

Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung - Cadmium

Torsten Arndt

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17, D - 55218 Ingelheim

1. Einleitung

Das vorliegende Kurzporträt zu Cadmium als humanpathologisches Gift soll derzeit allgemein akzeptierte umweltmedizinisch-toxikologische Aspekte der Cadmium-Belastung zusammenfassen. Eine wesentliche Grundlage dieser Monographie bildet die von der Kommission „Humanes Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes publizierte „Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring (HBM)-Werte“ [1]. Daneben wurden neuere Übersichtsarbeiten und Originalien zu toxikologischen Aspekten des Cadmiums ausgewertet.

Cadmium (chemisches Symbol Cd) ist ein silberweißes, weiches Schwermetall. Im Periodensystem der Elemente steht Cadmium mit der Ordnungszahl 48 gemeinsam mit Quecksilber (siehe [2]) und Zink in der Zinkgruppe (II. Nebengruppe). Cadmium hat 8 natürliche Isotope, von denen ^{111}Cd (24,13%), ^{112}Cd (24,13%) und ^{114}Cd (28,72%) die quantitativ wichtigsten sind [3]. Die relative Atommasse (die nach der Isotopenhäufigkeit gewichtete, mittlere Atommasse) ist 112,411. In seinen Verbindungen tritt Cadmium praktisch nur als Cd^{2+} -Kation auf¹. Die wenigen Verbindungen mit einwertigem Cadmium (Cd_2^{2+}) haben eine große Neigung zur Disproportionierung² [3]. „Der Name Cadmium rührt her von dem griechischen kadmeia, das für Mineralien gebraucht wurde, die wie der (cadmiumhaltige) Galmei³ (gleicher Wortstamm) beim Verarbeiten mit Kupfererzen Messing⁴ ergaben“ [3].

2. Cadmium in der Umwelt

2.1. Natürliche Cadmiumquellen

Cadmium kommt zu ca. 2×10^{-5} Masseprozent in der Erdkruste vor. Es ist damit ein seltenes Metall. Seine wichtigsten Erscheinungsformen sind Cadmiumblende (syn. CdS, Greenockit) und Cadmiumcarbonat (syn. CdCO_3 , Otavit), die fast immer Begleitstoffe der Zinkblende (ZnS) und des Galmei (ZnCO_3) sind. Abbauwürdige Cadmiumvorkommen sind nicht bekannt, stattdessen wird Cadmium hauptsächlich als Nebenprodukt in der Zinkverhüttung gewonnen [3].

¹ Nach Wikipedia wurde gediegenes, d. h. metallisches, Cadmium im Wiljui-Becken in Jakutien (Russland) und im Bundesstaat Nevada (USA) gefunden. (www.wikipedia.org/wiki/Cadmium, zuletzt eingesehen 15.06.2012).

² Begriffserläuterung in [2].

³ Sammelbegriff für schwefelfreie Zinkerze. Oft ein Gemenge aus Zinkcarbonat (Smithonit, ZnCO_3) und Kieselsinkerz (Hemimorphit, $\text{Zn}_4[(\text{OH})_2\text{Si}_2\text{O}_7] \cdot \text{H}_2\text{O}$) oder Willemit (Zn_2SiO_4). Galmei war zur Römerzeit römisches Messing) und später auch zur Zeit der Kupfermeister unabdingbarer und einzig möglicher Grundstoff zur Herstellung von Messing. Bei dem damals üblichen Verfahren der Messingherstellung (Zementation) war der Einsatz von metallischem Zink nicht erforderlich, sondern Galmei konnte direkt als Zuschlagsstoff (zusammen mit Stück-Kupfer) eingesetzt werden. (aus www.mineralienatlas.de, zuletzt eingesehen 15.06.2012).

⁴ Messing sind Legierungen von Kupfer und Zink und ggf. weiteren Metallen. Bronzen sind dagegen Legierungen aus Kupfer und weniger als 40% Zinn bzw. anderen Metallen außer Zink [3].

Als natürlicher Bestandteil der Erdkruste kommt Cadmium in Böden in Konzentrationen von 0,1 – 1,6 mg/kg Trockenmasse, in der Umgebung von Blei-, Zink- und Kupferhütten bis 10 mg/kg, vor [1].

2.2. Anthropogene Cadmiumquellen

Anthropogene Cadmium-Quellen ergeben sich insbesondere aus der Verhüttung sulfidischer Erze, wie ZnS. Die Verbrennung fossiler Brennstoffe und von Müll kann zu einer erhöhten Cadmiumemission beitragen.

