Bundesgesundheitsbl 2011 · 54:981–996
DOI 10.1007/s00103-011-1327-9
© Springer-Verlag 2011

Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring(HBM)-Werte

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

1 Einleitung

Cadmium ist ein gut untersuchter, im Hinblick auf seine kumulierenden und kanzerogenen Eigenschaften umweltmedizinisch relevanter Stoff, zu dem umfangreiche Literatur vorliegt. Eine aktuelle und ausführliche Übersicht über die Vielzahl von Arbeiten liefern die *European Food Safety Authority* in der „Scientific Opinion: Cadmium in food" ihres *Panel on Contaminants in the Food Chain* (CONTAM Panel) [1], die *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) in ihrem *Draft Toxicological Profile for Cadmium* [2] aber auch in komprimierter Form Järup & Åkesson [3] und Saratug et al. [4]. Auf die Darlegung einzelner Literaturhinweise wird daher im Rahmen dieser Stoffmonographie weitgehend verzichtet.

1998 leitete die Human-Biomonitoring-Kommission am Umweltbundesamt (HBM-Kommission) erstmals HBM-Werte für Cadmium ab [5]. Seither hat – insbesondere im letzten Jahrzehnt – eine steigende Anzahl von Studien gezeigt, dass frühe gesundheitsschädliche Wirkungen durch Cadmium bereits bei einer niedrigeren Exposition auftreten, als zuvor angenommen. Diese neuere Forschung konzentriert sich dabei vor allem auf Nieren- und Knocheneffekte, wobei Ergebnisse jüngerer Studien auch auf erhöhte Krebsrisiken bereits bei niedrigen Umweltkonzentrationen hinweisen [1, 2, 3]. Die HBM-Kommission hat daher eine Aktualisierung der Datenlage und Überprüfung der bisherigen Ableitung vorgenommen.

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 zum Teil 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 rostschützenden 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. Die Verwendung von Cadmium und Cadmiumverbindungen für die v. g. Anwendungszwecke ist seit 1993 stark eingeschränkt und zum Teil verboten. Als Folge davon sind die Herstellung und der Verbrauch von Cadmium und Cadmiumverbindungen in den letzten Jahrzehnten 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 bis 1,6 mg/kg Trockenmasse vor. Infolge von cadmiumhaltigen Staubniederschlagsimmissionen finden sich in der Umgebung von Blei-, Zink- und Kupferhütten häufig stark erhöhte Cadmium-Konzentrationen im Boden (bis zu 10 mg/kg) [6].

Andere Ursachen für erhöhte Cadmiumgehalte im Boden sind der Einsatz von cadmiumbelasteten Klärschlämmen als Düngemittel und die Umlagerung cadmiumhaltiger Sedimente in Überschwemmungsgebieten belasteter Bäche und Flüsse. Eine bedeutsame Eintragsquelle für landwirtschaftlich genutzte Böden können auch Phosphatdünger darstellen, die je nach Herkunft der zur Herstellung verwendeten Rohphosphate hohe Cadmiumgehalte (bis zu 50 mg/kg P_2O_5) enthalten können.

Die Cadmium-Immissionen im atmosphärischen Schwebstaub und im Staubniederschlag sind in den letzten Jahren stark zurückgegangen. Die Jahresmittelwerte für Cadmium im Schwebstaub (PM10) beziehungsweise Staubniederschlag liegen in Stadt- und Ballungsgebieten heute üblicherweise im Bereich von 0,2 bis 1 ng/m^3 beziehungsweise 0,3 bis 1,5 µg/(m^2*d), in ländlichen Gebieten oft noch darunter. Im Nahbereich industrieller Emittenten können dagegen kleinräumig erheblich höhere Belastungen auftreten (im PM10 einige ng/m^3, im Staubniederschlag bis zu circa 10 µg/(m^2*d).

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-Pflanze 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 oder durch Verschmutzung mit belastetem Bodenmaterial zu einer vorwiegend äußerlichen Kontamination von Nahrungspflanzen führen können, welche durch geeignete küchenmäßige Zubereitung weitgehend entfernt werden kann, lässt sich der Cadmiumgehalt pflanzlicher Lebensmittel nicht durch entsprechende Maßnahmen vermindern.

Über die Nahrungskette wird Cadmium auch in tierischen Lebensmitteln angereichert, zum Beispiel über belastete Futterpflanzen oder bei Fischen, Krebs- und Weichtieren zugleich über das Wasser.

Die Cadmiumgehalte in pflanzlichen Lebensmitteln betragen üblicherweise 10 bis 200 µg/kg Frischgewicht, können aber in Einzelfällen auch höher liegen. Besonders stark belastete Lebensmittel sind Seegras, Fisch und Meeresfrüchte, bestimmte Pilze, Ölsaaten, Innereien von Nutztieren und Kakaoprodukte sowie bestimmte Cerealien und Gemüsearten, sofern die Pflanzen auf stark Cadmium belasteten Böden angebaut wurden [7, 8, 9]. Eine Übersicht über die Gehalte in Nahrungsmitteln bieten EFSA [7] und BfR [10].

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. Für Raucher stellt das mit dem Zigarettenkonsum aufgenommene Cadmium eine bedeutsame inhalative Quelle dar.

Die Cadmiumaufnahme mit der Nahrung beträgt bei Erwachsenen circa 5 bis 15 µg/Tag, entsprechend 0,1 bis 0,2 µg/kg Körpergewicht und Tag. Bei fünf- bis achtjährigen Kindern wurde eine alimentäre Cadmiumzufuhr von durchschnittlich etwa 0,3 µg/kg Körpergewicht und Tag ermittelt (Spannweite: 0,1 bis 1,3 µg/kg Körpergewicht und Tag) [11]. Nach Wilhelm et al. [12] kann in der Altersgruppe der Ein- bis Sechsjährigen die tägliche Cadmiumaufnahme bis zu 1,1 µg/kg Körpergewicht und Tag betragen. Basierend auf den Daten der Nationalen Verzehrsstudie II haben Schwarz und Schneider [13] für ein BfR Statusseminar im Juli 2009 die Cd-Aufnahme der deutschen Bevölkerung über die Nahrung abgeschätzt. Dabei ergab sich eine mittlere Cadmiumzufuhr von 0,21 µg/kg Körpergewicht und Tag für Erwachsene beiderlei Geschlechts. Einige Bevölkerungsgruppen nehmen mehr Cd mit der Nahrung zu sich. Hierzu zählen Heranwachsende (14- bis 18-Jährige) und Schwangere beziehungsweise Personen mit einem spezifischen Verzehrsverhalten, wie zum Beispiel überwiegend pflanzliche oder Cerealien reiche Ernährung. In diesen KonsumentInnengruppen beträgt die mittlere ernährungsbedingte Cd-Aufnahme zwischen 0,25 bis 0,27 µg/kg Körpergewicht und Tag. Bei Personengruppen mit einem überdurchschnittlichen Verzehr kann die Cadmiumzufuhr erheblich höher liegen und erreicht bis zu 0,42 µg/kg Körpergewicht und Tag bei Vegetariern und Vegetarierinnen [10, 13].

Abb. 1 stellt die ernährungsbedingte Cd-Exposition unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen in Deutschland dar.

Den Anteil, über den verschiedene Lebensmittelgruppen zur täglichen Cadmiumaufnahme beitragen, zeigt **Abb. 2**.

Das Tabakrauchen führt zusätzlich zu einer Aufnahme von 1 bis 3 µg Cadmium pro Tag (Annahmen: 10 bis 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 in der Regel von geringer Bedeutung. Der Medianwert der Cadmiumkonzentrationen in den Trinkwasserproben lag in NRW beispielsweise in 2008 unter der Bestimmungsgrenze, sowohl bei Wasser-

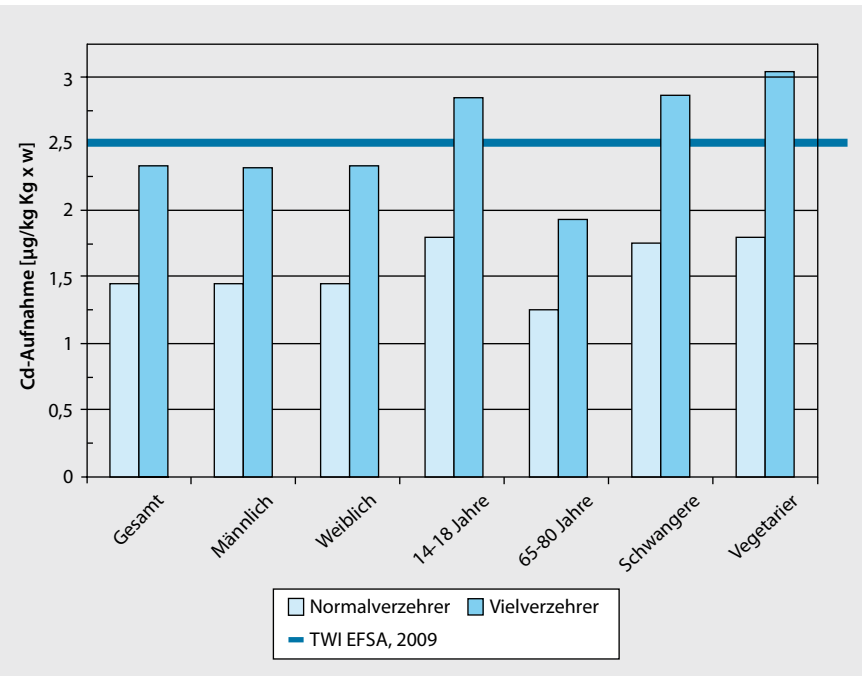

Abb. 1 ▲ **Expositionsabschätzung für Cadmium – Bevölkerungsgruppen [13]**

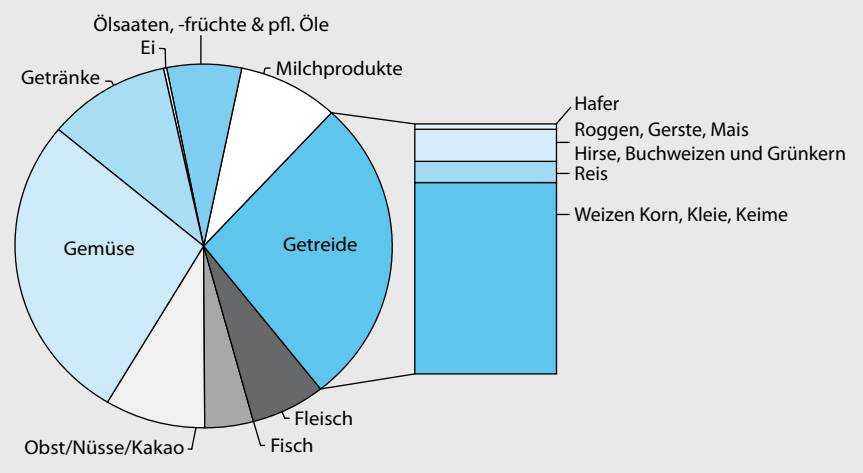

Abb. 2 ▲ **Anteil verschiedener Lebensmittel an der täglichen Cadmiumaufnahme und Detailaufschlüsselung für Getreide [10]**

werks- als auch bei Netzproben und Hausinstallationen [14], wobei die Bestimmungsgrenzen zwischen 0,05 und 1,0 µg/l liegen. Erhöhte Konzentrationen in der Hausinstallation können von Cadmiumunreinheiten in verzinkten Rohrsystemen oder von cadmiumhaltigen Lötstellen herrühren und zu vereinzelten Spitzenkonzentrationen bis zu 55,0 µg/l führen [14].

