Meßgrößen bis zu einer Einschränkung der Inulin-Clearance auf Werte von weniger als 40 ml/min und einer Herabsetzung der PAH-Clearance auf Werte von weniger als 200 ml/min.

Conditions affecting the renal excretion of silver by humans

The renal excretion of silver was investigated in adult experimental persons of both sexes with normal or variously decreased kidney function. Silver was measured by emission spectrum analysis. With an indifferent urinary flow of 4.71 ± 2.5 (mean value with standard deviation) ml/min, the mean Ag-excretion was 0.653 ± 0.432 ng/min for a standard 1.73 m² body surface area. An apparent small increase in the Ag-excretion with increased rate of urine flow could not be statistically confirmed. The widely different Ag-excretion between individuals showed no dependence on the state of diuresis, or on kidney haemodynamic factors down to a decreased inulin clearance of less than 40 ml/min, and a decrease of the PAH clearance to values less than 200 ml/min.

In feinverteilterm Zustand pendelt Silber (Ag) wie viele Edelmetalle leicht zwischen den Valenzen 0 und I. Spuren von Ag finden sich in der Biosphäre, in der Asche menschlicher und tierischer Organe, im Blut und Harn (1). In verschiedenen Organen des menschlichen Körpers liegt Ag[I] in Konzentrationen von weniger als 0,1 bis 2,0 µg/g Asche vor. Beispielsweise bewegt sich der prozentuale Anteil von Ag in der Asche von Leber und Pankreas zwischen 0,005 und 0,01 bzw. 0,0001 und 0,0003 (2). Im Humanserum ist Ag[I] stets anwesend (3). Nach eigenen Untersuchungen schwanken die Werte zwischen 0,5 und 16,0 µg/l (4). In Übereinstimmung damit stehen neuere Befunde von Wester (5), der ebenfalls große Schwankungen der Serumkonzentrationen von Ag[I] nachwies und weiterhin feststellte, daß zwischen den Serumkonzentrationen von Ag[I] von normotensiven Personen und hypertensiven Patienten vor und nach Behandlung mit Chlorthalidon keine signifikanten Unterschiede bestehen.

Ag ist ein Spurenelement ohne bekannte biologische Funktion (6). Die Bedeutung von Ag für den Stoffwechsel ist völlig ungewiß. Vermutlich kann Ag[I]

das lebensnotwendige Cu[I] verdrängen (7). Man fand Ag[I] vor allem in Entzündungsherden, im Kayser-Fleischer'schen Cornealring (8) und in der Leber von Patienten mit progressiver hepatolenticulärer Degeneration (9). Im Blut soll Ag[I] an Leukocyten und Globuline gebunden vorliegen (10). Anreicherungen von Ag[I]-Ionen in Haut und Leber sollen auf Komplexbildung mit Mucopolysacchariden beruhen. In situ haben Ag[I]-Ionen eine gewisse cancerogene Wirkung, für die eine Komplexbildung mit Histamin diskutiert wird (11). – Früher gehörten Ag-Salze zu den wichtigsten Desinfektionsmitteln. Aufnahme von mehr als 6 g Ag[I] führt zur Argyrie bzw. Argyrose (12, 13).

Oral aufgenommenes Ag wird hauptsächlich durch den Darm ausgeschieden (14). Im Harn gesunder Personen wurde eine mittlere Ag-Konzentration (mit Standardabweichung) von $1,61 \pm 0,15$ µg/l (minimal 0,42, maximal 3,8 µg/l) nachgewiesen (15). Hinsichtlich der renalen Elimination von Ag ergaben sich keine nennenswerten Geschlechts- oder Rassendifferenzen. Änderungen im Urin-pH-Wert oder Gabe von Na₂Ca-EDTA blieben ohne Wirkung auf die Ag-Ausscheidung. Hyper-

tensive Patienten scheiden Ag nicht vermehrt mit dem Harn aus (16). In einer anderen Studie wurde bei hypertensiven Patienten unter Anwendung der Neutronen-Aktivationsanalyse eine mittlere Ag-Ausscheidung im 24-h-Urin (mit Standardabweichung) von $0,55 \pm 0,28 \mu\text{g}$ festgestellt (17). Dieser Wert unterschied sich nur unwesentlich von demjenigen, der bei normotensiven Personen erhoben wurde. Während 5-tägiger Behandlung mit 50 mg Chlorthalidon täglich stieg die Ag-Ausscheidung nur insignifikant auf durchschnittlich $1,1 \pm 1,5 \mu\text{g}$ pro Tag an.