2.3. Cadmium in unserer Lebensumwelt

Cadmium(verbindungen) finden Anwendung als Rostschutzmittel, Legierungskomponenten, Stabilisatoren von Kunststoffen und als Pigmente. Durch die seit 1993 stark eingeschränkte Herstellung und Verwendung für diese Anwendungen und trotz eines verstärkten Einsatzes in Nickel/Cadmium-Batterien sind die Cadmium-Immissionen im atmosphärischen Schwebstaub und im Staubbiederschlag in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Sie betragen in Stadt- und Ballungsgebieten heute 0,2 – 1 ng/m³ bzw. 0,3 – 1,5 µg/m²xTag, in ländlichen Gebieten oft weniger, in Nähe industrieller Emittenten bis zum Zehnfachen [1].

Eine wichtige Cadmium-Eintragsquelle in landwirtschaftliche Böden und damit in pflanzliche und tierische Nahrungsmittel sind Industrieemissionen und cadmiumbelastete Düngemittel (Klärschlamm, Phosphatdünger in Abhängigkeit von den Ausgangsstoffen) und die Einlagerung von cadmiumhaltigen Sedimenten aus Überschwemmungsgebieten [1].

Einige Pflanzen, z. B. Weizen, Spinat, Sellerie, Salat, Leinsamen und bestimmte Wildpilze, auch Kartoffeln [4], nehmen, besonders bei niedrigem Boden-pH, Cadmium sehr effizient über ihre Wurzeln auf [1].

Pflanzenkulturen von cadmiumreichen Böden, deren Produkte und mit solchen Kulturen gefütterte Tiere, besonders deren Nieren und Leber [4], können deshalb stark erhöhte Cadmiumkonzentrationen aufweisen. In der Nähe von Cadmiumemittenten können diese ein Vielfaches der üblichen Gehalte erreichen und bis zur Nichteignung für die menschliche Ernährung führen [4] (Tab. 2).

Die üblichen Dekontaminierungsmaßnahmen wie Putzen und Waschen sind nicht wirksam, da Cadmium in der Pflanze aufgenommen und nicht wie z. B. Bleiverbindungen⁵ im Wesentlichen als Staub und Erde auf die Pflanzen(teile) aufgelagert ist. Getreide (besonders Weizen und seine Produkte), Gemüse (s. o.) und aufgrund der großen Verzehrmenen auch Kartoffeln [4], sind die wesentlichen Quellen der Cadmiumaufnahme für die Allgemeinbevölkerung. Trinkwasser, Getränke, Luft und Stäube sind unter normalen Bedingungen nur von geringer Bedeutung [1]. Die Cadmium-Konzentrationen unbelasteter pflanzlicher Lebensmittel liegen zwischen 10 – 200 µg/kg Frischmasse [1]. Im Raum Freiberg wurden im Umkreis einer Zinkhütte, besonders ausgeprägt in der in der Hauptwindrichtung liegenden Gemeinde Hilbersdorf, in den 80er Jahren des 20. Jhrdts. Cadmiumgehalte in Getreide und Gemüse gemessen, die bis zu 100fach über den aus unbelasteten Gebieten ermittelten Werten lagen [4].

Eine wichtige Quelle für erhöhte Cadmiumaufnahmen ist das Rauchen [1].

⁵ Zu Blei siehe Meißner D. Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Blei. Toxichem Krimtech 2011;78:453-464.

3. Cadmium im menschlichen Organismus

Cadmium gehört zu den nicht essentiellen Ultraspurenelementen⁶ im menschlichen Organismus [5]. Zu Referenzbereichen und umweltmedizinischen Entscheidungsgrenzen s. Tabelle 1. Erhöhte Belastungen und Intoxikationen mit Cadmium sind eine Hauptursache für Nierenerkrankungen mit Polyurie und Proteinurie niedermolekularer Proteine [1,6].

3.1. Aufnahme, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung

Aufnahme: Hauptaufnahmequelle ist, wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, die Nahrung. Sie beträgt bei Erwachsenen 5 – 15 µg/Tag (0,1 – 0,2 µg/kg Körpermasse und Tag). Für Kinder, Schwangere, Jugendliche und Personen mit überwiegend pflanzlicher oder Meerestier-basierter Ernährung ist die mittlere Cadmiumaufnahme leicht erhöht auf bis 0,3 µg/kg Körpermasse und Tag, wobei Vegetarier die durchschnittlich höchsten Werte aufweisen [1].

Die über Trinkwasser aufgenommene Cadmium-Menge ist von geringer Bedeutung, wenn die Hausinstallationen fachgerecht ausgeführt werden und das Trinkwasser nicht mit Cadmium belastet ist. In diesen Fällen liegt die Cadmiumkonzentration unter den Bestimmungsgrenzen von 0,05 – 1,0 µg/L. Rohrsysteme mit cadmiumhaltigen Lötstellen zeigten Spitzenwerte von bis 55 µg/L [1].

Die inhalative Cadmiumresorption, d. h. der in der Lunge deponierte Anteil, hängt stark von der Staubpartikelgröße ab. Sie beträgt nach [1] für Grobstaub 5%, für ultrafeine Partikel 50 - 60%, Durchschnitt 25 - 50%. Nach [6] erreichen 40-60% des inhalierten Cadmiums den Blutkreislauf.

