

Zur toxikologischen Beurteilung der Schwermetallgehalte (Cd, Hg, Pb) in Säuglings- und Kleinkindernahrung

K. Schümann

Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München, FRG

Zusammenfassung: Die klinischen Symptome und die Toxokinetik von Schwermetallintoxikationen zeigen Unterschiede zwischen jungen und ausgewachsenen Organismen. Chronisch toxische Cd-Mengen verursachen eine mikrozytäre hypochrome Anämie, die bei Jungratten nach kürzerer und geringerer Exposition auftritt als bei erwachsenen Tieren. Nach der Resorption, die durch Milch und im Eisenmangel erhöht ist, akkumuliert Cd über Jahre bis zu toxischen Konzentrationen in der Nierenrinde. Dieser Fortgang beginnt im Säuglingsalter und kann in den ersten drei Lebensjahren bis zu $\frac{1}{2}$ der Erwachsenenwerte erreichen.

Hg⁺⁺ und Methyl-Hg können u. a. eine Hg-Enzephalopathie hervorrufen, in deren Folge Kinder mehr als Erwachsene geistige Behinderungen zeigten. In Saugratten ist die Hg-Akkumulation im Hirn gegenüber erwachsenen Tieren zehnfach erhöht. Milch steigert die Bioverfügbarkeit von Hg⁺⁺, das nach der Resorption bei Säuglingen vermehrt in den Erythrozyten gebunden wird. Methyl-Hg erreicht in der Muttermilch 5 % der mütterlichen Plasmakonzentration und führt bei epidemischen Vergiftungen zu schweren Schäden bei Säuglingen.

Chronische Pb-Exposition kann Enzephalopathien verursachen, die bei Kindern in einem hohen Prozentsatz Krampfleiden und geistige Behinderungen hinterlassen. Anämien und Intelligenzminderungen werden bei Kindern nach sehr niedrigen Pb-Expositionen beobachtet. Die Pb-Resorption wird durch Milchgabe gesteigert und ist bei Kindern erhöht.

Für Cd, Hg und Pb gibt es keine gesicherten Belege für Karzinogenese oder Mutagenese bei Menschen nach oraler Exposition. Der Schwermetallgehalt in kommerzieller Säuglingsnahrung liegt in derselben Größenordnung wie in der Muttermilch. Bei Verwendung von kontaminiertem Zapfwasser zur Rekonstitution von Fertignahrung ist die Belastung mit Pb und Cd jedoch erhöht. Die theoretische Metallaufnahme aus solchen Diäten, berechnet für einen normgewichtigen Säugling und einen repräsentativen Diätplan, übersteigt, bezogen auf das Körpergewicht, die „provisional tolerable weekly intakes“ der WHO für Erwachsene. Dabei führen Unterschiede in Resorption und Verteilung von Cd, Hg und Pb zu einer erhöhten Empfindlichkeit des kindlichen Organismus. Andererseits ergibt sich aus dem schnellen Wachstum von Säuglingen ein Verdünnungseffekt für essentielle Spurenmetalle, der von manchen Autoren auf toxische Metalle extrapoliert wird.

Diesen theoretischen Überlegungen stehen epidemiologische Erfahrungen gegenüber. Eine Statistik über kindliche Bleivergiftungen aus Baltimore ist über einen Zeitraum von 13 Jahren stark rückläufig. Die einzelnen Stufen des Rückgangs lassen sich mit einem zeitgleichen Rückgang der kindlichen Pb-Belastung korrelieren, z. B. durch die Meidung von Bleifarben für den Hausanstrich oder die Abschaffung von bleihaltigem Verpackungsmaterial für Babynahrung. Am Ende des Beobachtungszeitraums weist die Mortalitätsstatistik keine einschlägigen Todesfälle mehr auf. In den USA wurde der zulässige Pb-Gehalt in der Säuglings-

nahrung seither weiter reduziert. Die im oben genannten Beispiel aus deutschen Werten errechneten Pb-Belastungen liegen deutlich darunter.

Zusammenfassend lässt sich aus den genannten epidemiologischen Erfahrungen keine akute Gefährdung durch die gegenwärtigen Cd-, Hg- und Pb-Gehalte in kommerzieller Säuglings- und Kleinkindernahrung ableiten. Das hohe toxische Potential lässt es aber wünschenswert erscheinen, die Gehalte dieser drei Metalle so niedrig zu halten, wie es nach neuestem technischem Stand möglich wäre.

Summary: There are differences between young and adult organisms regarding toxokinetic aspects and clinical manifestations of heavy metal intoxications. Chronically, toxic Cd intake causes a microcytic hypochromic anemia in young rats at lower exposure levels and after shorter exposure periods than in adult animals. Cd absorption is increased by co-administration of milk and in conjunction with iron deficiency. After long exposure periods toxic Cd concentrations accumulate in the kidney cortex; this process starts very early in life. In 3-year-old children Cd concentrations in the kidney can reach up to one-third of those found in adults.

Hg⁺⁺ and methyl-Hg can cause Hg encephalopathia, and frequently cause mental retardation in adults. Correspondingly, Hg⁺⁺ accumulation in the brains of suckling rats is approx. 10 times higher than in grown animals. Milk increases the bioavailability of Hg⁺⁺. In suckling rats Hg is bound to a greater extent to ligands in the erythrocytes. Methyl-Hg concentrations in breast milk reach 5 % of those in maternal plasma and that is a severe hazard for breastfed children of exposed mothers.

Toxic Pb concentrations can lead to Pb encephalopathia. A high percentage of surviving children have seizures and show signs of mental retardation. Anemia and reduced intelligence scores were recently observed in children after exposure to very low levels of Pb. Pb absorption is increased in children and after co-administration of milk. There are no definite proofs for carcinogenesis or mutagenesis after oral exposure to Cd, Hg, and Pb in man. Heavy metal concentrations were found in the same order of magnitude in commercial infant formulas and in breast milk. When infant formulas are reconstituted with contaminated tap water, however, Pb and Cd concentrations can be much higher. The average heavy metal uptake from such diets exceeds the provisional tolerable weekly intake levels set by the WHO for adults, calculated on the basis of an average food intake and a downscaled body weight. These considerations do not even provide for differences in absorption and distribution or for the increased sensitivity of children to heavy metal exposure. However, dilution effects for essential heavy metals were observed in fast-growing young children; this effect might be extrapolated to toxic metals.

These theoretical considerations are compared with epidemiological evidence. A health statistic from Baltimore shows a decline of Pb intoxications in infants. This observation correlates with a simultaneous decline in exposure to Pb which was due, for example, to decreased use of lead dyes in house paints and the abolition of tin cans for infant food. At the end of the observation period Pb-related infant mortality had decreased to zero. Maximum admissible Pb exposure from infant formulas in the USA has now been further reduced but the calculated Pb exposures in the example mentioned above are still lower.

In conclusion, no hazard can be deducted from the mentioned epidemiological data regarding the present content of Cd, Hg, and Pb in commercially available infant formulas in Germany. Looking at the high toxic potential, however, it seems desirable to keep the content of these three metals in infant formulas as low as the best available technology can achieve.

Schlüsselwörter: Cadmium, Quecksilber, Blei, Toxizität, Säuglingsnahrung

Key words: cadmium; mercury; lead; toxicity; infant formulas

Einleitung

Cadmium (Cd), Quecksilber (Hg) und Blei (Pb) sind Metalle mit einem sehr hohen toxischen Potential. In der Arbeitsmedizin können sie akute Notfälle verursachen. Gleichzeitig sind sie Beispiele für Umweltkontaminanten, die sich in der menschlichen Nahrung wiederfinden und durch die Vergiftungen von epidemiologischen Ausmaßen nach oraler Exposition vorgekommen sind. Die dabei beobachtete Symptomatik und Toxokinetik der entsprechenden Vergiftungsbilder schafft einen Bezugsrahmen für die Abschätzung einer möglichen Bedrohung durch diese Metalle in der Nahrung. In wachsenden Organismen finden sich Besonderheiten im Metallstoffwechsel, die die Empfindlichkeit von Säuglingen und Kleinkindern gegenüber der Exposition mit Cd, Hg und Pb steigern. Da Milch für Säuglinge die einzige Nahrungsquelle ist, können Höhe und Dauer der Metallexposition in dieser Lebensphase nur durch Herabsetzung des Metallgehaltes in der Milch beeinflußt werden. Die vorliegende Übersicht faßt grundlegende Daten zu dieser Problematik zusammen und versucht, eine toxikologische Bewertung der Gehalte von Cd, Hg und Pb in der Säuglings- und Kleinkindernahrung zu geben.

