Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Eisenmenger

Das Verhältnis von Cadmium und Selen in der Prostata unter Berücksichtigung des Rauchverhaltens

- eine Untersuchung an 152 Verstorbenen –

Jutta Eleonore Schöpfer
aus München
2006

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. W. Eisenmenger

Das Verhältnis von Cadmium und Selen in der Prostata unter Berücksichtigung des Rauchverhaltens

- eine Untersuchung an 152 Verstorbenen –

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Eleonore Schöpfer
aus München
2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	**Prof. Dr. G. Drasch**
Mitberichterstatter:	**Priv. Doz. Dr. O. Reich** **Prof. Dr. A. Mayerhofer**
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	**Dr. G. Roider**
Dekan:	**Prof. Dr. D. Reinhardt**
Tag der mündlichen Prüfung:	**04. Mai 2006**

Meinen Eltern

Publikation von Teilen dieser Arbeit in:

Gustav Drasch, Jutta Schöpfer, Gerhard N. Schrauzer:
Selenium/Cadmium Ratios in Human Prostates, Indicators of Prostate Cancer Risk of Smokers and Nonsmokers, and Relevance to the Cancer Protective Effects of Selenium.
Biol. Trace Elem. Res., Vol 103(2): 103–7, 2005

Inhaltsverzeichnis **I**
Verzeichnis der Abbildungen **VI**
Verzeichnis der Abkürzungen **VIII**
Verzeichnis der Tabellen **IX**

1 Einleitung 1

2 Literaturübersicht 3

2.1 Cadmium in der Literatur 3

2.1.1 Historie 3
2.1.2 Chemische und physikalische Eigenschaften 3
2.1.3 Vorkommen, Gewinnung und Verbrauch 4
2.1.4 Cadmium in der Umwelt und Biosphäre 5
2.1.4.1 Cadmium in der Atmosphäre, in Gewässern und dem Erdboden 5
2.1.4.2 Cadmium in Trinkwasser und Nahrungsmitteln 6
2.1.4.3 Cadmiumgehalt des Tabakrauchs 8
2.1.5 Cadmiumexposition des Körpers 8
2.1.5.1 Aufnahme und Resorption 8
2.1.5.2 Transport, Verteilung und Biotransformation 10
2.1.5.3 Speicherung und Elimination 11
2.1.6 Toxizität 13
2.1.6.1 Intoxikation 13
2.1.6.1.1 akute Intoxikation 14
2.1.6.1.2 chronische Intoxikation 14
2.1.6.2 Embryotoxizität und Teratogenität 16
2.1.6.3 Mutagenität und Kanzerogenität insbesondere im Hinblick auf das Prostatakarzinom 17

2.2 Selen in der Literatur 19
2.2.1 Historie 19
2.2.2 Chemische und physikalische Eigenschaften von Selen 20
2.2.3 Vorkommen, Gewinnung und Verbrauch von Selen 22
2.2.4 Selen in der Umwelt und Biosphäre 24
2.2.4.1 Selen in der Atmosphäre, in Gewässern und dem Erdboden 24
2.2.4.2 Selen in der Nahrungskette: Pflanzen und Tiere 26
2.2.5 Selenhomöostase im menschlichen Organismus 27
2.2.5.1 Aufnahme und Resorption 27
2.2.5.2 Selenmetabolismus 28
2.2.5.3 Exkretion 29
2.2.5.4 Selenoproteine und funktionelle Selenoenzyme 29
2.2.6 Essentialität und Toxizität 32
2.2.6.1 Physiologischer Selenbedarf 32
2.2.6.2 Intoxikation 33
2.2.6.2.1 akute Intoxikation 33
2.2.6.2.2 chronische Intoxikation 33
2.2.6.3 Mutagene, karzinogene, embryotoxische bzw. teratogene Potenz 34
2.2.6.4 Selenmangel und mögliche Folgen 34
2.2.6.5 Protektive Effekte von Selen 35
2.3 Wechselwirkungen zwischen Selen und Cadmium 38

3 Fragestellung 39

4 Material und Methoden 40
4.1 Gesamtkollektiv 40
4.2 Untersuchungsmaterial 41

4.3 Probenaufarbeitung 42
4.3.1 Organproben 42
4.3.1.1 Probenaufschluß 42
4.3.1.2 Histologische Aufarbeitung der Prostataproben 44
4.3.2 Urinproben zum Nachweis des Nikotinabbauprodukts Cotinin 45
4.4 Messmethoden mittels Atomabsorptionsspektrometrie 46
4.4.1 Grundlagen der Atomabsorptionsspektrometrie 46
4.4.2 Cadmium 47
4.4.2.1 Kalibrationslösungen 47
4.4.2.2 Matrixmodifikation 48
4.4.2.3 Meßprogrammierung 48
4.4.3 Selen 50
4.4.3.1 Kalibrationslösungen 50
4.4.3.2 Matrixmodifikation 50
4.4.3.3 Meßprogrammierung 51

4.5 Überprüfung der eingesetzten AAS-Methoden 52
4.5.1 Methodenüberprüfung mit zertifiziertem Referenzmaterial 52
4.5.2 Meßpräzision und Wiederfindungsrate 53
4.5.2.1 Meßpräzision und Wiederfindungsrate in der Prostata 53
4.5.2.2 Meßpräzision und Wiederfindungsrate in der Nierenrinde 55
4.5.2.3 Meßpräzision und Wiederfindungsrate in der Leber 56
4.5.3 Überprüfung der Homogenität des Prostatagewebes 58
4.5.3.1 Präzision der Probenaufarbeitung für Cadmium 59
4.5.3.2 Präzision der Probenaufarbeitung für Selen 59
4.5.4 Überprüfung der Kalibration 60
4.5.5 Bestimmungsgrenzen für die Messung von Cadmium und Selen 60

4.6 Untersuchung des Nikotinabbaustoffs Cotinin im Urin 61
4.6.1 Grundlagen 61
4.6.2 Cotininnachweis und Methodenüberprüfung 62

5 Ergebnisse **64**

6 Statistische Auswertung und Diskussion **70**

6.1 Untersuchung der Ergebnisse auf Normalverteilung **70**

6.1.1 Untersuchung der Meßergebnisse für Cadmium 70

6.1.2 Untersuchung der Meßergebnisse für Selen 75

6.2 Kollektiv **79**

6.3 Auswertung der Ergebnisse für Cadmium **85**

6.3.1 Gesamtergebnisse 85

6.3.2 Abhängigkeit der Cadmiumkonzentrationen vom Lebensalter 87

6.3.3 Korrelation der Cadmiumkonzentrationen der untersuchten Organe 91

6.3.4 Cadmiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten 91

6.3.5 Cadmiumkonzentration der Prostata in Abhängigkeit erhobener histologischer Befunde 94

6.4 Auswertung der Ergebnisse für Selen **95**

6.4.1 Gesamtergebnisse 95

6.4.2 Abhängigkeit der Selenkonzentrationen vom Lebensalter 97

6.4.3 Korrelation der Selenkonzentrationen der untersuchten Organe 99

6.4.4 Selenkonzentrationen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten 100

6.4.5 Selenkonzentration der Prostata in Abhängigkeit erhobener histologischer Befunde 103

6.5 Zusammenhang zwischen den Cadmium- und Selenkonzentrationen der untersuchten Organe **103**

6.5.1 Korrelationen der Cadmium- und Selenkonzentrationen in den untersuchten Organen im Vergleich zueinander 103

6.5.2 Zusammenhang zwischen molarem Verhältnis von Cadmium zu Selen in der Prostata in Abhängigkeit von Rauchverhalten und Alter 105

6.5.3 Einfluß der Selen- bzw. Cadmium-Konzentration in der Prostata auf histopathologische Veränderungen 107

7 Zusammenfassung 109

8 Literaturverzeichnis 112

9 Danksagung 134

10 Tabellarischer Lebenslauf 135

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:
Resorption, Verteilung und Exkretion von Cadmium nach [Zalups 2003] **13**
Abbildung 2:
Vereinfachte Darstellung des Stoffwechsels exogen zugeführter Selenverbindungen (mod. n. Finzel 1995) **28**
Abbildung 3:
Hauptabbauweg von Nikotin im menschlichen Organismus (n. Tutka et al. 2005) **62**
Abbildung 4:
Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentration in der Prostata **71**
Abbildung 5:
Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde **71**
Abbildung 6:
Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentration in der Leber **72**
Abbildung 7:
Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Prostata **72**
Abbildung 8:
Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde **73**
Abbildung 9:
Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Leber **73**
Abbildung 10:
Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Prostata nach logarithmischer Transformation **74**
Abbildung 11:
Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde nach logarithmischer Transformation **74**
Abbildung 12:
Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Leber nach logarithmischer Transformation **75**
Abbildung 13:
Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentration in der Prostata **76**
Abbildung 14:
Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentration in der Nierenrinde **76**
Abbildung 15:
Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentration in der Leber **77**
Abbildung 16:
Normal-Q-Q-Plots der Selenkonzentration in der Prostata **77**
Abbildung 17:
Normal-Q-Q-Plots der Selenkonzentration in der Nierenrinde **78**
Abbildung 18:
Normal-Q-Q-Plots der Selenkonzentration in der Leber **78**
Abbildung 19:
Boxplot zur Überprüfung des Cadmiumgehalts in der Prostata im Normalkollektiv auf Extremwerte **80**
Abbildu**ng 20:**
Boxplot zur Überprüfung des Cadmiumgehalts in der Nierenrinde im Normalkollektiv auf Extremwerte **80**
Abbildung 21:
Boxplot zur Überprüfung des Cadmiumgehalts in der Leber im Normalkollektiv auf Extremwerte **81**
Abbildung 22:
Boxplots zur Überprüfung der Cadmiumgehalte in der Prostata im Normalkollektiv nach Logarithmierung **82**
Abbildung 23:
Boxplots zur Überprüfung der Cadmiumgehalte in der Nierenrinde im Normalkollektiv nach Logarithmierung **82**

Abbildung 24:
Boxplots zur Überprüfung der Cadmiumgehalte in der Leber im Normalkollektiv nach Logarithmierung **83**
Abbildung 25:
Boxplots zur Überprüfung der Selengehalte in der Prostata im Normalkollektiv auf Extremwerte **83**
Abbildung 26:
Boxplots zur Überprüfung der Selengehalte in der Nierenrinde im Normalkollektiv auf Extremwerte **84**
Abbildung 27:
Boxplots zur Überprüfung der Selengehalte in der Leber im Normalkollektiv auf Extremwerte **84**
Abbildung 28:
Streudiagramm der Cadmiumkonzentration in der Prostata in Abhängigkeit vom Alter **87**
Abbildung 29:
Streudiagramm der Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde in Abhängigkeit vom Alter **87**
Abbildung 30:
Streudiagramm der Cadmiumkonzentration in der Leber in Abhängigkeit vom Alter **88**
Abbildung 31:
Einteilung der Cadmiumkonzentration in der Prostata nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer) **88**
Abbildung 32:
Einteilung der Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde in 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer) **89**
Abbildung 33:
Einteilung der Cadmiumkonzentration in der Leber in 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer) **89**
Abbildung 34:
Cadmiumkonzentration in der Prostata in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **92**
Abbildung 35:
Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **92**
Abbildung 36:
Cadmiumkonzentration in der Leber in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **93**
Abbildung 37:
Einteilung der Selenkonzentration in der Prostata nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer) **98**
Abbildung 38:
Einteilung der Selenkonzentration in der Nierenrinde nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer) **98**
Abbildung 39:
Einteilung der Selenkonzentration in der Leber nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer) **99**
Abbildung 40:
Selenkonzentration der Prostata in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **100**
Abbildung 41:
Selenkonzentration der Nierenrinde in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **101**
Abbildung 42:
Selenkonzentration der Leber in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **101**
Abbildung 43:
Zusammenhang zwischen molarem Verhältnis von Cadmium und Selen in der Prostata bei Nichtrauchern in Abhängigkeit vom Alter **105**
Abbildung 44:
Zusammenhang zwischen molarem Se/Cd-Verhältnis in der Prostata bei Rauchern in Abhängigkeit vom Alter **106**
Abbildung 45:
Histologische Befunde unter Berücksichtigung des molaren Cd/Se-Verhältnisses **107**

Verzeichnis der Abkürzungen

AAS	Atomabsorptionsspektrometrie
AbfKlärV	Klärschlammverordnung
ARW	Arbeitgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V.
ATSDR	Agency for toxic Substances and Disease Registry
AWBR	Arbeitsgemeinschaft Wasserwerke Bodensee-Rhein
BMA	Bundesministerium für Arbeit
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
Cd	Cadmium
$CdCl_2$	Cadmiumchlorid
Cd-MT	Cadmium-Metallothionein
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DRI	Dietary Reference Intake
GSH-Px	Gluthadionperoxidase
IARC	International Agency for Research on Cancer
IOM	Institute of Medicine
ITZ	Interdisziplinäres Tumorzentrum
JEFCA	Joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives
MMAD	aerodynamischer Partikeldurchmesser
MT	Metallothionein
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
RBP	Retinol-bindendes Protein
Se	Selen
SELECT	Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial
TA LUFT	Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft
TRINKWV	Trinkwasserverordnung
UBA	Umweltbundesamt
WHO	World Health Organization

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:
spezifische Selenoproteine, modifiziert nach [Behne 2001] **31**
Tabelle 2:
Meßergebnisse und erhobene Befunde **65**
Tabelle 3:
Gesamtergebnisse für Cadmium in Prostata [P], Nierenrinde [NR] und Leber [L] **85**
Tabelle 4:
Literaturangaben zur Cadmiumkonzentration in Prostata [P], Nierenrinde [NR] und Leber [L] **86**
Tabelle 5:
Altersabhängigkeit der Cadmiumkonzentrationen der untersuchten Organe (N = 152) **90**
Tabelle 6:
Korrelation des Cadmiumgehalts der untersuchten Organe untereinander (N = 152) **91**
Tabelle 7:
Mediane und Mittelwerte der Cadmiumkonzentrationen in den untersuchten Organen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **93**
Tabelle 8:
Abhängigkeit der Cadmiumkonzentration in den untersuchten Organen vom Rauchverhalten; Analyse mittels U-Test nach Mann-Whitney: Ränge **94**
Tabelle 9:
Gesamtergebnisse für Selen **95**
Tabelle 10:
Literaturangaben zur Selenkonzentration in Prostata [P], Nierenrinde [NR] und Leber [L] im Vergleich **96**
Tabelle 11:
Altersabhängigkeit der Selenkonzentrationen der untersuchten Organe (N = 152) **97**
Tabelle 12:
Korrelation des Selengehalts der untersuchten Organe untereinander (N = 152) **100**
Tabelle 13:
Mediane und Mittelwerte der Selenkonzentrationen in den untersuchten Organen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten **102**
Tabelle 14:
Abhängigkeit der Selenkonzentration in den untersuchten Organen vom Rauchverhalten; Analyse mittels U-Test nach Mann-Whitney: Ränge **102**
Tabelle 15:
Korrelationen der Cadmium- und Selenkonzentration in Prostata, Nierenrinde und Leber (N = 152) **104**
Tabelle 16:
Medianwerte des Selenüberschusses bzw. maximaler Überschuß von Selen bzw. Cadmium in [µmol/kg] in der Prostata **106**
Tabelle 17:
Vergleich des molaren Cd/SeVerhältnisses der Fälle ohne pathologischen Befund bzw. chronischer Prostatitis mit den Fällen von benigner Prostatahyperplasie; Analyse mittels U-Test nach Mann-Whitney: Ränge **108**

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom gilt mittlerweile als der häufigste bösartige Tumor innerhalb der männlichen Bevölkerung in Deutschland, Österreich und der Schweiz mit einer Prävalenz von 327,6/100.000 Einwohnern [Lutz et al. 2003] in Deutschland und etwa 85.000 Neuerkrankungen jährlich innerhalb der Europäischen Union, d.h. 12.000 betroffenen Männern jährlich allein in Deutschland. Insgesamt sind 9% aller Krebstodesfälle auf das Prostatakarzinom zurückzuführen [Jensen 1990; Black 1997; ITZ 2004]. Ab dem 80. Lebensjahr gilt es sogar als die häufigste tumorbedingte Todesursache, wobei das mittlere Sterbealter bei 78 Jahren liegt [Tumorzentrum München 1996-2001]. Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist multifaktoriell und scheint von der Art der Lebensführung wie Ernährungsgewohnheiten sowie Umweltfaktoren sowohl in protektiver als auch induktiver Hinsicht beeinflußt.

Das Spurenelement Selen wird dabei als protektiver Faktor diskutiert [Vogt 2003]. Ergebnisse der bislang größten Studie über den Zusammenhang zwischen Selen und Prostatakrebs, bei der die Selenblutkonzentration bei 586 Männern mit diagnostiziertem Prostatakarzinom seit dem Jahr 1982 über 13 Jahre hinweg beobachtet und mit einer Kontrollgruppe von 577 Männern verglichen wurden belegen, daß bei den Männern mit den höchsten Selenwerten die Wahrscheinlichkeit für fortschreitenden Prostatakrebs um 48% gegenüber den Männern mit den niedrigsten Selenwerten erniedrigt war. Daraus läßt sich schließen, daß eine signifikante inverse Beziehung zwischen der Selenkonzentration im Körper und dem Risiko für Prostatakrebs existiert [Li 2004].

Das ubiquitär in Böden, Trinkwasser und Nahrungsmitteln vorkommende toxische Schwermetall Cadmium rückte als potentielles Kanzerogen in den vergangenen Jahren auch für den Prostatakrebs immer mehr in den Blickpunkt der Tumorforschung [Waalkes 2003]. Die Rolle von Cadmium als Cofaktor bei der Entstehung des Prostatakarzinoms könnte auf seine Fähigkeit zurückzuführen sein, das Zellwachstum humaner Prostataepithelzellen zu stimulieren [Webber 1985] bzw. ihre maligne Transformation zu induzieren [Achanzar et al. 2001].

Tabakrauchwaren enthalten signifikante Anteile von Cadmium, die per inhalationem aufgenommen werden. In neuerer Zeit durchgeführte Studien belegen ein erhöhtes Risiko von Rauchern, an Prostatakrebs zu erkranken bzw. zeigen eine verminderte Lebenserwartung von an Prostatakrebs erkrankten Rauchern [Plaskon 2003; Hickey 2001; Coughlin 1996].
FEUSTEL ET AL. [1984] zeigten bei Untersuchungen an normalem, hyperplastischem sowie karzinomatös verändertem Prostatagewebe eine in dieser Reihenfolge kontinuierlich ansteigende Cadmiumkonzentration.
SCHRAUZER [2001, unpublished data] fand bei der Untersuchung des molaren Se/Cd-Verhältnisses in gesundem Prostatagewebe einen molaren Selenüberschuß, bei karzinomatös verändertem Prostatagewebe zeigte sich hingegen ein deutlicher molarer Cadmiumüberschuß, bei hyperplastisch verändertem Prostatagewebe lag das Cd/Se-Verhältnis bei 1.

Es wird postuliert, daß Selen aufgrund seiner hohen chemischen Affinität zu Cadmium in der Lage ist, unter Bildung eines inerten CdSe-Proteinkomplexes die karzinogene Potenz des Cadmiums zu hemmen. Im Gegenzug würden allerdings bei Anwesenheit von Cadmium die tumorpräventiven Eigenschaften von Selen dezimiert, da es dann dem Körper nurmehr vermindert in freier Form zur Verfügung stehen würde [Schrauzer 2000]. Demzufolge wäre das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, durch das gegebene Verhältnis von Selen zu Cadmium im Körper beeinflußt.

2 Literaturübersicht

2.1 Cadmium in der Literatur

2.1.1 Historie

Die Bezeichnung Cadmium leitet sich von dem griechischen Wort "kadmeia" ab, einer Bezeichnung für Cadmium enthaltendem Zinkspat, und geht auf Überlegungen des deutschen Chemikers Friedrich Strohmeyer (1776 – 1835) zurück, der das seltene Metall im Jahr 1817 fast zeitgleich mit dem deutschen Apotheker Samuel Herrmann entdeckte. Eine industrielle Anwendung für Cadmium findet sich bereits um 1850, z.B. in Form Cadmiumsulfid enthaltender, die Bilder Vincent van Goghs prägender Farbpigmente. Im frühen 20. Jahrhundert konzipierte Thomas A. Edison die erste Nickel-Cadmium-Batterie. Die seit den 1950er Jahren rapide zunehmende Produktion und industrielle Verwendung von Cadmium brachte eine ansteigende Belastung der Umwelt mit dem Schwermetall mit sich [Hollemann-Wiberg 1995]. Cadmiumverbindungen werden inzwischen generell als gesundheitsschädigend und umweltgefährlich eingestuft. Bestimmte anorganische Cadmiumverbindungen gelten darüber hinaus als toxisch, sehr toxisch oder krebserzeugend für den Menschen [UBA 2003]. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, daß in den letzten 20 Jahren seitens der Industrienationen durch gesetzliche Auflagen die Verwendung von Cadmium dramatisch reduziert wurde, was einen allgemeinen Rückgang der Belastung mit diesem Schwermetall zur Folge hat [Herber 2004].

2.1.2 Chemische und physikalische Eigenschaften

Cadmium besitzt im Periodensystem der Elemente das chemische Symbol "*Cd*" und die Ordnungszahl 48. Seine relative Atommasse beträgt 112,41 g/mol, seine Dichte 8,65 g/cm^3. Cadmium besitzt die Elektronenkonfiguration [Kr] 4d^{10} 5s^2 und steht in der 5. Periode. Gemeinsam mit Zink, Quecksilber und dem synthetischen Ununbium steht es in der 2. Nebengruppe, auch Zinkgruppe genannt.

Cadmium ist ein weiches, silbrig weiß glänzendes Schwermetall, das mit dem Messer leicht angeschnitten werden kann. Es hat seinen Schmelzpunkt bei 320.9°C, der Siedepunkt liegt bei 767.3°C und ist demnach relativ leicht flüchtig [Hollemann-Wiberg 1995; Herber 2004].
Cadmium besitzt dieselbe kristalline Struktur wie Zink. Es ist aufgrund der Ausbildung eines dünnen, farblosen, festhaftenden schützenden Oxidbelags an der Luft sehr beständig [Hollemann-Wiberg 1995].
Cadmium ist stark elektropositiv und tritt fast ausschließlich in der Oxidationsstufe +2 auf. Es existieren jedoch auch vereinzelt Cadmium(I)Verbindungen [Hollemann-Wiberg 1995].
Cadmium reagiert leicht mit nicht-oxidierenden Säuren. Die Wasserlöslichkeit von Cadmium und seinen Verbindungen ist stark vom pH-Wert abhängig. Sie steigt im sauren Milieu an [WHO 2004].
In basischem Milieu ist Cadmium nicht löslich [Herber 2004].
Cadmium reagiert mit Halogenen und Halb- und Nichtmetallen wie Schwefel, Selen und Phosphor, Sauerstoff und Wasserstoff und bildet eine Vielzahl an Cadmiumlegierungen [Herber 2004].
Weiter existieren organische Cadmiumverbindungen vom Typ R_2Cd [Herber 2004].

2.1.3 Vorkommen, Gewinnung und Verbrauch

Cadmium ist mit einem geschätzten Anteil von 10^{-6} % als relativ seltenes Element am Aufbau der Erdkruste beteiligt [Herber 2004].
Cadmium kommt in elementarer Form in der Natur nicht vor. Minerale wie Cadmiumsulfid, auch Greenockite genannt, oder Cadmiumcarbonat (Octavit) sind äußerst selten und spielen bei der Cadmiumgewinnung keine Rolle. Hauptsächlich ist Cadmium in Zinkerzen wie Zinkblende (ZnS) oder Zinkspat ($ZnCo_3$) vorhanden [Hollemann-Wiberg 1995; Herber 2004] .

Die Gewinnung von Cadmium erfolgt überwiegend bei der Zinkverhüttung, im geringeren Maße auch bei der Kupfer- und Bleiverhüttung, wo es jeweils als Beiprodukt anfällt [Hollemann-Wiberg 1995].

Die industrielle Nutzung von Cadmium nahm mit Beginn des letzten Jahrhunderts rapide zu. Cadmium fand dabei unter anderem Anwendung bei der Kunststoffherstellung, bei der Herstellung von Farbpigmenten, als Korrosionsschutz von Eisen und Stahl sowie bei der Herstellung von Nickel-Cadmium-Batterien [Herber 2004; Hollemann-Wiberg 1995].

Nach Anwendungsbeschränkungen in der Bundesrepublik Deutschland in den 1980-er Jahren läßt sich aktuell beim Verbrauch von Cadmium-Verbindungen als Farbpigmente und Stabilisatoren in der Kunststoffherstellung ein starker Rückgang verzeichnen. Den größten Anteil des Cadmiumverbrauchs in der Bundesrepublik Deutschland nimmt derzeit die Herstellung von Nickel-Cadmium-Akkumulatoren mit ca. 600 Tonnen pro Jahr ein. Der Cadmiumeintrag durch Batterien stellt nach dem deutschen Umweltbundesamt derzeit das größte Umweltproblem des Batteriesektors dar [UBA 2003].
Der Preis für Cadmium (99,5 % rein) liegt gegenwärtig um 50 amerikanische Cent pro Gramm. Der Preis für hochreines Cadmium liegt bei 550 Dollar pro kg [Lide 2003].

2.1.4 Cadmium in der Umwelt und Biosphäre

2.1.4.1 Cadmium in der Atmosphäre, in Gewässern und dem Erdboden

Der Cadmiumeintrag in die Atmosphäre ist überwiegend anthropogenen Ursprungs und erfolgt im Rahmen von Prozessen der Cadmiumgewinnung und –Verwertung. Ein kleinerer Teil ist natürlichen Ursprungs und hauptsächlich durch vulkanische Emissionen bedingt [Herber 2004].
In der Luft beträgt die mittlere Cadmiumkonzentration verschiedener europäischer Länder in ländlichen Gegenden zwischen 1 und 5 ng/m^3, in städtischen Gebieten zwischen 5 und 15 ng/m^3 und in industriell genutzten Gebieten zwischen 15 und 50 ng/m^3 [WHO 1992].
Ebenfalls liegen die Raumluftkonzentration von Cadmium in Wohnungen von Rauchern signifikant höher als in Wohnungen von Nichtrauchern [WHO 1992].

Für Cadmium und anorganische Cadmiumverbindungen als Bestandteile des Schwebstaubes gilt aktuell ein Immissionswert von 20 ng/m³ bei einem Mittelungszeitraum von einem Jahr [TA Luft 2002].

Die Cadmiumkonzentration in nicht belastetem Grundwasser liegt unter 1 µg/l [Friberg et al. 1986]. Untersuchungen von Rhein und Donau im Jahr 1988 ergaben Cadmiumkonzentrationen von 0.1 µg/l [ARW 1988] bzw. 0,025 µg/l [AWBR 1988].

Der weltweite mittlere Bodengehalt an Cadmium bewegt sich in Konzentrationen von 0,06 bis 1,0 mg/kg [Herber 2004].
Erhöhte Cadmiumkonzentrationen von bis zu 10 mg/kg finden sich beispielsweise in der Umgebung von Zink-, Blei- und Kupferhütten infolge cadmiumhaltiger Staubniederschlagsimissionen. Andere Ursachen erhöhten Cadmiumgehalts im Boden sind der Einsatz von cadmiumbelastetem Klärschlamm als Düngemittel, die Sedimentation cadmiumhaltiger Schwebstoffe in Überschwemmungsgebieten von belasteten Bächen und Flüssen sowie der Einsatz cadmiumhaltiger Phosphatdünger auf landwirtschaftlichen Nutzböden [UBA 1998].

Laut geltender Klärschlammverordnung der Bundesrepublik Deutschland ist das Aufbringen von Klärschlamm auf landwirtschaftlich oder gärtnerisch genutzte
Böden verboten, wenn dessen Cadmiumgehalt 1,5 Milligramm pro Kilogramm Trockenmasse bzw. 10 Milligramm je Kilogramm Schlamm-Trockenmasse übersteigt. Bei sogenannten leichten Böden darf der Cadmiumgehalt des Klärschlamms 1 Milligramm pro Kilogramm Trockenmasse nicht übersteigen [AbfKlärV 1992].

2.1.4.2 Cadmium in Trinkwasser und Nahrungsmitteln

Im Laufe des vergangenen Jahrhunderts ließ sich ein kontinuierlicher Anstieg des Cadmiumgehalts in Lebensmitteln verzeichnen. Aufgrund der Zunahme von Cadmium im Ökosystem durch den jährlichen Neueintrag ist eine sinkende Cadmiumbelastung trotz rückläufigem weltweiten Verbrauch nicht absehbar [Herber 2004].

Trinkwasser hat im Allgemeinen einen als niedrig einzustufenden Cadmiumgehalt von bis zu 1 µg/l [WHO 1992]. Die mittlere Cadmiumkonzentration des Trinkwassers liegt in Deutschland mit 0,1 – 0,6 µg/l noch deutlich darunter [UBA 1998].
Eine Trinkwasserkontamination mit Cadmium ist beispielsweise durch Cadmiumverunreinigungen in galvanisierten Zinkrohren und in Gegenden mit weichem Wasser niedrigen pH-Werts möglich [WHO 2004].

Cadmium wird von Pflanzen und Wurzeln gut aus dem Boden aufgenommen, der Transfer Boden – Pflanze steigt bei sinkendem Boden-pH-Werten und macht Cadmium im Hinblick auf landwirtschaftliche und gartenbauliche Nutzung zu einem kritischen Stoff [UBA 1998].
In pflanzlichen Nahrungsmitteln lassen sich besonders hohe Cadmiumkonzentrationen u. a. in Weizen, Spinat, Sellerie, Salat und bestimmten Arten von Wildpilzen nachweisen. Der Cadmiumgehalt pflanzlicher Lebensmittel beträgt üblicherweise 10 - 200 µg/kg Frischgewicht. Besonders stark belastet sind wie oben genannte, auf stark cadmiumbelasteten Böden gezogene Pflanzen [UBA 1998].

Tierische Nahrungsmittel wie Mollusken (637 – 962 µg/kg Feuchtgewicht im Mittel) und Innereien weisen im europäischen und nordamerikanischen Raum sowie in Australien, Kanada und Neuseeland die höchsten Cadmiumkonzentrationen auf [JEFCA 2004]. Weltweit stark belastet sind Rinder- und Schweinenieren mit Einzelwerten bis zu 6000 µg/kg [UBA 1998] sowie Pferdeinnereien mit einer mittleren Konzentration von 25630 µg/kg Feuchtgewicht, während Muskelfleisch im allgemeinen Cadmiumkonzentrationen im niedrigen Bereich aufweist [JEFCA 2004]. Austern zählen mit Werten von bis zu 8000 µg/kg Feuchtgewicht ebenfalls zu den Cadmiumakkumulatoren [Nielsen 1975]. Auch Schalentiere wie Krabben und Hummer enthalten relativ hohe Cadmiumkonzentrationen [Buchet et al. 1983].

2.1.4.3 Cadmiumgehalt des Tabakrauchs

Tabakpflanzen akkumulieren Cadmium in relativ hoher Konzentration in den Blättern. Zigarettentabak weist einen Cadmiumgehalt von im Mittel 0,5 – 2,0 µg/g Trockenmasse auf [Friberg et al. 1974; UBA 1998].
Beim Rauchen einer Zigarette werden etwa 10 % des Cadmiumgehalts inhaliert [Elinder et al. 1983]. Etwa 50 % des inhalierten Cadmiums wird absorbiert [Elinder et al. 1976].

Tabakrauchen unter Annahme eines Rauchverhaltens mit 10 – 30 Zigaretten pro Tag führt zu einer Aufnahme von 1 -3 µg Cadmium pro Tag [UBA 1998].
Der Hauptstromrauch von Zigaretten enthält bis zu 6,67 µg/Zigarette [Smith et al. 1997]. Im Nebenstromrauch während der Zugpausen ist der Cadmiumgehalt um das 3,6 – 7,2-fache erhöht [Brändli et al. 2003].

2.1.5 Cadmiumexposition des Körpers

2.1.5.1 Aufnahme und Resorption

Die Cadmiumbelastung der Allgemeinbevölkerung ist überwiegend durch die Aufnahme von Cadmium mit der Nahrung bedingt. Eine Belastung über Trinkwasser, Atemluft oder Boden- bzw. Staubingestion ist von geringerer Bedeutung [UBA 1998]. Eine Aufnahme über die Haut ist möglich, jedoch weitgehend unbedeutend [Wester et al. 1992].
Bei Erwachsenen beträgt die Cadmiumaufnahme mit der Nahrung 5 – 15 µg/Tag, entsprechend 0,1 – 0,2 µg/kg Körpergewicht und Tag. Bei 5- bis 8-jährigen Kindern liegt die alimentäre Cadmiumaufnahme im Durchschnitt etwa bei 0,3 µg/kg Körpergewicht und Tag [UBA 1998].
Die WHO gibt für Cadmium eine vorläufig duldbare wöchentliche Aufnahmemenge (sog. PTWI-Wert) von 7 µg/kg Körpergewicht/Woche an [WHO 2004].
Eine weitere wesentliche Quelle stellt die Inhalation von Tabakrauch dar, wobei zu berücksichtigen ist, daß die alveoläre Resorptionsquote von Cadmium die des Gastrointestinaltrakts wesentlich übersteigt [UBA 1998].

Cadmium wird oral überwiegend in Form von wasserlöslichem Cadmiumchlorid aufgenommen. Cadmiumoxid stellt den Hauptanteil des über Inhalation aufgenommenen Cadmiums [Oberdorster 1992; ATSDR 1999].
Die Resorption über den Gastrointestinaltrakt wird durch die Löslichkeit der aufgenommenen Cadmiumverbindungen beeinflußt [WHO 2004]. Im Magen-Darm-Trakt wird Cadmium aufgrund seiner hohen Eiweißbindungsfähigkeit nur unvollkommen resorbiert. Etwa 3.0 -8.0 % des aufgenommenen Cadmiums werden dort resorbiert [Jarup et al. 1998; ATSDR 1999]. Eisenmangel kann die Resorption auf bis zu 15 – 20 % erhöhen [Krajnc et al. 1987].

Weitere beeinflussende Faktoren für eine vermehrte Cadmiumresorption stellen ein vermindertes Calciumangebot, Zink- oder Kupfermangel, sowie Proteinmangel dar [UBA 1998; Patrick 2003].

Die Absorption inhalierten Cadmiums in der Lunge beträgt zwischen 10 und 50 % [Jarup et al. 1998] und wird von drei Prozessen bestimmt, der Ablagerung der Partikel im Bronchial- und Alveolarsystem, der mukoziliären Clearance und der alveolären Clearance [Task Group on Lung Dynamics 1966].

Das in der Atemluft in Form kleiner Partikel von bis zu 5 µm MMAD (aerodynamischer Teilchendurchmesser) vorhandene Cadmium wird nach Inhalation primär in den Alveolen abgelagert [Task Group on Lung Dynamics 1966; Materne et al. 1975]. Nach Ablagerung der Partikel in den Alveolen wird der Hauptanteil früher oder später, unbeachtet der Löslichkeit resorbiert. Cadmiumchlorid passiert die Alveolar-Blut-Schranke leichter als Cadmiumsulfid. Die Absorptionsrate eines Cadmiumchloridaerosols ist höher als von Cadmiumoxid. Die Alveolarabsorption ist höher nach intratrachealer Instillation als nach Inhalation eines Aerosols [Friberg et al. 1985].

2.1.5.2 Transport, Verteilung und Biotransformation

Nach Resorption liegt Cadmium im Blut zu etwa 90 % an Blutzellen, bevorzugt an Erythrozyten und Lymphozyten gebunden vor. Der Plasmaanteil beträgt etwa 10 %. Im Plasma ist Cadmium überwiegend an Albumin gebunden [UBA 1998; Patrick 2003].
Die Verteilung von Cadmium nach Resorption aus dem gastrointestinalen Trakt ist geprägt von einer initial raschen Aufnahme durch die intestinale Mucosa, gefolgt von einer langsameren Resorption in die systemische Zirkulation mit Rückverteilung in Leber und Nieren [JEFCA 2004].
Ein Cadmiumtransport aus dem Gastrointenstinaltrakt mittels verschiedener Mechanismen, wie z.B. über Membranproteine für den Transport essentieller Metalle wie Zink, Eisen und Calcium, Calciumionenkanäle, Aminosäuretransporter wie z.B. Cystein-Cadmium-Konjugate sowie mittels Endozytose von Cadmium-Metallothionein-Komplexen, wird postuliert.

Nach dem Konzept eines sog. molekularen Mimikry agiert demnach Cadmium als divalentes Ion als Homolog von beispielsweise Calcium und kann so spezielle Calciumkanäle passieren. Ferner soll Cadmium nach Untersuchungen in vitro als konkurrierender Faktor für Zink an einem noch zu identifizierenden luminalen Membrantransporter in Enterozyten agieren [Elisma 2001; Zalups 2003].

Über den Blutweg gelangt Cadmium, zum Großteil im Plasma an die Sulfhydrylgruppe des Albumin gebunden, in die Leber. Dort induziert es die Bildung von Metallothionein (MT), welches eine protektive Rolle gegen die zellschädigende Wirkung von Cadmium zu spielen scheint. Bei MT handelt es sich um ein zu 33 % aus Cystein bestehendes Protein (sog. „Zinc binding protein“), das primär in der Leber, jedoch auch in den Nieren gebildet wird und Cadmium unter Komplexbildung aus dem Cytosol der Leberzelle abfängt [Patrick 2003]. Ein Molekül MT kann bis zu sieben Cadmiumatome binden [JEFCA 2004]. Zur MT-Bildung genetisch nicht befähigte Mäuse sind bei weitem anfälliger gegenüber einer cadmiumbedingten Nieren- und Leberschädigung als zur MT-Produktion fähige Mäuse [Klaassen 1999; Patrick 2003].