Verteilung und Speicherung: Die orale Resorptionsrate hängt stark von der Aufnahmeform ab und ist zudem geschlechts-, alters- und ernährungsstatus-abhängig. Im Magen-Darm-Trakt werden durchschnittlich 5-10% des aufgenommenen Cadmiums resorbiert, unter Zink-, Eisen-, Calcium- und Proteinmangel ggf. mehr, bei Zufuhr von zweiwertigen Kationen (Calcium) durch Konkurrenz um den Metallionen-Transporter weniger [1,7]. Cadmium und Eisen werden über denselben Transportmechanismus resorbiert [1], weshalb Eisenmangel zu einer erhöhten Cadmiumresorption führen kann [1,7].

Nach der Resorption wird Cadmium an Albumin gebunden und zur Leber (enthält 15% des Körpercadmiums) transportiert. Es induziert dort die Synthese von Metallothionein⁷, das Cd komplexiert und damit detoxifiziert. Mit dem im physiologischen Zelllebenszyklus oder durch toxische Schädigung eintretenden Zelluntergang tritt dieser Komplex in die systemische Zirkulation ein, gelangt zur Niere, wird glomerulär filtriert und in den proximalen Nierentubuli reabsorbiert und gespeichert [1]. Da Cadmium sehr langsam über den Urin ausgeschieden wird (s. u.), reichert sich Cadmium kontinuierlich in der Niere an. Diese enthält in der Folge ca. 50% der Cadmiumlast eines Menschen [1,5].

Ausscheidung: Nicht resorbiertes Cadmium wird über den Stuhl ausgeschieden, resorbiertes sehr langsam eliminiert, täglich nur etwa 0,007 – 0,009% der gesamten Körperlast [1]. Die

⁶ Spurenelemente mit biochemischer Funktion, bei denen Mangelerscheinungen üblicherweise nicht auftreten und deren Essentialität für den Menschen noch nicht eindeutig nachgewiesen wurde (Meissner D. Ultraspurenelemente. In: Gressner A, Arndt T (Hrsg.) Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl., Springer, Heidelberg, 2013).

⁷ Ein niedermolekulares Protein, das 7 Metallionen binden kann, intrazellulär in den meisten Geweben lokalisiert ist und seine wesentlichen Funktionen in der Speicherung von Zn²⁺ und in der Bindung und Eliminierung von toxischen Schwermetallen (Cd, Hg, Bi, Ag, Au) hat. Die MT-Synthese erfolgt in der Leber und wird durch die genannten Metalle und andere endogene Stoffe, wie Glukokortikoide, Glukagon oder Adrenalin induziert. (Meissner D. Metallothionein. In: s. Fußnote 6).

Eliminationshalbwertszeiten betragen im Blut 50-100 Tage [1], die im Gewebe der o. g. Organe 10 – 30 Jahre [1]. Die Halbwertszeit im Blut resultiert aus einer schnellen 3 – 4 Monate dauernden und einer langsamen, durch Freisetzung aus den Organen bedingten, etwa 10 Jahre währenden Phase [1]. Zur Ausscheidung von Cadmium über den Schweiß s. Abschnitt 6.

3.2. Toxizität

Cadmium ist hochtoxisch. Abhängig von Aufnahmeweg und –dauer kann Cadmium die Lunge, Leber, Niere und Knochen und weitere Organsysteme schädigen [1,5,6].

Chronische Belastung mit niedrig-konzentrierten Cadmium-Quellen löst vor allem nephrotoxische Wirkungen aus. Cadmium gilt aufgrund seiner sehr langsam, d. h. stark zeitverzögert eintretenden, auf akkumulierenden Effekten beruhenden, Nephrotoxie als eine Modellsubstanz der chronischen tubulären Nierenschädigung. Die Literatur zur Nephrotoxizität des Cadmiums ist deshalb sehr umfangreich. Die aus einer großen Zahl von in vitro Studien abgeleiteten Pathomechanismen sind nach [6] schlecht auf in vivo Situationen übertragbar und deshalb für reale Cadmium-Intoxikationen wenig aussagekräftig. Der exakte Pathomechanismus ist letztlich noch immer nicht aufgeklärt. Heute gilt als gesichert, dass Cadmium in der sehr frühen Phase die gegenseitige Adhäsion der proximalen Tubulusepithelzellen, die Signalkaskaden zwischen den Zellen und die Selbstverdaureaktionen (Autophagie) verändert, bevor es zur Zellnekrose und -apoptose⁸ kommt. Die Erkenntnis, dass schon die frühe Nierenschädigung durch Cadmium zu messbaren Phänomenen führt, ist bedeutend für eine labordiagnostisch/toxikologische Früherkennung einer Cadmiumschädigung [6]. Chronisch erhöhte Cadmiumaufnahmen gelten heute als eine wichtige Ursache der (tubulären) Nephropathie [1,7], die sich u. a. durch Polyurie und Mikroglobulinurie zeigt (Abschnitt 6).

