

# Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube<sup>1)</sup>

[7429-90-50] Aluminium, metallisch

[1344-28-1] Aluminiumoxid

[21645-51-2] Aluminiumhydroxid

## Nachtrag 2007

<b>MAK (1997)</b>	<b>4 mg/m<sup>3</sup> E 1,5 mg/m<sup>3</sup> A</b>
<b>Spitzenbegrenzung (1997)</b>	<b>vgl. Abschnitt V f) und V g) der MAK- und BAT-Werte-Liste</b>
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung</b>	–
<b>Fruchtschadigende Wirkung (2006)</b>	<b>Gruppe D</b>
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert (1989)</b>	<b>200 µg Aluminium/l Urin<sup>2)</sup></b>

Seit der letzten Begründung im Jahr 1986 sind zahlreiche Studien zu Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltigen Stäuben veröffentlicht worden, die eine Neubewertung erforderlich machen.

## Exposition

### Exposition der Allgemeinbevölkerung

Aluminium ist wegen seiner starken Affinität zu Sauerstoff meist von einer Oxidschicht überzogen. Diese Schutzschicht ist im pH-Bereich zwischen 4,5 und 8,5 weitgehend unlöslich. Damit besteht an Arbeitsplätzen primär kein Kontakt zu metallischem Aluminium.

Der Aluminiumgehalt der Luft beträgt in unbelasteten Gebieten 0,05 bis 0,5 µg/m<sup>3</sup>, in städtischen Gebieten 0,5 bis 4 µg/m<sup>3</sup> und in Emittentennahe 4 bis 15 µg/m<sup>3</sup> (Wilhelm 1994).

<sup>1)</sup> Ausgenommen sind ultrafeine Partikel und Aluminiumoxidfasern (einkristallin oder polykristallin). In einigen Arbeitsbereichen wie dem Aluminiumschweien oder der Korundherstellung sind Koexpositionen gegen Ozon oder Quarz zusätzlich zu bewerten.

<sup>2)</sup> Zur Zeit in Bearbeitung.

## 2 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

In einer Vielzahl von Lebensmitteln ist Aluminium in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten. In Deutschland weisen Lebensmittel pflanzlicher Herkunft mit durchschnittlich 5,4 mg Aluminium/kg Feuchtwicht höhere Aluminiumgehalte auf als tierische Nahrungsmittel mit ca. 1,7 mg Aluminium/kg. In Gewürzen und Teeblattern kann sich Aluminium anreichern (Wilhelm 1994). Durch Zubereitung und Aufbewahrung von säure- oder salzhaltigen Speisen und Getränken in Aluminium-haltigen Gefäßen kann in Abhängigkeit von der Kontaktzeit ein Teil des Aluminiums in die Lebensmittel gelangen (Lindner 1990; Schmidt und Grunow 1991).

Die Aluminiumkonzentration im Oberflächen-, Grund- und Trinkwasser hängt unter anderem von geologischen Faktoren und vom pH-Wert des Wassers ab und steigt bei pH-Werten < 5 an (Greger 1992). Der Grenzwert für den Aluminiumgehalt des Trinkwassers beträgt nach der Trinkwasserverordnung in Deutschland zur Zeit 200 µg/l. Aluminiumgehalte saurer Brunnenwässer liegen jedoch in vielen Regionen Deutschlands oberhalb dieses Grenzwertes. Werte bis zu 20 000 µg/l wurden nachgewiesen (Wilhelm 1994). Aluminiumsalze werden zur Reinigung von Trinkwasser eingesetzt. Bei korrekter Verwendung kommt es hierdurch zu keiner nennenswerten Erhöhung des Aluminiumgehaltes im Wasser.

Viele Medikamente enthalten Aluminium oder Aluminiumverbindungen, wobei Aluminiumhydroxid-haltige Antazida den größten Aluminiumanteil aufweisen.

### Exposition am Arbeitsplatz

Eine Exposition gegenüber Stäuben, die Aluminium, Aluminiumoxide oder -hydroxide enthalten, ist 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 (bei Strahlarbeiten an Metallen oder Korund oder bei Oberflächenbeschichtungen), zu erwarten.