Durch Wiedereintritt in den systemischen Blutkreislauf, vermutlich durch Freisetzung aus nekrotischen Hepatozyten, gelangt an MT gebundenes Cadmium in die Nieren. Cadmium-Metallothionein (Cd-MT) wie auch an Albumin gebundenes Cadmium wird zunächst glomerulär filtriert, dann in die Zellen der proximalen Tubuli aufgenommen und lysosomal gespalten. Die frei gewordenen zweiwertigen Cadmiumionen bewirken daraufhin eine Produktion von MT in der Zelle und eine Neubildung von Cd-MT [Zalups 2003].

2.1.5.3 Speicherung und Elimination

Die Cadmiumkonzentration in Organen von Neugeborenen ist sehr gering [Herber 2004]. Die renale Cadmiumkonzentration erhöht sich von der Geburt bis zum Erwachsenenalter um den Faktor 5000 [Elinder 1976; Patrick 2003].

Cadmium wird zu nahezu 50 % - bezogen auf den Gesamtcadmiumgehalt des Körpers - in Leber und Nieren gespeichert. Weitere Speicherorte sind Knochen, Pankreas, Nebennieren und Plazenta [Patrick 2003].
Die Halbwertszeit des in der Niere gespeicherten Cadmiums beträgt zwischen ca. 35 Jahre (Kleinkind) und bis zu 12 Jahre (hohes Alter). Eine Anhäufung und Speicherung in der Leber nach akuter Cadmiumbelastung scheint primär auf den hepatozellulären Gehalt an MT sowie die Fähigkeit des MT, Cd im Cytosol zu binden, zurückzuführen sein [Zalups 2003]. Durch Bindung an MT scheint die Leber so potentiell zytotoxische Konzentrationen an Cadmium, ohne Schaden zu nehmen, speichern zu können [JEFCA 2004].
Untersuchungen an Zellkulturen humaner Leberzellen zeigten, daß die Akkumulation von Cadmium nach Vorbehandlung mit Zink abnahm [Mishima 1997].
Die höchste Cadmiumbelastung weist die Nierenrinde auf [Patrick 2003].
Im Lauf des Lebens steigt der Cadmiumgehalt der Nierenrinde bis zum 50. Lebensjahr an, danach fällt er wieder ab [Drasch 1985].
Der Hauptanteil des in den Nieren gespeicherten Cadmiums findet sich im Rindenbereich und dem äußeren Band der Medulla, in den proximalen Tubulussegmenten [Zalups 2003].

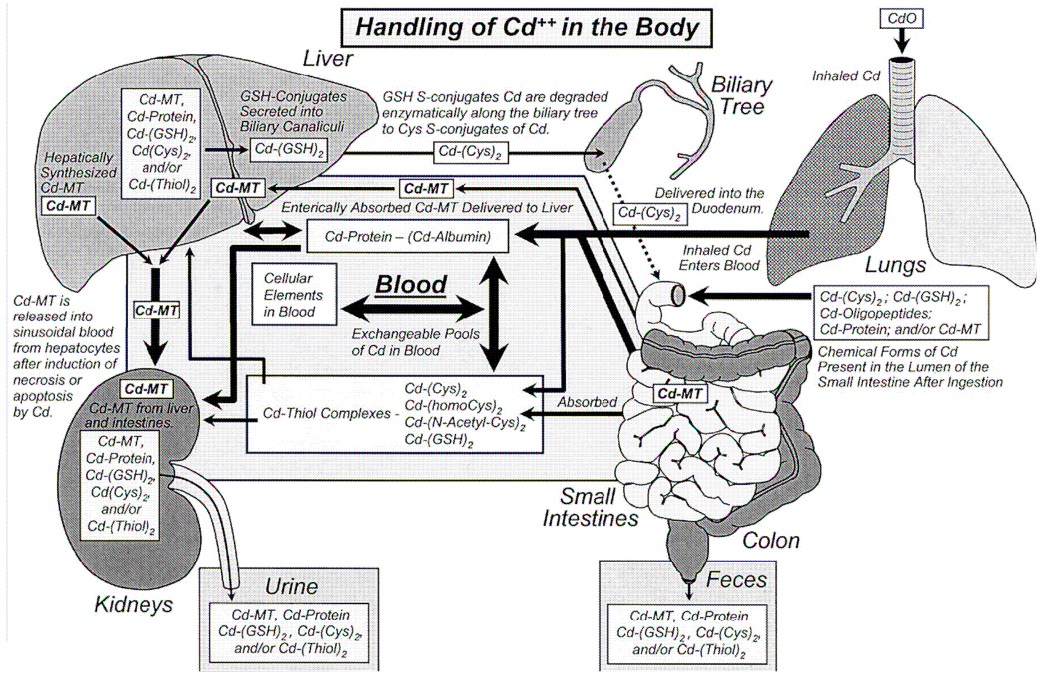
Die Speicherform des in der Niere abgelagerten Cadmiums ist bisher nicht geklärt. Neuere Untersuchungen zeigten, daß Cadmium kurz nach der Aufnahme in die proximale Tubuluszelle vorrangig an zelluläre Proteine gebunden vorliegt. Innerhalb von 3 Stunden wird das in der Zelle vorhandene Cadmium mit einem niedrigmolekularem Molekülpool assoziiert. Es ist anzunehmen, daß MT einen der primären Liganden im Pool darstellt [Zalups 2003].

Über den Gastrointestinaltrakt als auch über die Lungen resorbiertes Cadmium wird sehr langsam über den Harn bzw. über die Galle mit den Faezes ausgeschieden. Im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiertes Cadmium wird ebenfalls mit den Faezes ausgeschieden (vgl. Abb. 1). Wegen der relativen Resorptionsquote kann die fäkale Exkretion von Cadmium als Indikator einer oralen Cadmiumexposition gewertet werden [Zalups 2003].

Die Ausscheidung über den Urin ist größtenteils abhängig von der Art der Cadmiumexposition. Nach akuter parenteraler, inorganischer Cadmiumexposition ist sie vernachlässigbar gering [Zalups 2003]. Die Ausscheidung steigt bei Cadmium-induzierter, renaler tubulärer Schädigung, die Cadmiumbestimmung im Harn stellt demnach keinen verläßlichen Wert zur Abschätzung der aufgenommenen Cadmiummenge dar [Zalups 2003].

Weitere Eliminationswege für Cadmium stellen Haare und Muttermilch dar. Sie sind von untergeordneter Bedeutung bezüglich der Gesamtausscheidung und verändern die biologische Halbwertszeit von Cadmium nicht signifikant [WHO 1992].

Abb. 1: Resorption, Verteilung und Exkretion von Cadmium nach [Zalups 2003]



2.1.6 Toxizität

2.1.6.1 Intoxikation

In höherer Konzentration führen die Cadmiumionen zu oxidativem Streß, Zellschädigung und Zelltod der Tubuluszelle [Patrick 2003; Zalups 2003].

Cadmium kann durch Anbindung an mitochondriale Strukturen in der Zelle die Zellatmung behindern bzw. eine oxidative Phosphorylierung vollständig entkoppeln. Durch Anbindung an Sulfhydryl-Gruppen und Produktion von Lipidperoxiden bewirkt Cadmium eine Schädigung der Zelle. Durch Bildung eines mit der Gallenflüssigkeit ausgeschiedenen Cadmium-Glutathionkomplexes vermindert es den Glutathiongehalt der Zelle. Weiter inhibiert Cadmium antioxidative Enzyme wie Katalasen und Dismutasen und ist in der Lage, Zink oder Selen in Metalloenzymen zu substituieren. Zielorgane sind Niere, Leber, Gehirn, Herz, Fortpflanzungsorgane, Lungen und die Schleimhäute des Atem- sowie des Gastrointestinaltrakts [Patrick 2003].

Die geschätzte letale Dosis oral aufgenommenen Cadmiums beträgt zwischen 300 und 3500 mg [Krajnc et al. 1987].

2.1.6.1.1 Akute Cadmiumintoxikation

Das Krankheitsbild einer akuten Cadmiumintoxikation ist meist durch die pulmonale Aufnahme von Cadmiumoxid bedingt (sog. „Cadmiumfieber“). Nach einer Latenzzeit von wenigen Stunden treten Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelgefühl und starker Durst mit Trockenheit des Halses auf. Im weiteren Verlauf entwickeln sich Tracheitis, Bronchitis und Bronchopneumonie mit Dyspnoe und Zyanose. In schweren Fällen kommt es zum Auftreten eines potentiell letalen Lungenödems. Durch diese gravierenden Folgeerscheinungen unterscheidet sich ein „Cadmiumfieber“ von einem Metallfieber, wie es beispielsweise durch Inhalation von Zinkoxid auftreten kann.
Bei der selteneren akuten peroralen Resorption steht eine gastrointestinale Symptomatik mit z. B. Erbrechen und Diarrhoen im Vordergrund. In leichteren Fällen klingt die akute Erkrankung in ein bis zwei Wochen ab
Eine beruflich bedingte Cadmiumintoxikation gilt in der Bundesrepublik Deutschland als entschädigungspflichtige Berufskrankheit gemäß Nr. 1104 der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung [BMA 1963].

2.1.6.1.2 Chronische Cadmiumintoxikation

Eine chronische subakute Cadmiumintoxikation ist in der Regel infolge langzeitiger Aufnahme kleinerer Mengen Cadmium bedingt und kann sich je nach Aufnahme in Form eines chronischen Lungenödems und entzündlicher Reizzustände der oberen Atemwege oder Symptomen einer chronischen Gastritis mit typischer Gelbfärbung der Zahnhälse zeigen. Mit fortschreitender Erkrankung treten Anämie, Abmagerung und Gangstörungen infolge einer Osteoporose mit transversalen Knochenfissuren und evtl. Tibiaverdickungen (sog. „Milkmansches Syndrom“) auf [BMA 1963].

Das bei chronischer Belastung in der Nierenrinde gespeicherte Cadmium bedingt bei einer Überschreitung einer renalen Konzentration von 50 µg/g Nierengewebe (Feuchtgewicht) ein signifikantes Risiko für die Induktion einer tubulären Schädigung und damit fehlerhaften Nierenfunktion [Lauwerys 1990]. Bereits eine Belastung des Körpers mit 30 µg Cd/Tag kann sich nach den Ergebnissen von Satarug bei 1 % der erwachsenen Bevölkerung je nach individueller Disposition in milden Formen einer renalen Dysfunktion äußern [Satarug et al. 2000].

Die durch Cadmium induzierten nephrotoxischen Schädigungen betreffen vorwiegend den Bereich der proximalen Tubuli und bedingen eine verminderte Reabsorption niedermolekularer Bestandteile des Primärharns bzw. eine vermehrte Ausscheidung (sog. tubuläre Proteinurie) von u.a. $Alpha_1$- und $Beta_2$-Mikroglobulin und Retionol-bindendem Protein (RBP), die demzufolge als Nierenfunktionsparameter für eine Cadmiumschädigung dienen können [UBA 1998; Patrick 2003].

Mit fortschreitender tubulärer Schädigung kommt es ebenfalls auf glomerulärer Ebene zu weitreichender Schädigung mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate, Aminoacidurie, Glucosurie und Phosphaturie. Daraus resultierende Störungen des renalen Calcium- und Phosphorhaushalts bedingen wiederum Störungen des Mineralstoffwechsels und der Entwicklung von Nierensteinen [JEFCA 2004].

Die Cadmium-induzierte Nierenschädigung bewirkt auch eine deutlich erhöhte renale Cadmiumausscheidung über den Urin. Die Folge ist eine Abnahme der Cadmiumkonzentration in der Niere. Bei laufend erhöhter Cadmiumaufnahme steigt daher die Cadmiumkonzentration der Niere zunächst kontinuierlich an, fällt aber dann, bedingt durch die Schädigung der Niere trotz weiterer Cadmiumzufuhr wieder ab. Hieraus resultiert ein individuell unterschiedliches Maximum der Cadmiumkonzentration in der Niere, das nicht überschritten werden kann [Friberg 1984; Zalups 2003].

Eine Cadmium-bedingte Schädigung des Knochens ist auf die Toxizität von Cadmium mit dadurch erhöhter Calciumausscheidung mit dem Harn und dem daraus resultierenden, verminderten Vitamin D3-Gehalt zurückzuführen [Patrick 2003].

Die Mitte der 1970er Jahre in Japan aufgetretene sog. "Itai-Itai-Krankheit", einer Erkrankung des Skelettsystems mit schmerzhafter Osteomalazie und erhöhter Frakturneigung lässt sich auf eine kurz nach dem 2. Weltkrieg bestehende Mangelernährung mit Calcium-, Eisen- und Proteinmangel zurückführen, da daraus in cadmiumbelasteten Gegenden eine besonders stark erhöhte Cadmiumresorption resultierte [Kjellström 1992; Brzoska et al. 1998].

2.1.6.2 Embryotoxizität und Teratogenität

Eine Ende der 1980`er Jahre durchgeführte Studie ergab, daß Frauen mit höherer Cadmiumbelastung im Vergleich zum nichtbelasteten Kollektiv Kinder mit niedrigerem Geburtsgewicht zur Welt brachten [Cresta et al. 1989].

In zu Beginn dieses Jahrhunderts durchgeführten Studien zeigte sich eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen der Konzentration von Cadmium in maternalem Blut und Nabelschnurblut, was belegt, daß Cadmium in der Lage ist, die Plazentaschranke zu passieren. Auch hier zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Cadmiumkonzentration von maternalem Blut bzw. Nabelschnurblut [Salpietro et al. 2002; Nishijo et al. 2004].

In einer Studie von ZHANG ET AL. [2004] an 47 gesunden schwangeren Frauen in China zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen niedrigem maternalen Kupferblutspiegel und erhöhter Cadmiumkonzentration in Nabelschnurblut. Weiter zeigte sich eine signifikante Erhöhung der plazentaren Cadmiumkonzentration bei niedriger Zinkkonzentration maternalem Blutes. Die plazentare Cadmiumkonzentration war dagegen bei einer niedrigen Gesamtblutkonzentration von Selen signifikant niedriger als bei normalen Selenblutspiegeln. Dies läßt Rückschlüsse darauf zu, daß essentielle Elemente wie Zink, Kupfer und Selen am plazentaren Cadmiumtransport beteiligt sind.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich im Tierversuch. Cadmium führt nach oraler und nach subkutaner Applikation bei männlichen Ratten zu einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit sowie zu Hodenatrophien [Gouveia 1988; Saygi et al. 1991; Chen et al. 2002]. Bei weiblichen Ratten, die $CdCl_2$ in unterschiedlicher Dosis bis zu 8 Wochen nach Geburt erhielten, zeigten sich bei deren männlichem Nachwuchs Verhaltensauffälligkeiten sowie elektrophysiologische Veränderungen hauptsächlich aus der Gruppe, die höhere Dosen erhalten hatte [Nagymajtenyi et al. 1997].

Andere Studien an Ratten ergaben, daß eine erhöhte pränatale Cadmiumexposition von Rattenfeten zu vermindertem Lungengewicht sowie Störungen der Surfactant-Synthese führt [Daston 1982].

2.1.6.3 Mutagenität, Genotoxizität und Karzinogenität von Cadmium insbesondere im Hinblick auf das Prostatakarzinom

Gemäß IARC gilt Cadmium als Gruppe I Karzinogen, was bedeutet, daß sowohl beim Tier als auch beim Menschen ausreichende Beweise für die Karzinogenität von Cadmium vorliegen [IARC 1993].
Cadmium induziert chromosomale Aberrationen sowohl in humanen als auch in Nagerzellen [JEFCA 2004], beispielsweise führt es zu DNA-Einzelstrangbrüchen [Tsuzuki 1994].

Cadmium unterbricht in der Zelle bereits in niedriger Konzentration sowohl die Zellatmung als auch die oxydative Phosphorylierung, was in einer erhöhten Produktion freier Radikale mit Expression von inflammativen Chemokinen und Zytokinen resultiert und zur Oxidation von Nukleinsäuren und einer Veränderung von DNA-Reparaturmechanismen führt. Infolge der Bildung freier Radikale werden membranöse Strukturen von Zellorganellen wie Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum geschädigt [Fowler 1978; Dally 1997; Dong et al. 1998; Patrick 2003].
Weiter inhibiert Cadmium die Funktion des zinkhaltigen Tumorsuppressorproteins p53 durch Konformation von dessen Proteinstruktur und verhindert damit eine DNA-Anbindung [Meplan 1999].
In vitro-Versuche an Nagerzellen zeigten cadmiuminduzierte DNA-Schäden in Form von Strangbrüchen und Protein-Querverbindungen [Misra et al. 1998].

Eine erhöhte Cadmiumbelastung wird nach neueren Untersuchungen in Zusammenhand mit der Entstehung von Tumoren der Lungen [Waalkes 2003; Sorahan 2004], des Pankreas [Schwartz 2000; Kriegel et al. 2006], der Nieren [Il`yasova 2005] Uterus und der Brust [Johnson et al. 2003] gesehen.

Insbesondere bei der Genese des Prostatakarzinoms scheint Cadmium eine wesentliche Bedeutung zuzukommen. Bereits Mitte der 1980`er Jahre durchgeführte in vitro-Untersuchungen belegten, daß Cadmium in hoher Konzentration das Zellwachstum humaner Prostataepithelzellen stimuliert [Webber 1985; Misra et al. 2003].

Neuere in vitro-Untersuchungen an Ratten- und humanen Prostataepithelzellen zeigten, daß Cadmium in einer innerhalb von zwei Wochen verabreichten Dosis von 10 µmol/l bzw. 1.83 µg/ml zu deren maligner Transformation führen kann [Achanzar et al. 2001; Nakamura et al. 2002].
Bei in vitro-Versuchen an humanen Prostataepithelzellen, die einer kontinuierlichen Exposition von $CdCl_2$ in einer Konzentration von 10 µmol/l ausgesetzt waren, wurden Veränderung der Apoptosegene sowie eine zunehmende Resistenz gegen Apoptosestimuli beobachtet [Achanzar et al. 2002].
Cadmium greift in den Steroidhormonstoffwechsel ein. Im Tierversuch zeigten sich zur Cadmiumkonzentration proportionale Dihydrosteronspiegel in malignem Prostatagewebe [Jamba et al. 1997].

Bei in vitro-Untersuchungen an humanen Prostatakarzinomzellen, deren Zellwachstum durch Zusatz von Cadmium stimuliert wurde, zeigte sich, daß Cadmium die Androgenrezeptorbindung blockiert [Ye et al 2000; Martin et al. 2002].

Die Pathogenese des Cadmium-induzierten Prostatakarzinoms könnte aufgrund einer aberrierenden Genexpression mit daraus resultierender Stimulation der Zellproliferation oder einer Blockade der Apoptose resultieren. Eine Cadmium-induzierte Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (vgl. oben) sowie eine Aktivierung von Protoonkogenen könnte die Zellproliferation DNA-geschädigter Zellen bei gleichzeitiger Supprimierung von DNA-Reparaturmechanismen weiter steigern [Goyer et al. 2004].

2.2 Selen in der Literatur

2.2.1 Historie

Die ersten Beschreibungen des Elements Selen entstammen der Feder Marco Polo`s und reichen demnach bis ins 13. Jahrhundert. Entdeckt wurde das seltene Halbmetall schließlich im Jahr 1817 von dem schwedischen Chemiker Joens Jakob Berzelius (1779-1848). Nach seiner Entdeckung galt Selen über ein Jahrhundert lang als ausschließlich toxische Substanz. Erst in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts wurde erkannt, welche essentielle Rolle Selen im Organismus höherer Lebewesen spielt [Oldfield 2002]. 1957 entdeckten SCHWARZ UND FOLTZ in Versuchen an Ratten, daß diese nach Erhalt selenarmen Futters über einen längeren Zeitraum nekrotische Leberdegenerationen entwickelten. Anfang der 1970`er Jahre wiesen FLOHÉ ET AL. [1973] und ROTRUCK ET AL. [1972; 1973] die antioxidativen Eigenschaften von Selen als wesentlichen Bestandteil der Glutathionperoxidase und damit essentielles Spurenelement nach. 1979 zeigten Wissenschaftler der Republik China mit ihren Ergebnissen den protektiven Effekt von Selen bei der Entstehung einer speziellen Form der jugendlichen Kardiomyopathie auf [Wang 1979; Yin 1979]. Neuere Untersuchungen ergaben u.a. eine wesentliche Bedeutung von Selenoproteinen im Schilddrüsenmetabolismus [DePalo et al. 1994; St. Germain 1997; Bates et al. 2000] und Immunsystem [Arthur et al. 2003].
Das Hauptaugenmerk derzeitiger Untersuchungen liegt auf der chemoprotektiven bzw. präventiven Potenz von Selen in der Kanzerogenese, wie bereits in vitro, im Tierversuch als auch im Rahmen diverser klinischer Studien der letzten Jahre belegt [Griffin 1979; Webber 1985; Redman 1998].

2.2.2 Chemische und physikalische Eigenschaften von Selen

Das Halbmetall Selen besitzt im Periodensystem der Elemente das chemische Symbol „*Se*“ und die Ordnungszahl 34. Seine relative Atommasse beträgt 78,96 g/mol, seine Dichte 4,82 g/cm^3. Selen besitzt die Elektronenkonfiguration [Ar]3d^{10} 4s^2 4p^4 und steht in der 4. Periode.

Neben den Nichtmetallen Sauerstoff und Schwefel, dem Halbmetall Tellur, dem Metall Polonium und dem synthetischen Ununhexium nimmt Selen seinen Platz in der VI. Hauptgruppe ein, der Gruppe der Chalkogene (griech. „Erzformer“).
Elementares Selen kommt in einer Reihe von verschiedenen Modifikationen vor. Die thermodynamisch stabilste Form stellt graues, metallisches Selen dar. Daneben sind mehrere nichtmetallische, metastabile, rote und schwarze Formationen bekannt [Holleman-Wiberg 1995].
Der Schmelzpunkt von Selen liegt bei 217°C, der Siedepunkt bei 685°C. Alle Modifikationen gehen bei Erhitzen zunächst in die stabile metallische Form über. In der Dampfphase spalten sich die Moleküle zu immer kleineren Aggregaten, oberhalb von 700°C liegen überwiegend Se_2-Moleküle vor, oberhalb von 2000°C liegt Selen monoatomar vor [Holleman-Wiberg 1995].

Wie seine Homologe Schwefel und Tellur reagiert Selen sowohl mit elektronegativen als auch elektropositiven Elementen, wobei es vorzugsweise in den Oxidationsstufen −2, 0, +4 und +6 auftritt. Weiter existieren Selenverbindungen mit den Oxidationsstufen −1, +1 oder +2 [Holleman-Wiberg 1995].
Selenanionen wie das Monoselenid Se^{2-} bilden Alkalimetallselenide wie Na_2Se, Erdalkaliselenide wie BaSe und Schwermetallselenide wie CdSe oder HgSe [Holleman-Wiberg, 1995]. Schwermetallselenide sind extrem unlösliche Verbindungen. Ihre Löslichkeitsprodukte liegen noch einige Zehnerpotenzen niedriger als die der entsprechenden Sulfide.

In seinen organochemischen Eigenschaften ist Selen seinem Homologen Schwefel weitgehend ähnlich. Von fast allen derzeit bekannten natürlich vorkommenden Organoschwefelverbindungen, wie die schwefelhaltigen Aminosäuren Methionin und Cystein, sind Pflanzen und Bakterien in der Lage, analoge Organoselenverbindungen zu synthetisieren [Schrauzer 2004].

Selenomethionin wird vom tierischen Organismus in Abhängigkeit von verfügbarem Schwefel synthetisiert und in Proteine eingebaut, ohne nennenswerte strukturelle bzw. funktionelle Veränderungen hervorzurufen. Die Biosynthese von Selenocystein erfolgt bei Tieren genetisch kontrolliert [Schrauzer 2004].

In seinen organischen Verbindungen kommt Selen hauptsächlich in Form von Selenethern (R-Se-R) wie in Selenomethionin, oder Selenolen (Selenomercaptanen R-SeH), den Homologen der Alkohole (R-OH) bzw. Thiole (Mercaptanen R-SH) vor [Reddy 1983; Langner 2003]. Selenole sind stärkere Säuren als Thiole. Sie liegen bei physiologischen pH-Bedingungen in Form von R-Se-Anionen vor, die ein starkes Bindungsvermögen für Schwermetallionen wie Hg^{2+}, Cd^{2+}, Pb^{2+} und Cu^{2+} zeigen und somit zur Schwermetallentgiftung beitragen können [Reddy 1983].
Im Gegenzug lösen Schwermetalle Selen aus seinen organischen Verbindungen heraus und senken damit seine Bioverfügbarkeit. [Reddy 1983].
Im Rahmen metabolischer Prozesse kommt es v.a. in Leber und Nieren zur Entstehung einer Reihe methylierter Selenverbindungen [Hassoun 1995; Reddy 1983;]. Beispielsweise wird Selen vom Menschen durch Transpiration in methylierter Form als Dimethylselenid ausgeschieden. Bei akuter Selenintoxikation verströmt der Schweiß dabei einen fauligen Geruch (Holleman-Wiberg 1995).
Selen in methylierter Form wie Selenmethylselenocystein, Dimethylselenid und Trimethylselonium ist am wenigsten toxisch [Jonallagada 1993].

Folgende Selenformen sind möglich:

- Selen (Se), Oxidationsstufe ±0
- Natriumselenit (Na_2SeO_3), Oxidationsstufe +IV
- Natriumselenat (Na_2SeO_4), Oxidationsstufe +VI
- Dimethylselenid ($(CH_3)_2Se$), Oxidationsstufe -II
- Trimethylselenonium ($(CH_3)_3Se^+$), Oxidationsstufe -II
- Hydrogenselenid (H2Se), Oxidationsstufe –II
- Selenige Säure (H_2SeO_3), Oxidationsstufe +IV
- Selensäure (H_2SeO_4), Oxidationsstufe +VI
- Selenocystein (SeCys), Oxidationsstufe –II
- Methylselenocystein (CH_3SeCys), Oxidationsstufe –II
- Selenomethionin (SeMet), Oxidationsstufe –II
- Selenodigluthadion (GSSeSG), Oxidationsstufe ±0

2.2.3 Vorkommen, Gewinnung und Verwendung von Selen

Selen ist mit einem geschätzten Anteil von 9 x 10^{-6} % als 66.-häufigstes Element am Aufbau der Erdkruste beteiligt [Langner 2003].
Die Erdkruste hat einen mittleren Selengehalt von 0,05 – 0,09 mg/kg [Schrauzer 2001]. Der Selengehalt im Erdboden ist beträchtlichen regionalen Schwankungen unterworfen. Neben Regionen mit minimalem Selengehalt existieren Erdzonen mit exzessiv hohen Selenkonzentrationen. Spuren von Selen werden in so gut wie allen Gesteinsarten, Böden, Gewässern und der Atmosphäre gefunden. Höhere Selengehalte weisen z.B. vulkanisches Gestein, Sandstein, Uranvorkommen und Karbongestein auf [Schrauzer 2004].

Selen wird hauptsächlich als Beiprodukt bei der Gewinnung von Kupfer, Blei und Silber gewonnen. Bei einer gegenwärtigen Weltproduktion von etwa 2000 Tonnen Selen jährlich stellt das Ausgangsmaterial in mehr als 90 % der Selenproduktion Nordamerikas bzw. in mehr als 8 % der Weltproduktion der bei der Kupferelektrolyse anfallende Anodenschlamm dar [Schrauzer 2004].

Etwa 40 % des produzierten Selens findet Absatz in der Glasindustrie. Unter Zusatz von Cadmiumsulfoselenid entstehen intensivrot gefärbte Gläser, die in der Signaltechnologie (z.B. Ampelanlagen) eingesetzt werden [Langner 2003]. Cadmiumsulfoselenid wird aufgrund seiner stabilen thermischen Eigenschaften als farbgebendes Pigment u.a. bei der Plastikverarbeitung und in der Keramik- und Lackherstellung angewendet [Schrauzer 2004].

Weitere 25 % der Selenproduktion finden aufgrund der Halbleiter- bzw. photoelektrischen Eigenschaften von metallischem Selen Verwendung in der Elektroindustrie u.a. als Bestandteil von Fotokopierzylindern, Thermoelementen, Gleichrichtern, Photozellen oder Belichtungsmessern [Holleman-Wiberg 1995; Schrauzer 2004].

Andere Verwendungsmöglichkeiten für Selen liegen u.a. in der metallverarbeitenden Industrie, wo es als Legierungszusatz zu rostfreiem Stahl dessen Korrosionsbeständigkeit und magnetische Eigenschaften erhöhen kann. In der Kautschukproduktion wird es als Vulkanisierungsmittel verwendet. In der Viehwirtschaft dient Selen als Futtermittelzusatz für Hühner und Schweine zur Erhöhung der Wachstumsrate [Langner 2003].

Medizinische und pharmazeutische Verwendung findet Selen in Form von Selenmono- bzw. Disulfiden als topisches Antiseborrhoicum bei Pilzerkrankungen der behaarten Kopfhaut, bei Schuppenflechte sowie als Zusatz in apothekenpflichtigen Antischuppenshampoos [Rote Liste 2004; Schrauzer 2004].

Anorganisches Natriumselenid bzw. Natriumselenit sind in niedriger Dosierung in Nahrungsergänzungsmitteln und als Zusatz in diversen Vitaminpräparaten in Deutschland rezeptfrei erhältlich [BVL 2005].

2.2.4 Selen in der Umwelt und Biosphäre

2.2.4.1 Selen in der Atmosphäre, in Gewässern und dem Erdboden

Die weltweite Selenemission in die Troposphäre ist sowohl natürlichen als auch anthropogenen Ursprungs und beträgt etwa 13 000 bis 19 000 Tonnen Selen jährlich. Selen findet sich in der Atmosphäre in überwiegend gasförmigem Zustand [Mosher 1987]. Etwa 60 % der Selenfreisetzung erfolgt durch natürliche Prozesse wie vulkanische Emissionen, Windverwehungen von Bodenpartikeln oder Meerwasser sowie Waldbränden und im Rahmen diverser biogener Prozesse des Erdbodens, der Tier- und Pflanzenwelt [Mosher 1983; Nriagu 1988]. Der restliche Anteil der jährlichen Selenemissionen entsteht anthropogen durch die Verbrennung fossiler Treibstoffe und Müll sowie in Kupferraffinerien, anderen metallverarbeitenden Zweigen der Industrie und der Elektroindustrie [Nriagu 1988; Schrauzer 2004].
Die Analyse der europäischen Selenemission des Jahres 1979 ergab eine jährliche Selenfreisetzung in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik von 24,1 Tonnen sowie 46,6 Tonnen in der damaligen Bundesrepublik Deutschland [Pacyna et al. 1984].
Der durchschnittliche Selengehalt der Atmosphäre liegt zwischen 0,01 – 30 ng/m^3, in jeweiliger Abhängigkeit von der Umgebung. Die mittlere Selenkonzentration von Stadtluft liegt bei 3 ng/m^3, der Selengehalt der Landluft dagegen bei 1,3 ng/m^3. [Schrauzer 2004].

Selen liegt im Wasser überwiegend in Form von anorganischem Selenit oder Selenat vor [Barceloux 1999]. Die Selenkonzentration in Frischwasser liegt im Mittel bei 0,2 µg/l [Bennett 1983; Einbrodt 1984]. Die Selenkonzentrationen in Grund- und Oberflächenwasser sind im Allgemeinen niedrig (< 10 µg/l), allerdings kann Grundwasser in Abhängigkeit von geologischen Faktoren Konzentrationen bis zu 6 mg/l erreichen [Glover et al. 1979]. Die Selenkonzentration von Meerwasser ist mit 4 ng/kg an der Oberfläche und 60 ng/kg in der Tiefsee relativ gering [Bruland 1983].

Nach geltender Trinkwasserverordnung in Deutschland darf der Grenzwert von 0,01 mg/l Selen nicht überschritten werden [TrinkwV 2001].
Die Selenkonzentration von Wasser ist abhängig vom pH-Wert. Ein niedriger pH-Wert des Wassers vermindert die Verfügbarkeit von Selen. In Anwesenheit von Eisen präzipitiert Selen bei einem pH-Wert von niedriger als 7 als unlösliches Eisenselenid. Bei pH-Werten über 7 werden Selenide zu löslichen Selenaten oxidiert [Glover et al. 1979; Newland 1982; Elrashidi et al. 1989].

Der Selengehalt im Erdboden schwankt je nach Region zwischen 0,1 mg/kg und 1000 mg/kg [Schrauzer 2004]. Auf der Erde existieren zwei Zonen mit niedrigem Selen-Bodengehalt, wovon jeweils eine auf der nördlichen und südlichen Hemisphäre gelegen ist [Tan et al. 1987].
Besonders selenreiche Regionen finden sich in Teilen von China, Venezuela, Irland und Teilen der USA, besonders selenarme Regionen in Neuseeland, Finnland und ebenfalls Teilen von China [Schrauzer 2004].

Deutschland gehört zu den Selenmangelgebieten. Hier zeigt sich ein Nord-Süd-Gradient der Selenbodenkonzentration. Die nördlich gelegenen Industriestandorte, speziell das Ruhrgebiet bzw. Nordrhein-Westfalen weisen höhere Selenbodenkonzentrationen als der Rest Deutschlands auf [Hartfiel 1988; Oldfield 2002].
Der regionale Selengehalt des Erdbodens ist nicht mit der Bioverfügbarkeit an Selen gleichzusetzen [Schrauzer 2004].
In alkalischen, wasserreichen Böden neigt Selen zur Bildung gut löslicher Selenate, die von Pflanzen leicht aufgenommen werden können und eine Akkumulation mit bis zu toxischen Konzentrationen mit sich bringen können. In saueren, trockenen Böden liegt Selen als schlecht lösliches Eisenselenit gebunden vor, das von Pflanzen nur gering aufgenommen werden kann. Im Boden vorkommendes elementares Selen ist stabil und grundsätzlich nicht bioverfügbar (Oldfield 2002].

2.2.4.2 Selen in der Nahrungskette : Pflanzen und Tiere

Die Bioverfügbarkeit von Selen ist von seiner Bindungsform (vgl. Kap. 2.2.4.1) und der Art der aufnehmenden Pflanze abhängig [Whanger 2002; Schrauzer 2004].
Akkumulatorpflanzen wie Astragalus-Spezies sind in der Lage, extrem hohe Selenkonzentrationen von bis zu 10 mg/g zu speichern, während Gemüsesorten wie Karotten, Tomaten oder Kartoffeln auch auf selenreichen Böden Selenkonzentrationen von maximal 6 µg/g aufweisen [Whanger 2002].
In tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln enthaltenes Selen findet sich vorwiegend in der Proteinfraktion [WHO 1987].
Von Pflanzen aus dem Boden aufgenommenes anorganisches Selen wird zu organischen Verbindungen wie Selenomethionin metabolisiert, welches als Bausteine zellulärer Proteine dient [Schrauzer 2004]. Ein hoher Anteil an Selenomethionin findet sich in Cerealien, Sojabohnen und Hülsenfrüchten [Whanger 2002].
Im tierischen Organismus liegt Selen vorwiegend in Form von Selenocystein vor [Whanger 2002]. Hohe Selenkonzentrationen finden sich in tierischen Nahrungsmitteln wie Muskelfleisch, Innereien und Fisch [WHO 1987].
In selenarmen Regionen wie Deutschland werden selenhaltige Futtermittelzusätze an Nutztiere verabreicht, um so einer Selenmangelversorgung – was nicht zuletzt auch für den Endverbraucher Mensch von Bedeutung ist - vorzubeugen [Schrauzer 2004]. Laut neuere Studien sind dabei Futtermittelzusätze für Nutztiere mit organischen anstatt anorganischer Selenverbindungen aufgrund deren höherer Bioverfügbarkeit vorzuziehen [Schrauzer 2004].

2.2.5 Selenhomöostase im menschlichen Organismus

2.2.5.1 Aufnahme und Resorption

Die Resorption von Selen ist grundsätzlich von der Art der zugeführten Selenverbindung abhängig [Schrauzer 2004]. Selen wird in hohem Ausmaß im Dünndarm resorbiert, wobei die in pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln enthaltenen organischen Selenverbindungen Selenomethionin und Selenocystein eine intestinale Bioverfügbarkeit von bis zu 90 % besitzen, anorganische Selenverbindungen wie in Nahrungsergänzungspräparaten enthaltenes Natriumselenid nur zu etwa 60 % resorbiert werden [Ekmekcioglu 2000].

Im Tierversuch zeigte sich u.a. eine positive Beeinflussung der intestinalen Verfügbarkeit von Selen durch die Anwesenheit von Vitamin E und Vitamin A sowie eine negative Beeinflussung der Selenresorption in Anwesenheit von Schwermetallen oder Schwefel [Ekmekcioglu 2000].

Die Resorption anorganischer Selenverbindungen wie Selenit und Selenat erfolgt passiv über die Bürstensaummembran des Dünndarms [Nowotzki-Grimm 1997; Brigelius-Flohé et al. 2001].

Versuche an Säugetieren zeigten, dass Selenat wie Sulfat passiv mittels eines Natrium-Cotransporters oder mittels eines Anionenaustauschsystems im Austausch gegen Hydroxylanionen durch die Bürstensaummembran transportiert wird [Wolffram et al. 1985; Wolffram et al. 1988].