Die kanzerogene Wirkung von Cadmiumverbindungen gilt als gesichert. Sie dokumentiert sich u. a. in einem erhöhten Lungenkrebsrisiko bei langjähriger Exposition gegenüber Cadmium-belasteten Stäuben und Aerosolen im Arbeitsumfeld und in einer erhöhten Prävalenz von Nierentumoren nach Cadmiumexposition [1]. Folgerichtig wurden „Cadmium und seine anorganischen Verbindungen in Form atembare Stäube/Aerosole durch die MAK-Kommission in die Gruppe der eindeutig als Krebs erzeugend beim Menschen ausgewiesenen Arbeitsstoffe eingestuft (Kategorie 1)“ [1]. Wichtig ist, dass das Krebsrisiko bei Inhalation der üblich geringen Hintergrundkonzentrationen vergleichsweise gering ist [1].

Zu den möglichen Schädigungen im Herz-Kreislauf-System und am Knochen (Veränderung der Knochensubstanz mit mglw. erhöhtem Osteoporoserisiko) siehe [1] und die dort zitierte Originalliteratur. Im Vergleich zur Nephrotoxizität ist die Cadmiumwirkung auf diese beiden Organsysteme von untergeordneter Bedeutung.

Akute inhalative Vergiftungen führen zu Trockenheit der Nasen- und Rachenschleimhäute, Husten, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Fieber und retrosternalem Schmerz, hohe Dosen zu schweren, nicht selten tödlichem Lungenödem (z. T. erst nach 24h) oder interstitiellen Pneumonien [8]. Für den Menschen gelten 1 mg/m³/8h als gefährlich und 5-6 mg/m³/8h als letal [8]. Weniger als 4 mg inhaliertes Cd können letal sein [9].

Akute orale Vergiftungen imponieren durch Erbrechen, Diarrhö und kolikartige Schmerzen (Tab. 2). Ab 15 mg/L wirkt Cadmium emetisch, was eine gewisse Schutzwirkung vor unbeabsichtigter Aufnahme hoher Cadmiummengen bedingen soll [8]. Die letale Dosis bei oraler Aufnahme wird mit mehreren Hundert mg eines löslichen Cadmiumsalzes geschätzt [9].

⁸Apoptose: Der gezielte, durch zelleigene Mechanismen gesteuerte programmierte Zelltod. Hierdurch werden nicht erwünschte oder nicht mehr benötigte Zellen aus dem Organismus entfernt. Im Gegensatz zur Apoptose steht die Nekrose, die auch als akzidenteller Zelltod bezeichnet wird. (aus Baum H. Apoptose. In: s. Fußnote 6).

4. Präanalytik der Cadmiumbestimmung

4.1. Auswahl des geeigneten Untersuchungsmaterials

Blut, Urin (s. Abschnitt 6). Nach [1] sind nur Blut und Urin geeignete Matrices, um eine innere Cadmiumbelastung eines Menschen zu untersuchen. Haare, Nägel und Zähne werden dort als für diese Zwecke ungeeignet eingestuft. Andere propagieren Schweißanalysen [7].

4.2. Probennahme und Stabilität

Li-Heparin- oder EDTA-Röhrchen zur Spurenelementanalytik. Keine Glasgefäße. Urin kann mit Salpetersäure (suprapur, 1 mL/L Urin) angesäuert werden. Gefäße abdecken. Kontamination vermeiden [5], deshalb z. B. keine Gummistopfen verwenden. Blut und Urin sind bei 20°C und 4–8°C 28 Tage, bei -20°C 1 Jahr stabil [5].

5. Analytik

Im klinisch-chemischen Labor kommt häufig die Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (AAS), weniger die potentiometrische Stripping-Analyse, zum Einsatz [5]. Die Kommission Humanes Biomonitoring empfiehlt eine ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry) aufgrund der besseren analytischen Sensitivität. Mit dieser Technik sind Bestimmungsgrenzen von <1 µg/L und damit ca. 10fach niedriger als für die AAS erreichbar. Dies ist besonders wertvoll bei Analysen von Probenmaterial unbelasteter Personen, z. B. zur Überprüfung der Hintergrundlast der Bevölkerung und zur Ermittlung von Referenzwerten. An den Bestimmungsgrenzen kann die analytische Unsicherheit 20% betragen [1].

6. Interpretation

Raucher haben eine bis 5fach erhöhte Cadmium-Blutkonzentrationen [1,8]. Rauchen ist eine wesentliche Quelle erhöhter Cadmiumlast und bei der Interpretation von Cadmiumanalysen abzufragen.