Die messtechnischen Dienste der Berufsgenossenschaften haben seit den siebziger Jahren in den verschiedensten Arbeitsbereichen Expositionsdaten ermittelt. Eine Auswertung verfügbarer Daten der Dokumentation MEGA (Messdaten zur Exposition gegen-

Tab. 1. Staubkonzentration und darin enthaltener Aluminiumanteil in der Metallindustrie und in Gießereien

Zeitraum	Anzahl der Messdaten	Anzahl der Betriebe	Staub-Fraktion [mg/m <sup>3</sup> ]		Aluminium [mg/m <sup>3</sup> ]	
			50%-Wert	90%-Wert	50%-Wert	90%-Wert
A-Fraktion						
1981–1991	151	54	0,60	2,37	0,01	0,13
1992–1999	449	170	0,47	2,76	0,03	0,45
E-Fraktion						
1981–1986	11	6	3,57	14,96	0,09	2,45
1997–2000	22	13	1,50	8,84	0,08	2,08

A-Fraktion = alveolengängiger Staub, E-Fraktion = einatembarer Staub

ber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz) des Berufsgenossenschaftlichen Institutes für Arbeitssicherheit (BGIA) erlaubt es, für die Metallindustrie und für Gießereien jeweils zwei Zeiträume der Exposition gegen Aluminium-haltige Stäube der alveolengängigen (A-) und einatembaren (E-) Fraktion darzustellen (Tabelle 1).

Bei Expositionsdaten von vor 1981 erfolgte keine getrennte Erfassung von schichtbezogenen Messergebnissen oder Sonder- und Kurzzeitmessungen. Etwa 3% der Messwerte lagen oberhalb von 4 mg/m<sup>3</sup> (Richtgröße). Bezogen auf die Schichtmittelwerte ist dieser Anteil als geringer anzusetzen (Tabelle 1). Werte oberhalb von 4 mg/m<sup>3</sup> traten in der A- und in der E-Fraktion auf und waren nicht an bestimmte Arbeitsbereiche gebunden.

Eine Arbeitsbereichs-bezogene Auswertung der Expositionsdaten gegen alveolengängigen Staub in der Metallindustrie und in Gießereien ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2. Konzentration des alveolengangigem Staubes (A-Fraktion) und darin enthaltener Aluminiumanteil in der Metallindustrie und in Gießereien mit Schichtbezug

Arbeitsbereich	Anzahl der Messdaten	Anzahl der Betriebe	A-Fraktion [mg/m <sup>3</sup> ]		Aluminium [mg/m <sup>3</sup> ]	
			50%-Wert	90%-Wert	50%-Wert	90%-Wert
Gießereien	251	95	0,53	1,59	0,01	0,11
Schleifen	106	53	0,37	1,36	0,03	0,19
Polieren	22	14	0,24	1,18	0,05	0,38
Wolfram-IGS	13	12	0,15	1,49	0,02	0,08
Metall-IGS	50	18	1,39	16,26	0,19	1,76
Metall-AGS	18	6	2,28	8,15	0,26	1,10

IGS = Inertgasschweien, AGS = Aktivgasschweien

Die Expositionsdaten, die beim Metall-Inertgas- und Metall-Aktivgasschweien ermittelt wurden, liegen deutlich oberhalb der Belastungen in den übrigen Datenkollektiven. Beim Schutzgasschweißen Aluminium-haltiger Bauteile wird in Abhängigkeit von den verfahrenstechnischen Randbedingungen neben dem Aluminium-haltigen Schweißrauch auch Ozon gebildet (Spiegel-Ciobanu 1999). Die Ozonbildung wird insbesondere durch UV-Strahlung und die stark reflektierenden Werkstckeverstarkt. Zudem enthalten die beim Schutzgasschweißen der Aluminiumlegierungen auftretenden Schweißrauch-aerosole ultrafeine Partikel mit einem Durchmesser der Einzelpartikel von < 100 nm (Rdelsperger et al. 2000; Spiegel-Ciobanu 1999).