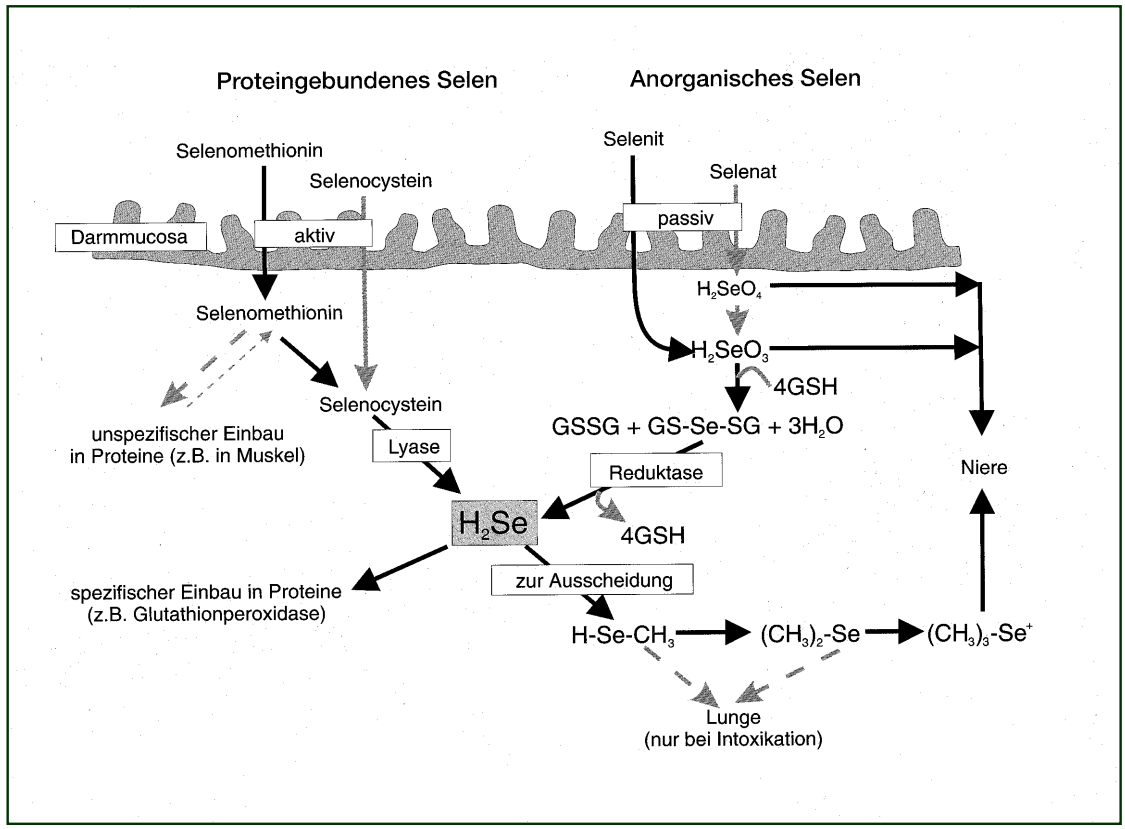
Die Resorption organischer Selenverbindungen wie Selenomethionin und Selenocystein über die Bürstensaummembran erfolgt aktiv. Versuche an Schweinen zeigten, dass sich Selenomethionin mit Methionin ein aktives natriumabhängiges Transportsystem in der Darmmucosa teilt [Wolffram et al. 1989].

Selenocystein scheint ebenfalls mittels Transporter basischer Aminosäuren wie Cystein, Lysin und Arginin aktiv durch die Darmmucosa resorbiert zu werden [Wolffram et al. 1989].

2.2.5.2 Selenmetabolismus

In Abbildung X erfolgt eine vereinfachte Darstellung des Stoffwechsels endogen zugeführter Selenverbindungen [Nowotzki-Grimm 1997, modifiziert n. Finzel 1995].

Abb. 2: Vereinfachte Darstellung des Stoffwechsels exogen zugeführter Selenverbindungen (mod. N. Finzel 1995)



Nach Aufnahme der Selenverbindungen in die Darmwand erfolgt die Abgabe durch die Darmepithelzellen ins Blut. Selenomethionin wird nach der Aufnahme teils unspezifisch in Proteine eingebaut, teils zu Selenocystein verstoffwechselt (vgl. Abb. 2).

Der Transport anorganischer Selenverbindungen im Blut erfolgt nach Reduktion zu Selenid überwiegend über eine Bindung an Albumin (Shiobara 1998).

Organische und anorganische Selenverbindungen werden zu Selenwasserstoff reduziert, und sind so bereit für den spezifischen Einbau in selenocysteinhaltige funktionelle Selenoproteine [Nowotzki-Grimm 1997].
Über den Einbau in Selenoprotein P in der Leber kann Selen auf dem Blutweg zu anderen Organen transportiert werden [Schomburg et al. 2003].

2.2.5.3 Exkretion

Die Ausscheidung von Selen erfolgt überwiegend über die Nieren mit dem Urin in Form des Trimethylselenonium-Ions. Weitere Ausscheidungswege über Lunge sowie Schweiß sind möglich, jedoch zu vernachlässigen [Nowotzki-Grimm 1997].
Der Anteil des mit den Faezes ausgeschiedenen Selens repräsentiert hauptsächlich den im Gastrointestionaltrakt nach Ingestion nicht resorbierten Anteil [Burk 1983].
Die Regulation der Selenhomöostase wird vermutlich nicht über die Selenresorption, sondern über die Urinausscheidung von Selen gesteuert [Sunde 1997].

2.2.5.4 Selenoproteine und funktionelle Selenoenzyme

Selenhaltige Proteine können in drei Gruppen eingeteilt werden.
Die erste Gruppe stellen *unspezifische Selenoproteine* dar, bei denen Selen vorwiegend in Form von Selenomethionin, aber auch als Selenocystein unspezifisch in Proteine eingebaut wird und dabei den Platz schwefelhomologer Aminosäuren einnimmt, ohne selenspezifische Funktionen zu besitzen [Behne 2001].
Die zweite Gruppe stellen *spezifische Selen-bindende Proteine* dar. Bisher wurden zwei verschiedene Selen-bindende Proteine in der Mäuseleber differenziert, ein 14kDa-Protein, das fraglich als wachstumsregulierender Faktor agiert und ein 56 kDa-Protein, dessen Funktion im Körper noch nicht hinreichend geklärt ist [Behne 2001].

Die dritte Gruppe stellt die der *spezifischen Selenoproteine* dar. Diese im eigentlichen Sinne als Selenoproteine in der Literatur geführten, streng selenabhängigen Enzyme enthalten in ihrem aktiven Zentrum kovalent gebundenes Selenocystein [Behne 2001].
Der Einbau von Selenocystein verläuft hier genetisch kontrolliert. Selenocystein wird durch das UGA-Codon kodiert und gilt als 21. proteinogene Aminosäure [Forchhammer 1991; Hatfield 2002].
In der Literatur werden verschiedene Klassen von spezifischen Selenoproteinen beschrieben. Zu den wichtigsten zählen:

- Gluthadionperoxidasen
- Jodothyronin-Dejodinasen
- Thioredoxinreduktasen
- Selenophosphatsynthetasen

Mit Ausnahme der letztgenannten Klasse scheinen alle katalytisch wirksam in Redoxprozessen unter Verwendung von Thiolen als Donatoren von Elektronen zu sein [Behne 2001].

Weiter existiert eine Reihe von Selenoproteinen mit noch nicht ausreichend geklärter Funktion wie das mutmaßlich als Selentransportprotein im Plasma fungierende 43 kDa-Protein Selenoprotein P und das in Muskelgewebe angereicherte Selenoprotein W, das dort fraglich an Redoxreaktionen beteiligt ist [Behne 2001].
Ein weiteres noch nicht näher analysiertes 15kDa-Selenoprotein wurde in Prostata-epithelzellen der Ratte gefunden [Kalkloesch et al. 1995; Behne 2001]. Bei weiteren Untersuchungen an humanen T-Zellen konnte ebenfalls ein TGA-codiertes 15kDa-Protein identifiziert werden, das ebenfalls in Prostatagewebe [Gladyshev et al. 1998] lokalisiert scheint. Bei den beiden gefundenen Selenoproteinen scheint es sich um ein und dasselbe 15 kDa-Protein zu handeln [Behne 2001].

In Tabelle 1 erfolgt eine Übersicht über bisher näher untersuchte spezifische Selenoproteine von Säugetieren.

Tab. 1: spezifische Selenoproteine, modifiziert nach [Behne 2001]

Selenoprotein	**Vorkommen**	**Funktion**
<u>Gluthadionperoxidasen:</u> · zytosolische bzw. klassische GPx (cGPx) · gastrointestinale GPx (GI-GPx) · Plasma-GPx (pGPx) · Phospholipid-Hydroperoxid-GPx (PHGPx) · Spermale GPx (snGPx)	→ Im Cytosol von Zellen nahezu aller Gewebetypen → In Zellen des Gastrointestinaltrakts → In extrazellulären Flüssigkeiten, vorwiegend der Niere → Im Zytosol oder membranassoziiert in verschiedenen Geweben, Mitochondrien von Spermatozoen → Im Zellkern der Spermatiden, Spermatozoen, Hoden	Katalysieren die Reduktion von Wasserstoffperoxid und verschiedener anderer löslicher organischer Peroxide (allg.) Beteiligung am antioxidativen Abwehrsystem gegen freie Radikale und reaktive Moleküle; Unterstützung von Vitamin E, das freie Radikale abfängt (allg.) Abwehrsystem gegen oral aufgenommene Lipidhydroperoxide (GI-GPx) Protektion von Biomembranen gegen oxidative Schädigung, Beteiligung an inflammativen und Apoptose-Prozessen, Beteiligung an der Spermatogenese (PHGPx) Einfluß auf Spermienreifung und Fruchtbarkeit durch Disulfid cross-linking / Reorganisation der DNA (snGPx)
<u>Iodothyronin-Deiodinasen:</u> · Typ 1-Deiodinase · Typ 2-Deiodinase · Typ 3-Deiodinase	→ Schilddrüse, Leber, Niere → Gehirn, Plazenta, Hypophyse, braunes Fettgewebe → Zentrales Nervensystem, Haut, Plazenta	Katalyse der Aktivation und Inaktivation von Schilddrüsenhormonen Entwicklung des fetalen Gehirns

Thioredoxin Reduktasen · Thioredoxin Reduktase 1 · Thioredoxin Reduktase 2 · Thioredoxin Reduktase 3	<In verschiedenen Geweben>	Katalyse der NADPH-abhängigen Reduktion von oxidiertem Thioredoxin; Einflußnahme auf DNA-Synthese bzw. auf die Regulation von Transkriptionsfaktoren, Zellwachstum, Apoptosehemmung
Selenophosphatsynthetasen: Selenophosphatsynthetase 2	<in verschiedenen Geweben>	Katalyse der Reaktion von Selenid mit AMP; Produkt Selenophosphat ist Selendonor bei der Biosynthese von Selenocystein

2.2.6. Essentialität und Toxizität

2.2.6.1 Physiologischer Selenbedarf

Selen ist für den menschlichen Organismus essentiell, was bedeutet, daß es - obwohl für den Organismus lebensnotwendig - nicht selbst synthetisiert und daher von außen zugeführt werden muß. Die vom menschlichen Organismus aufzunehmende Dosis an Selen bewegt sich auf einem schmalen Grat zwischen Essentialität und Toxizität. Bei einer zu hohen Aufnahme treten Vergiftungssymptome auf, in zu niedriger Dosierung kommt es u.U. zu Mangelerscheinungen. Selen hat eine relativ geringe therapeutische Breite von etwa 10. Als oberer sicherer Bereich werden 400 µg Se/Tag angegeben, höhere Dosen könnten eine Selenosis verursachen. Bei Serumwerten von 400-800 µg/l ist mit dem Auftreten von Vergiftungserscheinungen zu rechnen. Als einmalige akute Vergiftungsdosis werden ca. 10 – 20 mg angegeben [WHO 1992].

Aufgrund der stark schwankenden Selengehalte des Erdbodens ist die Selenversorgung der Weltbevölkerung vorwiegend in Selenmangelgebieten nicht gewährleistet. Zur Abschätzung der minimal erforderlichen, der optimalen bzw. maximal zulässigen, vom menschlichen Organismus aufzunehmenden Selenmenge dienen Studien über aufgetretene Selenmangelerscheinungen bzw. Selenintoxikationen.

Laut aktueller Empfehlung des Institute of Medicine der US National Academies wird als optimale eine tägliche Aufnahme von 55 µg Selen mit der Nahrung für Erwachsene als optimal empfohlen [IOM 2000]. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung hat 2000 für Jugendliche und Erwachsene (15-jährige und ältere Personen) 30 bis 70 µg/Tag empfohlen [DGE 2000].

2.2.6.2 Intoxikation

Selen hat eine relativ geringe therapeutische Breite von etwa 10. Als oberer sicherer Bereich werden in der Literatur 400 µg Se/Tag angegeben [WHO 2001], höhere Dosen könnten eine Selenosis verursachen.

2.2.6.2.1 akute Intoxikation

Eine akute Selenvergiftung nach oraler Aufnahme kann bei Erwachsenen nach einmaliger Einnahme von mehr als 3500 µg ausgelöst werden [Olsen 1986] und äußert sich in unspezifischen Symptomen wie Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen, Bewußtseinsstörungen und Muskelspasmen. Bei letalem Ausgang akuter Selenintoxikationen finden sich in der Literatur beschrieben Befunde wie hämorrhagische Schleimhauterosionen der Magen- und Oesophagusschleimhaut, Lungenödem, Leber- und Nierenschwellung, Darmnekrosen sowie eine intensiv ziegelrote Verfärbung von Haut und Eingeweiden [Carter 1966; Köppel 1986; Matoba 1986].

Eine akute Selenvergiftung nach Inhalation von selenhaltigen Stäuben oder Gasen verläuft unspezifisch und zeigt Symptome wie Reizung der Augen und Atemwege, Erbrechen und Übelkeit, erhöhte Körpertemperatur, Erschöpfung, Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Störungen, Metallgeschmack und kann sich in psychoneurotischen Zustandsbildern äußern [Schrauzer 2004].

2.2.6.2.2 chronische Intoxikation

Bei chronischer Selenexposition, die sowohl oral, inhalativ als auch perkutan wie durch Verwendung selenhaltiger Shampoos bedingt sein kann [Lockitch 1989], finden sich in der Literatur beschrieben Symptome wie Merkfähigkeitsstörungen, Kopfweh, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Störungen der Herztätigkeit und Schleimhautirritationen sowie schlechte Zähne, Dermatitis, Arthritis, ikterisches Hautkolorit, gastrointestinale Störungen, Haarausfall, Störungen des Nagelwachstums, knoblauchartiger Atem sowie Taubheit, Krampfneigung und Lähmungen [Schrauzer 2004].

Weiter kann relativ früh im Rahmen einer chronischen Selenintoxikation eine Unterbrechung der Schilddrüsenhormonsynthese mit Auswirkungen auf den Metabolismus des Wachstumshormons und Insulin-like Growth Factors auftreten.

Weitere Effekte einer chronischen Selenintoxikation könnten eine Störung der NK-Zellen und neurotoxische Effekte wie Degeneration von Motoneuronen und erhöhtem Risiko einer amyotrophen Lateralskerose sein [Vinceti et al. 2001].

2.2.6.3 Mutagene, karzinogene, embryotoxische bzw. teratogene Potenz

Selen und seine Verbindungen scheinen allenfalls schwache mutagene Potenz zu besitzen, wobei die in diversen Studien [Noda et al. 1979; Garberg et al. 1988] beobachteten Effekte eher auf die generelle toxische Wirkung der dort verwendeten Selendosierungen zurückzuführen sein dürfte. In den 1970`er Jahren durchgeführte Studien an männlichen Ratten, die eine mögliche karzinogene Potenz von Selen postulierten, sind aufgrund zweifelhafter pathologischer Ergebnisse und Fehlern im Studiendesign anzuzweifeln [Schrauzer 2004]. Weder die IARC noch der US NTP listen Selen und seine Salze als potentielle Karzinogene auf, dem US National Toxycology Program nach gilt Seleniumsulfid als für Tiere karzinogen [Barceloux 1999], laut WHO ist nicht davon auszugehen, daß Selenverbindungen in niedriger bis mäßiger Dosierung als Karzinogene wirksam sind [WHO 2001].
Bei Untersuchungen an Hühnern zeigten sich in Abhängigkeit von zugefütterten Selenverbindungen wie Selenat und Selenomethionin in hoher Dosierung Mißbildungen [WHO 1987]. Bei Rattenembryos, die Selenverbindungen erhalten hatten, zeigten sich Mißbildungen wie Deformationen des Sehorgans und Hirnschwellungen [Usami 1996]. In weiteren Untersuchungen zeigte sich hier, daß Selenit und Selenat alleine verabreicht die Inzidenz einer embryonalen Malformation erhöhten [Usami 1999].

2.2.6.4 Selenmangel und mögliche Folgen

Laut WHO ist ein chronischer Selenmangel bei einer Zufuhr von weniger als 20 µg/Tag zu erwarten [WHO 1987]. In der Literatur werden durch Selenmangel hervorgerufene Symptome wie Myositis, Weißung der Nagelbetten, Pseudoalbinismus, erhöhte Kreatinkinasewerte und Makrozytose beschrieben [Kien 1983; Vinton et al. 1987].

Bei fehlender Selensubstitution besteht in Selenmangelgebieten die Gefahr des Auftretens von Selenmangelerkrankungen. Die in der chinesischen Provinz Keshan, einer äußerst selenarmen Gegend, aufgetretene endemische Kardiomyopathie, die sogenannte Keshan-Krankheit ist als wichtigste, eindeutig auf Selenmangel zurückzuführende Erkrankung anzuführen. Hier kam es vorwiegend bei Frauen in gebährfähigem Alter und Kindern zu Störungen der Herzfunktion durch bindegewebige Degeneration des Herzmuskels und multifokalen Myocardnekrosen bis hin zu kardiogenem Schock bzw. kongestivem Herzversagen [Ge 1993]. In Finnland belegten epidemiologische Studie einen Zusammenhang zwischen niedrigem Selenstatus und erhöhtem Risiko cardiovasklärer Erkrankungen [Salonen et al. 1982].

Eine weitere Selenmangelerkrankung stellt die Kashin-Beck-Erkrankung dar, eine endemische Osteoarthropathie, die wiederum in selenarmen Provinzen Chinas zu finden ist. Sie äußert sich zunächst in rheumatogenen Symptomen wie Gelenksteifigkeit, Gelenkschmerzen und resultiert in fortgeschrittenem Stadium in teils erheblichen Gelenkdeformierungen, Knorpelnekrosen und Gelenkdeformationen [Ge 1993].

Bei Untersuchungen an HIV-positiven Probanden zeigte sich, daß ein Selenmangel eng mit der Progression und Mortalität der HIV-Infektion korreliert ist [Dworkin 1994; Baum et al. 1997].

Weitere Erkrankungen, die in Zusammenhang mit einem niedrigem Selenstatus assoziiert scheinen, sind endemisches hämorrhagisches Fieber, Septikämie, akute Pankreatitis, chronisches Lymphödem [Schrauzer 2004] sowie Multiple Sklerose, diabetische Retinopathie, Katarakt, Unfruchtbarkeit [Fishbein 1991], Lebererkrankungen [Navarro-Alarcon et al. 2002], Asthma [Shaheen et al. 2001], Hypothyroidismus bzw. Autoimmunthyreoiditis [Gartner et al. 2002].

2.2.6.5 Protektive Effekte von Selen

In der Literatur der letzten Jahre finden sich zahlreiche Hinweise auf eine antikanzerogene Wirkung von Selen. Beispielsweise zeigte sich in Tierversuchen unter Selensupplementation eine Hemmung sowohl chemisch als auch viral induzierter Tumorigenese [Schrauzer 2004].

Die Effektivität von Selen als Anti-Kanzerogen hängt von seiner chemischen Form ab. In einer Mitte der 1980`er Jahre durchgeführten Studie erwiesen sich inorganische Selenverbindungen vier- bis zehnmal mehr effektiv bei der Inhibition der Tumorigenese als organische Selenformen [Milner 1985], während in einer anderen Studie an Ratten Selenit und Selenomethionin etwa gleich effizient bei der Hemmung chemisch induzierter Tumoren der Mamma schienen [Ip 1986]. Neuere Untersuchungen zu Selenmetaboliten wie Methylselenocystein oder Methylselenol postulieren eine mögliche chemopreventive bzw. tumorsuppressive Wirkung [Ip 1990; Medina et al. 2001]. Natriumselenit ist in der Lage zur Hemmung diverser Mutagene, die antikarzinogene Potenz von Selen dürfte mit dieser antimutagenen Aktivität Hand in Hand gehen [Schrauzer 2004].

Die protektive Potenz von Selen bei der Tumorigenese basiert auf verschiedenen Mechanismen, in Abhängigkeit von karzinogenem Stimulus, der Selendosis und der experimentellen Gegebenheiten. Mögliche antikarzinogene Mechanismen von Selen könnten dabei auf die GSH-Px-bedingte Verminderung der Konzentration freier Radikale und Hydroperoxide in Geweben (vgl. Kap. 2.2.5.4) sowie die antioxidative Potenz von Selen in Verbindung mit Vitamin E zurückzuführen sein. Weitere mögliche Mechanismen könnten eine Modulation der Immunantwort, Hemmung der Zellproliferation und der Tumorpromotion, Katalyse von Redoxprozessen zellulärer Wachstumsfaktoren oder zellulärer Rezeptoren durch Sulfhydrylgruppen, Inaktivation von Onkogenen und Interaktion mit Selen-antagonistischen Elementen wie dem Schwermetall und Karzinogen Cadmium sein [Schrauzer 2004].

In zahlreichen klinischen Studien der letzten Jahrzehnte zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Selen-Plasma-Konzentrationen und erhöhtem Krebsrisiko [Willet et al. 1983; Salonen et al. 1985]. Weiter finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise auf eine inverse Relation zwischen Selenboden- bzw. Umweltkonzentrationen und dem Auftreten von Krebs bzw. dessen Mortalität [Shamberger 1969; Schrauzer 1971; Shamberger 1973; Schrauzer et al. 1973]. In weiteren klinischen Studien der letzten Jahre wurden signifikante kanzeroprotektive Effekte durch Selensupplementation in Zusammenhang mit Leberkarzinom, Speiseröhrenkrebs, kolorektalem Karzinom, Lungenkrebs, Brustkrebs und Prostatakarzinom nachgewiesen [Watrach et al. 1984; Yu et al. 1991; Blot et al. 1993; Clark et al. 1996; Yu et al. 1997].

Vor allem die Bedeutung von Selen bei der Prävention des Prostatakarzinoms ist in den vergangenen Jahren zunehmend in den Mittelpunkt der Selenforschung getreten und wurde durch zahlreiche Studien untermauert [Jiang et al. 2004; Taylor et al. 2004; Dong et al. 2005; Kim et al. 2005; Yamaguchi et al. 2005; Husbeck 2006; Zu 2006]. Die aktuell in den USA, Kanada und Puerto Rico seit 2001 und bis 2013, an 32 500 Männern laufende Studie SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) soll eine präventive Potenz von Selen in der Form von Selenomethionin in Kombination mit Vitamin E, im Hinblick auf das Prostatakarzinom aufzeigen [Klein et al. 2001; Klein 2004; Schrauzer 2004].

2.3 Wechselwirkungen zwischen Cadmium und Selen in der Literatur

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, daß Selen in der Lage ist, die Toxizität des Schwermetalls Cadmium durch Bildung eines inerten Cadmiumselenidkomplexes zu reduzieren [Magos 1980; Nuttall 1987; Lindh et al. 1996; Sasakura 1998].

Untersuchungen an Ratten ergaben, daß bei Zuführung von Selen die Cadmiumkonzentration im Blut und Hoden signifikant erhöht war, während die Cadmiumkonzentration in Leber und Nieren sank, wobei eine Umverteilung der löslichen Cadmiumproteinfraktion in Selen-enthaltende Proteine mit höherem Molekulargewicht erfolgte [Chen et al. 1975]. Eine Zuführung von Selen scheint dabei einer gewebetoxischen Wirkung von Cadmium in Rattenhoden entgegenzuwirken, im Gegenzug ist bei Zuführung von Selen eine Cadmiumakkumulation des Hodengewebes zu beobachten, die ohne Selenzufuhr nicht auftritt [Whanger et al. 1980].

Selen scheint Cadmium v.a. bei akuter Cadmiumexposition zu antagonisieren. In Studien an Mäusen zeigte sich nach akuter Cadmiumexposition ein signifikanter Abfall der Cadmiumkonzentration von Leber und Nieren nach achtwöchiger Selensupplementation [Jamba et al. 1997].

Speziell im Hinblick auf die kanzerogene Potenz von Cadmium scheint Selen eine protektive Rolle zu spielen. In vitro-Studien an Rattenleberzellen zeigten, daß Cadmium die Expression von Protoonkogenen induziert, was in Anwesenheit von Selenit im Kulturmedium inhibiert wird [Yu et al. 2001].

Auch hinsichtlich der cadmiumassoziierten Genese des Prostatakarzinoms scheint Selen eine protektive Funktion zu besitzen, da Cadmium durch in vitro-Studien belegt, das Zellwachstum humaner Prostataepithelzellen stimuliert, Selen dabei das Cadmium-induzierte Zellwachstum inhibiert [Webber 1985].

3 Fragestellung

Die Betrachtung der unter Kapitel 2.3 dargestellten Wechselbeziehungen zwischen Selen und Cadmium läßt Rückschlüsse auf eine weitgehend quantitative Bindung des Schwermetalls Cadmium an Selen bei chronischer Cadmiumbelastung zu, was in einer Ablagerung in Form toxikologisch inerter, unlöslicher Verbindungen wie Cadmiumselenid bzw. einem CdSe-Proteinkomplex im Gewebe resultieren könnte. Daraus wäre jedoch ebenfalls zu schließen, daß an Cadmium gebundenes Selen dem Körper zur weiteren Bildung von Selenoproteinen nicht mehr zur Verfügung stehen kann. Unabhängig von der Cadmiumbelastung müßte demnach zur Gewährleistung des physiologischen Selenhaushalts stets ein gewisser molarer Überschuß an freiem, biologisch verfügbaren Selen vorliegen.

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit soll der Zusammenhang der Gehalte an Selen und Cadmium in Prostatagewebe in Abhängigkeit von Rauchverhalten/Tabakkonsum und Alter sowie unter Berücksichtigung makro- und mikromorphologischer Befunde untersucht werden. Weiter sollen anhand der zusätzlich untersuchten Selen- und Cadmiumgehalte von Leber und Niere Rückschlüsse auf die Gesamtbelastung des Organismus mit Cadmium im Verhältnis zur Cadmiumbelastung der Prostata - ebenfalls unter Berücksichtigung der jeweiligen Selenkonzentration - gezogen werden.

4 Material und Methoden

4.1 Gesamtkollektiv

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv umfaßt 152 männliche Personen, wovon der Großteil der Verstorbenen zum Zeitpunkt des Todes im südbayerischen Raum wohnhaft und deutscher Nationalität war. Nähere Angaben zur Aufenthaltsdauer in diesem Bereich bzw. darüber, ob sich die verstorbenen Personen zeit ihres Lebens überwiegend in städtischer oder ländlicher Umgebung aufgehalten hatten, waren nicht zu eruieren. Ebenfalls konnten keine verwertbaren Angaben zum Ernährungsverhalten gewonnen werden. Hinweise auf eine berufliche Cadmiumexposition der Verstorbenen lagen bei keinem der untersuchten Fälle vor.
Das Alter lag zwischen 15 und 99 Jahren. Bei der Auswahl der Fälle wurde darauf geachtet, daß bei Einteilung der Altersgruppen in sieben Zehn-Jahres-Gruppen jede Gruppe mit jeweils ca. 20 Fällen vertreten war:

Altersgruppe	Fälle
15 – 25 Jahre	22
26 – 35 Jahre	23
36 – 45 Jahre	26
46 – 55 Jahre	22
56 – 65 Jahre	20
66 – 75 Jahre	19
76 – 99 Jahre	20

Soweit es anamnestische Angaben bzw. die vorliegenden Ermittlungsunterlagen zuließen, wurde die Fallauswahl danach getroffen, daß neben der im Kollektiv überrepräsentierten Zahl von Rauchern auch Nichtraucher in ausreichendem Maße vertreten waren. Dabei konnten – falls möglich anamnestisch belegt bzw. durch Analyse von Nikotinabbauprodukten im Urin - lediglich Aussagen zum Rauchverhalten kurz vor dem Tod getroffen werden.

Nähere Angaben zum zeitlichen Ausmaß des Rauchverhaltens bzw. Nikotinkonsums der zum Todeszeitpunkt als Raucher klassifizierten bzw. zu früherem Nikotinkonsum der zum Todeszeitpunkt klassifizierten Nichtraucher waren nicht eruieren.

Weiter wurden sämtliche Prostataproben der über 45-Jährigen histologisch aufgearbeitet und mikroskopisch untersucht.

4.2 Untersuchungsmaterial

Sämtliche asservierten Organ- und Urinproben entstammen dem Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München und wurden dort von April 2001 bis einschließlich Oktober 2001 während der jeweiligen Obduktion entnommen.

Die Prostata wurde im Ganzen herauspräpariert. Die Organe wurden sofort nach Entnahme in Polystyrolbehälter mit Schraubverschluß (Multi Purpose Beakers, 100ml PP, Nr. 724202, Greiner Bio One GmbH, Kremsmünster/Austria) asserviert und bei -20 °C bis zur Aufarbeitung eingefroren.
Proben von jeweils etwa 10 g Nierenrinde bzw. Leber wurden bei Obduktion ebenfalls entnommen und sofort nach Entnahme einzeln in Polystyrolröhrchen (12 ml Röhrchen, Nr. 58.487, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) asserviert. Diese wurden mittels Polyethylenstopfen (Eindrückstopfen, Nr. 65.790, Fa. Sarstedt, Nümbrecht) verschlossen und bis zur Aufarbeitung bei – 20 °C eingefroren.
Es wurden keine Organproben mit makroskopisch erkennbaren Zeichen von Leichenfäulnis verwendet. Desweiteren wurden keine Proben von posttraumatisch zerstörten Organen verwendet.
Von allen Fällen des Gesamtkollektivs konnten die Prostata im Ganzen sowie Proben von Niere und Leber asserviert werden.

War bei Obduktion eine ausreichend gefüllte Harnblase vorzufinden, wurde ca. 5 ml Urin in Polyethylenröhrchen mit Deckel (13 ml, 101 x 16,5 mm, Nr. 60541.500, Fa. Sarstedt Ag & Co., Nümbrecht) asserviert und sofort nach Entnahme bis zur Aufarbeitung bei – 20 °C eingefroren.

4.3 Probenaufarbeitung

4.3.1 Organproben

4.3.1.1 Probenaufschluß

Nach Auftauen der Organproben bei Zimmertemperatur bis zum halbgefrorenen Zustand wurden von den jeweiligen Organproben von Prostata, Nierenrinde und Leber zwischen ca. 500 mg und 1000 mg mittels Einmalskalpellen (Cutfix Einmalskalpell, Fa. Braun, Melsungen) und Einmalpinzetten (Peha Einmalpinzetten, HAP 999565, Fa. Allpax KG, Weener) entnommen und direkt in Mikrowellenaufschlußgefäße mittels einer Analysenwaage (Toledo AE 166, Fa. Mettler, Gießen) eingewogen.

Die jeweils eingewogenen Organproben wurden mit je 2,0 ml konzentrierter Salpetersäure (HNO_3 65% suprapur, Fa. Merck, Darmstadt) sowie 0,5 ml konzentriertem Wasserstoffperoxid (H_2O_2 30 %, medizinisch reinst, Fa. Merck, Darmstadt) versetzt.

Anschließend wurde unter Berücksichtigung des in der Literatur angegebenen jeweiligen mittleren Wassergehalts der untersuchten Organe [Ciba-Geigy 1977] zwischen 2,15 ml und 1,72 ml Wasser (Aqua ad injectabilia, Fa. Braun, Melsungen) bis zu einem Aufschlußendvolumen von 5 ml zupipettiert.

Nach sorgfältigem Verschluß der Gefäße erfolgte der Aufschluß in folgender Mikrowellenapparatur (Fa. Intec, Uhingen):

Mikrowellengerät	:	MLS-1200 Mega
Absaug-Einheit	:	EM-30 Programmiersystem
Reaktionsgefäßsystem	:	HPR-1000-System mit Hochdruckbehälter HPS-100/110, Hochdruck-Berstdeckel HBD-03 aus Material TFM® hochrein, Fa. Hoechst; Schutzmantel HS-08-HTC; Spezial-Adapterplatte AP-50 QS; Rotorkörper HPR-1000/6

Der Aufschluß sämtlicher Organproben erfolgte unter folgender Programmierung des Mikrowellensystems:

Step	Time	Power	Press	Temp. 1	Temp.2
1	00:02:00	250 W	0 B	0°C	70°C
2	00:01:00	0 W	0 B	0°C	0°C
3	00:03:00	250 W	0 B	0°C	80°C
4	00:01:00	0 W	0 B	0°C	0°C
5	00:05:00	250 W	0 B	0°C	80°C
6	00:01:00	0 W	0 B	0°C	0°C
7	00:03:00	350 W	0 B	0°C	90°C
8	00:02:00	450 W	0 B	0°C	95°C
9	00:02:00	650 W	0 B	0°C	100°C
10	00:05:00	400 W	0 B	0°C	115°C

Rotor-Ctrl = on Twist = off Vent. = 00:20:00

Nach Abkühlung wurden die resultierenden klaren Aufschlußlösungen mit einem Aufschlußvolumen von 5 ml in Polyethylenröhrchen mit Deckel (13 ml, 101 x 16,5 mm, Nr. 60541.500, Fa. Sarstedt Ag & Co., Nümbrecht) pipettiert. Die Aufschlußlösungen wurden sofort im Anschluß mittels AAS gemessen.
Die Messung der einzelnen Aufschlußlösungen erfolgte in dementsprechender Verdünnung mit Wasser (Aqua ad injectabilia, Fa. Braun, Melsungen) je nach vorhandenem Selen- bzw. Cadmiumgehalt im Verhältnis Aufschluß/Wasser wie folgt:

Aufschlußlösung der Organproben	Verdünnung für Selenbestimmung	Verdünnung für Cadmiumbestimmung
Prostata	keine	1:1 bis 1:19
Nierenrinde	keine bis 1:1	1:99 bis 1:4999
Leber	keine	1:4 bis 1:499

4.3.1.2 Histologische Aufarbeitung der Prostataproben

Von sämtlichen Prostataproben des Anteils des Gesamtkollektivs der über 45-jährigen wurden histologische Präparate angefertigt und diese dann mikroskopisch untersucht.

Die entnommenen Gewebeproben wurden zur Fixation für mindestens zwei bis maximal 14 Tage in 4%iges gepuffertes Formaldehyd eingelegt. Anschließend wurden die zugeschnittenen Gewebsstücke in Einbettkapseln gelegt und in einen automatisch gesteuerten Einbettautomaten (Autotechnikon) gegeben, wodurch die Gewebeproben innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden aus dem Medium Formaldehyd, über eine Alkoholreihe mit den Konzentrationen 70%, 80%, 90% und 100% und Xylol, in das Medium Paraffin (flüssig) überführt wurden.

Nach Entnahme des Gewebes aus den Einbettkapseln erfolgte die Einbettung in Paraffin unter Einlegung in Ausgießförmchen und Übergießung mit flüssigem, 70°C warmen Paraffin.

Nach kompletter Auskühlung der Paraffinblöcke erfolgte eine mehrstündliche Lagerung im Kühlschrank bei +8°C und im Anschluß daran für einige Stunden eine Tieffrierung bei –24°C.

Von den tiefgefrorenen Paraffinblöcken wurden sodann mittels eines Schlittenmikrotoms Gewebsstreifen mit einer Schichtdicke von etwa drei µm heruntergeschnitten, welche auf einen Objektträger aufgelegt wurden. Die Objektträger wurden dann für etwa 24 Stunden in einem Wärmeschrank bei 68°C aufbewahrt, um das Gewebe fest auf den Objektträger zu binden.

Danach wurden die Präparate auf den Objektträgern gefärbt. Dafür wurden die Objektträger zuerst für 15 Minuten in Xylol entparaffiniert. Im Anschluß erfolgte zunächst eine alkoholische Verdünnungsreihe mit Ethanol abnehmender Konzentration (erst 100%, dann 97% und 70%) und schließlich der eigentliche Färbevorgang.

Es wurden von allen Prostataproben Präparate mittels zwei unterschiedlicher Färbetechniken angefertigt:

Färbetechnik	**Reihenfolge des Vorgehens**
HE (Hämalaun-Eosin):	1. spülen mit Aqua dest. (5 min.) 2. färben mit Hämalaun (10 min) 3. wässern (10 min) 4. Eosin 2% (15 min) 5. wässern (5 min)
EvG (Elastica van Giesson):	1. Resorcin-Fuchsin (25 min) im Wärmeschrank 2. drei mal in 70% Alkohol spülen 3. Weigerts Eisenhämatoxylin (10 min) 4. wässern (20 min) 5. Pircofuchsin (5 min) 6. kurz wässern

Nach Abschluß des Färbevorganges wurden die Objektträger wieder in eine alkoholische Verdünnungsreihe mit Ethanol zunehmender Konzentration (erst 70%, dann 97% und 100%) eingebracht und schließlich für zehn Minuten in Xylol entwässert.
Dann wurden die Präparate auf den Objektträgern mit einem Deckgläschen eingeschlossen, welches mittels eines speziellen Klebers aufgeklebt wurde und vor mikroskopischer Beurteilung für mindestens 24 Stunden an der Luft getrocknet.

4.3.2 Urinproben zum Nachweis des Nikotinabbauprodukts Cotinin

Alle bis zur Aufarbeitung bei -20°C eingefrorenen Urinproben wurden erst kurz vor der Messung bei Zimmertemperatur vollständig aufgetaut. Die Messung der Proben erfolgte in unverdünntem Zustand.

