

Addendum to Aluminium

[Addendum zu Aluminium]

BAT Value Documentation in German Language

K. Klotz¹, M. Meyer-Baron², C. van Thriel², D. Pallapies³, M. Nasterlack⁴, S. Letzel⁵, B. Roßbach⁵, G. Triebig⁶, W. Weistenhöfer¹, H. Drexler^{7,*}, A. Hartwig^{8,*}, MAK Commission^{9,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bb742990verd0023

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the biological tolerance value (BAT value) for aluminium [CAS No. 7429-90-5] in 2017. Available publications are described in detail.

The BAT value of 60 µg aluminium/g creatinine evaluated in 2009 was based on the linear correlation between external and internal exposure. Aim of this re-evaluation was the derivation of a health-based BAT value considering the most sensitive critical effect of aluminium, the neurotoxicity. For this purpose, the available studies of aluminium-exposed workers were taken into account, when the internal aluminium exposure as well as the occurrence of subclinical neurotoxic effects were determined. The effects had been measured with standardised neuropsychological test procedures. From these studies, a no observed adverse effect level (NOAEL) of 50 µg/g creatinine for the occurrence of subtle neurotoxic effects of humans was estimated. Therefore, a BAT value of 50 µg aluminium/g creatinine was evaluated. Sampling time for long-term exposures is at the end of the shift after several shifts.

Keywords

Aluminium; Arbeitsstoff; biologischer Toleranzwert; BAT-Wert; Toxizität

Author Information

¹ Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9-11, 91054 Erlangen

² Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Ardeystraße 67, 44139 Dortmund

³ Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum

⁴ Konrad-Seel-Straße 1, 68526 Ladenburg

⁵ Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz

⁶ Wolfstraße 8, 74915 Waibstadt

⁷ Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestr. 9-11, 91054 Erlangen

⁸ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁹ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Addendum zu Aluminium

BAT (2017)

50 µg Aluminium/g Kreatinin

Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

MAK-Wert

1,5 mg/m³ A (1997)

4 mg/m³ E (2006)

Hautresorption

–

Krebserzeugende Wirkung

–

11 Reevaluierung

Im Jahr 1989 wurde ein BAT-Wert von 200 µg Aluminium/L Urin abgeleitet (BAT-Begründung 1990). Grundlage war eine Korrelation zwischen der äußeren Exposition und der inneren Aluminiumbelastung am damals gültigen MAK-Wert von 6 mg/m³ (gemessen als Feinstaub). Nach Absenkung der MAK-Werte für Aluminium auf 1,5 mg/m³ (A-Fraktion, 1997) und 4 mg/m³ (E-Fraktion, 2006) wurde der BAT-Wert auf der Basis der Beziehung zwischen externer und interner Exposition auf 60 µg/g Kreatinin abgesenkt (BAT-Begründung 2009).

Die vorliegende Evaluierung orientiert sich an der Beanspruchung.

11.1 Metabolismus und Toxikokinetik

Die Aufnahme von Aluminium und seinen Verbindungen kann inhalativ, oral und in geringem Umfang auch dermal erfolgen. Die tägliche Aufnahmemenge über die Nahrung wird mit 1,6 bis 13 mg angegeben. Die orale Bioverfügbarkeit von Aluminium nach Aufnahme über die Nahrung beträgt etwa 0,1 % (EFSA 2008). Zur dermalen Resorption von Aluminiumverbindungen liegen nur wenige Studien vor, in denen die Aufnahme von Aluminiumchlorohydrat aus Antitranspirantien untersucht wurde. Hier wurden Penetrationsraten von 0,01 % in vivo (Flarend et al. 2001) bzw. bis 0,06 % in vitro (Pineau et al. 2012) beobachtet.

Bei einer Exposition am Arbeitsplatz durch aluminiumhaltige Stäube oder Rauche kann es, u. a. beeinflusst von Faktoren wie der Löslichkeit der betreffenden Substanzen oder der Partikelgröße, zur vermehrten Aufnahme über die Luftwege kommen. Krewski et al. (2007) schätzen, dass die Inhalation von Aluminiumstaub und -rauch am Arbeitsplatz von Raffineriearbeitern und Schweißern zu einer täglichen Aufnahme von ca. 21 mg/Tag (300 µg/kg KG und Tag) führt, wovon 1–2 % bioverfügbar sind.

Nach der Aufnahme in den Körper wird Aluminium im Plasma an das Protein Transferrin (~90 %) oder an Citrat, Phosphat oder als Citrat-Phosphat-Komplex (7–8 %) gebunden (Yokel und McNamara 2001) und anschließend im Organismus verteilt. Der Nachweis im menschlichen Gehirn sowie Ergebnisse aus Tierversuchen belegen, dass bestimmte Spezies von Aluminium in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden (Exley und House 2011; House et al. 2012; Sethi et al. 2008).

Durch die starke Proteinbindung reichert sich Aluminium im Gehirn und dort besonders im Hippocampus an, wo die Konzentration z. B. 6-fach höher lag als im zerebralen Kortex (Kaur et al. 2006). Neben einer Umverteilung von Aluminium in das Gehirn über die systemische Zirkulation wird auch ein Transport von Aluminium in das Gehirn über das Riechepithel und die Riechnervenstränge diskutiert (Perl und Good 1987).

Hohe Aluminiumgehalte finden sich besonders im Skelett. Während aus den meisten Geweben Aluminium vergleichsweise schnell freigesetzt und über die Niere ausgeschieden wird, verläuft die Elimination aus den Knochen mit einer Halbwertszeit von mehreren Jahren sehr langsam. Nach chronischer Exposition kann es daher zu einer Anreicherung von Aluminium in diesem Kompartiment kommen (EFSA 2008; Hellström et al. 2005). Zur Elimination von Aluminium aus dem menschlichen Körper liegen sehr unterschiedliche Angaben vor. Publiziert wurden Eliminationshalbwertszeiten, die von wenigen Stunden (Pierre et al. 1995; Sjögren et al. 1985) bis hin zu Wochen, Monaten und Jahren reichen (Elinder et al. 1991; Letzel et al. 1999; Ljunggren et al. 1991; Sjögren et al. 1988, 1996). Außerdem werden interindividuell sehr verschiedene Halbwertszeiten von 13 bis 215 Tagen beobachtet. Die biologische Halbwertszeit der renalen Aluminiamausscheidung scheint neben individuellen Faktoren wesentlich von der kumulativen Vorexposition abhängig zu sein (Letzel et al. 1999; Sjögren et al. 1988). Die renale Ausscheidungskinetik ist abhängig von der Aluminiumspeicherung in mindestens zwei funktionalen Kompartimenten des Organismus mit einem unterschiedlichen Eliminationsverhalten. Hier werden besonders Knochen und Lunge diskutiert (Sjögren et al. 1988).

Trotz der vergleichsweise hohen täglichen Aufnahme von Aluminium lassen sich in Blut und Organen normalerweise nur relativ geringe Mengen Aluminium detektieren. Die Angaben zur Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung weisen bei Serum- oder Plasmaspiegeln starke Schwankungen auf. Laut Umweltbundesamt beträgt der Referenzbereich für Aluminium im Serum < 5 µg/L (UBA 1998). Nach klinischen Richtlinien (National Kidney Foundation 2003) sollen die Serum-Aluminiumspiegel bei Dialysepatienten unter 20 µg/L gehalten werden.

Für die Ausscheidung von Aluminium bei Personen der Allgemeinbevölkerung gab das Umweltbundesamt einen vorläufigen Referenzwert von 15 µg/L Urin an (UBA 1998).

Die Toxikokinetik von Aluminium nach kontrollierter Exposition beim Metall-Inertgas-Schweißen wurde in einer Studie von Bertram et al. (2015) an 12 Probanden untersucht (Gesamtstaubkonzentration 2,5 mg/m³, Aluminium 1,29 mg/m³ für 6 Stunden, Biomonitoring mittels hochauflösender Atomabsorptionsspektrometrie). In Urinproben der Probanden fand sich am Ende der Exposition im Mittel ein signifikanter Anstieg von 13,5 µg Aluminium/L auf 23,5 µg Aluminium/L Urin. Für

die Aluminiumkonzentration im Plasma wurde kein signifikanter Anstieg beobachtet. Die Eliminationskinetik zeigte einen biphasischen Verlauf, wobei die Ausgangskonzentration von Aluminium im Urin etwa nach sieben Tagen wieder erreicht wurde.

11.2 Toxikologie

Die verschiedenen physikalischen und chemischen Formen von Aluminium unterscheiden sich hinsichtlich der substanzspezifischen Bioverfügbarkeit sowie ihrer Verteilung im Körper nach der Exposition. Sie weisen somit auch ein anderes Wirkungspotenzial und wahrscheinlich einen unterschiedlichen Wirkmechanismus auf.

Am Arbeitsplatz treten vor allem Expositionen gegen schwerlösliche Aluminiumverbindungen auf. Diese sind dennoch zu einem gewissen Anteil bioverfügbar, da mittels Biomonitoring bei Arbeitern erhöhte Aluminiumspiegel im Plasma/Serum bzw. Ausscheidungen im Urin im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beobachtet werden (s. Abschnitt 11.3). Folglich sind für die Bewertung nicht allein die Partikeleigenschaften, sondern zusätzlich die aluminiumspezifischen Wirkungen zu berücksichtigen.

Während bei löslichen Aluminiumverbindungen das Al^{3+} -Ion das wirksame Agens für eine Gewebeschädigung darstellt, wird die Inhalationstoxizität bei schwerlöslichen Aluminiumoxiden vor allem durch die Partikeleigenschaften, unabhängig vom Al^{3+} , bestimmt (Willhite et al. 2014).

Eine dauerhaft hohe Partikelbelastung führt zu einer Akkumulation aluminiumhaltiger Partikel in der **Lunge** und den Lymphknoten. Sie beeinträchtigt die Lungen-clearance und führt zu chronischen Entzündungen und damit zu einer Lungenfibrose („**Aluminose**“, s. BAT-Begründung 1990; Greim 2007).

Lösliches Aluminium liegt als stark positiv geladenes Al^{3+} -Ion vor, das eine hohe Affinität zu Phosphatgruppen (ATP) und metallbindenden Aminosäuren wie Histidin, Tyrosin und Arginin aufweist. Dadurch kann die Eisen- und Calciumhomöostase beeinflusst werden. Die Bindung von Al^{3+} an Phosphatgruppen der DNA und RNA verursacht Änderungen in der DNA-Struktur, so dass im ZNS die Expression verschiedener Gene zur Regulation der Hirnfunktion beeinflusst werden kann (Kawahara und Kato-Negishi 2011). Die **ZNS-Toxizität** von Aluminium wurde bei Dialysepatienten beobachtet, die mit aluminiumhaltigen Dialyseflüssigkeiten behandelt wurden (Dialyse-Enzephalopathie) (s. BAT-Begründung 1990; Greim 2007). Verschiedene Studien in vivo und in vitro zeigen, dass Aluminium über 200 biologisch wichtige Reaktionen im Nervensystem beeinflussen kann (Kawahara und Kato-Negishi 2011). Zur Objektivierung verhaltenstoxischer Effekte werden zahlreiche neuropsychologische Tests eingesetzt, deren Ziel die Erfassung verschiedener kognitiver und motorischer Funktionen ist. Einige der neurotoxischen Mechanismen betreffen wichtige neurobiologische Prozesse, die diesen Funktionen zugrunde liegen. Aluminium schädigt vor allem cholinerge Neurone durch Effekte auf Acetyl-CoA (Citratzyklus; Bildung und Freisetzung von Acetylcholin) und beeinflusst neuronale Signalwege, die mit dem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor assoziiert sind (Nday et al. 2010). Diese Prozesse sind eng mit Motorik, Lernen und Gedäch-

nis verknüpft. Ein Zusammenhang einer Aluminiumexposition mit der Alzheimer-Krankheit ist derzeit nicht belegt (Kawahara und Kato-Negishi 2011; Walton 2014). In Gehirnen von Alzheimer-Patienten wurden erhöhte Aluminiumkonzentrationen gemessen (Bhattacharjee et al. 2013; Candy et al. 1986). Bisher ist jedoch unklar, ob es sich um eine ursächliche Veränderung oder um eine Folgeerscheinung der Alzheimer-Pathologie handelt.

