

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Untersuchungen zur Resorption von Arbeits-
und Umweltschadstoffen aus Bodenproben im
Modell des isolierten, hämoperfundierten
Schweinejejunums

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Franziska Scheidig
aus Jena

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. D. Groneberg
2. Prof. Dr. med. U. Wagner
3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Mazurek

Datum der Promotion: 1. 6. 2008

	Inhaltsangabe	
1	Einleitung	7
2	Material und Methoden	29
3	Ergebnisse	37
4	Diskussion	60
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturangabe	74
7	Lebenslauf	91
8	Danksagung	92
9	Anhang	93

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Einleitung 7
1.1	Cadmium – sein Vorkommen und wirtschaftliche Nutzung 7
1.2	Cadmium – Aufnahme durch den Menschen 8
1.2.1	Resorption und Bioverfügbarkeit 11
1.2.1.1	Resorption auf molekularer Ebene 13
1.2.1.1.1	Calcium 14
1.2.1.1.2	Zink 14
1.2.1.2	Bioverfügbarkeit auf molekularer Ebene 15
1.2.2.1	Transport vom Lumen in Enterozyt 16
1.2.2.2	Retention von Cadmium im Enterozyt 19
1.2.2.3	Basolateraler Transport von Cadmium aus Enterozyt 19
1.2.3	Distribution und Biotransformation 21
1.2.4	Exkretion 23
1.3	Cadmium – Systemische Toxizität 25
1.3.1	Akute Effekte 25
1.3.2	Chronische Effekte 26
1.3.2.1	Nieren 26
1.3.2.2	Knochen 26
1.3.2.3	Blut und Zirkulation 27
1.3.3	Kanzerogenese, Mutagenese 27
1.4	Ziel der Arbeit 28
2	Material und Methoden 29
2.1	Versuchsorgane und Versuchsgruppenleitung 29
2.2	Organgewinnung und –vorbereitung 29
2.2.1	Organgewinnung 29
2.2.2	Blutgewinnung 29
2.3	Versuchsaufbau 30
2.4	Herstellung und Applikation der Prüfsubstanzen 32
2.5	Versuchsablauf und Perfusionstechnik 33
2.5.1	Vorbereitung des Perfusionsaufbaus 33
2.5.2	Anschluß des Darmes an das System, Versuchsablauf 33
2.5.3	Gabe von Substanzen 34

2.6	Probengewinnung	34
2.6.1	Klinisch-chemische Analysen	34
2.6.2	Atom-Absorptions-Spektroskopie zur Cadmiumbestimmung	34
2.7	Statistik	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Cadmiumaufnahme	37
3.1.1	Blutkonzentration (B)	37
3.1.1.1	Gruppe x-10mg Cadmiumapplikation	37
3.1.1.2	Gruppe y-1mg Cadmiumapplikation	39
3.1.1.3	Gruppenvergleich	40
3.1.2	Cadmiumexkretion (D)	40
3.1.2.1	Cadmiumabsorption (B+C)	40
3.1.3	Cadmiumretention im Gewebe (C)	42
3.2	Physiologische Parameter	43
3.2.1	Hämodynamik	43
3.2.1.1	Mittlerer arterieller Perfusionsdruck (MAP)	43
3.2.1.2	Arterieller Perfusionsfluss	44
3.2.1.3	Organwiderstand	44
3.2.2	Gewichtszunahme des Darmes	45
3.2.3	Bluttemperatur	46
3.2.4	Metabolische Parameter	47
3.2.4.1	Sauerstoffverbrauch	47
3.2.4.2	pH-Wert	48
3.2.4.3	Lactatproduktion	49
3.2.4.4	„Maltoseabsorption“ und Glukoseverbrauch	50
3.2.5	Klinisch-chemische Parameter	52
3.2.5.1	Hämolyseparameter	52
3.2.5.1.1	Kalium	52
3.2.5.1.2	Freies Hämoglobin	53
3.2.5.2	Albumin	54
3.2.5.3	Gesamtprotein	55
3.2.5.4	Arteriell Hämoglobin	56
3.2.5.5	Hämatokrit (regress)	57
3.2.6	Vitalitätsparameter	58
3.2.6.1	Kontraktionen proximal	58
3.2.6.2	Kontraktionen distal	59