4.4 Messmethoden mittels Atomabsorptionsspektrometrie

4.4.1 Grundlagen der Atomabsorptionsspektrometrie

Die Bestimmung von Cadmium und Selen in den aufgeschlossenen Organproben von Prostata, Nierenrinde und Leber erfolgte unter Verwendung nachfolgend genannter Geräte (Fa. Perkin Elmer):

Spektrometer:	Simultaneous Multielement AA Spectrometer SIMAA 6100
Graphitrohrofen:	THGA (transverse heated graphite atomizer)
Atomisator:	THGA Graphite Tube, Lot Nr. 491656-74/04T
Probengeber:	AS 800 Autosampler
Software:	AAWinlab Analyst
Gas:	Argon 4.8, Fa. Linde Höllriegelskreuth

Die Grundlage für das Prinzip der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) liefert die Fähigkeit freier Atome, im Grundzustand elektromagnetische Strahlung einer genau definierten Wellenlänge zu absorbieren und dadurch in einen angeregten Zustand überzugehen. Zur analytischen Nutzung dieses Prinzips wird bei der AAS der Grad der Atomisierung eines zu untersuchenden Elements meist im Rahmen einer thermischen Spaltung erzeugt. Bei der hier verwendeten sogenannten Graphitrohr-AAS wird die zu bestimmende Probe in einen Probenraum in Form eines Graphitrohrs auf eine Plattform eingebracht und innerhalb von Sekunden auf mehrere tausend Grad erhitzt, bis der Grad der Atomisierung erreicht ist. Der Probenraum liegt in einem Strahlengang zwischen einer Lichtquelle, die elementspezifische Spektrallinien emittiert und einem Detektor, der die Intensität der für das zu analysierende Element charakteristischen Wellenlänge der Lichtquelle nach Durchtritt durch den Probenraum mißt. Als Lichtquelle werden dabei Hohlkathodenlampen oder elektrodenlose Entladungslampen des jeweils zu bestimmenden Elements verwendet. Gemäß dem Lambert Beer`schen Gesetz ist die Absorption von Strahlung einer bestimmten Wellenlänge direkt proportional zur Anzahl freier Atome des zu analysierenden Elements im Strahlengang, so daß eine Bestimmung der Konzentration des zu untersuchenden Elements und die Erstellung einer Kalibrationskurve durch Messung der spezifischen Strahlungsabsorption möglich ist [Welz 1997].

Bei der Messung von Organaufschlüssen wie im Rahmen dieser Arbeit, handelt es sich um eine Messung komplexer Matrices, die neben dem zu bestimmenden Element jeweils eine Vielzahl weiterer Atome, Moleküle und Kleinstpartikel enthalten, was sich störend auf das Ergebnis der Messung auswirken kann. Durch das hier verwendete Gerät konnten diese Störungsquellen aufgrund einer sog. Zeeman-Untergrundkorrektur minimiert werden. Durch eine Aufspaltung der Absorptionslinien, dem sog. "Zeeman-Effekt", anhand eines während der Messung in kurzen Intervallen um den Probenraum angelegten starken Magnetfelds, wird die spezifische Absorption des zu bestimmenden Elements aus dem zu beobachtenden Wellenlängenbereich heraus verschoben. Die durch Begleitstoffe bedingte unspezifische Absorption bleibt von diesem Effekt unbeeinflußt.

Anhand der Differenz zwischen der ohne Magnetfeld gemessenen Gesamtabsorption und der unter Magneteinfluß gemessenen Untergrundabsorption ergibt sich die spezifische Absorption des zu analysierenden Elements [Welz 1997].

Eine weitere Fehlermöglichkeit ergibt sich aufgrund der notwendigen hohen Veraschungstemperatur der organischen Begleitsubstanzen und der daraus resultierenden Gefahr der Verflüchtigung auch der zu analysierenden Substanz. Diese kann durch Zusatz eines sog. Matrixmodifiers bereits vor dem eigentlichen Atomisierungsschritt verhindert werden.

4.4.2 Cadmium

4.4.2.1 Kalibrationslösungen

Als Blindlösung zur Kalibration dienten Mikrowellenleeraufschlüsse aus 0,5 ml konzentriertem Wasserstoffperoxid (H_2O_2 30 %, medizinisch reinst, Fa. Merck, Darmstadt), 2,0 ml 65% HNO_3 (HNO_3 65% suprapur, Fa. Merck, Darmstadt) sowie 2,5 ml Wasser (Aqua ad injectabilia. Fa. Braun, Melsungen). Kurz vor der jeweiligen Messung wurde mittels Probengeber 5 µl Matrixmodifier zupipettiert. Bei der Messung zeigte sich kein Cadmium-Peak.

Es wurden Kalibrationslösungen unter identischen, wie bei den Organproben angewandten Aufschlußbedingungen aus 250 mg zertifiziertem Organreferenzmaterial (lyophilized pig kidney, 2,71 µg/g Cd ± 0,15 µg/g, BCR Reference Material No. 186, Fa. Promochem, Wesel) mit einer Konzentration von 2,71 µg/l hergestellt und gemäß einer jeweils durchgeführten Drei-Punkt-Eichung unter entsprechender Programmierung des Probengebers in absteigender Reihenfolge verdünnt.

4.4.2.2 Matrixmodifikation

Zur Matrixmodifikation wurden allen Proben und Kalibrationslösungen 5 µl einer mit Wasser (Aqua ad injectabilia. Fa. Braun, Melsungen) ad 10,0 ml aufgefüllten Lösung aus 100 mg Natriumhydrogenphosphat ($NH_4H_2PO_4$, 99% reine Kristalle, Fa. Merck) und 6,0 mg Magnesiumnitrat (Magnesium-Matrixmodifier, 10,0 ± 0,2 g/l $Mg(NO_3)_2 \cdot 6\ H_2O$ in HNO_3 ca. 17%, Fa. Merck) zupipettiert.

4.4.2.3 Meßprogrammierung

Das Spektrometer wurde wie folgt programmiert:

Element	Wavelength (nm)	Read Time (s)	Read Delay (s)	Signal measurement	Smoothing Points
Cd	228,8	5.0	0.0	Peak Area	none

Operating mode: 1 lamp
Calibration: Zero intercept, linear
Calib units: ng/ml
Sig. Figs.: 4

Replicates: fixed number
Signal Type: Bkgrnd corrected AA
Sample units: µg/l
Dec.Places: 5

Strahlungsquelle: Cadmium Hohlkathodenlampe N 305-0715, Fa. Perkin Elmer

Der Graphitrohrofen wurde nach folgendem Schema programmiert:

Step #	Temperature (°C)	Ramp time	Hold time	Internal flow	Gastype	Read
1	110	1	30	250	◉ N ○ S	○
2	130	15	30	250	◉ N ○ S	○
3	650	10	20	250	◉ N ○ S	○
4	1600	0	5	0	◉ N ○ S	◉
5	2500	1	3	250	◉ N ○ S	○

Die Programmierung des Autosamplers erfolgte für alle Selenmessungen nach folgendem Schema:

Lösung	**Volumen Lösung**	**Position**
Blindlösung	20 µl	1
Standard-Lösung	20 µl	2
Verdünnung	5 – 15 µl	3
Matrixmodifikator	5 µl	4
Proben	20 µl	5 – 34

Step A: Pipet diluent+modifier+sample/standard
Step B: run furnance steps1 to end

Bei jeder Probe wurden Doppelmessungen durchgeführt. Als Meßergebnis diente der Mittelwert der beiden Messungen. Lag der Variationskoeffizient der beiden Messungen über 10%, wurde die Messung wiederholt.

Lagen die Meßergebnisse der einzelnen Proben über 110 % der Kalibrationsgrenze, wurde automatisch die Messung in steigender Verdünnung wiederholt.

4.4.3 Selen

4.4.3.1 Kalibrationslösungen

Als Blindlösung zur Kalibration dienten Mikrowellenleeraufschlüsse aus 0,5 ml H_2O_2, 2,0 ml 65% HNO_3 sowie 2,5 ml Wasser (Aqua ad injectabilia. Fa. Braun, Melsungen). Vor jeder Messung wurde der Blindlösung durch den Probengeber 10 µl Matrixmodifier zupipettiert. Bei jeweiliger Messung zeigte sich kein Selen-Peak.

Es wurden Kalibrationslösungen unter identischen, wie bei den Organproben angewandten Aufschlußbedingungen aus 250 mg zertifiziertem Organreferenzmaterial (lyophilized pig kidney, 10,3 µg/g Se ± 0,5 µg/g, BCR Reference Material No. 186, Fa. Promochem, Wesel) mit einer Konzentration von 103 µg/l hergestellt und gemäß einer jeweils durchgeführten Drei-Punkt-Eichung unter entsprechender Programmierung des Probengebers in absteigender Reihenfolge verdünnt.

4.4.3.2 Matrixmodifikation

Zur Matrixmodifikation wurden allen Proben und Kalibrationslösungen 10 µl einer mit Wasser (Aqua ad injectabilia. Fa. Braun, Melsungen) ad 10,0 ml aufgefüllten Lösung aus 200 µl Rhodium-Modifikator (Rhodium(II)nitrate, $Rh(NO_3)_3$ in 10-15% HNO_3, Rh-content 8-10%, Fa. Aldrich) und 1,0 ml Pd-Matrixmodifikator (Palladium Modifier, 10 g/l $Pd(NO_3)_2$ in 15% HNO_3, Fa. Merck) zupipettiert.

4.4.3.3 Meßprogrammierung

Das Spektrometer wurde wie folgt programmiert:

Element	**Wavelength (nm)**	**Read Time (s)**	**Read Delay (s)**	**Signal measurement**	**Smoothing Points**
Se	196,0	5.0	0.0	Peak Area	none

Operating mode: 1 lamp
Calibration: Zero intercept, linear
Calib units: µg/l
Sig. Figs.: 4

Replicates: fixed number
Signal Type: Bkgrnd corrected AA
Sample units: µg/l
Dec.Places: 5

Strahlungsquelle: Elektrodenlose Entladungslampe für Selen, No. N305-0672 mit Adapterstecker, Fa. Perkin Elmer

Der Graphitrohrofen wurde nach folgendem Schema programmiert:

Step #	**Temperature (°C)**	**Ramp Time**	**Hold Time**	**Internal flow**	**Gastype Norm./Spl.**	**Read**
1	110	1	30	250	◉ N / ○ S	○
2	130	15	30	250	◉ N / ○ S	○
3	1350	10	20	250	◉ N / ○ S	○
4	2200	0	5	0	◉ N / ○ S	◉
5	2500	1	3	250	◉ N / ○ S	○

Die Programmierung des Probengebers erfolgte für alle Selenmessungen nach folgendem Schema:

Lösung	**Volumen Lösung**	**Position**
Blindlösung	20 µl	1
Standard-Lösung	20 µl	2
Verdünnung	5 – 15 µl	3
Matrixmodifikator	10 µl	4
Proben	20 µl	5 - 34

Step A: Pipet diluent+modifier+sample/standard
Step B: run furnance steps1 to end

Bei jeder Probe wurden Doppelmessungen durchgeführt. Als Meßergebnis diente der Mittelwert der beiden Messungen. Lag der Variationskoeffizient der beiden Messungen über 10%, wurde die Messung wiederholt.
Lagen die Meßergebnisse der einzelnen Proben über 110 % der Kalibrationsgrenze, wurde automatisch die Messung in steigender Verdünnung wiederholt.

4.5 Überprüfung der eingesetzten AAS-Methoden

4.5.1 Methodenüberprüfung mit zertifiziertem Referenzmaterial

Die Richtigkeit der zur Organanalyse eingesetzten Methoden wurde mittels eines anderen Standardreferenzmaterials (lyophilized bovine liver, 0,544 mg/kg Cd ± 0,017 mg/kg, 1,68 mg/kg Se ± 0,14 mg/kg, BCR Reference Material No. 185R, Fa. Promochem, Wesel) überprüft. Das Referenzmaterial wurde analog den Organproben und Standards in der Mikrowelle aufgeschlossen und im Anschluß daran gemessen. Die Wiederfindungsrate von Selen lag dabei zwischen 96 % und 102 %, für Cadmium ergab sich eine Wiederfindungsrate zwischen 98 % und 106 %.

4.5.2 Meßpräzision und Wiederfindungsrate

Für jedes der untersuchten Organe wurde eine separate Überprüfung der Bestimmungsmethode durchgeführt. Die Meßpräzision wurde durch Mehrfachmessung eines Organaufschlusses kontrolliert.
Anhand der Bestimmung der Wiederfindungsrate in den mit Referenzmaterial aufgestockten Organaufschlüssen wurde die Kalibration überprüft. Es wurde jeweils eine Organprobe sowie eine Einwaage zertifiziertem Standardreferenzmaterials (lyophilized bovine liver, 0,544 mg/kg Cd ± 0,017 mg/kg, 1,68 mg/kg Se ± 0,14 mg/kg, BCR Reference Material No. 185R, Fa. Promochem, Wesel) wie unter Kapitel 4.3.1.1 beschrieben aufgeschlossen. Danach wurde die Organprobe nach Bedarf mit Blindlösung verdünnt und gemessen. 1 ml der Organprobe wurde weiter mit zwei unterschiedlich definierten Mengen (0,5, und 1,0 ml ad 2 ml mit Blindlösung aufgefüllt) der Referenzlösung versetzt und im Anschluß daran gemessen.

4.5.2.1 Meßpräzision und Wiederfindungsrate in Prostata

Einwaage Prostata (1397/01): 860,3 mg, Verdünnung (Cd): 1:9
Verdünnung Se: keine
Einwaage Referenzmaterial: 352,1 mg, Verdünnung (Cd): 1:9
Verdünnung (Se): keine

Sollwert Cd [µg/l]	**Meßwert Cd [µg/l]**	**Wiederfindung Cd [%]**
1,41	1,41	100
1,66	1,61	97
2,62	2,49	91

Mittelwert [%]:	96,00
Standardabweichung [%]:	3,74
Variationskoeffizient [%]:	3,90
Konfidenzintervall p= 95 % [%]:	4,23

Meßpräzision Cd Prostata [µg/l]
1,41
1,38
1,46

Mittelwert [µg/l]:	1,42
Standardabweichung [µg/l]:	0,03
Variationskoeffizient [%]:	2,11
Konfidenzintervall p= 95 % [µg/l]:	0,03

Sollwert Se [µg/l]	Meßwert Se [µg/l]	Wiederfindung Se [%]
61,64	61,64	100
60,40	54,33	90
89,98	84,66	94

Mittelwert [%]:	94,67
Standardabweichung [%]:	4,11
Variationskoeffizient [%]:	4,34
Konfidenzintervall p= 95 % [%]:	4,65

Meßpräzision Se Prostata [µg/l]
61,64
64,55
63,21

Mittelwert [µg/l]:	63,13
Standardabweichung [µg/l]:	1,19
Variationskoeffizient [%]:	1,88
Konfidenzintervall p= 95 % [µg/l]:	1,35

4.5.2.2 Meßpräzision und Wiederfindungsrate in Nierenrinde

Einwaage Nierenrinde (1397/01): 613,5 mg, Verdünnung (Cd) : 1:999
Verdünnung (Se) : 1:1

Einwaage Referenzmaterial: 366,4 mg, Verdünnung (Cd): 1:9
Verdünnung (Se): keine

Sollwert Cd [µg/l]	**Meßwert Cd [µg/l]**	**Wiederfindung Cd [%]**
1,39	1,39	100
1,69	1,53	91
2,69	2,50	93

Mittelwert [%]:	94,67
Standardabweichung [%]:	3,86
Variationskoeffizient [%]:	4,08
Konfidenzintervall p= 95 % [%]:	4,37

Meßpräzision Cd Nierenrinde [µg/l]
1,39
1,46
1,36

Mittelwert [µg/l]:	1,40
Standardabweichung [µg/l]:	0,04
Variationskoeffizient [%]:	2,86
Konfidenzintervall p= 95 % [µg/l]:	0,05

Sollwert Se [µg/l]	Meßwert Se [µg/l]	Wiederfindung Se [%]
54,08	54,08	100
56,62	53,55	95
86,20	76,98	89

Mittelwert [%]:	94,66
Standardabweichung [%]:	4,50
Variationskoeffizient [%]:	4,75
Konfidenzintervall p= 95 % [%]:	5,09

Meßpräzision Se Nierenrinde [µg/l]
54,08
60,03
56,21

Mittelwert [µg/l]:	56,77
Standardabweichung [µg/l]:	2,46
Variationskoeffizient [%]:	4,33
Konfidenzintervall p= 95 % [µg/l]:	2,78

4.5.2.3 Meßpräzision und Wiederfindungsrate in der Leber

Einwaage Leber (1397/01):	544,8 mg, Verdünnung (Cd): 1:4 Verdünnung (Se): keine
Einwaage Referenzmaterial:	342,9 mg, Verdünnung (Cd): 1:9 Verdünnung (Se): keine

Sollwert Cd [µg/l]	Meßwert Cd [µg/l]	Wiederfindung Cd [%]
1,73	1,73	100
1,80	1,61	89
2,73	2,60	95

Mittelwert [%]:	94,67
Standardabweichung [%]:	4,50
Variationskoeffizient [%]:	4,75
Konfidenzintervall p= 95 % [%]:	5,09

Meßpräzision Cd Leber [µg/l]
1,73
1,64
1,68

Mittelwert [µg/l]:	1,68
Standardabweichung [µg/l]:	0,04
Variationskoeffizient [%]:	0,05
Konfidenzintervall p= 95 % [µg/l]:	6,10

Sollwert Se [µg/l]	Meßwert Se [µg/l]	Wiederfindung Se [%]
41,55	41,55	100
49,58	53,00	107
78,38	64,86	85

Mittelwert [%]:	97,33
Standardabweichung [%]:	9,18
Variationskoeffizient [%]:	9,43
Konfidenzintervall p= 95 % [%]:	10,39

Meßpräzision Se Leber [µg/l]
41,55
47,31
42,25

Mittelwert [µg/l]:	43,70
Standardabweichung [µg/l]:	2,57
Variationskoeffizient [%]:	5,88
Konfidenzintervall p= 95 % [µg/l]:	2,91

4.5.3 Überprüfung der Homogenität des Prostatagewebes

Es wurde anhand fünf, an verschiedenen Stellen einer Prostata (GS 1203/01) entnommener Gewebeproben die Reproduzierbarkeit der Probenaufbereitung durch Ermittlung der Wiederholpräzision überprüft.
Gemäß der unter Kapitel 4.3.1.1 beschriebenen Probenverarbeitung wurden diese fünf Einwaagen aufgeschlossen und im Anschluß daran mit der jeweiligen Methode zur Selen- und Cadmiumbestimmung gemessen.
Die Abweichungen der einzelnen Meßwerte vom Mittelwert beinhalten sowohl die methodenbedingte Streuung der Werte als auch eine mögliche, physiologische inhomogene Verteilung von Selen und Cadmium innerhalb des Organs.
Zur statistischen Auswertung der Methodenüberprüfung wurde das Softwareprogramm Microsoft Excel 2003 für Windows XP verwendet.
Unter der Bezeichnung "Konfidenzintervall p = 95 %" wird das Konfidenzintervall des Mittelwertes mit $\alpha = 0{,}05$ angegeben.

4.5.3.1 Präzision der Probenaufarbeitung für Cadmium

Organeinwaage [mg]	Cd-Gehalt Aufschluß [µg/l]	Cd-Gehalt Prostata [ng/g]
518,9	31,2	300,64
515,7	29,4	285,05
520,3	30,2	290,22
521,5	31,6	302,97
523,7	32,6	311,25

Mittelwert [ng/g]:	298,03
Standardabweichung [ng/g]:	9,33
Variationskoeffizient [%]:	3,13
Konfidenzintervall p= 95 % [ng/g]:	8,18

4.5.3.2 Präzision der Probenaufarbeitung für Selen

Organeinwaage [mg]	Se-Gehalt Aufschluß [µg/l]	Se-Gehalt Prostata [ng/g]
518,9	14,9	143,57
515,7	15,9	154,16
520,3	16,2	155,68
521,5	14,8	139,02
523,7	16,3	155,62

Mittelwert [ng/g]:	149,61
Standardabweichung [ng/g]:	6,96
Variationskoeffizient [%]:	4,65
Konfidenzintervall p= 95 % [ng/g]:	6,10

Diese Messungen von verschiedenen Proben einer Prostata belegen, daß die Verteilung von Cadmium und Selen innerhalb der Prostata relativ gleichmäßig ist. Der zur Analyse entnommene Teil darf daher als Durchschnittsprobe betrachtet werden. Zudem wurden die Cadmium- und Selen-Konzentrationen jeweils aus einem Aufschluß gemessen, so daß das Verhältnis Cd/Se nicht durch eine Entnahme von zwei unterschiedlichen Proben aus einer Prostata beeinträchtigt ist.

4.5.4 Überprüfung der Kalibration

Es wurden im Durchschnitt 30 Proben pro Meßtag gemessen, wobei an jedem Messtag für die Messung von Selen und Cadmium eine Drei-Punkt-Eichung in Doppelmessung durchgeführt wurde, die innerhalb des linearen Kalibrationsbereichs lag. Nach jeweils zehn gemessenen Proben wurde die Kalibrationslösung als Probe gemessen. Wich das Meßergebnis um mehr als 10 % vom Sollwert ab, wurde nachkalibriert. Kam es während der einzelnen Messung zum Auftreten von Fehlsignalen wie Doppelpeaks, starken Meßschwankungen bzw. einer zunehmenden Empfindlichkeitsabnahme, wurde der Zustand des Graphitrohrs überprüft und gegebenenfalls unter nachfolgender erneuter Kalibrierung durch ein neues ausgetauscht.

4.5.5 Bestimmungsgrenzen für die Messung von Cadmium und Selen

Bei der durchgeführten Selenbestimmung lagen die erhaltenen Meßwerte der Organproben von Prostata, Nierenrinde und Leber mit einer Minimalkonzentration von 9,32 µg/l - das entspricht einem Gehalt von 279,6 pg Se des in den Atomisator einpipettierten Lösungsvolumens - allesamt oberhalb der für das Gerät SIMAA 6100, Fa. Perkin Elmer angegebenen Nachweisgrenze von 45 pg Se pro einpipettiertem Volumen bzw. deutlich im linearen Bereich der durchgeführten Kalibration.
Ebenfalls wurde die angegebene Nachweisgrenze von 1,3 pg Cd pro einpipettiertem Volumen bei der durchgeführten Cadmiumbestimmung in keiner Messung unterschritten.

Bei den durchgeführten Messungen lag die minimal gemessene Cadmium-Konzentration bei 1,5 µg/l (1110/01), was einem Gehalt von 30 pg Cd des in den Atomisator einpipettiertem Volumens entspricht, und somit weit über der angegebenen Bestimmungsgrenze bzw. deutlich im linearen Bereich der durchgeführten Kalibration liegt.

Bei sämtlichen Messergebnissen lag der Variationskoeffizient nach jeweils durchgeführter Doppelmessung der Probenlösungen unter 10 %.

4.6 Untersuchung des Nikotinabbaustoffs Cotinin im Urin

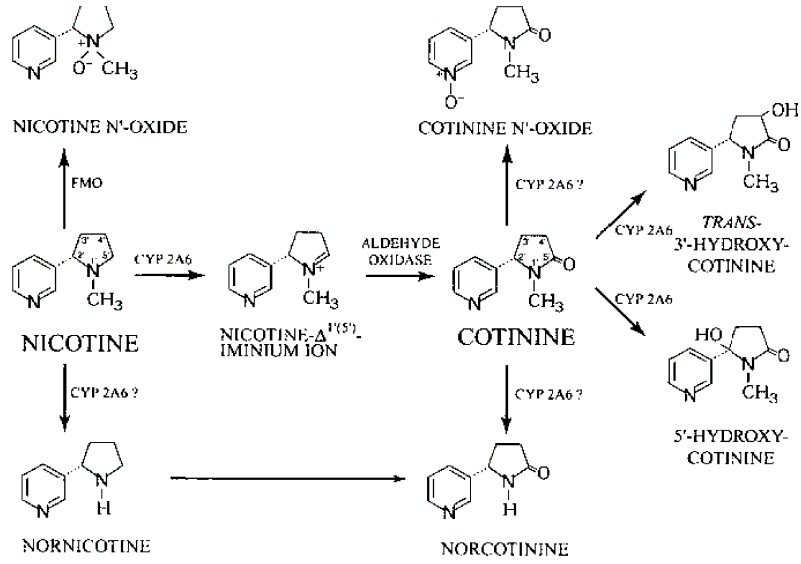
4.6.1 Grundlagen

Das tertiäre Amin Nikotin, bestehend aus einem Pyridin- und Pyrollidinring, ist einer der Hauptbestandteile des Tabaks (s. Abb. 3). Der Nikotingehalt des trockenen Tabakblattes liegt bei 0,5 - 18 %. Das in Zigaretten enthaltene Nicotin wird vom Organismus pH-abhängig über die Lungen absorbiert, das Nikotin in per os konsumiertem Tabak wie Kautabak wird ebenfalls pH-abhängig über die Mundschleimhaut aufgenommen. Nikotin hat eine Eliminationshalbwertszeit von 1 bis 4 Stunden. Die Nikotinexkretion erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Nur maximal 10 % des aufgenommenen Nikotins werden unverändert im Harn ausgeschieden [Tutka et al. 2005].

Den Hauptmetaboliten von Nikotin im menschlichen Organismus stellt das ebenfalls mit dem Harn ausgeschiedene Cotinin mit einer Eliminationshalbwertszeit im Durchschnitt von 17 Stunden dar [Tutka et al. 2005].

Die Metabolisierung von Nikotin findet überwiegend in der Leber statt, wobei 80 % des Nikotins relativ rasch unter oxidativem Abbau mit Angriff am Pyrrolidinring in einem NADPH-abhängigen Prozeß über das Enzym CYP2A6 und cytosolische Aldehydoxidase zu Cotinin erfolgt. Cotinin wird ebenfalls in der Leber weiter zu 3`-Hydroxycotinin und 5`-Hydroxycotinin (s. Abb. 3) verstoffwechselt [Tutka et al. 2005].

Abb. 3: Hauptabbauweg von Nikotin im menschlichen Organismus (n. Tutka et al. 2005)



Cotinin wird mit dem Harn teils unverändert, teils metabolisiert (vorwiegend als 3`-Hydroxycotinin und 5`-Hydroxycotinin) ausgeschieden. Aufgrund seiner längeren Halbwertszeit im Vergleich zum Nikotin und der Unbeeinflußbarkeit seiner Konzentration im Organismus durch Nahrungsmittel - Cotinin kommt ausschließlich in der Tabakpflanze vor - stellt die Cotininanalyse aktuell das Mittel der Wahl zur Untersuchung des Rauchverhaltens dar.

4.6.2 Cotininnachweis und Methodenüberprüfung

In den gesammelten Urinproben vorhandenes Cotinin wurde mittels eines kompetitiven Micro-Plate Immunoassays für die qualitative und semiquantitative Bestimmung von Cotinin im Urin nachgewiesen, der freies Cotinin im Verhältnis zu an auf einer Polystyreneplatte fixierte Antikörper enzymgebundenes Cotinin mißt. Nach Entfernung des überschüssigen Enzyms wird Substrat zugegeben und die Absorption bei zwei Wellenlängen (450 nm, 630 nm) gemessen.

Da der Wert der gemessenen Absorption umgekehrt proportional zum vorhandenen Cotiningehalt der gemessenen Probe ist, ergibt sich ein als positiv zu wertendes Resultat bei einer Absorption kleiner bzw. gleich der beim OTI Cotinin Medium Calibrator (entspricht Cutoff Calibrator: 500 ng/ml, Abs: 0,245) gemessenen Absorption. Eine Absorption größer als 0,245 wurde als negatives Ergebnis gewertet.

Der Cotininnachweis erfolgte unter Verwendung nachfolgend genannter Geräte und Materialien:

Gerät:	Automated EIA Analyzer, System Coda, Serial No. 10476, BioRad Laboratories
Trägerplatte:	Cotinine Micro-Plate EIA, Lot Number 0501007, Ora Sure Tech nologies Inc., USA
Enzyme Conjugate:	LOT Nr. 0501007, Ora Sure Tech nologies Inc., USA
Substrate Reagent:	LOT Nr. 0501066, Ora Sure Tech nologies Inc., USA
Stopping Reagent:	LOT Nr. 0401010, Ora Sure Tech nologies Inc., USA

Die Überprüfung der eingesetzten Methode erfolgte unter Verwendung folgender Standardlösungen:

Negative Calibrator: 0 ng/mL, Lot Nr. 0401004, Ora Sure Technologies Inc., USA
Negative Control: 50 ng/mL, Lot Nr. 0301027 , Ora Sure Technologies Inc., USA
Cutoff Calibrator: 500 ng/mL, Lot Nr. 0501077, Ora Sure Technologies Inc., USA
Positive Control: 5000 ng/mL, Lot Nr. 0200059, Ora Sure Technologies Inc., USA

5 Ergebnisse

Die Meßergebnisse und erhobenen Befunde sind in tabellarischer Form und nach steigender Sektionsnummer geordnet in Tabelle 2 dargestellt.

Die einzelnen Ergebnisse werden unter folgenden Abkürzungen angegeben:

- Cd <Organ> : Gesamtgehalt von Cadmium in ng je g Feuchtgewicht des analysierten Organs
- Se <Organ> : Gesamtgehalt von Selen in ng je g Feuchtgewicht des analysierten Organs
- RV : Rauchverhalten nach Cotininanalyse im Urin bzw. anamnestischen Daten, klassifiziert nach Raucher [R], Nichtraucher [NR] bzw. unbekanntem Rauchverhalten [?]
- Histo. : histologischer Befund des untersuchten Prostatagewebes; es ergaben sich folgende Befunde: BPH (knotige Hyperplasie), chronische Prostatitis, Karzinomgewebe (Prostata-Ca); physiologisches Prostatagewebe wurde unter o.B. angegeben

Für die einzelnen Organe werden folgende Abkürzungen verwendet:

- P : Prostata
- NR : Nierenrinde
- L : Leber

Desweiteren werden als allgemeine Parameter aufgeführt:

- Nr. : laufende Nummer des Falls im Gesamtkollektiv
- GS-Nr. : Nummer der gerichtlichen Sektion
- A : zum Todeszeitpunkt erreichtes Lebensalter
- KG : Körpergewicht in Kilogramm
- G <P> : Gesamtgewicht der Prostata in Gramm

Tab. 2: Meßergebnisse und erhobene Befunde

Nr.	Gs-Nr.	A	KG	G <P>	Cd <P>	Cd <NR>	Cd < L>	Se <P>	Se < NR>	Se < L>	RV	Histo.
1	0936/01	72	62,5	57,00	166,50	15.616,73	2.369,96	136,31	583,20	304,37	?	BPH
2	0940/01	42	76,8	20,32	148,66	24.569,55	1.847,61	170,66	860,71	282,54	NR	-
3	0950/01	45	71,7	23,49	97,78	7.368,42	219,13	71,40	795,79	154,25	?	o.B.
4	0952/01	47	73,2	17,78	314,60	82.361,40	698,97	118,92	843,27	251,97	R	o.B.
5	0962/01	23	78,0	19,98	36,13	8.791,04	788,71	181,56	931,31	352,03	R	-
6	0965/01	57	88,9	33,22	145,75	73.743,25	1.762,36	167,92	1.049,02	349,12	R	chron. Prostatitis
7	0969/01	50	110,1	37,89	91,79	9.281,26	160,92	110,68	375,26	247,36	NR	o.B.
8	0970/01	48	90,7	33,32	47,95	9.764,82	180,71	117,82	683,81	368,57	NR	o.B.
9	0971/01	19	110,3	15,45	33,08	3.041,99	604,13	173,06	956,38	370,03	?	-
10	0974/01	60	74,0	36,21	159,40	37.199,12	4.776,82	156,43	830,84	430,38	R	BPH
11	0975/01	78	85,9	46,03	81,87	4.699,74	414,67	188,62	647,69	202,73	NR	BPH
12	0978/01	40	82,4	20,02	177,00	19.603,17	369,72	194,13	674,76	375,02	R	-
13	0982/01	58	74,3	20,03	254,95	50.777,99	766,92	156,69	721,17	304,66	?	o.B.
14	0983/01	44	70,6	26,53	145,22	37.693,30	1.875,46	171,15	825,26	376,13	R	-
15	0987/01	42	60,6	25,02	179,65	42.986,09	277,38	126,99	685,26	248,27	?	-
16	0992/01	79	85,5	65,11	130,78	21.540,90	1.546,99	187,15	1.132,81	278,19	NR	BPH
17	0994/01	51	79,8	38,27	93,02	44.627,13	1.167,48	150,79	722,55	668,74	R	Chron. Prostatitis
18	0995/01	36	70,1	21,13	157,82	36.743,39	600,03	185,67	1.082,86	470,04	R	-
19	0998/01	62	71,6	49,11	22,50	7.337,23	346,27	152,22	897,85	285,52	NR	BPH
20	0999/01	42	95,7	21,93	79,66	19.449,87	585,06	243,33	1.065,10	370,66	NR	-
21	1007/01	48	62,4	25,54	186,13	58.494,66	1.012,69	105,16	1.044,89	320,85	R	o.B.
22	1012/01	22	52,7	17,91	129,52	20.520,92	1.895,31	242,63	932,60	543,08	R	-
23	1013/01	38	82,2	18,93	31,02	4.385,96	75,01	173,68	913,12	234,96	NR	-
24	1014/01	30	99,5	21,30	51,67	6.170,25	554,25	70,67	836,80	641,30	R	-
25	1015/01	66	83,6	41,54	277,46	39.980,65	696,98	155,16	646,30	375,13	R	BPH
26	1017/01	33	82,9	20,90	117,02	21.823,75	231,44	171,43	1.249,30	233,58	R	-
27	1024/01	35	83,7	18,20	27,26	6.389,65	461,44	199,30	1.347,37	616,59	NR	-
28	1027/01	66	86,6	39,33	51,81	4.249,68	105,54	134,46	635,90	210,16	NR	BPH
29	1029/01	44	119,8	27,01	69,69	9.336,24	223,40	185,38	505,38	309,80	?	-
30	1031/01	33	127,7	20,41	64,59	12.431,37	1.042,68	137,06	1.260,55	340,12	R	-
31	1033/01	43	87,0	25,52	170,93	31.700,08	1.317,94	225,60	801,04	471,84	R	-
32	1034/01	32	77,3	21,82	95,50	26.810,34	375,38	157,49	930,86	362,95	R	-
33	1037/01	21	57,3	18,23	22,52	4.858,73	1.045,83	143,69	961,62	387,27	R	-
34	1038/01	43	78,9	20,14	118,79	29.077,90	648,51	146,13	779,97	282,08	R	-

Nr.	Gs-Nr.	A	KG	G <P>	Cd <P>	Cd <NR>	Cd < L>	Se <P>	Se < NR>	Se < L>	RV	Histo.
35	1041/01	65	90,5	30,22	221,66	21.273,71	619,92	141,67	906,50	257,61	?	o.B.
36	1044/01	33	72,1	19,90	134,44	24.738,96	1.488,81	126,69	972,69	842,35	R	-
37	1045/01	21	82,1	21,73	28,82	8.658,33	768,06	189,73	737,46	435,33	R	-
38	1046/01	55	57,8	30,83	326,12	54.254,55	824,38	83,82	511,27	374,57	R	o.B.
39	1048/01	68	76,6	82,04	40,47	6.435,37	423,39	132,92	725,61	289,73	NR	BPH
40	1061/01	69	75,2	30,42	695,10	33.810,14	852,90	130,44	225,36	143,68	R	Prostata-Ca (Gleason° 3, WHO° I)
41	1064/01	75	75,7	35,00	36,37	5.415,71	230,39	156,28	837,68	232,97	NR	o.B.
42	1065/01	52	72,3	33,78	204,22	44.236,80	1544,94	122,84	433,61	515,54	R	o.B.
43	1067/01	36	89,3	18,92	286,59	20.536,89	136,50	195,83	466,33	319,75	?	-
44	1069/01	26	51,1	20,15	25,44	9.237,29	422,71	75,29	1.298,98	471,82	R	-
45	1070/01	26	84,6	22,52	17,59	4.611,28	315,92	177,87	1.058,99	320,89	NR	-
46	1077/01	42	84,3	21,94	212,05	51.248,08	1.239,25	117,93	877,42	582,20	NR	-
47	1080/01	29	67,0	23,41	93,04	23.157,23	783,99	103,58	959,92	342,37	NR	-
48	1082/01	37	71,1	20,33	84,56	23.286,54	2.372,45	130,63	807,43	392,68	R	-
49	1083/01	50	72,2	29,43	46,00	11.520,44	283,70	144,06	1.185,76	459,60	R	o.B.
50	1084/01	59	90,6	36,54	23,27	2.709,23	183,18	100,97	620,12	240,84	NR	BPH
51	1089/01	43	75,2	15,02	31,33	5.921,15	49,42	112,36	993,40	131,79	?	-
52	1093/01	35	104,5	24,00	51,99	9.815,86	578,70	136,00	615,28	314,35	R	-
53	1094/01	26	94,6	17,08	42,83	14.158,23	625,31	100,53	1.185,00	419,71	R	-
54	1099/01	24	72,3	19,89	45,09	9.129,00	583,49	174,67	749,63	295,56	R	-
55	1102/01	44	68,9	20,53	186,17	34.626,26	439,83	133,87	551,51	527,80	R	-
56	1103/01	19	86,5	22,95	18,96	4.438,89	758,69	204,03	1.006,55	366,46	R	-
57	1104/01	26	68,9	22,53	78,05	22.241,99	243,60	100,13	1.039,79	261,44	?	-
58	1107/01	26	62,9	20,63	76,47	11.688,86	1.179,72	83,79	880,84	405,90	R	-
59	1108/01	25	81,3	20,47	26,97	8.375,92	597,90	160,23	795,00	325,39	R	-
60	1110/01	67	106,1	31,41	6,96	4.832,19	392,07	116,19	593,57	172,01	?	o.B.
61	1112/01	33	73,0	20,33	51,40	16.258,71	501,42	67,53	695,55	343,99	R	-
62	1117/01	22	75,9	22,68	23,00	10.840,23	381,94	189,27	887,37	290,78	R	-
63	1119/01	59	77,1	35,59	34,60	4.408,46	738,68	163,01	966,98	557,67	NR	Chron. Prostatitis
64	1120/01	62	68,6	33,68	23,05	5.516,09	789,06	151,21	768,48	289,14	R	o.B.
65	1126/01	71	81,7	24,33	35,48	7.734,81	690,36	139,06	950,28	350,16	?	o.B.
66	1133/01	40	96,0	19,02	46,93	9.441,15	254,30	134,56	862,49	452,73	?	-
67	1136/01	29	66,8	21,11	14,55	4.896,27	492,31	146,40	1.316,85	432,15	NR	-
68	1138/01	51	110,1	45,88	114,72	28.882,17	1.529,08	112,66	468,45	365,85	R	BPH
69	1151/01	66	137,5	34,42	137,59	23.228,19	716,12	135,92	755,71	280,87	R	o.B.