Bezüglich eines Einflusses von Aluminiumsalzen in Antitranspirantien auf die Entstehung von **Brustkrebs** liegen derzeit keine konsistenten Daten aus epidemiologischen Studien vor. Verschiedene Arbeitsgruppen fanden keine Evidenz für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko durch die Verwendung von Antitranspirantien (Fakri et al. 2006; Mirick et al. 2002; Namer et al. 2008). In den Arbeiten von McGrath (2003) und der Arbeitsgruppe von Darbre et al. (Darbre 2005, 2016; Darbre et al. 2011; Farasani und Darbre 2015) wird eine Assoziation beschrieben. Im Tierversuch führte die orale Gabe einer kanzerogenen nicht aluminiumhaltigen Substanz (2,7-Dimethylbenz[*a*]anthracen) zu Brustdrüsentumoren, in denen signifikant höhere Aluminiumkonzentrationen gemessen wurden (Ogoshi et al. 1994). Nach diesen Ergebnissen scheint Aluminium nicht der Auslöser der Tumorerkrankung zu sein, sondern wird im Rahmen der Tumorentstehung verstärkt ins Gewebe eingelagert.

Aluminium und seine Verbindungen werden derzeit weder national noch international als krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft. Eine peripher neurotoxische Wirkung (Polyneuropathie) ist wissenschaftlich nicht gesichert. Weitere toxische Effekte (z. B. auf **Knochen** und **Blut**) sowie die **Entwicklungstoxizität** sind in der toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründung des MAK-Wertes beschrieben (Greim 2007).

11.3 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

Berufliche Expositionen gegen Stäube, die Aluminium, Aluminiumoxide oder -hydroxide enthalten, treten in der Metallindustrie (beim Schweißen, Schleifen, Polieren, in der Aluminiumpulverherstellung oder -verarbeitung), in Gießereien (beim Schmelzen, Gießen, Putzen, Strahlen) und in Betrieben, die entsprechende Materialien ver- oder bearbeiten (z. B. bei Strahlarbeiten an Metallen oder mit Korund oder bei Oberflächenbeschichtungen) auf. Hierbei kann eine inhalative Belastung durch alveolengängige aluminiumhaltige Stäube und Rauche erfolgen (Greim 2007).

Toxizität in der Lunge

Beim Menschen wurden pathogene Effekte von Aluminium auf die Lunge beschrieben. Das Auftreten von Aluminosen wird bei Aluminiumkonzentrationen von mehr als 200 µg/L Urin beobachtet (s. BAT-Begründung 1990; Greim 2007; Kraus et al. 2006).

Neurotoxizität

Zur Untersuchung neurotoxischer Effekte wurden in epidemiologischen Studien die beiden großen Funktionsbereiche motorischer und kognitiver Funktionen mittels verschiedener Testverfahren erfasst. Die Testverfahren in den einzelnen Bereichen

sind nicht vollkommen unabhängig voneinander, erfassen aber trotzdem ganz unterschiedliche Funktionen, bei den kognitiven Leistungen z. B. Aufmerksamkeit, Lernen, Gedächtnis, Schlussfolgern oder exekutive Funktionen. Auch diese Funktionen sind wieder in verschiedene Unterfunktionen eingeteilt, z. B. in Kurz- und Langzeitgedächtnis, oder – nach der Art der zu merkenden Information – z. B. in semantisches und episodisches Gedächtnis. Im Bereich der Motorik werden z. B. Funktionen wie motorische Geschwindigkeit, Geschicklichkeit oder Tremor untersucht. Insbesondere bei Trackingaufgaben sieht man die deutliche Überlappung von motorischen und kognitiven Leistungen. Wichtig erscheint, dass nicht alle Funktionen oder Unterfunktionen bei einer Störung gleichzeitig beeinträchtigt sein müssen. Eine Übersicht über die vorliegenden Arbeitsplatzstudien, in denen gegen Aluminium exponierte Personen hinsichtlich ihrer inneren Belastung und möglicher neurotoxischer Effekte untersucht wurden, zeigen Tabelle 1 und Tabelle 2, wobei die eingesetzten neuropsychologischen Verfahren und die dabei signifikant beeinträchtigten Leistungsparameter genannt werden. Eine Zusammenstellung mit Erklärungen einzelner Tests findet sich bei Hartwig (2011). In den Arbeitsplatzstudien wurden verschiedene international anerkannte neuropsychologische Testverfahren angewendet, z. B. Tests der WHO-NCTB (Neurobehavioural Core Test Battery) und des EURO-NES (European Neurobehavioural Evaluation System). Bewertet werden Studien, in denen die Ausscheidung von Aluminium als Parameter der inneren Belastung quantifiziert wurde.

Querschnittsstudien an Arbeitern nach Aluminiumexposition

Tabelle 1 fasst die vorliegenden Querschnittsstudien zusammen, in denen für aluminiumexponierte Arbeiter sowohl Biomonitoringdaten als auch Ergebnisse aus neuropsychologischen Untersuchungen veröffentlicht wurden.

In einer finnischen Studie wurden niedrig und hoch exponierte Aluminiumschweißer sowie Stahlschweißer als Kontrollen untersucht (Akila et al. 1999, sowie Riihimäki et al. 2000). Die Zuordnung zu den Gruppen (hoch, niedrig, Kontrolle) erfolgte anhand der Messwerte der inneren Aluminiumbelastung (Riihimäki et al. 2000). Bereits für die niedrig exponierten Arbeiter wurden bei mittleren Aluminiumkonzentrationen im Urin von 61 µg/L (Bereich 30–108 µg/L) Beeinträchtigungen beim Gedächtnis für Muster und bei der visuell-räumlichen Organisation (Mosaiktest) beobachtet. Expositions-Wirkungs-Beziehungen konnten für die Tests Synonyme, eingebettete Figuren, Zahlen-Symbol-Test und eine Doppelaufgabe festgestellt werden (Akila et al. 1999). Hochexponierte zeigten gegenüber Kontrollpersonen signifikant höhere Werte für Müdigkeit, emotionale Labilität und Konzentrationsschwierigkeiten. Teilaspekte dieser Symptome zeigten auch signifikante Trends über die Gruppen Hoch-, Niedrig- und Nichtexponierte. Neuropsychologische Tests in der Analyse von Riihimäki et al. (2000) ergaben Effekte bei einer Durchstreichaufgabe (Bourdon Wiersma), einer Doppelaufgabe, die komplexe Aufmerksamkeit und Verarbeitung von Informationen im Arbeitsgedächtnis erforderte, beim Rückwärtszählen sowie bei den Synonymen und dem Gedächtnis für Muster. Dosis-Wirkungs-Beziehungen traten bei diesen Tests und bei der Merkfähigkeit für Zahlen auf (Zahlenspanne vorwärts). Auffällige EEG-Befunde traten nur in der Gruppe der Schweißer auf, wobei milde diffuse Abnormalitäten in 17 % der Niedrig-

exponierten und 27 % der Hochexponierten sowie milde bis moderate epileptiforme Abnormalitäten bei 7 % bzw. 17 % beobachtet wurden. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich bei den neurophysiologischen und neuropsychologischen Messungen sowie der subjektiven Symptomatik leichte, aber eindeutige und dosisabhängige Effekte bei zunehmender Aluminiumbelastung nachweisen lassen. Adverse Effekte wurden bei Schweißern nach Ansicht der Autoren ab ca. 4–6 μmol Aluminium/L Urin (108–162 $\mu\text{g/L}$ Urin) sowie von 0,25–0,35 μmol Aluminium/L Serum (7–9 $\mu\text{g/L}$ Serum) beobachtet (Riihimäki et al. 2000).

Bast-Pettersen et al. (2000) beobachteten bei 20 Aluminiumschweißern nach im Mittel achtjähriger Expositionsdauer eine Ausscheidung von 40,5 (18,9–129,5) μg Aluminium/L Urin bzw. 35,8 (14,3–109,7) μg Aluminium/g Kreatinin. Die Ergebnisse des Biomonitorings für die als Kontrollen untersuchten 20 Bauarbeiter ohne Aluminiumexposition wurden nicht publiziert. Die Schweißer berichteten vermehrt über Symptome, schnitten aber als Gruppe im Tremortest (Handruhe) besser ab als die untersuchten Kontrollen. Die Expositionsdauer, aber nicht das Alter, stand in einem signifikanten negativen Zusammenhang zur Testleistung. Die Reaktionszeiten der Schweißer waren deutlich schneller im Vergleich zu klinischen Standards. Obwohl die Schweißer als Gruppe besser abschnitten als die Kontrollen, wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen einer längeren Reaktionszeit und der Aluminiumkonzentration in der Luft ermittelt. Der Zusammenhang zwischen Tremortest und Expositionsjahren sowie zwischen Reaktionszeit und Luftkonzentration für Aluminium wurde von den Autoren als Hinweis auf leichte aluminiumbedingte Effekte beurteilt. Das bessere Abschneiden der Schweißer wurde durch einen Selektionsbias erklärt, da Arbeiter mit hohen manuellen Fertigkeiten untersucht wurden, für die auch noch ein berufsbedingter Trainingseffekt anzunehmen ist.

In einer früheren Studie der Arbeitsgruppe wurden ältere Arbeiter einer norwegischen Aluminiumfabrik (61–66 Jahre) untersucht, die in der Gießerei und bei der Elektrolyse über einen langen Zeitraum von mindestens 10, im Mittel 19 Jahren gegen Aluminium exponiert waren (Bast-Pettersen et al. 1994). Die Untersuchten wiesen Unterschiede beim Intelligenzquotienten auf (höher bei Gießereiarbeitern als bei Elektrolysearbeitern und Kontrollen). Die Biomonitoringuntersuchungen erfolgten nach oder kurz vor der Pensionierung. Die Aluminiumkonzentrationen betrugen im Urin der Arbeiter $12,6 \pm 7,1 \mu\text{g/L}$ (Elektrolyse) bzw. $9,9 \pm 8,8 \mu\text{g/L}$ (Gießerei) und im Urin der Kontrollen $7,8 \pm 5,2 \mu\text{g/L}$. Bei den Elektrolysearbeitern zeigten sich ein signifikanter Unterschied im Tremortest sowie Veränderungen bei der visuell-räumlichen Organisation (Mosaiktest). Jüngere Arbeiter aus demselben Unternehmen wiesen dagegen im Mittel Aluminiumkonzentrationen im Urin von $54 \mu\text{g/L}$ (Elektrolyse) bzw. $32 \mu\text{g/L}$ (Gießerei) auf. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die in dieser Studie untersuchten älteren Arbeiter schon einige Zeit vor der Untersuchung deutlich niedrigeren Aluminiumbelastungen ausgesetzt waren als ihre jüngeren Kollegen. Aufgrund des langen Expositionszeitraums wurden so möglicherweise trotz der zum Messzeitpunkt im Bereich der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung liegenden Aluminiumkonzentration im Urin Langzeiteffekte beobachtet.

