

## **Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte**

### **Aus dem Inhalt**

- 1 Einleitung
  - 2 Umweltmedizinisch relevante Verbindungen
  - 3 Verwendung und Vorkommen
  - 4 Aufnahmemengen
  - 5 Kinetik
  - 6 Wirkungen auf den Menschen
    - 6.1 Nephrotoxizität
    - 6.2 Kanzerogenität
    - 6.3 Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem
  - 7 Erfassung
    - 7.1 Belastungsparameter und Aussagekraft
  - 8 Bestimmung von Cadmium in Blut und Urin
    - 8.1 Präanalytische Phase
    - 8.2 Analytik
  - 9 Referenzwerte
    - 9.1 Cadmium im Blut
    - 9.2 Cadmium im Urin
  - 10 Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten
    - 10.1 Indikatorparameter
    - 10.2 Gruppeneinteilung
    - 10.3 HBM-Werte
      - 10.3.1 HBM-Werte für Gruppe A
      - 10.3.2 HBM-Werte für Gruppe B
  - 11 Umweltmedizinische Relevanz
  - 12 Maßnahmen
    - 12.1 Am HBM-I-Wert ausgerichtete Maßnahmen
    - 12.2 Am HBM-II-Wert ausgerichtete Maßnahmen
    - 12.3 Beurteilung von Nierenfunktionsparametern
  - 13 Vergleich mit anderen Werten
  - 14 Literatur
- KURZÜBERSICHT

### **1 Einleitung**

Cadmium ist ein gut untersuchter, im Hinblick auf seine kumulierenden und kanzerogenen Eigenschaften umweltmedizinisch relevanter Stoff, zu dem umfangreiche Literatur vorliegt [1-6]. Auf die Darlegung einzelner Literaturhinweise wird daher im Rahmen dieser Stoffmonographie weitgehend verzichtet.

### **2 Umweltmedizinisch relevante Verbindungen**

Umweltmedizinisch relevant sind vor allem anorganische Cadmiumverbindungen, die im Trinkwasser, im Boden, in der Luft, in Staubproben, in Lebensmitteln und im Tabakrauch vorkommen. In tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln liegt Cadmium z. T. in proteingebundener Form vor (Cd-Metallothionein und Cd-haltige MT-ähnliche Proteine). Mit den üblichen analytischen Verfahren wird unabhängig von der Verbindungsform der Gesamt-Cadmiumgehalt gemessen.

### 3 Verwendung und Vorkommen

Metallisches Cadmium wird zur Herstellung von rostschtzenden Überzügen auf Eisen- und Stahlteilen (Cadmierung) sowie als Bestandteil von Batterien (Nickel/Cadmium-Batterien) und niedrig schmelzenden Legierungen verwendet. Cadmiumverbindungen werden als Stabilisierungsmittel für Kunststoffe und als Pigmente eingesetzt. Nach der Gefahrstoffverordnung, Anhang IV, Nr. 17, ist die Verwendung von Cadmium und Cadmiumverbindungen für die v. g. Anwendungszwecke seit 1993 stark eingeschränkt und zum Teil verboten. Als Folge davon ist die Herstellung und der Verbrauch von Cadmium und Cadmiumverbindungen in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Der Einsatz von Cadmium für die Herstellung von Nickel/Cadmium-Batterien ist dagegen angestiegen.

Cadmium ist ein natürlicher Bestandteil der Erdkruste und kommt in Böden in Konzentrationen von 0,1 - 1,0 mg/kg Trockenmasse vor. Infolge von cadmiumhaltigen Staubbiederschlagsimmissionen finden sich in der Umgebung von Blei-, Zink- und Kupferhütten häufig stark erhöhte Cadmiumkonzentrationen im Boden (bis zu 10 mg/kg). Andere Ursachen für erhöhte Cadmiumgehalte im Boden sind der Einsatz von cadmiumbelasteten Klärschlämmen als Düngemittel und die Sedimentation von cadmiumhaltigen Schwebstoffen in Überschwemmungsgebieten belasteter Bäche und Flüsse. Eine bedeutsame Eintragsquelle für landwirtschaftlich genutzte Böden stellen Phosphatdünger dar, die je nach Herkunft der zur Herstellung verwendeten Rohphosphate hohe Cadmiumgehalte (bis zu 200 mg/kg  $P_2O_5$ ) enthalten können. Die deutschen Düngemittelhersteller haben sich bereits seit längerem dazu verpflichtet, nur Phosphate mit niedrigen Cadmiumgehalten (weniger als 90 mg Cd/kg  $P_2O_5$ ) zu verwenden.

Die Cadmium-Immissionen im atmosphärischen Schwebstaub und im Staubbiederschlag sind in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Die Jahresmittelwerte für Cadmium im Schwebstaub<sub>3</sub> bzw. Staubbiederschlag betragen in Stadt- und Ballungsgebieten heute üblicherweise 1 - 2 ng/m<sup>3</sup> bzw. 1 - 5 µg/m<sup>3</sup>/Tag. In ländlichen Gebieten sind die Cadmium-Immissionen deutlich geringer.

Cadmium gehört zu den Stoffen, die von Pflanzen über die Wurzeln recht gut aus dem Boden aufgenommen werden. Der Transfer Boden - Pflanze ist bei niedrigen Boden-pH-Werten besonders ausgeprägt, weist im übrigen aber je nach Pflanzenart starke Unterschiede auf. Der ausgeprägte Transfer Boden - Pflanzen macht Cadmium im Hinblick auf die landwirtschaftliche und gartenbauliche Nutzung von Böden zu einem "kritischen" Stoff. Ein besonders effektiver Transfer Boden - Pflanze findet sich bei folgenden Nahrungspflanzen: Weizen, Spinat, Sellerie, Salat, Leinsamen, bestimmte Arten von Wildpilzen. Im Unterschied zu Blei und anderen Kontaminanten, die als Bestandteile von sedimentierendem Staub zu einer vorwiegend *äußerlichen* Kontamination von Nahrungspflanzen führen, welche durch geeignete küchenmäßige Zubereitung weitgehend entfernt werden kann, läßt sich der Cadmiumgehalt pflanzlicher Lebensmittel nicht durch entsprechende Maßnahmen vermindern. Die Cadmiumgehalte in pflanzlichen Lebensmitteln betragen üblicherweise 10 - 200 µg/kg Frischgewicht. Besonders stark belastete Lebensmittel sind Rinder- und Schweineieren (durchschnittliche Cadmiumgehalte 200 - 300 µg/kg Frischgewicht; Einzelwerte bis etwa 6.000 µg/kg Frischgewicht) sowie bestimmte Gemüsearten, sofern die Pflanzen auf stark cadmiumbelasteten Böden angebaut wurden.

Tabakpflanzen nehmen wie andere Pflanzen Cadmium aus dem Boden auf. Die Cadmiumgehalte in Zigarettentabak betragen üblicherweise 0,5 - 2,0 µg/g Trockenmasse. Da Cadmiumverbindungen relativ flüchtig sind, nehmen Tabakraucher mit dem Tabakrauch erhebliche Mengen an Cadmium auf (ca. 0,1 µg pro Zigarette).

#### **4 Aufnahmemengen**

Die Cadmiumbelastung der Allgemeinbevölkerung erfolgt hauptsächlich über die Nahrung. Die Cadmiumaufnahme über Trinkwasser und Getränke, über die Luft und durch Boden- und Staubingestion ist in Relation zur Cadmiumaufnahme mit der Nahrung von geringer Bedeutung.

Die Cadmiumaufnahme mit der Nahrung beträgt bei Erwachsenen i.a. 5 - 15 µg/Tag, entsprechend 0,1 - 0,2 µg/kg Körpergewicht und Tag. Bei 5- bis 8jährigen Kindern wurde eine alimentäre Cadmiumaufnahme von durchschnittlich etwa 0,3 µg/kg Körpergewicht und Tag ermittelt (Spannweite: 0,1 - 0,6 µg/kg Körpergewicht und Tag) [7].