Cadmium im antikoagulierten Vollblut – Parameter der aktuellen Cadmiumexposition:

Die Cadmiumkonzentration im Blut ist ein Maß für die Tage oder Wochen der Blutentnahme vorausgehende Cadmiumaufnahme [1]. Sie wird geringfügig von der Cadmiumkörperlast beeinflusst, indem Cadmium aus den Körperspeichern in die Zirkulation eintreten kann. Mit dem Alter steigt (aufgrund der sehr langsamen Elimination, s. Abschnitt 3.1) die Cadmiumkörperlast und damit auch die Cadmium-Blutkonzentration an, geringfügig bei Nichtrauchern, stärker ausgeprägt bei Rauchern (Tab. 1). Der bei Frauen nicht selten zu beobachtende latente Eisenmangel (mit verbesserter Cadmiumresorption) könnte eine Ursache für die im Vergleich zu Männern leicht erhöhten Cadmium-Blutkonzentrationen nichtrauchender Frauen sein [1]. Allerdings findet dies keinen Niederschlag in den Referenzwerten für Frauen (s. Tab. 1), so dass es sich hier offenbar um ein diagnostisch wenig relevantes Phänomen handelt.

Cadmium im Urin – Parameter der kumulativen (chronischen) Cadmiumexposition:

Cadmium im Urin ist mit der Cadmiumkörperlast, insbesondere mit jener der Nieren assoziiert. Cadmium-Urinkonzentrationen gelten daher als kumulativer Indikator einer Cadmium-Langzeitexposition [1]. Dies zeigt sich darin, dass die Cadmiumausscheidung im Urin altersabhängig zunimmt und dass dies bei Rauchern stärker als bei Nichtrauchern ausgeprägt ist.

6. 1. Referenz- und andere Grenzwerte

Tabelle 1 fasst die derzeit vorgeschlagenen Referenz-, Human-Biomonitoring (HBM)- und sonstigen Grenzwerte⁹ für Cadmium zusammen.

Prozialeck und Edwards [6] bewerten Cadmium-Blutkonzentrationen von $<0,5 \mu\text{g/L}$ als „typisch“ für die nicht-exponierte Bevölkerung, Konzentrationen $>1 \mu\text{g/L}$ als Hinweis auf eine Cadmium-Exposition und Werte $>5 \mu\text{g/L}$ als gefährlich. Sie setzen, anders als [1], das auch dort geforderte Konzept der Kreatinin-bezogenen Betrachtung von Kenngrößen im Urin um. Danach sind Cadmium/Kreatinin-Quotienten $<0,5 \mu\text{g/g}$ normal, von $1-2 \mu\text{g/g}$ auf eine Exposition deutend und von $2-10 \mu\text{g/g}$ kritisch bzgl. einer Nierenschädigung. Letztgenannter Wert korrespondiert mit einer Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde von $150-200 \mu\text{g/g}$ Gewebe. Angaben zu Cadmium/Kreatinin-Quotienten sind in [1] nicht enthalten.

Tab. 1. Referenz-, Human-Biomonitoring (HBM)- und sonstige Grenzwerte für Cadmium.

	Urin	Vollblut
Nicht aktiv rauchende Kinder 3 - 14 Jahre* [1]	$0,2 \mu\text{g/L}$	$<0,3 \mu\text{g/L}$
Erwachsene Nichtraucher 18 - 69 Jahre [1]	$0,8 \mu\text{g/L}$	$1,0 \mu\text{g/L}$
Raucher*	Häufig $>$ Grenzwert von Nichtrauchern	$>1 \mu\text{g/L}$ bis zumeist $< 3 \mu\text{g/L}$
Kinder und Jugendliche HBM-I-Wert [1]	$0,5 \mu\text{g/L}$	
Kinder und Jugendliche HBM-II-Wert [1]	$2,0 \mu\text{g/L}$	
Erwachsene HBM-I-Wert [1]	$1,0 \mu\text{g/L}$	
Erwachsene HBM-II-Wert [1]	$4,0 \mu\text{g/L}$	
*keine Referenzwerte im Sinne der Definition, d. h. dem 95. Perzentil der Messwerte		
BAT-Wert [5]	(15 $\mu\text{g/L}$ Blut oder Urin); wegen der karzinogenen Wirkung von Cadmiumverbindungen ausgesetzt [1]	
MAK-Wert	Wurde durch Biologischen Leitwert ersetzt (7 $\mu\text{g/L}$ Urin), der im Jahr 2010 zurückgezogen wurde.	
BAR-Wert ¹⁰ [1]	0,8 $\mu\text{g/L}$ Urin, 1,0 $\mu\text{g/L}$ Blut	
PTWI-Wert [5]	7 $\mu\text{g/kg}$ Körpermasse	
Trinkwasser-Grenzwert [5]	3 $\mu\text{g/L}$ (Trinkwasserverordnung 2011)	

Sears et al. befassen sich mit der Ausscheidung von Schwermetallen, u. a. Cadmium, im Schweiß [7]. Die aus 6 unabhängigen Studien referierten Cadmium-Schweißkonzentrationen lagen zwischen $<0,5-35,8 \mu\text{g/L}$, im Maximum bei $35,8 \mu\text{g/L}$. Danach kann im Schweiß pro Tag mehr Cadmium ausgeschieden werden als mit dem Urin [7].

