

1 Einleitung

1.1 Cadmium – Sein Vorkommen und wirtschaftliche Nutzung

Das II-wertige Schwermetall Cadmium ist natürlicher Bestandteil der Erdkruste, des Meerwassers und aller lebenden Organismen. Es liegt im Erdboden überwiegend an Zink gebunden vor, dessen Abbau und Nutzung in Zinkminen zu Beginn des letzten Jahrhunderts zu einer starken Umverteilung und damit erhöhtem Kontakt des Menschen mit dem sonst sehr seltenen Schwermetall geführt hat (Chowdury & Chandra, 1991). Seit 1963 wird seine gesundheitsschädigende Wirkung als Berufskrankheit unter der Nummer 1104 anerkannt (Bek. des BMA v. 28.10.1963, B Arb B 1 Fachteil Arbeitsschutz 1963; 218 f).

In den letzten 40 Jahren wurde 8-mal soviel Cadmium konsumiert wie in der gesamten Menschheitsgeschichte davor. Die weltweite Cadmiumproduktion betrug 1994 rund 19.000 t (USGS, 1996a), tendenziell in der Zukunft ansteigend; seine globale Emission 7.000 t/Jahr, wovon 90 % anthropogenen Ursprungs sind (Stoeppler, 1991).

Obwohl ein Rückgang dieser Emissionen und Immissionen seit etwa 20 Jahren zu verzeichnen ist, macht die außerordentlich lange biologische Halbwertszeit sowie seine bewiesene Kanzerogenität Cadmium zu einem umweltmedizinisch sehr relevanten Stoff. Als effektiver Korrosionsschutz für Eisen und Stahl wird Cadmium hauptsächlich in der Aeronautik (bereits 0,008 mm bieten ausreichenden Schutz) sowie zur Herstellung von Ni-Cd-Batterien verwendet, deren Wiederverwertung die einzige Art des Cadmiumrecyclings darstellt, würden sie nicht zusammen mit Zn-Kohle und Alkali-Mn-Batterien als gemischter Schrott deponiert, sondern getrennt gesammelt. Außerdem findet Cadmium auch in Nuklearreaktoren als Neutronenabsorber, in Pigmenten und Legierungen (gelb, orange für Keramiklasuren) und als Stabilisator für Kunststoffe (z. B. PVC) Einsatz (Böhm & Tötsch, 1989; Stoeppler, 1991).

Aufgrund der Gefahrenstoffverordnung sind diese Einsatzbereiche jedoch rückläufig (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2006). In Form von Phosphatdünger, Klärschlamm und Kompost gelangt Cadmium auf unsere Böden und landwirtschaftlichen Flächen. Cadmiumhaltiger Flugstaub, der durch Hüttenwerke und Verbrennungsanlagen emittiert wird sowie Staub, der durch Winderosion kontaminierter Bodenflächen in die Atmosphäre gelangt, tragen zur weiteren Verbreitung des Schwermetalls in die Umwelt bei (Kommission, 1998c; Langemach, 1995; Tahvonen & Kumpulainen, 1994a; Hapke, 1991).

In Japan wird zudem vermutet, dass die dortigen Vulkanaktivitäten zu einem erhöhten Cadmiumgehalt im Boden führen, was die überdurchschnittlichen Cadmiumkörperkonzentrationen der JapanerInnen erklären könnte (Watanabe et al., 1996).

In den USA, dem Land der höchsten Müllproduktion, werden jährlich ca. 275 Mio. t Abfall produziert. Einige der riesigen Müllhalden werden wegen des von ihnen ausgehenden Schadstoffeintrages in die Umwelt ständig überwacht.

Cadmium steht an sechster Stelle der besonders gesundheitsgefährdenden Einzelsubstanzen, die von Orten wie diesen ausgehen (De Rosa, 1996).

Cadmium ist somit ein ubiquitär verbreiteter Stoff, dessen Persistenz, Akkumulationsfähigkeit und hochgradige Toxizität (Hapke, 1993) es uns zur dringenden politischen Aufgabe machen, den Eintrag dieses Schadstoffes in die Umwelt und damit den Kontakt zum Menschen zu vermindern.

Obwohl die Cadmiumexposition heute besser kontrolliert ist, als in der Vergangenheit und erste Zusammenhänge zwischen Arbeits-/Umweltbelastung und Gesundheitsrisiken erkannt wurden, bedarf sie eines verstärkten Augenmerks.

1.2 Cadmium – Aufnahme durch den Menschen

Der menschliche Körper enthält durchschnittlich 0,4 mg Cd/kg KG (bei Rauchern ca. 0,8 mg Cd/kg KG), das entweder durch Inhalation oder Ingestion aufgenommen wurde.

Bei der inhalativen Aufnahme hängen Ausbreitung und Ablagerung von der Partikelgröße ab. Partikel mit aerodynamischem Durchmesser von 10 bis 20 µg lagern sich meist im oberen Respirationstrakt (Nasopharynx), die mit 5 bis 10 µg in der Trachiobronchialregion und die <5 µg in der Alveolarregion – dies ist für Zigarettenraucherosole der Fall –, ab.

Sie spielt bei Nichtrauchern und beruflich Nichtexponierten eine untergeordnete Rolle, da Luft vergleichsweise vernachlässigbare Cadmiumgehalte aufweist. Raucher hingegen verfügen über eine derart erhöhte Körperlast, weil die Lunge – im Gegensatz zum Gastrointestinaltrakt – im Stande ist, 40 bis 60 % des im Rauch enthaltenen Cadmiumaerosols (1 bis 2 µg pro Zigarette) zu resorbieren (ATSDR, 1999; Elinder et al., 1976; Lewis et al., 1972).

Die ingestive Aufnahme geschieht in Form von schadstoffbelasteter Nahrung bzw. durch Aufnahme von Bodenmaterial.

Ein Experiment, das mit radioaktivem Cadmium an Freiwilligen durchgeführt wurde, ergab eine intestinale Aufnahmerate von 6 % beim Menschen (Mc Lellan, 1978). Abhängig von der

Art und Verbindung des in der ingestierten Nahrung enthaltenen Cadmiums wird sie zwischen 3 und 8 % schwankend, geschätzt. Das ist signifikant mehr, als in Tieren beobachtet wurde. Basierend auf einer angenommenen Cadmiumaufnahme von 11 bis 37 µg/Tag (Urieta et al., 1996) in westlichen Ländern, würde dies zu einer Absorption von 0,6 bis 1,8 µg/Tag aus der Nahrung führen. Calcium-, Protein- und Eisenmangel können diesen Prozentsatz erhöhen (Schümann et al., 1989; Friberg et al., 1985).

Bodenmaterialaufnahmeraten haben in einer Studie am Göttinger Minischwein im Sinne einer „worst-case“-Abschätzung bei Anwesenheit von Vollmilchpulver in den Testansätzen eine Resorptionsverfügbarkeit von 58 % für Cadmium ergeben (Hack et al., 2002). Besonders Kinder sind durch diese Form der Cadmiumaufnahme gefährdet. Mehrere Studien aus den letzten Jahren belegen, dass Kinder infolge Hand-zu-Mund-Bewegungen, z. B. beim Spielen im Sandkasten, relativ regelmäßig geringe Mengen Bodenmaterial ingestieren. Eine andere Aufnahmemöglichkeit von Bodenmaterial stellt der Verzehr von ungenügend gereinigten Vegetabilien, wie Obst, Gemüse und Wildpilzen, dar.