Das Tabakrauchen führt zusätzlich zu einer Aufnahme von 1 - 3 µg Cadmium pro Tag (Annahmen: 10 - 30 Zigaretten pro Tag; inhalative Aufnahme von 0,1 µg Cadmium pro Zigarette). Bei der Bewertung der inhalativen Zufuhr ist zu berücksichtigen, daß die Resorption über die Lungen wesentlich effektiver ist als die Resorption von Cadmium im Magen-Darm-Trakt (siehe Abschnitt 5).

Wie bereits erwähnt, ist die Cadmiumaufnahme über das Trinkwasser (mittlere Cadmiumkonzentrationen in Deutschland 0,6 - 0,1 µg/l), über die Atemluft und durch Boden- und Staubingestion i.d.R. von geringer Bedeutung.

#### **5 Kinetik**

Die inhalative Resorptionsquote wird mit 30 - 60 % angenommen. Im Magen-Darm-Trakt werden etwa 5 % resorbiert. Eisenmangel, Calciummangel und Proteinmangel können zu einer vermehrten Resorption im Magen-Darm-Trakt führen [2].

Im Blut liegt Cadmium überwiegend (ca. 90 %) an Blutzellen gebunden vor. Der Plasmaanteil beträgt ca. 10 %.

Nach Aufnahme in den Blutkreislauf wird Cadmium in der Leber von Metallothionein (MT) gebunden. Es kommt dann zu einer Umverteilung von der Leber zur Niere. Dieser Prozess verläuft durch Austausch von MT-gebundenem Cadmium (Cd-MT), das in den Nieren glomerulär filtriert, in den proximalen Tubuli reabsorbiert und in den Tubuluszellen gespeichert wird.

Bei chronischer und lebenslanger Cadmiumexposition stellen die Nieren die Hauptspeicherorgane dar. Die Gesamt-Cadmiumkörperlast beträgt bei Erwachsenen, die nicht geraucht haben, im Mittel etwa 10 mg/Person, bei langjährigen Rauchern im Mittel etwa 15 - 20 mg/Person [1]. Die Cadmium-Körperlast steigt mit dem Alter an und erreicht ihr Maximum in der Altersgruppe der 50- bis 60jährigen. Im Organismus läßt sich folgendes Verteilungsmuster erkennen: ca. 50 % der Cadmium-Körperlast finden sich in den Nieren (vor allem Nierenrinde), etwa 20 % in der Leber. Erhöhte Cadmiumgehalte finden sich auch in der Schilddrüse, im Pankreas und in den Speicheldrüsen [2].

Die Eliminationshalbwertszeit für Cadmium im Blut beträgt 50 - 100 Tage, die im Gewebe (Nieren, Leber, Knochen) 10 - 30 Jahre. Nicht resorbiertes Cadmium wird mit dem Stuhl rasch wieder ausgeschieden.

## 6 Wirkungen auf den Menschen

### 6.1 Nephrotoxizität

Unter umweltmedizinischen Aspekten stehen die nephrotoxischen Wirkungen von Cadmium im Vordergrund, die nach langjähriger chronischer Cadmiumbelastung (oral und inhalativ) infolge der Anreicherung von Cadmium in den Nieren (insbesondere in der Nierenrinde) und bei Überschreitung bestimmter kritischer Gewebekonzentrationen auftreten können. Hieraus folgt, daß als Risikogruppe vor allem *ältere* Personen in Betracht zu ziehen sind, bei denen das Cadmiumdepot in den Nieren infolge einer langjährigen erhöhten Cadmiumaufnahme kritische Werte erreichen kann. Als Risikogruppen sind insbesondere folgende Personengruppen zu nennen: a) langjährige starke Raucher; b) Personen, die über mehrere Jahre größere Mengen von Lebensmitteln mit erhöhten Cadmiumgehalten verzehrt haben; c) Personen (überwiegend Frauen), die infolge von chronischem Calcium-, Eisen- oder Proteinmangel über längere Zeit eine erhöhte Cadmiumresorption im Magen-Darm-Trakt aufweisen; d) Personen, die über längere Zeit beruflich gegenüber Cadmium exponiert waren.

Die durch Cadmium induzierten nephrotoxischen Effekte betreffen vorwiegend Funktionsstörungen und Zellschädigungen im Bereich der proximalen Tubulusabschnitte. Bei den Funktionsstörungen handelt es sich um eine verminderte Reabsorption niedermolekularer Bestandteile des Primärharns, die glomerulär filtriert und normalerweise in den proximalen Tubuli weitgehend wieder reabsorbiert werden. Als "klassische" diagnostische Kriterien gelten die vermehrte Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen wie  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Mikroglobulin ( $\alpha_1$ -M und  $\alpha_2$ -M) und retinolbindendes Protein (RBP) sowie von anderen niedermolekularen Bestandteilen des Primärharns (Aminosäuren, Calcium, Phosphat). In neueren Untersuchungen werden eine Reihe von weiteren Nierenfunktionsparametern eingesetzt, die z. T. sensitiver sind als die o. g. Parameter. Anhand dieser Parameter ist eine Lokalisation von subtilen Schädigungen einzelner Segmente des Nephrons möglich (Tabelle 1). Diese sind allerdings nicht spezifisch für Cadmium, sondern können auch bei verschiedenen Nierenerkrankungen auftreten sowie durch andere nephrotoxische Agentien hervorgerufen werden.

Untersuchungen an cadmiumexponierten Arbeitern [8-10] zeigen, daß sich in bezug auf den Belastungsparameter Cadmium im Urin - wie in Tabelle 2 gezeigt - drei Schwellenwerte definieren lassen. Bei Überschreitung dieser Schwellenwerte ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit normabweichender Werte in bezug auf bestimmte Nierenfunktionsparameter infolge von Funktionsstörungen und Zellschädigungen im Bereich bestimmter Segmente des Nephrons zu rechnen. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktionsempfindlichkeit sind diese Effekte im unteren Konzentrationsbereich nur bei einem Teil der betroffenen Individuen, die besonders empfindlich reagieren, nachweisbar.

Die Schwellenkonzentrationen für das Auftreten derartiger Effekte sind nach den Ergebnissen einer in Belgien durchgeführten umweltmedizinisch-epidemiologischen Untersuchung zur Cadmiumbelastung der Bevölkerung ("Cadmibel-Studie") für die Allgemeinbevölkerung niedriger anzusetzen als bei Industriearbeitern [8,9,11]. Eine vermehrte Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen wie  $\alpha_2$ -M und RBP wurde in dieser Studie bei den Personen gefunden, die mehr als 3  $\mu\text{g Cd}/24\text{ h}$  ausschieden. Die Schwellenwerte in bezug auf das Vorkommen einer vermehrten Ausscheidung von NAcetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) und Calcium lagen sogar noch niedriger (Tabelle 3).

Die Ergebnisse der v.g. Studien werden durch zwei neuere Studien [12,13], in denen eine breite Palette von sensitiven Nierenfunktionsparametern untersucht wurden, bestätigt. Die Schwellenwerte, bei deren Überschreitung normabweichende Werte diverser sensitiver Nierenfunktionsparameter vermehrt auftreten, liegen danach in einem Bereich von 1,5 - 5  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin und entsprechen somit etwa den in Tabelle 3 genannten Werten. Als Kriterium mit der höchsten diagnostischen Sensitivität wird eine Kombination der Parameter  $\alpha_1$ -M, IAP, NAG, Bürstensaum-Antigene und TXB2 empfohlen [12]. Für Screening-Untersuchungen werden die

Parameter NAG und  $\alpha_1$ -M empfohlen [13], da diese ausreichend stabil und relativ leicht und mit kostengünstigen Verfahren meßbar sind.