Zur Symptomatik von Cadmiumvergiftungen

Nach akuter, inhalativer Exposition entstehen bei Konzentrationen von 1 mg Cd/m³ erste klinische Symptome; 5 mg/m³ nach 8stündiger Exposition bewirken ein möglicherweise tödliches Lungenödem (Elinder, 1985). Auch die akute orale Ingestion großer Cd-Mengen kann mit Symptomen wie Schwindel, Erbrechen, Diarröhö und Schock zum Tode führen (Friberg et al., 1986). Nach chronischer Cd-Exposition entstehen tubuläre Nierendefekte, Osteomalazien, die Cd-Enteropathie und eine mikrozytäre, hypochrome Anämie (Nomiyama, 1980). Eine Cd-Hemmung der Monaminoxidase wird als pathogenetischer Faktor bei der Genese des Hochdrucks diskutiert (Jacobson und Turner, 1980). Die vier erstgenannten Symptome sind u. a. bei der Itai-Itai-Byo beobachtet worden (Murata et al., 1970). Diese Erkrankung kam in einem ländlichen Gebiet in Japan vor, flußabwärts von einer Zinkmine mit hohem Cd-Gehalt. Während der Nahrungsmittelknappheit nach dem Zweiten Weltkrieg wurden ca. 200 Fälle dieser Erkrankung beobachtet. Spurenelementmangel, z. B. von Fe, Zn und Ca, scheint eine Voraussetzung für die Entstehung des Krankheitsbildes zu sein, das weitgehend Frauen in der Postmenopause betraf. Die Schmerzen, die der Krankheit den Namen gegeben haben, wurden durch pathologische Frakturen und Knochendeformationen auf der Basis einer ausgeprägten Osteomalazie verursacht. Tubuläre Nierendefekte mit Kalzium- und Phosphatverlusten gelten als Ursache der Osteomalazie (Murata et al., 1970, Nomiyama, 1980).

Für die Säuglingernährung interessiert die Interaktion zwischen Fe und Cd bei der enteralen Resorption (Schümann et al., 1990). Durch alimentäre Cd-Belastung (ca. 50 ppm Cd/kg Diät/6 Wochen) entsteht eine mikrozytäre, hypochrome Cd-Anämie in Ratten (Lit. s. bei Schäfer und Forth, 1984). In Junggratten von ungefähr 80 g Gewicht entstehen Eisenmangelanämien schon nach einwöchiger Fütterung von Diäten mit nur

10 ppm Cd/kg (Schümann, unveröffentlichte Ergebnisse). Eine zusätzliche hämolytische Cd-Wirkung wurde zeitweilig diskutiert (Axelson und Piscator, 1966). Cd-exponierte Menschen entwickeln nach japanischen Beobachtungen Anämien aber auch ohne Zeichen von Fe-Mangel, woraus man einen toxischen Effekt von Cd auf die Erythropoese ableiten kann (Nogawa et al., 1984).

Zur Toxokinetik von Cadmium

Die Toxokinetik beschäftigt sich mit der Bioverfügbarkeit und Resorption von toxischen Stoffen, mit ihrer Verteilung im Organismus und ihrer Ausscheidung. Wenn man Ratten über den Zeitpunkt des Abstillens hinaus ausschließlich mit Milch füttert, ist die Resorption von Cd erhöht (Abb. 1). Junge milchtrinkende Tiere (1 Woche und 3 Wochen) zeigen nach 14 Tagen eine Ganzkörperretention in der Höhe von 20 % des angebotenen ^{115}Cd . 52 Wochen alte Ratten, die mit fester Rattendiät gefüttert wurden, zeigen eine ^{115}Cd -Retention von 0,3 %. Wenn man erwachsenen Ratten Milch gibt, ist die ^{115}Cd -Retention 10mal höher als bei Festfutterdiät. Wenn man andererseits feste Nahrung an Saugratten verfüttert (Abb. 2), ist die ^{115}Cd -Retention nach 6 Tagen gegenüber einer Milchdiät deutlich herabgesetzt (Kostial et al., 1981). Die Beurteilung der Auswirkungen solcher dem physiologischen Reifegrad der Tiere nicht angemessenen Diäten auf die Enzymausstattung der Darmzellen und auf die enterale Versorgung des

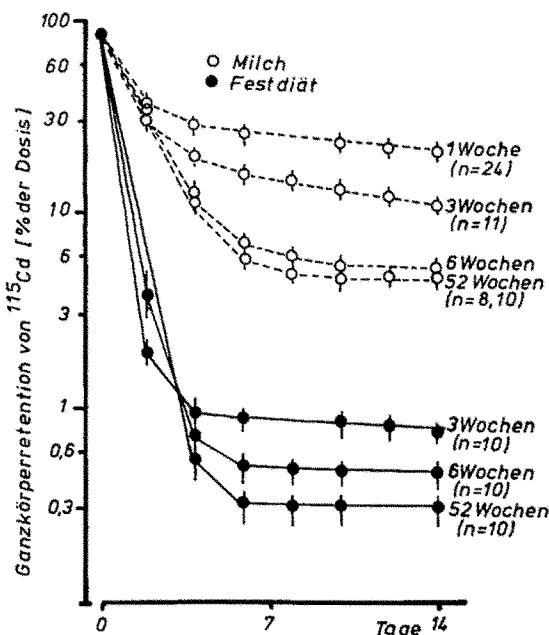


Abb. 1. Ganzkörperretention von ^{115}Cd in Ratten in Abhängigkeit von Alter und Diät ($M \pm SD$) (mod. nach Kello et al., 1977).

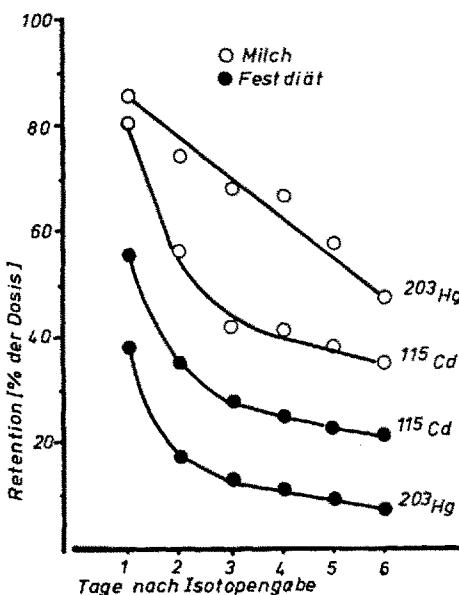


Abb. 2. Ganzkörperretention von ^{115}Cd und ^{203}Hg in Saugratten in Abhängigkeit von der Diät ($M \pm SD$; $n = 18$) (mod. nach Kostial et al., 1981).

Organismus kommt in diesen Arbeiten leider sehr kurz; dennoch ist der Einfluß von Milch auf die Cd-Resorption deutlich.

Die Cd-Resorption bei normal ernährten Menschen und Labornagern liegt zwischen 1 % und 6 % der mit der Diät angebotenen Menge. Im Eisenmangel ist die Resorption einer oral angebotenen Cd-Menge auf 10 % bis 20 % erhöht (Friberg et al., 1986). Nach der Resorption geht der größte Teil des resorbierten Cd initial in die Leber und wird dort intrazellulär in Metallothioneinen (MT) gefunden. MT kann als Speicherprotein betrachtet werden. Es ist relativ klein (Molekülmasse ca. 6000–7000 Dalton in Abhängigkeit vom Metallgehalt), enthält keine aromatischen Aminosäuren, jedoch zu ca. 30 % Cystein (Nordberg et al., 1987). Seine Synthese wird am stärksten durch Cd und Zn stimuliert (Bremner, 1978). Die Metallbindungseigenschaften des MT werden den Cysteinyl-Resten (SH-Gruppen) zugeschrieben. Neben Zn und Cu wird Cd und auch Hg in MT gebunden und gespeichert. Ein MT-Molekül kann bis zu 7 Cd-Moleküle binden (Friberg et al., 1986). Der MT-Gehalt in den Lebern junger Ratten ist 10–20mal höher als in erwachsenen Tieren. Daraus resultiert eine veränderte subzelluläre Verteilung, die man zur Erklärung der hohen Toleranz von Saugratten gegenüber akuter Cd-Toxizität heranzieht (Goering et al., 1984).