⁹ Erläuterung der Grenzwerte siehe Fußnoten 3-5 in [2].

¹⁰ Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert, entspricht dem 95. Perzentil der Belastung der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung im arbeitsfähigen Alter [1].

6.2. Bewertung der Cadmiumbestimmung

Für die Bewertung von Cadmium-Analysergebnissen ist zunächst der Raucherstatus der untersuchten Person bzgl. Intensität und Dauer abzuklären. Für Nichtraucher erhöhte Messergebnisse können für Raucher durchaus noch in einem plausiblen Bereich liegen (Tab. 1), ohne dass eine zusätzlich zum Rauchen vorhandene Cadmiumquelle vorliegt.

Liegen alters- und raucherstatus-korrigiert erhöhte Cadmiumkonzentrationen vor, ist entsprechend den Erläuterungen zu den HBM-Werten zu verfahren. Dabei sollen sich „Die Maßnahmen ... an dem Parameter Cadmium im Urin orientieren“ [1]. Nach Verifizierung des Befundes ist bei Messergebnissen zwischen HBM-I und HBM-II eine Wiederholungsuntersuchung indiziert und bei Bestätigung einer erhöhten Cadmiumausscheidung eine Ursachensuche (Rauchen, vegetarische Ernährung etc., s. Cadmiumquellen in Abschnitt 3.1) und Longitudinalkontrolle empfohlen [1]. Bei Überschreitung des HBM-II als Interventionswert sind Wiederholungsuntersuchungen, Quellensuche, Quellenbeseitigung und Longitudinalkontrolle vor allem aber auch eine Nierenfunktionsdiagnostik notwendig [1]. Diese erfolgt über die sog. Proteinuriediagnostik¹¹. Eine zusätzliche Bestimmung von Cystatin C¹² im Serum sowie der glomerulären Filtration (z. B. über die Kreatinin-Clearance) zur Beurteilung der Glomerulifunktion ist sinnvoll, da bei starker Cadmium-Belastung auch Schädigungen der Glomeruli beobachtet wurden [6]. Als neuester, sensitiver Marker einer tubulären Nierenschädigung wird das Kidney Injury Molecule-1 (Kim-1)¹³ diskutiert [6,10].

Pathologische Nierenparameter sollten eine Differentialdiagnostik zwischen Cadmium-induzierten Nierenschädigungen und Nephropathien anderer Kausalität (Hypertonie, Diabetes, hämatologische Erkrankungen, Infektionen, Pharmaka- [missbrauch]) auslösen.

7. Beispiele für Cadmiumbelastung und Cadmiumvergiftung

Tabelle 2 soll anhand einiger Beispiele zeigen, dass Cadmium-Intoxikationen noch immer eine wichtige und nicht selten schwierige Differentialdiagnose sein können.

8. Therapie

Die Bindung von Cd^{2+} an Metallothionein ist sehr stark. Chelatbildner, auch DMPS (Dimercaptopropan-1-sulfonsäure; Dimaval®), können es kaum aus diesem Komplex lösen und versagen deshalb als Therapeutika [1,6]. DMPS wirkt, wenn überhaupt, nur bei sofortiger Gabe bei akuter Cadmiumvergiftung [11]. Die Beseitigung der Cadmium-Belastungsquellen, eine frühzeitige Detektion einer beginnenden Nephropathie und die Vermeidung weiterer Risikofaktoren sind die Mittel der Wahl [1,6,11]. Akute Cadmium-Intoxikationen wurden erfolgreich mit forcierter Flüssigkeitszufuhr mit Beachtung der Elektrolytbilanz behandelt [11,12].

¹¹ Diagnostische und differenzialdiagnostische Analyse der Proteine im Urin mit dem Ziel die Nierenschädigung zu lokalisieren (glomerulär vs. tubulär) und eine quantitative Verlaufskontrolle zu ermöglichen (siehe Guder WG. Proteinuriediagnostik. In: s. Fußnote 6).

¹² Relativ neue Kenngröße der glomerulären Filtrationsleistung der Niere. Ersetzt zunehmend die Bestimmung des Kreatinins im Serum, da dieses erst bei fortgeschrittenen Nierenschädigungen ansteigt (siehe Guder WG. Cystatin C. In: s. Fußnote 6).