Guo et al. (1999) untersuchten 101 in der Aluminiumproduktion beschäftigte Arbeiter und 64 Kontrollen. Die Ausscheidung im Urin war mit 29,9 (7,9–105,3) μg Alu-

minium/L bei den Exponierten signifikant höher als bei den Kontrollen mit 15,1 (4,7–26,7) μg Aluminium/L. Die kreatininbezogenen Werte lagen mit 41,8 (14,9–111,1) $\mu\text{g/g}$ Kreatinin bzw. 17,7 (3,5–42,8) $\mu\text{g/g}$ Kreatinin (jeweils Mittelwert (Bereich)) im Vergleich zu den literbezogenen Werten ungewöhnlich hoch, was dafür spricht, dass die untersuchten Urine verdünnt waren. Die für die Exponierten angegebenen Konzentrationen von Aluminium in der Luft lagen im Mittel bei 5,31 mg/m^3 . Bei den neuropsychologischen Tests lagen die Ergebnisse für den Zahlenspanne-Test bei jüngeren Exponierten, für den Zahlen-Symbol-Test bei Exponierten im mittleren Alter und für einen Test für schnelle, akkurate Bewegungen (Pursuit Aiming) bei älteren exponierten Arbeitern deutlich niedriger als bei Kontrollen im entsprechenden Alter. Eine signifikant veränderte Stimmungslage wurde bei älteren Aluminiumexponierten, nicht jedoch bei jüngeren Arbeitern beobachtet. Die Aluminiumexposition scheint das Verhalten altersabhängig zu beeinflussen. Bei den multiplen Vergleichen zeigten sich nur einzelne Unterschiede abhängig von den jeweiligen Altersgruppen, jedoch keine Konsistenz der generell schwachen Effekte. Jüngere Arbeiter zeigten eher Gedächtnisstörungen, während bei älteren eher ein Einfluss auf die Stimmungslage und die Aufmerksamkeit beobachtet wurde.

He et al. (2003) untersuchten 32 Kontrollen und 33 Aluminium-Elektrolyse-Arbeiter mit einer Expositionsdauer von 15 ± 6 Jahren. Die Luftkonzentration am Arbeitsplatz betrug 6,4 (2,9–11,4) mg Aluminium/ m^3 . Die Aluminiumkonzentration im Urin wurde mit $40,1 \pm 9,4 \mu\text{g/g}^*$ Kreatinin für die Gruppe der Exponierten sowie $26,8 \pm 8,9 \mu\text{g/g}^*$ Kreatinin für die Kontrollen (*in der Publikation offensichtlich falsch als $\mu\text{g/mg}$ Kreatinin angegeben) angegeben. Die neuropsychologischen Tests ergaben signifikant niedrigere Scores für die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung (Zahlen-Symbol-Test) und Pursuit Aiming bei Elektrolysearbeitern im Vergleich zu den Kontrollen. Auch in dieser Studie zeigten sich gewisse Inkonsistenzen bei den verschiedenen Testleistungen. So wurden für die einfache Reaktionszeit signifikant bessere Leistungen der Exponierten beschrieben.

Hosovski et al. (1990) untersuchten Blut- und Urinproben von 87 Arbeitern, die in einer Aluminiumgießerei mindestens 6 Jahre gegen Aluminiumdampf und -staub exponiert waren, sowie 60 Kontrollpersonen. Anschließend erfolgte eine Deferoxamin-Behandlung, um Aluminium aus den Depots im Körper freizusetzen, gefolgt von einer erneuten Bestimmung von Aluminium im biologischen Material. Die Aluminiumkonzentrationen im Urin betrugen vor der Deferoxamin-Behandlung $45 \pm 55 \mu\text{g/L}$ bei den Exponierten und $7 \pm 8 \mu\text{g/L}$ bei den Kontrollen sowie nach der Deferoxamin-Behandlung $103 \pm 116 \mu\text{g/L}$ (Exponierte) und $11 \pm 13 \mu\text{g/L}$ (Kontrollen). Die neuropsychologischen Tests zeigten bei den Exponierten eine längere Wahlreaktionszeit, eine geringere okulomotorische Koordination, schlechtere psychomotorische Leistungen, ein schlechteres Kurzzeitgedächtnis (Zahlenspanne), eine geringere Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, eingeschränkte visuo-konstruktive Leistungen (Figuren legen) und eingeschränktes Schlussfolgern (Bilder ergänzen). Diese Veränderungen könnten nach Ansicht der Autoren auf Langzeiteffekte durch Aluminium hindeuten.

Sjögren et al. (1996) untersuchten 38 Aluminiumschweißer mit mindestens 5-jähriger Aluminiumexposition und 39 Kontrollen. Die ermittelten Konzentrationen von 24,0 (4,5–162) μg Aluminium/g Kreatinin bei den Exponierten bzw.

4,7 ($< 1\text{--}24,9$) $\mu\text{g/g}$ Kreatinin bei den Kontrollen sind möglicherweise um 25 % zu niedrig, abgeschätzt von den Autoren aus dem Vergleich mit externen Kontrollwerten. Die Probenahme erfolgte z. T. bis zu 150 Tagen nach Exposition. Im Fragebogen berichteten Schweißer über mehr Symptome als Kontrollen. Bei den neuropsychologischen Tests zeigten einzelne motorische Tests der Luria-Nebraska-Testbatterie, das Tapping und der Pegboard-Test Beeinträchtigungen. Nach Einteilung der Schweißer in drei Gruppen mit unterschiedlicher Expositionshöhe fanden die Autoren verminderte motorische Leistungen beim Tapping und in einem der Luria-Nebraska-Tests bei den Arbeitern mit der höchsten Exposition ($> 24 \mu\text{g/L}$, Median $59 \mu\text{g}$ Aluminium/L Urin). Eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde für den Tapping-Test gefunden. Die Autoren schlussfolgern, dass subtile Störungen der motorischen Funktion bei Konzentrationen ab ca. $50 \mu\text{g}$ Aluminium/L Urin zu beobachten sind.

Die in der Studie von Hänninen et al. (1994) untersuchten 17 Aluminiumschweißer einer Werft wiesen nach ca. vierjähriger Aluminiumexposition im Median Konzentrationen von $64,8$ ($24,3\text{--}164,6$) μg Aluminium/L Urin bzw. Konzentrationen von $4,9$ ($0,8\text{--}17,3$) μg Aluminium/L Serum auf. Der Zeitpunkt der Probenahme war uneinheitlich mit einem variablen Abstand zur Exposition (z. T. in den Sommerferien) und zur neuropsychologischen Testung. Bei den neuropsychologischen Untersuchungen fanden die Autoren Effekte im Bereich des Gedächtnisses (Zahlen-spanne, Gedächtnis für Muster) und des Lernens. Im quantitativen Elektroenzephalogramm (Q-EEG) wurde eine Expositions-Wirkungs-Beziehung für die alpha-Aktivität in der Frontalregion mittels Korrelationsanalysen nachgewiesen. Ein Kontrollkollektiv wurde nicht untersucht.

In den Studien von Polizzi et al. (2002), Zawilla et al. (2014), Giorgianni et al. (2014) und Yang et al. (2015) wurden keine Aluminiumkonzentrationen im Urin, sondern im Serum bzw. Plasma gemessen (s. Tabelle 1).

Längsschnittstudien an Arbeitern mit fortgesetzter Aluminiumexposition

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die vorliegenden Longitudinalstudien an aluminiumexponierten Arbeitern, bei denen sowohl Biomonitoringuntersuchungen als auch neuropsychologische Tests durchgeführt wurden.

In den Längsschnittstudien von Buchta et al. und Kiesswetter et al. wurden zwei Kollektive von Aluminiumschweißern untersucht, die sich in ihrem Arbeitsspektrum und den daraus resultierenden Arbeitsbelastungen unterschieden. Eine Gruppe stammte aus dem Bereich der Serienfertigung im Automobilbau eines großen Automobilherstellers (Buchta et al. 2003; Kiesswetter et al. 2009), das zweite Kollektiv setzte sich aus Schweißern von fünf verschiedenen Firmen aus dem Bereich des Schienenfahrzeugbaus und des Spezialfahrzeugbaus zusammen (Buchta et al. 2005; Kiesswetter et al. 2007). Beide Untersuchungen wurden als Längsschnittstudien über ca. vier Jahre mit drei Querschnittstudien im Abstand von jeweils zwei Jahren durchgeführt.

Das Teilkollektiv I aus dem Automobilbau umfasste zu Beginn der Studie (1999) 101 Aluminiumschweißer (Altersmedian 1999: 35 Jahre) und ein strukturähnliches Kontrollkollektiv von 50 Probanden ohne Aluminiumexposition. Bei der dritten Untersuchung (2003) standen noch 99 Exponierte und 50 Kontrollpersonen zur Ver-

fügung. Im Teilkollektiv II aus dem Schienenfahrzeugbau und Spezialfahrzeugbau wurden im Jahr 1999 44 Aluminiumschweißer (Altersmedian 1999: 40 Jahre) und 37 Kontrollpersonen untersucht. Bei der dritten Untersuchung (2003) standen noch 20 Exponierte und 12 Kontrollpersonen zur Verfügung. Das Untersuchungsinstrumentarium umfasste eine standardisierte Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung, eine Lungenfunktionsuntersuchung, eine hochauflösende Computertomographie (HRCT) der Lunge (nur Aluminiumschweißer), ein Biomonitoring (Aluminium in Urin und Plasma) und ein Luftmonitoring sowie ausgewählte psychometrische Tests. Die Subtests der EURO-NES-Testbatterie wurden mit Hilfe einer multivariaten Kovarianzanalyse im Wiederholungsdesign (MANCOVA) ausgewertet. Als Kovariablen wurden Alter, Ausbildung und CDT (Kohlenhydrat-defizientes Transferrin = Marker für Alkoholkonsum) berücksichtigt. Relevante andere berufliche Expositionen gegen Lösungsmittel oder Blei wurden arbeitsanamnestisch ausgeschlossen. Zusätzlich zu den Querschnittsstudien wurde in jährlichem Abstand ein Belastungsmonitoring (Luft- und Biomonitoring) bei den Schweißern durchgeführt. Das Monitoring erfolgte jeweils vor und nach der Schicht. Die Ergebnisse der Konzentrationen von Aluminium im Urin zeigt Tabelle 2. Die Schweißer im Schienenfahrzeugbau wiesen mit 59–144 µg/g Kreatinin höhere innere Aluminiumbelastungen auf als die Schweißer im Automobilbau (13–38 µg/g Kreatinin), bei den Kontrollen wurden im Median Konzentrationen im Bereich von 4–9 µg Aluminium/g Kreatinin ermittelt.

Bei den neuropsychologischen Tests der Exponierten im **Schienenfahrzeugbau** (Teilkollektiv II) zeigte sich eine signifikant schlechtere Leistung beim Zahlen-Symbol-Test und beim Aufmerksamkeitswechsel (Buchta et al. 2005). Nach weiteren 2 Jahren schnitten die Exponierten im Vergleich zu den Kontrollen beim Mosaiktest signifikant schlechter ab (Kiesswetter et al. 2007). Kiesswetter et al. folgerten, dass trotz hoher Exposition (Maximalwert bis zu 560 µg/g Kreatinin) keine signifikant erhöhten Symptomlevel der Aluminiumschweißer nach im Mittel 15 Jahren Exposition im Vergleich zu Kontrollen beobachtet wurden. Da sich u. a. kein Zusammenhang zwischen Leistungsparametern und Expositionsmarkern (z. B. Aluminium im Urin) im Sinne eines Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs fand, wurde ein Einfluss der Aluminiumexposition auf die kognitive Leistungsfähigkeit von den Autoren als insgesamt eher unwahrscheinlich angesehen. Leistungsunterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden daher eher als selektions- denn als expositionsbedingt eingestuft.