Im Laufe der Zeit und wahrscheinlich in Abhängigkeit von der „Turn-over“-Rate der Leberzellen werden Teile der hepatischen MT-Mengen mit dem gespeicherten Cadmium in das Plasma freigesetzt. Das Plasma-MT wird in der Niere glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus reabsorbiert. Hier kommt es zur Akkumulation und zu tubulären Nierenschäden

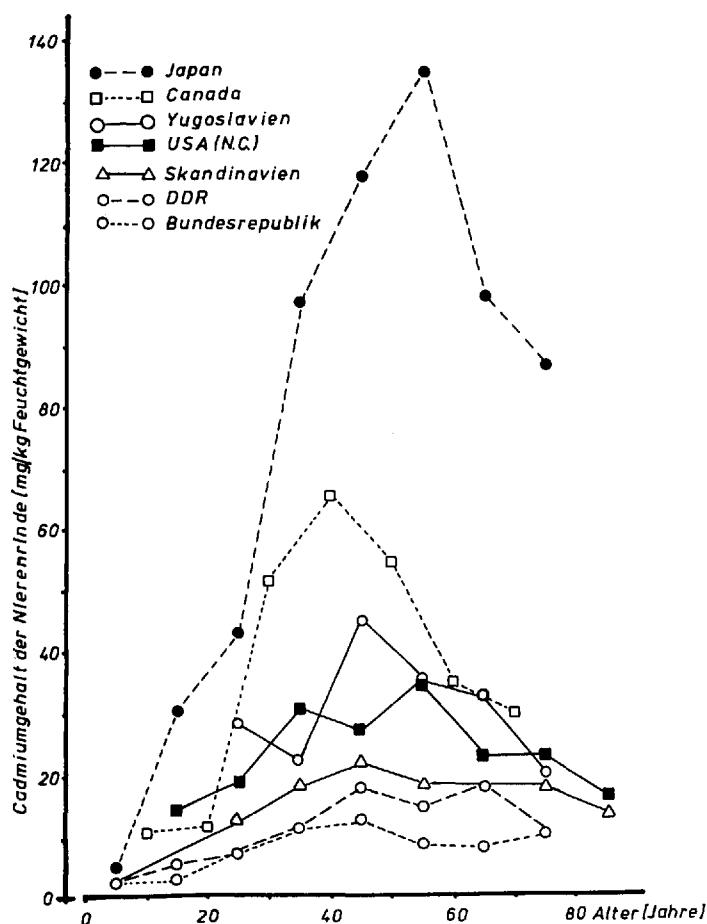


Abb. 3. Cadmiumakkumulation in der Nierenrinde in 6 Ländern in Abhängigkeit vom Alter (mod. nach Friberg et al., 1986).

(Nordberg et al., 1987). Die kritische Cd-Konzentration in der Niere liegt bei ca. 200 mg/kg Feuchtgewicht (Nomiyama, 1980). Bei einem gesunden 40jährigen Nichtraucher werden in Mitteleuropa in der Niere ungefähr 10–20 mg/kg Cd gefunden (Abb. 3), also ca. 5–10 % der kritischen Konzentration. Bei Kindern liegt der Wert in den ersten drei Lebensjahren bei ungefähr 2–3 mg/kg Cd (Henke et al., 1970). Die Akkumulation in diesem kritischen Organ in den ersten drei Lebensjahren beträgt also schon bis zu einem Drittel der Erwachsenenwerte. Obwohl wir gegenüber der toxischen Nierenkonzentration noch eine breite Sicherheitsmarge finden, zeigen diese Befunde, daß die Akkumulation von Cadmium bereits sehr früh beginnt.

Die Cd-Ausscheidung ist gering. Sie beträgt nur 0,01 % des Körperbestandes täglich und erfolgt hauptsächlich mit dem Urin. Andere, weniger

wichtige Ausscheidungswege sind Galle, Magen-Darm-Trakt und Speichel. Da der aus der Nahrung resorbierte Cd-Anteil gering ist, kann der fäkale Cd-Gehalt zur Abschätzung der oralen Cd-Beladung genutzt werden (Friberg et al., 1986). Die biologische Halbwertszeit von Cadmium wird auf 10 bis 30 Jahre geschätzt und ist abhängig vom Alter und von der Gesamtbelastung. Die Halbwertszeit bei 10jährigen wird auf 30 Jahre geschätzt, die bei 50jährigen auf 15 Jahre (Friberg et al., 1986).

Zur Symptomatik von Quecksilbervergiftungen

Bei der akuten inhalativen Hg-Vergiftung entstehen erosive Bronchitiden und Bronchiolitiden sowie interstitielle Pneumonien, die zum Tod durch respiratorische Insuffizienz führen können. Bei chronischer oraler Exposition muß man zwischen Hg^{2+} und Methyl-Hg unterscheiden. Hg^{2+} bewirkt glomeruläre und tubuläre Nierenschäden. Es verursacht zudem Müdigkeit, Appetitlosigkeit und führt zu Gewichtsverlusten („micro-mercurialism“). Des weiteren beobachtet man allergische Hautreaktionen gegenüber Desinfektionsmitteln auf Quecksilberbasis (Berlin, 1986).

Orale Methyl-Hg-Vergiftungen werden nach Typen eingeteilt. Typ I, z. B. die epidemische Vergiftung im Irak 1972, beschreibt Situationen, in denen hohe Dosen (bis zu 200 µg/kg Körpergewicht) über eine kurze Zeit (wenige Monate) aufgenommen werden und zu den oben genannten Symptomen führen. 6000 Fälle wurden bei der Irak-Katastrophe gezählt, davon 450 Todesfälle. Die Vergiftungen entstanden durch quecksilberhaltige Fungizide. Das Mehl, das man durch diese Fungizide schützen wollte, wurde weitgehend zu selbstgebackenem Brot verarbeitet, in dem man Hg-Konzentrationen bis zu 9,1 mg/kg messen konnte (Amin-Zaki, 1983). Der Typ II beschreibt geringere Hg-Belastungen (5–100 µg/kg) über eine längere Expositionszeit (Monate bis Jahre). Als Beispiel dienen die Intoxikationen an der Minamata-Bucht in Japan zwischen 1953 und 1965, die auf Verzehr von Fisch aus der mit Hg-haltigen Industrieabwässern stark belasteten Bucht zurückgeführt werden. Der Typ III benennt chronische Vergiftungen, wie sie in Populationen mit hohem Fischkonsum gefunden werden, z. B. in Hafenstädten in Schweden, Samoa oder Peru. Die neurologische Symptomatik ist jedoch bei allen Expositionstypen im wesentlichen gleich. Auf solchen Beobachtungen basiert ein großer Teil unserer Erkenntnisse über die Symptomatik und Kinetik von Vergiftungen mit Methyl-Hg beim Menschen (Amin-Zaki, 1983).

Methyl-Hg und Hg^{2+} können eine Hg-Enzephalopathie hervorrufen. Diese Erkrankung geht einher mit Parästhesien, die im Hand-, Mund- und Fußbereich beginnen und mit Muskelschwächen und Paralysen verbunden sind. Sie sind mitunter so ausgeprägt, daß sich die Patienten nicht mehr aufrecht im Bett halten können. Dazu kommen zerebrale Ataxien und Myoklonien (Amin-Zaki, 1983).

Zur Toxokinetik von Quecksilber

Die Bioverfügbarkeit von Hg^{2+} in Ratten wird durch Milch unabhängig vom Spurenmetallgehalt erhöht (Abb. 2). Als weiterer Parameter, der die Bioverfügbarkeit von Hg^{2+} im Säugling oder Jungtier erhöhen kann, wird

eine unterschiedliche Konversion von Hg^{2+} in Methyl-Hg durch die Darmflora diskutiert (Berlin, 1983), die bei Säuglingen anders zusammengesetzt ist als bei Erwachsenen.

Methyl-Hg akkumuliert in der aqualen Nahrungskette. Raubfische am Ende dieser Nahrungskette, wie z. B. der Thunfisch, haben daher einen hohen Gehalt an Methyl-Hg (Berlin, 1983). Fische aus der Minamata-Bucht enthielten z. B. bis zu 30 mg Hg/kg (Greim, 1983). Die Bioverfügbarkeit von Methyl-Hg ist sehr hoch. Seine enterale Resorption ist wegen der hohen Lipophilie fast vollständig. Die Resorption von Hg^{2+} beträgt hingegen nur bis zu 2 %. Hg^{2+} und Methyl-Hg sind im Plasma zunächst an Albumin und Globulin gebunden, bei höheren Konzentrationen mehr an Albumin. Der größte Teil des Gesamtquecksilbers im Blut ist jedoch im Erythrozyten an Hämoglobin und Glutathion gebunden (Berlin, 1983). Methyl-Hg ist im Erythrozyten der Ratte 300fach, bei Menschen 20fach und bei Maus und Affe 10fach gegenüber dem Plasma angereichert, was auf unterschiedlichen Bindungscharakteristiken beruhen soll (Komuleinen, 1988). Im Neugeborenen findet man relativ mehr Methyl-Hg im Erythrozyten, was auf den höheren Gehalt von Hämoglobin und SH-Gruppen-haltigen Verbindungen im fetalen Erythrozyten zurückgeht (Berlin, 1983).

Aus dem Blut verteilt sich Hg^{2+} in das Gewebe. Bevorzugt bindet es sich an SH-haltige Proteine und SH-haltige membranständige Liganden. Wenn man die Situation 24 Stunden nach der Resorption betrachtet, so sind 50 % der resorbierten Hg^{2+} -Menge in der Nierenrinde gespeichert und 25 % in der Leber. Die Bindung erfolgt in beiden Organen weitgehend im MT. Nach einer Woche beobachtet man Umverteilungen, wobei dann 90 % der resorbierten Hg^{2+} -Menge in der Nierenrinde gefunden werden (Berlin, 1983).