In einer neueren Studie [14] wurde für den Parameter NAG-B (Isoenzym der N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase) auch *unterhalb* der in Tabelle 3 genannten Schwellenwerte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Cadmium im Urin ( $\mu\text{g/g}$  Kreatinin) und der NAG-Aktivität im Urin gefunden. Nach dieser Studie ist für diesen Parameter kein Schwellenwert erkennbar. NAG kommt im Urin in Form von zwei Isoenzymen vor: Das Isoenzym A (NAG-A) wird durch Exocytose von Tubuluszellen in den Primärharn sezerniert; das Isoenzym B (NAG-B), ein membrangebundenes Enzym, wird bei Schädigungen der Tubuluszellen freigesetzt und ist somit als Indikator von zytotoxischen Effekten anzusehen.

Eine eingehende Diskussion und Bewertung der in Tabelle 1 genannten Nierenfunktionsparameter im Hinblick auf die Erkennung nephrotoxischer Effekte findet sich in einem neueren WHO-Bericht [15]. Es ist jedoch festzustellen, daß sich die gesundheitliche und prognostische Bedeutung von Referenzbereichsüberschreitungen bei der Mehrzahl dieser Parameter derzeit nicht abschließend beurteilen läßt.

**Tabelle 1: Segmente des Nephrons und charakteristische Nierenfunktionsparameter (nach [12]).**

Segment	Parameter, Marker-Proteine
Glomerulum	Hochmolekulare Proteine (HMW) <sup>a)</sup> Fibronectin (FN) Immunglobulin (IgG) Thromboxan B <sub>2</sub> (TB <sub>2</sub> ) Transferrin (TRF) 6-Keto-Prostaglandin <sub>2a</sub> (6-Keto-PGF <sub>2a</sub> )
Proximaler Tubulus	Niedermolekulare Proteine (LMW) <sup>b)</sup> $\alpha_1$ -Mikroglobulin ( $\alpha_1$ -M) $\alpha_2$ -Mikroglobulin ( $\alpha_2$ -M) Retinol-bindendes Protein (RBP) Bürstensaumantigene HF5, BBA und BB50 c-Glutamyltransferase (c-GT) Alkalische Phosphatase (TNAP und IAP <sup>c)</sup> ) Alanin-Aminopeptidase (AAP) N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG)
Henlesche Schleife	Tamm-Horsefall-Glycoprotein (THG)
Distaler Tubulus	Kallikrein (Kalli)
Sammelrohr, Zellen des Nierenmarks	Prostaglandine E <sub>2</sub> und F <sub>2a</sub>
a) High molecular weight b) Low molecular weight c) TNAP = tissue nonspecific alkaline phosphatase; IAP = intestinal alkaline phosphatase (Isoenzyme der alkalischen Phosphatase)	

## 6.2 Kanzerogenität

Die tumorigene Wirkung bestimmter Cadmiumverbindungen bei inhalativer Zufuhr wurde tierexperimentell eindeutig nachgewiesen. Arbeitsmedizinisch-epidemiologische Untersuchungen

lassen auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach langjähriger Exposition gegenüber hohen Cadmiumkonzentrationen (in Form atembare Stäube/Aerosole) schließen. Cadmium und seine Verbindungen, Cadmiumchlorid, Cadmiumoxid, Cadmiumsulfat, Cadmiumsulfid und andere bioverfügbare Verbindungen (in Form atembare Stäube/Aerosole) wurden daher in die Gruppe der eindeutig als krebserzeugend ausgewiesenen Arbeitsstoffe eingestuft (III A2). Diese Einstufung wurde für einige Cadmiumverbindungen auch durch die EU vorgenommen. Von Seiten der IARC wurde Cadmium in die Gruppe 2A ("Probably Carcinogenic to Humans") eingestuft [16].

In Relation zum Krebsrisiko durch andere krebserzeugende Luftverunreinigungen wird das Krebsrisiko durch inhalierte Cadmiumverbindungen im Umweltbereich als gering eingeschätzt [17]. Dabei ist auch der starke *Rückgang* der Cadmiumimmissionen im Schwebstaub in den 80er und 90er Jahren zu berücksichtigen.

Die o. g. tierexperimentellen und epidemiologischen Befunde legen den Schluß nahe, daß die im Tabakrauch enthaltenen Cadmiumverbindungen zu den bedeutsamen krebserzeugenden Komponenten des Tabakrauchs gehören. Für Tabakraucher stellt somit die inhalative Aufnahme von Cadmiumverbindungen mit dem Tabakrauch ein Risikopotential dar.

Die Cadmiumkonzentrationen in Indikatormedien wie Blut und Urin lassen keine Rückschlüsse auf die Höhe des durch inhalative Aufnahme von Cadmium bedingten Krebsrisikos zu.

### **6.3 Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem**

In Tierexperimenten wurde eine blutdrucksteigernde Wirkung von Cadmium bei chronischer Verabreichung von Cadmium mit dem Trinkwasser nachgewiesen. Epidemiologische Untersuchungen an cadmiumexponierten Arbeitern und cadmiumexponierten Bevölkerungsgruppen ergaben allerdings widersprüchliche Ergebnisse. In Relation zu den bekannten Hauptrisikofaktoren der Hypertonie scheint Cadmium - wenn überhaupt - eine nur geringe Rolle zu spielen.

Quantitative Zusammenhänge zwischen den Cadmiumkonzentrationen in Indikatormedien wie Blut und Urin und dem Grad der mittleren Blutdruckerhöhung sind nicht bekannt.

## **7 Erfassung**

### **7.1 Belastungsparameter und Aussagekraft**

Im Rahmen des Human-Biomonitoring sind zur Ermittlung der *inneren* Cadmiumbelastung folgende Belastungsparameter geeignet:

- Cadmium im Blut
- Cadmium im Urin.

Neben diesen Parametern wurden in verschiedenen Untersuchungen auch Cadmiumbestimmungen in Haaren, in Finger- und Fußnägeln sowie in Zähnen durchgeführt. Die Eignung dieser Materialien als Indikatormedien zur Ermittlung der individuellen Cadmiumbelastung ist z. T. jedoch fraglich, z. T. noch nicht ausreichend untersucht. Die Cadmiumbestimmung in Gewebeproben sowie die in einigen Studien beschriebene In-vivo-Messung der Cadmiumkonzentrationen in inneren Organen (Leber, Nieren) mit Hilfe der Neutroneneinfang-y-Strahl-Emissionsanalyse ist im Rahmen des Human-Biomonitoring normalerweise nicht durchführbar und bleibt wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten.

#### *Cadmium im Blut:*

Die Cadmiumkonzentration im Blut spiegelt die aktuelle Cadmiumexposition während der der Probenahme vorausgegangenen Tage und Wochen wider und ist damit der Parameter, der zur Erfassung der *aktuellen* Cadmiumbelastung am besten geeignet ist. Die Cadmiumkonzentration im Blut wird in geringem Maße auch durch die Cadmiumkörperlast beeinflusst, die mit zunehmendem

Lebensalter ansteigt. Der Anstieg der Blutcadmiumkonzentrationen mit dem Alter ist bei Nierauchern und Exrauchern jedoch gering. Bei langjährigen Rauchern ist der Alterseffekt deutlich stärker ausgeprägt.

Tabakraucher weisen im Mittel etwa 4- bis 5-fach höhere Cadmiumkonzentrationen im Blut auf als Nichtraucher. Bei der Beurteilung der Cadmiumkonzentrationen im Blut ist daher die Kenntnis des Raucherstatus des untersuchten Probanden/Patienten unerlässlich.

Bei Nichtrauchern ist ein schwacher Geschlechtseinfluss erkennbar: Frauen haben geringfügig höhere Werte als Männer. Dieser Unterschied ist möglicherweise auf die bei Eisenmangel höhere Cadmiumresorption im Darm zurückzuführen.