Einschränkend wird von den Autoren ein möglicher “healthy worker/survivor effect” in die Diskussion gebracht, da die mittlere Expositionszeit > 11 Jahre betrug und das Einschlusskriterium für die Studie eine minimale Exposition von > 2 Jahren war. Arbeiter, die Symptome entwickelt hatten, könnten die Firma verlassen haben. Wegen des geringen Stichprobenumfangs gingen die Autoren zudem von einer eingeschränkten statistischen Power der Studie aus (Buchta et al. 2005).

In der Längsschnittstudie im **Automobilbau** (Teilkollektiv I) wurde für die einfache Reaktionszeit ein signifikanter Effekt beobachtet, der jedoch mit steigender Expositionsdauer nicht zunahm, so dass es sich nach Ansicht der Autoren um ein Zufallsergebnis handeln könnte (nur ein positives Ergebnis bei einer Vielzahl durchgeführter Tests) oder um Gruppenunterschiede, die bereits vor Expositionsbeginn

bestanden (Buchta et al. 2003). Auch bei der dritten Querschnittsuntersuchung wurde eine signifikant erhöhte einfache Reaktionszeit bei den Exponierten gefunden. Kiesswetter et al. (2009) sehen in den Ergebnissen keine Hinweise auf adverse neuropsychologische Effekte, die auf das Aluminiumschweißen zurückzuführen sind. Die Autoren bekräftigten, dass bei der Interpretation von Leistungsunterschieden bei Querschnittsbetrachtungen mögliche Selektionseffekte unbedingt berücksichtigt werden müssen, um einen Einfluss der Exposition sicher nachweisen zu können. In Bezug auf die langfristige Exposition der untersuchten Probanden ist anzumerken, dass für die Zeit vor 1999 höhere Belastungen anzunehmen sind. Retrospektive Auswertungen der seit 1991 im betreffenden Unternehmen vorliegenden Biomonitoringdaten deuten auf mediane Belastungen bis etwa 60 µg/g Kreatinin Mitte der 1990er-Jahre hin (Roßbach et al. 2007).

In einer weiteren Längsschnittstudie mit zwei Querschnitten wurden von Letzel et al. (2000) Arbeiter in der Aluminiumpulverherstellung im Abstand von 5 Jahren untersucht, wobei Aluminium in Urin und Plasma sowie ereigniskorrelierte Potenziale bestimmt und neuropsychologische Tests durchgeführt wurden. Zu berücksichtigen ist die eher geringe Anzahl der Teilnehmer und der erhebliche Rückgang der Teilnehmerzahl im Längsschnittvergleich. Während in der ersten Erhebung 32 Personen untersucht wurden, nahmen bei der zweiten nur noch 15 aktuell Exponierte und 6 früher Exponierte teil. Die innere Belastung der Exponierten (n = 21) nahm durch die Verbesserung der Arbeitshygiene von der ersten zur zweiten Untersuchung im Median (Bereich) deutlich von 77,1 (4,6–321,4) µg/g Kreatinin auf 19,8 (3–202,7) µg/g Kreatinin ab. Die Konzentrationen der Kontrollen lagen bei 9,0 (1,9–51,8) µg/g Kreatinin bzw. 4,5 (2,2–15,9) µg/g Kreatinin. Die neuropsychologischen Untersuchungen ergaben im Längsschnitt für die Kontrollgruppe in 5 von 9 Tests signifikante Verbesserungen der Leistungsfähigkeit. Entsprechende Verbesserungen fanden sich in der Gruppe der exponierten Arbeiter nur in 2 der 5 betreffenden Tests (insgesamt in 3 von 9). Im Zeitverlauf wurde für diese Gruppe im Test „Figuren legen“ eine signifikante Verschlechterung der Leistung nachgewiesen. Gleichzeitig zeigte sich in der Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der Leistungsfähigkeit in Bezug auf die Daueraufmerksamkeit.

Metaanalyse

In einer Metaanalyse von Meyer-Baron et al. (2007) wurden die Studien von Akila et al. (1999), Bast-Pettersen et al. (1994, 2000), Buchta et al. (2003, 2005), Guo et al. (1999), He et al. (2003), Hosovski et al. (1990) sowie Sjögren et al. (1996) berücksichtigt, so dass insgesamt 449 Exponierte und 315 Kontrollpersonen betrachtet wurden. In den 6 neuropsychologischen Tests mit 10 Leistungsvariablen schnitten Exponierte im Zahlen–Symbol-Test signifikant schlechter als die Kontrollen ab. Die Autoren schlussfolgerten, dass bereits Aluminiumkonzentrationen unterhalb von 135 µg/L Urin einen Einfluss auf die kognitive Leistung haben.

Kritische Punkte der vorliegenden Arbeitsplatzstudien

Bei vielen Querschnittsstudien finden sich Hinweise, dass die angegebenen Messwerte für Aluminium im Urin die tatsächliche langfristige Aluminiumexposition der Untersuchten nur bedingt widerspiegeln. Gründe hierfür sind u. a. ungünstig ge-

wählte Zeitpunkte für die Probenahme oder auch messtechnische Probleme. Querschnittsstudien basierend auf einmaligen Messungen sind deshalb für die Dosisfindung einer chronischen kumulativ toxischen Wirkung kaum verwertbar, es sei denn, es kann begründet angenommen werden, dass sich die Expositionsbedingungen im Laufe der Jahre nicht verändert haben, also repräsentativ für die Lebensarbeitszeit der untersuchten Personen sind.

Ein zusätzlicher kritischer Punkt ist die Auswahl der untersuchten Gruppen, insbesondere der Kontrollgruppen. Die individuellen Leistungen in neuropsychologischen Tests werden durch zahlreiche Parameter beeinflusst (u. a. Alter, prämorbid Intelligenz, trainierbare motorische Fertigkeiten). Es ist daher schwierig, Gruppen zu finden, die sich in Bezug auf ihre Aluminiumexposition zwar unterscheiden, in Bezug auf möglichst viele andere potenzielle Einflussgrößen hingegen vergleichbar sind. Werden Exponierte und Kontrollen eines Unternehmens untersucht, besteht ein Risiko bei der richtigen Zuordnung zur Kontroll- bzw. exponierten Gruppe. Bei Querschnittsvergleichen zwischen unterschiedlichen Gruppen von Arbeitern, wie z. B. Schweißern und Bauarbeitern, ist es fraglich, ob diese zu aussagekräftigen Ergebnissen etwa bezüglich der motorischen Wirkungen von Aluminium führen können. Die Problematik verschiedener Tätigkeiten bei Exponierten und Kontrollen betrifft auch die Längsschnittuntersuchungen. Idealerweise relativiert sich dieser Einfluss bei einer Längsschnittbetrachtung aber durch die Möglichkeit, die Entwicklung von Leistungsunterschieden zwischen den beiden Gruppen im Zeitverlauf zu untersuchen. Ein weiterer Vorteil der Längsschnittstudien ist das Vorhandensein wiederholter Expositionsmessungen. Die längerfristig anzusetzende Exposition sollte auf diese Weise repräsentativer abgebildet werden als mit einmaligen Querschnittsuntersuchungen.

Die hier verwendeten Studien wurden bezüglich einer systematischen Verzerrung standardisiert beurteilt.

Folgende Kriterien wurden angelegt:

1. Auswahl der Teilnehmer
2. Zuordnung zu exponierter Gruppe und Kontrollgruppe
3. Ausschlusskriterien
4. Informationsstatus der Untersucher
5. Berücksichtigung von Kovarianten
6. Vollständigkeit der Ergebnisse (fehlende Werte erklärt?)
7. selektive Darstellung von Ergebnissen
8. Interessenkonflikt der Autorengruppe und
9. ausreichende statistische Power,

um zumindest mittelstarke Effekte (Effektstärke $\geq 0,50$) erfassen zu können. Erhebliche Probleme zeigten sich bei der statistischen Power. Mehrere Untersuchungen waren aufgrund der betrachteten Stichprobenumfänge nicht in der Lage, mittlere Effektstärken nachzuweisen. Eine Detektion oder statistische Absicherung leichter Beeinträchtigungen, wie sie mit Hilfe eines BAT-Wertes vermieden werden sollen, ist auf Basis der Studien mit unzureichenden Fallzahlen nicht möglich. Schwierigkeiten gab es vereinzelt auch bei den Ausschlusskriterien, der Gruppenzuordnung

oder in Bezug auf eine selektive oder unvollständige Darstellung von Ergebnissen. Ebenfalls kritisch ist, dass in einigen Untersuchungen die Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsinstrumente durch eine zusammenfassende Auswertung gemindert wurde. Unklar bleibt vielfach auch, ob zirkadiane Einflüsse auf die Leistungsfähigkeit berücksichtigt wurden, die im Rahmen von Schichtarbeit bedeutsam sein könnten.

Aufbauend auf entsprechenden Einschätzungen zum Verzerrungsrisiko wurden die Qualität und Stärke der Evidenz nach den Empfehlungen von Johnson et al. (2014) als moderat bewertet.

11.4 Evaluierung des BAT-Wertes

Empfindlichster Endpunkt zur Ableitung eines gesundheitsbasierten BAT-Wertes für Aluminium ist das Auftreten präklinischer neurotoxischer Effekte nach Exposition. Diese Effekte können mit standardisierten neuropsychologischen Testverfahren objektiviert werden und dienen in Arbeitsplatzstudien als indirekte Methode zur Erfassung neurotoxischer Effekte. Es handelt sich hier um Frühzeichen möglicher struktureller oder funktioneller Schädigungen im zentralen Nervensystem.

Die Art der Exposition (z. B. Schweißer, Pulverbereich) beeinflusst die systemische Belastung mit Aluminium und damit das Auftreten möglicher toxischer Wirkungen. Da es sich bei der Neurotoxizität von Aluminium um keinen akuten, sondern einen chronischen Effekt handelt, ist für die Beurteilung adverser Effekte die kumulative langfristige Exposition von Bedeutung. Letztendlich müsste ein Expositions-kennwert aus der Höhe und Dauer der Exposition generiert werden. Zur Bewertung der kumulativen Exposition wären jedoch mehrere Messwerte erforderlich, um eine zuverlässige Abschätzung zu ermöglichen. Da diese weder für die betrachteten Studienkollektive noch in der Praxis vorliegen, kann dieses Procedere nicht zur Evaluierung eines BAT-Wertes herangezogen werden.

Die Evaluierung eines BAT-Wertes anhand der vorliegenden Arbeitsplatzstudien erfolgt in einem ersten Schritt unter Bezug auf die vorliegenden Längsschnittstudien. Bei diesen haben mögliche Selektionseffekte durch die Untersuchung von Effektverläufen eine geringere Bedeutung. Durch wiederholte Expositionsmessungen können mögliche Änderungen in Langzeitexpositionen quantitativ erfasst werden. Die einmalige Expositionsbestimmung in den Querschnittsstudien wird als zu unsicher angesehen, um Effekte der chronischen Langzeitexposition quantitativ abzuschätzen.

In der Studie von Buchta et al. (2005) und Kiesswetter et al. (2007) wurden gegen Aluminium exponierte Schweißer im **Schienen- und Spezialfahrzeugbau** untersucht und mediane Werte (Bereiche; Jahr) im Nachschichturin von 97,0 (17,9–399,0; 1999), 143,9 (8,9–431,8; 2001) und 64,5 (23,9–560,0; 2003) µg Aluminium/g Kreatinin ermittelt. Bei einer medianen Aluminiumkonzentration von ca. 100 µg/g Kreatinin im Nachschichturin im betrachteten Zeitraum von 5 Jahren zeigten gegen Aluminium exponierte Schweißer in der Mehrzahl der wiederholt durchgeführten neuropsychologischen Tests schlechtere Leistungen im Vergleich zu Kontrollen mit 4,0 (1,6–78,9; 1999), 4,5 (1,6–86,2; 2001) und 8,5 (1,8–37,5; 2003) µg/g Kreatinin

(Buchta et al. 2005; Kiesswetter et al. 2007). Nach langfristig hoher Aluminiumexposition im Schienen- und Spezialfahrzeugbau wurden vermehrt Effekte beobachtet, die jedoch wegen der geringen Probandenzahl (20 Exponierte, 12 Kontrollen) nicht zuverlässig statistisch abzusichern waren. Die mediane innere Exposition der Schweißer von ca. 100 µg/g Kreatinin wird daher als LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) interpretiert.