Hg^{2+} -Mengen werden auch im Hirn gefunden. In Saugratten ist die Konzentration im Hirn gegenüber erwachsenen Tieren 4 Tage nach der Exposition um das 10fache erhöht (Jugo et al., 1976). Hg^{2+} tritt bevorzugt über den Plexus chorioideus ein und akkumuliert in der grauen Substanz. 20 % dieser Menge ist an Glutathion und Cystein gebunden. Zerebrale Konzentrationen über 4–10 µg/g Frischgewicht gelten als toxisch (Komuleinen, 1988). An Mäusen wurden histopathologische Unterschiede zwischen fetalen und reifen Hirnen nach Methyl-Hg-Exposition beobachtet. Die neuronale Proliferations- und Migrationsphase ist gegenüber Methyl-Hg besonders empfindlich. Da die verschiedenen Hirnareale diese Phasen nacheinander durchlaufen, ist der genaue Zeitpunkt der Methyl-Hg-Exposition eine kritische Größe für Art und Ausmaß der Schädigung. Methyl-Hg ist für das Hirn im Entwicklungsstadium ein Mitosegift. Betroffene Zellen zeigen kondensiertes Kernmaterial und gehen zugrunde, wodurch die Neuronenzahl abnimmt (Sager et al., 1982).

Wegen seiner hohen Lipophilie gibt es für Methyl-Hg kaum eine absolute Barriere im Körper. Im Menschen finden sich jeweils ca. 40 % des resorbierten Methyl-Hg in Leber und Niere und ca. 10 % im Hirn (Aberg et al., 1969). In der Leber unterliegt das Methyl-Hg einer Biotransformation; es wird zu Hg^{2+} , das in den übrigen Hg^{2+} -Pool eingeht.

25–85 % des Methyl-Hg werden über die Galle ausgeschieden; damit unterliegt es einem enterohepatischen Kreislauf. Ein kleinerer Anteil verlässt den Körper über den Urin. Im menschlichen Haar ist Methyl-Hg

ca. 250fach stärker angereichert als im Blut, was epidemiologisch und forensisch verwertet werden kann (Berlin, 1983; Al-Shahristani et al., 1974). In der Muttermilch erreicht die Hg-Konzentration ca. 5 % der Blutkonzentration. 40–60 % dieser Menge sind Methyl-Hg und werden von den Säuglingen fast vollständig resorbiert. Dadurch entstehen die angesprochenen Vergiftungssymptome auch bei Säuglingen, wie das Beispiel der Irak-Katastrophe belegt (Bakir et al., 1973).

Die Ausscheidung von Hg^{2+} erfolgt über Urin und Fäzes. Dabei scheinen die überwiegend in MT gespeicherten Hg-Mengen in der Nierenrinde den tubulären Transfer nicht zu beeinflussen. Da weniger als 1 % der Hg-Mengen im Blut ultrafiltrierbar sind, spielt die glomeruläre Filtration für die Ausscheidung eine untergeordnete Rolle. In die Fäzes gelangt Hg^{2+} hauptsächlich über die Galle und zu einem geringeren Grade über die Mukosa des Magen-Darm-Trakts (Berlin, 1983).

Die biologische Halbwertszeit von Methyl-Hg beträgt ca. 70 Tage, mit einem Streubereich zwischen 30 und 120 Tagen (Abb. 4). Die Streuung ist unabhängig vom Alter und von der Art der Diät (Al-Shahristani et al., 1974). Es gibt jedoch Kompartimente wie das Hirn, die Niere und die Testes, die einen sehr viel langsameren „turnover“ haben. Wie aufgeführt, unterliegen die toxokinetischen Einzelgrößen einer sehr hohen Streuung. Organverteilungsdaten im „steady state“ wurden bisher für Hg in keiner Spezies systematisch untersucht (Berlin, 1986).

Zur Symptomatik von Bleivergiftungen

Blei (Pb) ist schon in der Antike in großem Umfang abgebaut und verarbeitet worden; Bleikoliken und die Symptomatik der Bleienzephalopathie sind seitdem bekannt. Beide Manifestationen können nach akuter Exposition auftreten, wobei Pb-Blutgehalte von 80–1300 µg/dl gemessen wurden (Chrisolm, 1973). Bei Pb-Blutgehalten von 30 µg/dl findet man bei Erwachsenen gastrointestinale Störungen, Appetitlosigkeit, Diarröh und Obstipationen.

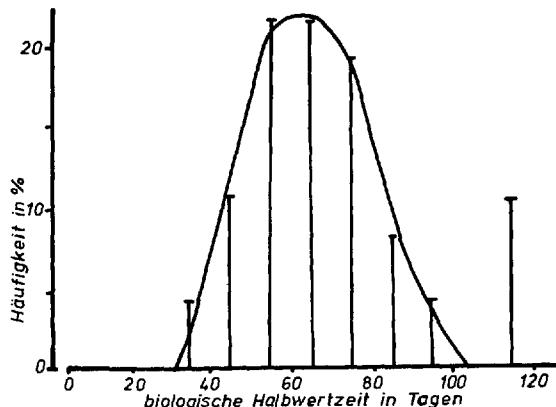


Abb. 4. Variation der biologischen Halbwertszeit im menschlichen Organismus nach Methyl-Hg-Exposition ($n = 48$) (mod. nach Al-Shahristani et al., 1974).

Auch nach chronischen Pb-Expositionen kommt es zu Enzephalopathien. Bei Erwachsenen treten sie üblicherweise erst bei Pb-Blutkonzentrationen über 80 µg/dl auf. Bei Pb-Blutkonzentrationen von 50 µg/dl fanden sich aber schon Störungen der optischen Koordination (Tsuchiya, 1986). Das Einsetzen der Symptome ist langsam. Beim Kind findet man Enzephalopathien bereits bei Pb-Blutkonzentrationen zwischen 50 und 60 µg/dl, wobei die Symptome sehr plötzlich einsetzen können. Intelligenzminderungen wurden in einer Londoner Studie an Kindern schon bei Pb-Blutkonzentrationen von 13 µg/dl beobachtet (Yule et al., 1981). Die Befunde ließen sich jedoch in einer „Follow-up“-Studie nicht bestätigen (Landsdown et al., 1983). In einer Untersuchung der US Agency for Toxic Substances wurden in den USA Einschränkungen der neurophysiologischen Entwicklungen und eine Hemmung der δALA bereits bei Pb-Blutgehalten von 10–15 µg/dl beobachtet. Die Anzahl der Kinder, die in den USA solche Pb-Blutwerte aufwiesen, wird auf 2,3 Millionen geschätzt (US Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1988). Bei Nachuntersuchungen an Kindern, die eine vollausgebildete Enzephalopathie durchlebt haben, wurden in den USA in über 82 % der Fälle Krampfleiden und geistige Behinderungen gefunden (McCabe, 1979). Enzephalitis und Hydrozephalus können Folgen von Pb-Exposition des unreifen Organismus sein (Hirano und Kochen, 1973).

Auf molekularer Ebene wurde bei der Pb-Enzephalitis eine Störung der mischfunktionellen Oxigenasen durch eine Reduktionshemmung von Dihydrobiopterin und durch Störungen der Biopterinsynthese postuliert. Dadurch wird die Hydroxylierung von Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan zu L-DOPA und 5-Hydroxytryptamin gestört, aus denen physiologischerweise durch Decarboxylierung Dopamin und Serotonin entsteht (Bondy, 1988).

Das Hirn ist im Wachstum vulnerabel. Das erklärt teilweise, warum Kinder gegenüber Pb-Expositionen so viel empfindlicher sind als Erwachsene. Abbildung 5 zeigt, daß die Zunahme des Feuchtgewichtes

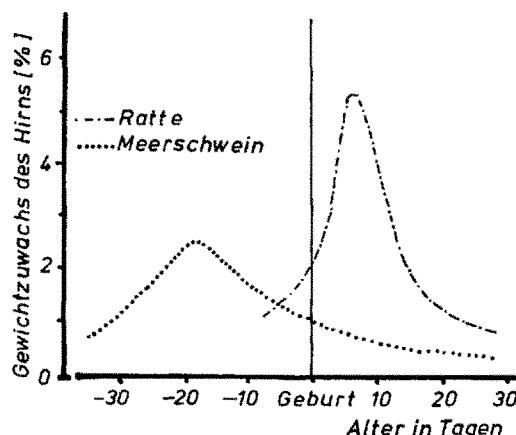


Abb. 5. Zuwachs des Hirngewichtes in Abhängigkeit vom Gestations- bzw. Lebensalter in Ratten und Meerschweinen (mod. nach Dobbing, 1974).

im Rattenhirn im Gegensatz zum menschlichen Hirn erst postpartal sein Maximum erreicht. Dieses Phänomen wurde experimentell genutzt. Eine Gruppe von Saugratten wurde unmittelbar nach der Geburt einer Pb-Belastung ausgesetzt und eine andere Gruppe 10 Tage nach der Geburt, also zu einem Zeitpunkt des größten Hirnwachstums. Die Hirnschäden waren bei der Gabe 10 Tage nach der Geburt wesentlich höher (McCabe, 1979). Im wachsenden Organismus wird die Myelinisierung im ZNS durch Pb retardiert. Als Folge der Schädigung protektiver Membranen werden virale Infektionen (Thind et al., 1978) und eine erhöhte Durchlässigkeit für Medikamente (Zenick et al., 1982) diskutiert.