5 Kinetik

5.1 Inhalation

Nordberg et al. [15] entwickelten 1985 ein Modell zur Quantifizierung der inhalativen Resorption, das bis heute gültig ist. Nach diesem Modell ist die Resorptionsverfügbarkeit abhängig von der Partikelgröße der eingeatmeten cadmiumhaltigen Stäube. Für Grobstaub beträgt der in der Lunge deponierte Anteil von an Partikel gebundenem Cadmium circa 5 %. An ultrafeine Partikel gebundenes Cadmium hingegen wird bis zu einem Prozentsatz von 50 bis 60 % in der Lunge zurückgehalten. Von einmal in der Lunge deponiertem Cadmium werden schließlich 50 bis 100 % resorbiert. [2] Die inhalative Resorptionsquote wird daher allgemein mit 25 bis 50 % angenommen [16].

Die großen Unterschiede in den Blut-Cd-Spiegeln von Rauchern und Nichtrauchern unterstreichen die Bedeutung der inhalativen Resorption für die Cd-Aufnahme [1].

5.2 Orale Aufnahme

Die Bioverfügbarkeit von oral zugeführtem Cadmium hängt stark von der Beschaffenheit der jeweiligen Matrix ab, an die Cadmium gebunden ist. Durchschnittlich werden im Magen-Darm-Trakt etwa 5 % resorbiert [17]. Außerdem spielen auch das Geschlecht, Alter und Ernährungsstatus des Individuums eine große Rolle. Zink-, Eisen-, Calcium- und Proteinmangel können zu einer vermehrten Resorption im Magen-Darm-Trakt führen. Gleichzeitige Zufuhr bivalenter Kationen mit der Nahrung senkt durch Konkurrenz um die Metall-Ionen-Transporter in der Darmschleimhaut (vor allem DMT1) die Resorptionsquote von Cadmium. Die Expression der Kationen-Transporter wiederum wird durch Zink, Eisen oder Calcium beeinflusst. Serum-Ferritin als Marker für die körpereigenen Eisenspeicher steht in einem umgekehrten Verhältnis zur Eisenaufnahme aus dem Darm. Dies gilt wegen des gemeinsamen Transportmechanismus' gleichermaßen für die Cadmiumaufnahme. Personen mit niedrigen Serum-Ferritin-Konzentrationen (vornehmlich Frauen im gebärfähigen Alter oder während der Schwangerschaft) resorbieren bis zu 8,9 % Cadmium, während Personen mit hohen Serum-Ferritin-Konzentrationen eine Resorptionsquote von nur 2,3 % aufweisen. Umweltepidemiologische Studien zeigten höhere Cd-Blutspiegel bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft. Nach der Menopause verlieren die geschlechtsspezifischen Unterschiede der Cd-Aufnahme an Bedeutung [18, 19, 20, 21].

5.3 Transport und Verteilung

Im Blut liegt Cadmium überwiegend (circa 90 %) in den Blutzellen an Metallothionein (MT) und andere Peptide oder Aminosäuren mit freier Cysteingruppe gebunden vor. MT findet sich auch im Blutplasma und bindet dort ebenfalls Cadmium. Der Cd-Plasmaanteil beträgt circa 10 %.

Nach der Resorption im Darm wird das zunächst an Albumin gebundene Cadmium über den Blutkreislauf in die Leber transportiert. Nur ein vergleichsweise kleiner Anteil erreicht direkt die Niere. In den Leberzellen induziert Cd die Bildung von MT. Während ein Teil des Cadmiums an Glutathion gebunden mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden wird, erfährt der an MT gebundene Anteil eine Umverteilung von der Leber zur Niere. In der Niere wird Cd-MT glomerulär filtriert, in den proximalen Tubuli reabsorbiert und in den Tubuluszellen gespeichert [1, 17].

An MT gebundenes Cd ist weniger toxisch als freies Cd. Die Speicherung von Cd-MT in den Tubuluszellen kann jedoch eine kritische Konzentration erreichen, bei deren Überschreitung nicht mehr genügend MT synthetisiert werden kann, um durch lysosomalen Abbau frei gewordene Cadmiumionen zu neutralisieren. Ab diesem Punkt beginnt die Schädigung der Tubuluszellen und schließlich auch der Nierenfunktion [1].

Cadmium findet sich in allen Körpergeweben von Menschen industrialisierter Länder, Leber und Nieren stellen jedoch die Hauptspeicherorgane dar. Bei langjähriger chronischer Cd-Exposition überwiegt die Konzentration in den Nieren erheblich. Die mittleren Cd-Konzentrationen in Leber und Niere liegen zum Zeitpunkt der Geburt bei Null. Die Cadmium-Körperlast steigt mit dem Alter an und erreicht ihr Maximum in der Altersgruppe der 50- bis 60-Jährigen. Der Altersgipfel betrifft nach einem linearen Anstieg hauptsächlich die Cd-Konzentrationen in den Nieren. In der Leber ist ab dem 20. bis 25. Lebensjahr nur noch ein leichter Anstieg der Cd-Konzentration zu verzeichnen. Im Organismus lässt sich folgendes

Verteilungsmuster erkennen: circa 50 % der Cadmium-Körperlast finden sich in den Nieren (vor allem Nierenrinde), etwa 15 bis 20 % in der Leber und ein kleiner Anteil wird im Knochen gespeichert. Erhöhte Cadmiumgehalte finden sich auch in der Schilddrüse, im Pankreas und in den Speicheldrüsen [1, 17].

Cadmium ist zwar teilweise plazentagängig, erreicht im Nabelschnurblut aber nur 50 % der Konzentration im mütterlichen Blut. In der Plazenta hingegen wird ein großer Teil des mütterlichen Cd zurückgehalten, so dass dort bis zu zehnfach höhere Konzentrationen, im Vergleich zum mütterlichen Blut, gefunden wurden. Der plazentare Retentionsmechanismus ist unbekannt. Auch in der Muttermilch finden sich nur 5 bis 10 % des Cd-Gehaltes der mütterlichen Blutspiegel [1].

5.4 Ausscheidung

Nicht resorbiertes Cadmium wird mit dem Stuhl rasch wieder ausgeschieden. Die Ausscheidung von bereits resorbiertem Cadmium hingegen erfolgt nur langsam. Die tägliche Ausscheidung über Urin und Stuhl wird auf etwa 0,007 bis 0,009 % der Körperlast geschätzt. Die Eliminationshalbwertszeit für Cadmium im Blut beträgt 50 bis 100 Tage, die im Gewebe (Nieren, Leber, Knochen) zehn bis 30 Jahre. Aufgrund der langen Halbwertszeit akkumuliert Cadmium im menschlichen Körper – vor allem in der Niere.

Die Halbwertszeit im menschlichen Blut umfasst eine schnelle Phase (drei bis vier Monate) und eine wesentlich langsamere Phase von etwa zehn Jahren [22]. Die längere Phase entsteht durch die Freisetzung von akkumuliertem Cadmium aus den körpereigenen Depots ins Blut. Daher spiegeln nach Langzeitexposition die Cd-Blutgehalte altersabhängig auch die Körperlast wider und korrelieren mit den Konzentrationen im Urin [1].

6 Wirkungen auf den Menschen

Die relevanten toxischen Endpunkte für Cadmium umfassen dessen Kanzerogenität, Respirations- und Nephrotoxizität sowie die Schädigung der Knochensubstanz.

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.

Die Nierenschädigung ist charakterisiert durch die Cd-Akkumulation in den Zellen des proximalen Tubulus in der Nierenrinde, die dosisabhängig eine Fehlfunktion und Schädigung der Tubuluszellen nach sich zieht (Fanconi-Syndrom).

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 aus dem Magen-Darm-Trakt aufweisen;
d) Personen, die über längere Zeit beruflich gegenüber Cadmium exponiert waren.

Die frühesten derzeit bekannten Zeichen einer beginnenden Nierenfunktionsstörung bestehen in einer Verminderung der Rückresorptionsfunktion des Tubulus. Niedermolekulare Bestandteile des Primärharns, die glomerulär filtriert und normalerweise in den proximalen Tubuli weitgehend wieder reabsorbiert werden, unterliegen im Zuge der Funktionsstörung einer erhöhten Ausscheidung. Charakteristisch ist das Auftreten von Proteinen mit geringem Molekulargewicht (Mikroglobuline) sowie Markern der Zellschädigung im Urin.

Als „klassische" diagnostische Kriterien gelten die vermehrte Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen wie Alpha-1- und Beta-2-Mikroglobulin (α1-M und β2-M) und retinolbindendes Protein (RBP) sowie von anderen niedermolekularen Bestandteilen des Primärharns (Aminosäuren, Calcium, Phosphat). In neueren Untersuchungen wird eine Reihe von weiteren Nierenfunktionsparametern eingesetzt.

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 Agenzien hervorgerufen werden.

Eine eingehende Diskussion und Bewertung der in **Tabelle 1** genannten Nierenfunktionsparameter im Hinblick auf die Erkennung nephrotoxischer Effekte findet sich in EFSA [1]. Allgemein wird heute die Ausscheidung von β2-M mit dem Urin als sicherer und zugleich vergleichsweise sensitiver Marker für die Feststellung einer Mikroglobulinurie herangezogen.[1] Die ebenfalls häufig verwendeten spezifischen Marker α1-M und RBP sind weniger sensitiv als β2-M. Andere, teilweise sensitivere Marker wiederum sind weniger spezifisch als β2-M und können auch bei nicht Cd-bedingten Nierenschädigungen erhöht sein. Sie erlangen ihre Aussagekraft erst in kombinierten Analysen.

Nierenschädigungen durch Cadmiumexposition am Arbeitsplatz wurden erstmalig durch Friberg [23, 24] berichtet. Seither ist eine Fülle weiterer Untersuchungen publiziert worden. Eine umfassende Übersicht der Arbeitsplatzstudien findet sich im Entwurf des „*Toxicological Profile for Cadmium*" der ATDSR [2]. Die Untersuchungen an cadmiumexponierten Arbeitern zeigten, dass bei Überschreitung bestimmter Schwellenwerte – in Bezug auf den Belastungsparameter Cd im Urin – mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit normabweichender Werte bestimmter Nierenfunktionsparameter zu rechnen ist. Diese treten infolge von Funktionsstörungen und Zellschädigungen im Bereich bestimmter Segmente des Nephrons auf. Aufgrund der unter-

[1] β2-M ist in saurem Urin instabil. Daher ist es notwendig, den pH-Wert von Proben zu kontrollieren, um dessen Zerfall zu vermeiden. Der Zerfall von β2-M kann allerdings bereits in der Blase beginnen. Wie andere Marker auch, steigt die β2-M-Ausscheidung mit dem Alter [24] und kann durch Überlastung oder durch kompetitive Hemmung der tubulären Reabsorption beeinflusst werden [1].