4	Diskussion	60
4.1	Diskussion der Methodik	60
4.1.1	Spezies	63
4.1.2	Perfusat	63
4.1.3	Organgewinnung	64
4.1.4	Ischämie und Reperfusion, Ödembildung	65
4.2	Vitalitätsparameter	67
4.2.1	Hämodynamik	67
4.2.2	Stoffwechselfparameter	67
4.2.3	Lactatproduktion	68
4.2.4	pH-Wert	69
4.2.5	arterielle Bluttemperatur	69
4.2.6	Kontraktionen	69
4.3	Cadmiumabsorption	70
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Lebenslauf	91
8	Danksagung	92
9	Anhang	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Cadmiumtransport im Enterozyten
Abbildung 2	Cadmiumverteilung und –ausscheidung
Abbildung 3	Aufbau Perfusionsapparatur
Abbildung 4	Box- und Whiskerplot
Abbildung 5	10 mg Cd-Blutkonzentration
Abbildung 6	10 mg Cd-Blutkonzentration im zeitlichen Verlauf
Abbildung 7	1 mg Cd-Blutkonzentration
Abbildung 8	Cadmiumabsorption
Abbildung 9	Cadmiumverteilung und -retention im Enterozyten
Abbildung 10	Cadmiumretention im Gewebe
Abbildung 11	Mittlerer arterieller Druck
Abbildung 12	Organwiderstand
Abbildung 13	Darmgewichtszunahme
Abbildung 14	Bluttemperatur
Abbildung 15	Sauerstoffverbrauch
Abbildung 16	pH-Wert
Abbildung 17	Lactatproduktion
Abbildung 18	„Maltoseabsorption“
Abbildung 19	Glukoseverbrauch
Abbildung 20	Kaliumkonzentration
Abbildung 21	Freies Hämoglobin
Abbildung 22	Albumin
Abbildung 23	Gesamtprotein
Abbildung 24	Arteriellles Hämoglobin
Abbildung 25	Hämatokrit
Abbildung 26	Kontraktionsgeschwindigkeit proximal
Abbildung 27	Kontraktionsgeschwindigkeit distal
Abbildung 28	Vergleich Absorptionsstudien

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Schwermetalle in Bodenproben
Tabelle 2	Schwermetalle in Lebensmitteln
Tabelle 3	Charakteristika von Metallothionein
Tabelle 4	Funktionen von Metallothionein
Tabelle 5	Zusammensetzung der Dialysatflüssigkeit
Tabelle 6	Einstellungen Perfusionsapparatur

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atom-Absorptions-Spektroskopie
ARDS	Acute respiratory distress syndrom
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BBodSchV	Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMA	Bundesministerium für Arbeit und Soziales
°C	Grad Celsius
Cd	Cadmium
CdCl ₂	Cadmiumchlorid
CdO	Cadmiumoxid
CdV	Cadmiumkonzentration im venösen Blut
DCT-1	Divalent-Cation Transporter
DIN	Deutsche Industrie-Norm
DMT	Divalent Metal Transporter
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid (Äthylendiamintetraessigsäure)
FDA	Food and Drug Administration
HKL	Hohlkathodenlampe
HBM	Humanbiomonitoring
HWZ	Halbwertszeit
IARC	International Agency for Research on Cancer
I.E.	Internationale Einheiten
JEFCA	joint FAO/WHO expert committee on food additives
Kg	Kilogramm