Weitere Symptome der chronischen Bleivergiftung sind die Radiuslähmung und die tubulären Nephropathien; letztere können bei Kindern nach Chelattherapie reversibel sein. Nach langer Exposition entstehen auch irreversible Nierenschäden, wie tubuläre Atrophien und interstitielle Fibrosen. Bei der Bleianämie sind Zwischenprodukte der Hämoglobinsynthese erhöht, z. B. das Protoporphyrin und die ALAD (Tsuchiya, 1986). Diese Veränderungen finden sich bei Kindern bereits bei einem Blutblei-gehalt von 20 µg/dl. Wie bereits bei der Enzephalopathie besprochen, werden schon bei Blutbleigehalten zwischen 15 und 20 µg/dl intellektuelle Defizite bei Kindern beschrieben. Als Interventionslevel für eine klinische Behandlung nennt die FDA 30 µg/dl (Mahaffey, 1983). In den Kommissionen der EG werden 20 µg/dl als zulässiger Grenzwert angegeben. Es bestehen berechtigte Tendenzen, die zulässigen Grenzwerte in Zukunft niedriger anzusetzen.

Zur Toxokinetik von Blei

Die Bioverfügbarkeit von Pb ist bei gleichzeitiger Milchgabe erhöht (Kello und Kostial 1977). Es bilden sich Pb-Casein-Mizellen, die im Gegensatz zu ionischem Blei erst im Ileum resorbiert werden (Beach et al., 1988). Außerdem erhöht Laktose die Bioverfügbarkeit von Blei (Bushnell, 1981). Die Resorption von Blei beträgt bei Menschen ca. 10 % des diätetischen Angebots, bei der Ratte nur ca. 1 %. Im Eisenmangel ist die Bleiresorption gesteigert (Six et al., 1972), ebenso nach Fasten und bei Reduktion des Kalzium- und Vitamin-D-Gehalts der Nahrung (Tsuchiya, 1986). Bei Kindern zwischen 2 Monaten und 6 Jahren liegt die Bleiresorption zwischen 42 % (Ziegler et al., 1978) und 50 % des Angebots (Alexander, 1974).

Blei bindet sich nach der Resorption zunächst an die Erythrozyten und ist hier gegenüber dem Serum 16fach angereichert. Die Knochen sind das Speicherkompartiment für Pb; 90 % des menschlichen Pb-Körperbestandes sind in den Knochen eingelagert. In absoluten Mengen ausgedrückt sind das 9 bis 34 mg/kg Organgewicht. Dem steht die sogenannte „active load“ gegenüber. Sie umfaßt die Mengen, die im Erythrozyten und in den Weichorganen gespeichert sind. Die absoluten Mengen in diesen Organen sind erheblich geringer als in den Knochen. In der Leber findet sich 1 mg/kg, in der Niere 0,8 mg/kg, im Hirn nur 0,1 mg/kg (Tsuchiya, 1986). Pb hat in den Zellen eine hohe Affinität zu Membranen und Mitochondrien (Goyer und Krall, 1969), weniger zu den Lyosomen (Barltrop, 1971). Bei der Saugratte ist der Pb-Gehalt des Gehirns im Vergleich zum erwachsenen Tier um das 8fache erhöht. Also nicht nur die Empfindlichkeit des

Gehirns ist im wachsenden Organismus erhöht, sondern auch die Akkumulation von Blei.

Die Ausscheidung von Pb erfolgt zu ca. 76 % über glomeruläre Filtration. Über den Gastrointestinaltrakt werden ca. 16 % ausgeschieden und über Hautanhangsgebilde ca. 8 % (Tsuchiya, 1986). Die biologische Halbwertszeit von Pb im Knochen beträgt etwa 20 Jahre, in den übrigen Organen nur etwa 20 Tage („active load“). Erkenntnisse über das Verhältnis zwischen „active load“ und der Knochenspeicherung von Pb bei Jungtieren ergeben sich aus Untersuchungen von Jugo (Jugo et al., 1975). Pb-Isotope waren bei jungen Ratten schlechter mobilisierbar, was auf eine hohe Knochenbeladung und eine kleine „active load“ deutet. Altmann gibt dagegen eine Knochenbindung von nur 60 % des Pb-Körperbestandes bei Kindern an (in: Käferstein und Müller, 1981). Verglichen mit dem Blei in den Knochen kann Pb aus der „active load“ besser ausgeschieden werden. Allerdings umfaßt dieser Begriff Pb-Mengen im Hirn und im Erythron, also an Orten möglicher toxischer Wirkungen. Eindeutige Befunde über altersabhängige Veränderungen dieses Kompartiments wären daher wünschenswert.

Abschätzung der Belastung des wachsenden Organismus durch Cd-, Hg- und Pb-Gehalte in der Säuglingsnahrung

Metallanalysen in der Muttermilch ergaben Cd-Werte in der Größenordnung von etwa 3 µg/kg, Hg-Werte von 0,3 µg/kg und Pb-Gehalte von 17 µg/kg (Tab. 1) (Käferstein und Müller, 1981). Bereits 1981 wurde dabei auf analytische Schwierigkeiten bei der Hg-Bestimmung hingewiesen. Für Trinkwasser wurden in dieser Untersuchung zwei Kategorien unterschieden: Kategorie A mit geringer Metallkontamination und Kategorie B mit hoher Kontamination. Für Pb hat man als hohen Wert 100 µg/l angenommen; in Großbritannien sind Gehalte bis zu 300 µg Pb/l gemessen worden (Käferstein und Müller, 1981). Die B-Kategorie in Tabelle 1 gibt die Metallgehalte von Stichproben kommerzieller Säuglings- und Kleinkindernahrung an, die mit stark kontaminiertem Wasser rekonstituiert wurden.

Tab. 1. Metallgehalte in Milch, Trinkwasser und Säuglingsnahrung. Die Kategorien A und B kennzeichnen die Konzentrationen in kommerzieller Säuglingsnahrung nach Rekonstitution mit schwach kontaminiertem (A) und stark kontaminiertem (B) Zapfwasser.

		Cd	Hg	Pb
Muttermilch		3 µg/kg	0,3 µg/kg	17 µg/kg
Trinkwasser	A	1 µg/kg	3 µg/kg	9 µg/kg
	B	6 µg/kg	3 µg/kg	100 µg/kg
rekonstituierte volladaptierte Milch	A	3 µg/kg	2 µg/kg	17 µg/kg
	B	7 µg/kg	2 µg/kg	99 µg/kg
rekonstituierter Milchbrei	A	7 µg/kg	8 µg/kg	27 µg/kg
	B	11 µg/kg	8 µg/kg	99 µg/kg