Tabelle 1:

Segmente des Nephrons und charakteristische Nierenfunktionsparameter [102]

Segment	Parameter, Marker-Proteine
Glomerulum	Hochmolekulare Proteine - High molecular weight (HMW)
	Fibronectin (FN)
	Immunglobulin (IgG)
	Thromboxan B_2(TB_2)
	Transferrin (TRF)
	6-Keto-Prostaglandin$_{2a}$ (6-Keto-PGF$_{2a}$)
Proximaler Tubulus	Niedermolekulare Proteine - Low molecular weight (LMW)
	α1-Mikroglobulin (α1-M)
	β2-Mikroglobulin (β2-M)
	Retinol-bindendes Protein (RBP)
	Bürstensaumantigene HF5, BBA und BB50
	c-Glutamyltransferase (c-GT)
	Alkalische Phosphatase (TNAP: tissue nonspecific alkaline phosphatase und IAP: intestinal alkaline phosphatase (Isoenzyme der alkalischen Phosphatase)
	Alanin-Aminopeptidase (AAP)
	N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase (NAG)
Henlesche Schleife	Tamm-Horsefall-Glycoprotein (THG)
Distaler Tubulus	Kallikrein (Kalli)
Sammelrohr, Zellen des Nierenmarks	Prostaglandine E_2 und F_{2a}

schiedlichen Reaktionsempfindlichkeit sind diese Effekte im unteren Konzentrationsbereich nur bei einem Teil der betroffenen Individuen, die besonders empfindlich reagieren, nachweisbar.

Unter den umweltepidemiologischen Studien gilt eine in Belgien durchgeführte Untersuchung zur Cadmiumbelastung der Bevölkerung, die sogenannte „Cadmibel Studie", als Pionierstudie [26, 27, 28]. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung ist die Effektschwelle für das Auftreten von nephrotoxischen Effekten für die Allgemeinbevölkerung niedriger anzusetzen als bei Industriearbeitern. Eine vermehrte Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen wie β2-M wurde in dieser Studie bei Personen gefunden, die umgerechnet mehr als 2 µg Cd/g Kreatinin ausschieden. Die Schwellenwerte in Bezug auf das Vorkommen einer vermehrten Ausscheidung von NAG, RBP und Calcium lagen sogar noch niedriger. Die Ergebnisse der v. g. Studien werden durch neuere Studien, in denen eine breite Palette von sensitiven Nierenfunktionsparametern untersucht wurde, bestätigt. Teilweise traten Effekte auch bei niedrigeren Cd-Urinkonzentrationen auf, als sie in der Cadmibel Studie gefunden wurden. **Tabelle 2** stellt eine Übersicht der Ergebnisse einiger neuerer umweltepidemiologischer Studien hinsichtlich der nephrotoxischen Cd-Effekte zusammen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden, und stellt sie der Cadmibel Studie [28] gegenüber.

Ausführlich sind die Ergebnisse umweltepidemiologischer Studien zu den nephrotoxischen Effekten von Cadmium in ATSDR [2] und in EFSA [1] zusammengestellt. Die niedrigsten beobachteten Effektkonzentrationen, die noch auf nephrotoxische Cadmiumwirkungen hindeuten, lagen unter 1 µg Cd/g Kreatinin.

Das CONTAM Panel der EFSA hat die Argumente für oder gegen verschiedene Marker und ihre Interpretationen sorgfältig abgewogen und sich für β2-M als Marker für eine beginnende Nierenfunktionsstörung entschieden. Basierend auf den Einschätzungen von Bernard [29] legte sich das Panel auf die klinische Interpretation der β2-M-Befunde fest. Demzufolge ist eine schwere Cd-induzierte Tubulusschädigung irreversibel und mündet in eine fortschreitende Funktionsstörung der Niere, die sich auch nach Expositionsstopp weiter verschlechtert und schließlich auch zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate führt. Eine nur leichte Proteinurie unter 1.000 µg β2-M/g Kreatinin ist möglicherweise reversibel (vergleiche 6.5).

Eine Übersicht des Ausmaßes der Mikroglobulinurie und ihrer klinischen Interpretation ist in **Tabelle 3** dargestellt.

Zur Bestimmung einer Effektschwelle führte das CONTAM-Panel eine Metaanalyse der bis 2008 publizierten Studien, bei denen β2-M als Marker eingesetzt wurde, durch. Die Interpretation der Befunde im Sinne eines kausalen Zusammenhanges mit der Cd-Exposition wird durch die in der Metaanalyse beobachtete klare Dosis-Wirkungsbeziehung unterstützt (vergleiche **Abb. 3**).

Entsprechende Zusammenhänge bestanden auch mit der Blutkonzentration von Cd, was den Rückschluss ermöglicht, dass nicht nur die ausgeschiedenen, sondern auch die akkumulierten Cd-Konzentrationen einen Beitrag zur Schädigung der Niere leisten[2].

Zur Bestimmung eines Referenzpunktes für die Risikoabschätzung wählte die EFSA nicht das häufig verwendete LOAEL/N(O)AEL Konzept. Das CONTAM Panel berechnete stattdessen eine stoffspezifisch adjustierte Benchmarkkonzentration, die geeignet ist, eine um 5 % erhöhte

[2] Dieser Zusammenhang ließ sich nachweisen, obgleich Cd im Blut überwiegend zellulär gebunden ist und nur zu 10 % im Plasma vorliegt. Der Blutgehalt reflektiert einerseits die Exposition während der vorangegangenen Wochen, andererseits aber auch die Freisetzung von Cd aus den tieferen Kompartimenten. Das quantitativ bedeutendste Speicherorgan stellt mit circa 50 % der Cd-Körperlast die Niere (vor allem die Nierenrinde) dar [16, 30]. Eine hohe Korrelation zwischen Blutgehalten und Ausscheidungskonzentrationen im Urin fanden auch Åkesson et al. [32] und Järup et al. [33].

Tabelle 2:

Niedrigste Cd-Urinkonzentrationen mit erhöhten tubulären Effektmarkern in umweltepidemiologischen Studien [3]

Study (population size)	Effect measure/cut-off-level	U-Cd	Reference
Belgium (*n* = 1699) (Cadmibel)	Beta-2/RBP/NAG/95th percentile in control area	10 % probability of adverse response/ 1.8 µg Cd/g creatinine	[28]
Sweden (*n* = 1021, including 117 occupationally exposed workers) (OSCAR)	Protein HC/95th percentile in another Swedish population	10 % excess prevalence of proteinuria above background/1.0 µg Cd/g creatinine	[33]
USA (*n* = 361)	NAG lowest quintile in the study population (does-effect) Highest versus lowest quintile in the study population (does-effect)	1.0 µg Cd/g creatinine	[103]
China (*n* = 790)	Beta-2/95th percentile in control area (800 µg/g creatinine) NAG-B/4 U/g crea RBP/300 µg/g crea	($BMDL_5$) 3–4 µg Cd/g creatinine	[75]
China (*n* = 245) (co-exposure to arsenic)	Beta-2/300 µg/g creatinine	10 % excess prevalence of proteinuria above background ($BMDL_{10}$)	[104]
Japan (*n* = 828)	Beta-2/84th percentile in the target population (233 and 274 µg/g creatinine for men and women resp.) NAG (2.4 and 2.5g/ g creatinine for men and women resp.) NAG (2.4 and 2.5 µg/g creatinine for men and women resp.)	10 % excess prevalence of proteinuria above background ($BMDL_{10}$)g Cd/g creatinine for men and women resp.) 0.7 and 1.3 µg Cd/g creatinine for men and women resp.)	[105]
Japan (*n* = 6032)	Beta-2/4–500 µg /g creatinine (the 84th percentile) of Beta-2in non-polluted areas	10 % excess prevalence of proteinuria above background (BMDL10)g Cd/g creatinine for women ('life-long' exposure at age 75) 2.9 µg Cd/g creatinine for men, 3.1 µg Cd/g creatinine for women ('life-long' exposure at age 75)	[83]
Poland (*n* = 308)	Beta-2/RBP/NAG (dose-effect)	Significant correlations between U-Cd and all tubular markers	[106]
Swedish women (*n* = 820)	NAG/Protein HC	Significant correlations between U-Cd and both tubular markers (dose-effect; LOEL 0.8 µg Cd/g creatinine) BMDL10 = 0.8 µg Cd/g creatinine	[64; 84]
Europe (Czech Republic, France & Poland) (*n* = 804; children, 8–12 years old).	RBP/NAG	Significant correlations between U-Cd and both tubular markers (dose-effect; LOEL 0.58 µg Cd/g creatinine (NAG), 0.71 µg Cd/g creatinine (RBP)	[107]
United Kingdom (*n* = 180)	NAG/> 0.22 U/mmol	Significant dose–response relationship between U-Cd and U-NAG OR = 2.64 and 3.64 for U-Cd levels between 0.3 and 0.5 and over 0.5nmol/mmol creatinine respectively (p-trend = 0.045)	[108]

Tabelle 3:

Interpretation der β2-M-Ausscheidung aus klinischer Perspektive [29]

B2M in urine (µg/g creatinine)	Clinical interpretation
< 300	Within the reference interval.
300–1,000	Incipient cadmium tubulopathy, possibly reversible upon cessation of exposure or forerunner[a)] of accelerated decline of GFR; increased incidence of renal stones.
1,000–10,000	Irreversible tubular proteinuria. GFR may still be normal.
> 10,000	Overt cadmium nephropathy and usually decreased GFR

[a)] this refers to values that have been confirmed in the same subject at least twice in two repeated measurements over a six-month period.

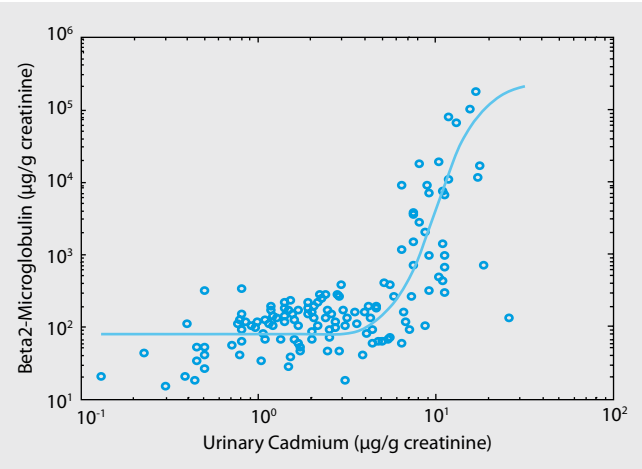

Abb. 3 ◀ **Dosis-Wirkungsbeziehung für Cd und β2-M-Ausscheidung (Metaanalyse mit Hill Modell). Dargestellt sind die geometrischen Mittelwerte von insgesamt 165 Subgruppen [1].**

Ausscheidung von β2-M bei 95 % der Bevölkerung zu verhindern (BMDL5)[3].