#### *Cadmium im Urin:*

Die Cadmiumkonzentration im Urin ist statistisch mit der Cadmiumkörperlast, insbesondere mit der Cadmiumkonzentration in den Nieren (Hauptspeicherorgan) assoziiert und kann daher als Indikator der kumulativen Langzeitbelastung angesehen werden. Im Unterschied zur Cadmiumkonzentration im Blut, welche die *aktuelle* Cadmiumbelastung indiziert, stellt die Cadmiumkonzentration im Urin somit einen Indikator der *chronischen* Cadmiumbelastung dar.

Der Zusammenhang zwischen Cadmiumkörperlast und der Cadmiumkonzentration im Urin zeigt sich u.a. in dem ausgeprägten altersabhängigen Anstieg der Cadmiumkonzentrationen im Urin. Da Raucher durch die Inhalation von Tabakrauch fortwährend Cadmium aufnehmen und im Organismus akkumulieren, ist der Alterseffekt bei Rauchern deutlich stärker ausgeprägt als bei Nichtrauchern.

Bei cadmiuminduzierten Schädigungen der Nierentubuli kommt es infolge der Freisetzung von Cadmium aus den renalen Depots zu einem starken Anstieg der Cadmiumausscheidung mit dem Urin. Die Diagnose von Nierenschädigungen im Bereich der proximalen Tubuli kann durch den Nachweis einer erhöhten Ausscheidung niedermolekularer Proteine und anderer charakteristischer Parameter (Tabelle 1) gestellt werden. Tubuläre Nierenschädigungen, die nicht mit einer Cadmiumbelastung in Zusammenhang stehen, gehen nicht notwendigerweise mit einer erhöhten Cadmiumausscheidung einher.

#### *Cadmium im Haar:*

Die Cadmiumgehalte in der Haarsubstanz sind deutlich höher als in anderen Indikatormedien wie Blut und Urin. Sie reflektieren die Cadmiumbelastung während der Wachstumsperiode des Haares (Längenwachstum ca. 1 cm pro Monat). Es konnten bisher jedoch keine Zusammenhänge zwischen den Cadmiumgehalten im Kopfhair und den Cadmiumkonzentrationen im Blut oder Urin nachgewiesen werden [5]. Der Cadmiumgehalt im Haar ist daher nicht als Indikator der individuellen intrakorporalen Cadmiumbelastung geeignet.

Analytisch kann zwischen dem endogen in die Haarsubstanz eingelagerten Cadmium einerseits und einer möglichen exogenen Cadmiumkontamination der Haaroberfläche nicht unterschieden werden. Hierdurch wird die Verwendbarkeit von Cadmium im Haar als Indikator der individuellen intrakorporalen Cadmiumbelastung ebenfalls eingeschränkt.

Nach den Ergebnissen des Umwelt-Survey 1990/92 [18] können in bezug auf die Cadmiumgehalte in menschlichen Haaren, die in Reihenuntersuchungen ermittelt wurden, folgende Werte als Vergleichswerte herangezogen werden:

Kinder  $\geq$  6 Jahre: Durchschnittswerte: 40 - 50 ng/g;  
(zentraler 80 %-Bereich 10 - 190 ng/g)  
Erwachsene: Durchschnittswerte: 40 - 50 ng/g;  
(zentraler 80 %-Bereich 20 - 160 ng/g)

### *Cadmium in Zähnen:*

Der Cadmiumgehalt in Zähnen reflektiert die Cadmiumbelastung des Organismus während der Zahnbildung. Da aus den die Pulpa durchziehenden Blutgefäßen fortwährend Cadmium im zirkumpulpalen Dentin abgelagert wird, ist davon auszugehen, daß der Cadmiumgehalt von Zähnen - ebenso wie der Bleigehalt von Zähnen - mit dem Alter ansteigt. Der Cadmiumgehalt in Zähnen kann somit als Indikator der langfristigen Cadmiumbelastung angesehen werden. Es liegen bisher allerdings keine Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen dem Cadmiumgehalt in Zähnen und den Cadmiumkonzentrationen in anderen Körpermaterialien vor. Neuere Untersuchungen zeigen, daß die Cadmiumgehalte in Milchzähnen in den letzten Jahren stark abgenommen haben, was auf einen Rückgang der Cadmiumbelastung der Allgemeinbevölkerung hindeutet [19].

Da Zähne für Laboruntersuchungen i.d.R. nicht zur Verfügung stehen, erscheint die Festlegung von Referenzwerten für den Parameter "Cadmium in Zähnen" nicht sinnvoll. Als Vergleichsdaten können die Ergebnisse einer neueren Studie verwendet werden, wonach die Cadmiumgehalte in Milchschneidezähnen von Kindern derzeit im Mittel etwa 20 - 30 ng/g betragen [19].

## **8 Bestimmung von Cadmium in Blut und Urin**

### **8.1 Präanalytische Phase**

Die Blutentnahme (mindestens 2 ml) sollte aus der Armvene erfolgen. Für die Blutentnahme sollten Bestecke verwendet werden, die bereits ein Antikoagulans enthalten. Besonders bewährt haben sich Monovetten mit K-EDTA oder Heparin als Antikoagulans (z.B. Fa. Sarstedt). Von v.g. Hersteller werden seit einiger Zeit auch spezielle Monovetten und passende Kanülen für die Metall-Analytik angeboten. Nach der Entnahme ist die gefüllte Spritze nochmals umzuschwenken, damit eine gute Durchmischung des Blutes mit dem Antikoagulans erfolgt. In diesem Zustand kann die Probe entsprechend den postalischen Bestimmungen versandt werden.

Für Urinuntersuchungen ist nach Möglichkeit eine 24 h-Harnprobe zu verwenden. Da unter Praxisbedingungen die Sammlung vollständiger Tagesurinproben nicht sicher gewährleistet werden kann und eine erhöhte Kontaminationsgefahr besteht, sollte für die Cadmiumbestimmung eine Morgenurinprobe verwendet werden. Für die Urinsammlung werden den Patienten/Probanden cadmiumfreie Sammelgefäße (Polyethylenflaschen mit Weithalsöffnung und Schraubverschluß; chargenweise auf Cadmium überprüfen!) ausgehändigt. Für den Versand ins Labor können hiervon Aliquote (10 - 80 ml) in kleinere Gefäße (50 ml oder 100 ml Polyethylenflaschen mit Schraubverschluß) umgefüllt werden. Glasgefäße sollten nicht verwendet werden, da Adsorptionseffekte an den Wänden von Glasgefäßen auftreten können. Bei längerer Lagerung sollten die Urinproben angesäuert werden (1 ml konz. Salpetersäure ("Suprapur"-Qualität) pro Liter Urin).

Da die Tagesurinmenge je nach Trinkmenge und Diurese sehr variabel sein und die Cadmiumkonzentration im Urin entsprechend stark schwanken kann, sollte parallel zur Bestimmung der Cadmiumkonzentration eine Bestimmung der Kreatininkonzentration in der Urinprobe veranlaßt werden. Die Cadmiumkonzentrationen sind volumenbezogen ( $\mu\text{g Cd/l Urin}$ ) und kreatininbezogen ( $\mu\text{g Cd/g Kreatinin}$ ) anzugeben. Extrem konzentrierte (Kreatinin  $> 2 \text{ g/l}$ ) und stark verdünnte (Kreatinin  $< 0,5 \text{ g/l}$ ) Urinproben können anhand der Kreatininkonzentration erkannt werden.

Bei längerer Lagerung empfiehlt es sich, die Blut- und Urinproben einzufrieren und bis zur Analyse bei  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  aufzubewahren. Um eine homogene Verteilung vor der Aliquotierung und Probenaufbereitung zu erreichen, müssen die Blutproben nach dem Auftauen für mindestens 30 Minuten auf einem sog. Roll-Mixer unter Drehen und Kippen behandelt werden. Ausfällungen in Urinproben, die in aufgetauten Proben häufig vorkommen, können durch leichtes Erwärmen (ca.  $30 \text{ }^\circ\text{C}$ ) im Schüttel-Wasserbad innerhalb von 10 - 30 Minuten i.d.R. aufgelöst werden.