nach Käferstein et al., ZEBS-Bericht 1981

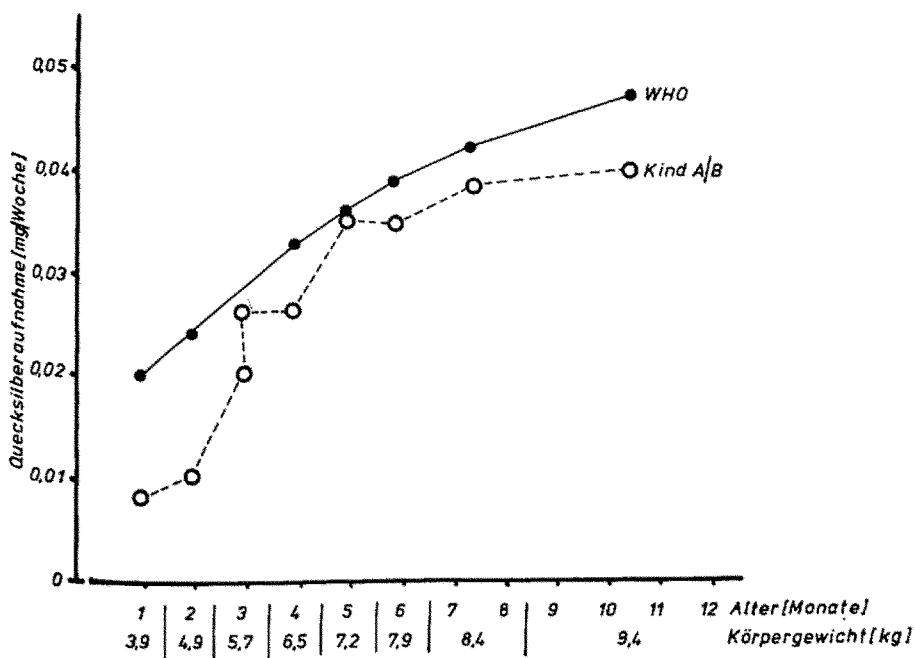
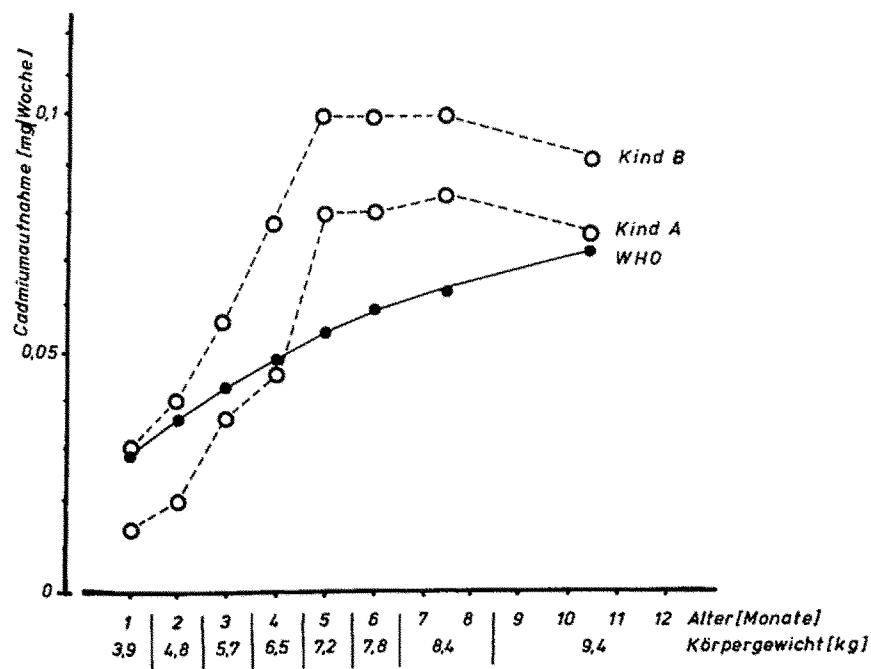
den. In der A-Kategorie finden sich in rekonstituierter volladaptierter Milch 3 µg/kg Pb. Das entspricht den Verhältnissen in der Muttermilch. Wird Milch oder Breinahrung mit dem stärker kontaminierten Wasser rekonstituiert, führt das zu erheblich höheren Werten.

Die Metallbelastungen von Fertignahrung für Säuglinge und Kleinkinder liegen im ppb-Bereich. Das zwingt zur Beschäftigung mit der Frage, ob Cd, Hg und Pb kanzerogen oder mutagen sind. Bei Durchsicht der Literatur finden sich für die Karzinogenese und Mutagenese beim Menschen nach oraler Exposition in der genannten Größenordnung für die drei Metalle keine gesicherten Belege, wohl aber Hinweise aus Tierversuchen nach inhalativer und parenteraler Gabe von Cd und Pb (Berlin, 1986; Friberg et al., 1986; Tsuchiya, 1986). Hg ist am häufigsten untersucht worden, weil bekannt ist, daß Methyl-Hg mit DNA und RNA reagiert. Hg verursacht Schäden, es stört jedoch auch die Repairmechanismen. Entweder geht also die Zelle zugrunde, oder sie bleibt unbeschädigt. In beiden Fällen ergeben sich keine karzinogenen oder mutagenen Veränderungen (Christie and Costa, 1983).

In Abbildung 6 A, B und C wurde aus den Metallkonzentrationen in kommerzieller Säuglingsnahrung die durchschnittliche Metallaufnahme für einen Säugling berechnet, der sich vom Gewicht her normal entwickelt und der einem genormten, repräsentativen Diätplan folgt. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Metallaufnahme in mg/Woche für die ersten 12 Lebensmonate (Müller und Schmidt, 1983). Diese Werte wurden mit den „provisional tolerable weekly intakes“ des „Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives“ von 1972 verglichen, wobei die Werte für Erwachsene an das durchschnittliche altersentsprechende Säuglingsgewicht angeglichen wurden. Für Hg sind die Werte der Trinkwasserkategorien A und B identisch und liegen deutlich unter den WHO-Werten. Für Cd übersteigen die wöchentlichen „intakes“ der Säuglinge in beiden Trinkwasserkategorien die extrapolierten WHO-Werte. Die Pb-Gehalte in der Milch, die mit dem Pb-haltigen Wasser rekonstituiert wurden, liegen von Anbeginn über den WHO-Werten.

Diese Überlegungen lenkten das Interesse auf die Cd- und Pb-Gehalte in der Säuglingsnahrung und auf die Frage, ob Extrapolationen von Erwachsenenwerten auf Säuglinge zulässig sind. Das rasche Wachstum des Säuglings im ersten Lebensjahr müßte bei gleicher Aufnahme mit einem Verdünnungseffekt der Schwermetallbelastung einhergehen. Berücksichtigt man die Verteilung der in Abbildung 6 angegebenen Werte für die Metallaufnahmen, so ist die Akkumulation pro Gramm Gewebe im wachsenden Organismus nach einem Jahr erheblich niedriger als bei einem konstanten Gewicht (Bergmann und Bergmann, 1983).

Verdünnungseffekte in wachsenden Organismen sind als Problem in der Spurenelementversorgung von Kindern bekannt. Die in Abbildung 7 zusammengefaßten Ergebnisse (Heinrich, 1985) zeigen, daß Neugeborene intrauterin gut mit Eisen versorgt werden. Entsprechend ist die Eisenresorption, die ja im Eisenmangel gesteigert ist, unmittelbar postpartal nicht erhöht. Wenn der Säugling älter wird, steigt die Resorption auf Werte, wie man sie im Eisenmangel findet. Im 3. Trimenon und im dritten Lebensjahr findet man sie noch stärker erhöht. Der Eisenbedarf des wachsenden Organismus steigt also. Vergleicht man weiter die ^{59}Fe -Resorption für



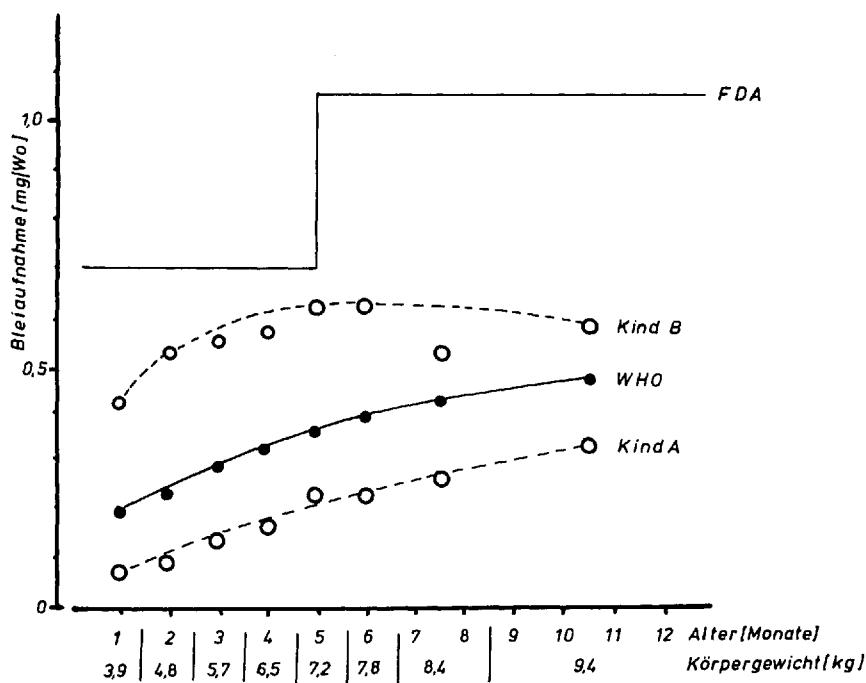


Abb. 6. Rechnerische Metallaufnahme (mg/Woche) eines Säuglings unter Annahme der in Tabelle 1 dargestellten Metallkonzentrationen in kommerzieller Säuglingsnahrung, die mit schwach kontaminiertem (A) und stark kontaminiertem Zapfwasser (C) rekonstituiert wurde. Außerdem wurden eine normale Gewichtsentwicklung und ein repräsentativer Diätplan zugrunde gelegt. Die durchgezogene Linie (WHO) gibt die „provisional tolerable weekly intakes“ für die Metalle nach Extrapolation auf das Gewicht des Säuglings an. In Abbildung 6 C ist die Beschränkung des Pb-Intakes von 1977 durch die FDA angegeben (s. Text) (mod. nach Müller und Schmidt, 1983).