Bei deutlich größerer Fallzahl (92 Exponierte, 50 Kontrollen) wurde in einer zweiten Studie im **Automobilbau** als einziger Effekt eine signifikante Verlängerung der einfachen Reaktionszeit beobachtet. Da der Effekt mit steigender Expositionszeit nicht zunahm, wird dieser als nicht kausal durch die Aluminiumexposition verursacht eingeschätzt. Der in dieser Studie erfasste niedrigere Expositionsbereich mit Medianen bis 38 µg Aluminium/g Kreatinin der Schweißer wird als NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) angesehen (Nachschichturinwerte von 37,9 (7,0–120,5; 1999, in den Jahren zuvor eher höher), 33,6 (9,0–230,1; 2001) und 15,4 (0,7–94,9; 2003) µg/g Kreatinin) (Buchta et al. 2003; Kiesswetter et al. 2009).

In einer Studie von Letzel et. al. (2000) aus der **Aluminiumpulver-Industrie** fanden sich bei Expositionen zwischen 77,1 und 19,1 µg/g Kreatinin (jeweils Mediankonzentrationen) im Vergleich zu Kontrollen sowie im Längsschnittvergleich keine vermehrten Effekte. Im Verlauf der Studie war neben dem deutlichen Rückgang der Exposition (vermutlich durch zwischenzeitlich nicht mehr exponierte Probanden) ein erheblicher Verlust an Probanden (Gruppe der Exponierten von 32 auf 21) zu verzeichnen. Die Ergebnisse dieser Studie sind damit zur Abschätzung eines NOAEL weniger gut geeignet. Bei alleiniger Berücksichtigung der vorliegenden Längsschnittstudien kann damit unter Bezug auf den NOAEL von 38 µg/g Kreatinin aus den Studien von Buchta et al. (2003) und Kiesswetter et al. (2009) (Median Nachschicht 1999, Mittelwert 43 µg/g, in den Jahren zuvor eher höher (Roßbach et al. 2007)) und einem LOAEL von 100 µg/g Kreatinin unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl aus den Studien von Buchta et al. (2005) und Kiesswetter et al. (2007) ein BAT-Wert von 50 µg/g Kreatinin abgeleitet werden.

In einem zweiten Schritt wird die gesamte Datenlage betrachtet. Abbildung 1 zeigt die **Gesamtheit** der Ergebnisse, die in den einzelnen Studien ermittelt wurden. Jedes Dreieck entspricht einem Effektschätzer, der zur Expositions-konzentration der Studie in Beziehung gesetzt wurde. Die Effektschätzer sind standardisierte Mittelwertdifferenzen, d. h. die Differenz aus den mittleren Testergebnissen in den Gruppen der Exponierten und Kontrollen wird dividiert durch die Varianz der Kontrollgruppe.

Sie stellen damit standardisierte Mittelwertdifferenzen dar. Bei bekanntem Median der Expositions-konzentration wurden die Effekte hierzu in Beziehung gesetzt, in allen anderen Fällen wurde der Mittelwert verwendet. Der grau unterlegte Bereich kennzeichnet Effektschätzer zwischen 0,2 und -0,2 (laut Definition kleiner als „kleine Effekte“ (Cohen 1988)).

Während bei niedrigen Konzentrationen (auch noch) zahlreiche Effekte mit positiven Effektstärken zu erkennen sind, nimmt deren Anteil mit zunehmender Exposition ab und die auftretenden negativen Effekte werden zunehmend stärker. Da innerhalb der Studien zum Teil deutliche Expositionsunterschiede bestehen und Mediane einen robusteren Schätzer für die Exposition liefern, sind in Abbildung 2 alle für die BAT-Wert-Ableitung herangezogenen Schätzer, die sich auf **kognitive** Effekte beziehen, gegen den jeweiligen Median der inneren Belastung aufgetragen. Studien ohne Medianangaben wurden hier nicht berücksichtigt.

Es zeigt sich bei den für die Bewertung herangezogenen Studien ein Trend zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit mit zunehmender innerer Belastung. Oberhalb eines Wertes von etwa 50 µg/g Kreatinin ist demnach mit kognitiven Effekten zu rechnen, die das Maß der vernachlässigbaren Effekte übersteigen (negative Effektstärke > 0,2) und daher als advers angesehen werden können.

Für die motorischen Effekte zeigte sich ein so deutlicher Zusammenhang nicht.

Für die Ableitung des BAT-Wertes wurden die Kriterien der Ad-hoc-Arbeitsgruppe „Verhaltenstoxikologie“ der DFG herangezogen, die von der Kommission veröffentlicht wurden (DFG 1997). Danach werden als adverse Effekte nur solche expositionsbezogenen Veränderungen angesehen, die nach Umfang, Anzahl, Stärke und Art als nicht mehr tolerabler Verlust an Leistungsfähigkeit oder als nicht mehr tolerable Verschlechterung des Befindens anzusehen sind. Folgende Kriterien sind dabei grundsätzlich zu berücksichtigen:

- Umfang des Expositionseffektes
- Anzahl der Expositionseffekte
- Art der Effekte
- Übereinstimmung von Effekten in verschiedenen Studien
- Stärke der Expositionseffekte
- Fehlen der Reversibilität der Expositionseffekte

Nach Anwendung dieser Kriterien auf die Ergebnisse der vorstehend genannten Arbeitsplatzstudien, insbesondere Umfang, Art und Stärke der Effekte sowie die Übereinstimmung in verschiedenen Studien – die Frage der Reversibilität kann aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden – wird als BAT-Wert für Aluminium 50 µg/g Kreatinin vorgeschlagen. Dieser Wert entspricht dem NOAEL und begründet die Feststellung, dass bei Unterschreitung dieser Konzentration auch nach chronischer Exposition nicht mit adversen kognitiven Effekten zu rechnen ist.

Es ist zu berücksichtigen, dass dieser Wert mit Unsicherheiten behaftet ist. Bei einem Großteil der Studien ist davon auszugehen, dass frühere Aluminiumexpositionen deutlich höher waren. Bisher liegen jedoch keine Arbeitsplatzstudien vor, in denen die Belastung über das gesamte Berufsleben untersucht wurde.

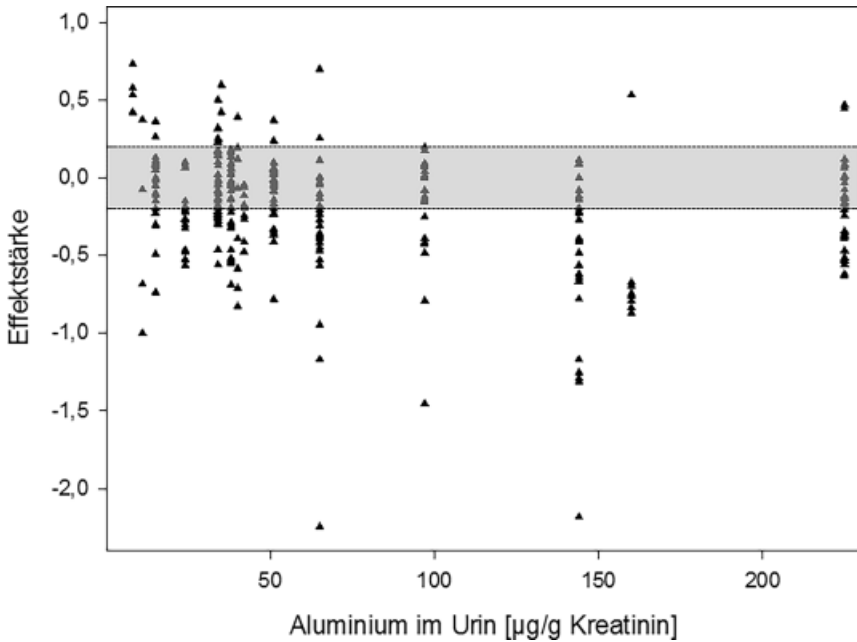


Abb. 1 Gesamtheit der kognitiven und motorischen Effekte, die in allen Studien ermittelt wurden, in Beziehung gesetzt zu Medianen (wenn vorhanden) oder Mittelwerten der Aluminiumkonzentration im Urin

Der graue Bereich markiert Effektstärken, die noch unterhalb kleiner Effektstärken ($d = 0,2-0,5$) liegen (Cohen 1988).

Studien von links nach rechts:

Bast-Pettersen et al. 1994: niedrig Exponierte

Bast-Pettersen et al. 1994: hoch Exponierte

Kiesswetter et al. 2009

Sjögren et al. 1996

Buchta et al. 2003: Untersuchungszeitpunkt 2; Riihimäki et al. 2000: niedrig Exponierte

Bast-Pettersen et al. 2000

Buchta et al. 2003: Untersuchungszeitpunkt 1; Hosovski et al. 1990

He et al. 2003

Guo et al. 1999

Kiesswetter et al. 2007

Buchta et al. 2005: Untersuchungszeitpunkt 1

Buchta et al. 2005: Untersuchungszeitpunkt 2

Riihimäki et al. 2000: hoch Exponierte

Akila et al. 1999

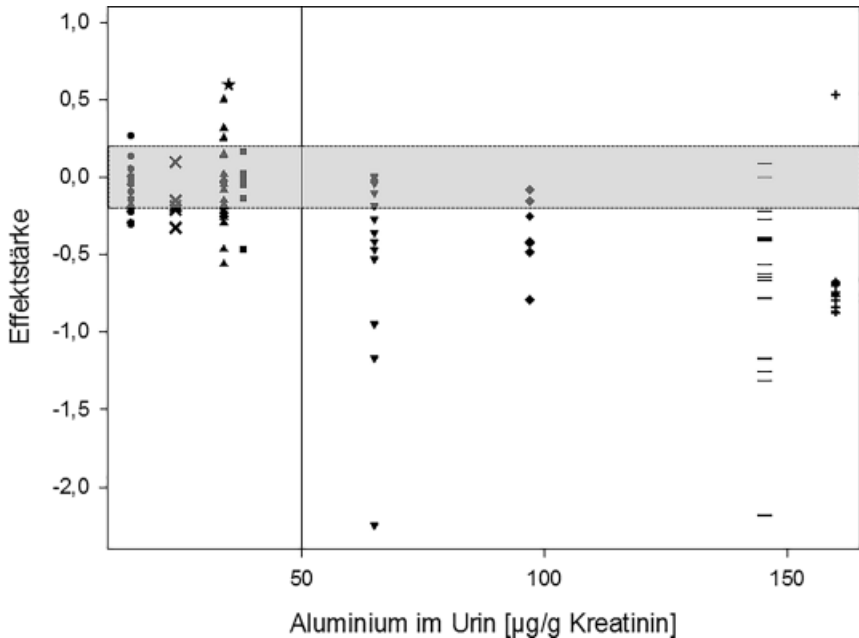


Abb. 2 Gesamtheit der kognitiven Effekte, die in den Studien ermittelt wurden, in Beziehung gesetzt zu den Medianen der Aluminiumkonzentrationen im Urin

Grau unterlegte Effektstärken liegen unterhalb der kleinen Effektstärken ($d = 0,2-0,5$) (Cohen 1988). Die senkrechte Linie trennt Effekte ab, die bei Belastungen oberhalb von $50 \mu\text{g/g}$ Kreatinin beobachtet wurden.