KG	Körpergewicht
Mn	Mangan
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MAP	Mittlerer arterieller Perfusionsdruck
MT	Metallothionein
MTP-1	Metal transport protein
MW	Mittelwert
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
Nramp2	Natural resistance-associated macrophage protein 2
PEG	Polyethylenglyko
ppb	Parts per billion
PVC	Polyvinylchlorid
PTWI	Provisional tolerable weekly intake
R	Organwiderstand
RBP	Retinol-Bindendes Protein
REACH	Registrierung, Evaluierung und Autorisierung von Chemikalien
RW	Richtwert
STABW	Standardabweichung
T	Tonne
TRK	Technische Richtkonzentration
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
USGS	U. S. Geological Survey
WHO	World Health Organisation
WW	Wet Weight (Nassgewicht)
Zn	Zink
ZNT	ZiNk Transporter
ZTL-1	Zink transporter like

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. David Groneberg danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine intensive und freundschaftliche Betreuung während der gesamten Zeit.

Herrn PD Dr. med. vet. Christian Grosse-Siestrup danke ich ebenso für die umfangreiche Unterstützung, Organisation und unschätzbare wertvolle Hilfe in der Tierexperimentellen Einrichtung der Charité, Campus Virchow-Klinikum. Durch seine umfangreichen Tätigkeiten für den Tierschutz, die im Jahr 2006 mit dem Bundesverdienstkreuz ausgezeichnet wurden, sind die vorliegenden Studien initiiert worden.

Herr Volker Unger motivierte mich immer zu einer intensiven Auseinandersetzung mit statistischen Fragestellungen. Ihm verdanke ich ein tieferes Verständnis durch Hinterfragen.

Herrn Karsten Wienecke danke ich ganz herzlich für die fachlichen Ratschläge und technischen Hilfestellungen im Bereich der Analytik.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Tierexperimentellen Einrichtung, insbesondere Herrn Dr. med. vet. Michael Meißler, Frau Vildan Oyanik und Frau Tamara Baskaeva danke ich dafür, dass sie mich stets umfangreich und geduldig unterstützt haben.

Frau Renate Trommler verdanke ich durch ihre Hilfe und freundliche Beratung die perfekte Form der Dissertation.

Johannes Godt und Ferdinande Addicks gebührt ebenfalls Dank für ihre Hilfe und Ratschläge.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie danken: meiner Mutter Christine Salzmann, meinem Vater Norbert Scheidig, meiner Schwester Katharina und meiner Großmutter Irmgard für Ihre Unterstützung während des Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich meinem damaligen Freund Georg Fellmann für seine Zuwendung und Hilfe in den letzten Jahren danken.

9 Anhang

Formeln:

1. Sauerstoffverbrauch in $\mu\text{mol}/\text{min}$:

$$\begin{aligned} & ((1,34 \cdot 10000 \cdot (\text{art. Hb} \cdot \text{art. O}_2\text{-Sättigung} - \text{art.Hb} \cdot \text{ven. O}_2\text{-Sättigung})) + \\ & (0,024 \cdot 760 \cdot (\text{art. pO}_2\text{-ven.pO}_2)) \cdot \text{Blutfluss} \cdot 1000/22,4) \end{aligned}$$

Umrechnung von $\mu\text{mol}/\text{min}$ auf ml/min mittels allgemeiner Gasgleichung. V_m (volares Volumen) von Sauerstoff bei 37°C : 25,4.

2. Glukoseverbrauch in $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$ Organgewicht:

$$(\text{art. BZ-ven. BZ}) \cdot \text{Blutfluss}/\text{Darmgewicht}$$

3. Maltoseabsorption in $\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{g}$ Organgewicht:

$$(\text{ven. BZ-art. BZ}) \cdot \text{Blutfluss}/\text{Darmgewicht}$$

Erklärung

Ich, Franziska Scheidig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Untersuchungen zur Resorption von Arbeits- und Umweltschadstoffen aus Bodenproben im Modell des isolierten, hämoperfundierte Jejunumabschnittes“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Franziska Scheidig