¹³ KIM-1 ist ein in entdifferenzierten und regenerierenden proximalen Tubulusepithelzellen der geschädigten Niere exprimiertes Typ-I-transmembranöses Glykoprotein, dessen Konzentration in Blut und Urin bei akuten und chronischen toxischen sowie ischämischen Tubulusschädigungen diagnostisch relevant ansteigt. (aus Gressner AM. Kidney-injury molecule 1. In: s. Fußnote 6).

Tab. 2. Beispiele für Cadmium-Intoxikationen aus epidemiologischer und fallbezogener Sicht.

Patient	Cadmium	Bemerkungen	Quelle
Bevölkerungsteile der Präfektur Toyama (Japan) mit erhöhter Cadmium-Belastung durch Cadmiumeintrag in Reisfelder und Trinkwasser aus Abwässern einer Zink-, Blei- und Cadmiumhütte	Im Mittel Betroffene mit ca. 8fach erhöhter Cadmium-Urinkonzentration; signifikant erhöhter Cadmiumgehalt in u. a. lokal produziertem Reis und Soyabohnen	Meist Frauen >40 Jahre mit mehreren Geburten; Osteomalazie und Osteoporose dominieren, starke Schmerzen mit „Itai Itai“ („Aua Aua“-) Rufen namensgebend für Itai-Itai-Krankheit ; Cadmium als pathognomonisch bedeutsam eingestuft	13,14
Hohe Cadmiumlast in pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln aus dem Umkreis einer Zinkhütte bei Freiberg (Sachsen)	Salat bis 13 mg/kg, Petersilie bis 5,5 mg/kg Trockenmasse 96- bzw. 50fach erhöht; Getreide Cd-belastet	Nach persönlichen Informationen wurde empfohlen, die Cd-Last für Verbraucher durch Strecken der Produkte mit unbelasteten Partien zu reduzieren.	4
51-Jähriger, Erschöpfung, Rückenschmerzen, Übelkeit, dunkler Urin; Klinik/Labor mit Anämiezeichen; Verdacht auf Autoimmunhämolytische Anämie; Multiorganversagen→Tod	1 Tag ante mortem: Blut 106 µg/L (<5); post mortem: Leber 15 µg/g (<15), Herz 11 µg/g (<1), Hirn 3 µg/g (<1,0), Nierenrinde ~6 mg/g (<200)*	Autoimmunhämolyse wenig typisch für Cd-Intoxikation, deshalb erst 1 Tag vor dem Tod Cd-Analytik; Quelle der Cd-Akkumulation blieb unklar. Cd-Monitoring für Menschen in Industriegebieten vorgeschlagen [11]	15-17
2 Todesfälle und stark erhöhte Prävalenz pathologischer Cadmium-Urinkonzentrationen im Umfeld eines Chemiewerkes	Fall 1: Blut: 8,7 µg/L (<5), Urin: 20,3 µg/g (<5); Fall 2: Blut: 5,7 µg/L, Urin: 10,1 µg/g	1200 m Radius um das Werk Cd-Gehalt im Boden 16,5fach, im Gemüse 2,55fach erhöht; von 3566 Bewohnern dieser Zone 571 mit erhöhtem Urin-Cd	18
45-Jähriger, Anstreicher („paint technician“), arbeitsmedizinische Routineüberprüfung: erhöhte Cd-Blutkonzentration	Jahre 2000-2003: 3,1 – 4,3 µg/L Blut; 4/2005: 5,9 µg/L (< 5 µg/L); 6/2005: 6,1 µg/L; alte Zigarettenmarke 0,83 µg/g, neue 1,22 µg/g	4/2005 Umsetzung an Cd-unbelasteten Arbeitsplatz wegen OSHA**-Grenzwert von 5 µg/L, nach 7 Wochen Blut-Cd unverändert; nach Rückkehr zur alten Marke Cd-Wert auf 3,4 µg/L	19
42-Jähriger, starke Lethargie, 38°C Temperatur, Depressionen, trinkt 1h vor Notaufnahme auf Arbeit 50 mL einer Chemikalie, nach 20 min Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, schwerer Durchfall	Tag 1: 24,9 µg Cd/L Blut (<6), 341 µg Ba/L Serum (<200), 16 µg Cd/L Urin (<6); Tag 3: 5,6 µg/L Urin; Tag 4: 3,3 mg/L Blut	Hypokaliämie, Muskelschwäche führen zu Verdacht auf Barium-Intoxikation. Hinweis auf Chromgehalt der Chemikalie (2-15% Cd- und Ba-Stearat) → Cd-Messungen, Therapie: keine Chelate da bei Cd nutzlos, Flüssigkeitszufuhr unter Beachtung Elektrolytbilanz	12

Alle Angaben wurden wo sinnvoll gerundet und aus z. T. weiteren Analysendaten selektiert. In Klammer sind die jeweiligen Referenzwerte (in gleicher Einheit) angegeben.