Frühgeborene und Reifgeborene, so steigt die ^{59}Fe -Resorption bei den Frühgeborenen eher an, da die intrauterin erworbenen Eisenmengen bei diesen Kindern früher erschöpft sind. Verdünnungseffekte für Metalle kommen in wachsenden Organismen also tatsächlich vor.

Tabelle 2 zeigt eine epidemiologische Statistik des Baltimore City Health Department über die Inzidenz von Pb-Vergiftungsfällen für den Zeitraum zwischen 1959 und 1972. Zwischen 1959 und 1964 liegt die Zahl der beobachteten Fälle zwischen 40 und 60, 1965 sind es nur noch 30, von 1967 an unter 20 und seit 1971 nur ca. 10 (Klein, 1977). Eine Analyse der Ursachen dieser stark rückläufigen Tendenz kann helfen, Art und Ausmaß einer bedrohlichen Pb-Belastung bei Kindern abzuschätzen.

Der Rückgang nach 1971 ist die Konsequenz einer Richtlinie der FDA, die die zulässige Pb-Gesamtaufnahme auf unter 300 $\mu\text{g}/\text{d}$ festlegte. Nach einer Schätzung von Ziegler (Käferstein und Müller, 1981) wurden in diesem Zeitraum nur ca. 50 % der Pb-Gesamtaufnahme von Kindern in den USA aus der Nahrung bezogen. Die anderen 50 % erklären sich durch

Tab. 2. Inzidenz von Bleivergiftungen.

Jahr	Zahl der Fälle	Todesfälle
1959	66	2
1960	53	4
1961	48	1
1962	44	1
1963	42	3
1964	45	1
1965	32	0
1966	32	1
1967	15	1
1968	13	0
1969	19	0
1970	20	1
1971	11	0
1972	8	0

Baltimore City Health Department, Daten nach Klein (1977)

Pica, also durch orale Aufnahme von nicht für den Verzehr bestimmten Substanzen. Dazu zählt das Daumenlutschen und die Angewohnheit von Kleinkindern, alles in den Mund zu stecken. Bleifarben, mit denen in den USA in den 70er Jahren noch ca. 7 Mio Häuser gestrichen waren (Christolm, 1973), enthielten 10 % Pb (100 000 ppm!) bezogen auf das Trockengewicht. Ein Kind braucht nicht viel abgeblätterte Bleifarbe hinunterzuschlucken, um sich schwer mit Blei zu belasten. Auch wurden in den USA im Zeitraum der Tabelle 2 im Hausstaub Pb-Gehalte von 11 mg/kg gemessen. In Handabwaschungen von Kleinkindern, die in so einem Umfeld spielten, fanden sich 2,4 mg Pb/kg, also Mengen, die 3 Größenordnungen über den Metallgehalten in den Säuglingsnahrungen liegen (McCabe, 1979). Entsprechend fanden sich bei Untersuchungen in der Bleihüttenstadt El Paso, Texas, bei 42 % der Vorschulkinder Pb-Blutwerte von über 40 µg/dl (Landrigan et al., 1975).

Der Rückgang in der Inzidenz von Bleivergiftungen bei Kindern in den USA geht zu einem Großteil auf die Bereinigung dieser Umweltverhältnisse zurück, die mit großem finanziellem Aufwand betrieben wurde. Ein weiterer erheblicher Anteil geht auf die Abschaffung von bleihaltigen Verpackungsmaterialien für Säuglings- und Kleinkindernahrung zurück (Miller et al., 1983). 1977 wurde die Pb-Aufnahme aus der Nahrung durch die FDA auf 100 µg/d für Kinder unter 6 Monaten und auf 150 µg/d für ältere Kinder beschränkt (Abb. 6 C), also auf die Hälfte der Pb-Gesamtaufnahme aus der FDA-Verordnung von 1971, als deren Konsequenz die kindlichen Pb-Vergiftungen drastisch zurückgegangen waren (Tab. 2). Die durchschnittliche wöchentliche Pb-Aufnahme durch rekonstituierte Milch liegt unter diesen Werten, insbesondere bei Rekonstitution mit Pb-armem Zapfwasser. Somit liegt eine breite Sicherheitsmarge zwischen den Werten, die die Inzidenz von Pb-Vergiftungen in den 60er Jahren in den USA verursacht haben (Tab. 2) und der Pb-Exposition von Säuglingen und Kleinkindern durch bestimmungsgemäße Verwendung kommerzieller Säuglingsnahrung in den 80er Jahren.

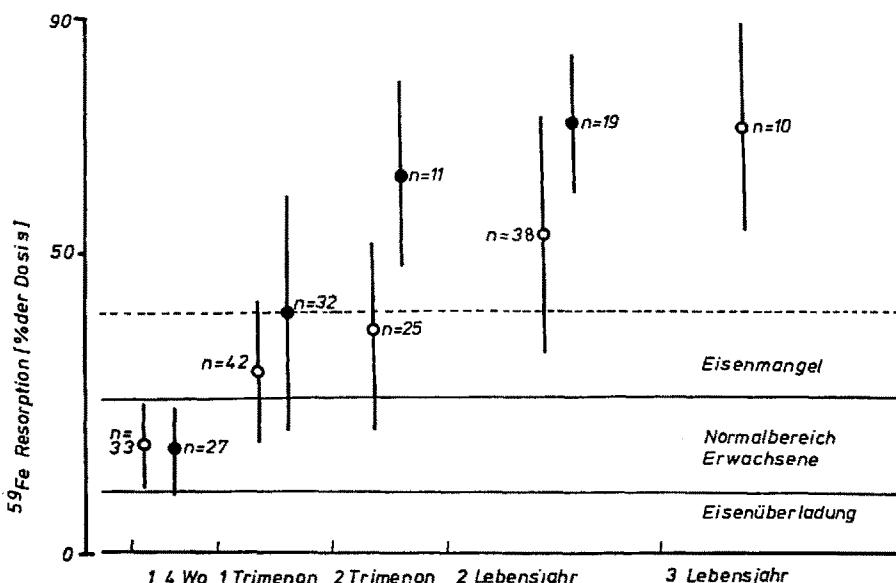


Abb. 7. Veränderung der intestinalen Eisenresorption in Abhängigkeit von Alter und Geburtsgewicht (Gesamtkörperretention einer diagnostischen ^{59}Fe -Dosis nach 14 Tagen, $\text{M} \pm \text{SD}$).

● Geburtsgewicht $< 2500 \text{ g}$, ○ Geburtsgewicht $> 2500 \text{ g}$ (nach Heinrich, 1985).

Cadmium akkumuliert nach langjähriger Exposition in der Nierenrinde. Oberhalb einer kritischen Konzentration von 200 mg/kg entwickeln sich tubuläre Nierenschäden. Abbildung 3 zeigt die Cd-Akkumulation in der Nierenrinde in Abhängigkeit vom Alter. Ein Maximum findet sich zwischen 50 und 60 Jahren. Die Akkumulation ist abhängig von der Exposition, die sich in verschiedenen Ländern aufgrund der Nahrungsgewohnheit stark unterscheidet. In der Bundesrepublik ist sie vergleichsweise gering. Bei Kleinkindern ist die Nierenbelastung in den Ländern, die in Abbildung 3 erfaßt sind, sehr ähnlich. Toxische Schäden durch Akkumulation zeigen sich aber erst im Erwachsenenalter (Friberg et al., 1986). Allerdings wird ein beträchtlicher Anteil der Cd-Belastung in Ländern mit geringer Cd-Exposition bereits in der Kindheit akkumuliert (Henke et al., 1970). Die relativ hohe Cd-Retention im Wachstumsalter mag mit der Beobachtung einhergehen, daß die Cd-Resorption im Eisenmangel gesteigert ist (Flanagan et al., 1978). Auf das Eisendefizit in wachsenden Organismen wurde bereits hingewiesen (Abb. 7).

Schlußfolgerung

Zusammenfassend läßt sich aus den dargestellten Zusammenhängen keine akute Gefährdung durch die Gehalte von Cd, Hg und Pb in der Säuglings- und Kleinkindernahrung ableiten. Cd, Hg und Pb haben aber ein hohes toxisches Potential. Wie gezeigt, mußten die Vorstellungen über

den „no-effect-level“ von Pb in den letzten Jahrzehnten durch einschlägige Erfahrungen mehrfach nach unten berichtigt werden. Es ist aus den dargestellten Zusammenhängen daher wünschenswert, die Gehalte dieser drei Metalle in der Säuglingsnahrung so niedrig zu halten, wie es unter Verwendung der besten verfügbaren Technologie möglich ist.