Hinweise auf das Verhalten der renalen Ausscheidung von Ag während verschiedener Diuresezustände und in Abhängigkeit von nierenhämodynamischen Meßgrößen konnten wir in der Literatur nicht auffindig machen. Wir berichten hier über das Ergebnis diesbezüglicher eigener Untersuchungen.

Methodik

Untersuchungsgut

Die Untersuchungen fanden an 19 Männern und 10 Frauen im Alter von 14 bis 61 Jahren statt. Die Nierenfunktion der Probanden war entweder normal oder in unterschiedlichem Grade eingeschränkt. Bei 9 Personen fand sich keine Störung der Herz-, Leber-, Nieren-, Kreislauf- und endokrinen Funktionen. 10 Patienten hatten eine chronische Glomerulonephritis. In je 5 Fällen bestand eine rezidivierende Pyelonephritis oder eine essentielle Hypertension.

Versuchsverfahren

Die Versuche fanden unter denselben Bedingungen und unter Anwendung derselben analytischen Methoden statt wie die vorangegangenen Studien über die renale Ausscheidung von Eisen (18), Kobalt (19), Nickel (20), Cadmium (21) und Kupfer (22). Serienmäßig wurden bei jeder Versuchsperson im Nüchternzustand die Clearance- und Ausscheidungswerte von Inulin, *p*-Aminohippursäure (PAH) und von Ag in 30 min langen Perioden bestimmt. Der Urin wurde durch Einführen eines Einmal-Plastik-Katheters in die Blase gewonnen und in spurenelement-freien Plastikgefäßen aufgefangen. Inulin bestimmten wir nach Roe et al (21), PAH nach der von Czok et al (24) angegebenen Methode, Nickel nach den von uns früher mitgeteilten emissions-spektrographischen Verfahren (25).

Alle Versuchspersonen tranken nach 12-stündigem Fasten 90 min vor Versuchsbeginn morgens innerhalb von 15–30 min 6–10 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht. Um die in der ersten Versuchsstunde auftretende Grunddiurese möglichst konstant zu halten, ließen wir im Bedarfsfall 1–5 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht nachtrinken.

Alle Probanden erhielten 3–4 Tage vor der Untersuchung eine standardisierte Diät. Die tägliche Zufuhr von Natrium belief sich auf 40–70 mmol, diejenigen von hochwertigem Protein auf 0,5–1,0 g/kg Körpergewicht. Die Kost war vitaminreich und kalorisch ausreichend. Die Kaliumzufuhr wurde nicht beschränkt.

Clearance-Werte und Ausscheidungsraten für Ag sind auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche bezogen. – Die statistische Auswertung der Meßreihen erfolgte nach der *t*-Verteilung (*Student*).

Ergebnisse und Diskussion

Bei indifferentem Harnfluß, der hier einem mittleren Harnminutenvolumen (mit Standardabweichung) von $4,71 \pm 2,50 \text{ ml}$, bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche,

entspricht, beträgt die mittlere renale Ag-Ausscheidung $0,653 \text{ ng/min}$ mit einer Standardabweichung von $\pm 0,432 \text{ ng/min}$. Umgerechnet auf die Dauer eines Tages werden demnach durchschnittlich $0,94 \mu\text{g}$ Ag renal ausgeschieden. Dieser Wert liegt in der Größenordnung von Vorbefunden (26, 27). Nach Abbildung 1 läßt sich für einen geringen Anstieg der renalen Ag-Ausscheidung mit zunehmendem Harnminutenvolumen (zwischen 1,51 und

Abb. 1. Die Regressionsgerade zwischen dem Harnminutenvolumen und der renalen Silberrauscheidung bei indifferentem Harnfluß.

$$y = 0,0432x + 0,4500$$

$$n = 29; r = 0,25; P > 0,05$$

Abb. 2. Verhalten der renalen Ausscheidung von Silber im Vergleich zu den korrespondierenden Clearancewerten von Inulin (a) und PAH (b) bei indifferentem Harnfluß.

12,30 ml) keine statistische Sicherung erbringen. An einem Einzelfall haben vor uns *Perry & Perry* (27) ebenfalls nur eine geringe Zunahme der Ausscheidung von Ag bei Wasserdiurese beobachtet. Die großen Schwankungen der Eliminierung von Ag mit dem Harn unter den einzelnen Versuchspersonen entsprechen den Erfahrungen dieser Autoren. Möglicherweise stehen sie in Beziehung zu Schwankungen in der Aufnahme von Ag.