Für Kinder werden Aufnahmeraten von bis zu 1g/Tag angegeben (Day et al., 1975). Die der Erwachsenen hingegen beträgt nur ca. 50 mg/Tag (Calabrese et al., 1989, 1990). Für Ableitung der Prüfwerte der Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodschV, 1999) für Schadstoffgehalte von Böden wurde eine Bodenaufnahmerate von 0,5 g/Tag angenommen.

Seine Heterogenität auf mikroskopischer Ebene bewirkt die hohe räumliche Variabilität, die Cadmium im Gegensatz zu anderen Schwermetallionen besitzt (Wopereis, 1988). In nicht verschmutzten Agrikulturböden beträgt der Cadmiumgehalt ca. 0,01 bis 0,5 mg/kg (Thornton, 1986). Kritische Cadmiumkonzentrationen von Bodenoberflächen werden ab 0,5 mg/kg in Sand- und 1,0 mg/kg in Lehmböden vermutet (De Boo, 1989). Gesammelte Bodenproben von der Mitte 1800 bis jetzt ergaben einen Anstieg um 27 bis 55 %. Das entspricht einem Cadmiumkonzentrationszuwachs von 0,7 bis 1,9 µg/kg und Jahr (Jones et al., 1987). Selinus et al. veröffentlichten 2004 in „Essentials of Medical Geology“ Totalkonzentrationen von Schwermetallen in Bodenproben verschiedener Länder (mgkg⁻¹).

Tabelle 1: Schwermetalle in Bodenproben

Land	Element	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median
England & Wales (n = 5692) ^a	Cadmium	0,8	<0,2	40,9	0,7
	Blei	74	3	16338	40
	Kupfer	23,1	1,2	1508	18,1
	Zink	97,1	5	3648	82
United States (n = 3045) ^b	Cadmium	0,265	<0,01	2	0,2
	Blei	12,3	7,5	135	11
	Kupfer	29,6	<0,6	495	18,5
	Zink	56,5	<0,3	264	53
Florida (n = 448) ^c	Cadmium	0,07	0,004	2,8	0,004
	Blei	11,2	0,18	290	4,89
	Kupfer	6,1	0,1	318	1,9
	Zink	8,35	0,9	169	4,6
China (n = 4095) ^d	Cadmium	kein Wert	0,2	0,33	kein Wert
	Blei	kein Wert	9,95	56	kein Wert
	Kupfer	kein Wert	7,26	55,1	kein Wert
	Zink	kein Wert	28,5	161	kein Wert
Polen (n = 127) ^e	Cadmium	kein Wert	0,1	1,7	kein Wert
	Blei	kein Wert	7,1	50,1	kein Wert
	Kupfer	kein Wert	2	18	kein Wert
	Zink	kein Wert	10,5	154,7	kein Wert
a McGrath and Loveland (1992) b Holmgren et al. (1993) c Chen et al. (1998) d Wei (1990) e Dudka et al. (1993)					

Eine dritte Form der Ingestion kann das Abschlucken des mit Schleim im Respirationstrakt angesammelten Cadmiums darstellen. In einem Tierversuch an Ratten endeten aufgrund dieser mucoziliären Clearance und folgender Ingestion über 60 % des inhalierten Cadmiums im Gastrointestinaltrakt (Moore et al., 1973).

1.2.1 Resorption und Bioverfügbarkeit

Sowohl Resorptionsverfügbarkeit als auch der Vorgang der Resorption bestimmen den Anteil der Dosis des oral aufgenommenen Cadmiums aus kontaminierten Böden bzw. der Nahrung. Somit kann für die intestinale Resorption keine so präzise Prozentangabe wie für die Pulmonale gemacht werden. Je nach Ernährungsweise kann die tägliche Aufnahme über Nahrung von 0,1 bis 10 µg/kg stark variieren (WHO, 1992; Järup, 1998). Abgesehen von großem Fischverzehr wird Cadmium hauptsächlich über pflanzliche Kost aufgenommen. Pflanzen nehmen das Cadmium über ihre vitalen Wurzelteile aus kontaminierten Böden auf und speichern es je nach Gattung im Blatt, Fruchtkern oder Wurzel an ein Peptid namens Phytochelatine gebunden, wobei diskutiert wird, ob diese Bindung eine schlechtere Freisetzung im Darm bewirkt und somit protektiven Effekt besitzt. Des Weiteren können wir es auch in Form tierischer Lebensmittel aufnehmen. Die Nahrungskette durchschritten wird es mit Innereien und Muskelfleisch sowie über Meerestiere, die aufgrund ihrer effektiven Wasserfiltereigenschaften über hohe Cadmiumgehalte verfügen, aufgenommen. Hier muss erwähnt werden, dass auch Lebensmittel ökologischen Landbaus nicht weniger belastet sind, da bei ihnen nur auf Pesticideinsatz verzichtet, vor dem Anbau aber keine Bodenprüfung durchgeführt wird. Anon hat 1997 Richtwerte in mg/kg für Cadmiumgehalte (der Vollständigkeit halber sind auch die qualitativ wichtigsten anderen beiden Schwermetalle mit aufgeführt) in pflanzlichen Lebensmitteln erstellt, die bis zum Jahr 2000 gültig waren.

Tabelle 2: Schwermetallbelastung in Lebensmitteln

Lebensmittel	Blei	Cadmium	Quecksilber
Blattgemüse, ausgenommen Petersilienblätter, Küchenkräuter, Spinat	0,8	0,1	0,05
Petersilienblätter, Küchenkräuter	2	0,1	0,05
Spinat	0,8	0,5	0,05
Sprossgemüse	0,5	0,1	0,05
Fruchtgemüse	0,25	0,1	0,05
Wurzelgemüse, ausgenommen Knollensellerie	0,25	0,1	0,05
Knollensellerie	0,25	0,2	0,05
Kartoffeln	0,25	0,1	0,02
Mohn	kein RW vorhanden.	0,8	kein RW vorhanden.
Leinsamen	kein RW vorhanden.	0,3	kein RW vorhanden.
Sonnenblumenkerne	kein RW vorhanden.	0,6	kein RW vorhanden.
Sesam	kein RW vorhanden.	0,8	kein RW vorhanden.
Schalenobst	0,5	0,05	0,03
Erdnüsse ohne braune Samenhaut und Erdnüsse geröstet	0,5	0,1	0,03