### **8.2 Analytik**



Zur Bestimmung der Cadmiumkonzentrationen in Blut- und Urinproben wird heute vorzugsweise die elektrothermale Atomabsorptionsspektrometrie eingesetzt. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe des sog. Standard-Additionsverfahrens. Bei guter Untergrundkompensation und Einsatz der Zeemann-Technik lassen sich die Matrix-Effekte soweit reduzieren, daß bei größeren Untersuchungsserien auch mit externer Kalibrierung gearbeitet werden kann.

Die in Tabelle 1 genannten Nierenfunktionsparameter werden z.T. nur von spezialisierten Laboratorien angeboten. Es empfiehlt sich eine vorherige Abstimmung mit dem Laboratorium, welche Parameter angefordert werden können.

## 9 Referenzwerte

### 9.1 Cadmium im Blut

Die Festlegung von Referenzwerten für Cadmium im Blut erfolgt für Kinder und Erwachsene (Nicht-raucher). Die Referenzwerte sind auch auf Exraucher anwendbar, sofern das Rauchen vor mindestens 6 Monaten vollständig eingestellt wurde.

Als Referenzwerte werden festgelegt:

- Kinder (6 bis 12 Jahre): 0,5 µg Cd/l Vollblut
- Erwachsene (Nichtraucher)  
(25 bis 69 Jahre): 1,0 µg Cd/l Vollblut.

Grundlage für die Festlegung dieser Referenzwerte sind die Ergebnisse der Human-Biomonitoring-Untersuchungen im Rahmen des Umwelt-Survey 1990/92 [10]. Die auf der Grundlage dieser Daten berechneten 95. Populationsperzentile wurden unter Berücksichtigung der bei Laboruntersuchungen erreichbaren Analysengenauigkeit und der für diese Werte berechneten 95 % - Konfidenzintervalle gerundet. Die Referenzwerte reflektieren die Belastungssituation der deutschen Bevölkerung in der Zeit 1990/92. Andere Untersuchungen [1] zeigen ebenfalls, daß die Cadmiumkonzentrationen im Blut von Nichtrauchern i.d.R. weniger als 1 µg/l und bei Kindern und Jugendlichen weniger als 0,5 µg/l betragen.

Bei Rauchern, insbesondere Zigarettenrauchern, werden häufig Cadmiumkonzentrationen > 1 µg/l Vollblut festgestellt. Einzelwerte können bis etwa 10 µg/l reichen. Die Cadmiumkonzentration im Blut von Tabakrauchern hängt von mehreren Faktoren ab (u.a. Zahl der gerauchten Zigaretten, Inhalationstiefe).

### 9.2 Cadmium im Urin

Die Festlegung von Referenzwerten für Cadmium im Urin erfolgt in Form von Konzentrationswerten, die auf die Kreatininausscheidung bezogen werden. Da für Untersuchungen i.d.R. Spontanurinproben zur Verfügung stehen, soll auf diese Weise der Einfluß der im Einzelfall sehr unterschiedlichen Harnverdünnung eliminiert werden.

Als Referenzwerte werden festgelegt:

- Kinder (6 bis 12 Jahre): 0,5 µg Cd/l Urin bzw. 0,5 µg Cd/g Kreatinin
- Erwachsene (Nichtraucher)  
(25 bis 69 Jahre): 1,5 µg Cd/l Urin bzw. 1,0 µg Cd/g Kreatinin.

Grundlage für die Festlegung der Referenzwerte sind die Ergebnisse der Human-Biomonitoring-Untersuchungen im Rahmen des Umwelt-Survey 1990/92 [20]. Die auf der Grundlage dieser Daten berechneten 95. Populationsperzentile wurden unter Berücksichtigung und der für diese Werte berechneten 95 % - Konfidenzintervalle und der bei Laboruntersuchungen erreichbaren Analysengenauigkeit gerundet. Die Referenzwerte reflektieren die Belastungssituation der deutschen Bevölkerung in der Zeit 1990/92.

Der für Erwachsene festgelegte Referenzwert gilt primär für Nichtraucher. Bei langjährigen starken Rauchern und Exrauchern können häufiger Referenzwertüberschreitungen vorkommen.

Bei der Festlegung des Referenzwertes für Erwachsene wurde die Zunahme der Cadmiumkonzentration im Urin mit dem Lebensalter nicht berücksichtigt, da der Alterseffekt im Einzelfall im Bereich der interindividuellen Streuungen liegt. Tendentiell können bei älteren Personen, insbesondere bei Personen im Alter von 50 - 60 Jahren, häufiger höhere Werte vorkommen als bei jüngeren Personen.

Da Referenzwertüberschreitungen zumeist durch langjähriges Tabakrauchen bedingt sind, sollte bei Referenzwertüberschreitungen zunächst der Raucherstatus (Intensität und Dauer des Tabakrauchens) überprüft werden. Der Altersgang ist bei langjährigen Rauchern wesentlich stärker ausgeprägt als bei Nichtrauchern.

Bei Bezug auf die Kreatininausscheidung weisen Frauen im Mittel geringfügig höhere Cadmiumkonzentrationen im Urin auf als Männer. Ursache hierfür ist die im Mittel geringere Kreatininausscheidung bei Frauen.

## **10 Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten**

### **10.1 Indikatorparameter**

Die Festlegung von HBM-Werten erfolgt für den Parameter Cadmium im Urin (angegeben als  $\mu\text{g Cd/g Kreatinin}$ ) als Indikator des Cadmiumdepots in der Niere und damit als Indikator der kumulativen Langzeitbelastung.

### **10.2 Gruppeneinteilung**

Bei der Ableitung von HBM-Werten werden zwei Gruppen unterschieden:

Gruppe A: Kinder und Jugendliche

Gruppe B: Erwachsene

#### *Begründung:*

Im Hinblick auf die Anreicherung von Cadmium in den Nieren sollen bei Gruppe A Überschreitungen der HBM-Werte vermieden werden, da bei anhaltender Cadmiumbelastung damit zu rechnen ist, daß in höherem Lebensalter kritische Konzentrationswerte erreicht werden, die mit dem Auftreten von cadmiumbedingten Nierenfunktionsstörungen assoziiert sind. Überschreitungen der HBM-Werte sollten daher zum Anlaß genommen werden, geeignete Maßnahmen zur Verminderung der Cadmiumzufuhr zu ergreifen.

Die für Gruppe B festgelegten HBM-Werte kennzeichnen Belastungsniveaus, bei deren Überschreitung mit subtilen cadmiumbedingten nephrotoxischen Effekten gerechnet werden muß. Da mit zunehmender Belastung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens cadmiumbedingter Nierenfunktionsstörungen zunimmt, sollen bei Überschreitung der für Gruppe B festgelegten HBM-Werte ebenfalls Maßnahmen zur Verminderung der Cadmiumzufuhr ergriffen werden.

### **10.3 HBM-Werte**

Die empfohlenen HBM-Werte wurden im Hinblick auf die nephrotoxischen Wirkungen von Cadmium abgeleitet. Die kanzerogenen Wirkungen von inhalierten Cadmiumverbindungen wurden dabei nicht berücksichtigt. Wie in Abschnitt 6.2 bereits erwähnt, ist eine quantitative Abschätzung des Krebsrisikos durch inhalierte Cadmiumverbindungen auf der Grundlage von Human-Biomonitoring-Meßwerten nicht möglich.

### 10.3.1 HBM-Werte für Gruppe A

*Für Kinder und Jugendliche wird ein HBM-I-Wert von 1 µg/g Kreatinin und ein HBM-II-Wert von 3 µg/g Kreatinin festgelegt.*

*Begründung:*

Eine Überschreitung des HBM-I-Wertes läßt auf eine seit längerem bestehende deutlich erhöhte Belastung durch Cadmium schließen, die bei Fortdauer der Belastung im höheren Lebensalter dazu führen kann, daß cadmiumbedingte Nierenfunktionsstörungen auftreten. Aktuell besteht bei Überschreitung des HBM-I-Wertes aber kein relevant erhöhtes Risiko für das Auftreten von cadmiumbedingten Nierenfunktionsstörungen.