Der Bereich der Aluminiumpulverherstellung nimmt bezüglich der Expositionssituation eine Sonderstellung ein. In Abhängigkeit von der späteren Verwendung werden dort blattchenfrmige Aluminiumflakes und kugelförmiger Aluminiumgrie hergestellt. Die mittleren Teilchendurchmesser richten sich nach dem Verwendungszweck und liegen nach Herstellerangaben für Aluminiumflakes zwischen 10 und 50 µm und für Aluminiumgrie zwischen 6 und 150 µm. Der Aluminiumanteil in diesen Stäuben liegt im Mittel 75% höher als in den übrigen Arbeitsbereichen.

37 Expositionsmessungen mit Schichtbezug, die von der zuständigen Berufsgenossenschaft in verschiedenen Bereichen der Aluminiumpulverindustrie durchgeführt wurden

## 4 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

(zwei Betriebe, teilweise vor und nach der Durchführung technischer Maßnahmen), wiesen 50%- und 90%-Werte für den alveolengängigen Staub von 1,0 bzw. 6,9 mg/m<sup>3</sup> auf. Bei einer Zuordnung der Daten zu zwei Arbeitsbereichsgruppen (Fall/Stampfwerk/Pochwerk/Rost/Sieb/Durchlauf und Umfüllen/Abfüllen/Wiegen/Verpacken) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die höchsten Expositionswerte für alveolengängigen Staub, die zwischen ca. 4 und 8,6 mg/m<sup>3</sup> lagen, wurden aufgrund ineffektiver Absaugeinrichtungen oder offener Ab- und Umfullvorgange bestimmt und traten in den Bereichen der Stampf- und Pochwerke, der Siebe sowie beim Ab- und Umfüllen auf. Eine entsprechende Nachrüstung reduzierte die Exposition auf zumeist unter 1 mg/m<sup>3</sup> (BGIA-Dokumentation MEGA).

### Messverfahren

Zur Überwachung der Einhaltung der vorgeschlagenen Luftgrenzwerte ist eine Bestimmung der Konzentrationen der alveolengängigen und der einatembaren Fraktion durchzuführen. Die Exposition lässt sich stationär oder mit personengetragenen Staubmessgeraten erfassen. Vorgaben hierzu finden sich in der BGIA-Arbeitsmappe mit der Kennzahl 7490.

Sollte eine spezifische Bestimmung des Aluminiumgehaltes in Stuben erforderlich sein, kann das Aluminium in den Stuben nach Säureaufschluss, z. B. mit Hilfe der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) und induktiv gekoppelten Plasma-Atom-Emissionsspektroskopie (ICP-AES) oder durch Massenspektroskopie (MS), bestimmt werden. Hierzu liegen Verfahrenshinweise der US Occupational Safety and Health Administration, des US National Institute for Occupational Safety and Health und Regeln der Berufsgenossenschaften vor. Bei diesen in der Praxis häufig eingesetzten Messverfahren ist eine Differenzierung zwischen Aluminium und den verschiedenen Aluminiumverbindungen nicht möglich. Das Analyseergebnis bezieht sich stets auf den Gesamtgehalt von Aluminium im gesammelten Staub. Es ermöglicht aber „Worst-case-Abschätzungen“ für bestimmte Verbindungen durch stoichiometrische Umrechnungen. Die Identifizierung bzw. Differenzierung kristalliner Aluminiumverbindungen kann qualitativ mit einer Röntgendiffraktion erfolgen. Zur Zeit gibt es noch keine etablierten Analyseverfahren, mit denen der Anteil einer bestimmten Aluminiumverbindung quantitativ ermittelt werden kann.

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Aluminiumverbindungen werden oral und inhalativ aufgenommen. Eine dermale Aufnahme ist nicht bekannt.

Aluminiumverbindungen können in der Lunge akkumulieren und die Lungenclearance beeinträchtigen. Das Krankheitsbild der Aluminiumstaublunge, der sogenannten Aluminose, ist durch diffuse interstitielle Fibrosen gekennzeichnet, die sich bevorzugt in den Ober- und Mittelfeldern der Lunge entwickeln. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Aluminose durch subpleurale Emphysemblasen charakterisiert und es besteht die Gefahr eines Pneumothoraxes.

Nach chronischer Aluminiumexposition werden auch Beeinträchtigungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems beobachtet.

Die akute Toxizität liegt bei Ratten und Mäusen nach oraler Aufnahme bei 162 mg Aluminium/kg KG.