Zwar werden diese Richtwerte nur selten, lediglich von einigen Getreidearten, überschritten. Jedoch war Cadmiumgehalt in allen analysierten Lebensmittelproben in internationalen Studien nachweisbar und spiegelte die jeweilige Bodenbelastung wider (Brüggemann & Ocker, 1992 b; Conti et al., 2000; Knutti et al., 1989; Tavohen & Kumpulainen, 1993 und 1994a; Pfannhauser, 1989; Klein & Weigert, 1987; Urieta et al., 1996; Müller & Anke 1995). EU-weit existieren keine Richtwerte für Cadmiumgehalte in Böden. Die Bundesbodenschutzverordnung (BBodschV) der BRD führt für Cadmium einen Prüfwert von 2 mg/kg WW auf. Die Cadmiumkonzentration und seine Resorptionsverfügbarkeit bzw. Absorptionsrate stehen in direktem linearem Zusammenhang (Hack et al., 2002). Die hohe Resorptionsverfügbarkeit von Bodenmaterial erklärt sich daraus, dass Cadmium hier als relativ leicht austauschbares, hochmobiles Element vorliegt. Durch den Kontakt mit Magensaft wird es mobilisiert, d. h. es kommt aufgrund der hohen H^+ - ($pH = 1$) und Cl^- -Konzentration ($>10^{-1}$ mol/l) zur Bildung gut löslicher $CdCl$ -Komplexe (Hack et al., 2002).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Absorption des Komplexes $CdCl$ untersucht, da diese die Hauptverbindung des oral aufgenommenen Cadmium darstellt, wohingegen es inhalativ hauptsächlich in Form von CdO aufgenommen wird (Zalups et al., 2003).

Die WHO empfiehlt eine Cadmiumaufnahme von 70 µg/Tag nicht zu überschreiten.

Von der JEFCA (joint FAO/WHO expert committee on food additives) wurde 1993 ein PTWI-Wert (provisional tolerable weekly intake) für eine 55 kg schwere Frau von 400 µg festgesetzt. Dieser wird in Studien durchschnittlich zu 45 % erreicht, kann abhängig von Region und Ernährung jedoch auch weit überschritten werden (Ikeda et al., 1997; Watanabe et al., 1996; Zhang et al., 1997; Vahter et al., 1991a und 1996; Urieta et al., 1996; Galal-Gorchev, 1993; Becker et al., 1996a; Leblanc et al., 2000; Ysart et al., 1999; Ellen et al., 1990; Knutti & Zimmerli, 1985).

1.2.1.1 Resorption auf molekularer Ebene

Die Aufnahme von Metallen aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt vor allem im Darm, während der Schleimhautdurchtritt im Mund und Magen von geringer Bedeutung ist (Schönberger, 2003). Man nimmt an, dass viele Metalle aufgrund der Konzentrationsgradienten zwischen Lumen, Mukosa und Blut durch die Darmwand diffundieren. Dieser Gradient wird durch den Blutfluss aufrechterhalten. Weil es immer noch ein Wissensdefizit über die Cadmiumaufnahme durch Epithelzellen gibt, wurden inzwischen mehrere Hypothesen aufgestellt:

1. „Ionic mimicry“: Durch seine ionische Ähnlichkeit interagiert und konkurriert Cadmium mit Bindungsstellen an Membranproteinen, die in den Transport von essentiellen Spurenelementen wie Zink, Kalzium und Eisen involviert sind.
2. Bildung von Cadmium-Schwefel-Konjugaten mit niedrigmolekulargewichtigen Thiolen wie GSH und Cystein, die als Homologe an Bindungsstellen spezieller Transportproteine andocken.
3. Endozytose von cadmiumenthaltenden Proteinen.

So wird vermutet, dass Cadmium, gebunden an MT, Albumin oder ein anderes Protein, Konjugate bildet, die die Tendenz besitzen als Substrat für Absorption und/oder rezeptorvermittelten endocytotischen Transport dienen. Zwei dieser Hypothesen basieren auf dem Konzept ionischer und/oder molekularer Homologie bzw. Ähnlichkeit. Die ionische divalente Form des Cd^{++} könnte also als funktionelles Homologon der ionischen, divalenten Form anderer Elemente, die durch spezielle Membranproteine transportiert werden, dienen:

1.2.1.1.1 Kalzium

Zum Beispiel besitzt Cd^{++} mit 0,95 Å nur einen geringgradig kleineren Ionenradius als Ca^{++} (1 Å). Dies könnte der Grund dafür sein, dass Cd^{++} – trotz sonstiger Unterschiede im komplexchemischen Verhalten – effektiv den Ionenfluss durch Calciumkanäle in erregbaren Zellen kennt (Hess et al., 1986; Taylor, 1988). Auch wenn der In- und Efflux der Cadmiumionen durch diese Calciumkanäle sehr viel langsamer geschieht als der der Calciumionen, so wurde er doch auch als molekularer Conduit für/in Epithelzellen erkannt. Diese Untersuchungen jedoch wurden an, im proteinfreien NaCl-Bad kultivierten Zellen gemacht und haben nichts mit In-vivo-Bedingungen gemein (Blazka and Shaikh, 1991; Friedman and Gesek, 1994; Hinkle et al. 1987, 1992). Die dargestellte Methode stellt in Aussicht, in Zukunft auch die molekularbiologischen genaueren Abläufe der Cadmiumaufnahme, den In-vivo-Bedingungen weitaus besser entsprechend, zu untersuchen. Auch der weiter unten beschriebenen Cadmiumsubstitution für Calcium im Knochengewebe entspräche diese Hypothese der Ionischen Ähnlichkeit.

1.2.1.1.2 Zink

Als weiteres Beispiel wäre Zn^{++} zu nennen, das als das leichtere Gruppenhomologe dem Cd^{++} in seinen elektronischen Verhältnissen sehr ähnelt. So unterscheiden sich die absoluten Härten dieser beiden Ionen nur wenig voneinander. Zink als Haupt- oder Komplementärmetall von Metallothionein interagiert mutuell mit Cadmium. So sind renale Zinklevel positiv mit den Cadmiumlevels korreliert. Im Tierexperiment hatte die Vorbehandlung mit Zink einen protektiven Effekt auf die akute Cadmiumintoxikation. Die chronische Cadmiumintoxikation evokiert Symptome ähnlich eines Zinkdefizites, die durch hohe Zinkadministrationen erleichtert werden können (WHO, 1992).

Auf Stufe der Dünndarmabsorption sind Zn-Cd-Interaktionen nicht kompetitiv (Foulkes, 1985).

Diese Ähnlichkeit könnte bei der ebenfalls weiter unten beschriebenen Kanzerogenese eine Rolle spielen. Der Großteil der Cadmiumabsorption vollzieht sich im Duodenum und frühen Jejunum.