Das Benchmarkkonzept ist eine heute durchaus übliche Methode, die alternativ zum LOAEL/N(O)AEL-Verfahren für die Auswahl eines Bezugspunktes für die weitere Risikoabschätzung herangezogen werden kann[4]. Die BMDL5 ist dabei als hinreichend konservative Festlegung einer statistischen Effektprävalenz anzusehen.

Die Metaanalyse der 35 Studien, in denen β2-M als Marker für die tubulären Cd-Effekte benutzt wurde, führte zu einer unteren Grenze des Benchmarkdosis-Konfidenzintervalls für einen 5 % Anstieg der Prävalenz einer β2-M-Erhöhung (BMDL5) in Höhe von 4 µg Cd/g Kreatinin. Die Wahl dieses Referenzpunktes für die weitere Risikoabschätzung wurde unterstützt durch weitere Befunde aus epidemiologischen Studien, die andere Marker für die Tubulusschädigung oder den Endpunkt Knochenschädigung zugrunde gelegt hatten.

Da in der Metaanalyse nur Mittelwerte in die Auswertung einbezogen wurden, zog die EFSA zusätzlich einen substanzspezifischen Anpassungsfaktor [29] von 3,9, der einem Sicherheitsfaktor für die Intraspeziesvariabilität gleichgesetzt werden kann, heran, um die interindividuelle Varianz der Empfindlichkeit gegenüber Cd angemessen zu berücksichtigen und auch empfindliche Personengruppen zu schützen [1].

Unter Anwendung dieses Anpassungsfaktors resultiert eine gerundete Referenzkonzentration von 1 µg Cd im Urin/g Kreatinin. Bei einer Cadmium-Konzentration im Urin ≤ 1 µg pro Gramm Kreatinin ist daher davon auszugehen, dass 95 % der europäischen Bevölkerung den kritischen β2-M-Wert in Höhe von 300 µg/g Kreatinin nicht überschreiten.

6.2 Kanzerogenität

Die kanzerogene Wirkung bestimmter Cadmiumverbindungen ist aus Tierversuchen und arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Untersuchungen seit Langem bekannt [36, 37, 38]. Dabei ist vor allem die Evidenz für kanzerogene Wirkungen nach inhalativer Exposition als hoch anzusehen [39, 40]. Eine Übersicht über die Datenlage geben DFG [41], ATSDR [2], Il'yasova und Schwartz [42] und Waalkes [43].

Die überzeugendsten Zusammenhänge zwischen Cadmiumexposition und Krebsentstehung stammen aus Arbeitsplatzstudien und lassen auf ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach langjähriger Exposition gegenüber hohen Cadmiumkonzentrationen (in Form atembarer Stäube/Aerosole) schließen [2, 41].

Außerdem besteht eine hohe epidemiologische Evidenz für die Entstehung von Nierentumoren nach Cadmiumexposition. Bislang drei umfangreiche prospektive Studien konnten einen eindeutigen Zusammenhang nachweisen [44, 45, 46]. Auch quantitative Abschätzungen der Cadmiumexposition aus Fall-Kontrollstudien führten expositionsabhängig zu erhöhten Risiken, an Nierentumoren zu er-

[3] Die BMDL ist die statistische untere Vertrauensgrenze einer Dosis, bei der eine vorgegebene Inzidenz oder Prävalenz eines Effektes in der betrachteten Spezies noch besteht.

[4] Die Benchmarkdosis ist damit im Unterschied zum LOAEL/N(O)AEL-Verfahren unabhängig von den in Tierversuchsreihen festgelegten Dosisschritten. Auf den ersten Blick erscheint sie weniger konservativ als die Ableitung oder Beobachtung eines N(O)AEL, da eine bestimmte Effektwahrscheinlichkeit formalisiert und hingenommen wird. Die Annahme eines N(O)AEL ist jedoch ebenfalls nicht zwingend mit der Abwesenheit jeglicher Effekte verbunden. In welchem Umfang Effekte gerade noch beobachtet werden können, ist entscheidend durch die Wahl der Kollektivgröße bedingt. Die Benchmarkdosis aber berücksichtigt mathematisch den vollständigen Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung und korrigiert studienabhängige Eingangsgrößen (zum Beispiel Tierzahl pro Dosisschritt) durch die Angabe des Vertrauensbereiches [34]. Ein solches Vorgehen empfiehlt bei geeigneter Datenlage auch die Risikokommission: „Liegt eine ausreichende Anzahl von Dosis-Wirkungs-Datenpaaren vor, so wird empfohlen, den Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurve durch Anwendung geeigneter statistischer Modelle und Angabe der entsprechenden Vertrauensbereiche in die Schätzung definierter niedriger Effektdosen nahe der Wirkungsschwelle einzubeziehen (zum Beispiel Benchmark-Verfahren). Dadurch wird die gesamte Datenlage (zum Beispiel Steilheit der Dosis-Wirkungs-Kurve) für die Extrapolation genutzt" [35].

kranken [47, 48, 49]. Allerdings fanden sich in sechs von sieben Fall-Kontrollstudien verminderte Cadmiumkonzentrationen in den Nieren von TumorpatientInnen, was jedoch von Il'yasova und Schwartz [42] als Folge der tumorbedingten Volumenzunahme der untersuchten Nieren interpretiert wird.

Jüngere Studien lieferten darüber hinaus auch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Cadmiumexposition und Prostatakrebs [50], Blasen-CA [51], Brustkrebs [52], hormoninduzierten Adenokarzinomen des Endometriums [53] oder Tumoren von Hoden, Pankreas und Gallenblase [54].

Cadmium und seine anorganischen Verbindungen (in Form atembarer Stäube/Aerosole) wurden daher durch die MAK-Kommission in die Gruppe der eindeutig als Krebs erzeugend beim Menschen ausgewiesenen Arbeitsstoffe eingestuft (Kategorie 1) [54]. Auch von Seiten der IARC wurde Cadmium in die Gruppe 1 als eindeutiges Humankanzerogen eingestuft [56, 57]. Die EU hingegen stufte einige Cadmiumverbindungen bisher in die Kategorie Carc 1B (kann Krebs erzeugen) ein [58].

Trotz der in Relation zu anderen Krebs erzeugenden Luftverunreinigungen hohen kanzerogenen Potenz von Cd (unit risk = $1{,}2 \times 10^{-2}$) ist das mit den umweltüblichen Hintergrundkonzentrationen verbundene inhalative Krebsrisiko durch Cadmium heute vergleichsweise gering ($2{,}4 \times 10^{-6}$ bis $1{,}2 \times 10^{-5}$) [58]. Dafür ist vor allem der starke Rückgang der Cadmiumimmissionen im Schwebstaub in den 1980er- und 1990er-Jahren verantwortlich.

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

Für den noch nicht gänzlich aufgeklärten Mechanismus der Krebsentstehung nach Cadmiumexposition scheint nach derzeitigem Kenntnisstand eine direkte Genotoxizität allenfalls von untergeordneter Bedeutung zu sein. Stattdessen tragen eine Reihe anderer Mechanismen wesentlich zur Kanzerogenität bei. Hierzu gehört vorrangig die experimentell und in vivo beobachtete Interaktion von Cadmium mit einigen Enzymen. Diese führt sowohl zur Beeinträchtigung antioxidativer Systeme als auch zu einer Einschränkung der Reparaturmechanismen nach einer DNA-Schädigung sowie zu cadmiuminduzierter Deregulierung des Zellwachstums. Sie bedingt eine Störung des Gleichgewichtes zwischen pro- und anti-apoptotischen Mechanismen und schwächt die Zelladhäsion. In Verbindung mit diesen Mechanismen ist die DNA-Schädigung durch andere Mutagene und unter Umständen auch die schwache Mutagenität von Cadmium selbst ausreichend für die Krebsentstehung [43, 60, 61].

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 [62, 63].

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

Allerdings liegen Hinweise aus humanepidemiologischen Studien vor, die eine verstärkende Wirkung von Cd auf diabetogene Effekte nahe legen [28, 64, 65, 66]. Die Pathogenese dieser Effekte allerdings ist bislang nicht geklärt. Ein Zusammenhang dieser Wirkungen mit den widersprüchlichen Herz-Kreislauf-Befunden kann nicht ausgeschlossen werden.

6.4 Wirkungen auf Knochengewebe

Die langfristige Exposition gegenüber Cadmium geht durch Veränderungen in der Zusammensetzung der Knochensubstanz mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Osteomalazie einher. Erste Berichte über Wirkungen auf den Knochen stammen aus Japan, wo im Zuge der sogenannten „Itai-Itai"-Erkrankungen Häufungen von Knochenbrüchen im Zusammenhang mit erhöhter Cd-Belastung auftraten. Ein Kausalbezug konnte seinerzeit jedoch nicht eindeutig festgestellt werden [17, 67, 68, 69, 70].

Seither sind einige weitere epidemiologische Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Cadmiumexposition und Veränderungen der Knochensubstanz veröffentlicht worden [31, 64, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80]. Eine Übersicht über die Ergebnisse dieser Studien findet sich jeweils in EFSA [1] und ATSDR [2].

Die Ergebnisse legen nahe, dass erste Effekte bereits ab einer Cd-Ausscheidung von 0,5 µg/g Kreatinin auftreten können. Der beobachtete Rückgang der Knochendichte geht dabei teilweise einher mit gleichzeitig beobachteten Nierenfunktionsstörungen, die zu einer erhöhten Ausscheidung von Calcium mit dem Urin führen. Andere Studien sprechen jedoch zugleich auch für einen direkten Effekt auf den Knochen. Sie werden gestützt durch in vitro Untersuchungen sowie Tierversuchsdaten [2]. Nordberg et al. [79] führen außerdem eine Cd-induziert verminderte gastrointestinale Ca^{++}-Resorption und eine Beeinträchtigung der Vitamin D-Hydroxylierung durch Cd als Anteile eines komplexen Einflusses auf die Knochenmineralisierung an. Eine Cd-bedingte reaktive Verminderung der Parathormon-Ausschüttung lege einen direkten Cd-Einfluss auf die Ca^{++}-Mobilisierung aus dem Knochen nahe. Epidemiologische Daten aus Schweden und Belgien stützen den vermuteten Wirkmechanismus. Auch ohne eine tubuläre Dysfunktion zeigte sich in diesen umweltepidemiologischen Untersuchungen der Einfluss einer erhöhten Cd-Exposition auf eine Demineralisierung der Knochensubstanz und reaktiv niedrige Parathormonspiegel sowie eine möglicherweise sekundär bedingte Kalziurie [31, 77].