Literatur

1. Aberg B, Ekman L, Falk R, Greitz U, Persson G, Snihs J-O (1969) Metabolism of methyl mercury (^{203}Hg) compounds in man. *Arch Environ Health* 19:478–484
2. Alexander FW (1974) The uptake of lead by children in differing environments. *Environ Health Perspect* 7:155–159
3. Al-Shahristani H, Shihab KM (1974) Variations of biological half-life of methylmercury in man. *Arch Environ Health* 28:342–344
4. Amin-Zaki L (1983) Clinical manifestations and dose dependency of acute and chronic methylmercury intoxication. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG (eds) *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 161–168
5. Axelson B, Piscator M (1966) Serum proteins in cadmium poisoned rabbits. *Arch Environ Health* 12:374–381
6. Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, Al-Rawi NY, Tikriti S, Dahir HI, Clarkson TW, Smith JC, Doherty RA (1973) Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 181:230–241
7. Barltrop D, Barrett AJ, Dingle JT (1971) Subcellular distribution of lead in the rat. *J Lab Clin Med* 77:705–712
8. Beach JR, Henning SJ (1988) The distribution of lead in milk and the fate of milk lead in the gastrointestinal tract of suckling rats. *Pediatric Res* 23:58–62
9. Bergmann KE, Bergmann RL (1983) Impact of infant growth and physiology on heavy metal toxicity. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG (eds) *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 26–33
10. Berlin M (1983) The toxokinetics of mercury. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG (eds) *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 147–160
11. Berlin M (1986) Mercury. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VK (eds) *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Amsterdam New York Oxford (Ch 16), pp 387–435
12. Bondy SC (1988) The neurotoxicity of organic and inorganic lead. In: Bondy SG, Prasad KN (eds) *Metal Neurotoxicity*. CRC Press, Boca Raton, Florida (Ch 1), pp 1–18
13. Bremner I (1978) Cadmium toxicity. *Wld Rev Nutr Diet* 32:165–197
14. Bushnell PJ, DeLuca HF (1981) Lactose facilitates the intestinal absorption of lead in weanling rats. *Science* 211:61–63
15. Chrisolm Jr JJ (1973) Management of increased lead absorption and lead poisoning in children. *N Engl J Med* 289:1016–1018
16. Christie, Costa M (1983) In vitro assessment of the toxicity of metal compounds. III. Effects of metals on DNA structures and function in intact cells. *Biol Trace Element Res* 5:55–71
17. Elinder C-G (1985) A toxicological and epidemiological appraisal. In: Friberg L, Elinder C-G, Kjellström T, Nordberg GF (eds) *Cadmium and Health*. CRC Press, Boca Raton, Florida (Ch 8)
18. Flanagan PR, McLellan JS, Haist J, Cherian MG, Chamberlain MJ, Valberg LS (1978) Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency. *Gastroenterology* 74:841–846

19. Friberg L, Kjellström T, Nordberg GF (1986) Cadmium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VK (eds) *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Amsterdam New York Oxford (Ch 16), pp 387–435
20. Goering PL, Klaassen CD (1984) Resistance to cadmium induced hepatotoxicity in immature rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 74:321–329
21. Greim H (1983) The toxicology of mercury and methylmercury. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG (eds) *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 1–12
22. Goyer RA, Krall K (1969) Ultrastructural transformation in mitochondria isolated from kidneys of normal and lead intoxicated rats. *J Cell Biol* 41:393–400
23. Heinrich HC (1985) Bioverfügbarkeit des Eisens in der Säuglings- und Kleinkindernährung. In: *Pädiatrie: Weiter- und Fortbildung. Beikost in der Säuglingsernährung*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S 1–43
24. Henke G, Sachs HW, Bohn G (1970) Cadmium-Bestimmungen in Leber und Nieren von Kindern und Jugendlichen durch Neutronenaktivierungsanalyse. *Arch Toxikol* 26:8–16
25. Hirano A, Kochen JA (1977) Neurotoxic effects of lead in the chicken embryo. Morphologic studies. *Lab Invest* 29:659–668
26. Jacobson KB, Turner JE (1980) The interaction of cadmium and certain other metal ions with proteins and nucleic acids. *Toxicology* 16:1–37
27. Jugo S, Maljkovic T, Kostial K (1975) The effect of chelating agents on lead excretion in rats in relation to age. *Environ Res* 10:271–279
28. Jugo S (1976) Retention and distribution of $^{203}\text{HgCl}_2$ in suckling and adult rats. *Health Physics* 30:240–241
29. Käferstein F-K, Müller J (1981) Wissenschaftliches Fachgespräch. In: Schwermetalle und Säuglingsnahrung. ZEBS-Bericht 1/1981:17–21
30. Kello D, Kostial K (1977) Influence of age and milk diet on cadmium absorption from the gut. *Toxicol Appl Pharmacol* 40:277–282
31. Klein R (1977) Lead poisoning. *Adv Pediatrics* 24:103–132
32. Komuleinen H (1988) Neurotoxicity of methylmercury: cellular and subcellular aspects. In: Bondy SC, Prasad KN (eds) *Metal Neurotoxicity*. CRC Press, Boca Raton, Florida (Ch 10), pp 167–182
33. Kostial K, Simonovic I, Rabar I, Landeka M (1981) Effect of rat's diet on ^{85}Sr , ^{115m}Cd , and ^{203}Hg absorption in suckling rats. *Environ Res* 25:281–285
34. Landrigan PJ, Gehlbach SH, Rosenblum BF, Shoults JM, Candelaria RM, Barthel WF, Liddle JA, Smrek AL, Staeling NW, Sanders JF (1975) Epidemic lead absorption near an ore smelter. *N Engl J Med* 292:123–129
35. Lansdown R, Yule W, Urbanowicz M-A, Millar IB (1983) In: Rutter H, Russell-Jones R (eds) *Lead versus Health: sources and effects of low level lead exposure*. John Wiley and Sons, Chichester, UK, pp 267–296
36. Mahaffey KR (1983) Absorption of lead by infants and young children. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG (eds) *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 69–85
37. McCabe EB (1979) Age and sensitivity to lead toxicity: a review. *Environ Health Perspect* 29:29–33
38. Miller SA, Anderson B, Falci KJ (1983) U.S. Food and Drug Administration regulation strategies for lead in foods: past, presence, future. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG (eds) *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 20–25
39. Müller J, Schmidt EHF (1983) Heavy metals in the infant diet. In: Schmidt EHF, Hildebrandt AG (eds) *Health evaluation of heavy metals in infant formula and junior food*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 1–12
40. Murata I, Hiroto T, Saeki Y, Nakagawa S (1970) Cadmium enteropathy, renal osteomalacia (Itai-Itai disease in Japan). *Bul Soc Internat de Chirurgie* 1:1–9

41. Nogawa K, Honda R, Yamada J, Kido T, Tsuritani I, Ishizaki M (1984) Iron concentration in liver and kidney of cadmium exposed human subjects. *Toxicol Lett* 21:209–212
42. Nomiyama K (1980) Recent progress and perspectives in cadmium health effect studies. *Sci Tot Environ* 14:199–232
43. Nordberg GF, Nordberg M (1987) Different binding forms of cadmium – implications for distribution and toxicity. In: Brown SS, Kodama Y (eds) *Toxicology of Metals*. Ellis Howard Publishers, New York Chichester Brisbane Toronto, pp 269–280
44. Sager PS, Doherty RA, Rodier PM (1982) Effects of methylmercury on developing mouse cerebellar cortex. *Exp Neurol* 77:179
45. Schümann K, Elsenhans B, Schäfer S, Kolb K, Forth W (1990) Cadmium absorption and its interaction with essential transition metals. An approach to the mechanism of intestinal cadmium absorption. *Tox Environ Chem*, in press
46. Schäfer S, Forth W (1984) Effect of acute and subchronic exposure to cadmium on the retention of iron in rats. *J Nutr* 114:1989–1996
47. Six KM, Goyer RA (1972) The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat. *J Lab Clin Med* 79:128–136
48. Thind IS, Khan MY (1978) Potentiation of the neuro virulence of langat virus infection by lead intoxication in mice. *Exp Mol Pathol* 29:342
49. Tsuchiya K (1986) Lead. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VK (eds) *Handbook on the toxicology of metals*. Elsevier, Amsterdam New York Oxford (Ch 14) pp 298–340
50. U.S. Agency for toxic substances and disease registry (1988) Childhood lead poisoning. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 37:581–585
51. Yule W, Lansdown R, Millar IB, Urbanowicz M-A (1981) The relationship between blood lead concentrations, intelligence and attainment in a school population: a pilot study. *Develop Med Child Neurol* 23:567–576
52. Zenick H, Lasley SM, Greenland R, Caruso V, Saccop P, Price D, Michaelson IA (1982) Regional distribution of d-amphetamine in lead exposed rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 64:52–63
53. Ziegler EE, Edwards BB, Jensen RL, Mahaffey KR, Fomon SJ (1978) Absorption and retention of lead by infants. *Ped Res* 12:29–34

Eingegangen 2. Oktober 1989

Anschrift des Verfassers:

K. Schümann, Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität, Nußbaumstraße 26, 8000 München 2 (FRG)