Dies ging aus Untersuchungen mit Nagern (Andersen et al., 1994) und Autopsieergebnissen Nicht-Professionell-Exponierter Population hervor (Orlowski et al., 2003). Bestimmte Nah-

rungselemente und Bestandteile (Protein, Ca, Cu, Zn, ...) können die Absorption von Cadmium entlang des Gastrointestinaltraktes stark beeinflussen. Eine besondere Rolle spielt dabei Eisen: Eine starke Korrelation zwischen Eisenstatus und Cadmiumabsorption stellte sich in einer Reihe von Untersuchungen sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen heraus (Bruny et al., 2005; Schümann & Elsenhans, 2002). So erhöht sich die Cadmiumresorption von 6 % in eisenadäquaten auf 20 % in eisendefizitären Individuen (Flanagan et al., 1978). Eine Anämie kommt oft in Zeiten verstärkten Wachstums (Kindern, Schwangere) und häufiger bei Frauen vor. Dies erklärt, weshalb Kinder im Alter von drei Jahren bereits ein Drittel der Gesamt-Körper-Cadmiumlast eines Erwachsenen erreicht haben (Henke, 1970). Bei Frauen wurde ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Serumferritin- und Cadmiumgehalt im Blut gefunden (Björkmann et al., 2000). Wie mit Eisen kann das Cadmium in kompetitive Interaktion mit anderen essenziellen Spurenelementen treten. Die erhöhte Absorption des kontaminierenden Metalls im Defizitstatus des essenziellen Metalls führt zu einer weiteren Verminderung der Absorption des Essenziellen und damit in einen Circulus vitiosus: Die durch Cadmium inhibierte Eisenabsorption führt zur Stimulation der Expressionen mucosaler Eisentransporter wie DMT 1 (Gunshin et al. 1997) und weil Cadmium selbst auch durch DMT 1 transportiert wird (Fleming, 1999), stimuliert es im Falle eines Eisendefizits seine eigene Absorption. Gleiches gilt für Calcium, Phosphor, Zink und Proteine.

1.2.1.2 Bioverfügbarkeit auf molekularer Ebene

Die intestinale Absorption von Cadmium ist charakterisiert durch eine schnelle Akkumulationsrate in die intestinale Mukosa und eine niedrige Diffusionstransferrate in die systemische Zirkulation (Elsenhans et al., 1997). Die Aufnahme des Cadmiums und seine subsequeunte Verteilung hängen stark von der chemischen Form des sich dem Epithelium präsentierenden Cadmiums ab. So streitet man sich darum, ob intrinsisches Cadmium (z. B. in Lebensmitteln tierischer Herkunft an MT bzw. in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft an Phytochelatin gebundenes Cadmium) etwas schlechter/besser verfügbar ist, als extrinsisches CdCl_2 (Groten et al., 1992; Anderson et al., 2004). Ballaststoffe und Phytat können die Cadmiumaufnahme verringern, deswegen nehmen wir in Lebensmitteln vorkommendes Cadmium schlechter auf als das im Boden (Järup, 1998). Das pflanzliche Peptid Phytat bindet zweiwertige Metallionen. Die Phytatkomplexierung mit toxischen Schwermetallen wird als positiv, während Phy-

tatkomplexe mit essentiellen Spurenelementen als unerwünscht betrachtet werden. Durch Phytasen (Pankreasenzyme) können Metalle unterschiedlich gut aus Phytatkomplexen herausgelöst werden ($\text{Cu} > \text{Cd} > \text{Mn} > \text{Zn} > \text{Pb}$). Auch über Vitamin C als protektiven Wirkstoff im Chymus wird diskutiert. Weiterhin ist die Cadmiumverfügbarkeit von dem umliegenden pH-Wert, der Stabilität des Komplexes hinsichtlich der Hydrolyse, der Anwesenheit von Proteinen und freien Aminosäuren (z. B. Cystein, Histidin, in MT vorkommende), die das Metallion binden können, abhängig (Mills, 1985). Es wird angenommen, dass eine ausreichende Zufuhr essentieller Metalle (Zn, Se, Cu, Fe ...) eine protektive Wirkung hinsichtlich der Cadmiumaufnahme darstellen (York & Squibb, 1996). Auch Vitamine (A, C, D, E) scheinen die Cadmiumretention aus der Nahrung und in die Zielorgane und damit seine toxische Wirkung zu verringern (Shury, 1994; Hudecovà & Ginter, 1992; Järup, 1998). Ihr Wirkmechanismus aber ist unklar.

1.2.2.1 Transport vom Lumen in den Enterozyten

Obwohl noch nicht ganz gewiss ist, wie Cadmium aufgenommen wird, gibt es viele Versuchsansätze der Erklärung (Abb. 1). Foulkes et al. (1985, 1988, 2000) gehen von einem 2-Schritte-Prozess aus, dessen erster aus einer unspezifischen Bindung des Cadmiums an die luminale Plasmamembran – zugänglich für Chelatoren – und dessen zweiter aus einer langsameren Bewegung in ein temperatursensitives Kompartiment besteht und den aktuellen Transport über die luminale Plasmamembran in den Enterozyten bewirkt. Ein jejunales Segment in situ perfundierend, erkannte man zwei Transportphasen: die erste als elektrostatische Bindung von Cadmium an den Bürstensaum und folgender Internalisierung, die zweite als Passage über die Basolateralmembran in die seröse Flüssigkeit. Mit wachsender Gewissheit nennt man den DMT1 – Divalent Metal Transporter – in einer Schlüsselrolle des Cadmiumtransports in den Enterozyten.

DMT1 ist ein protonengekoppeltes, membranpotential-sensitives Transportprotein, fähig eine große Anzahl divalenter Cadmiumionen zu transportieren. In Enterozyten wurde gezeigt, dass DMT1 (auch als DCT1 oder Nramp2 bekannt) in der luminalen Plasmamembran präsent ist, wo man davon ausgeht, dass es den Hauptpfad für die Absorption von Nahrungs-Non-Häm-Eisen darstellt (Ferguson et al., 2001; Tandy et al., 2000). Das Expressionslevel dieses Trans-

porters nimmt entlang der Länge des Gastrointestinaltraktes ab. Die höchsten Level sind im proximalen Duodenum, die niedrigsten im distalen Colon exprimiert.

Daneben wird DMT1 auch in Hepatozyten, in verschiedenen Tubulusepithelzellen der Niere, in Zellen von Lunge, Herz, Gehirn und Hoden exprimiert (Gunshin, 1997). Besonders wichtig zu bemerken ist, dass DMT1 die ungewöhnliche Eigenschaft besitzt, eine große Anzahl von Metallionen zu transportieren (Fe, Zn, Cu, Cd, Mn, Co, Ni, Pb).

An DMT1-exprimierenden Caco-2-Zellen (immortalisierte ColonCarcinom-Enterozyten) hat man kürzlich den kompetitiven Transport von Eisen bewiesen. Wahrscheinlich unterstützt durch die ionische Mimikry (Tallkvist et al., 2001, Jumarie et al., 2001). Sie zeigten, dass genetische Induktion zugrunde liegt (s. o. Eisenaufnahme). Mit Cadmium manipulierte Zellen exprimierten verstärkt DMT1 (Zoller et al., 1999). Ein weiterer Influx des Cadmiums in Enterozyten könnte der ZTL1 darstellen, der zinkreguliert exprimiert, eine kompetitive Konkurrenz zwischen Zink und Cadmium auslöst (Elisma & Jumarie, 2001; Cragg et al., 2001). Ein ähnlicher Zn-Transporter befindet sich auf der basolateralen Membran der Enterozyten: ZNT1 (Palmiter & Findley, 1995).

Weitere Daten vom Experiment am Schweinedarm zeigen, dass Zink kinetisch an einer bestimmten Stelle der Plasmamembran bindet, welche durch Cadmium, nicht aber durch Calcium, inhibiert werden kann (Tacnet et al., 1990, 1991). Zink und Cadmium scheinen hier ähnliche Affinitäten zu besitzen.