Die vorliegenden Daten zu Cadmiumwirkungen auf die Knochensubstanz zeigen Knocheneffekte ab einer Cd-Urinkonzentration in Höhe von 0,5 µg Cd/g Kreatinin. Als toxikologischen Endpunkt legten einige Studien dabei jedoch lediglich einen signifikanten Rückgang der Knochendichte zugrunde. Andere Studien hingegen legten definierte scores, die mit einer osteoporoseäquivalenten Abnahme

der Knochendichte einhergingen, zugrunde. Die Befunde bedürfen der weiteren Abklärung. Unklar bleibt, welcher quantitative Einfluss dabei einer frühen Tubulusschädigung zukommt beziehungsweise welches Ausmaß der Abnahme auf direkte cadmiumbedingte Knocheneffekte zurückgeht.

Insgesamt liegen die niedrigsten beobachteten Effektkonzentrationen jedoch in dem Bereich, in dem auch erste nephrotoxische Wirkungen dokumentiert sind.

6.5 Auswahl des sensibelsten toxischen Endpunkts

Auf der Basis der Metaanalyse des CONTAM-Panels der EFSA hat sich die HBM-Kommission für die Nephrotoxizität als sensibelsten Wirkendpunkt der oralen Cd-Aufnahme entschieden. Neuere Daten weisen jedoch darauf hin, dass zukünftige Risikoabschätzungen bei ausreichender Datenlage auch die Schädigung der Knochensubstanz stärker einbeziehen müssten, nachdem einige Studien gezeigt haben, dass Knocheneffekte bei ähnlich niedrigen Konzentrationen auftreten wie frühe Niereneffekte.

Die Tubulusschädigung gilt derzeit allgemein als sensibelster, eindeutig quantifizierbarer Endpunkt. Für diesen Endpunkt erweist sich β2-M als sensitivster und zugleich auch hinreichend spezifischer Marker, obgleich ebenfalls zahlreiche Studien mit weniger sensitiven Markern oder weniger spezifischen Markern durchgeführt wurden. Diese Studien stützten jedoch die Ergebnisse der Metaanalyse der Daten zur β2-M-Ausscheidung.

Nur leichte Tubulusschädigungen mit einer Ausscheidung zwischen 300 und 1.000 µg β2-M/g Kreatinin können für sich genommen nicht eindeutig als adverse Wirkung eingestuft werden, da leichte Mikroglobulinurien alleine nicht zu subjektiv merkbaren Symptomen führen und auch keine manifeste Erkrankung darstellen. Im Frühstadium geht eine Mikroglobulinurie auch noch nicht mit histologisch nachweisbaren Veränderungen einher. Außerdem lassen Daten die Vermutung einer Reversibilität von nur leichten Mikroglobulinurien zu, wenn die Cd-Zufuhr in diesem Frühstadium der Tubulusschädigung stark reduziert wird [81, 82]. Allerdings erwiesen sich in einigen Arbeitsplatzstudien auch leichte Mikroglobulinurien als nicht reversibel [1]. Ob bei leichten Tubulusschädigungen ein langfristig erhöhtes Risiko für fortschreitende Nierenschädigungen besteht, steht bisher nicht eindeutig fest. Mikroglobulinurien, die eine Konzentration zwischen 300 und 1.000 µg β2-M/g Kreatinin überschreiten, waren in einigen Studien durchaus mit langfristigen Funktionseinschränkungen der Niere im Alter verbunden [1]. Gerade jüngere umweltepidemiologische Studien legen nahe, dass Glomerulopathien in ähnlichen Konzentrationsbereichen wie Schädigungen des proximalen Tubulus auftreten [64, 83, 84].

Insgesamt stellt die Ausscheidung von Mikroglobulinen mit dem Urin, nach Auffassung der HBM-Kommission, einen weit verbreiteten und akzeptierten HBM-Marker für frühe Nierenschädigungen dar und sollte auch unabhängig von der Frage der Reversibilität oder Progression als adverser Effekt gewertet werden. Mit der Wahl sensibler HBM-Marker ist generell das Ziel verbunden, den Beginn krankhafter Veränderungen so früh wie möglich zu entdecken – möglichst dann, wenn es noch möglich ist, irreversible gesundheitsschädliche Effekte in sensiblen Bevölkerungsgruppen zu verhindern. Außerdem muss eine mögliche Reversibilität vor dem Hintergrund der langen Halbwertszeit von Cadmium betrachtet werden, die eine Reduktion der Körperlast deutlich verzögert. Aus diesen Gründen sieht die HBM-Kommission Konzentrationen zwischen 300 und 1.000 µg β2-M/g Kreatinin als Marker für das mögliche Auftreten adverser Wirkungen an.

Diese Erwägung wird unterstützt durch die Knochenbefunde, die nur zum Teil als primäre Cd-Effekte auf das Knochengewebe, zum anderen aber als indirekte Folge der Nierenschädigung mit verminderter Ca^{++} Rückresorption und nachfolgender Demineralisierung des Knochens interpretiert werden [1].

Die Metaanalyse des CONTAM-Panels führte zu einer BMDL5 für die β2-M-Erhöhung bei einer Cadmium-Urinkonzentration von 4 µg Cd/g Kreatinin. Für sensible Personengruppen liegt bei Urinkonzentrationen unter 1 µg Cd im Urin/g Kreatinin nur noch ein geringfügiges Risiko für tubuläre Effekte vor.

7 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. Diese Materialien sind als Indikatormedien zur Ermittlung der individuellen Cadmiumbelastung nicht geeignet. Bei der Untersuchung größerer Populationen ist deren Eignung umstritten. Die Cadmiumbestimmung in Gewebeproben sowie die in einigen Studien beschriebene In-vivo-Messung der Cadmiumkonzentrationen in inneren Organen (Leber, Nieren) mithilfe der Neutroneneinfang-γ-Strahl-Emissionsanalyse ist im Rahmen des Human-Biomonitoring normalerweise nicht durchführbar und bleibt wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten.

Cadmium im Blut:

Die Cadmiumkonzentration im Blut spiegelt vorwiegend 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 vier- bis fünffach 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 aus dem 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 vorwiegend 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 unter anderem 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.

8 Bestimmung von Cadmium in Blut und Urin

8.1 Präanalytische Phase

Die Blutentnahme (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. Seit einiger Zeit werden 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 bis 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. Extrem konzentrierte (Kreatinin > 2 g/I) und stark verdünnte (Kreatinin < 0,5 g/I) Urinproben können anhand der Kreatininkonzentration erkannt werden und sollten nicht zur Beurteilung einer Cadmium-Belastung herangezogen werden.

Bei längerer Lagerung empfiehlt es sich, die Blut- und Urinproben einzufrieren und bis zur Analyse bei –20 °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 sogenannten Roll-Mixer unter Drehen und Kippen behandelt werden. Ausfällungen in Urinproben, die in aufgetauten Proben häufig vorkommen, können durch leichtes Erwärmen (circa 30 °C) im Schüttel-Wasserbad innerhalb von 10 bis 30 Minuten in der Regel aufgelöst werden.

8.2 Analytik

Zur Bestimmung der Cadmiumkonzentrationen in Blut- und Urinproben von Personen mit geringer Cadmium-Belastung ist der Einsatz der Massenspektrometrie nach Anregung im induktiv-gekoppeltem Plasma (ICP-MS) zu empfehlen. Die ICP-MS-Verfahren weisen Bestimmungsgrenzen deutlich unterhalb von 1 µg/l auf, und können deshalb für zuverlässige Untersuchungen von möglichen Überschreitungen der Referenzwerte sowie für Bevölkerungsstudien zur Überprüfung der Cadmium-Hintergrundbelastung eingesetzt werden. Für den Einsatz dieser Technik zur Bestimmung von Cadmium im Urin ist von DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe eine Methode geprüft und veröffentlicht worden [84]. Für Cadmium im Urin wird hier eine Nachweisgrenze von 20 ng/L Urin dokumentiert.

Gegebenenfalls kann für die Bestimmung von Cadmium im Urin auch die Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS) mit Untergrundkompensation und Zeemann-Technik nach vorheriger Extraktion mit Chelatbildnern eingesetzt werden. Allerdings ist die Zuverlässigkeit dieser Technik im unteren Belastungsbereich in der Regel deutlich geringer als die der ICP-MS-Technik. Die Nachweisgrenzen liegen etwa um eine Zehnerpotenz höher als bei der ICP-MS-Methode [86]. Gleiches gilt auch für die Anwendung der GF-AAS für die Bestimmung von Cadmium im Blut [87].

Da die Cadmium-Gehalte meist sehr niedrig und in der Nähe der Bestimmungsgrenze liegen, ist eine analytische Unsicherheit von 20 % bei der Beurteilung zu berücksichtigen. Die Bestimmungen sollten nur in Labors durchgeführt werden, die durch geeignete Qualitätskontrollen ausgewiesen sind und diese auch durch Zertifikate aus der erfolgreichen Teilnahme an Ringversuchen im umweltmedizi-

nischen Konzentrationsbereich belegen können.

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

9 Referenzwerte

Referenzwerte sind statistisch ermittelte Werte, die gemäß Definition der Kommission HBM das 95. Perzentil der Messwerte der Stoffkonzentrationen in dem entsprechenden Körpermedium der jeweiligen Referenzpopulation darstellen [88, 89]. Die Referenzwerte für Kinder (drei bis 14 Jahre) wurden von der Kommission „Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes in 2009 aktualisiert [90]. Grundlage für die Festlegung sind die Ergebnisse der Human-Biomonitoring-Untersuchungen aus dem bevölkerungsrepräsentativen Kinder-Umwelt-Survey 2003 bis 2006. Für Erwachsene wurden in 2003 auf der Grundlage des dritten bevölkerungsrepräsentativen Umwelt-Surveys 1997/99 letztmalig neue Referenzwerte abgeleitet [91].

9.1 Cadmium im Blut

Als Referenzwerte wurden festgelegt:

Nicht aktiv rauchende Kinder (drei bis 14 Jahre): < 0,3 µg Cd/I Vollblut[5]

(Jahre der Untersuchung 2003 bis 2006 [89])

Erwachsene Nichtraucher (18 bis 69 Jahre): 1,0 µg Cd/I Vollblut

(Jahre der Untersuchung 1997 bis 1999 [91])

Vergleichbare bevölkerungsrepräsentative Daten aus den USA zeigen ähnliche Cadmium-Gehalte im Blut von Kindern und Erwachsenen.

So wurde im Rahmen der NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey)-Studie ein 95. Perzentil in Höhe von 0,20 µg Cd/l (ein bis fünf Jahre alte Kinder) beziehungsweise 0,30 µg Cd/l (sechs bis elf Jahre alte Kinder) ermittelt [92]. Die Proben wurden in den Jahren 2003 bis 2004 gewonnen.