Studien von links nach rechts:

- Kiesswetter et al. 2009
- × Sjögren et al. 1996
- ▲ Buchta et al. 2003: Untersuchungszeitpunkt 2; Riihimäki et al. 2000: niedrig Exponierte
- ★ Bast-Pettersen et al. 2000
- Buchta et al. 2003: Untersuchungszeitpunkt 1
- ▼ Kiesswetter et al. 2007
- ◆ Buchta et al. 2005: Untersuchungszeitpunkt 1
- + Buchta et al. 2005: Untersuchungszeitpunkt 2
- Riihimäki et al. 2000: hoch Exponierte

Insgesamt ergibt sich ein konsistentes Bild. Sowohl die Betrachtung der Längsschnittstudien als auch die Betrachtung der Gesamtheit aller Studien führt zu dem Ergebnis, dass für Aluminium ein NOAEL von 50 µg/g Kreatinin für das Auftreten präklinischer neurotoxischer Effekte beim Menschen abgeleitet werden kann. Somit wird ein BAT-Wert von

50 µg Aluminium/g Kreatinin

evaluiert.

Die Probenahme ist bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten vorzunehmen.

11.5 Interpretation

Die Evaluierung des BAT-Wertes erfolgt kreatininbezogen, um mögliche diuretische Verdünnungseffekte auszugleichen (Roßbach et al. 2006).

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3–3 g/L liegt (WHO 1996). In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

12 Literatur

- Akila R, Stollery BT, Riihimäki V (1999) Decrements in cognitive performance in metal inert gas welders exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 56: 632–639
- Bast-Pettersen R, Drablos PA, Goffeng LO, Thomassen Y, Torres CG (1994) Neuropsychological deficit among elderly workers in aluminum production. *Am J Ind Med* 25: 649–662
- Bast-Pettersen R, Skaug V, Ellingsen D, Thomassen Y (2000) Neurobehavioral performance in aluminum welders. *Am J Ind Med* 37: 184–192
- Bertram J, Brand P, Hartmann L, Schettgen T, Kossack V, Lenz K, Purrio E, Reisgen U, Kraus T (2015) Human biomonitoring of aluminium after a single, controlled manual metal arc inert gas welding process of an aluminium-containing worksheet in nonwelders. *Int Arch Occup Environ Health* 88: 913–923
- Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME, Pogue AI, Walton JR, Lukiw WJ (2013) Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *J Inorg Biochem* 126: 35–37
- Buchta M, Kiesswetter E, Otto A, Schaller KH, Seeber A, Hilla W, Windorfer K, Stork J, Kuhlmann A, Gefeller O, Letzel S (2003) Longitudinal study examining the neurotoxicity of occupational exposure to aluminium-containing welding fumes. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 539–548
- Buchta M, Kiesswetter E, Schaper M, Zschiesche W, Schaller KH, Kuhlmann A, Letzel S (2005) Neurotoxicity of exposures to aluminium welding fumes in the truck trailer construction industry. *Environ Toxicol Pharmacol* 19: 677–685
- Candy JM, Oakley AE, Klinowski J, Carpenter TA, Perry RH, Atack JR, Perry EK, Blessed G, Fairbairn A, Edwardson JA (1986) Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Lancet* 327 (originally published as Volume 1): 354–357

- Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioral sciences. Second Edition, Erlbaum, Hillsdale, NJ
- Darbre PD (2005) Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *J Inorg Biochem* 99: 1912–1919
- Darbre PD (2016) Aluminium and the human breast. *Morphologie* 100: 65–74
- Darbre PD, Pugazhendhi D, Mannello F (2011) Aluminium and human breast diseases. *J Inorg Biochem* 105: 1484–1488
- DFG (Hrsg.) (1997) Verhaltenstoxikologie und MAK-Grenzwertfestlegungen. WILEY-VCH
- EFSA (European Food Safety Authority) (2008) Safety of aluminium from dietary intake. Scientific opinion of the Panel on Food Additives, Flavours, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). (Question Nos EFSA-Q-2006-168 and EFSA-Q-2008-254). *The EFSA Journal* 754: 1–34
- Elinder CG, Ahrengart L, Lidums V, Pettersson E, Sjogren B (1991) Evidence of Aluminum Accumulation in Aluminum Welders. *Brit J Ind Med* 48: 735–738
- Exley C, House ER (2011) Aluminium in the human brain. *Monatsh Chem* 142: 357–363
- Fakri S, Al-Azzawi A, Al-Tawil N (2006) Antiperspirant use as a risk factor for breast cancer in Iraq. *East Mediterr Health J* 12: 478–482
- Farasani A, Darbre PD (2015) Effects of aluminium chloride and aluminium chlorohydrate on DNA repair in MCF10A immortalised non-transformed human breast epithelial cells. *J Inorg Biochem* 152: 186–189
- Flarend R, Bin T, Elmore D, Hem SL (2001) A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol* 39: 163–168
- Giorgianni CM, D'arrigo G, Brecciaroli R, Abbate A, Spataro G, Tringali MA, Gangemi S, De Luca A (2014) Neurocognitive effects in welders exposed to aluminium. *Toxicol Ind Health* 30: 347–356
- Greim H (2007) Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 43. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Guo G, Ma H, Wang X, Liang Y (1999) Age-dependent differences of neurobehavioural function among workers exposed to aluminium. *J Environ Med* 1: 81–85
- Hänninen H, Matikainen E, Kovala T, Valkonen S, Riihimäki V (1994) Internal load of aluminum and the central nervous system function of aluminum welders. *Scand J Work Environ Health* 20: 279–285
- Hartwig A (2011) Mangan und seinen anorganische Verbindungen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 50. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- He SC, Qiao N, Sheng W (2003) Neurobehavioral, autonomic nervous function and lymphocyte subsets among aluminum electrolytic workers. *Int J Immunopathol Pharmacol* 16: 139–144
- Hellström HO, Mjöberg B, Mallmin H, Michaelsson K (2005) The aluminum content of bone increases with age, but is not higher in hip fracture cases with and without dementia compared to controls. *Osteoporos Int* 16: 1982–1988
- Hosovski E, Mastelica Z, Sunderic D, Radulovic D (1990) Mental abilities of workers exposed to aluminium. *Medicina del Lavoro* 81: 119–123
- House E, Esiri M, Forster G, Ince PG, Exley C (2012) Aluminium, iron and copper in human brain tissues donated to the medical research council's cognitive function and ageing study. *Metalomics* 4: 56–65

- Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ (2014) The navigation guide – evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122: 1028–1039
- Kaur A, Joshi K, Minz RW, Gill KD (2006) Neurofilament phosphorylation and disruption: A possible mechanism of chronic aluminium toxicity in Wistar rats. *Toxicology* 219: 1–10
- Kawahara M, Kato-Negishi M (2011) Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. *Int J Alzheimers Disease* 2011: 1–17
- Kiesswetter E, Schaeper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Scherhag H, Zschiesche W, Letzel S (2007) Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: I. Assessment of exposure and neurobehavioural performance of Al welders in the train and truck construction industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 81: 41–67
- Kiesswetter E, Schaper M, Buchta M, Schaller KH, Rossbach B, Kraus T, Letzel S (2009) Longitudinal study on potential neurotoxic effects of aluminium: II. Assessment of exposure and neurobehavioral performance of Al welders in the automobile industry over 4 years. *Int Arch Occup Environ Health* 82: 1191–1210
- Kraus T, Schaller KH, Angerer J, Hilgers RD, Letzel S (2006) Aluminosis - detection of an almost forgotten disease with HRCT. *J Occup Med Toxicol* 1: 4
- Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, Kacew S, Lindsay J, Mahfouz AM, Rondeau V (2007) Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 10 Suppl 1: 1–269
- Letzel S, Lang CJ, Schaller KH, Angerer J, Fuchs S, Neundörfer B, Lehnert G (2000) Longitudinal study of neurotoxicity with occupational exposure to aluminium dust. *Neurology* 54: 997–1000
- Letzel S, Schaller KH, Hilla W, Windorfer K, Kraus T (1999) Untersuchungen zur biologischen Halbwertszeit der realen Aluminiumausscheidung bei Aluminiumschweißern. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 34: 456–460
- Ljunggren KG, Lidums V, Sjogren B (1991) Blood and urine concentrations of aluminum among workers exposed to aluminum flake powders. *Brit J Ind Med* 48: 106–109
- McGrath KG (2003) An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev* 12: 479–485
- Meyer-Baron M, Schaper M, Knapp G, van Thriel C (2007) Occupational aluminum exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact. *Neurotoxicology* 28: 1068–1078
- Mirick DK, Davis S, Thomas DB (2002) Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 94: 1578–1580
- Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M (2008) The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer. *Bull Cancer* 95: 871–880
- National Kidney Foundation (2003) K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 Suppl 3: 1–201
- Nday CM, Drever BD, Salifoglou T, Platt B (2010) Aluminium interferes with hippocampal calcium signaling in a species-specific manner. *J Inorg Biochem* 104: 919–927
- Ogoshi K, Yanagi S, Moriyama T, Arachi H (1994) Accumulation of aluminum in cancers of the liver, stomach, duodenum and mammary glands of rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 8: 27–31
- Perl DP, Good PF (1987) Uptake of aluminium into central nervous system along nasal-olfactory pathways. *Lancet* 329: 1028

- Pierre F, Baruthio F, Diebold F, Biette P (1995) Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminum and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med* 52: 396–403
- Pineau A, Guillard O, Fauconneau B, Favreau F, Marty MH, Gaudin A, Vincent CM, Marraud A, Marty JP (2012) In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the FranzTM diffusion cell. *J Inorg Biochem* 110: 21–26
- Polizzi S, Pira E, Ferrara M, Bugiani M, Papaleo A, Albera R, Palmi S (2002) Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease. *Neurotoxicology* 23: 761–774
- Riihimäki V, Hänninen H, Akila R, Kovala T, Kuosma E, Paakkulainen H, Valkonen S, Engström B (2000) Body burden of aluminum in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scand J Work Environ Health* 26: 118–130
- Roßbach B, Buchta M, Csanady GA, Filser JG, Hilla W, Windorfer K, Stork J, Zschiesche W, Gefeller O, Pfahlberge A, Schaller KH, Egerer E, Escobar Pinzon LC, Letzel S (2006) Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicol Lett* 162: 239–245
- Roßbach B, Windorfer K, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Stork J, Böhler E, Letzel S (2007) Biomonitoring von Aluminiumschweißern – Instrumentarium zur Dokumentation einer Expositionsminderung am Arbeitsplatz. Vortrag 48 (V48) 47. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., 21. – 24. März 2007 in Mainz (CD)
- Sethi P, Jyoti A, Singh R, Hussain E, Sharma D (2008) Aluminium-induced electrophysiological, biochemical and cognitive modifications in the hippocampus of aging rats. *Neurotoxicology* 29: 1069–1079
- Sjögren B, Lidums V, Hakansson M, Hedstrom L (1985) Exposure and urinary excretion of aluminium during welding. *Scand J Work Environ Health* 11: 39–43
- Sjögren B, Elinder CG, Lidums V, Chang G (1988) Uptake and urinary excretion of aluminum among welders. *Int Arch Occup Environ Health* 60: 77–79
- Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A (1996) Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 53: 32–40
- UBA (Umweltbundesamt) (1998) Aluminium. Stellungnahme der Kommission "Human-Bio-monitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt* 41: 271
- Walton JR (2014) Chronic aluminum intake causes Alzheimer's disease: applying Sir Austin Bradford Hill's causality criteria. *J Alzheimers Dis* 40: 765–838
- WHO (World Health Organization) (1996) Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Volume 1, World Health Organization, Genf
- Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhati N, Wisniewski TM, Arnold IMF, Momoli F, Krewski D (2014) Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol* 44: 1–80
- Yang XJ, Yuan YZ, Lu XT, Yang J, Wang LP, Song J, Nie JS, Zhang QL, Niu Q (2015) The relationship between cognitive impairment and global DNA methylation decrease among aluminum potroom workers. *J Occup Environ Med* 57: 713–717
- Yokel RA, Mcnamara PJ (2001) Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol* 88: 159–167
- Zawilla NH, Taha FM, Kishk NA, Farahat SA, Farghaly M, Hussein M (2014) Occupational exposure to aluminum and its amyloidogenic link with cognitive functions. *J Inorg Biochem* 139: 57–64

Tab. 1 Querschnittsuntersuchungen von beruflich gegenüber Aluminium exponierten Personen. Dargestellt sind die innere Belastung, die eingesetzten neuropsychologischen Tests und die signifikanten Effekte im Sinne einer Leistungsabnahme.