Es wurde auch bewiesen, dass Cd-MT das Epithelium intakt passiert und über Kapillaren der Lamina propria der Portalzirkulation zugeführt wird (Sugawara & Sugawara, 1991). Um dies zu erklären, müsste Cd-MT entweder durch Lecks von junctionalen Komplexen zwischen Nachbarenterozyten wandern und/oder durch einen endozytotischen Mechanismus luminal aufgenommen werden, um in das Basolateralkompartiment mittels Exozytose bzw. durch Cadmium induzierten Tod des Enterozyten entlassen zu werden. Wobei die Endozytose gut möglich, Exozytose hingegen sehr unwahrscheinlich scheint, da MT keine Führungssequenz besitzt, die Exozytosen aus Zellen unterstützt. Viel mehr werden endozytote Proteine im Allgemeinen nicht wieder ausgeschleust, sondern intrazellulär via hydrolytischer Enzyme in Lysosomen degradiert. Folglich wird Cd-MT dann von gealterten bzw. intoxikierten Enterozyten freigesetzt. Das so entlassene Cd-MT dient wahrscheinlich als molekularer Shuttle, der Cadmium direkt zur Niere befördert (Kimura et al., 1998).

Cadmium kann auch junctionale Komplexe zwischen Epithelzellen zerreißen, indem das calciumabhängige E-Cadherin/ β -catenin-System, das Teil der Zonula adherens dieser junctionalen Komplexe ist, verändert (Prozialeck, 2000). Ebenso wie Cd-MT könnte auch Cadmium, gebunden an kleine Polypeptide größerer Proteine, endozytiert werden. Trotz der Proteinverdauung in Polypeptide, Oligopeptide und Aminosäuren durch Pankreasenzyme und luminalen Membranpeptidasen, könnte ein Anteil des mit Protein ingestierten Cadmium als Cd-Polypeptid-Komplex absorbiert werden. Der Überfluss an Aminosäure- und kleinen Peptidtransportern in den Enterozyten des Dünndarms (Ganapathy et al., 2001) könnte dafür Sorge tragen, dass ein Teil der luminalen Cadmiumaufnahme als S-Konjugate von Cystein oder cysteinenthaltenden Oligopeptiden transportiert wird. Quellen für S-Konjugate mit Cadmium sind entweder Cysteine aus Mahlzeiten oder hepatisch sezerniertes GSH, sowie die 20 Cysteingruppen des Metallothionein (MT), zwischen denen bis zu sieben Metallionen gebunden werden können. In proximalen Tubuluszellen der Niere existieren spezielle Aminosäuretransporter, die eine Aufnahme von Quecksilberkonjugaten mit Cystein fördern (Cannon et al., 2000, 2001; Zalups, 2000b). Es ist wahrscheinlich, dass Cys-S-Konjugate von Cadmium durch das gleiche oder ein ähnliches Transportsystem in Enterozyten befördert werden. Noch besteht ein Mangel an Beweisen, ob der Einwärtstransport von Cadmium in Enterozyten durch Ionenkanäle, besonders Calciumkanäle, entlang des Dün- und Dickdarms stattfindet. Es existieren In-vivo-Daten, die indizieren, dass mit dem intestinalen Calciummetabolismus assoziierte Faktoren die Cadmiumabsorption von Enterozyten stark beeinflussen können. So zeigten Felley-Boskov und Diezi 1992, dass eine chronische calciumrestriktive Diät die intestinale Aufnahme von oral administriertem Cadmium stark erhöht und eine signifikant größere Akkumulation von Cadmium und MT in Zielorganen wie Niere und Leber verursacht hat. Diese Daten verleiten zu postulieren, dass eine defizitäre Calciumzufuhr ins intestinale Lumen mit erhöhter Cadmiumaufnahme in Enterozyten via luminaler Calciumtransporter (wie Calciumkanälen oder Calcium-Carrier-Proteinen) einhergeht. Es scheint auch möglich, dass das calciumbindende Protein Calbindin D, dass in Antwort auf 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ in Enterozyten exprimiert wird, eine Cadmiumabsorption erleichtert, indem es Cadmium zur Basolateralmembran des Enterozyten befördert.

1.2.2.2 Retention von Cadmium in Enterozyten

Die Retention von Cadmium durch Enterozyten würde die Menge von Cadmium, das in die systemische Zirkulation tritt, verringern und so die den Zielorganen zugeführte Cadmiumladung erniedrigen (Min et al., 1991). Diese Hypothese unterstützend, liegen Daten vor, die eine MT-Synthese in Mucosazellen des Dünndarms nach Induktion durch enterale Cadmiumexposition belegen (Cherian et al., 1978; Ouellette et al., 1982).

Näherungsweise 60 % des in Mucosazellen des Dünndarms präsenten Cadmiums ist an MT gebunden (Lehmann & Klaassen, 1986) und ein großer Anteil des nach oraler Exposition retinierten Cadmiums wird in den Dünndarmzellen zurückgehalten (Phillpotts, 1984).

Es existieren wahrscheinlich zwei Fraktionen des intestinalen Cadmiums: ein Cadmiumpool, der mit der Total-Körperlast korreliert und wahrscheinlich stabil in Intestinalzellen gebunden ist und ein zweiter Cadmiumpool, welcher der aktuellen Aufnahme mit der Nahrung entspricht und entweder weiter ins Blut absorbiert oder aus Enterozyten wieder exkretiert und mit dem Faeces ausgeschieden wird. Der Letztere variiert, der Anzahl der cadmiumtransportierfähigen Membranproteine entsprechend, mit der größten Menge im Duodenum und longitudinaler Abnahme zum Ileum (Orlowski, 2003).

Trotz dieser Erkenntnisse ist die präzise Rolle, die MT (sowie andere intrazelluläre Liganden) bei der Retention, intrazellulären Distribution und der Verteilung von Cadmium spielt, bis jetzt nur spärlich definiert. Teilweise wurde die Meinung vertreten, dass MT bei der Cadmiumbindung im Darm nur eine begrenzte Funktion besitzt (Piotrowski, 1987; Squibb, 1976).

1.2.2.3 Basolateraler Transport von Cadmium aus Enterozyten

Nur wenig ist bekannt über die Mechanismen, mit welchen Cadmium über die Basolateralmembran aus Enterozyten in Kapillaren der Lamina propria transportiert wird. Basierend auf den letzten Erkenntnissen gibt es einen Transporter, der möglicherweise am Cadmiumexport aus Enterozyten heraus involviert sein könnte. Er wurde als MTP1 (metal transport protein) identifiziert und stellt dem eisentransportierenden DMT1 ein Homologon dar; in der Maus entdeckt (Abbound & Haile, 2000). Immunhistochemische Lokalisationsexperimente haben mit polyklonalen Antikörpern eine MTP1-Präsenz in Basolateralmembran und Zytoplasma von Enterozyten