*Maximalwerte im Trockengewicht

**Occupational Safety & Health Administration, Australien

9. Schlussfolgerung

Die akute oder chronische Cadmium-Vergiftung hat sowohl für den individuellen Fall als auch aus epidemiologischer Sicht nach wie vor klinische Bedeutung. Sie kann aufgrund der Vielfalt möglicher Symptomatiken eine differentialdiagnostische Herausforderung darstellen, die jedoch durch zeitnahe Cadmium-Messungen in Blut und Urin effizient beherrschbar ist.

Es ist deshalb umso kritischer, dass in vielen, auch universitären, medizinischen Einrichtungen die apparativen Voraussetzungen für eine Akutanalytik von Schwermetallen nicht mehr gegeben sind und das damit einhergehend die Erfahrungen und Fähigkeiten in der Erkennung, (Labor)Diagnostik und Therapie von Schwermetallvergiftungen zunehmend verloren gehen.

10. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dieter Meißner (Dresden) für die anregenden Diskussionen und die Manuskriptdurchsicht.

11. Literatur

- [1] Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring(HBM)-Werte. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz, 2011;54:981-996.
- [2] Arndt T. Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Quecksilber. Toxichem Krimtech 2012;79:51-60.
- [3] Wiberg N. Holleman-Wiberg Lehrbuch der Anorganischen Chemie. 101. Auflage, de Gruyter, Berlin – New York, 1995.
- [4] Kronemann H, Anke M, Grün M. Der Cadmiumgehalt der Nahrungsmittel in der DDR. Zentralblatt Pharmazie für Pharmakotherapie und Laboratoriumsdiagnostik 1982;121: 556-559.
- [5] Meissner D. Cadmium. In: Gressner A, Arndt T (Hrsg.) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2. Aufl., Springer, Heidelberg, 2012.
- [6] Prozialeck WC, Edwards JR. Mechanisms of cadmium-induced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. J Pharmacol Exp Ther 2012; im Druck; DOI:10.1124/jpet.110.166769.
- [7] Sears ME, Kerr KJ, Bray RI. Arsenic, Cadmium, Lead, and Mercury in Sweat: A Systematic Review. J Environ Public Health 2012; im Druck; DOI:10.1155/2012/184745.
- [8] Elsenhans B. Cadmium. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg.) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen. Georg Thieme, Stuttgart, 2002.
- [9] Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 9th ed. Biomedical Publications, Seal Beach, California, USA, 2011.
- [10] Devarajan, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. Curr Opin Pediatr 2011;23:194–200.
- [11] DIMAVAL® Wissenschaftliche Produktmonographie. 7. Aufl., HEYL Chem.-pharm. Fabrik GmbH & Co. KG, Berlin, 2008.

- [12] Hung YM, Chung, HM. Acute self-poisoning by ingestion of cadmium and barium. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1308-1309.
- [13] Tsuchiya K. Causation of Ouch-Ouch Disease (Itai-Itai Byō) – an introductory review. Part I. Nature of the disease. *Keio J Med* 1969;18:181-194.
- [14] Tsuchiya K. Causation of Ouch-Ouch Disease (Itai-Itai Byō) – an introductory review. Part II. Epidemiology and evaluation. *Keio J Med* 1969;18:195-211.
- [15] Raval G, Straughen JE, McMillin GA, Bornhorst JA. Unexplained hemolytic anemia with multiorgan failure. *Clin Chem* 2011;57:1485-1488.
- [16] Mullins ME. Commentary (zu Literatur [8]). *Clin Chem* 2011;57:1488.
- [17] Dasgupta A. Commentary (zu Literatur [8]). *Clin Chem* 2011;57:1489.
- [18] Chang YF, Wenig JF, Cai JF, Xiao-Ying W, Yang L, Guo YD. An investigation and pathological analysis of two fatal cases of cadmium poisoning. *Forensic Sci Int* 2012; 220:e5-e8.
- [19] Martin JC, Antonini JM, Doney BC. A case report of elevated blood cadmium. *Occup Med* 2009;59:130-132.

Abstract

Cadmium intoxications are still an important issue in clinical and forensic toxicology despite an increasing environmental awareness. Due to a broad range of clinical symptoms, diagnosis of cadmium intoxication can be a challenge in clinical as well as forensic toxicology. Nevertheless, it can be ruled out efficiently by cadmium measurement in anticoagulated blood (acute intoxication) or urine (chronic cadmium exposition). Taking the natural and anthropogenic sources of cadmium in our environment as the starting point, the review summarizes the current knowledge of absorption, distribution, storage and excretion of cadmium as well as data on pre-analysis, analysis, and post-analysis (interpretation) of cadmium measurement. Selected cases of acute cadmium intoxication and of chronic cadmium exposure due to environmental pollution illustrate that there is an ongoing need for cadmium analysis.