Nr.	Gs-Nr.	A	KG	G <P>	Cd <P>	Cd <NR>	Cd < L>	Se <P>	Se < NR>	Se < L>	RV	Histo.
70	1158/01	49	75,5	33,47	22,16	8.731,91	197,94	133,88	920,70	404,49	NR	o.B.
71	1160/01	41	84,3	16,54	11,88	3.387,20	244,66	118,51	834,15	501,70	NR	-
72	1161/01	46	82,0	22,58	106,03	63.414,63	1.059,53	110,82	524,96	366,87	R	o.B.
73	1163/01	49	90,0	30,00	282,01	73.503,78	3.004,37	136,07	695,67	440,09	R	o.B.
74	1164/01	59	71,1	24,49	125,20	16.898,61	858,52	136,41	760,24	301,51	NR	o.B.
75	1165/01	33	73,0	19,73	50,37	10.850,69	242,74	143,35	1.256,51	205,13	R	-
76	1167/01	85	54,2	67,32	256,23	12.310,11	625,00	102,34	802,69	219,47	NR	BPH
77	1172/01	23	60,5	16,03	56,94	15.376,07	1.550,79	197,32	1.253,24	399,29	R	-
78	1174/01	86	79,5	37,53	63,12	3.845,61	552,99	54,29	319,85	360,92	NR	BPH
79	1182/01	50	95,6	30,49	133,28	3.255,11	490,72	141,34	626,65	619,83	NR	o.B.
80	1185/01	22	63,0	21,93	51,26	12.136,33	757,67	160,27	656,94	209,75	NR	-
81	1189/01	19	58,4	21,08	21,18	5.850,99	857,01	207,63	1.310,34	356,55	NR	-
82	1190/01	80	51,4	23,44	203,87	21.973,79	3.692,67	127,68	889,62	243,18	R	o.B.
83	1195/01	54	98,0	16,84	97,83	24.772,17	594,78	158,22	1.007,83	494,86	NR	o.B.
84	1203/01	69	87,5	42,94	278,66	8.935,39	1.254,15	135,51	367,50	232,06	R	BPH
85	1209/01	55	87,0	22,02	87,09	14.191,86	1.247,75	170,23	1.004,20	679,64	R	o.B.
86	1216/01	18	65,3	18,32	17,90	4.973,82	559,11	215,35	1.048,78	300,02	R	-
87	1217/01	16	63,3	17,40	33,48	9774,15	943,16	199,11	824,35	398,64	R	-
88	1219/01	74	67,5	28,53	76,46	10.981,25	733,24	109,83	612,38	192,66	R	o.B.
89	1226/01	27	108,0	22,72	23,26	10.728,94	470,30	86,73	854,53	397,52	NR	-
90	1227/01	21	70,7	17,23	24,34	5.384,62	486,36	191,77	873,46	190,42	R	-
91	1229/01	37	88,7	33,80	54,54	20.166,67	1.209,68	65,70	702,50	299,13	R	-
92	1233/01	41	82,6	21,01	23,46	6.749,31	613,96	67,41	959,09	661,56	NR	-
93	1235/01	46	90,9	38,19	331,55	41.048,69	2.204,72	96,99	668,91	198,50	R	BPH
94	1236/01	57	96,5	30,29	545,63	27.100,98	957,96	160,53	782,93	202,02	R	o.B.
95	1238/01	61	94,0	23,01	36,96	3.919,86	160,26	151,04	1.017,42	284,22	NR	o.B.
96	1240/01	81	66,1	64,72	27,55	6.340,58	515,61	165,71	1.250,54	272,70	NR	BPH
97	1246/01	68	74,0	35,00	73,85	4.317,94	941,39	159,53	1.096,76	406,01	?	o.B.
98	1247/01	45	103,3	30,22	262,02	54.029,85	903,27	132,69	702,24	720,89	R	o.B.
99	1250/01	69	86,2	34,82	81,65	12.189,14	2.014,42	144,33	918,19	333,42	NR	o.B.
100	1254/01	78	60,6	38,11	147,26	31.155,71	2.042,31	199,42	1.040,93	386,53	NR	BPH
101	1256/01	61	86,8	35,54	224,65	29.285,47	1.307,35	193,39	880,97	259,38	R	BPH
102	1271/01	21	84,6	19,47	37,88	8.299,13	210,63	234,72	1.278,33	325,38	R	-
103	1272/01	88	67,8	30,39	206,57	13.967,88	1.757,66	217,61	1.322,52	566,26	NR	BPH
104	1274/01	82	80,8	38,53	71,83	6.707,73	1.270,95	155,12	922,79	599,90	NR	BPH

Nr.	Gs-Nr.	A	KG	G <P>	Cd <P>	Cd <NR>	Cd < L>	Se <P>	Se < NR>	Se < L>	RV	Histo.
105	1275/01	53	80,5	24,78	336,96	49.109,46	2.681,81	93,54	929,28	434,62	R	o.B.
106	1280/01	73	86,8	38,03	29,76	2.956,50	265,26	172,53	588,34	366,86	NR	BPH
107	1281/01	79	80,9	64,72	134,03	21.395,56	1.701,65	186,34	772,48	495,52	NR	BPH
108	1282/01	35	57,2	17,92	130,30	18.156,90	2.325,33	154,36	1.006,00	601,46	R	-
109	1284/01	41	83,8	25,73	203,95	21.718,30	781,76	129,81	665,92	577,19	R	-
110	1289/01	65	105,6	30,82	197,88	10.065,51	1.268,52	291,68	818,98	415,83	?	o.B.
111	1290/01	35	75,7	22,72	85,40	23.756,73	2.727,69	121,41	971,49	507,17	R	-
112	1293/01	22	93,4	22,23	27,97	5.950,22	652,24	210,00	1.230,74	315,22	NR	-
113	1294/01	15	53,9	15,70	11,82	3.238,34	348,28	205,50	888,22	177,62	NR	-
114	1296/01	48	66,1	22,03	85,34	6.790,95	105,29	116,88	693,74	223,30	NR	o.B.
115	1299/01	96	69,5	53,38	75,23	4.671,76	784,03	153,33	515,19	230,97	NR	BPH
116	1306/01	20	67,0	21,76	13,02	2.791,26	361,78	200,32	1.332,77	339,91	NR	-
117	1323/01	36	73,3	29,00	27,79	4.386,71	492,25	65,70	777,68	593,98	NR	-
118	1324/01	38	94,8	20,53	33,46	4.161,09	98,92	88,27	408,83	85,43	NR	-
119	1325/01	47	75,9	16,74	56,39	13.994,00	1.025,66	89,40	1.116,81	338,24	NR	o.B.
120	1329/01	24	83,3	20,95	28,49	5.715,66	931,88	123,50	1.099,23	274,70	NR	-
121	1397/01	49	75,3	28,54	71,70	11.154,45	71,29	326,36	831,98	294,51	NR	BPH
122	1402/01	52	96,7	40,44	202,91	40.486,98	854,19	203,69	1.030,86	246,28	?	Chron. Prostatitis
123	1403/01	59	81,6	22,39	104,48	7.221,88	516,25	275,27	1.547,02	637,99	NR	o.B.
124	1413/01	63	67,8	28,22	40,63	3.569,03	445,99	183,11	708,26	392,80	NR	BPH
125	1415/01	20	66,0	18,03	10,64	2.249,82	664,12	114,41	2.003,96	310,63	R	-
126	1420/01	51	69,4	30,02	32,33	12.048,19	702,99	243,15	992,62	280,50	R	Prostata-Ca (Gleason° 5, WHO ° 2)
127	1423/01	61	85,7	22,44	21,71	3.288,34	292,65	173,66	824,85	404,25	NR	Chron. Prostatitis
128	1425/01	67	69,3	41,22	50,87	11.608,47	858,30	170,67	929,79	279,27	NR	BPH
129	1427/01	22	79,5	15,03	22,13	9.571,66	682,72	145,22	1.275,85	315,89	R	-
130	1438/01	43	113,5	27,00	385,87	67.588,33	3.202,71	148,29	636,10	543,07	R	-
131	1464/01	34	82,5	20,52	23,97	9.794,59	325,09	161,68	1.270,98	482,45	R	-
132	1468/01	44	91,4	23,11	31,05	4.525,93	57,73	120,22	457,50	278,06	NR	-
133	1472/01	35	69,1	18,72	132,01	29.991,85	316,31	144,70	1.080,52	263,07	R	-
134	1474/01	60	112,4	22,48	80,76	8.434,09	253,67	188,20	1.049,26	341,86	NR	o.B.
135	1475/01	34	111,5	18,00	81,63	10.423,40	83,37	106,99	1.105,53	231,69	NR	-
136	1485/01	78	77,5	34,43	202,42	17.081,60	965,93	133,70	704,77	220,08	?	BPH
137	1486/01	35	81,3	21,03	101,59	28.370,79	1.389,92	105,45	1.109,36	375,60	R	-
138	1491/01	60	69,0	26,03	282,34	29.123,71	1.433,27	116,74	910,82	433,74	R	BPH
139	1497/01	61	71,2	41,22	149,91	24.641,79	712,79	138,49	622,89	358,68	R	BPH

Nr.	Gs-Nr.	A	KG	G <P>	Cd <P>	Cd <NR>	Cd < L>	Se <P>	Se < NR>	Se < L>	RV	Histo.
140	1516/01	69	96,2	57,33	63,24	1.661,21	359,45	165,70	712,77	244,20	NR	BPH
141	1520/01	96	52,0	55,68	134,72	6.397,86	679,05	139,82	655,56	222,43	NR	BPH
142	1549/01	92	57,5	35,67	344,41	51.213,39	3.343,21	117,58	552,13	524,72	?	BPH
143	1591/01	73	96,0	37,83	83,56	22.630,02	910,61	117,38	975,48	181,97	NR	BPH
144	1616/01	76	100,9	41,84	207,84	9.518,19	715,63	114,21	664,59	247,77	R	BPH
145	1625/01	76	51,3	37,11	81,05	9.863,70	729,25	150,13	678,44	534,54	R	BPH
146	1656/01	72	76,8	56,84	89,38	16.167,12	483,41	205,79	1.210,72	446,92	NR	chron. Prostatitis
147	1699/01	75	52,5	35,32	133,31	20.572,92	922,77	134,02	690,28	87,31	R	BPH
148	1722/01	62	70,3	47,74	19,90	4.461,49	272,31	214,40	941,30	456,96	NR	BPH
149	1729/01	77	91,3	30,83	69,39	8.119,66	778,06	200,53	843,02	450,73	NR	o.B.
150	1758/01	82	61,7	17,83	154,28	8.144,53	1.066,79	141,58	591,74	425,11	NR	o.B.
151	1793/01	91	96,8	37,44	84,17	3.354,23	927,30	156,27	290,61	383,37	NR	BPH
152	1889/01	99	69,9	27,27	383,93	8.475,80	1.368,33	139,51	394,81	171,34	NR	BPH

6 Statistische Auswertung und Diskussion

Die statistische Auswertung der vorliegenden Ergebnisse erfolgte unter Verwendung des Softwareprogramms SPSS 12.0 für Windows, SPSS Inc. .

6.1 Untersuchung der Ergebnisse auf Normalverteilung

6.1.1 Untersuchung der Meßergebnisse für Cadmium

Bei der Auswertung der Organkonzentrationen von Cadmium ergab sich eine deutliche Abweichung der Werte von einer Gauß`schen Normalverteilungskurve. Die gefundenen Konzentrationen der einzelnen Organe zeigen bei einem jeweiligen Maximum im unteren Konzentrationsbereich eine ausgeprägt linksschiefe, nach rechts flach auslaufende Verteilung (vgl. Abb. 4-6).

Als Erklärung dafür ist anzuführen, daß es sich bei Cadmium um ein nicht essentielles Schwermetall handelt, das daher im Organismus keiner physiologischen Regulation unterliegt und deshalb keine homöostatische Verteilung aufweist, sondern im Zusammenhang mit dem Ausmaß der individuellen Exposition im Körper konzentriert vorliegt.

Abb. 4: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentration in der Prostata

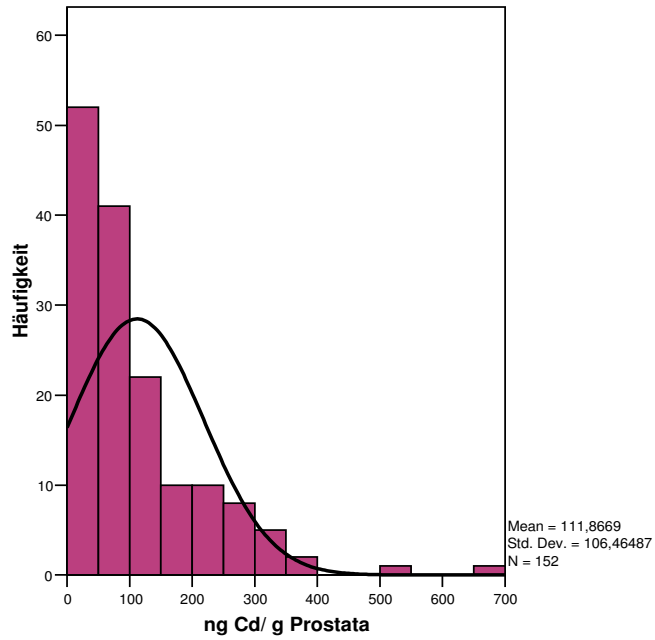


Abb. 5: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde

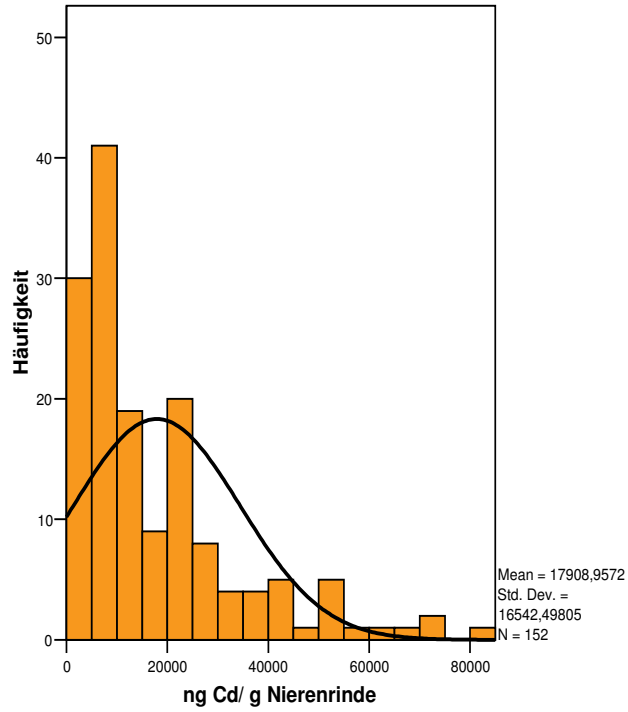
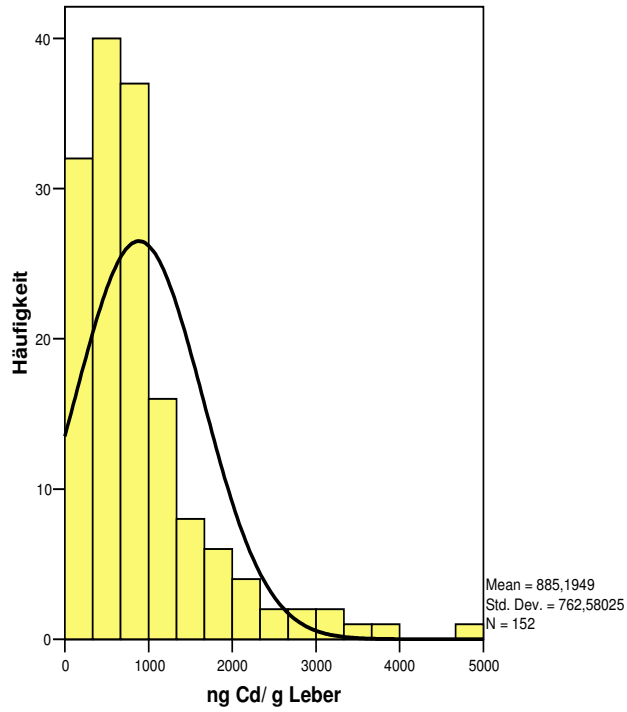


Abb. 6: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Cadmiumkonzentration in der Leber



Bei Überprüfung der Normalverteilung mittels sog. Normal-Q-Q-Plots (wobei die erhaltenen Werte und die unter Annahme einer Normalverteilung zu erwartenden Werte jeweils gegeneinander aufgetragen werden) zeigte sich bezüglich der gemessenen Cadmiumkonzentrationen ebenfalls eine deutliche Abweichung von der bei einer Normalverteilung erwarteten Sollgeraden (vgl. Abb. 7-9).

Abb. 7: Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Prostata

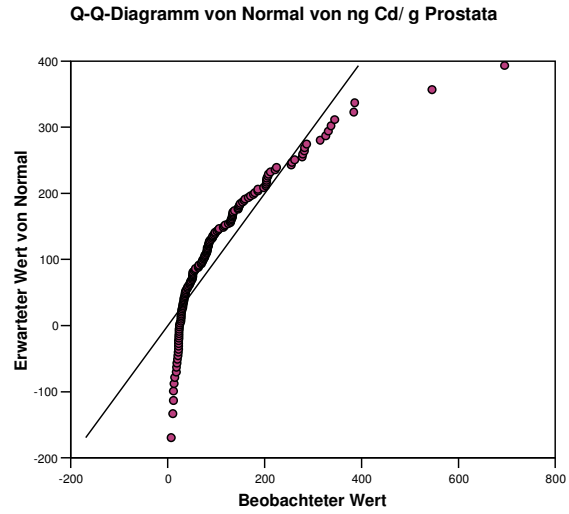


Abb. 8: Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde

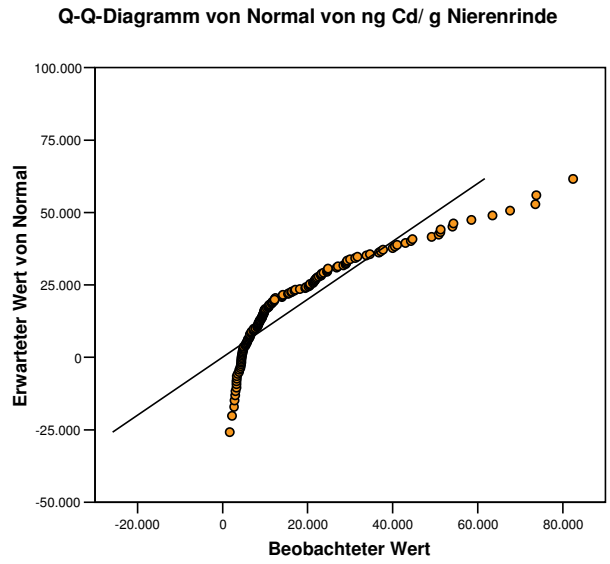
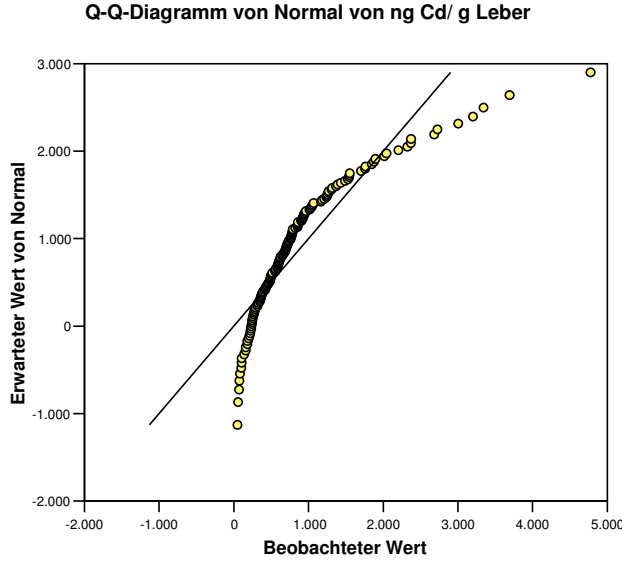


Abb. 9: Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Leber



Nach logarithmischer Transformation der Werte lagen die Wertepaare der gemessenen Organkonzentrationen annähernd auf der Sollgeraden. Auch hiernach ist daher von einer sog. Lognormalverteilung auszugehen (vgl. Abb. 10-12).

Abb. 10: Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Prostata nach logarithmischer Transformation

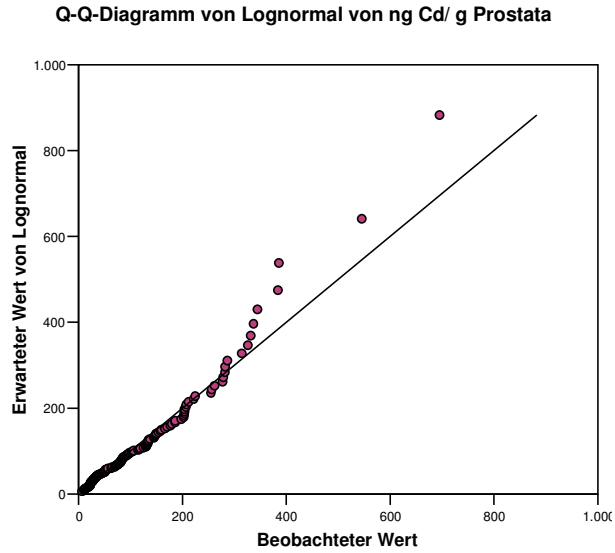


Abb. 11: Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Nierenrinde nach logarithmischer Transformation

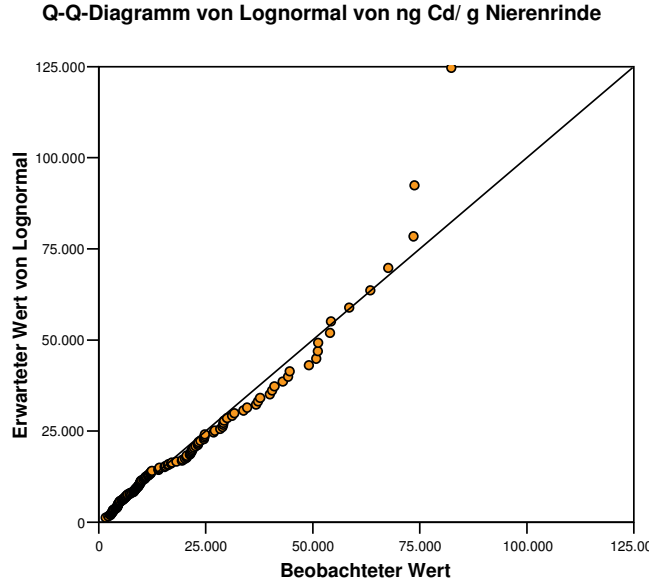
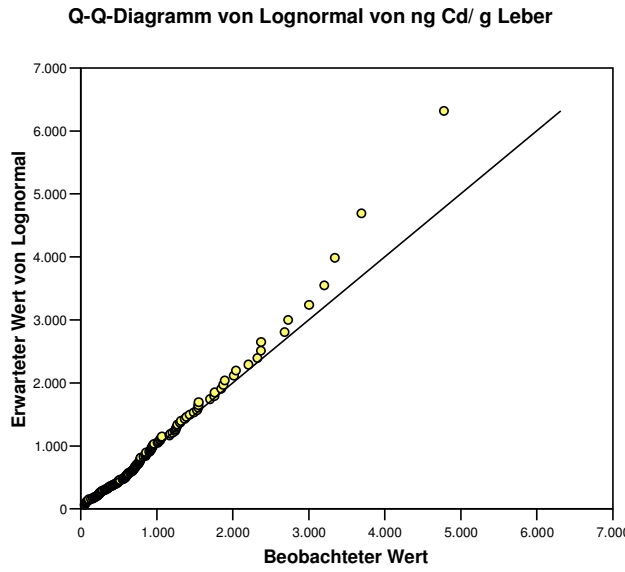


Abb. 12: Normal-Q-Q-Plot der Cadmium-Konzentration in der Leber nach logarithmischer Transformation



6.1.2 Untersuchung der Meßergebnisse für Selen

Zur Überprüfung der Normalverteilung von Selen in den untersuchten Organen erfolgte die Darstellung eines Histogramms der erhaltenen Organkonzentrationen in Abhängigkeit von der Fallzahl. Hierbei zeigte sich, daß der Balkenverlauf nahezu einer Gauß`schen Normalverteilung (vgl. Abb. 13-15) in Form einer eingipfligen, symmetrisch glockenförmigen Kurve folgte. Dies war aufgrund seiner homöostatischen Regulation im Körper zu erwarten.

Abb. 13: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentration in der Prostata

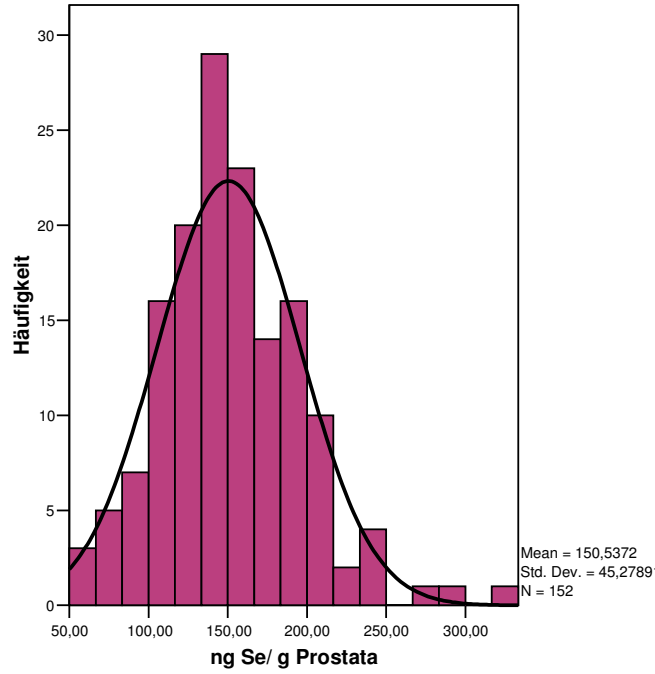


Abb. 14: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentration in der Nierenrinde

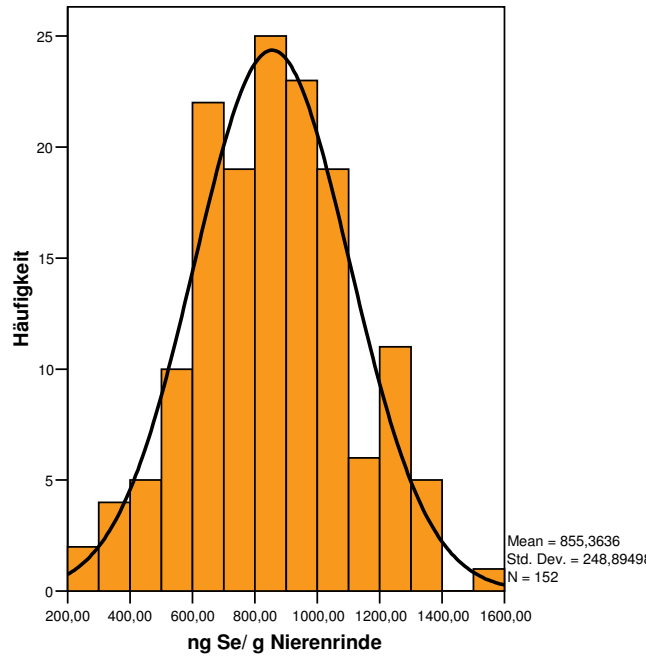
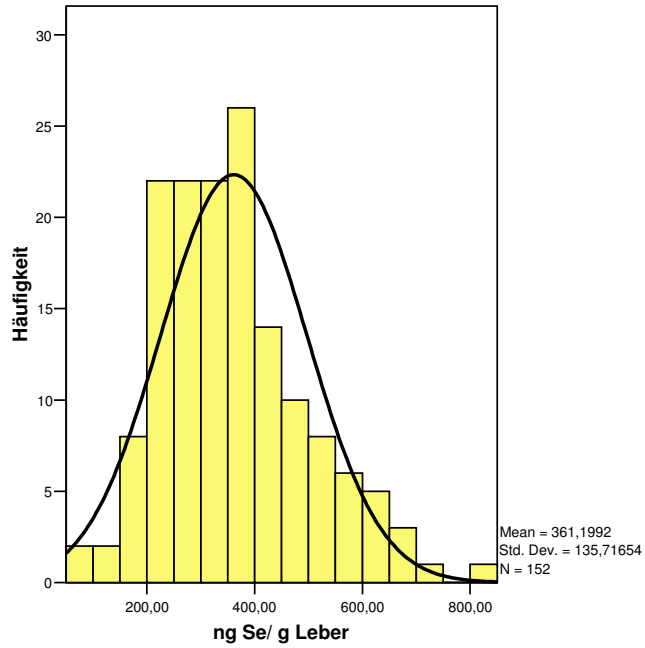


Abb. 15: Histogramm der Häufigkeitsverteilung der Selenkonzentration in der Leber



Bei genauerer Überprüfung der Normalverteilung mittels sog. Normal-Q-Q-Plots (wobei die erhaltenen Werte und die unter Annahme einer Normalverteilung zu erwartenden Werte jeweils gegeneinander aufgetragen werden) zeigte sich bezüglich der gemessenen Selenkonzentrationen ebenfalls eine annähernde Normalverteilung in Form der auf der Sollgeraden liegenden Schnittpunkte (vgl. Abb. 16-18).

Abb. 16: Normal-Q-Q-Plots der Selenkonzentration in der Prostata

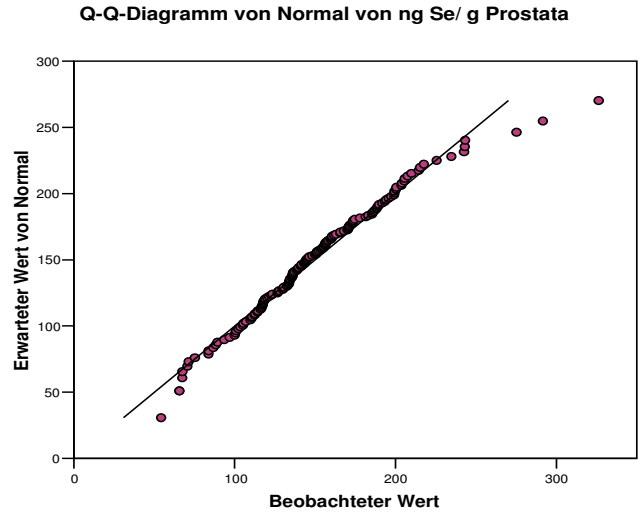


Abb. 17: Normal-Q-Q-Plots der Selenkonzentration in der Nierenrinde

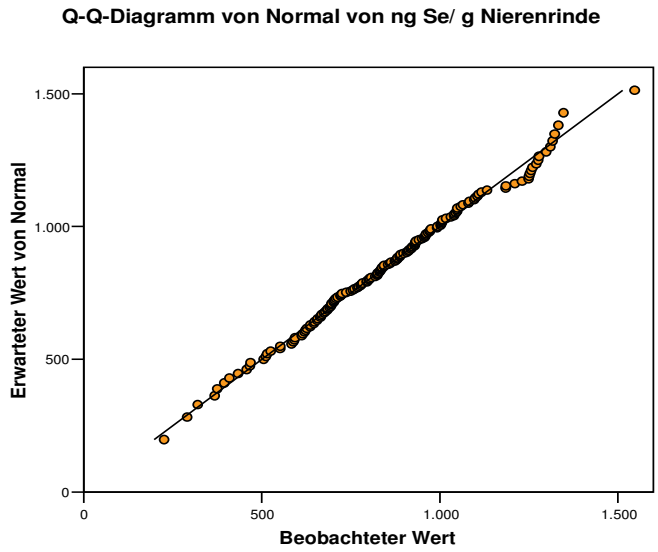
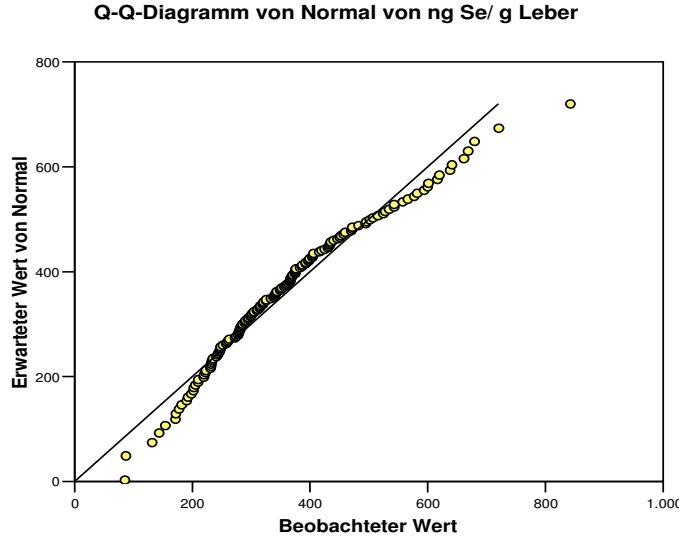


Abb. 18: Normal-Q-Q-Plots der Selenkonzentration in der Leber



Insgesamt zeigte sich mittels der angewandten Tests, daß die erhaltenen Cadmiumkonzentrationen der untersuchten Organe einer angenäherten Lognormalverteilung unterliegen, die Selenwerte dagegen in den untersuchten Organen annähernd normalverteilt vorliegen. Für die weitere Auswertung wurden demnach größtenteils verteilungsunabhängige statistische Methoden angewandt, wobei eine Auswertung nach Rängen, d.h. rangtransformiert erfolgte.

Insbesondere für Cadmium besitzen die Perzentilenwerte wie der Median daher eine wesentlich höhere Aussagekraft als Mittelwert und Standardabweichung. Die beiden letztgenannten werden nur zu Vergleichszwecken mit den Ergebnissen anderer Arbeiten angegeben.

6.2 Kollektiv

Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kollektiv umfaßt 152 männliche Personen. Davon konnten 71 Personen zum Zeitpunkt ihres Todes als Nikotinkonsumenten klassifiziert werden und 59 Personen als Nichtraucher. Bei 22 Personen waren keine Angaben bezüglich des Rauchverhaltens zu erhalten.

Zur Überprüfung des Kollektivs auf erforderliche Fallausschlüsse wurden die Meßergebnisse für Cadmium und Selen über sog. Boxplots auf das Auftreten von Extremwerten überprüft (vgl. Abb. 19-21).

Mittels Boxplots ist es möglich, Aussagen über die Lage und Streuung einer Verteilung unter Berücksichtigung der 25%- und 75%-Perzentile, welche die obere und untere Begrenzung der Box darstellen, sowie des Medians, welcher der die Box durchziehenden Linie entspricht zu treffen. Weiter sind X_{min} und X_{max} in Form der begrenzenden T-förmigen Linien (sog. "whiskers") nach oben und unten mit einem maximal 1,5-fachen Interquartilabstand dargestellt.

Fälle, die um mehr als 1,5 Interquartilabstände außerhalb liegen, sind mittels eines Kreises markiert. Die Fälle, die mehr als 3 Interquartilabstände außerhalb liegen, sind mittels eines Sternchenss gekennzeichnet.

Abb. 19: Boxplot zur Überprüfung des Cadmiumgehalts in der Prostata im Normalkollektiv auf Extremwerte

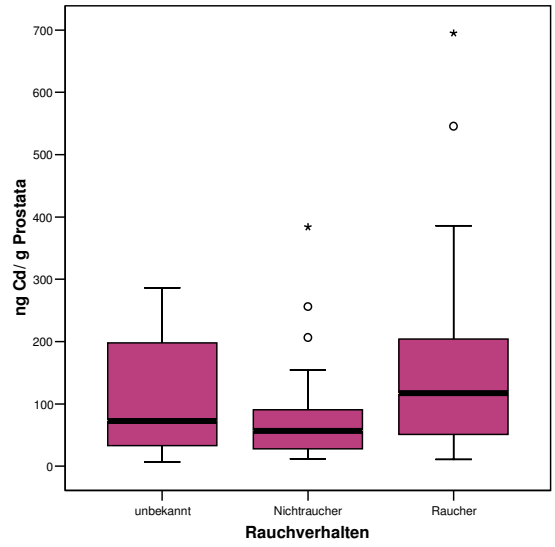


Abb. 20: Boxplot zur Überprüfung des Cadmiumgehalts in der Nierenrinde im Normalkollektiv auf Extremwerte

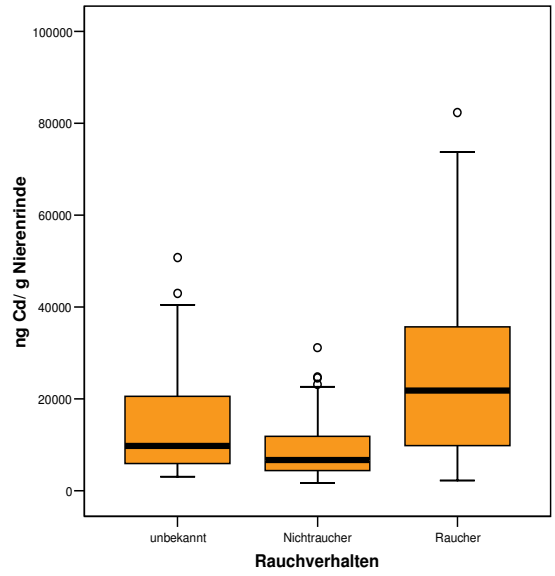
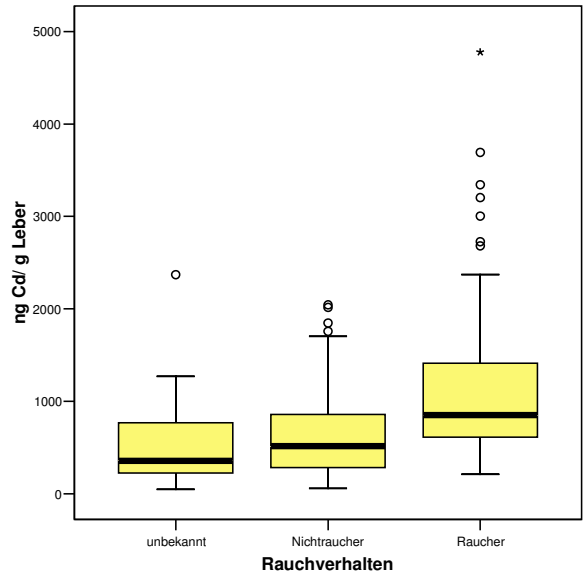


Abb. 21: Boxplot zur Überprüfung des Cadmiumgehalts in der Leber im Normalkollektiv auf Extremwerte



Bei der Untersuchung der Cadmiumwerte zeigte sich bei allen untersuchten Organen ein Auftreten von Werten, die teilweise mehr als 3 Boxlängen oberhalb lagen.
Dabei zeigte sich weiter, daß die jeweils erhöhten Cadmiumwerte der einzelnen Fälle nicht organspezifisch, sondern jeweils organübergreifend auftraten. Aus diesem Grund erfolgte eine Überprüfung mittels Boxplots unter Berücksichtigung der Cadmiumexposition respektive des Rauchverhaltens.
Da es sich bei Cadmium als toxisches Schwermetall um kein im Organismus physiologisch reguliertes Element handelt, ist hierbei eine Normalverteilung nicht zu erwarten. Wie unter Kapitel 6.1 dargestellt, erfolgte demnach eine Logarithmierung der erhaltenen Werte, wonach sich eine annähernde Normalverteilung zeigte (vgl. Abb. 22-24).