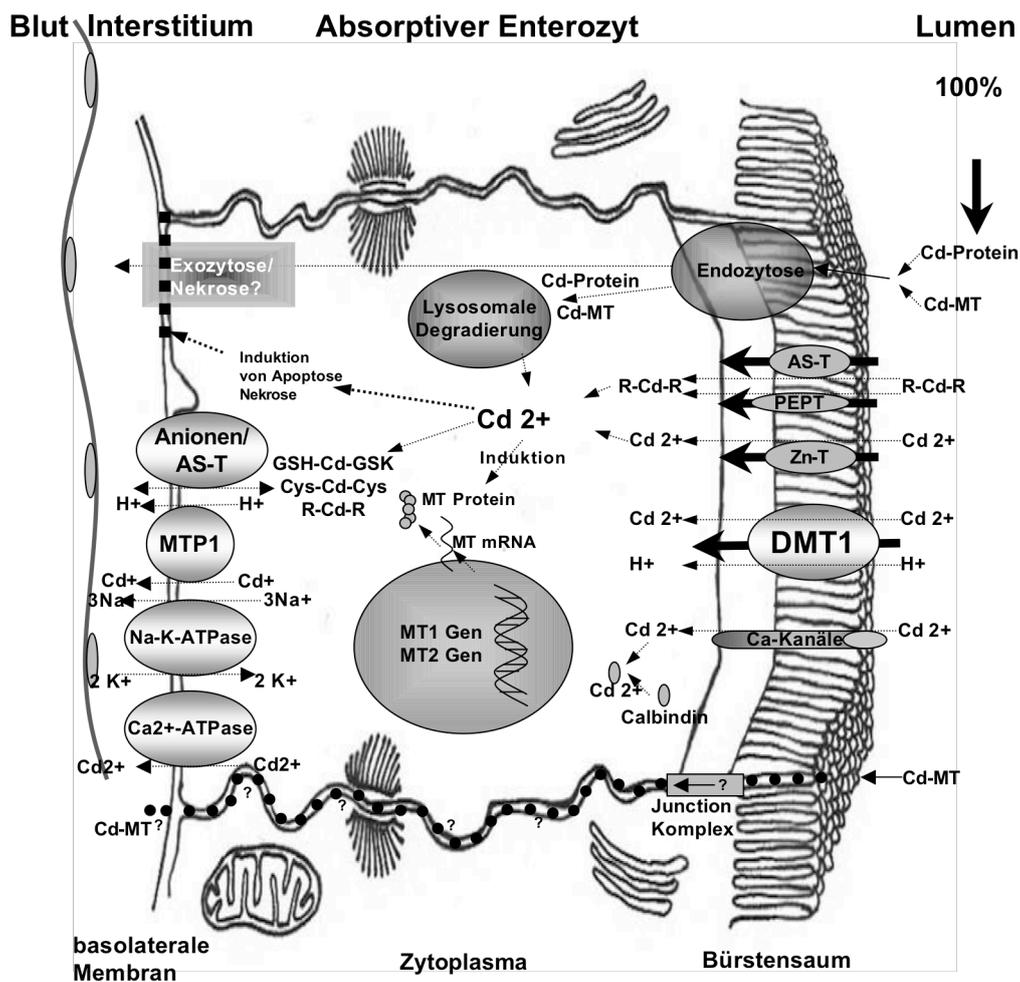


Abbildung 1: Cadmiumtransport im Enterozyten

entdeckt. Weiterhin scheint auch seine Expression vom Eisenstatus reguliert. Auf diesen Erkenntnissen basierend und dem Beweis, der demonstriert, dass DMT1 befähigt ist, Cadmium zu transportieren, scheint es logisch zu postulieren, dass auch MTP1 einen potenziellen Cadmiumtransporter darstellt. Man muss aber betonen, dass eine weitere Reihe von Faktoren einfließt, die eine Bindung von Cadmium an intrazelluläre Liganden betreffen und eine wichtige Rolle im Verhalten von Cadmiumionen zum Export aus der Zelle spielen. Sicherlich bedarf es auf diesem Gebiet noch weiterer Studien in Zukunft.

1.2.3 Distribution und Biotransformation

Zu seinen Zielorganen gelangt das ins Blut eingetretene Cadmium über den Portalkreislauf zur Leber bzw. über den oben beschriebenen Shift direkt zur Niere (Abb. 2).

Die Cadmiumkonzentration im Vollblut spiegelt die aktuelle Belastungssituation wider. Während erhöhter Belastung steigt sie im Blut kontinuierlich an und erreicht ein Plateau, dessen absolute Höhe mit der Intensität der Belastung korreliert. Eine Verminderung der Belastung führt zum graduellen Absinken der Blutcadmiumkonzentration. Sie fällt aber nicht wieder auf Ausgangsniveau zurück, da sie zugleich von der vorhandenen Cadmiumkörperlast beeinflusst bleibt. Bei einer niedrigen Hintergrundbelastung stellt die Blutcadmiumkonzentration eher einen schlechten Indikator der akuten Cadmiumexposition dar, vielmehr spiegelt sie eine mittelfristige Belastung wider (Berglund et al., 1994). Einen guten Indikator für die Gesamtcadmiumkörperlast hingegen stellt der Quotient aus Cd-Urin-Konzentration und Cd-Blut-Konzentration: $[Cd-U]/[Cd-B]$ dar (Järup, 1998).

Die HWZ des Cadmiums im Blut beträgt 50 bis 100 Tage (Kommission, 1998c).

Ein Normalbereich wurde für 0 bis 6 $\mu\text{g Cd/l}$ Blut festgelegt (DFG, 1990). Nur ein sehr geringer Anteil des im Blut vorhandenen Cadmiums liegt als freie Metallionen vor. Der Großteil ist an Erythrozyten, ein kleinerer Teil im Serum an Proteine (Albumin, Lipoproteine, MT) gebunden (Schönberger, 2003). Die freien Ionen vermögen im Gegensatz zu den Gebundenen leichter in Gewebe und Organe zu diffundieren. Durch Dissoziation der gebundenen Fraktion wird die Konzentration an freien Ionen im Blut konstant gehalten (Ewers & Schlipkötter, 1991).

Aus dem Blut werden Schwermetalle entweder direkt an Weichgewebe wie Leber, Niere und Gehirn abgeben oder gelangen später zu ihren Zielorganen. Wie auch für den Großteil anderer Stoffe spielt die Leber in der Biotransformation des Cadmiums eine große Rolle, indem sie zum einen die Proteinbindung an MT gewährleistet und deswegen eine erste Speicherung hier erfolgt, die biliäre Ausscheidung von GSH-gekoppeltem Cadmium vornimmt und eine Einspeisung in den Körperblutkreislauf vollzieht. Als Zielorgan für Cadmium kann man die Nieren betrachten – hier werden 50 % der Gesamtcadmiumkörperlast gespeichert ($51,1 \pm 29,5 \mu\text{g/g WW}$), 20-mal soviel wie in der Leber ($2,7 \pm 2,0 \mu\text{g/g WW}$) (Orlowski, 2003). Aufgrund des First-Pass-Effektes der Leber spiegeln die Leberwerte eine kurzfristige, die Nierenwerte eine langfristige Belastung wider (Moberg Wing, 1998). Nach glomerulärer Filtration und

tubulärer Reabsorption reichert sich das Cadmium in Form von Cd-MT in der Nierenrinde an (Schäfer et al., 1997). Weil die HWZ von Cadmium in Leber und Niere >10 Jahre beträgt, kann man einen altersabhängigen Konzentrationsanstieg der Körperlast beobachten. Generell liegt der Großteil des sich im Körper befindenden Cadmiums als MT-Komplex vor. Zwar bindet MT auch andere Schwermetalle wie Kupfer, Blei, Quecksilber, Zink, Kobalt, Gold – Cadmium besitzt aber die größte Affinität zu diesem Protein und stellt seinen Hauptinduktor dar (Kodja, 1997; Schäfer et al., 1997; Ewers & Schlipkötter, 1991). Im MT-Komplex ist Cadmium inert und damit nicht toxisch. Mit steigender Menge wird es jedoch auch an andere Liganden als das MT gebunden (Summer et al., 1986). Das MT ist ein aus 61 Aminosäuren bestehendes Protein. Bei 20 dieser Aminosäuren handelt es sich um Cystein (das SH in der Seitenkette trägt), die in einer beeindruckenden Sequenzhomologie angeordnet sind. Jedes MT ist mittels dieser Cysteine in der Lage sieben Cadmiumionen, welche ja eine starke Thiolaffinität besitzen, zu binden (Johanning, 1999).