Eine Überschreitung des HBM-II-Wertes läßt auf eine seit längerem bestehende stark erhöhte Belastung durch Cadmium schließen, die bei Fortdauer der Belastung mit großer Wahrscheinlichkeit dazu führt, daß im höheren Lebensalter cadmiumbedingte Nierenfunktionsstörungen auftreten. Aktuell besteht bei Überschreitung des HBM-II-Wertes nur ein geringes Risiko für das Auftreten von cadmiumbedingten Nierenfunktionsstörungen. Subtile Schädigungen von Tubuluszellen können allerdings nicht sicher ausgeschlossen werden

Die Kommission hat Kenntnis von einer neueren Untersuchung [14], in der im Bereich der für diese Altersgruppe empfohlenen HBM-Werte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der altersadjustierten Aktivität des Enzyms NAG-B und der auf Kreatinin bezogenen Cadmiumkonzentration im Urin nachgewiesen wurde. Ein Schwellenwert ist nach den Ergebnissen dieser Untersuchung nicht erkennbar. NAG-B, ein Isoenzym der N-Acetyl-b-D-Glucosaminidase, ist ein Membran-gebundenes lysosomales Enzym, das infolge von Schädigungen der Tubuluszellen vermehrt ausgeschieden wird. Eine vermehrte Ausscheidung von NAG-B ist somit als Hinweis auf zytotoxische Effekte im Bereich der Tubuluszellen zu werten. Die Befunde dieser Studie, die nur an einem kleinen Probandenkollektiv durchgeführt wurde, bedürfen nach Auffassung der Kommission einer Überprüfung und Bestätigung durch weitere Untersuchungen. Auf der Grundlage dieser Untersuchungsergebnisse sind die festgelegten HBM-Werte ggfs. zu revidieren.

### 10.3.2 HBM-Werte für Gruppe B

*Für Erwachsene wird ein HBM-I-Wert von 2 µg/g Kreatinin und ein HBM-II-Wert von 5µg/g Kreatinin festgelegt.*

*Begründung:*

Grundlage für die Festlegung der HBM-Werte sind verschiedene Studien, in denen Zusammenhänge zwischen Cadmium im Urin (als Indikator der kumulativen Cadmiumbelastung) und verschiedenen Indikatoren nephrotoxischer Wirkungen untersucht wurden (vgl. hierzu Abschnitt 6.1 und Tabelle 2 und 3).

**Tabelle 2: Schwellenwerte für Cadmium im Urin (CdU) in bezug auf das vermehrte Vorkommen von Normabweichungen bei verschiedenen Nierenfunktionsparametern. Befunde an cadmiumexponierten Arbeitern [8,9]. Abkürzungen siehe Tabelle 1.**

CdU ( $\mu\text{g/g}$ Kreatinin)	Parameter/Marker
2-3	6-Keto-PGF <sub>2a</sub> , Sialylsäure
3-4	TRF, Bürstensaum-Antigen BBA, NAG, IAP, ALB
10-12	TNAP, Bürstensaum-Antigen HF5, RBP, $\hat{\alpha}$ 2M

**Tabelle 3: Schwellenwerte für Cadmium im Urin (CdU) in bezug auf verschiedene Parameter der Nephrotoxizität. Befunde aus der Cadmibel-Studie [8,9,11]). Abkürzungen: siehe Tabelle 1.**

CdU ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	Parameter/Marker
1,9	Calcium
2,7	NAG
2,9	RBP
3,1	$\hat{\alpha}$ 2-M
4,3	$\alpha$ -Aminosäuren-N

Aus umweltmedizinischer Sicht besonders bedeutsam sind die Ergebnisse der sog. Cadmibel-Studie [9,11] und der Studie von Fels et al. [12]. Bei der Darstellung der Ergebnisse der Cadmibel-Studie wurde als Bezugsbasis die Cadmiumausscheidung pro 24 Stunden verwendet. Im Mittel entsprechen diese Werte der Cadmiumkonzentration im Urin (angegeben in  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin) [1]. Die in Tabelle 3 genannten Schwellenwerte können zahlenmäßig daher näherungsweise der auf Kreatinin bezogenen Cadmiumkonzentration im Urin gleichgesetzt werden.

Ausgehend von den in der Cadmibel-Studie gefundenen Schwellenwerten für das vermehrte Vorkommen normabweichender Werte für die Parameter NAG,  $\hat{\alpha}$ 2-M und RBP im Urin und unter der Annahme, daß die Cadmiumausscheidung pro 24 h im Mittel der auf Kreatinin bezogenen Cadmiumkonzentration entspricht, werden folgende HBM-Werte festgelegt:

HBM-I: 2,0  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin

HBM-II: 5,0  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin

Bei Überschreitung des HBM-I-Wertes ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko subtiler Zellschädigungen und Funktionsstörungen im Bereich der proximalen Tubuli zu rechnen, die mit einer geringgradigen tubulären Proteinurie, einer erhöhten NAG-B-Aktivität im Urin sowie mit einer geringfügig erhöhten Calciumausscheidung einhergehen können. Nach Auffassung der Kommission handelt es sich hierbei aber nicht um relevante gesundheitliche Beeinträchtigungen, da geringgradige tubuläre Proteinurien nach den vorliegenden Erkenntnissen reversibel sind und eine geringfügig vermehrte Calciumausscheidung bei dem i.a. ausreichenden Calciumangebot über die Nahrung gesundheitlich nicht von Bedeutung ist. Die bereits bei sehr niedrigen Urin-Cadmiumkonzentrationen festgestellte tendentielle Zunahme der NAG-B-Aktivität im Urin bedarf einer Abklärung durch weitere Untersuchungen.

Bei Überschreitung des HBM-II-Wertes ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens der v. g. Effekte zu rechnen. Da die Ausprägung dieser Effekte mit steigender Cadmiumbelastung zunimmt und die Gefahr besteht, daß die Effekte nicht reversibel sind, ist bei Überschreitung des HBM-II-Wertes nach Auffassung der Kommission eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich.

Die Ergebnisse der Cadmibel-Studie entsprechen den Ergebnissen der Studie von Fels et al. [12], in welcher bei einer Cadmiumausscheidung im Bereich von 1,5 - 5 µg Cd/g Kreatinin eine Zunahme der Prävalenz normabweichender Werte bei verschiedenen sensitiven Nierenfunktionsparametern festgestellt wurde. Die Studie wurde an cadmiumexponierten Arbeitnehmern (mittleres Alter etwa 35 Jahre) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher nur bedingt auf die Allgemeinbevölkerung mit einem höheren Anteil von älteren Personen übertragbar.

Die Kommission hat Kenntnis von einer neueren Untersuchung [14], in der auch unterhalb des für diese Altersgruppe empfohlenen HBM-I-Wertes ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der auf Kreatinin bezogenen Cadmiumkonzentration im Urin und der altersadjustierten Aktivität des Enzyms NAG-B nachgewiesen wurde. Ein Schwellenwert ist nach den Ergebnissen dieser Untersuchung nicht erkennbar. Die Befunde dieser Studie, die nur an einem kleinen Probandenkollektiv durchgeführt wurde, bedürfen nach Auffassung der Kommission einer Überprüfung und Bestätigung durch weitere Untersuchungen. Auf der Grundlage dieser Untersuchungsergebnisse sind die festgelegten HBM-Werte ggf. zu revidieren.