Studie	Beruf Exposition	n	Exposition		Messinstrumente		In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			Al in Urin [µg/g Krea]	Al in Blut [µg/L]	Luft-Al [mg/m ³]		
Akila et al. 1999	Al-Schweißer u. Kontrollen (Stahl- schweißer) 38,4 J* (22–58)	Kontr ($< 1 \mu\text{mol/L}$) n = 28 niedrig Exp (1,1 – 4,0 $\mu\text{mol/L}$) n = 27 hoch Exp ($> 4,1 \mu\text{mol/L}$) n = 24	12,4* $\mu\text{g/L}$ 60,7* (29,7 – 107,9) $\mu\text{g/L}$ 269,3* $\mu\text{g/L}$		Tapping, Santa Ana, Einfache Reaktions- zeit, Zahlenspanne, Zahlen-Symbol-Test, Stroop Doppelaufgabe, Gemeinsamkeiten, Synonyme, Paired associates, Gedäch- tnis für Muster, Erinnerung Interferenz, Erinnerung Gemeinsamkeiten, Erinnerung Zahlen-Symbol	Niedrig Exp schlechter als Kontr: • Gedächtnis für Muster • Mosaiktest (Teilaspekt) Hoch Exp schlechter als niedrig Exp und Kontr: • Synonyme (kein Unterschied zwischen niedrig Exponierten und Kontrollen) • Zahlen-Symbol-Test Dosis-Wirkungs- Beziehungen: • Zahlen-Symbol-Test • eingebettete Figuren • Synonyme • Doppelaufgabe (Teilaspekt)	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW (Bereich))/ MW ± SD)	n	Exposition		Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			AI in Urin [µg/g Krea]	AI in Blut [µg/L]		
Rii- himäki et al. 2000	AI-Schweißer (1/3 hatte > 10 J Exp) Kontrollen (Stahl- schweißer) 38,1* (29-48)	Kontr (< 1 µmol/L) n = 25	10,8 [#] µg/L	2,2 [#] S	Tapping, Santa Ana, Einfache Reaktions- zeit, Zahlenspanne, Zahlen-Symbol-Test, Stroop, Bourdon- Wiersma, Doppelauf- gabe, Gemeinsam- keiten, Synonyme, Eingebettete Figuren, Mosalktest, Assoziationslernen, Erinnerung Gemeinsamkeiten, Erinnerung Zahlen-Symbol, Homogene Interfe- renz, Gedächtnis für Muster	Hochexp schlechter als Kontr: • Bourdon-Wiersma • Doppelaufgabe • Rückwärts Zählen • Synonyme • Gedächtnis für Muster Dosis-Wirkungs- Beziehungen: • Zahlenspanne vorwärts • Zahlen-Symbol-Test • Bourdon Wiersma (Teilaspekt) • Rückwärts Zählen • Doppelaufgabe • Synonyme
	niedrige Exposition 36,1* (24 -54)	niedrig Exp (1,1 – 4,0 µmol/L n = 29	48,6 [#] µg/L	3,8 [#] S		
	hohe Exposition 42* (22-58)	hoch Exp (> 4,1 µmol/L) n = 30	191,6 [#] µg/L	12,4 [#] S		

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW (Bereich)/ MW ± SD)	n	Exposition		Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			Al in Urin [µg/g Krea]	Al in Blut [µg/L]		
Bast- Pettersen et al. 2000	Al-Schweißer (Expos. 8 J* (2–21))	Exp n = 20	40,5* (18,9–129,5) µg/L		Handruhe	Dosis-Wirkungs- Beziehungen: • Handruhe • Einfache Reaktionszeit
	33 J* (21–52) Bauarbeiter als genatchte Kontrollen 34 J* (22–53)	Kontr n = 20	35,8* (14,3–109,7)		Einfache Reaktionszeit	
Bast- Pettersen et al. 1994	Al-Herstell- lung, (Expos für 19 J* (mind. 10 J))	Elektrolyse n = 14	12,6* ± 7,1 µg/L	3,6* ± 1,6 S	Handruhe, Grooved Pegboard, Einfache Reaktionszeit, Zahlen-Symbol-Test, Trail Making Test A, Trail Making Test B, Benton Visual	Hoch Exp schlechter als Kontr: • Handruhe (Teilaspekt) • Mosaiktest
	Elektrolyse, 63 J* Gießerei, 64 J* Kontrollen, 63 J*	Gießerei n = 8 Kontr n = 16	9,9* ± 8,8 µg/L 7,8* ± 5,2 µg/L	4,1* ± 2,2 S 2,9* ± 1,5 S	Retention, Zahlen- spanne, Wortliste lernen/erinnern, Wortpaare lernen/ erinnern, Allgemeines Wissen, Gemeinsam- keiten finden, Wortschatz, Bilder ergänzen, Mosaiktest	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW (Bereich)/ MW ± SD)	n	Exposition		Messinstrumente		In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			Al in Urin [µg/g Krea]	Al in Blut [µg/L]	Luft-Al [mg/m³]		
Guo et al. 1999	Al-Produktion (Gießen, Schmelzen, Schweißen, Expos. für mind. 5 J) 37 J* ± 9 Kontrollen 40 J* ± 9	Exp n = 101 Kontr n = 64	Exp		5,31* (0,67–10,76)	Einfache Reaktions- zeit Zahlenspanne Santa Ana Zahlen-Symbol Benton Visual Retention Pursuit Aiming	Exp schlechter als Kontr (in unterschiedlichen Alters- gruppen): • Zahlenspanne vorwärts • Zahlen-Symbol-Test • Pursuit Aiming
			29,9* (7,9– 105,3) µg/L				
			Kontr				
			15,1* (4,7– 26,7) µg/L				
			Exp				
He et al. 2003	Al-Elektrolyse (Expos. für 15* ± 6 J) 35 J* ± 3 gematchte Kontrollen	Exp n = 32 Kontr n = 34	41,8* (14,9–111,2)		6,36* (2,90–11,38)	Einfache Reaktions- zeit Zahlenspanne Santa Ana Zahlen-Symbol Benton Visual Retention Pursuit Aiming	Exp schlechter als Kontr: • Zahlen-Symbol-Test • Pursuit aiming Exp besser als Kontr: Einfache Reaktion
			Kontr				
			17,7* (3,5–42,8)				
			Exp				
			40,1* ± 9,4 µg/mg Krea				
Guo et al. 1999	Al-Produktion (Gießen, Schmelzen, Schweißen, Expos. für mind. 5 J) 37 J* ± 9 Kontrollen 40 J* ± 9	Exp n = 101 Kontr n = 64	Kontr			Einfache Reaktions- zeit Zahlenspanne Santa Ana Zahlen-Symbol Benton Visual Retention Pursuit Aiming	Exp schlechter als Kontr: • Zahlen-Symbol-Test • Pursuit aiming Exp besser als Kontr: Einfache Reaktion
			26,8* ± 8,9 µg/mg Krea ²⁾				
			Exp				
			41,8* (14,9–111,2)				
			Kontr				

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW (Bereich)/ MW ± SD)	n	Exposition		Messinstrumente		In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			Al in Urin [µg/g Krea]	Al in Blut [µg/L]	Luft-Al [mg/m³]		
Hosovski et al. 1990	Al-Gießerei Expos. gegen Al-Dampf u. -staub für mind 6 J (19 ± 7) 41 J* ± 7 Kontrollen 42 J* ± 9 5 Tage Hospital u. Behandlung mit Deferoxa- min	Exp n = 87	Exp 45,4* ± 55,0 µg/L	Exp 136,9* ± 103,2	4,6–11,5	Einfache Reaktions- zeit	Exp schlechter als Kontr: • Wahlreaktion
		Kontr n = 60	Kontr 7,3* ± 7,8 µg/L	Kontr 58,1* ± 74,7		Wahlreaktionszeit Wechsler Intelligence Test Bender Visual Motor Gestalt Test	• Oculomotorische Koordination • Summe psychomotorischer Tests • Zahlenspanne • Zahlen-Symbol-Test • Bilder ergänzen • Figuren legen
Sjögren et al. 1996	Al-Schweißer (mind. 5 J Al- und Mn-Expo- sition) 39 J* (26–56) Kontrollen (Eisenbahn- schienen- Schweißer) 40,1 J* (23–59)	Exp n = 38	Exp 22,0* (4–255) µg/L	Exp 3,0* (< 1–27)		Einfache Reaktions- zeit	Exp schlechter als Kontr: • Luria-Nebraska-Motor
		Kontr n = 39	Kontr 3,0* (< 1–26) µg/L	Kontr 1,0* (< 1–11)		Finger tapping Zahlenspanne Wortschatztest Tracking Zahlen-Symbol-Test Zylinder Luria-Ne- braska-Motor Scale Diadochokinese	Scale, Untertests 3 und 4 • Tapping • Pegboard Dosis-Wirkungs- Beziehungen: • Tapping

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW (Bereich))/ MW ± SD)	n	Exposition		Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			Al in Urin [µg/g Krea]	Al in Blut [µg/L]		
Hänni- nen et al. 1994	Al-Schweißer (Werft, Expos. ca 4 J, meist Atemschutz verwendet) 37 J* (24–48) keine Kontrollen	Exp n = 17	64,8 [#] (24,3–164,6)	4,9 [#] (0,8–17,3) S	Einfache Reaktions- zeit, Tapping, Santa Ana, Zahlen–Symbol- Test, Mosalktest, Eingebettete Figuren, Symbol lernen, Gedächtnis für Muster, Zahlenspan- ne, Assoziations- lernen, Gemeinsam- keiten finden, Synonyme	Dosis- Wirkungs- Beziehungen: • Gedächtnis für Muster • Lernen von Symbolen • Zahlenspanne Unerwartete Dosis-Wir- kungs-Beziehungen: • Einfache Reaktion
Polizzi et al. 2002	Al-Arbeiter (mind. 10 J im Ruhestand, früher Al-Staub exponiert) 68 J ± 1 Kontrollen 67 J ± 1	früher Exp n = 64 Kontr n = 32	Exp 14,1* ± 3,5 S Kontr 8,2* ± 1,2 S		Mini Mental State Examination (MMSE) Uhren Test	früher Exp schlechter als Kontr: • MMSE • Uhrentest