Es gibt 14 humane MT-Gene, die aber noch nicht vollständig erforscht sind. Als Biomarker für eine Schwermetallexposition dienen MT-1 und MT-2. Weitere Charakteristika und Funktionen sind in den Tabellen 3 und 4 aufgeführt (modifiziert nach Selinus et al., 2004):

Tabelle 3: Charakteristika von Metallothionein

-
1. Molekulargewicht 6000 bis 7000 D, 61 Aminosäuren (AS)
 2. 20 Cysteine (30 %), N-acetylmethionin, C-alanin, keine Aromaten, kein Histidin
 3. Metallbindung (Cadmium, Zink, Kupfer, Quecksilber) 5 bis 10 % WW
 4. Absorption 250 nm (Cadmium), 225 nm (Zink), 275 nm (Kupfer), 300 nm (Quecksilber)
 5. Synthese induziert durch Cadmium, Zink, Kupfer und Quecksilber
 6. Keine Disulfidbrücken
 7. Hitzestabilität
 8. Lokalisation in Zytoplasma und Kern
 9. Eine Aminosäuresequenz
-

Tabelle 4: Funktionen von Metallothionein

-
1. Metabolismus von essenziellen Metallen
 2. Detoxifikation von Metallen
 3. Protektion vor Metalltoxizität
 4. Speicherung von Metallen
 5. Protektion vor oxidativem Stress
 6. Zelluläre Proliferation und Differenzierung
-

Neben Niere und Leber, den Hauptablagerungsorganen des Cadmiums, findet man geringere Mengen auch in Gastrointestinaltrakt und Lunge gefolgt von Pankreas, Milz, Gehirn, Plazenta, Schilddrüse, Speichel- und Milchdrüse (Kodja, 1997). Blut-Hirn- sowie Plazentaschranke sind grundsätzlich nur für lipophile Stoffe durchlässig, jedoch können auch hier Cadmiumionen diffundieren. So sind etwa 50 % des maternalen Cadmiums im Neugeborenen nachzuweisen. Da die BHS bei Kindern noch nicht so gut ausgeprägt ist und teilweise auch lipophobe Stoffe durchzutreten vermögen, besteht für sie wieder ein erhöhtes Risiko (Kommission, 1996c). Personen, die nie geraucht haben, besitzen im Alter von 50 bis 60 Jahren eine Gesamtcadmiumkörperlast von 10 bis 15 mg Cadmium, langjährige Raucher etwa 30 mg (Stöppler, 1991; Kommission, 1998c).

1.2.4 Exkretion

Enteral absorbiertes Cadmium wird nur sehr langsam durch urinäre und fäkale exkretorische Mechanismen eliminiert. Die geschätzte HWZ im Tierexperiment wird von einigen Monaten bis zu mehreren Jahren angegeben (Kjellstorm & Nordberg, 1985). Urinäre und fäkale Exkretion sind ungefähr gleich groß (Kjellstorm & Nordberg, 1978), wobei die fäkale Exkretion nach parenteraler Exposition mit anorganischen Salzen wie CdCl_2 , die urinäre nach parenteraler Exposition mit Cd-MT prädominiert. Die Cadmiumexkretion (sowie die Proteinfraction) im Urin erhöht sich, wenn die cadmiuminduzierte, renale Dysfunktion eintritt, um wieder zu sinken, wenn diese ihre volle Ausprägung erreicht hat (Friberg, 1984). Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Erhöhung renalen Cadmiums ist das zusätzlich ausgeschwemmte untergegangener proximaler Tubuluszellen (Zalups et al., 1992). Nach oraler bzw. gastrointestinaler

Gabe von Cadmium ist es offensichtlich, dass die große Fraktion des nicht absorbierten (>90 % bei den meisten Säugetieren) durch das Lumen von Dün- und Dickdarm passiert und mit den Fäzes ausgeschieden wird. Aus diesem Grund schlugen Nordberg & Nordberg (1988) vor, die fäkale Exkretion als Indikator für orale Exposition zu betrachten. Interessanterweise ist die fäkale Exkretion aber auch Haupttroute der Elimination für parenteral administriertes CdCl₂ (Zalups, 1997, 2000a). Circa 20 % einer intravenös applizierten CdCl₂-Dosis wurden im Tierexperiment bei Ratten in den 3 bis 4 Folgetagen fäkal eliminiert (Zalups, 1997). Dieses Phänomen kann aber nicht auf einer intestinalen Sekretion von Cadmium in die Fäzes beruhen (Cikrt & Tichy, 1974). Vielmehr glauben die meisten Forscher, dass die Hauptquelle des im Fäzes auftauchenden Cadmium ihren Ursprung in einer hepatozellulären Sekretion von Cadmium ins biliäre System darstellt. Dieser Mechanismus funktioniert wahrscheinlich über die hepatische Sekretion einiger Thiolkonjugate von Cadmium. In den Körper aufgenommenes Cadmium wird überwiegend urinär ausgeschieden. Abgabe über Speichel, Atmung, Verlust von Haaren, Nägeln, Haut und Zähnen ist von sehr geringer Bedeutung. Da aber die glomeruläre Filtration der Niere für Metalle, die an niedermolekulargewichtige Proteine (z. B. Cd-MT) gebunden sind, ebenso effizient ist wie die nachfolgende passive Reabsorption im proximalen Tubulus, sind die renal ausgeschiedenen Mengen ebenfalls gering. Dies erklärt, weshalb Cadmium eine so hohe HWZ besitzt (Kodja, 1997; Schäfer et al., 1997; Ewers & Schlipkötter, 1991). Cadmium wird in einer Menge von etwa 2,5 µg/Tag im Urin ausgeschieden und beträgt somit unter normalen Bedingungen nur ca. 0,01% der totalen Körperlast (Reevers & Vanderpool, 1997). Erst bei extrem hoher Cadmiumexposition steigt auch die Cadmiumkonzentration im Urin an. Die Begründung dafür liegt im MT-Defizit bei plötzlichem Schwermetallanstieg (Lauwerys et al., 1980). Außerdem erhöht sich die Cadmiumexkretion auch bei Nierendysfunktionen.