## **11 Umweltmedizinische Relevanz**

Zur Beurteilung der umweltmedizinischen Relevanz der empfohlenen HBM-Werte wurden die Ergebnisse des Umwelt-Survey 1990/92 [20] sowie die Ergebnisse anderer Untersuchungen [1] herangezogen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen erkennen, daß Überschreitungen der HBM-Werte in der Allgemeinbevölkerung nur selten vorkommen (Häufigkeit deutlich weniger als 1 %). Auch bei Personen aus besonders belasteten Gebieten und bei Tabakrauchern werden nur selten Überschreitungen der HBM-Werte festgestellt [1,21].

## **12 Maßnahmen**

Bei allen Untersuchungen humanbiologischer Materialien auf Cadmium ist die Abklärung des Raucherstatus (Dauer und Intensität des Tabakrauchens) unabdingbar. Auch das Lebensalter muß berücksichtigt werden.

Die Maßnahmen sollten sich an dem Parameter Cadmium im Urin orientieren. Als erste Maßnahme nach Feststellung einer erhöhten Cadmiumkonzentration im Urin ist eine Verifizierung des Befundes erforderlich.

### **12.1 Am HBM-I-Wert ausgerichtete Maßnahmen**

Der HBM-I-Wert ist als "Prüfwert" konzipiert. In dem Bereich zwischen dem HBM-I- und dem HBM-II-Wert sind folgende Maßnahmen zu empfehlen:

- Wiederholung der Urinuntersuchung auf Cadmium zur Absicherung des Befundes

Bei Bestätigung:

- Information des Patienten/Probanden
- Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und Ausschaltung von Belastungsquellen, soweit dies unter vertretbarem Aufwand möglich ist. Als relevante Belastungsquellen sind in Betracht zu ziehen: Tabakrauchen; Verzehr größerer Mengen von stark cadmiumhaltigem Gemüse aus eigenem Anbau; Verzehr größerer Mengen von Innereien (Nieren, Lebern) von Schlachttieren; berufliche Belastung durch cadmiumhaltige Stäube und Aerosole.
- Wiederholungsuntersuchungen nach einem längeren Zeitintervall (Erfolgskontrolle, Trendanalyse).

## 12.2 Am HBM-II-Wert ausgerichtete Maßnahmen

Der HBM-II-Wert ist als "Interventionswert" konzipiert. Wegen der Langzeitakkumulation von Cadmium und der festen Bindung an die intrazellulären Depots, insbesondere in den Nieren, sind Maßnahmen zur kurz- oder mittelfristigen Verminderung der im Organismus akkumulierten Cadmiummenge nicht möglich. Geeignete Chelatbildner zur Verminderung der intrazellulären Cadmiumdepots im Organismus stehen nicht zur Verfügung. Die zu ergreifenden Maßnahmen müssen sich daher darauf konzentrieren, durch Vermeidung einer weiteren erhöhten Cadmiumzufuhr eine weitere signifikante Akkumulation von Cadmium im Organismus zu verhindern.

Im einzelnen wird bei Überschreitung des HBM-II-Wertes folgendes Vorgehen empfohlen:

- Wiederholung der Urinuntersuchung auf Cadmium zur Absicherung des Befundes

Bei Bestätigung:

- Information des Patienten/Probanden
- Bestimmung sensitiver Nierenfunktionsparameter im Urin wie  $\hat{a}_1$ -M und  $\hat{a}_2$ -M, NAG und IAP (Abkürzungen siehe Tabelle 1). Da die v.g. Parameter nicht spezifisch für cadmiumbedingte Nierenfunktionsstörungen sind, müssen bei Normwertüberschreitungen auch andere Ursachen von Nierenfunktionsstörungen in Betracht gezogen werden (renale Vorerkrankungen, andere Erkrankungen mit möglicher Beeinflussung der Nierenfunktion wie Hypertonus, Diabetes melitus, Gicht; Medikamenteneinnahme).
- Die Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und die Ausschaltung der Belastungsquellen (siehe Abschnitt 12.1) muß mit Nachdruck erfolgen.
- Kontrolluntersuchung auf Cadmium und die o.g. Nierenfunktionsparameter nach längerem Zeitintervall (Erfolgskontrolle, Trendanalyse).

Präventive Maßnahmen, um die weitere Zunahme der Cadmiumdepots im Organismus zu verhindern, sind:

- bei Tabakrauchern: Einstellung des Tabakrauchens;
- Verzicht auf den regelmäßigen Verzehr von Lebern und Nieren von Rindern und Schweinen;
- bei Verzehr von Gemüse und Obst aus eigenem Anbau sind evtl. Boden- und Pflanzenaufwuchsuntersuchungen zu veranlassen; bei deutlich erhöhten Werten Verzicht auf den Verzehr dieser Produkte.

## 12.3 Beurteilung von Nierenfunktionsparametern

Zur Beurteilung der in Abschnitt 6.1 genannten Nierenfunktionsparameter ist die Kenntnis der Referenzbereiche erforderlich. In Tabelle 4 sind daher für einige dieser Parameter die in neueren Studien ermittelten oberen Referenzwerte zusammengestellt. Beurteilungsrelevant sind *Überschreitungen* der Referenzbereiche.

Bei der Anwendung dieser Werte ist zu berücksichtigen, daß Referenz-bereichsüberschreitungen nicht spezifisch für cadmiumbedingte nephrotoxische Effekte sind, sondern auch durch andere, weitaus häufiger vorkommende Faktoren hervorgerufen werden können (renale Vorerkrankungen, andere Erkrankungen mit möglicher Beeinflussung der Nierenfunktion, Medikamenteneinnahme u.a.m.). Erst wenn diese Faktoren ausgeschlossen werden können und gleichzeitig eine deutlich erhöhte innere Cadmiumbelastung nachgewiesen ist, kann von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen Cadmiumbelastung und einer diskreten Nierenfunktionsstörung ausgegangen werden.

Bei der Anwendung der in Tabelle 4 genannten Referenzwerte ist desweiteren zu berücksichtigen, daß diese zumeist auf der Grundlage relativ kleiner Probanden-kollektive ermittelt wurden und z. T. methodenabhängig sind. Die Verteilung der Meßwerte in einer Referenzpopulation ist außerdem von verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht u.a.m. abhängig. Der Einfluß dieser Faktoren ist bei den meisten dieser Parameter bisher nicht ausreichend untersucht worden. Generell ist jedoch

festzustellen, daß die Streuung der Einzelwerte bei älteren Probanden deutlich größer ist als bei jüngeren Personen. Die Obergrenzen der Referenzbereiche sind daher bei älteren Personen deutlich höher als bei jüngeren.

Ein weiterer bedeutsamer Einflußfaktor ist die Beschaffenheit des Urins (insbesondere pH-Wert) sowie die "Alterung" der Urinprobe bei Lagerung und Transport ins Laboratorium. Im einzelnen ist mit dem Laboratorium abzustimmen, wie optimal und möglichst störungsfrei zu verfahren ist.

**Tabelle 4: Obere Referenzwerte (z. T. gerundet) für ausgewählte Nierenfunktionsparameter. Abkürzungen siehe Tabelle 1.**

Parameter/ Literatur	[12]	[10]	[23]	[1]	[11]
HMW	21 mg/g Kreat.	-	-	-	-
ALB a)	41 mg/g Kreat.	19 mg/l	20 mg/g Kreat.	18 mg/g Kreat.	-
IgG	2 mg/g Kreat.	5 mg/l	10 mg/g Kreat.	-	-
TXB <sub>2</sub> a)	75 ng/g Kreat.	146 ng/l	-	-	-
TRF	1 mg/g Kreat.	0,9 mg/l	-	-	-
LMW	29 mg/g Kreat.	-	-	-	-
α <sub>1</sub> -M a)	10 mg/g Kreat.	-	14 mg/g Kreat.	-	-
α <sub>2</sub> -M a)	-	280 µg/l	200 µg/g Kreat.	310 µg/g Kreat.	283 µg/24 h
RBP	115 µg/g Kreat.	185 µg/l	< 500 µg/g Kreat.	250 µg/g Kreat.	338 µg/24 h
BBA a)	8 U/g Kreat.	7 U/l	-	-	-
BB50a)	14 U/g Kreat.	16 U/l	-	-	-
HF5 a)	11 U/g Kreat.	13 U/l	-	-	-
a-AS-N b)	-	-	-	200 mg/g Kreat.	357 mg/24 h
c-GT	52 U/g Kreat.	-	-	-	-
TNAP	2 U/g Kreat.	1 U/l	-	-	-
IAP a)	2 U/g Kreat.	3 U/l	-	-	-
AAP	11 U/g Kreat.	-	-	-	-
NAG a)	3 U/g Kreat.	2 U/l	5 U/g Kreat.	-	-
THG	22 mg/g Kreat.	-	-	-	-

a) Für spezielle diagnostische Untersuchungen empfohlene Parameter. Bei Referenzwertüberschreitungen müssen neben Cadmium auch Einwirkungen anderer nephrotoxischer Agentien berücksichtigt werden!

b) a-Aminosäuren-N

### **13 Vergleich mit anderen Werten**

Biologische Expositionsgrenzwerte liegen bisher nur für berufsbedingte Cadmiumbelastungen vor.