Abb. 22: Boxplots zur Überprüfung der Cadmiumgehalte in der Prostata im Normalkollektiv nach Logarithmierung

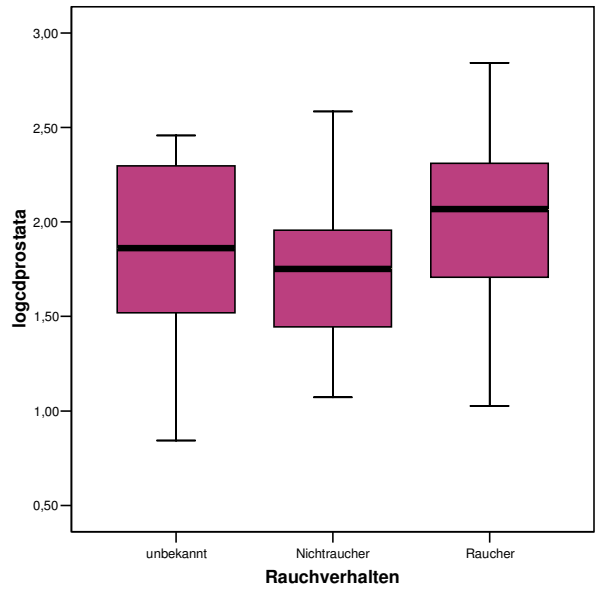


Abb. 23: Boxplots zur Überprüfung der Cadmiumgehalte in der Nierenrinde im Normalkollektiv nach Logarithmierung

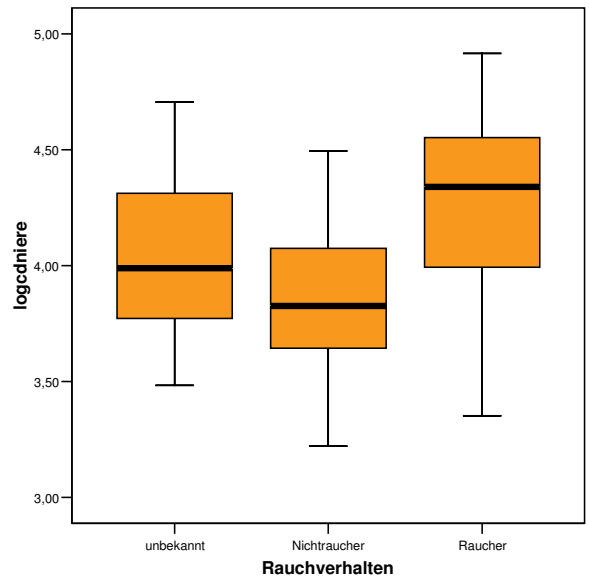
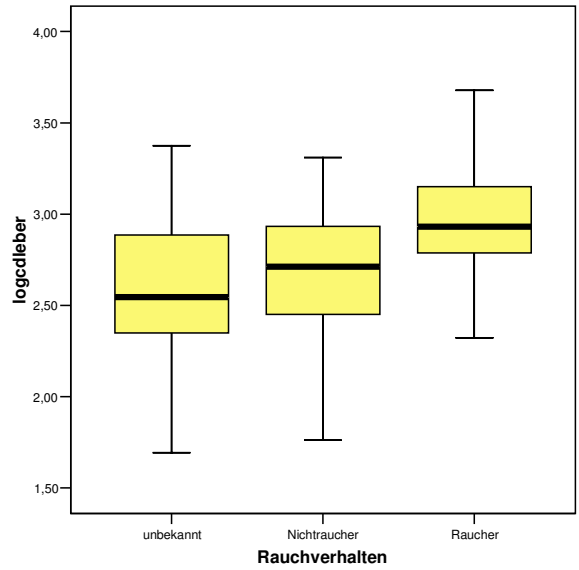


Abb. 24: Boxplots zur Überprüfung der Cadmiumgehalte in der Leber im Normalkollektiv nach Logarithmierung



Nach Darstellung der logarithmierten Werte mittels Boxplots traten keine Extremwerte mehr auf, so daß ein Ausschluß von Fällen nicht notwendig erschien.

Weiter erfolgt eine Darstellung der erhaltenen Selenkonzentrationen mittels Boxplots (vgl. Abb. 25-27).

Abb. 25: Boxplots zur Überprüfung der Selengehalte in der Prostata im Normalkollektiv auf Extremwerte

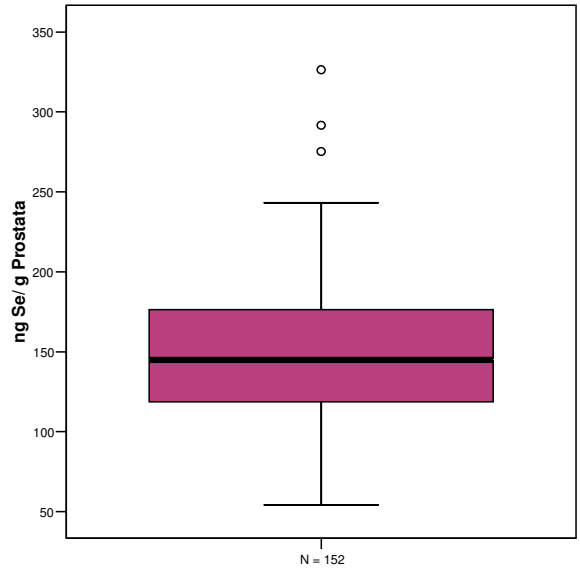


Abb. 26: Boxplots zur Überprüfung der Selengehalte in der Nierenrinde im Normalkollektiv auf Extremwerte

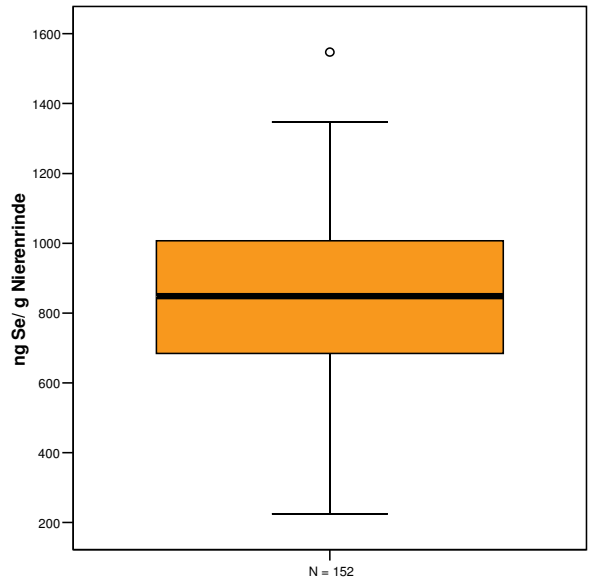
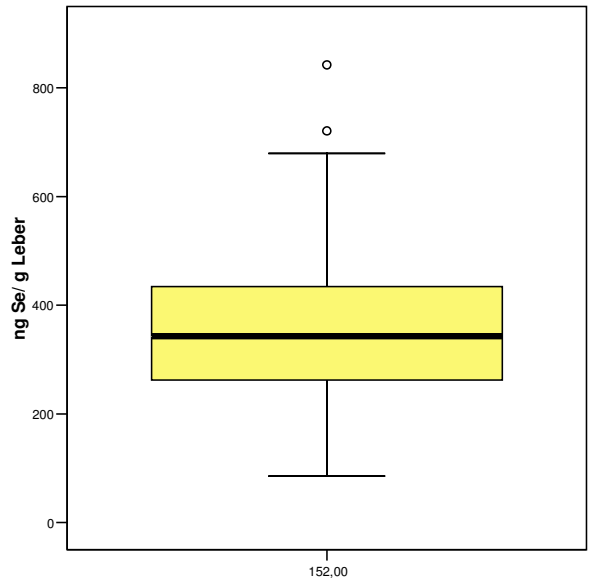


Abb. 27: Boxplots zur Überprüfung der Selengehalte in der Leber im Normalkollektiv auf Extremwerte



Bei den mit einem Kreis gekennzeichneten Selenwerten handelt es sich um sog. "Ausreißer-Werte", die mehr als 1,5 Boxlängen außerhalb des Boxplots liegen. Da bei den jeweiligen Fällen jedoch auch in den anderen untersuchten Organen Selenwerte im mittleren bis höheren Bereich gefunden wurden, erscheint ein Vorliegen fälschlich überhöhter Werte aufgrund von Meßfehlern o.ä. unwahrscheinlich. Diese Fälle wurden daher nicht ausgeschlossen.

6.3 Auswertung der Ergebnisse für Cadmium

6.3.1 Gesamtergebnisse

In Tabelle 3 erfolgt eine Gesamtübersicht über die erhaltenen Cadmiumwerte der untersuchten Organe unter Angabe der Mediane, der wichtigsten Perzentilenwerte, der Minimal- und Maximalwerte, der Standardabweichung und Spannbreite sowie der arithmetischen Mittelwerte mit Standardabweichung.

Tab. 3: Gesamtergebnisse für Cadmium in Prostata [P], Nierenrinde [NR] und Leber [L]

		Cd [P] (ng/g)	Cd [NR] (ng/g)	Cd [L] (ng/g)
Fallzahl N	**Gültig**	152	152	152
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		112	17909	885
Standardabweichung		106	16543	763
Median		81	10916	698
Minimum		7	1661	49
Maximum		695	82361	4777
Perzentile	**5 %**	18	3249	105
	25 %	33	6213	377
	50 %	81	10916	698
	75 %	150	23639	1065
	90 %	260	42405	1867
	95 %	328	54109	2481

Die Nierenrinde weist im Mittel mit einem Median von 10.916 ng/g die höchsten Cadmiumgehalte auf. Der Median in der Leber beträgt mit 698 ng/g lediglich 6,4 % des durchschnittlichen Cadmiumgehalts der Nierenrinde. Der durchschnittliche Cadmiumgehalt der Prostata beträgt bei einem Median von 81 ng/g im Vergleich mit der Nierenrinde lediglich 0,74 %.

In Tabelle 4 folgt ein Überblick über in der Literatur gefundene Angaben zu Cadmiumkonzentrationen in Prostata, Nierenrinde und Leber der letzten 20 Jahre in verschiedenen Ländern.

Tab. 4: Literaturangaben zur Cadmiumkonzentration in Prostata [P], Nierenrinde [NR] und Leber [L]

Literatur-angabe	**Land/ Region**	**Wert n. Angabe**	**Cd [P] (ng/g)**	**Cd [NR] (ng/g)**	**Cd [L] (ng/g)**
diese Arbeit	BRD/Bayern	Median	80,91 (152)	10920 (152)	700(152)
		Mittelwert	111,87 (152)	17910 (152)	890(152)
[Lalor 2004]	Jamaika	Median	-	43800 (39)	5300 (39)
[Torra 1995]	Spanien/Barcelona	Median	-	14600±5900 (50)	980±500(50)
[Drasch 1994]	BRD / Leipzig	Mittelwert	-	1763 0±25560 (50)	1610±163 0(50)
	BRD / Bayern	Mittelwert	-	15960±11970 (184)	1460±1350 (184)
[Bem 1993a]	Oberschlesien / Katovice	Median	-	43100 ± 23500 (75)	3500 ± 2500(75)
[Bem 1993b]	Polen/Bialystok	Median	-	30500±27700 (79)	2100±2200 (79)
[Lindegaard 1990]	Dämemark	Minimum	50,00 (5)	8000 (5)	-
		Maximum	500,00 (5)	39000 (5)	-
[Yoshinaga 1990]	Japan/Tokyo	Median	-	80400 (40)[1]	822 0(43)
[Subramanian 1985]	Kanada/Ottawa	Median	-	30100 (64)	1500(63)
	Kanada/Kingston		-	31000 (75)	1800 (72)

[1] Untersuchung der gesamten Niere

Die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Cadmiumwerte in der Niere liegen im Bereich der von Drasch 1994 ermittelten Werte in Bayern und Leipzig. Die in der Leber im Rahmen dieser Studie gefundenen Werte liegen deutlich niedriger als die von Drasch 1994 ermittelten Werte.

Im Vergleich zu den in dieser Arbeit gefundenen Cadmiumwerten in Niere und Leber liegen die Cadmiumwerte in den Ländern Jamaika, Polen und Oberschlesien sowie Kanada um den Faktor 3 bis 4, in Japan sogar bis um den Faktor 8 höher.

Die wenigen Angaben in der Literatur zur Cadmiumkonzentration der Prostata [Lindegaard 1990] liegen in der von uns gefundenen Größenordnung.

6.3.2 Abhängigkeit der Cadmiumkonzentrationen vom Lebensalter

Die Abbildungen 28-30 zeigen die lineare Auftragung der Cadmiumkonzentrationen gegen das Alter in den untersuchten Organen unter Darstellung der Projektionslinie.

Abb. 28: Streudiagramm der Cadmiumkonzentration in der Prostata in Abhängigkeit vom Alter

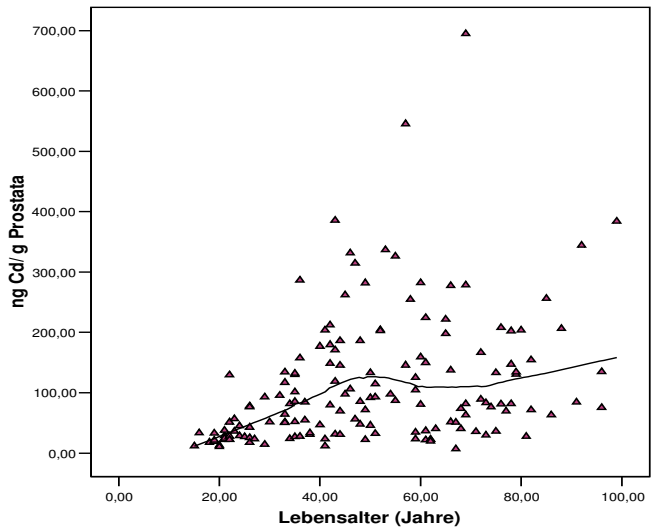


Abb. 29: Streudiagramm der Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde in Abhängigkeit vom Alter

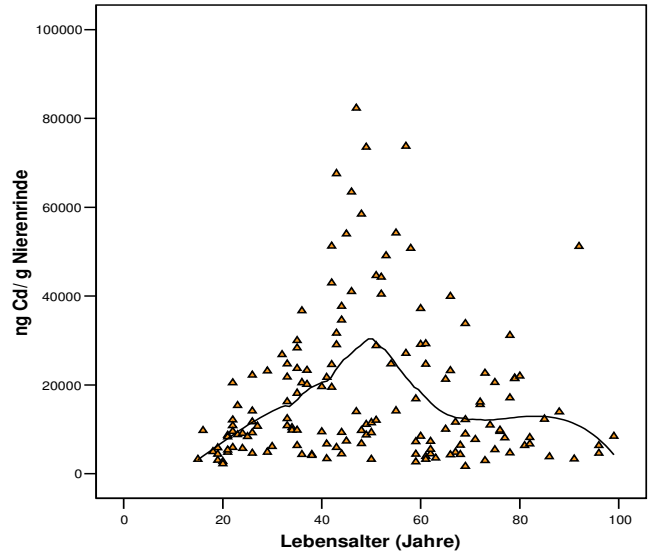
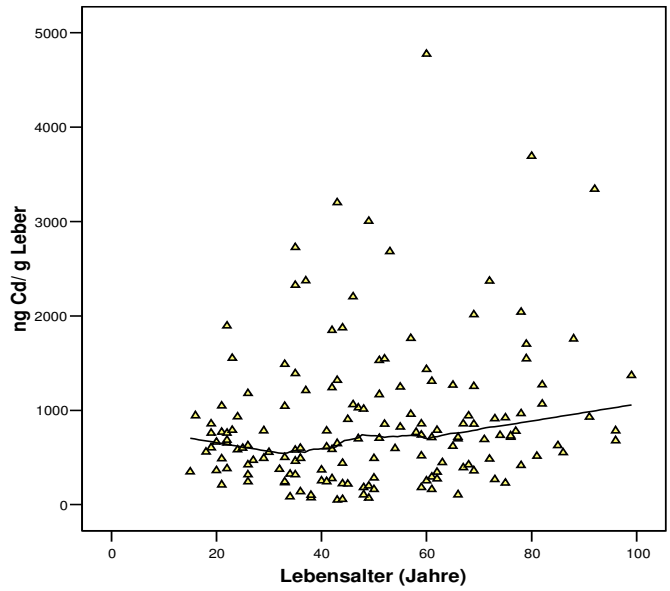


Abb. 30: Streudiagramm der Cadmiumkonzentration in der Leber in Abhängigkeit vom Alter



In Abbildung 31-33 ist die Aufteilung in Altersgruppen als Bosplots dargestellt.

Abb. 31: Einteilung der Cadmiumkonzentration in der Prostata nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer)

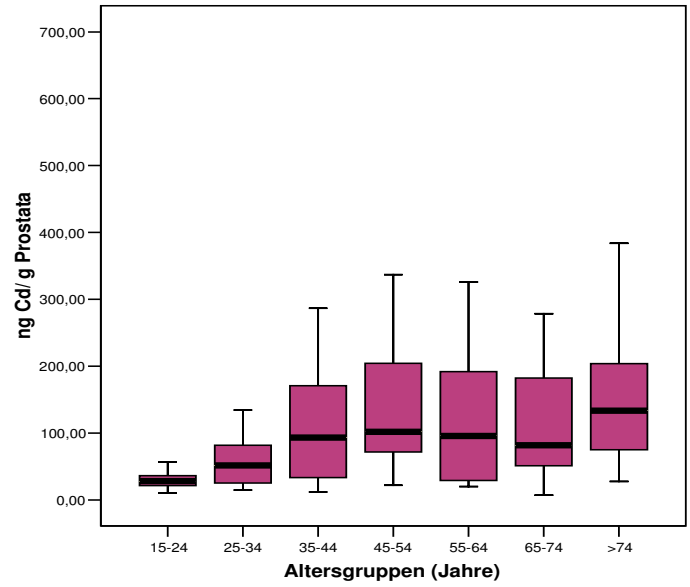


Abb. 32: Einteilung der Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde in 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer)

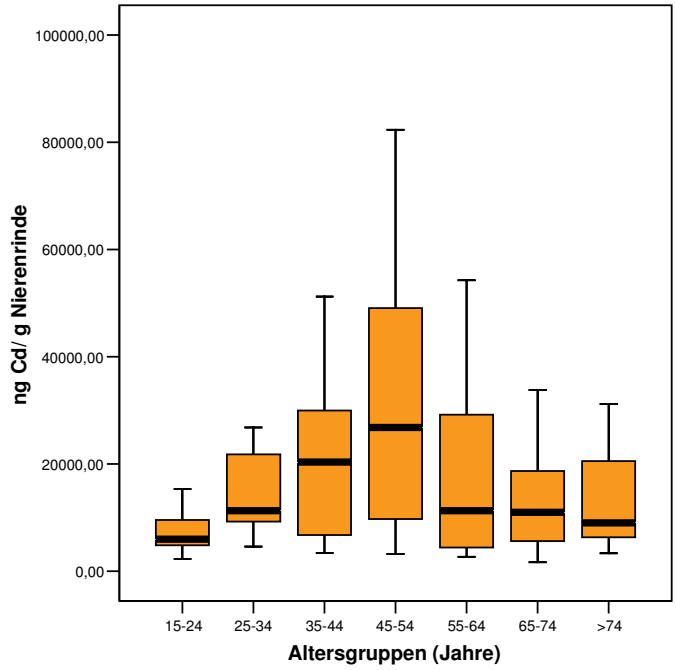
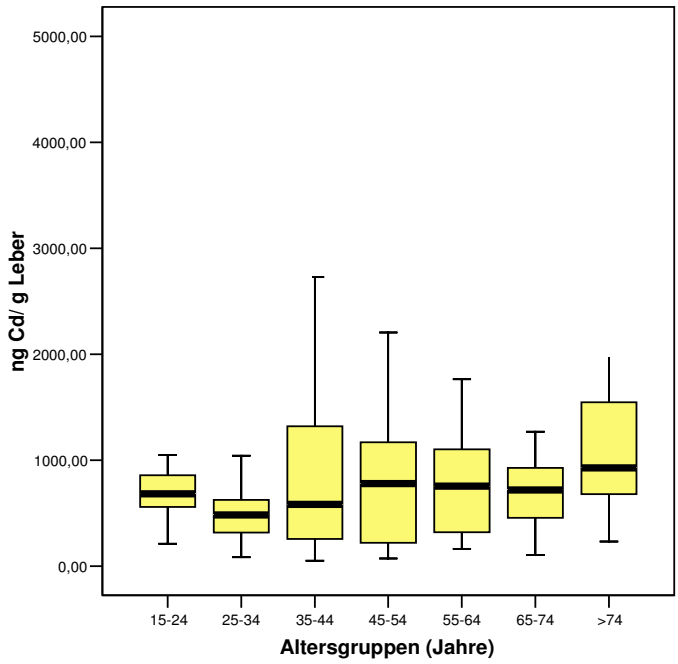


Abb. 33: Einteilung der Cadmiumkonzentration in der Leber in 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer)



Insgesamt zeigt sich ein mit steigendem Alter zunehmender Cadmiumgehalt der Prostata, während sich in der Nierenrinde zwischen dem 45. und 54 Lebensjahr ein Maximum des Cadmiumgehalts abzeichnet, welcher mit zunehmendem Alter wieder abnimmt. In der Leber scheint die Cadmiumkonzentration weitgehend altersunabhängig zu sein. Ein vergleichbarer Altersverlauf für Cadmium in der Nierenrinde und der Leber wurde bereits in der Literatur beschrieben [Drasch 1994]. Für die Cadmiumkonzentration in der Prostata liegen keine vergleichbaren Studien vor.

Weiter wurde die Altersabhängigkeit der Cadmiumkonzentration in den untersuchten Organen mittels Spearman`scher Rangkorrelation überprüft (vgl. Tabelle 5).

Tab. 5: Altersabhängigkeit der Cadmiumkonzentrationen der untersuchten Organe (N = 152)

	ng Cd/ g Prostata	**ng Cd/ g Nierenrinde**	**ng Cd/ g Leber**
Korrelationskoeffizient	**0,42(**)**	0,05	**0,19(*)**
Signifikanz (2-seitig)	0,00	0,53	0,02

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Hier zeigt sich eine deutlich positive Korrelation der Cadmiumbelastung von Prostata und eine schwach positive Korrelation der Cadmiumbelastung der Leber mit dem Lebensalter. Über alle Probanden gerechnet besteht in der Nierenrinde keine Korrelation der Cadmiumkonzentration mit dem Lebensalter. Dies ist durch die oben beschriebene Altersverteilung mit einem Maximum im Alter von ca. 50 Jahren und damit keinem stetigen Anstieg oder Abfall mit dem Alter erklärbar.

6.3.3 Korrelation der Cadmiumkonzentrationen der untersuchten Organe

Unter Anwendung der Spearman`schen Rangkorrelation wurde wie folgt geprüft, ob die Cadmiumkonzentrationen in den untersuchten Organen untereinander korreliert sind (vgl. Tabelle 6).

Tab. 6: Korrelation des Cadmiumgehalts der untersuchten Organe untereinander (N = 152)

		ng Cd/ g Prostata	**ng Cd/ g Nierenrinde**	**ng Cd/ g Leber**
ng Cd/ g Prostata	Korr.koeff.	1,00	**0,76(**)**	**0,51(**)**
	Sig. (2-seitig)	.	0,00	0,00
ng Cd/ g Nierenrinde	Korr.koeff.	**0,76(**)**	1,000	**0,534(**)**
	Sig. (2-seitig)	0,00	.	0,000
ng Cd/ g Leber	Korr.koeff.	**0,51(**)**	**0,53(**)**	1,00
	Sig. (2-seitig)	0,00	0,00	.

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Hierbei zeigt sich eine hochsignifikante positive Korrelation der Cadmiumbelastung aller untersuchten Organe untereinander.

6.3.4 Cadmiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

Zunächst erfolgt eine Darstellung der Cadmiumkonzentration in den untersuchten Organen im Hinblick auf das Rauchverhalten mittels sogenannter Boxplots (vgl. Abb. 34-36).

Abb. 34: Cadmiumkonzentration in der Prostata in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

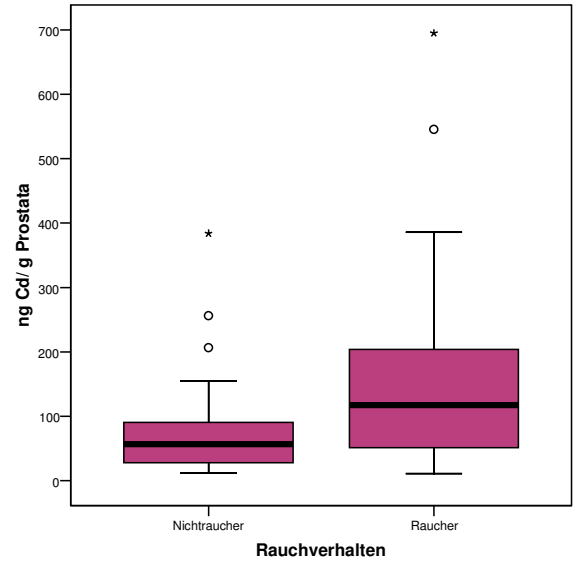


Abb.35: Cadmiumkonzentration in der Nierenrinde in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

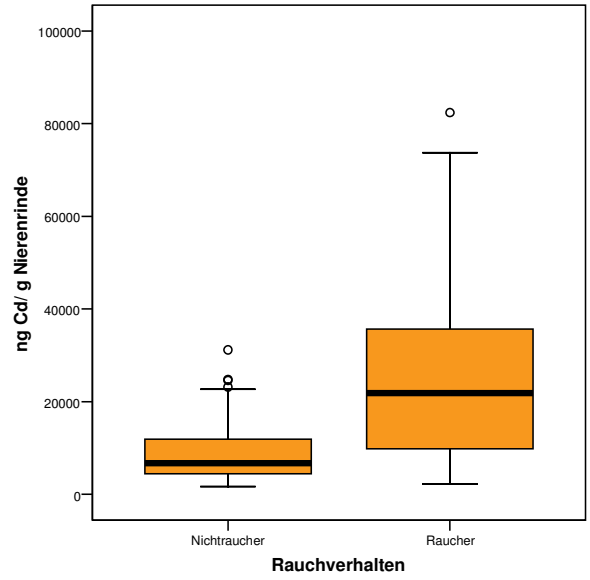
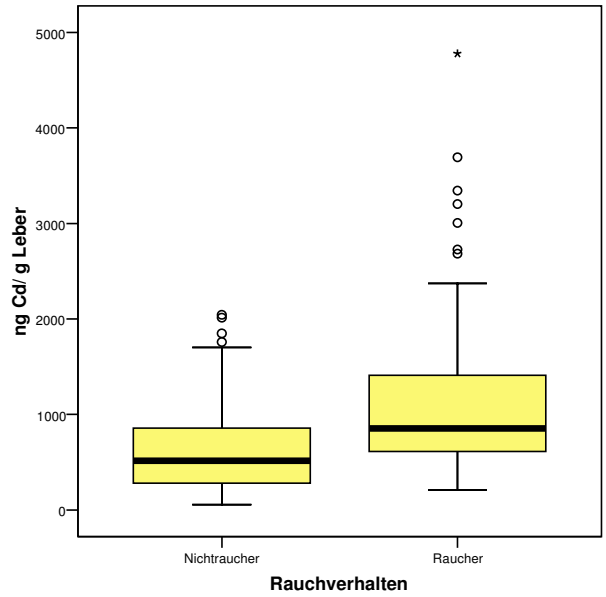


Abb. 36: Cadmiumkonzentration in der Leber in Abhängigkeit vom Rauchverhalten



In Tabelle 7 werden die Mediane der Cadmiumkonzentrationen in den untersuchten Organen von Rauchern und Nichtrauchern einander gegenübergestellt.

Tab. 7: Mediane und Mittelwerte der Cadmiumkonzentrationen in den untersuchten Organen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

	Prostata	**Nierenrinde**	**Leber**
Raucher:			
Mittelwert [ng/g]	145	26.014	1.176
Median [ng/g]	117	21.824	853
Fallzahl	71	71	71
Nichtraucher:			
Mittelwert [ng/g]	74	9.183	655
Median [ng/g]	56	6.708	516
Fallzahl	59	59	59

Hier zeigt sich, daß die Mediane bzw. Mittelwerte der erhaltenen Organkonzentrationen der Raucher deutlich höher liegen als die der Nichtraucher.

In Tabelle 8 erfolgt die Auswertung mittels U-Test nach Mann-Whitney. Dies ist ein Rangordnungstest, mit dessen Hilfe die Werte zweier unabhängiger Stichproben verglichen werden können. Die Cadmium-Organgehalte werden hiermit auf Unterschiede in Hinsicht auf das Rauchverhalten überprüft.

Tab. 8: Abhängigkeit der Cadmiumkonzentration in den untersuchten Organen vom Rauchverhalten; Analyse mittels U-Test nach Mann-Whitney: Ränge

	Rauchverhalten	**N**	**Mittlerer Rang**
ng Cd/ g Prostata	Nichtraucher	59	54,68
	Raucher	71	74,49
ng Cd/ g Nierenrinde	Nichtraucher	59	52,17
	Raucher	71	76,58
ng Cd/ g Leber	Nichtraucher	59	47,73
	Raucher	71	80,27

In allen drei untersuchten Organen liegt die Cadmiumkonzentration der Raucher hochsignifikant höher als die der Nichtraucher.

6.3.5 Cadmiumkonzentration der Prostata in Abhängigkeit erhobener histologischer Befunde

Von sämtlichen Prostataproben des Anteils des Gesamtkollektivs der über 45-jährigen wurden histologische Präparate angefertigt und mikroskopisch untersucht. Bei Vergleich mit der jeweils gemessenen Cadmiumkonzentration ergaben sich keine Unterschiede zwischen den histologisch klassifizierten 38 Fällen von Prostatahyperplasie (Median = 122,75 ng/g, Mittelwert = 138,14 ng/g) bzw. den 42 Fällen ohne pathologischen Befund oder dem Befund chronischer Prostatitis (Median = 97,78 ng/g, Mittelwert = 135,76 ng/g).
Allerdings fanden sich im histologisch untersuchten Anteil auch insgesamt zwei Fälle eines Prostatakarzinoms. Auffallend dabei war, daß der im untersuchten Gesamtkollektiv insgesamt höchste gemessene Cadmiumwert in der Prostata (695,10 ng/g) bei einem dieser Karzinomfälle (Gs 1061/01) gefunden wurde.

6.4 Auswertung der Ergebnisse für Selen

6.4.1 Gesamtergebnisse

In Tabelle 9 erfolgt eine Gesamtübersicht über die erhaltenen Selenwerte der untersuchten Organe unter Angabe der Mediane, der wichtigsten Perzentilenwerte, der Minimal- und Maximalwerte, der jeweiligen Standardabweichung und Spannbreite sowie der arithmetischen Mittelwerte aus den Meßergebnissen.

Tab. 9: Gesamtergebnisse für Selen

		ng Se/ g Prostata	ng Se/ g Nierenrinde	ng Se/ g Leber
Fallzahl N	**Gültig**	152	152	152
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		151	855	361
Standardabweichung		45	249	136
Median		145	849	343
Minimum		54	225	85
Maximum		326	1.547	842
Perzentile	**5 %**	74	425	176
	25 %	119	684	262
	50 %	145	849	343
	75 %	177	1008	434
	90 %	205	1244	564
	95 %	229	1286	626

Die durchschnittliche Selenkonzentration in der Nierenrinde liegt mit einem Median von 849 ng/g am höchsten. Der durchschnittliche Selengehalt der Leber mit einem Median von 343 ng/g hat etwa im Vergleich dazu 40,4 % des durchschnittlichen Selengehalts der Nierenrinde. Der durchschnittliche Selengehalt der Prostata nimmt bei einem Median von 145 ng/g im Vergleich mit der Nierenrinde 17,1 % ein.

In Tabelle 10 folgt ein Überblick über in der Literatur gefundene Angaben zu Selenkonzentrationen in Prostata, Nierenrinde und Leber der letzten 20 Jahre. Die Fallzahlen der einzelnen Untersuchungen sind jeweils in Klammern gesetzt angegeben.

Tab. 10: Literaturangaben zur Selenkonzentration in Prostata [P], Nierenrinde [NR] und Leber [L] im Vergleich

Literatur-angabe	**Land/ Region**	**Wert nach Angabe**	**P (ng/g)**	**NR (ng/g)**	**L (ng/g)**
diese Arbeit	BRD/Bayern	Median Mittelwert	145 (152) 151 (152)	849 (152) 855 (152)	343 (152) 361 (152)
[Zachara 2005]	Polen/Lodz	Median	157 ± 26,0 (25)	-	-
[Arnold 2003]	USA/Kansas	Median Median (Supp.)	213±12 (6) 421(1)	- -	- -
[Gianduzzo 2003]	Australien/ Queensland	Median (Supp.) Median (Kontroll-gruppe)	241 (51/x) 196 (51/x)	- -	- -
[Drasch 2000]	BRD/Bayern	Median Mittelwert	- -	640 (131) 630 (131)	340 (133) 340 (133)
[Tiran 1995]	Österreich/Graz	Median n. Alter	-	430–510 (34)	150–180 (34)
[Yoshinaga 1990]	Japan/Tokyo	Mittelwert	-	1140 (40)	730 (43)
[Muramatsu 1988]	Schweden	Median	-	770 (30)	330 (30)
[Oster 1988]	BRD/Mainz	Mittelwert	150(15)	770 (15)	290 (18)

Bei Vergleich der in den aufgeführten Studien gefundenen Selengehalte in den untersuchten Organen zeigt sich übereinstimmend der höchste Selengehalt in der Nierenrinde. Die im Rahmen dieser Studie gefundenen Selenwerte in Nierenrinde und Leber stimmen mit den im Jahr 2000 von DRASCH in Bayern sowie 1988 von OSTER in Rheinland-Pfalz durchgeführten Studien überein. Im Vergleich dazu zeigen sich deutlich höhere Selengehalte in der von YOSHINAGA 1990 in Japan durchgeführten Studie.

Weiter decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bezüglich der Selengehalte der Prostata mit den von Oster gefundenen Selengehalten. Die von ARNOLD und GIANDUZZO 2003 im Rahmen der in den USA bzw. Australien durchgeführten Studien gefundenen Selengehalte in der Prostata lagen etwas höher bzw. zeigten deutlich höhere Selengehalte in der Prostata nach Supplementation, was die Tatsache, daß Deutschland zu den Ländern mit niedriger Selenversorgung zählt, untermauert.

Beispielsweise zeigten OSTER & PRELLWITZ 1989 anhand einer Untersuchung des westdeutschen Raums, daß die durchschnittliche Selenzufuhr von Erwachsenen mit 38 µg (Frauen) bzw. 47 µg (Mann) nur wenig höher als in Neuseeland, Finnland und Italien, etwa gleichhoch wie in Belgien und Frankreich, und deutlich niedriger als in Großbritannien (60 µg/Tag), den USA (Kalifornien: ♀:99 µg bzw. ♂:107 µg /Tag, Maryland ca. 80 µg/Tag), Kanada (98-224 µg/Tag) bzw. Japan (208 µg/Tag) liegt.

6.4.2 Abhängigkeit der Selenkonzentrationen vom Lebensalter

Die Altersabhängigkeit der Selenkonzentration in den untersuchten Organen wurde wie in Tabelle 11 ersichtlich mittels Spearman`scher Rangkorrelation überprüft.

Tabelle 11: Altersabhängigkeit der Selenkonzentrationen der untersuchten Organe (N = 152)

Spearman-Rho / Lebensalter(Jahre)	**ng Cd/ g Prostata**	**ng Cd/ g Nierenrinde**	**ng Cd/ g Leber**
Korrelationskoeffizient	-0,05	**-0,38(**)**	-0,13
Signifikanz (2-seitig)	0,52	0,00	0,11

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

In Abbildung 37 – 39 erfolgt die Aufteilung in Altersgruppen.