Das in der oben genannten NHANES-Studie für Erwachsene ermittelte 95. Perzentil beträgt 1,60 µg Cd/l [91] und liegt damit etwas höher als die vergleichbaren Werte in der deutschen Bevölkerung, was allerdings daran liegen dürfte, dass in den NHANES-Daten der Anteil der Raucher noch nicht ausgeschlossen ist.

Die Cadmiumbelastung des Blutes kann bei Rauchern deutlich mehr als 1 µg Cd/l betragen, jedoch nur in seltenen Fällen oberhalb von 3 µg Cd/l liegen [1].

9.2 Cadmium im Urin

Als Referenzwerte wurden festgelegt:

Nicht aktiv rauchende Kinder (drei bis 14 Jahre): 0,2 µg Cd/I Urin[6]

(Jahre der Untersuchung 2003 bis 2006 [89])

Erwachsene Nichtraucher (18 bis 69 Jahre): 0,8 µg Cd/I Urin[6]

(Jahre der Untersuchung 1997 bis 1999 [91])

In der oben genannten NHANES-Studie betrug das 95. Perzentil für Kinder (sechs bis elf Jahre) 0,31 µg/l und für Erwachsene (mit Rauchern) 1,01 µg/l (Männer) und 1,20 µg/l (Frauen) [91]. Das 95. Perzentil bei Nicht- und Nierauchern liegt im internationalen Maßstab zwischen 0,6 und 1,2 µg/g Kreatinin [1].

Der Cadmiumgehalt im Urin wird vor allem durch das Rauchverhalten sowie durch das Lebensalter beeinflusst. Die oben genannten Referenzwerte gelten daher primär für Nichtraucher. Bei langjährigen starken Rauchern und Exrauchern können häufiger Referenzwertüberschreitungen vorkommen.

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

10.1 Indikatorparameter

Die Festlegung von HBM-Werten erfolgt für den Parameter Cadmium im Urin als Indikator des Cadmiumdepots in der Niere im Zuge einer kumulativen Langzeitbelastung beziehungsweise als Indikator für eine mit dieser Belastung einhergehende frühe Tubulusschädigung in der Niere. Aus Gründen der Praktikabilität werden die Werte in µg/l angegeben. Wie aus den Daten der Umwelt-Surveys deutlich wird, liegen Konzentrationsangaben mit Bezug auf Kreatinin und Angaben in µg/l quantitativ eng beieinander [93, 94, 95].

10.2 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.

10.2.1 HBM-Werte für Cadmium im Urin von Kindern und Jugendlichen

Für Kinder und Jugendliche wird ein

HBM-I-Wert von 0,5 µg/l und ein HBM-II-Wert von 2 µg/l 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 cadmiumbe-

[5] kein Referenzwert im Sinne der Definition, aber: sollten Cadmiumgehalte im Blut zuverlässig und bestätigt über 0,3 µg/l auftreten, so muss eine spezifische Cd-Belastung, zum Beispiel aktives Tabakrauchen, angenommen werden.

[6] Bei der Beurteilung, ob eine Überschreitung des Referenzwertes für einen Stoff im Urin vorliegt, ist darauf zu achten, dass der Kreatiningehalt im Urin zwischen 0,5 und 2,5 g/l beträgt.

dingte Nierenfunktionsstörungen auftreten. Aktuell besteht bei Überschreitung des HBM-II-Wertes ein geringes Risiko für das Auftreten von subtilen Schädigungen der Tubuluszellen, die jedoch als möglicherweise reversibel angesehen werden.

Für die quantitative Festlegung der HBM-Werte für Kinder wurde jeweils 50 % der HBM-Werte für Erwachsene zugrunde gelegt. Damit trägt die HBM-Kommission der Akkumulation von Cd mit steigendem Lebensalter Rechnung.

10.2.2 HBM-Werte für Cadmium im Urin von Erwachsenen

Für Erwachsene wird ein

HBM-I-Wert von 1 µg/l und ein HBM-II-Wert von 4 µg/l festgelegt.

Begründung:

Grundlage für die Festlegung der HBM-Werte sind 35 Studien, in denen Zusammenhänge zwischen Cadmium im Urin (als Indikator der kumulativen Cadmiumbelastung) und β2-M als Indikator für frühe nephrotoxische Wirkungen untersucht wurden (vergleiche hierzu Abschnitt 6.1 und 6.5). In einer Metaanalyse dieser Studien berechnete das CONTAM-Panel der EFSA eine BMDL5 für die β2-M -Erhöhung bei einer Cadmium-Urinkonzentration von 4 µg Cd/g Kreatinin. Unter 1 µg Cd im Urin/g Kreatinin liegt auch für sensible Personengruppen nur noch ein geringfügiges Risiko für eine erhöhte β2-M-Ausscheidung vor. Zahlreiche Studien, die mit anderen Markern als β2-M durchgeführt wurden, stützten die Ergebnisse der Metaanalyse. Außerdem zeigen einige Studien, dass Knocheneffekte bei ähnlich niedrigen Konzentrationen auftreten wie frühe Niereneffekte.

Bei Überschreitung des HBM-I-Wertes kann bei sensiblen Personengruppen ein geringfügig erhöhtes Risiko für subtile Zellschädigungen und größtenteils reversible Funktionsstörungen im Bereich der proximalen Tubuli bestehen, das in seltenen Fällen mit einer leichten tubulären Proteinurie und der geringgradig erhöhten Ausscheidung einiger unspezifischer Effektmarker einhergehen kann. Nach Auffassung der Kommission handelt es sich hierbei aber nicht um relevante gesundheitliche Beeinträchtigungen. Die bereits bei einer Urin-Cadmium-Ausscheidung ab 0,5 µg/g Kreatinin beobachteten Effekte auf die Knochensubstanz bedürfen einer Abklärung durch weitere Untersuchungen. Auf der Grundlage dieser Untersuchungsergebnisse sind die festgelegten HBM-Werte gegebenenfalls zu revidieren.

Bei Überschreitung des HBM-II-Wertes ist mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens adverser 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.

11 Umweltmedizinische Relevanz

Zur Beurteilung der umweltmedizinischen Relevanz der empfohlenen HBM-Werte wurden diese mit den Referenzwerten für Cadmium [91, 90] verglichen, da die Referenzwerte das 95. Perzentil der Messwerte der Cadmiumkonzentrationen darstellen. Die den Referenzwerten zugrunde liegenden Datensätze wurden im Rahmen der Umwelt-Surveys 1997/99 (Erwachsene) und 2003 bis 2006 (Kinder) erhoben [94, 95].

Für Cadmium im Urin liegen die Referenzwerte für Erwachsene und Kinder und damit die Belastung von 95 Prozent der Bevölkerung deutlich unter den HBM-I-Werten.

Die Originaldaten des Umwelt-Surveys 1997/99 lassen darüber hinaus 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 [95, 96].

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 (vergleiche **Kurzübersicht**).

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, Fisch oder Krebs- und Weichtiere; 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.

Kurzübersicht

Substanz	Indikatormedium	Untersuchungsmaterial	Bestimmungsgrenze	Methode
Cadmium	Vollblut	2 ml EDTA-Blut 2 ml Heparin-Blut	0,1 µg/l	ICP-MS
Cadmium	Urin	50 – 100 ml Urin	0,05 µg/l	ICP-MS

Personengruppen für Referenzwerte	Untersuchungsmaterial	Referenzwerte
Nicht aktiv rauchende Kinder (3 – 14 Jahre)	Vollblut Urin	*< 0,3 µg/l** 0,2 µg/l
Erwachsene (Nichtraucher) (18 – 69 Jahre)	Vollblut Urin	1,0 µg/l 0,8 µg/l

Personengruppen für HBM-Werte	Untersuchungsmaterial	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Kinder und Jugendliche	Urin	0,5 µg/l	2 µg/l
Erwachsene	Urin	1 µg/l	4 µg/l

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

Maßnahmen	
Expositionsminderung:	Tabakrauchen einstellen; Verzicht auf den Verzehr größerer Mengen stark cadmiumhaltiger Lebensmittel (zum Beispiel cadmiumhaltiges Gemüse aus eigenem Anbau, Innereien, Fisch oder Krebs- und Weichtiere) auf ausreichende Eisen-, Calcium- und Proteinzufuhr achten

** Kein Referenzwert im Sinne der Definition, aber sollten Cadmiumgehalte im Blut zuverlässig bestätigt über 0,3 µg/l auftreten, so muss eine spezifische Cadmiumbelastung, zum Beispiel aktives Tabakrauchen, angenommen werden*

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 α1-M und β2-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 Hypertonie, Diabetes mellitus, Gicht; Medikamenteneinnahme).
- Die Suche nach den Ursachen der erhöhten Belastung und die Ausschaltung der Belastungsquellen (siehe Abschnitt 12.1) müssen mit Nachdruck erfolgen.
- Kontrolluntersuchung auf Cadmium und die oben genannten 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 eventuell Boden- und Pflanzenaufwuchsuntersuchungen zu veranlassen; bei deutlich erhöhten Werten Verzicht auf den Verzehr dieser Produkte.

13 Vergleich mit anderen Werten

Hays et al. leiteten [16] *Biomonitoring Equivalents* (BE) für Cadmium ab. BEs sind definiert als Konzentrationen oder Konzentrationsbereiche chemischer Verbindungen in biologischen Materialien wie Blut und Urin, die sich auf vorliegende gesundheitsbasierte Beurteilungsmaßstäbe zur Regulierung der Exposition, wie zum Beispiel TDI-Werte beziehen. Das mit den BEs verbundene Schutzniveau entspricht daher demjenigen des HBM-I-Wertes. Ausgehend von den spezifischen *Points of Departure* (POD), die die US-EPA [98] ihrer *Reference Concentration* (RfC) und die ATSDR [99] ihrem *Minimal Risk Level* (MRL) zugrunde legten, berechneten Hays et al. [16] unterschiedliche BEs, zwischen 1,2 und 1,5 µg Cd/l Urin beziehungsweise 1,7 bis 2,0 µg Cd/g Kreatinin. Der zugrunde gelegte Endpunkt war in allen Fällen jeweils ebenfalls die Nephrotoxizität. Die US-EPA allerdings legte [98] ihrer RfC als NOAEL die Cd-Konzentration im Urin bei einer kritischen Cd-Konzentration in der Nierenrinde zugrunde, was die Vergleichbarkeit der Daten erschwert. Das aus dem MRL der ATSDR [99] rückgerechnete BE beruhte hingegen bereits auf dem kritischen Endpunkt der β2-M-Ausscheidung in einer japanischen Studie [100] und führte zu einem BE in Höhe von 1,7 µg Cd/g Kreatinin.