Die Variabilität der Ag-Ausscheidung zwischen den einzelnen Versuchspersonen beruht nicht auf der Inhomogenität unseres Untersuchungsgutes. Wie Abbildung 2 zeigt, ist die renale Silberausscheidung bei nierensuffizienten Personen weitgehend unabhängig vom Verhalten

der nierenhämodynamischen Meßgrößen. Diese Feststellung trifft für eine Einschränkung der Inulin-Clearance bis auf Werte von weniger als 40 ml/min und eine Herabsetzung der PAH-Clearance auf Werte von weniger als 200 ml/min zu. Infolgedessen kann die große Schwankungsbreite der Ag-Ausscheidung nicht auf den unterschiedlichen Funktionszustand der Nieren zurückgeführt werden.

Unter Einschluß der Untersuchungen von *Wester* (28), der keine signifikante Veränderung der Ag-Ausscheidung unter der Wirkung von Chlorthalidon fand, erweist sich also die renale Eliminierung von Ag als unabhängig vom Diuresezustand und vom Verhalten nierenhämodynamischer Meßgrößen.

Literatur

1. Bersin, Th. (1963), Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, 1. Aufl., S. 8, 133, 382, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main.
2. Mozgovaya, E. N. & Arnautov, N. V. (1961), Chem. Abstr. 55, 1845.
3. Silvestri, U. (1958), Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 34, 1745–1746.
4. Mertz, D. P., Wilk, G. & Koschnick, R. (1968), Verh. Deut. Ges. Inn. Med. 74, 600–603.
5. Wester, P. O. (1973), Acta Med. Scand. 194, 505–512.
6. Perry, jr. H. M. & Perry, E. F. (1959), J. Clin. Invest. 38, 1452–1463.
7. Bersin, Th. (1963), Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, 1. Aufl., S. 126, 382, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main.
8. Cagianut, B. (1960), Schweiz. Med. Wochenschr. 90, 812 (Referat).
9. Rumpel, A. (1913), Deut. Z. Nervenheilk. 49, 54–61.
10. Bersin, Th. (1963), Biochemie der Mineral- und Spurenelemente, 1. Aufl., S. 382, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main.
11. Hatem, S. (1960), Helv. Chim. Acta 43, 1431.
12. Koelsch, F. (1961), in Hdb. ges. Arbeitsmed. (Hrsg: Baack, E. W.) I, 1, S. 99, Urban & Schwarzenberg, Berlin, München, Wien.
13. Hiltner, G. & Seige, K. (1962), Deut. Gesundheitswes. 17, 423–431.
14. Polachek, A. A. (1960), J. Lab. Clin. Med. 56, 499–507.
15. Perry jr., H. M. & Perry, E. F. (1959), J. Clin. Invest. 38, 1452–1463.
16. Schroeder, H. A. (1957), Mechanisms of hypertension, Thomas, Springfield, Ill., USA.
17. Wester, P. O. (1973), Acta Med. Scand. 194, 505–512.
18. Mertz, D. P., Koschnick, R. & Wilk, G. (1969), diese Z. 7, 1–3.
19. Mertz, D. P., Wilk, G. & Koschnick, R. (1970), diese Z. 8, 30–32.
20. Mertz, D. P., Koschnick, R. & Wilk, G. (1970), diese Z. 8, 387–390.
21. Mertz, D. P., Koschnick, R. & Wilk, G. (1972), diese Z. 10, 21–24.
22. Mertz, D. P., Wilk, G. & Koschnick, R. (1973), diese Z. 11, 15–19.
23. Roe, J. H., Epstein, J. H. & Goldstein, N. P. (1949), J. Biol. Chem. 178, 839–842.
24. Czok, G., Kreienberg, W. & Mertz, D., Klin. Wochenschr. 30, 227–228.
25. Mertz, D. P., Koschnick, R., Wilk, G. & Pfeilsticker, K. (1968), diese Z. 6, 171–174.
26. Wester, P. O. (1973), Acta Med. Scand. 194, 505–512.
27. Perry, jr., H. M. & Perry, E. F. (1959), J. Clin. Invest. 38, 1452–1463.
28. Wester, P. O. (1973), Acta Med. Scand. 194, 505–512.

Prof. Dr. D. P. Mertz
Direktor d. Kurklinik am Park
4934 Horn-Bad Meinberg 2
Postfach 2340