Abb. 37: Einteilung der Selenkonzentration in der Prostata nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer):

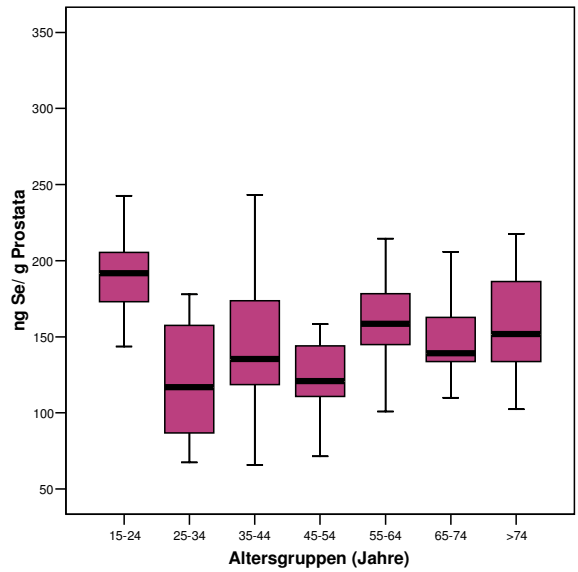


Abb. 38: Einteilung der Selenkonzentration in der Nierenrinde nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer)

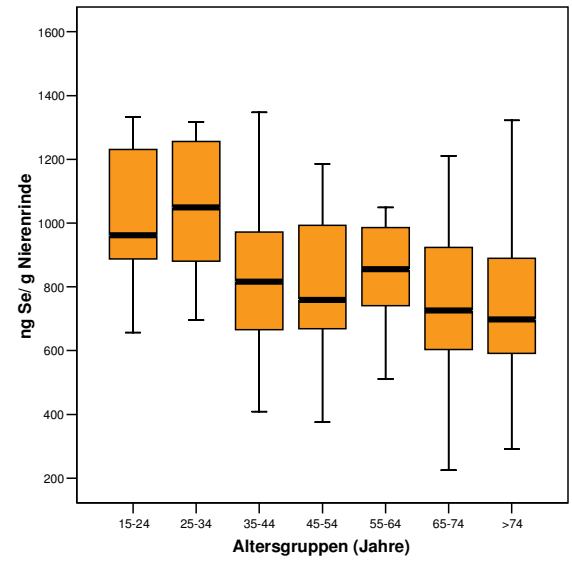
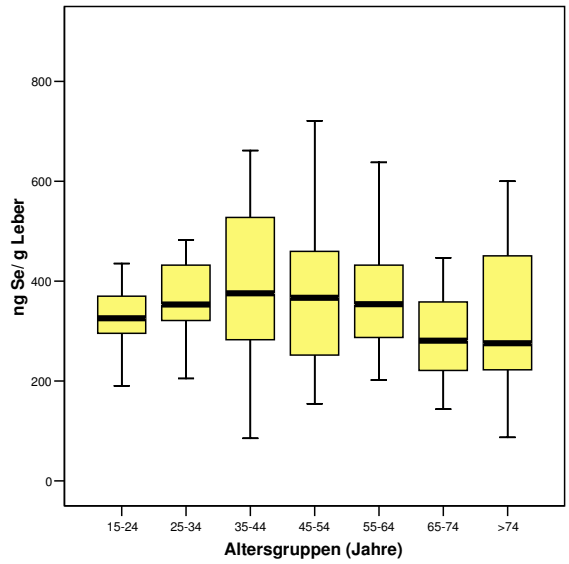


Abb. 39: Einteilung der Selenkonzentration in der Leber nach 7 Altersgruppen (ohne Abbildung der Extremwerte/Ausreißer)



Es zeigt sich, daß die Selenkonzentrationen in der Nierenrinde hochsignifikant negativ mit dem Lebensalter korreliert sind. Die Selenkonzentration in der jüngsten Altersgruppe liegen dabei am höchsten und fallen mit zunehmendem Lebensalter ab. Bei Prostata und Leber ist keine nennenswerte Beziehung zwischen Alter und Selenkonzentration feststellbar.

6.4.3 Korrelationen der Selenkonzentrationen der untersuchten Organe

Unter Anwendung der Spearman`schen Rangkorrelation wurde geprüft, ob die Selenkonzentrationen in den untersuchten Organen untereinander korreliert sind.

Tab. 12: Korrelation des Selengehalts der untersuchten Organe untereinander (N = 152)

		ng Se/ g Prostata	ng Se/ g Nierenrinde	ng Se/ g Leber
ng Se/ g Prostata	Korr.koeff.	1,00	**0,31(**)**	0,10
	Sig. (2-seitig)	.	0,00	0,21
ng Se/ g Nierenrinde	Korr.koeff.	**0,31(**)**	1,00	**0,19(*)**
	Sig. (2-seitig)	0,00	.	0,02
ng Se/ g Leber	Korr.koeff.	0,10	**0,19(*)**	1,00
	Sig. (2-seitig)	0,21	0,02	.

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Hier zeigt sich, daß die Selenkonzentrationen in Prostata und Nierenrinde hochsignifikant positiv miteinander korreliert sind.
Weiter wird eine schwache positive Korrelation der Selenkonzentrationen von Leber und Nierenrinde ersichtlich.
Die Selenkonzentrationen in Prostata und Leber sind nicht miteinander korrelliert.

6.4.4 Selenkonzentrationen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

In Abbildung 40 – 42 erfolgt die Darstellung der Selenkonzentration in den untersuchten Organen im Hinblick auf das Rauchverhalten mittels sogenannter Boxplots.

Abb. 40: Selenkonzentration der Prostata in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

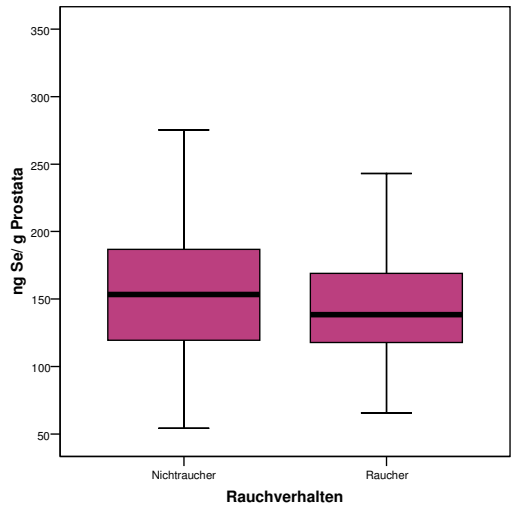


Abb. 41: Selenkonzentration der Nierenrinde in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

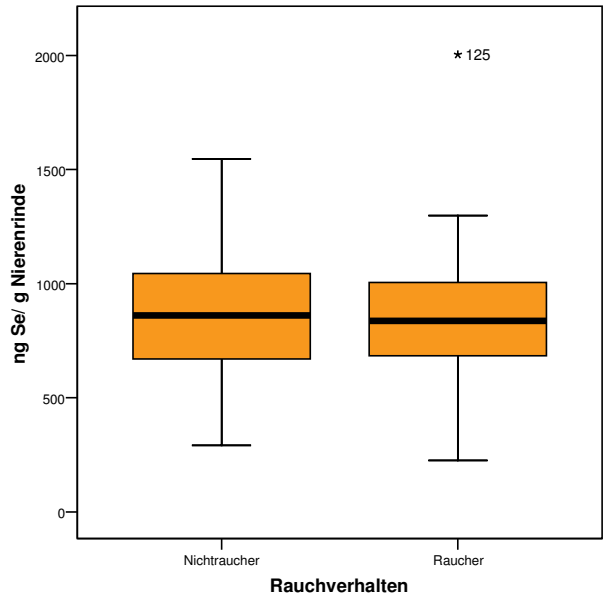
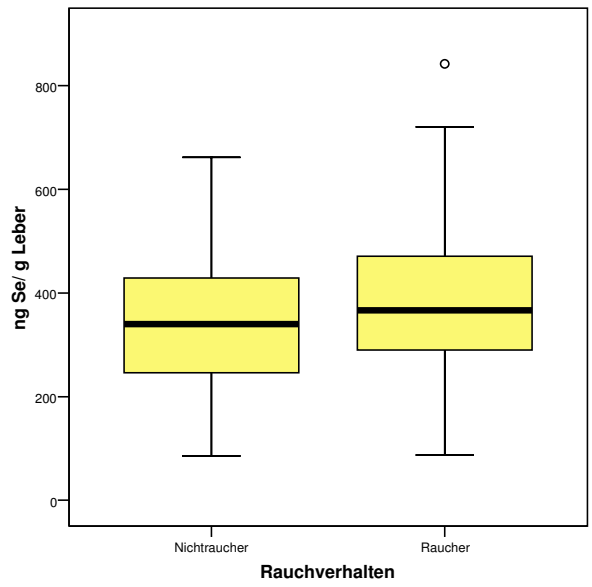


Abb. 42: Selenkonzentration der Leber in Abhängigkeit vom Rauchverhalten



In Tabelle 13 werden die Mediane der Selenkonzentrationen in den untersuchten Organen von Rauchern und Nichtrauchern einander gegenübergestellt.

Tab. 13: Mediane und Mittelwerte der Selenkonzentrationen in den untersuchten Organen in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

	Prostata	**Nierenrinde**	**Leber**
Raucher:			
Median [ng/g]	138,49	836,80	366,46
Mittelwert [ng/g]	144,69	849,51	384,68
Fallzahl	71	71	71
Nichtraucher:			
Median [ng/g]	153,33	860,71	339,91
Mittelwert [ng/g]	152,86	868,84	354,58
Fallzahl	59	59	59

In Tabelle 14 erfolgt die Auswertung mittels U-Test nach Mann-Whitney. Dies ist ein Rangordnungstest, mit dessen Hilfe die Werte zweier unabhängiger Stichproben verglichen werden können. Die Selen-Organgehalte werden somit auf Unterschiede in Hinsicht auf das Rauchverhalten überprüft.

Tab. 14: Abhängigkeit der Selenkonzentration in den untersuchten Organen vom Rauchverhalten; Analyse mittels U-Test nach Mann-Whitney: Ränge

	Rauchverhalten	**N**	**Mittlerer Rang**
ng Se/ g Prostata	Nichtraucher	59	65,81
	Raucher	71	65,25
ng Se/ g Nierenrinde	Nichtraucher	59	66,51
	Raucher	71	64,66
ng Se/ g Leber	Nichtraucher	59	59,59
	Raucher	71	70,41

Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Selenkonzentration in den drei untersuchten Organen von Rauchern und Nichtrauchern.

6.4.5 Selenkonzentration der Prostata im Hinblick auf die erhobenen histologischen Befunde

Von sämtlichen Prostataproben des Anteils des Gesamtkollektivs der über 40-jährigen wurden histologische Präparate angefertigt und mikroskopisch untersucht. Bei Vergleich mit der jeweils gemessenen Selenkonzentration ergaben sich keine Unterschiede zwischen den histologisch klassifizierten 38 Fällen von Prostatahyperplasie (Median = 152,83 ng/g, Mittelwert = 151,18 ng/g) bzw. den 42 Fällen ohne pathologischen Befund oder dem Befund chronischer Prostatitis (Median = 141,58 ng/g, Mittelwert = 146,66 ng/g).

Im histologisch untersuchten Anteil fanden sich insgesamt zwei Fälle eines Prostatakarzinoms. Bei einem dieser Fälle (Gs 1420/01) lag der gemessene Selenwert (243,15 ng/g) im Vergleich mit dem Restkollektiv im deutlich hohen Bereich. Die Frage, ob in diesem Fall gegebenenfalls eine Selensupplementation durchgeführt worden ist, konnte nicht geklärt werden.

6.5 Zusammenhang zwischen Cadmium- und Selenkonzentrationen der untersuchten Organe

6.5.1 Korrelationen der Cadmium- und Selenkonzentrationen in allen untersuchten Organen im Vergleich zueinander

Es folgt eine Überprüfung mittels Spearman`scher Rangkorrelation auf das Vorliegen eines Zusammenhangs zwischen den gemessenen Cadmium- und Selenkonzentrationen der untersuchten Organe.

Tab. 15: Korrelationen der Cadmium- und Selenkonzentration in Prostata, Nierenrinde und Leber (N = 152)

	Cd (P) [ng/ g]	**Se (P) [ng/ g]**	**Cd (NR) [ng/ g]**	**Se(NR) [ng/ g]**	**Cd (L) [ng/ g]**	**Se (L) [ng/ g]**
Cd (P) [ng/g] Korr.koeff. Sig. (2-seitig)	1,000 .	-0,13 0,11	**0,76(**) 0,00**	**-0,34(**)** 0,00	**0,51(**) 0,00**	0,03 0,75
Se (P) [ng/g] Korr.koeff. Sig. (2-seitig)	-0,13 0,11	1,000 .	-0,14 0,08	**0,31(**) 0,00**	-0,02 0,80	0,10 0,21
Cd (NR) [ng/g] Korr.koeff. Sig. (2-seitig)	**0,76(**) 0,00**	-0,14 0,08	1,000 .	-0,05 0,51	**0,53(**) 0,00**	0,141 0,08
Se (NR) [ng/g] Korr.koeff. Sig. (2-seitig)	**-0,34(**)** 0,00	**0,31(**) 0,00**	-0,05 0,51	1,000 .	-0,03 0,74	0,19(*) 0,02
Cd (L) [ng/g] Korr.koeff. Sig. (2-seitig)	**0,51(**) 0,00**	-0,02 0,80	**0,53(**) 0,00**	-0,03 0,74	1,000 .	**0,29(**)** 0,00
Se (L) [ng/g] Korr.koeff. Sig. (2-seitig)	0,03 0,75	0,10 0,21	0,141 0,08	0,19(*) 0,02	**0,29(**) 0,00**	1,000 .

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Cadmiumkonzentration von Prostata, Leber und Nierenrinde sind untereinander hochsignifikant positiv korreliert (vgl. 6.3.3). Dies läßt Rückschlüsse darauf zu, daß bei erhöhter äußerer Cadmiumbelastung die Cadmiumkonzentration in den untersuchten Organen gleichmäßig ansteigt.

Die Selenkonzentration der Prostata ist hochsignifikant positiv mit der Selenkonzentration der Nierenrinde und nicht mit der Selenkonzentration der Leber korreliert. Die Selenkonzentration der Nierenrinde zeigt eine schwache positive Korrelation mit der Selenkonzentration der Leber (vgl. 6.4.3).

Im Gegensatz zum Cadmium ergibt sich hier der Hinweis, daß die Selenkonzentration der einzelnen Organe nicht einer zufälligen Aufteilung unterliegt, sondern zumindest eher gesteuert auf die einzelnen Organe aufgeteilt wird. Auch die insgesamt gegenüber Cadmium schwächere Korrelation der Selenkonzentration zwischen den untersuchten Organen kann als entsprechender Hinweis gesehen werden.

In der Prostata liegt ein Trend zu einer negativen Korrelation der Cadmiumkonzentration der Prostata mit der Selenkonzentration der Prostata vor.

Weiter zeigt sich eine hochsignifikant negative Korrelation zwischen der Cadmiumkonzentration der Prostata und der Selenkonzentration der Nierenrinde.
In der Nierenrinde besteht keine Korrelation zwischen Cadmium und Selen.
In der Leber dagegen besteht eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen Selen- und Cadmiumkonzentration. Dies könnte besipielsweise damit erklärt werden, daß Cadmium in der Leber an Selen gebunden vorliegt.
Für die beiden anderen untersuchten Organe ergibt sich hierauf kein Hinweis.

6.5.2 Zusammenhang zwischen molarem Verhältnis von Cadmium zu Selen in der Prostata in Abhängigkeit von Rauchverhalten und Alter

Im Anschluß folgt eine Darstellung des molaren Cd/Se-Verhältnisses in Abhängigkeit von Alter und Rauchverhalten mittels Streudiagramm.

Abb. 43: Zusammenhang zwischen molarem Verhältnis von Cadmium und Selen in der Prostata bei Nichtrauchern in Abhängigkeit vom Alter

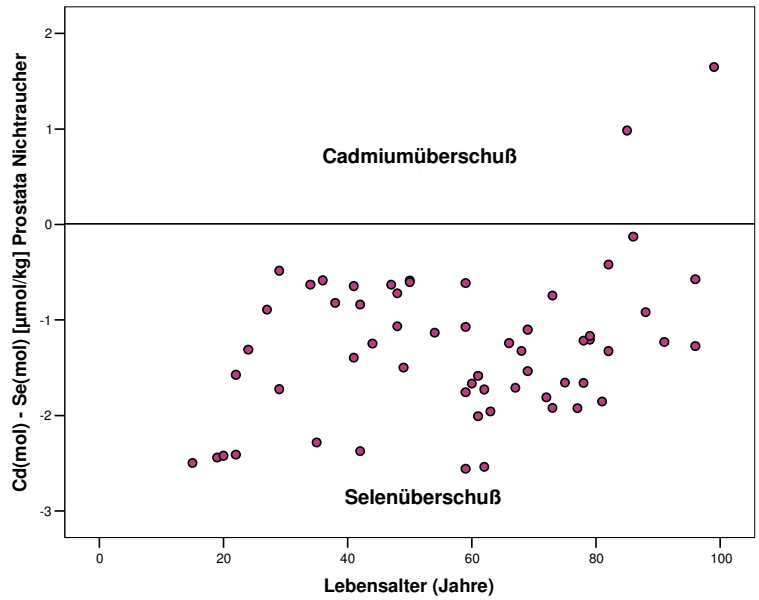
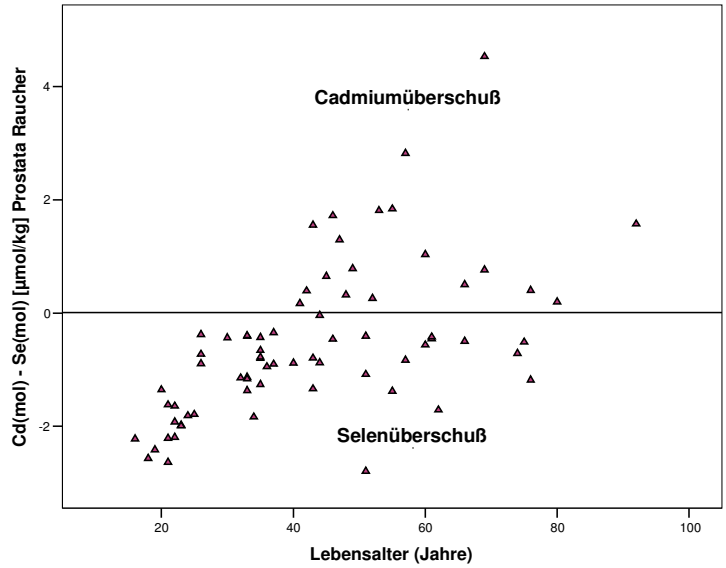


Abb. 44: Zusammenhang zwischen molarem Se/Cd-Verhältnis in der Prostata bei Rauchern in Abhängigkeit vom Alter



Weiter folgt eine tabellarische Aufstellung der Medianwerte des jeweiligen Selen- und Cadmiumüberschusses der untersuchten Fälle unter Angabe des jeweiligen maximalen molaren Selen- bzw. Cadmiumüberschusses.

Tab. 16: Medianwerte des Selenüberschusses bzw. maximaler Überschuß von Selen bzw. Cadmium in [µmol/kg] in der Prostata

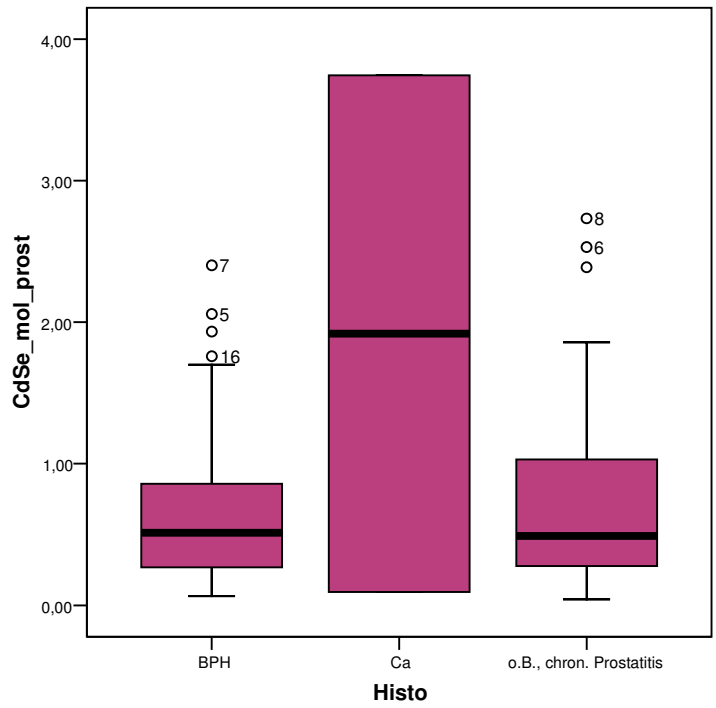
	Gesamtkollektiv	**Nichtraucher**	**Raucher**
Median Selen-überschuß [µmol/kg]	1,09	1,27	0,73
Median Cadmium-überschuß [µmol/kg]	-1,09	-1,27	-0,73
Maximaler molarer Se-Überschuß [µmol/kg]	3,50	2,56	2,79
Maximaler molarer Cd-Überschuß [µmol/kg]	4,53	1,65	4,53
Fallzahl	152	59	71

Hier fällt auf, daß sich bei allen Nichtraucher-Fällen in der Prostata (mit Ausnahme zweier Fälle mit einem Lebensalter über 80 Jahren) insgesamt ein molarer Selenüberschuß abzeichnet, während bei Rauchern ab einem Lebensalter von 40 Jahren etwa die Hälfte einen molaren Cadmiumüberschuß aufweisen.

6.5.3 Einfluß der Selen- bzw. Cadmium-Konzentration in der Prostata auf histopathologische Veränderungen

Im Anschluß erfolgt die Darstellung der erhobenen histologischen bzw. pathologischen Befunde unter Berücksichtigung des Verhältnisses der jeweils ermittelten molaren Cadmium- bzw. Selenkonzentration mittels Boxplots.

Abb. 45: Histologische Befunde unter Berücksichtigung des molaren Cd/Se-Verhältnisses



Aufgrund der Fallzahlen war eine statistische Auswertung lediglich für die Fälle ohne pathologischen Befund bzw. chronischer Prostatitis und den Fällen mit Prostatahyperplasie möglich.

Tab. 17: Vergleich des molaren Cd/SeVerhältnisses der Fälle ohne pathologischen Befund bzw. chronischer Prostatitis mit den Fällen von Prostatahyperplasie; Analyse mittels U-Test nach Mann-Whitney: Ränge

Histologischer Befund	**N**	**Mittlerer Rang**	**Rangsumme**
BPH	38	41,53	1578,00
o.B. bzw. chron.Prostatitis	43	40,53	1743,00

Hierbei zeigten sich unter Berücksichtigung der statistischen Auswertung nach Mann-Whitney bei den gefundenen Konzentrationen von Cadmium und Selen zwischen den Fällen ohne pathologischen Befund bzw. chronischer Prostatitis und den Fällen mit Prostatahyperplasie keine relevanten Unterschiede.

Orientierend wurden auch zwei Fälle mit dem Befund eines Prostatakarzinoms im Hinblick auf deren Selen- und Cadmiumkonzentration ausgewertet.
Hierbei fällt auf, daß in einem der Fälle (GS 1420/01) die Selen-Konzentration im Vergleich zum Gesamtkollektiv in einem sehr hohen Bereich (243,15 ng/g, >95% Perzentile) liegt, die Cadmium-Konzentration dagegen eher im niedrigen Bereich (32,33 ng/g, 25%-Perzentile) liegt. Angaben bezüglich einer zu Lebzeiten erfolgten Selensupplementation in diesem Fall waren nicht zu eruieren.
Im anderen Fall (1061/01) fand sich die höchste Cadmium-Konzentration aller 152 untersuchten Fälle (695,10 ng/g), die Selen-Konzentration lag hier im mittleren Bereich(130,44 ng/g).

Diese Ergebnisse sollten zum Anlaß für weitere Untersuchungen genommen werden.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen der im Institut für Rechtsmedizin der Universität München von April bis Oktober 2001 durchgeführten Obduktionen wurden von 152 männlichen Verstorbenen im Alter von 15 bis 99 Jahren Proben von Nierenrinde und Leber sowie die Prostata als Ganzes entnommen und asserviert. Hinweise auf eine berufliche Cadmiumexposition der Verstorbenen lagen bei keinem der untersuchten Fälle vor. Zusätzlich wurde – falls vorhanden – Urin zur Untersuchung des Nikotinkonsums asserviert.

Die Cadmium- und Selenkonzentrationen der einzelnen Organe wurden nach Aufschluß in der Mikrowelle mittels Atomabsorptionsspektrometrie bestimmt. Die Untersuchung des Urins auf das Nikotinabbauprodukt Cotinin erfolgte mittels Immunoassay. Weiter wurden sämtliche Prostataproben aller zum Todeszeitpunkt über 45-jährigen Männer histologisch aufgearbeitet und unter dem Mikroskop untersucht.

Für die Auswertung der Meßergebnisse wurden größtenteils verteilungsunabhängige statistische Methoden angewandt, wobei eine Auswertung nach Rängen, d.h. rangtransformiert erfolgte. Ein Ausschluß von Fällen war nicht notwendig.

Die Messung der Organkonzentrationen von Cadmium ergaben folgende Medianwerte: Prostata 81 ng/g, Nierenrinde 10.916 ng/g und Leber 698 ng/g.

Im Vergleich mit Literaturquellen zur Cadmiumkonzentration dieses Landes lagen die hier gefundenen Medianwerte der Nierenrinde im Bereich früherer in Deutschland ermittelter Werte, die im Rahmen dieser Arbeit in der Leber gefundenen Werte liegen deutlich darunter. Für die Prostata existieren keine vergleichbaren Werte.

Verglichen mit den ermittelten Cadmiumkonzentrationen anderer Ländern lagen die hier gefundenen Cadmiumkonzentrationen deutlich niedriger.

Die Cadmiumkonzentrationen von Prostata, Nierenrinde und Leber waren hochsignifikant positiv miteinander korreliert.

Weiter zeigte sich eine deutlich positive Korrelation der Cadmiumbelastung der Prostata und eine schwach positive Korrelation der Cadmiumbelastung der Leber mit dem Lebensalter. In der Nierenrinde ergab sich keine Korrelation der Cadmiumkonzentration mit dem Lebensalter.

Die Mediane sowie mittleren Ränge (U-Test nach Mann-Whitney) der Cadmiumkonzentrationen von Prostata, Nierenrinde und Leber der Raucher lagen deutlich höher als die der Nichtraucher.
Bei Vergleich der Cadmiumkonzentration der histologisch untersuchten Prostataproben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Fällen von Prostatahyperplasie und den Fällen ohne pathologischen Befund bzw. dem Befund chronischer Prostatitis. Bei den zwei Fällen eines Prostatakarzinoms zeigte sich in einem der Fälle der im untersuchten Gesamtkollektiv insgesamt höchste, gemessene Cadmiumwert in der Prostata.

Die Messung der Organkonzentrationen von Selen ergaben folgende Medianwerte: Prostata 145 ng/g, Nierenrinde 849 ng/g und Leber 343 ng/g.
Im Vergleich mit Literaturquellen zur Selenkonzentration dieses Landes lagen die hier gefundenen Medianwerte der unersuchten Organe in etwa im Bereich früherer in Deutschland ermittelter Werte. Verglichen mit den ermittelten Selenkonzentrationen anderer Ländern lagen die hier gefundenen Selenkonzentrationen deutlich niedriger.
Die Selenkonzentrationen in Prostata und Nierenrinde waren hochsignifikant positiv miteinander korreliert. Zwischen den Selenkonzentrationen von Leber und Nierenrinde zeigte sich eine schwach positive Korrelation.
Die Selengehalte in der Nierenrinde waren hochsignifikant negativ mit steigendem Lebensalter korreliert. In der Prostata und Leber zeigte sich keine nennenswerte Beziehung zwischen Alter und Selenkonzentration.
Bei Betrachtung der Mediane sowie mittleren Ränge (U-Test nach Mann-Whitney) der Selenkonzentrationen von Prostata, Nierenrinde und Leber im Hinblick auf das Rauchverhalten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.
Bei Vergleich der Selenkonzentration der histologisch untersuchten Prostataproben ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Fällen von Prostatahyperplasie und den Fällen ohne pathologischen Befund bzw. dem Befund chronischer Prostatitis.

Bei den zwei Fällen eines Prostatakarzinoms lag in einem der Fälle der gemessene Selenwert im Vergleich zum Restkollektiv im deutlich hohen Bereich. Angaben zu einer eventuell erfolgten Selensupplementation waren hier nicht zu eruieren.

Bei Vergleich der Cadmium- und Selenkonzentrationen der einzelnen Organe untereinander lag ein Trend zu einer negativen Korrelation der Cadmiumkonzentration der Prostata mit der Selenkonzentration der Prostata vor. Weiter zeigte sich eine hochsignifikant negative Korrelation zwischen der Cadmiumkonzentration der Prostata und der Selenkonzentration der Nierenrinde. In der Nierenrinde ließ sich keine Korrelation zwischen Cadmium und Selen nachweisen.
In der Leber dagegen bestand eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen Selen- und Cadmiumkonzentration. Dies könnte beispielsweise damit erklärt werden, daß Cadmium in der Leber an Selen gebunden vorliegt. Für die beiden anderen untersuchten Organe ergab sich hierauf kein Hinweis.

Bei Betrachtung des molaren Cadmium- und Selenverhältnisses in der Prostata fiel auf, daß sich bei allen Nichtraucher-Fällen in der Prostata (mit Ausnahme zweier Fälle mit einem Lebensalter über 80 Jahren) insgesamt ein molarer Selenüberschuß abzeichnete, während bei den Rauchern ab einem Lebensalter von 40 Jahren etwa die Hälfte einen molaren Cadmiumüberschuß aufwiesen.

Bei statistischer Auswertung der Cadmium- und Selenkonzentrationen von Cadmium und Selen zeigten sich zwischen den Fällen ohne pathologischen Befund bzw. chronischer Prostatitis und den Fällen mit knotiger Prostatahyperplasie keine relevanten Unterschiede.
Bei Auswertung der zwei Fälle von Prostatakarzinom fiel auf, daß in einem der Fälle (GS 1420/01) die Selen-Konzentration im Vergleich zum Gesamtkollektiv in einem sehr hohen Bereich (243,15 ng/g, >95% Perzentile) lag, wobei die Cadmium-Konzentration dagegen eher im niedrigen Bereich (32,33 ng/g, 25%-Perzentile) lag.
Im anderen Fall (1061/01) fand sich die höchste Cadmium-Konzentration aller 152 untersuchten Fälle (695,10 ng/g), die Selen-Konzentration lag hier im mittleren Bereich(130,44 ng/g).

Diese Ergebnisse sollten zum Anlaß für weitere Untersuchungen genommen werden.

8 Literaturverzeichnis

A

ABFKLÄRV (KLÄRSCHLAMMVERORDNUNG): Bundesgesetzblatt I, 912, 15. April 1992.

ACHANZAR WE, DIWAN BA, LIU J, QUADER ST, WEBBER MM, WAALKES MP: Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. Cancer Res. 61: 455-458; Jan 2001.

ACHANZAR WE, WEBBER MM, WAALKES MP:
Altered apoptotic gene expression and acquired apoptotic resistance in cadmium-transformed human prostate epithelial cells. Prostate. 52 (3): 236-44; Aug 2002.

ARNOLD WN, THRASHER JB:
Selenium concentration in the prostate. Biol Trace Elem Res. 91 (3): 277-80; Mar 2003.

ARTHUR JR, MCKENZIE RC, BECKETT GJ:
Selenium in the immune system. Review. J Nutr. 133 (5 Suppl 1): 1457S-9S; May 2003.

ATSDR:
Agency for toxic Substances and Disease Registry; Toxicological Profile for Cadmium (Final Report): 434 pp. NTIS Accession No. PB99-166621; Atlanta/GA 1999.

ARW:
Arbeitgemeinschaft Rhein-Wasserwerke e.V.; 45. Jahresbericht 1988; Düsseldorf 1988 in: WHO Guidelines for Drinking Water Quality, 2004.

AWBR:
Arbeitsgemeinschaft Wasserwerke Bodensee-Rhein; 20. Jahresbericht 1988; Karlsruhe, 1988 in: WHO Guidelines for Drinking Water Quality, 2004.

B

BARCELOUX DG:
Selenium. Review; J Toxicol Clin Toxicol. 37 (2):145-72; 1999.

BATES JM, SPATE VL, MORRIS JS, ST GERMAIN DL, GALTON VA:
Effects of selenium deficiency on tissue selenium content, deiodinase activity, and thyroid hormone economy in the rat during development. Endocrinology. 141 (7): 2490-500; Jul 2000.

BAUM MK, SHOR-POSNER G, LAI S, ZHANG G, LAI H, FLETCHER MA, SAUBERLICH H, PAGE JB:
High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 15 (5) : 370-4; Aug 1997.

BEHNE D, KYRIAKOPOULOS A:
Mammalian selenium-containing proteins. Review. Annu Rev Nutr. 21: 453-73 ; 2001.

BEM EM, ORLOWSKI C, PIOTROWSKI JK, JANUSZEWSKI K, PAJAK J:
Cadmium, zinc, copper, and metallothionein levels in the kidney and liver of inhabitants of upper Silesia (Poland). Int Arch Occup Environ Health. 65 (1): 57-63; 1993a.

BEM EM, PIOTROWSKI JK, TURZYNSKA E:
Cadmium, zinc, and copper levels in the kidneys and liver of the inhabitants of north-eastern Poland. Pol J Occup Med Environ Health. 6 (2): 133-41; 1993b.

BENNETT BG:
Exposure of man to environmental selenium – an exposure commitment assessment. Sci Total Environ. 31: 17-127; 1983.

BLACK RJ, BRAY F, FERLAY J, PARKIN DM:
Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer. 33 (7): 1075-107; Jun. 1997.

BLOT WJ, LI LY, TAYLOR PR, GUO W, DAWSEY S, WANG GQ, YANG CS, ZHENG SF, GAIL M, LI GY, LIU BQ, TANGREA J, SUN YH, LIU F, FRAUMENI FJR, ZHANG YH, LI B:
Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/minerals combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst. 585: 1483-1490; 1993 in: SCHRAUZER 2004.

BMA:
Bundesministerium für Arbeit: Erkrankungen durch Cadmium oder seine Verbindungen. Merkblatt zu BK Nr. 10 der Anl. 1 zur 7. BKVO, Bek. des BMA v. 28.10.1963, BArbB1 Fachteil Arbeitsschutz, 281f, 1963.

BRÄNDLI O, ADAM M, MAZZOLETTI P, KÜNZLI N:
Passivrauch im Restaurant. Schweiz Med Forum Nr. 44, 1057-1062; Okt 2003.

BRIGELIUS-FLOHÉ R, MULLER C, MENARD J, FLORIAN S, SCHMEHL K, WINLER K:
Functions of GI-GPX: lessons form selenium dependent expression and intracellular localization. Biofactors. 14 (1-4): 101-6; 2001.

BRULAND KW:
Trace elements in sea water. Chem Oceanogr. 8: 188-190; 1983 in: SCHRAUZER 2004.

BRZOSKA MM, MONIUSZKO-JAKONIUK J:
The influence of calcium content in diet on cumulation and toxicity of cadmium in the organism. Arch Toxicol. 72 (2): 63-73; 1998.

BUCHET JP, ROELS H, LAUWERYS R, VANDEVOORDE A, PYCKE J.M. :
Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc, and arsenic in Belgium: a duplicate meal study. Food chem. Toxicol. 21: 19-24; 1983 in HERBER 2004.

BURK RF:
Biological activity of selenium. Review. Annu Rev Nutr. 3: 53-70; 1983.

BVL:
Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Kommission vom 15. Februar 2001 über Stoffe, die Lebensmitteln, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, zu besonderen Ernährungszwecken zugefügt werden dürfen. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. L52: 19-25; Feb 2001.

C

CARTER RF:
Acute selenium poisoning. Med. J. Austral. 1 (13), 525-528; 1966.

CHEN L, REN WH, ZHU SL, GAO W, ZHOU J, JIANG YZ, GU Y:
Effects of chronic cadmium loading on the testis and endocrine function of reproduction in male rats. Sheng Li Xue Bao. 54 (3): 258-62; Jun 2002.

CHEN RW, WHANGER PD, WESWIG PH:
Selenium - induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: a possible mechanism of protection against cadmium toxicity. Bioinorg Chem. 4 (2): 125-33; Jan 1975.

CIBA-GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Teilband Körperflüssigkeiten. 8. Aufl., Ciba-Geigy AG, Basel, 1977

CLARK LC, COMBS GF, TURNBULL BW, SLATE EH, CHALKER DK, CHOW J, DAVIES LS, GLOVER RA, GRAHAM GF, GROSS EG, KRONGRAD A, LESHER JL JR, PARK HK, SANDERS BB JR, SMITH CL, TAYLOR JR:
Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. J Am Med Assoc. 276: 1957-1963; 1996 in: SCHRAUZER 2004.

COUGHLIN SS, NEATON JD, SENGUPTA A:
Cigarette smoking as a predictor of death from prostate cancer in 348.874 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol. 143 (10): 1002-6; May 1996.

CRESTA L, PERDELLI F, FRANCO Y, RAFFO E, CRISTINA ML, DIANI F:
Possibile correlations between urinary cadmium and fetal growth retardation in pregnant women who smoke. Minerva Ginecol. 41 (2): 85-8; Feb 1989.

D

DALLY H, HARTWIG A:
Induction and repair inhibition of oxidative DNA damage by nickel(II) and cadmium(II) in mammalian cells. Carcinogenesis. 18 (5): 1021-6; May 1997.