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW (Bereich))/ MW ± SD)	n	Exposition		Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			Al in Urin [µg/g Krea]	Al in Blut [µg/L]	Luft-Al [mg/m ³]	
Zawilla et al. 2014	Al-Staub (Al-Fabrik in Ägypten)	hoch Exp n = 23		26,5* ± 8,9 S	10,3* ± 2,4 (Al total dust)	Hoch Exp schlechter als niedrig Exp: • Gedächtnis (4 Untertests) • Verbale Tests (2 Untertests) • Wortflüssigkeit (2 Unter- tests) • Visuell-räumliche Fähigkeiten und Wahr- nehmung (3 Untertests) Dosis-Wirkungs-Beziehun- gen: • Summenscore kognitive Leistungen
	Kontrollen 46 J* ± 10	mittel Exp n = 31		15,6* ± 4,3 S	6,5* ± 1,5 (Al total dust)	
		Kontr n = 51		4,4* ± 2,1 S		
Giorgi- anni et al. 2014	Al-Schweißer	Exp n = 86	Exp 24,2* ± 10,0		Wechsler Gedächtnis Test (WMS), Stroop Test Aufmerksamkeits- spanne	Exp schlechter als Kontr: • Wechsler memory scale (Summenscore) • Stroop Test (Summens- core) • Aufmerksamkeit (Summenscore) Dosis-Wirkungs- Beziehungen: • Gesamtscore
	(Werft, Expos. für 15,8 ± 6,5 J) 38 J* ± 7	Kontr n = 90	Kontr 6,9* ± 2,0 S			

Tab. 1 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW (Bereich)/ MW ± SD)	n	Exposition		Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuro- psychologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
			Al in Urin [µg/g Krea]	Al in Blut [µg/L]		
Yang et al. 2015	Al-Arbeiter (Elektrolyse, Expos. mind. 10 J; 21,2 J* ± 6,5) 45 J* ± 4	Exp n = 366		48,99 [#] (6,63–158,8) S	Mini-Mental State Examination (MMSE)	Mittelmäßig Exp schlechter als gering Exp: • MMSE Hoch Exponierte schlechter als mittelmäßig Exponierte: • MMSE Dosis-Wirkungs-Beziehun- gen: • Mild cognitive impairment

Aluminium: 1 µmol/L = 26,98 µg/L

Abkürzungen: Kontr = Kontrollgruppe; Exp = Exponierte; S = Serum; J = Jahre; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

* Mittelwert

[#] Median

¹⁾ innerhalb des Atemschutzes

²⁾ Die Kommission geht davon aus, dass es sich um einen Einheitenfehler handelt und die Angaben in µg/g Kreatinin korrekt sind.

Tab. 2 Longitudinalstudien von beruflich gegenüber Aluminium exponierten Personen. Dargestellt sind die innere Belastung, die eingesetzten neuropsychologischen Tests und die signifikanten Effekte im Sinne einer Leistungsabnahme.

Studie	Beruf Exposition Alter (MW/ Bereich) / MW $\pm$ SD)	n	Exposition	Al in Plasma [$\mu\text{g/L}$]	Luft-Al [mg/m^3]	Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuropsy- chologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
Buchta et al. 2005	Al-Schweißer (Schienen- u Spezialfahr- zeugbau, Expos. für 11 J* $\pm$ 6) 43 J* $\pm$ 9 Kontrollen (Produktions- arbeiter aus gleichem Be- trieb, publiziert in Kiesswetter (2007) 40 J* $\pm$ 7	1999 VOR n = 33; NACH n = 31	in [$\mu\text{g/L}$]: VOR 136,6* (24,8–540,4); NACH 130,0* (22,8–810,0); in [$\mu\text{g/g Krea}$]: VOR 92,1* (17,9–292,2); NACH 97,0* (17,9–399,0)	VOR n = 32 9,6* (4,1–31,0); NACH n = 31 11,6* (5,0– 39,6) $\mu\text{g/L}$	5,6* (0–31,5) (respirable dust-air) n = 36	Wortschatztest, Zahlenspanne, Mo- saiktest, Handruhe, Linien nachfahren, Aiming, Tapping, Pegboard, Einfache Reaktionszeit, Stan- dard Progressive Matrices, Trail Ma- king, Symbol Zahl Test, Zahlenspanne, Aufmerksamkeits- wechsel	Exp schlechter als Kontr bei zweiter Untersuchung: • Zahlen-Symbol-Test • Aufmerksamkeitswechsel (Teilaspekt)
		2001 VOR n = 34 NACH n = 25 VOR n = 32 NACH n = 25	in [$\mu\text{g/L}$]: VOR 152,7* (2,9–656,3); NACH 145,5* (5,0–656,3); in [$\mu\text{g/g Krea}$]: VOR 90,1* (7,6–420,6); NACH 143,9* (8,9–431,8)	VOR n = 34 10,6* (3,3–40,3); NACH n = 22 14,3* (3,8–51,0)	4,5* (1,3–15,6) (respirable dust-air) n = 21		

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie	Beruf	n	Exposition	Al in Urin	Al in Plasma [µg/L]	Luft-Al [mg/m ³]	Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuropsychologischer Leistungsparameter im Sinne einer Leistungsabnahme
Kiesswetter et al. 2007	Al-Schweißer (Schienen- u Spezialfahr- zeugbau, Expos. für 15 J* ± 4) 43 J* ± 7 Kontrollen (Produkti- onsarbeiter aus gleichem Betrieb) 43 J* ± 6)	Exp 2003 VOR n = 31 NACH n = 22	in [µg/L]: VOR 97,7* (9,9–801,4); NACH 93,7* (26,8–568,6); in [µg/g Krea]: VOR 58,8* (10,7–276,4); NACH 64,5* (23,9–560,0)	VOR 10,8* (4,0–39,3); NACH 13,2* (6,6–44,3)		6,8* (1,9–29,7) (total dust- air)	Wortschatztest, Zahlenspanne, Mo- saiktest, Handruhe, Linien nachfahren, Aiming, Tapping, Pegboard, Einfache Reaktionszeit, Stan- dard Progressive Matrices, Trail Ma- king, Symbol Zahl Test, Zahlenspanne, Aufmerksamkeits- wechsel	Exp schlechter als Kontr: • Mosaiktest
		Kontr 1999 n = 27 2001 n = 24 2003 n = 17	in [µg/L]: 5,8* (1,9–148,3); 6,0* (1,6–88,8); 8,3* (4,4–41,2); in [µg/g Krea]: 4,0* (1,6–78,9); 4,5* (1,6–86,2); 8,5* (1,8–37,5)	3,5* (1,0–8,2); 2,8* (1,3–5,9); 4,5* (3,3–5,9)				

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW/ Bereich) / MW ± SD)	n	Exposition	Al in Plasma [µg/L]	Luft-Al [mg/m ³]	Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuropsy- chologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
Buchta et al. 2003	Al-Schweißer (Automobil- bau, Expos. für 4,7* ± 1,6) 37 J* ± 7 Kontrollen (n = 38, aus gleichem Be- trieb, publiziert in Kiesswetter et al. 2009) 36 J* ± 8	Exp 1999 n = 98	in [µg/L]: VOR 71,8* (12,1–223,7); NACH 47,6* (7,0–181,8); in [µg/g Krea]: VOR 38,4* (12,9–112,2); NACH 37,9* (7,0–120,5)	VOR 10,3* (2,3–20,7); NACH 8,3* (2,3–42,3)	0,47* (0,1–6,17) (respirable air dust)	Wortschatztest, Zahlenspanne, Mo- saikestest, Handruhe, Linien nachfahren, Aiming, Tapping, Pegboard, Einfache Reaktionszeit, Stan- dard Progressive Matrices, Trail Ma- king, Symbol Zahl Test, Zahlenspanne, Aufmerksamkeits- wechsel	Exp schlechter als Kontr: • Einfache Reaktionszeit
		Exp 2001 n = 97	in [µg/L]: VOR 58,3* (2,4–244); NACH 39,8* (3,1–200,2); in [µg/g Krea]: VOR 35,4* (5,1–194,5); NACH 33,6* (9,0–230,1)	VOR 4,3* (1,1–11,2); NACH 4,1* (0,72–11,7)	0,67* (0,2–1,5)		

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie	Beruf	n	Exposition	Al in Urin	Al in Plasma [µg/L]	Luft-Al [mg/m ³]	Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuropsychologischer Leistungsparameter im Sinne einer Leistungsabnahme
Kiesswetter et al. 2009	Alu-Schweißer Exposition Alter (MW/ (Bereich) / MW ± SD)	Exp 2003 VOR n = 99 NACH n = 69	in [µg/L]: VOR 21,7* (2,8–775,0); NACH 16,1* (0,5–203,2); in [µg/g Krea]: VOR 12,6* (1,9–645,8); NACH 15,4* (0,7–94,9)		VOR 4,3* (1,7–11,4); NACH 4,3* (1,8–15,6)	0,7* (0,2–1,5)	Wortschatztest, Zahlenspanne, Mo- saiktest, Handruhe, Linien nachfahren, Aiming, Tapping, Pegboard, Einfache Reaktionszeit, Stan- dard Progressive Matrices, Trail Ma- king, Symbol Zahl Test, Zahlenspanne, Aufmerksamkeits- wechsel	Exp schlechter als Kontr: • Einfache Reaktionszeit
	Kontrollen (aus gleichem Betrieb) 38 J* ± 8	Kontr 1999 n = 50 2001 n = 48 2003 n = 49	in [µg/L]: 9,0* (2,8–40,2); 7,4* (2,2–93,6); 9,3* (0,5–95,4); in [µg/g Krea]: 5,2* (1,7–30,3); 6,0* (1,6–390); 5,0* (0,2–40,3)		4,4* (1,4–31,6); 2,3* (0,7–5,9) 3,8* (1,6–10,0)			

Tab. 2 (Fortsetzung)

Studie	Beruf Exposition Alter (MW/ Bereich) / MW ± SD)	n	Exposition	Al in Plasma [µg/L]	Luft-Al [mg/m ³]	Messinstrumente	In der Publikation genannte signifikante Veränderungen neuropsy- chologischer Leistungs- parameter im Sinne einer Leistungsabnahme
Letzel et al. 2000	Al-Pulverher- stellung, Expos. für 12 ^a (2–37) J, 2. Untersu- chung 5 Jahre später nach Verbesserung der Arbeits- hygiene) 41 J ^a (26–60) Kontrollen 42,5 J ^a (26–60)	Exp n = 21 Kontr n = 30	in [µg/L]: Exp 98,8 ^a (5,0–336,6), Kontr 7,6 ^a (2,6–73,8), in [µg/g Krea]: Exp 77,1 ^a (4,6–321,4), Kontr 9,0 ^a (1,9–51,8)	Exp 8,5 ^a (5,4–25,0) Kontr 4,3 ^a (1,6–7,1)		Mehrfach- wahl-Wortschatz- test Zahlenspanne Zahlen-Sym- bol-Test Mosaiktest Trail making Syndrom Kurztest Daueraufmerksam- keit	Exp schlechter zum Zeit- punkt 2 als zum Zeitpunkt 1 • Figuren legen Kontr schlechter zum Zeit- punkt 2 als zum Zeitpunkt 1 • Daueraufmerksamkeit
	Exp 5 J später n = 21 Kontr 5 J später n = 15		in [µg/L]: Exp 24,1 ^a (3,4–218,9), Kontr 6,5 ^a (2–25,4), in [µg/g Krea]: Exp 19,8 ^a (3–202,7), Kontr 4,5 ^a (2,2–15,9)	Exp 6,7 ^a (1,6–20,6) Kontr 4,3 ^a (1,9–12,9)			

Aluminium: 1 µmol/L = 26,98 µg/L
Abkürzungen: VOR = vor der Schicht; NACH = nach der Schicht; Kontr = Kontrollgruppe; Exp = Exponierte; U = Urin; P = Plasma; S = Serum;
J = Jahre; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung
* Mittelwert, ^a Median

2088 BAT Value Documentation

Autoren: K. Klotz, M. Meyer-Baron, C. van Thriel, D. Pallapies, M. Nasterlack, S. Letzel, B. Roßbach, G. Triebig, W. Weistenhöfer, H. Drexler (Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft), A. Hartwig (Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft), MAK Commission (Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft)

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 23.01.2018