Die früheren BAT-Werte (Cadmium im Blut und im Urin von 15 µg/l) wurden wegen der Krebs erzeugenden Wirkung ausgesetzt. Sie galten auch als unzureichend zum Schutz vor nephrotoxischen Wirkungen. Im Jahr 2010 hat die MAK-Kommission auch ihren 2008 für Cadmium festgesetzten biologischen Leitwert (BLW) für Cadmium im Urin zurückgezogen, da neuere Studien die Reversibilität der Proteinurie auch in Konzentrationsbereichen unterhalb des BLW[7] fraglich erscheinen lassen. Stattdessen veröffentlichte die MAK-Kommission Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR) für Cadmium. Diese Referenzwerte orientieren sich am 95. Perzentil der Belastung der nicht rauchenden Allgemeinbevölkerung im arbeitsfähigen Alter und betragen 0,8 µg Cd/l Urin beziehungsweise 1 µg Cd/l Blut [101] und sind damit identisch mit den Referenzwerten für nicht rauchende Erwachsene, die von der HBM-Kommission abgeleitet wurden.

[7] Der BLW für Cadmium im Urin betrug 7 µg/l [55].

Danksagung

Die Kommission dankt Herrn Knut Rauchfuss und Herrn Dr. Martin Kraft, Recklinghausen, für die Aktualisierung und Überarbeitung der „Stoffmonographie Cadmium“ und Herrn Dr. Rolf Eckard, Münster; Herrn Dr. Thomas Göen, Erlangen-Nürnberg; Frau Prof. Dr. Andrea Hartwig, Karlsruhe; Herrn Dr. Holger M. Koch, Bochum; Frau Christine Schulz, Berlin; Herrn Prof. Dr. Michael Wilhelm, Bochum, für die kritischen Hinweise und fachlichen Ergänzungen.

14 Literaturhinweise

1. EFSA (2009a) Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the European Commission on cadmium in food. The EFSA Journal (2009) 980:1–139 http://efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902396126.htm
2. ATSDR (2008, draft) Draft toxicological profile for Cadmium. U.S. Department of health and human Services, Public Health Service. http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.html
3. Järup L, Åkesson A (2009) Current status of cadmium as an environmental health problem. Toxicol Appl Pharmacol 238 (3):201–208
4. Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA (2010) Cadmium, Environmental Exposure, and Health Outcomes. Environ Health Perspect 118:182–190. doi:10.1289/ehp.0901234
5. Kommission HBM (1998): Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. Bundesgesundhbl., Bd. 41 (5): 218–226
6. LABO – Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Bodenschutz (2003): Hintergrundwerte für anorganische und organische Stoffe in Böden, 3., überarbeitete und ergänzte Auflage; in: Rosenkranz D, Bachmann G, König W, Einsele G (Hrsg) Bodenschutz, 9006 40. Lfg. III/04, Erich Schmidt Verlag Berlin
7. EFSA (2009b) Cadmium in Foodstuffs – Follow Up of the EFSA Opinion Rev. 2. Working Document 09.10.2009
8. BfR (2007) BfR schlägt die Einführung eines Höchstgehalts für Cadmium in Schokolade vor. Stellungnahme Nr. 015/2007 des BfR vom 31.01.2007 http://www.bfr.bund.de/cm/208/bfr_schlaegt_die_einfuehrung_eines_hoechstgehalts_fuer_cadmium_in_schokolade_vor.pdf
9. Schaft H, Itter H (2009) Risikobewertung von Cadmium in Schokolade. Vortrag auf: BfR-Statusseminar Cadmium – Neue Herausforderungen für die Lebensmittelsicherheit? http://www.bfr.bund.de/cm/232/risikobewertung_von_cadmium_in_schokolade.pdf
10. BfR (2009) Cadmium in Lebensmitteln. http://www.bfr.bund.de/cm/238/cadmium_in_lebensmitteln.pdf
11. Wilhelm M, Wittsiepe J, Schrey P, Budde U, Idel H (2002) Dietary intake of cadmium by children and adults from Germany using duplicate portion sampling. Sci Total Environ 285:11–19
12. Wilhelm M, Wittsiepe J, Schrey P, Hilbig A, Kersting M (2005) Consumption of homegrown products does not increase dietary intake of arsenic, cadmium, lead, and mercury by young children living in an industrialized area of Germany. Sci Total Environ 343:61–70
13. Schwarz M, Schneider K (2009) LExUKon – Lebensmittelbedingte Exposition von Umweltkontaminanten. Expositionsabschätzungen basierend auf der Nationalen Verzehrsstudie. Vortrag auf: BfR-Statusseminar Cadmium – Neue Herausforderungen für die Lebensmittelsicherheit? http://www.bfr.bund.de/cm/343/lexukon_lebensmittelbedingte_exposition_von_umweltkontaminanten.pdf
14. MUNLV NRW (2008) Trinkwasserbericht Nordrhein-Westfalen. http://www.umwelt.nrw.de/umwelt/pdf/munlv_trinkwasserbericht_08.pdf
15. Nordberg GF, Kjellström T, Nordberg M (1985) Kinetics and metabolism. In: Friberg L, Elinder CG, Kjellström T et al. (Hrsg) Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol. I. Exposure, dose, and metabolism. Boca Raton: 103–178
16. Hays SM, Nordberg M, Yager JW, Aylward LL (2008) Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9). Regul Toxicol Pharmacol. 51 (3 Suppl):49–56
17. Ewers U, Wilhelm M (1995) Cadmium. In: Wichmann HE, Schlipköter HW, Fülfraff G. (Hrsg) (2009) Handbuch der Umweltmedizin. Landsberg: Ecomed
18. Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian G, Chamberlain MJ, Valberg LS (1978) Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. Gastroenterology 74 (5 Pt 1):841–846
19. Berglund M, Akesson A, Nermell B, Vahter M (1994) Intestinal-absorption of dietarycadmium in women depends on body iron stores and fiber intake. Environmental Health Perspectives 102 (12):1058–1066
20. Åkesson A, Berglund M, Schutz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M (2002) Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. American Journal of Public Health 92 (2):284–287
21. Baecklund M, Pedersen NL, Bjorkman L, Vahter M (1999) Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly. Environmental Research 80 (3):222–230
22. Järup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellstrom T (1983) Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. Scandinavian Journal of Work Environment & Health 9 (4):327–331
23. Friberg L (1948) Proteinuria and kidney injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust; preliminary report. J Ind Hyg Toxicol 30 (1): 32–36
24. Friberg L (1950) Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with spezial reference to chronic cadmium poisoning; a clinical and experimental study. Acta Med Scand Suppl 240: 1–124
25. Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Vos A, Oversteyns M (1989) Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five year follow up. Br J Ind Med 46 (11):755–764

26. Lauwerys RR, Bernard AM, Buchet JP, Roels HA (1993) Assessment of the health impact of environmental exposure to cadmium: contribution of the epidemiologie studies carried out in Belgium. Environ Res 62:200–206
27. Lauwerys RR, Bernard AM, Roels HA, Buchet JP (1994) Cadmium: Exposure markers as predictors of nephrotoxic effects. Clin Chem 40:1391–1394
28. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, de Plaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F, Saintremy A, Nick L (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. Lancet 336 (8717):699–702
29. Bernard A (2008) Biomarkers of metal toxicity in population studies: research potential and interpretation issues. J Toxicol Environ Health Part A. 71 (18):1259–1265
30. WHO-IPCS (World Health Organization The International programe on Chemical Safety) 2005. Chemical-specific adjustment factors. http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/uncertainty/en/index.html
31. HBM-Kommission des Umweltbundesamtes (1998) Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte. In: Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz Bd. 41 (5):218–226
32. Åkesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Skerfving S, Vahter M (2006) Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. Environ Health Perspect 114 (6):830–834
33. Järup L, Hellstrom L, Alfven T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, Pettersson C, Spang G, Schutz A, Elinder CG (2000) Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. Occup Environ Med 57 (10):668–672
34. Kalberlah F, Schneider K (1998) Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Dortmund/Berlin: Wirtschaftsverlag
35. Risikokommission (2003) Abschlussbericht der Risikokommission „Neuordnung der Verfahren und Strukturen der Risikobewertung und Standardsetzung im gesundheitlichen Umweltschutz der Bundesrepublik Deutschland". Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung und des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit http://www.apug.de/risiken/risikokommission/rk-abschlussbericht.htm
36. Kipling MD, Waterhouse JAH (1967) Cadmium and prostatic carcinoma. Lancet 1:730
37. Kolonel LN (1976) Association of cadmium with renal cancer. Cancer 37(4):1782–1787
38. Kjellström T, Friberg L, Rahnster B. (1979) Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. Environ Health Perspect 1979 February; 28:199–204
39. Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup Ch, Esche V, Brandenburg P, Reich A, Groneberg DA (2006) The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. Journal of Occupational Medicine and Toxicology 1:22
40. Jin T, Nordberg M, Frech W, Dumont X, Bernard A, Ye TT, Kong Q, Wang Z, Li P, Lundstrom NG, Li Y, Nordberg GF (2002) Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). Biometals 15(4):397–410
41. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (2004) Cadmium und seine anorganischen Verbindungen. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, 39. Lieferung, Wiley-VCH, Heidelberg
42. Il'yasova D, Schwartz GG (2005) Cadmium and renal cancer. Toxicology and Applied Pharmacology 207 (2):179–186
43. Waalkes MP (2003) Cadmium carcinogenesis. Mutat Res.10;533(1–2):107–20
44. Arisawa K, Uemura H, Hiyoshi M, Dakeshita S, Kitayama A, Saito H, et al. (2007) Cause-specific mortality and cancer incidence rates in relation to urinary beta2-microglobulin: 23-year follow-up study in a cadmium-polluted area. Toxicol Lett 173 (3): 168–174
45. Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E (2009) Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. Environ Health Perspect 117: 190–196
46. Nishijo M, Morikawa Y, Nakagawa H, Tawara K, Miura K, Kido T et al. (2006) Causes of death and renal tubular dysfunction in residents exposed to cadmium in the environment. Occup Environ Med 63(8):545–550
47. Pesch B, Haerting J, Ranft U, Klimpel A, Oelschlägel B, Schill W (2000) Occupational risk factors for renal cell carcinoma: agent-specific results from a case-control study in Germany. Int. J. Epidemiol. 29 (6):1014–1024
48. Hu J, Mao Y, White K (2002) Renal cell carcinoma and occupational exposure to chemicals in Canada. Occup Med 52 (3):157–164
49. Brüning T, Pesch B, Wiesenhutter B, Rabstein S, Lammert M, Baumuller A, Bolt HM (2003) Renal cell cancer risk and occupational exposure to trichloroethylene: Results of a consecutive case-control study in Arnsberg, Germany. Am J Ind Med 43:274–285
50. Vinceti M, Venturelli M, Sighinolfi C, Trerotoli P, Bonvicini F, Ferrari A, Bianchi G, Serio G, Bergomi M, Vivoli G (2007) Case-control study of toenail cadmium and prostate cancer risk in Italy. Sci Total Environ 373 (1):77–81
51. Kellen E, Zeegers MP, Hond ED, Buntinx F (2007) Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. Cancer Detect Prev 31 (1):77–82
52. McElroy JA, Shafer MM, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA (2006) Cadmium exposure and breast cancer risk. Journal of the National Cancer Institute 98 (12):869–873
53. Åkesson A, Julin B, Wolk A (2008) Long-term Dietary Cadmium Intake and Postmenopausal Endometrial Cancer Incidence: A Population-Based Prospective Cohort Study. Cancer Research 68 (15):6435–6441
54. Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF (2007) Cadmium-induced cancers in animals and in humans. Int J Occup Environ Health 13 (2): 202–212
55. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (2009) MAK- und BAT-Werte-Liste 2009. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 45
56. IARC – International Agency for Research on Cancer (1993) Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 58. Lyon, France http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol58/volume58.pdf
57. IARC – International Agency for Research on Cancer. (2010) Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–100. Update 2010 http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsAlphaOrder.pdf
58. VERORDNUNG (EG) Nr. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, Anhang VI, Teile 1–3, Tabelle 3.1, Amtsblatt der Europäischen Union , L 353/1–1355 DE 31.12.2008
59. LAI (2004) Bewertung von Schadstoffen, für die keine Immissionswerte festgelegt sind – Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung und für die Anlagenüber-wachung sowie Zielwerte für die langfristige Luftreinhalteplanung unter besonderer Berücksichtigung der Beurteilung krebserzeugender Luftschadstoffe. Bericht des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) vom 21. September 2004 http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf
60. Hartwig A (2010) Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights Biometals 23 (5) 951–960, DOI: 10.1007/s10534-010-9330-4
61. Chakraborty PK, Lee W-K, Molitor M, Wolff NA, Thévenod F (2010) Cadmium induces Wnt signaling to upregulate proliferation and survival genes in sub-confluent kidney proximal tubule cells. Molecular Cancer 9:102
62. EC (European Commission) (2007a) European Union Risk Assessment Report. Cadmium Metal and oxide. CAS No: 7440-43-9. EINECS No: 231-152-8. (74) Cadmium metal, Part II Human Health (publication EUR 22767 EN) http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/cdmetalreport303.pdf
63. EC (European Commission) (2007b) European Union Risk Assessment Report. Cadmium Metal and oxide. CAS No: 7440-43-9. EINECS No: 231-152-8. Volume 75 cadmium oxide, Part II Human Health (publication EUR 22766 EN) http://ecb.jrc.ec.europa.eu/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/cdoxidereport302.pdf
64. Åkesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Strömberg U, Skerfving S (2005) Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. Environ Health Perspect. 113 (11):1627–1631
65. Chen L, Lei L, Jin T, Nordberg M and Nordberg GF (2006) Plasma metallothionein antibody, urinary cadmium, and renal dysfunction in a Chinese type 2 diabetic population. Diabetes Care 29 (12): 2682–2687
66. Schwartz GG, Il'yasova D, Ivanova A (2003) Urinary cadmium, impaired fasting glucose, and diabetes in the NHANES III. Diabetes Care 26 (2):468–470
67. Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M (1998) Health effects of cadmium ex-posure-a review of the literature and a risk estimate. Environ Health Perspect. 110 (12):1261–1266
68. Kjellström T (1986a) Critical organs, critical concentrations, and whole-body dose-response relationships. In: Friberg L, et al. (Hrsg) Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol. II. Effects and response. Boca Raton, FL. CRC Press, S 231–246
69. Kjellström T (1986b) Effects on bone, on vitamin D, and calcium metabolism. In: Friberg L, et al. (Hrsg) Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal. Vol. II. Effects and response. Boca Raton, FL. CRC Press, S 111–158
70. Kjellström T (1992) Mechanism and epidemiology of bone effects of cadmium. IARC Sci Publ (118): 301–310

71. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, Fagard R (1999) Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. Public Health and Environmental Exposure to Cadmium (PheeCad) Study Group. Lancet 353 (9159):1140–1144
72. Alfven T, Elinder CG, Carlsson MD, Grubb A, Hellstrom L, Persson B, Pettersson C, Spang G, Schutz A, Jarup L (2000) Low-level cadmium exposure and osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 15 (8):1579–1586
73. Alfven T, Elinder CG, Hellstrom L, Lagarde F, Jarup L (2004) Cadmium exposure and distal forearm fractures. Journal of Bone and Mineral Research 19 (6): 900–905
74. Wang H, Zhu G, Shi Y, Weng S, Jin T, Kong Q, Nordberg GF (2003) Influence of environmental cadmium exposure on forearm bone density. J Bone Miner Res 18 (3):553–560
75. Jin T, Nordberg G, Ye T, Bo M, Wang H, Zhu G, Kong Q, Bernard A (2004) Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. Environ Res 96 (3): 353–359
76. Zhu G, Wang H, Shi Y, Weng S, Jin T, Kong Q, Nordberg GF (2004) Environmental cadmium exposure and forearm bone density. Biometals 17:499–503
77. Schutte R, Nawrot TS, Richart T, Thijs L, Vanderschueren D, Kuznetsova T, Van Hecke E, Roels HA, Staessen JA (2008) Bone resorption and environmental exposure to cadmium in women: a population study. Environ Health Perspect 116 (6): 777–783
78. Nordberg G, Jin T, Bernard A, Fierens S, Buchet JP, Ye T, Kong Q, Wang H (2002) Low bone density and renal dysfunction following environmental cadmium exposure in China. Ambio 31(6):478–481
79. Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg L (2007) Cadmium. Chapter 23. In: Handbook on the Toxicology of Metals. 3rd edition. Academic Press/ Elsevier, S 446–486
80. Gallagher CM, Kovach JS, Meliker JR (2008) Urinary cadmium and osteoporosis in U.S. Women >or= 50 years of age: NHANES 1988–1994 and 1999–2004. Environ Health Perspect 116 (10): 1338–1343.
81. Hotz P, Buchet JP, Bernard A, Lison D, Lauwerys R (1999) Renal effects of low-level environmental cadmium exposure: 5-year follow-up of a subcohort from the Cadmibel study. Lancet. 354 (9189): 1508–1513
82. Bernard A (2004) Renal dysfunction induced by cadmium: biomarkers of critical effects. Biometals 17 (5):519–523
83. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Nishijo M, Kido T, Nakagawa H (2008) Estimation of benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of total protein, β2-microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan. Toxicol. Lett. 179:108–112
84. Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson AF, Skerfving S, Lidfeldt J, Akesson A (2006) Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. Environ Health Perspect. 114 (7):1072–1076
85. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (1999) ICP-Sammelmethode. In: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, 13. Lieferung, Wiley-VCH, Heidelberg
86. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (1985) Cadmium in Harn. In: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, 8. Lieferung, Wiley-VCH, Heidelberg
87. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (1982) Cadmium in Blut. In: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, 6. Lieferung, Wiley-VCH, Heidelberg
88. Kommission HBM (1996) Konzept der Referenz und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 39(6): 221–224
89. Kommission HBM (2009a) Addendum zum Konzept der Referenz- und Human- Biomonitoring-Werte in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (8):874–877
90. Kommission HBM (2009b) Neue und aktualisierte Referenzwerte für Antimon, Arsen und Metalle (Blei, Cadmium, Nickel, Quecksilber, Thallium und Uran) im Urin und im Blut von Kindern in Deutschland. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 52 (10):977–982
91. Kommission HBM (2003: Aktualisierung der Referenzwerte für Blei, Cadmium und Quecksilber im Blut und im Urin von Erwachsenen. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46 (12):1112–1113
92. CDC – Center for Disease Control and Prevention (2009) Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. http://www.cdc.gov/exposurereport/
93. Krause C, Babisch W, Becker K, Bernigau W, Hoffmann K, Nöllke P, Schulz C, Schwabe R, Seiwert M, Thefeld W (1996) Umwelt-Survey 1990/92, Band Ia: Studienbeschreibung und Human-Biomonitoring: Deskription der Spurenelementgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. WaBoLu-Hefte 1/96, ISSN 0175-4211. Umweltbundesamt, Berlin
94. Becker K, Kaus S, Krause C, Lepom P, Schulz C, Seiwert M, Seifert B (2002) Umwelt Survey 1998, Band III: Human Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Bevölkerung in Deutschland http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/2104.pdf
95. Becker K, Müssig-Zufika M, et al. (2007) Kinder-Umwelt-Survey 2003/06 – KUS. Human-Biomonitoring. Stoffgehalte in Blut und Urin der Kinder in Deutschland WaBoLu-Hefte 01/2007 Umweltbundesamt, Berlin
96. Wilhelm M, Eberwein G, Hölzer J, Gladtke D, Angerer J, Marczynski B, Behrendt H, Ring J, Sugiri D, Ranft U (2007a) Influence of industrial sources on children's health – Hot spot studies in North Rhine Westphalia, Germany. Int J Hyg Environ Health 210:591–599
97. Wilhelm M, Ewers U, Wittsiepe J, Fürst P, Hölzer J, Eberwein G, Angerer J, Marczynski B, Ranft U (2007b) Human biomonitoring studies in North Rhine Westphalia, Germany. Int J Hyg Environ Health 210 (3–4):307–318
98. US-EPA (1994) Integrated Risk Information System (IRIS) assessment for cadmium http://www.epa.gov/iris/subst/0141.htm
99. ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1999) Toxicological profile for Cadmium. U.S. Department of health and human Services, Public Health Service
100. Nogawa K, Honda R, Kido T, Tsuritani I, Yamada Y, Ishizaki M, Yamaya H (1989) A dose-response analysis of cadmium in the general environment with special reference to total cadmium intake limit. Environ Res 48:7–16
101. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (2010) MAK- und BAT-Werte-Liste 2010. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 46
102. Fels LM, Bundschuh I, Gwinner W, Jung K, Pergande M, Graubaum HJ, Price RG, Taylor SA, De Broe ME, Nuyts GD, Mutti A, Franchini I, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Gelpi E, Rosello J, Hotter G. Solte H (1994) Early urinary markers of target nephron segments as studied in cadmium toxicity. Kidney Int 46, Suppl. 47:81–88
103. Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW (2002) Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. Environ Health Perspect 110 (2):151–155
104. Hong F, Jin T, Zhang A (2004) Risk assessment on renal dysfunction caused by coexposure to arsenic and cadmium using benchmark dose calculation in a Chinese population. Biometals 17 (5): 573–580
105. Uno T, Kobayashi E, Suwazono Y, Okubo Y, Miura K, Sakata K, Okayama A, Ueshima H, Nakagawa H, Nogawa K (2005) Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium. Scand J Work Environ Health 31 (4): 307–315
106. Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Razniewska G, Halatek T, Gazewski A (2004) The effects of environmental cadmium exposure on kidney function: the possible influence of age. Environ Res 95:143–150
107. de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, Smerhovsky Z, Cikrt M, Trzcinka-Ochocka M, Razniewska G, Jakubowski M, Bernard A (2006) Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: Evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. Environm Health Perspect 114 (4):584–590
108. Thomas LDK, Hodgson S, Nieuwenhuijsen M, Järup L (2009) Early kidney damage in a population exposed to cadmium and other heavy metals. Environ. Health Perspect. 117(2):181–184