DASTON GP:
Toxic effects of cadmium on the developing rat lung. II. Glycogen and phospholipids mechanism. J Toxicol Environ Health. 9 (1): 51-61; Jan 1992.

DEPALO D, KINLAW WB, ZHAO C, ENGELBERG-KULKA H, ST GERMAIN DL:
Effect of selenium deficiency on type I 5`-deiodinase. J Biol Chem. 269 (23): 16223-8; Jun 1994.

DGE:
Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.; Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr: Selen – Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr. D-A-CH Referenzwerte der DGE, ÖGE, SGE/SVE; Feb 2006;

DONG W, SIMENOVA PP, GALLUCCI R, MATHESON J, FLOOD L, WANG S, HUBBS A, LUSTER MI:
Toxic metals stimulate inflammatory cytokines in hepatocytes through oxidative stress mechanisms. Toxicol Appl Pharmacol. 151 (2): 359-66; Aug 1998.

DONG Y, ZHANG H, GAO AC, MARSHALL JR, IP C:
Androgen receptor signaling intensity is a key factor in determining the sensitivity of prostate cancer cells to selenium inhibition of growth and cancer-specific biomarkers. Mol Cancer Ther. 4(7): 1047-55; Jul 2005.

DRASCH G, KAUERT G, VON MEYER L:
Cadmium body burden of an occupationally non burdened population in southern Bavaria (FRG). Int Arch Occup Environ Health, 55 (2): 141-8; 1985.

DRASCH G, MÜLLER RK, GRASEMANN F, ADANG M, ROIDER G, WOWRA D:
Comparison of the body burden of the population of Leipzig and Munich with the heavy metals cadmium, lead and mercury--a study of human organ samples. Gesundheitswesen. 56 (5): 263-7; May 1994.

DRASCH G, MAILÄNDER S, SCHLOSSER C, ROIDER G:
Content of non-mercury-associated selenium in human tissues. Biol Trace Elem Res. 77 (3): 219-30; Dec 2000.

DWORKIN BM:
Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Review. Chem Biol Interact. 91 (2-3): 181-6; Jun 1994.

E

EINBRODT HJ, MICHELS S:
Selenium. In: MERIAN E, ed. Metalle in der Umwelt. pp 541-554; Verlag Chemie, Weinheim-Deerfield Beach/Florida-Basel; 1984 in: SCHRAUZER 2004.

EKMEKCIOGLU C:
Spurenelemente auf dem Weg ins 21. Jahrhundert – zunehmende Bedeutung von Eisen, Kupfer, Selen und Zink. Journal für Ernährungsmedizin. 2 (2) (Ausgabe für Österreich), 18-23; 2000.

ELINDER CG, LIND B, KJELLSTROM T, LINNMAN L, FRIBERG L :
Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. Arch Environ Health, 31 (6): 292-302; Nov-Dec 1976.

ELINDER CG, KJELLSTRÖM T, LIND B, LINNMAN L, PISCATOR M, SUNDSTEDT K:
Cadmium exposure from smoking cigarettes: variations with time and country where purchased. Environ. Res. 32: 220-227; 1983 in: WHO 1992.

ELISMA F, JUMARIE C:
Evidence for cadmium uptake through Nramp2: Metal speciation studies with Caco-2 cells. Biochem Biophys. Res. Comm. 20, 662-668; 2001.

ELRASHIDI MA, ADRIANO DC:
Effect of redox potential and pH on chemical speciation of inorganic selenium ill soils. Sixth International Conference on Heavy Metals in the Environment, New Orleans. Proceedings Vol I, pp. 107-109. CEP Consultants Ltd., Edinburgh 1987 in: SCHRAUZER 2004.

F

FINZEL S:
Metabolische Untersuchungen bei Selen-Versorgung aus der natürlichen Nahrungsquelle Brot. Dissertation Univ. Hohenheim. Hohenheim, 1995 in: NOWOTZKI-GRIMM 1997.

FISHBEIN L:
Selenium. in: MERIAN, E. (Hrsg.): Metals and their compounds in the environment - Occurrence, analysis, and biological relevance. S. 1153-1190; VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim; 1991.

FLOHÉ L, GUNZLER WA, SCHOCK HH:
Gluthadione peroxidase: a selenoenzyme. FEBS Lett. 32 (1): 132-4; May 1973.

FORCHHAMMER K, BÖCK A:
Biologie und Biochemie des Elements Selen. Naturwissenschaften 78 (11): 497-504; 1991.

FOWLER BA:
General subcellular effects of lead, mercury, cadmium, and arsenic. Environ Health Perspect. 22: 37-41; 1978.

FRIBERG, L, PISCATOR M, NORDBERG G, KJELLSTRÖM T: (1974)
Cadmium in the environment, 2nd Ed., Cleveland, Ohio, CRC Press, 248 pp; 1974 in: WHO 1992.

FRIBERG L:
Cadmium and the kidney. Environ Health Perspect. 54: 1-11; Mar 1984.

FRIBERG L, ELINDER CG, KJELLSTRÖM T, NORDBERG GF:
Cadmium and health, a toxicological and epidemiological appraisal. Vol. I. Exposure, dose and metabolism, Cleveland, Ohio, CRC Press, 209 pp; 1985 in: WHO 1992.

G

GARBERG P, STAHL A, WARHOLM M, HOGBERG J:
Studies of the role of DNA fragmentation in selenium toxicity. Biochem Pharmacol. 37 (18): 3401-6; Sep 1988.

GARTNER R, GASNIER BC, DIETRICH JW, KREBS B, ANGSTWURM MW:
Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 87 (4): 1687-91; Apr 2002.

GE K, YANG G:
The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in china. Am J Clin Nutr. 57 (2 Suppl): 259S-263S; Feb 1993.

GIANDUZZO TR, HOLMES EG, TINGGI U, SHAHIN M, MACTAGGART P, NICOL D:
Prostatic and peripheral blood selenium levels after oral supplementation. J Urol. 170 (3): 870-3; Sep 2003.

GLADYSHEV VN, JEANG KT, WOOTTON JC, HATFIELD DL:
A new human selenium-containing protein. Purification, charakterization, an cDNA sequence. J Biol Chem. 273 (15): 8910-5; Apr 1998.

GLOVER J, LEVANDER O, PARIZEK V, VOUK V:
Selenium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds: Handbook on the toxicology of metals. Pp 555-577; Elsevier/North Holland Biochemical Press; Amsterdam 1979.

GOUVEIA MA :
The testes in cadmium intoxication : morphological and vascular aspects. Andrologia 20 (3): 225-31; May-Jun 1988.

GOYER RA, LIU J, WAALKES MP :
Cadmium and cancer of prostate and testis. Biometals. 17 (5): 555-8; Oct 2004.

GRIFFIN AC:
Role of selenium in the chemoprevention of cancer. Review. Adv Cancer Res. 29: 419-42; 1979.

H

HARTFIEL W, BAHNERS N:
Selenium deficiency in the Federal Republic of Germany. Biol Trace Elem Res. 5: 1-12; Jan-Apr 1988.

HASSOUN BS, PALMER IS, DWIVEDI C:
Selenium detoxification by methylation. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 90 (1) : 133-42 ; 1995.

HATFIELD DL, GLADYSHEV VN:
How selenium has altered our understanding of the genetic code. Mol Cell Biol. 22 (11): 3565-76; Jun 2002.

HERBER RFM:
Cadmium. in: MERIAN E (Hrsg.): Metals and their compounds in the environment, 2nd Edition: S.698-707, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA, Weinheim, 2004.

HICKEY K, DO KA, GREEN A:
Smoking and prostate cancer. Epidemiol. Rev. 23 (1): 115-25; 2001.

HOLLEMANN AF, WIBERG E, WIBERG N:
Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 101. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, 1995.

HUSBECK B, NONN L, PEEHL DM, KNOX SJ:
Tumor-selective killing by selenite in patient-matched pairs of normal and malignant prostate cells. Prostate. 66(2): 218-25; Feb 2006.

I

IARC:
International Agency for Research on Cancer - Summaries & Evaluations; Cadmium and cadmium compounds (Group 1). VOL.: 58, p. 119; 1993.

IL`YASOVA D, SCHWARTZ GG:
Cadmium and renal cancer. Toxikol Appl Pharmacol. 207 (2): 179-86; Sep 2005.

IOM:
Institute of Medicine; DRI Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids; National academy press, Washington D.C., 2000.

IP C:
Interaction of vitamin C and selenium supplementation in the modification of mammary carcinogenesis in rats. J Natl Cancer Inst. 77 (1): 299-303; Jul 1986.

IP C, GANTHER HE:
Activity of methylated forms of selenium in cancer prevention. Cancer Res. 50 (4): 1206-11; Feb 1990.

ITZ TÜBINGEN:
Prostatakarzinom. Schriftenreihe "Therapieempfehlungen" des Interdisziplinären Tumorzentrums der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, ISSN 1438-8979, Gulde-Druck GmbH, Tübingen, Stand: Januar 2004.

J

JAMBA L, NEHRU B, BANSAL MP:
Redox modulation of selenium binding proteins by cadmium exposures in mice. Mol Cell Biochem. 177 (1-2): 169-75; Dec 1997.

JEFCA:
Joint FAO/WHO Expert committee on Food Additives: Contaminants: Cadmium (addendum); WHO Food Additives Series: 52; 2004.

JENSEN OM, ESTEVE J, MOLLER H, RENARD H:
Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer. Vol. 26 (11-12): 1167-256, 1990.

JIANG C, HU H, MALEWICZ B, WANG Z, LU J:
Selenite-induced p53 Ser-15 phosphorylation and caspase-mediated apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. Mol Cancer Ther. 3 (7): 877-84; Jul 2004.

JOHNSON MD, KENNEY N, STOICA A, HILAKIVI-CLARKE L, SINGH B, CHEPKO G, CLARKE R, SHOLLER PF, LIRIO AA, FOSS C, REITER R, TROCK B, PAIK S, MARTIN MB:
Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. Nat Med. 9 (8): 1081-4; Epup Jul 2003, Aug 2003.

JONNALAGADDA SB, RAO PV:
Toxicity bioavailability and metal speciation. Comp Biochem Physiol C. 106 (3): 585-95; Nov 1993.

K

KALCKLOSCH M, KYRIAKOPOULOS A, HAMMEL C, BEHNE D:
A new selenoprotein found in the glandular epithelial cells of the rat prostate. Biochem Biophys Res Commun. 217 (1): 162-70; Dec 1995.

KJELLSTROM T:
Mechanism and Eidemiology of bone effects of Cadmium. IARC Sci Publ. (118): 301-10; 1992.

KIEN CL, GANTHER HE:
Manifestations of chronic selenium deficiency in a child receiving total parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 37 (2): 319-28; 1983.

KIM J, SUN P, LAM YW, TRONCOSO P, SABICHI AL, BABAIAN RJ, PISTERS LL, PETTAWAY CA, WOOD CG, LIPPMAN SM, MCDONNELL TJ, LIEBERMAN R, LOGOTHETIS C, HO SM:
Changes in serum proteomic patterns by presurgical alpha-tocopherol and L-selenomethionine supplementation in prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 14 (7): 1697-702; Jul 2005.

KLAASSEN CD, LIU J, CHOUDHURI S:
Metallothionein: an intracellular protein to protect against cadmium toxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 39: 267-294; 1999.

KLEIN EA, THOMPSON IM, LIPPMAN SM, GOODMAN PJ, ALBANES D, TAYLOR PR, COLTMAN C:
SELECT: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial: rationale and design. Prostate Cancer Prostatic Dis. 3 (3): 145-151; Nov 2000.

KLEIN EA:
Selenium and vitamin E cancer prevention trial. Review. Ann N Y Acad Sci. 1031: 234-41; Dec 2004.

KÖPPEL C, BAUDISCH H, BEYER KH, KLÖPPEL I, SCHNEIDER V:
Fatal poisoning with selenium dioxide. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 24 (1): 21-35; 1986.

KRAJNC EI ET AL:
Integrated criteria document. Cadmium—Effects. Appendix. Bilthoven, Netherlands, National Institute of Public Health and Environmental Protection (Report no. 758476004); 1987 in: WHO 2004.

KRIEGEL AM, SOLIMAN AS, ZHANG Q, EL-GHAWALBY N, EZZAT F, SOULTAN A, ABDEL-WAHAB M, FATHY O, EBIDI G, BASSIOUNI N, HAMILTON SR, ABBRUZZESE JL, LACEY MR, BLAKE DA:
Serum cadmium levels in pancreatic cancer patients from the East Nile Delta region of Egypt. Environ Health Perspect. 114 (1): 113 – 9; Jan 2006.

L

LALOR GC, RATTRAY R, WILLIAMS N, WRIGHT P:
Cadmium levels in kidney and liver of Jamaicans at autopsy. West Indian Med J. 53 (2): 76-80; Mar 2004.

LAUWERYS R, AMERY A, BERNARD A, BRUAUX P, BUCHET JP, CLAEYS F, DE PLAEN P, DUCOFFRE G, FAGARD R, LÜNEN P ET AL:
Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the Cadmibel Study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. Environ Health Perspect. 87: 283-9; Jul 1990.

LANGNER BE:
Selenium and Selenium compounds in: ULLMANN`S Encyclopedia of industrial chemistry; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA.; 2002.

LI H, STAMPFER MJ, GIOVANNUCCI EL, MORRIS JS, WILLETT WC, GAZIANO M, MA J:
A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. J Natl Cancer Inst. 96 (9): 696-703; May 2004.

LIDE DR:
CRC Handbook of Chemistry and Physics , 84th Edition, CRC Press, 2003.

LINDEGAARD PM, HANSEN SO, CHRISTENSEN JE, ANDERSEN BB, ANDERSEN O:
The distribution of cadmium within the human prostate. Biol Trace Elem Res. 25 (2): 97-104; May 1990.

LINDH U, DANERSUND A, LINDVALL A:
Selenium protection against toxicity from cadmium and mercury studied at the cellular level. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 42 (1): 39-48; Feb 1996.

LOCKITCH G:
Selenium: Clinical significance and analytical concepts. Crit Rev Clin Lab Sci. 27 (6), 483-541; 1989.

LUTZ JM, FRANCISICI S, MUGNO E, USEL M, POMPE-KIRN V, COEBERGH JW, BIESLKA-LASOTA M:
EUROPREVAL Working Group. Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study. Ann Oncol. 14 (2): 313-22; Feb. 2003.

M

MAGOS L, WEBB M:
The interactions of selenium with cadmium and mercury. CRC Crit Rev Toxicol 8, 1-42; 1980.

MARTIN MB, VOELLER HJ, GELMANN EP, LU J, STOICA EG, HEBERT EJ, REITER R, SINGH B, DANIELSEN M, PENTECOST E, STOICA A:
Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. Endocrinology. 143 (1): 263-75; Jan 2002.

MATERNE D, LAUWERYS R, BUCHET JP, ROELS H, BROUWERS J, STANESCU D :
Investigations sur les risques résultant de l'exposition au cadmium dans deux entreprises de production et deux entreprises d'utilisation du cadmium. Cah Méd Trav. 12: 1-76 ; 1975 in : WHO 1992.

MATOBA R, KIMURA H, UCHIMA E, ABE T, YAMADA T, MITSUKUNI Y, SHIKATA I:
An autopsy case of acute selenium (selenious acid) poisoning and selenium levels in human tissues. Forensic Sci Int. 31 (2), 87-92; 1986.

MEDINA D, THOMPSON H, GANTHER H, IP C:
Se-methylselenocysteine: a new compound for chemoprevention of breast cancer. Review. Nutr Cancer. 40 (1): 12-7; 2001.

MEPLAN C, MANN K, HAINAUT P:
Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. J Biol Chem. 274 (44): 31663 – 70; Oct 1999.

MILNER JA:
Effect of selenium on virally induced and transplantable tumor models. Fed Proc. 44 (9): 2568-72; Jun 1985.

MISHIMA A, YAMAMOTO C, FUJIWARA Y, KAJI T:
Tolerance to Cadmium cytotoxicity is induced by Zinc through non-metallothionein mechanisms as well as Metallothionein induction in cultured cells. Toxycology 118 (2-3): 85-92. Mar 1997.

MISRA RR, SMITH GT, WAALKES MP:
Evaluation of the direct genotoxic potential of cadmium in four different rodent cell lines. Toxicology. 126 (2): 103-14; Mar 1998.

MISRA UK, GAWDI G, PIZZO SV:
Induction of mitogenic signalling in the 1LN prostate cell line on exposure to submicromolar concentrations of cadmium+. Cell Signal. 15 (11): 1059 – 70; Nov 2003.

MOSHER BW, DUCE RA:
Vapor phase and particulate selenium in the marine atmosphere. J Geophys Res. 88: 6761-6768; 1983.

MURAMATSU Y, PARR RM:
Concentrations of some trace elements in hair, liver and kidney from autopsy subjects--relationship between hair and internal organs. Sci Total Environ. 76 (1): 29-40; Sep 1988.

N

NAGYMAJTENYI L, SCHULZ H, DESI I:
Behavioural and functional neurotoxicological changes caused by cadmium in a three-generational study in rats. Hum Exp Toxicol. 16 (12): 691-9; Dec 1997.

NAKAMURA K, YASUNAGA Y, KO D, XU LL, MOUL JW, PEEHL DM, SRIVASTAVA S, RHIM JS:
Cadmium-induced neoplastic transformation of human prostate epithelial cells. Int J Oncol. 20 (3): 543 – 7; Mar 2002.

NAVARRO-ALARCON M, LOPEZ-GA DE LA SERRANA H, PEREZ-VALERO V, LOPEZ-MARTINEZ MC :
Selenium concentrations in serum of individuals with liver diseases (cirrhosis od. hepatitis): relationship with some nutritional and biochemical markers. Sci Total Environ. 291 (1-3) : 135-41 ; May 2002.

NEWLAND LW:
In: Hutziner O, ed. The Handbook of Environmental Chemistry. Vol 3, Part B, Anthropogenetic Compounds, pp. 45-57; Springer Verlag, Heidelberg 1982 in: SCHRAUZER 2004.

NIELSEN SA:
Cadmium in New Zealand dredge oysters, geographic distribution. Int J Environ Anal Chem 4: 1-7; 1975 in HERBER 2004.

NISHIJO M, TAWARA K, HONDA R, NAKAGAWA H, TANEBE K, SAITO S:
Relationship between newborn size and mother`s blood cadmium levels, Toyama, Japan. Arch Environ Health, 59 (1): 22-5; Jan 2004.

NODA M, TAKANO T, SAKURAI H :
Mutagenic activity of selenium compounds. Mutat Res. 66 (2): 175-9; Feb 1979.

NOWOTZKI-GRIMM S, GRIMM P:
Selen: Ein essentielles Spurenelement findet Eingang in die Medizin. PZ 10 (142), 11-23; 1997.

NRIAGU JO, PACYNA JM:
Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. Nature. 333: 134-139; 1988.

NUTTALL KL:
A model for metal selenide formation under biological conditions. Med. Hypotheses 24 (2): 217-21; 1987.

O

OBERDORSTER G:
Pulmonary deposition, clearance and effects of inhaled soluble and insoluble cadmium compounds. Review. IARC Sci Publ. (118): 189-204; 1992.

OLDFIELD JE:
Selenium World Atlas (second edition). Selenium-Tellurium Development Association; Belgium 2002.

OLSON OE:
Selenium toxicity inimals with emphasis on man. J Am Coll Toxicol. 5: 45-70; 1986.

OSTER O, SCHMIEDEL G, PRELLWITZ W:
The organ distribution of selenium in German adults. Biol Trace Elem Res. 15: 23-45; Jan-Apr 1988.

OSTER O, PRELLWITZ W:
The daily dietary selenium intake of West German adults. Biol Trace Elem Res. 20 (1-2): 1-14; Apr-May 1989.

P

PACYNA JM, SEMB A, HANSEN JE:
Emission and long-range transport of trace elements in Europe. Tellus. 36B: 163-178; 1984.

PATRICK L:
Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. Review. Altern Med Rev. 8 (2): 106-28; May 2003.

PLASKON LA, PENSON DF, VAUGAN TL, STANFORD JL:
Cigarette smoking and Risk of prostate cancer in middle-aged men. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 12: 604-609; Jul 2003.

Q

R

REDDY CC, MASSARO EJ:
Biochemistry of selenium: A brief overview. Fundam Appl Toxicol. 3 (5): 431-436; 1983

REDMAN C, SCOTT JA, BAINES AT, BASYE JL, CLARK LC, CALLEY C, ROE D, PAYNE CM, NELSON MA:
Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three selected human tumor cell lines. Cancer Lett. 125 (1-2): 103-10; Mar 1998.

ROTE LISTE:
Rote Liste Service GmbH 2004. Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2004.

ROTRUCK JT, POPE AL, GANTHER HE, HOEKSTRA WG:
Prevention of oxidative damage to rat erythrocytes by dietary selenium. J Nutr. 102 (5): 689-96; May 1972.

ROTRUCK JT, POPE AL GANTHER HE, SWANSON AB, HAFEMAN DG, HOEKSTRA WG:
Selenium: Biochemical role as a component of gluthadione peroxidase. Science. 179 (73): 588-90; Feb 1973.

S

SALONEN JT, ALFTHAN G, HUTTUNEN JK, PIKKARAINEN J, PUSKA P: Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. Lancet. 2 (8291), 175-179; 1982.

SALONEN JT, SALONEN R, LAPPETELAINEN R, ET AL:
Risk of cancer in relation to serum concentrations of selenium and vitamins A and E: matched case control analysis of prospective data. Br med J. 290: 417-421; 1985.

SALPIETRO CD, GANGEMI S, MINCIULLO PL, BRIUGLIA S, MERLINO MV, STELITANO A, CRISTANI M, TROMPETTA D, SAIJA A:
Cadmium concentration in maternal and cord blood and infant birth weight: a study on healthy nonsmoking women. J Perinat Med. 30 (5): 395-9; 2002.

SASAKURA C, SUZUKI KT:
Biological interaction between transition metals (Ag, Cd and Hg), selenide/sulfide and selenoprotein P. J Inorg Biochem. 71 (3-4): 159-62; Sep 1998.

SATARUG S, HASWELL-ELKINS MR, MOORE MR:
Safe levels of Cadmium intake to prevent renal toxicity in human subjects. Review. Br J Nutr. 84 (6): 791-802; Dec 2000.

SAYGI S, DENIZ G, KUTSAL O, VURAL N:
Chronic effects of cadmium on kidney, liver, testis, and fertility of male rats. Biol Trace Elem Res. 31 (3): 209-14; Dec 1991.

SCHOMBURG L, SCHWEIZER U, HOLTMANN B, FLOHÉ L, SENDTNER M, KOHRLE J:
Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. Biochem J. 370 (Pt 2): 397-402; Mar 2003.

SCHRAUZER GN, RHEAD W:
Interpretation of the methylene blue reduction test of human plasma and the possible cancer preventing effect of selenium. Experientia. 27: 1069-1071; 1971.

SCHRAUZER GN, RHEAD WJ, EVANS GA:
Selenium and cancer: chemical interpretation of a plasma “cancer test”. Bioinorg Chem. 2: 329-340; 1973.

SCHRAUZER GN:
Anticarcinogenic effects of Selenium. Cell Mol Life Sci. 57 (13-14): 1864-73. Dec 2000.

SCHRAUZER GN:
Cd/Se Ratios in Human Prostates; unpublished data 2001.

SCHRAUZER GN:
Selenium. in: MERIAN E (Hrsg.): Metals and their compounds in the environment, 2nd Edition: S.1365-1406, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA, Weinheim, 2004.

SCHWARTZ GG, REIS IM:
Is cadmium a cause of human pancreatic cancer ? Cancer Epidemiol Biomarkers Prey. 9 (2): 139 – 45; Feb 2000.

SCHWARZ K, FOLTZ CM:
Selenium is an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. J Am Chem Soc. 79: 3292-3293; 1957.

SHAHEEN SO, STERNE JA, THOMPSON RL, SONGHURST CE, MARGETTS BM, BURNEY PG:
Dietary antioxidants and asthma in adults: population-based case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 164 (10 Pt 1): 1823-8; Nov 2001.

SHAMBERGER RJ, FROST DV:
Possible protective effect of selenium against cancer. Can Med Assoc J. 100:682; 1969 in: SCHRAUZER 2004.

SHAMBERGER RJ, RUKOVENA E, LONGFIELD AK:
Antioxidants and cancer: I. Selenium in blood of normal and cancer patients. J Natl Cancer Inst. 50: 863-870; 1973 in: SCHRAUZER 2004.

SHIOBARA Y, SUZUKI KT:
Binding of selenium (administered as selenite) to albumin after efflux from red blood cells. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 710 (1-2): 49-56; Jun 1998.

SMITH CJ, LIVINGSTON SD, DOOLITTLE DJ:
An international literature survey of “IARC Group I Carcinogens” reported in mainstream cigarette smoke. Food Chem Toxicol. 37 (2-3): 265-6, Oct-Nov 1997.

SORAHAN T, ESMEN NA:
Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. Occup Environ Med. 61 (2): 108-16; Feb 2004.

ST GERMAIN DL, GALTON VA:
The deioniodase family of selenoproteins. Review. Thyroid. 7 (4): 655-68; Aug 1997.

SUBRAMANIAN KS, MERANGER JC, BURNETT RT:
Kidney and liver levels of some major, minor and trace elements in two Ontario communities. Sci. Total Environ. 42, 223-235; 1985.

SUNDE RA:
Selenium. In: Handbook of nutritionally essential mineral elements. eds. O'DELL BL, SUNDE RA; pp. 493-556; Marcel Dekker, New York; Basel; Hong Kong, 1997.

T

TA LUFT:
Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes–Immissionsschutzgesetz vom 24. Juli 2002; GMBl. 2002, Heft 25 – 29, S. 511 – 605.

TAN J, ZHU W, WANG W, LI R, HOU S, WANG D, YANG L:
Selenium in soil and endemic diseases in China. Sci Total Environ. 284 (1-3) : 227-35 ; Feb 2002.

TASK GROUP ON LUNG DYNAMICS:
Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. Health Phys., 12: 173-208; 1966 in: WHO 1992.

TAYLOR PR, PARNES HL, LIPPMAN SM:
Science peels the onion of selenium effects on prostate carcinogenesis. Review. J Natl Cancer Inst. 96 (9): 645-7; May 2004.

TIRAN B, KARPF E, TIRAN A:
Age dependency of selenium and cadmium content in human liver, kidney, and thyroid. Arch Environ Health. 50 (3): 242-6; May-Jun 1995.

TORRA M, TO-FIGUERAS J, RODAMILANS M, BRUNET M, CORBELLA J:
Cadmium and zinc relationships in the liver and kidney of humans exposed to environmental cadmium. Sci Total Environ. 170 (1-2): 53-7; Aug 1995.

TRINKWV:
Trinkwasserverordnung, Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch vom 21. Mai 2001, Bgbl. I S. 959, geändert durch Artikel 263 der Verordnung vom 25. November 2003, BGBl I S. 2304.

TSUZUKI K, SUGIYAMA M, HARAMAKI N:
DNA single-strand breaks and cytotoxicity by chromate(VI), cadmium(II), and mercury(II) in hydrogen peroxide-resistant cell lines. Environ Health Perspect. 102 Suppl 3: 341-2; Sep 1994.

TUMORZENTRUM MÜNCHEN:
Tumorregister; www.krebsinfo.de/ki/epidaten/Inz_Mort1.html; Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 1996-2004.

TUTKA P, MOSIEWICZ J, WIELOSZ M:
Pharmacokinetics and metabolism of nicotine. Review. Pharmacol Rep. 57 (2): 143-53; Mar- Apr 2005.

U

UBA:
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, Kommission „Human-Biomonitoring“; Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte; Bundesgesundhbl., Bd. 41 (5), 218-226; 1998.

UBA:
Umweltbundesamt: Leitfaden zur Anwendung umweltverträglicher Stoffe, Teil 5.3: Pigmente und Stabilisatoren; www.umweltbundesamt.de; Februar 2003.

USAMI M, OHNO Y:
Teratogenic effects of selenium compounds on cultured postimplantation rat embryos. Teratog Carcinog Mutagen. 16 (1): 27-36; 1996.

USAMI M, TABATA H, OHNO Y:
Effects of ascorbic acid on selenium teratogenicity in cultured rat embryos. Toxicol Lett. 105 (82): 123-8; Mar 1999.

V

VINCETI M, WEI ET, MALAGOLI C, BERGOMI M, VIVOLI G:
Adverse health effects of selenium in humans. Rev Environ Health. 16 (4): 233-51; Jul-Sep 2001.

VINTON NE, DAHLSTROM KA, STROBEL CT, AMENT ME:
Macrocytosis and pseudoalbinism: manifestations of selenium deficiency. J Pediatr. 111 (5): 711-7; Nov 1987.

VOGT TM, ZIEGLER RG, GRAUBARD BI, SWANSON CA, GREENBERG RS, SCHOENBERG JB, SWANSON GM, HAYES RB, MAYNE ST:
Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. Int J Cancer, 103 (5): 664-670; Feb. 2003.

W

WAALKES MP :
Cadmium carcinogenesis. Mutat Res. 533: 107-20, Dec. 2003.

WANG GY:
The difference between whole blood and hair selenium levels of inhabitants in the endemic areas of Keshan disease. Zhonghua Yu Fang Li Xue Za Zhi. 13 (4): 204-6; 1979.

WATRACH AM, MILNER JA, WATRACH MA, POIRIER KA:
Inhibition of human breast cancer cells by selenium. Cancer Lett. 25 (1): 41-7;
Nov 1984.

WEBBER MM:
Selenium prevents the growth stimulatory effects of Cadmium on human prostatic epithelium. Biochem. Biophys. Res. Commun. 127 (3): 871-7; Mar. 1985.

WELZ B, SPERLING M:
Atomabsorptionsspektrometrie. 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, 1997.

WESTER RC, MAIBACH HI, SEDIK L, MELENDRES J, DIZIO S, WADE M:
In vitro percutaneous absorption of Cadmium from Water and soil into human skin. Fundam Appl Toxicol. 19 (1): 1-5; Jul 1992.

WHANGER PD, RIDLINGTON JW, HOLCOMB CL:
Interactions of zinc and selenium on the binding of cadmium to rat tissue proteins. Ann N Y Acad Sci. 355: 333-46; 1980.

WHANGER PD:
Selenocompounds iin plants and animals and their biological significance.
J Am Coll Nutr. 21 (3): 223-32; Jun 2002.

WILLETT WC, POLK BF, MORRIS JS, STAMPFER MJ, PRESSEL S, ROSNER B, TAYLOR JO, SCHNEIDER K, HAMES CG:
Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. Lancet. 2(8342):130-4; Jul 1983.

WHO:
Environmental Health Criteria 58 – Selenium. World Health Organization, Geneva, 1987.

WHO:
Environmental Health Criteria 134 – Cadmium. World Health Organization, Geneva, 1992.

WHO:
Selenium - IPCS/International Programme on Chemical Safety Poison Information, Monograph 483 Chemical; World Health Organization, Geneva, updated 2001.

WHO:
Cadmium in Drinking Water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality. World Health Organization, Geneva, 2004.

WOLFFRAM S, ARDUSER F, SCHARRER E:
In vivo intestinal absorption of selenate and selenite by rats. J Nutr. 115 (4): 454-9; 1985

WOLFFRAM S, RENACHER B, SCHARRER E:
Transport of selenate and sulphate across the intestinal brush-border membrane of pig jejunum by two common mechanism. Q J Physiol. 73 (1): 103-11; Jan 1988.

WOLFFRAM S, BERGER B, GRENACHER B, SCHARRER E:
Transport of selenoamino acids and their sulfur analogues across the intestinal brush border membrane of pigs. J Nutr. 119 (5): 706-12; May 1989.

X

Y

YAMAGUCHI K, UZZO RG, PIMKINA J, MAKHOV P, GOLOVINE K, CRISPEN P, KOLENKO VM:
Methylseleninic acid sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis. Oncogene. 24 (38): 5868-77; Sep 2005.

YE J, WANG S, BARGER M, CASTRANOVA V, SHI X:
Activation of androgen response element by cadmium: a potential mechanism for a carcinogenic effect of cadmium in the prostate. J Environ Pathol Toxicol Oncol. 19 (3): 275-80; 2000.

YIN TA:
The difference between the urinary selenium excretion of the children in the endemic and non-endemic areas of Keshan disease. Zhonghua Yu Fang Li Xue Za Zhi. 13 (4): 207-10; 1979.

YOSHINAGA J, MATSUO N, IMAI H, NAKAZAWA M, SUZUKI T, MORITA M, AKAGI H:
Interrelationship between the concentrations of some elements in the organs of Japanese with special reference to selenium-heavy metal relationships. Sci Total Environ. 91: 127-40; Feb 1990.

YU SY, ZHU YJ, LI WG HUANG GS, HUANG CZ, ZHANG QN, HOU C:
A preliminary report on the intervention trials of primary liver cancer in high-risk populations with nutritional supplementation of selenium in China. Biol Trace Elem Res. 29: 289-294; 1991.

YU SY, ZHU YJ, LI WG:
Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. Biol Trace Elem Res. 56: 117-124; 1997.

YU R, CHEN X:
Effects of selenium on hepatocellular protooncogene c-myc, c-fos and c-jun expression induced by cadmium in rats. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 35 (5): 305-8; Sep 2001.

Z

ZALUPS RK, SARFARAZ A:
Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. Review. Toxicol Appl Pharmacol. 186 (3):163-88; Feb 2003.

ZACHARA BA, SZEWCZYK-GOLEC K, WOLSKI Z, TYLOCH J, SKOK Z, BLOCH-BOGUSLAWSKA E, WASOWICZ W:
Selenium level in benign and cancerous prostate. Biol Trace Elem Res. 103 (3): 199-206; Mar 2005.

ZHANG Y, ZHAO Y, WANG J, ZHU H, LIU Q, FAN Y, WANG N, LIU A, LIU H, OU-YANG L, ZHAO J, FAN T:
Effects of zinc, copper and selenium on placental cadmium transport. Biol Trace Elem Res., 102 (1-3): 39-49; Winter 2004

ZU K, BIHANI T, LIN A, PARK YM, MORI K, IP C:
Enhanced selenium effect on growth arrest by BiP/GRP78 knockdown in p53-null human prostate cancer cells. Oncogene. 25 (4): 546-54; Jan 2006.

9 Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Eisenmenger für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Gustav Drasch, für die Überlassung des Themas, seine Anregungen, die kritische Korrektur der Arbeit und die ständige Motivation und Diskussion, sowie die sehr gute, engagierte und kompetente Betreuung.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Herrn Professor Dr. Gerhard N. Schrauzer für seine hilfreichen Anregungen und die wertvollen Diskussionen bedanken.

Herzlichen Dank auch an meine Mitbetreuerin Frau Dr. Gabriele Roider, die stets bereit war, mir bei der Anfertigung der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Für die Hilfe bei der histologischen Untersuchung möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. med. Hubert Wagner, Facharzt für Pathologie, sowie bei Frau Dr. med. Bettina Zinka und nicht zuletzt Frau Susanne Ring am Institut für Rechtsmedizin München für die Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate bedanken.

Weiter bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Pankratz, Institut für Rechtsmedizin, für die Hilfe bei der Vorpräparation der Prostataproben sowie Frau Roswitha Roettger für ihre Tatkraft und Hilfe und allen Mitarbeitern des Instituts für Rechtsmedizin, die mich unterstützt haben.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Jutta Eleonore Schöpfer
Geburtsdatum:	24. April 1973
Geburtsort:	München
Familienstand:	ledig, keine Kinder
Nationalität:	deutsch

Schulbildung:

1979 - 1983	4 Jahre Grundschule in Weyarn
1983 - 1992	9 Jahre Gymnasium Miesbach
Frühjahr 1992	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Studium und Erwerbstätigkeit nach dem Abitur:

andauernde Tätigkeit im elterlichen Betrieb, Bereiche Buchhaltung und Personalverwaltung

1992 - 1994	1 Semester Studium der Soziologie/LMU München 2 Semester Studium der Pharmazie/JMU Würzburg
1994 – 1998	Führende Tätigkeit innerhalb der Sport- und Fitnesspark Miesbach GmbH, Leitung im Bereich Personalmanagement

Studium der Humanmedizin:

April 1998 – 2000	Studium an der Universität Frankfurt/Main, Vorklinischer Abschnitt
März 2000	Ärztliche Vorprüfung
2000 – 2001	1. Klinischer Abschnitt
April 2001	I. Staatsexamen,
2001 - 2003	Wechsel an die LMU München, 2. Klinischer Abschnitt
April 2003	II. Staatsexamen
2003 – 2004	Praktisches Jahr I. Tertial: Psychiatrie, Bezirkskrankenhaus Haar bei München II. Tertial: Innere Medizin/Endokrinologie, KH München-Neuperlach III. Tertial: 2 Monate Neurochirurgie, Klinikum München-Großhadern 2 Monate Allgemeinchirurgie, Klinikum Rosenheim
April 2004	III. Staatsexamen

Studienbegleitende Tätigkeiten:

1998 – 2000	Nachtwachen in der Notaufnahme des Universitätsklinikums Frankfurt
2000 – 2001	Präparierkursassistenz, Institut für Anatomie II, Frankfurt/Main
2001 - 2002	Tätigkeit als studentische Hilfskraft, Pathologisches Institut/München
2001 - 2004	Tätigkeit als studentische Hilfskraft, Institut für Rechtsmedizin/München
Famulaturen:	2 Monate im Fachgebiet Innere Medizin 1 Monat im Fachgebiet Rechtsmedizin 1 Monat im Fachgebiet Allgemeinmedizin

Promotion:

Seit April 2001	Promotion am Institut für Rechtsmedizin der Universität München unter der Leitung von Herrn Professor Dr. G. Drasch

Berufsausbildung:

August 2004 – März 2005	ÄiP/Assistenzärztin im Bereich Forensische Psychiatrie / Bezirkskrankenhaus Haar bei München
Seit April 2005	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Rechtsmedizin der Universität München