1.3.2 Chronische Effekte

Intensive Exposition für eher kürzere Zeit beeinträchtigt die Lungen, weniger intensive Langzeitexposition die Nieren. Personen, die Langzeitinhalation von Cadmiumstaub exponiert waren, entwickeln ein Symptomkomplex von Lungenemphysem und renaler Dysfunktion.

Langzeitexposition von großen Cadmiummengen wurde bisher nur in Japan beobachtet. Sie hatte Nierendysfunktion und Knochenschmerzen, bekannt als Itai-Itai-Krankheit, zur Folge (Friberg, 1986).

1.3.2.1 Nieren

Nachdem das Cd-MT als niedrigmolekulargewichtiges Protein glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus erneut reabsorbiert wurde, lagert es sich in den Tubuluszellen des Nierenkortex an. Hier wird es nach lysosomaler Degradation des MT in Aminosäuren frei und kann als Zellstressinduktor zu deren Untergang führen (Galan, 2001). Beim glomerulären Schaden werden verstärkt hochmolekulargewichtige Proteine ausgeschieden, beim Tubulären mehr Niedrigmolekulargewichtige. Beide Schäden können einzeln und simultan auftreten. β 2-Mikroglobulin und das stabilere RBP-Retinol Binding Protein-können als Indikatoren für den Tubulärschaden analysiert werden (Herber, 1984). Nierenschäden verursachen immer eine verstärkte Cd-Exkretion (Friberg, 1986). In Fällen fortgeschrittener Nephropathie kann sich die Reabsorption von Aminosäuren, Phosphor und Glucose im Nierentubulus verringern, was zu einer erhöhten Ausscheidung dieser Stoffe führt. Auch nach Aussetzen der Cadmiumexposition bleibt diese gestörte Reabsorption weiter bestehen. Es ist nicht bekannt, ob die ersten schwachen Anzeichen einer solchen Dysfunktion reversibel sind. Wahrscheinlich greift sie aber in den Phosphat-Calcium-Metabolismus ein und führt so zu einer Elimination von Knochenmineralien (Friberg, 1986).

1.3.2.2 Knochen

Der genaue Mechanismus wie Cadmium in den Knochenmetabolismus eingreift ist noch nicht erhellt. Seine ionische Ähnlichkeit gibt Anlass zur Annahme, dass es für Calcium in der anorganischen Matrix substituiert wird. Die durch chronische Cadmiumvergiftung verursachte und mit stärksten Schmerzen einhergehende Osteomalazie und Osteoporosis verbunden mit einer renalen tubulären Dysfunktion sind als Itai-Itai-Krankheit bekannt und traten erstmals in den

50er-Jahren in der Toyamaregion von Japan auf (Tsuchiya, 1978). Trinkwasser und Reis wiesen höchste Cadmiumkonzentrationen auf, die zu einer täglichen Aufnahme der Einwohner von über 300 µg führten. Die Verschmutzung entsprang einer benachbarten Zn-Cd-Mine, die ihre Abwässer auf umliegende Reisfelder leitete. Da besonders postmenopausale Frauen, die unter Malnutrition litten, betroffen waren, schlossen japanische Forscher, dass ein Protein-, Vitamin D- und Calciumdefizit die Symptome verstärken. Bei der Cadmibel-Studie in Belgien hat man Urin-Cd, Urin-Ca und die alkalische Phosphatase im Serum in zueinander in Beziehung gesetzt und konnte nicht ausschließen, dass Cadmium den Calciummetabolismus beeinflusst (Staessen, 1991). Ebenfalls Staessen (1999) und Hunder (2001) berichten in Untersuchungen von einem Calciumaustausch in der Knochenmatrix durch Cadmium. In neueren Studien wurde Cadmiumexposition als Risikofaktor für Osteoporosis (Järup L., 1998, 2004; Kazantzis G, 2004), besonders während Schwangerschaft und Stillzeit (Ohta et al., 2002) erkannt.

1.3.2.3 Blut und Zirkulation

Im Blut beeinflusst das Cadmium die Fließeigenschaften und senkt die Konzentration freien Eisens (Meijer et al., 1996). Des Weiteren wurde ein reversibler Hb-Abfall bei Cadmium-exponierten beobachtet. Das könnte mit der oben beschriebenen Eisenabsorption zusammenhängen, welche die Eisenspeicher im Rückenmark schmelzen lässt.

1.3.3 Kanzerogenese und Mutagenese

Die Daten, welche zur möglichen cadmiuminduzierten Krebsentstehung vorliegen, sind verwirrend. Obwohl durch Injektion hoher Cadmiumdosen im Tierexperiment die Krebsentstehung zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte und Cadmium inzwischen als Kanzerogen deklariert wurde (IARC), ist man sich über den genetischen Mechanismus noch nicht ganz im Klaren. Wahrscheinlich trägt die ionische Ähnlichkeit zu Zink dazu bei. Zinkfingerproteine, die zur Aktivierung und Regulation genetischer Transkription dienen, sind in der Lage, bestimmte DNA-Sequenzen zu erkennen, an sie anzusetzen und das Ablesen bestimmter Regionen zu promoten. Eine Substitution von Zink durch Cadmium könnte hier erheblichen Schaden anrichten und wird als Möglichkeit zur Krebsentstehung diskutiert (Sunderman, 1989). Außerdem wirken Cadmiumionen als Spindelhemmer (Friberg, 1986) und verändern

die Stabilität in der Onkogen-Expression. Eine Studie an arbeitsmedizinisch exponierten jungen Männern in Kroatien wies Auswirkungen von Cadmium auf Samenqualität und endokrines Reproduktionssystem nach (Jurasovic et al., 2004). Godschalk et al. stellten 2005 aufgrund von Untersuchungen die Hypothese auf, dass Cadmium durch Anheftung an die DNA deren Reparationsmechanismen während der fetalen Entwicklung hemmt und mutagen wirkt, was biologisch relevante genotoxische Effekte auf Neugeborene hat.

1.4 Ziel der Arbeit

Obwohl die von Cadmium ausgehende Gesundheitsgefährdung lange bekannt ist und biochemische und physiologische Interaktionen im Körper in den letzten Jahren vielfach erforscht wurden, ist das Bewusstsein für diesen Schadstoff noch immer gering. Seine Aufnahme erfolgt für den Großteil der Bevölkerung über den Gastrointestinaltrakt mit der täglichen Nahrung. Zum einen sollten Lebensmitteln auf besonders hohe Konzentrationen untersucht und eliminiert werden. Außerdem müssen die Mechanismen seiner Aufnahme und Konkurrenz mit anderen Nährstoffen weiter erhellt werden, um einer Schädigung durch Expositionsvermeidung vorzubeugen. Diese Untersuchungen sind aus ethischen Gründen weder im Tierversuch, noch am Menschen durchzuführen. Der isolierte, hämoperfundierte Jejunumabschnitt des Schweins ist ein Modell, das unter Verzicht von Tierversuchen Absorptionsprüfungen ermöglicht, ohne dabei an Validität einbüßen zu müssen. Unser Ziel ist es, dieses Modell weiter zu etablieren, es an Resorptionsprüfungen anderer Schadstoffe zu adaptieren und das ethische und ökologische Bewusstsein zu erweitern.