Nach einem Vorschlag von Lauwerys et al. [8] soll das Cadmiumdepot im Organismus von beruflich nicht cadmiumexponierten Personen nicht ein Niveau überschreiten, das mit einer Cadmiumausscheidung von mehr als 2 µg/Tag assoziiert ist.

Nach Empfehlung der MAK-Kommission können bis zur definitiven Festlegung eines TRK-Wertes für Cadmium im Rahmen von *arbeitsmedizinischen* Vorsorgeuntersuchungen die bis 1989 gültigen BAT-Werte als Orientierungsgrößen verwendet werden. Diese betragen für Cadmium im Blut und Cadmium im Urin 15 µg/l.

Von Seiten eines Expertenkomitees der WHO [22] wurden für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen "health-based biological exposure limits" für Cadmium in Blut und Urin empfohlen. Diese betragen 5 µg/l bzw. 5 µg/g Kreatinin.



#### 14 Literaturhinweise

- [1] Ewers, U.: Untersuchungen zur Cadmiumbelastung der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Schadstoffe und Umwelt, Band 4. E. Schmidt Verlag, Berlin, 1990.
- [2] Ewers, U. und M. Wilhelm: Cadmium. In: Wichmann/Schlipköter/Fülgraff (Hrsg.): Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed-Verlag, Landsberg, 1995.
- [3] Friberg, L., C.G. Elinder, T. Kjellström, and G. Nordberg (eds.): Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal. Vol. I (1985) and Volume II (1986). CRC Press, Boca Raton, Florida (USA).
- [4] Schröter, S.: Toxikologie des Kadmiums. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart/Berlin/Köln, 1996.
- [5] Schwarz, E., et al.: Umwelt-Survey, Band IVa, Cadmium. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes. WaBoLu-Hefte 2/1993. 1993.
- [6] WHO: Environmental Health Criteria 134 - Cadmium. World Health Organization, Geneva, 1992.
- [7] Wilhelm, M., al.: Duplikatstudie zur alimentären Aufnahme von einigen Metallen/Metalloiden bei Kindern in Deutschland. Teil II, Aluminium, Cadmium und Blei. Zbl. Hyg. 197, 1996, 357-369.
- [8] Lauwerys, R.R., et al.: Assessment of the health impact of environmental exposure to cadmium: contribution of the epidemiologic studies carried out in Belgium. Environ. Res. 62, 1993, 200-206.
- [9] Lauwerys, R.R., et al.: Cadmium: Exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. Clin. Chem. 40, 1994, 1391-1394.
- [10] Roels, H., et al.: Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III. Application to workers exposed to cadmium. Brit. J. Ind. Med. 50, 1993, 37-48.
- [11] Buchet, J.P., et al.: Renal effects of cadmium body burdens of the general population. Lancet 336, 1990, 699-702.
- [12] Fels, L.M. et al.: Early urinary markers of target nephron segments as studied in cadmium toxicity. Kidney Int. 46, Suppl. 47, 1994, 81-88.
- [13] Jung, K., et al.: Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium. Clin. Chem. 39, 1993, 757-765.
- [14] Bernard, A., et al.: Association between NAG-B and cadmium in urine with no evidence of a threshold. Occup. Environ. Med. 52, 1995, 177-180.
- [15] WHO: Principles and Methods for the Assessment of Nephrotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. Environmental Health Criteria 119. Geneva, Switzerland, World Health Organization), 1991.
- [16] IARC: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. Supplement 7. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1987.
- [17] LAI: Beurteilungsmaßstäbe zur Begrenzung des Krebsrisikos durch Luftverunreinigungen. Abschlußbericht der Arbeitsgruppe "Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen", Düsseldorf, Länderausschuss für Immissionschutz, 1991.
- [18] Krause, C., et al.: Umwelt-Survey 1990/92. Band Ib: Human-Biomonitoring: Deskription der Spurenelementgehalte im Haar der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes. WaBoLu-Hefte 2/1996, 1997.
- [19] Ewers, U., et al.: Blei- und Cadmiumgehalte in Zähnen als Indikatoren von der Blei- und Cadmiumbelastung des Menschen. UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox. 8, 1996, 312-316.
- [20] Krause, C., et al.: Umwelt-Survey 1990/92. Band Ia: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring. Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes. WaBoLu-Hefte 1/1996, 1997.
- [21] Ewers, U., et al.: Untersuchungen zur Schwermetallbelastung von Böden und Gartenprodukten aus Stolberger Hausgärten und zur Blei- und Cadmiumbelastung von Kleingärtnern aus Stolberg. Gesundh. Wes. 55, 1993, 318-325.
- [22] WHO: Recommended Health-Based Biological Exposure Limits in Occupational Exposure to Heavy Metals. WHO Technical Report Series No. 543, Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1980.
- [23] Thomas, L.: Labor und Diagnose. 4. Aufl. Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1992.

**Kurzübersicht**

Substanz	Indikatormedium	Untersuchungsmaterial	Nachweisgrenze	Methode
Cadmium	Vollblut	3 – 5 ml EDTA-Blut	0,1 µg/l	ET-AAS
		3 – 5 ml Heparin-Blut		
	Urin	300 – 500 ml Urin	0,1 µg/l	ET-AAS

Personengruppe für Referenzwerte	Untersuchungs-Material	Referenzwert
Kinder (6 – 12 Jahre)	Vollblut	0,5 µg/l Vollblut
	Urin	0,5 µg/g Kreatinin bzw. 0,5 µg/l
Erwachsene (Nichtraucher) (25 bis 69 Jahre)	Vollblut	1,0 µg/l Vollblut
	Urin	1,0 µg/g Kreatinin bzw. 1,5 µg/l

Personengruppe für HBM-Werte	Untersuchungs-material-	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene < 25 Jahre	Urin	1 µg/g Kreatinin	3 µg/g Kreatinin
Erwachsene > 25 Jahre	Urin	2 µg/g Kreatinin	5 µg/g Kreatinin

Quellen	Kinetik	Chronische Wirkungen
Lebensmittel	gastrointestinale Resorption	Nierenfunktionsstörungen
Tabakrauch Boden/Staub (Kinder)	3 - 5 %; bei Eisen-, Calcium- und Proteinmangel erhöht	Lungenkrebs (bei inhalativer Aufnahme)
Trinkwasser	Hauptspeicherorgane: Nieren Ausscheidung: Urin, Faeces Halbwertszeit im Blut: 50 – 100 Tage Halbwertszeit im Zielorgan der Toxizität (Nieren): 10 – 30 Jahre	Blutdruckerhöhung ??

Maßnahmen
Expositionsminde- rung: Tabakrauchen einstellen; Verzicht auf den Verzehr stark cadmiumhaltiger Lebensmittel, auf ausreichende Eisen-, Calcium- und Proteinzufuhr achten