Aluminium und seine Verbindungen wirken auf der Haut und am Auge nicht reizend. Aluminiumverbindungen sind nicht sensibilisierend.

Fertilitätsstörungen treten bei männlichen Mäusen nach oraler Verabreichung löslicher Aluminiumsalze nicht auf. Bei männlichen Mäusen und Kaninchen sind bei Dosierungen, die zu einer Verringerung des Körpergewichts führen, die Hodengewichte erniedrigt.

Entwicklungstoxische Effekte werden nach oraler Verabreichung von Aluminiumhydroxid nicht beobachtet. Die deutlich besser bioverfügbaren, löslichen Aluminiumsalze führen bei maternaltoxischen Dosierungen zu einer Verringerung der Fetengewichte, einer verzögerten Ossifikation, einer vermehrten Bildung von Gaumenspalten und zu dorsalen Hyperkyphosen.

In prä- und postnatalen Entwicklungstoxizitätsstudien werden mit löslichen Aluminiumsalzen Effekte auf das Verhalten der Nachkommen beobachtet, die meist gleichzeitig mit einer verzögerten Körpergewichtszunahme der Nachkommen auftreten.

In vitro gibt es Hinweise auf eine genotoxische Wirksamkeit der Aluminiumsalze. Es zeigt sich eine erhohnte Häufigkeit von Mikronuklei, Schwesterchromatid austausch und Chromosomenaberrationen. Aluminiumsalze können an isolierte DNA binden.

Aluminiumsulfat führt bei Mäusen zu erhohnten Häufigkeiten von Schwesterchromatid austausch (ab 200 mg/kg KG) und Mikronuklei (bei 500 mg/kg KG), und bei Ratten erweisen sich Aluminiumsulfat und Kalium-Aluminiumsulfat als klastogen bei den zytotoxischen Dosierungen von 530 bzw. 764 mg/kg KG.

Aluminium ist bei Mäusen nicht kanzerogen.

## **2 Wirkungsmechanismus**

Aufgrund der geringen Löslichkeit der Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltigen Stäube kann eine Akkumulation der Staubpartikel in der Lunge erfolgen und zur Beeinträchtigung der Selbstreinigungsfunktion (Clearance) führen. Die Staubpartikel können entzündliche Prozesse des umliegenden Gewebes hervorrufen und eine Fibrosierung induzieren (siehe auch Begründung „Allgemeiner Staubgrenzwert“ 1997).

Die den neurotoxischen Wirkungen zugrunde liegenden molekularen Mechanismen können derzeit nicht abschließend bewertet werden. In-vitro-Untersuchungen mit neuronalen Zellkulturen deuten darauf hin, dass Aluminium eine Erhöhung des intrazellulären Calciumgehaltes und der reaktiven Sauerstoffspezies induziert (Mundy et al. 1997), und dass es zur Beeinträchtigung des Glutamat-Stickstoffmonoxid-cGMP-Metabolismusweges kommt (Hermenegildo et al. 1999). In-vivo-Untersuchungen haben diese Ergebnisse bestätigt.

Eine durch Aluminiumchlorid verursachte erhohnte Expression der neuronalen Stickstoffoxid-Synthetase fand sich im sensomotorischen und im zerebralen Kortex von weiblichen Fischer-344-Ratten (Kim 2003). Im Gehirn stimulierte die wiederholte Aluminiumbehandlung die Bildung der induzierbaren Stickstoffoxid-Synthetase (iNOS). Es gab keine Wechselwirkung mit Eisen (Bondy et al. 1998). Andere Untersuchungen zeigten bei jungen Ratten nach chronischer Aluminium-L-Glutamat-Expo-

## 6 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

sition einen Anstieg der Lipidperoxidation im Gehirn. Veränderungen der mehrfach ungesättigten Fettsäuren traten nicht auf. Bei Ratten wurde nach vierwöchiger Aluminiumexposition die biologische Wirksamkeit der Calcium-regulierten Proteine Calmodulin und Proteinkinase C beeinflusst (Julka und Gill 1996).

Von Bedeutung ist auch die Aluminium-induzierte Wechselwirkung mit Mikrotubulin-assoziierten Proteinen. Aluminium förderte die Tubulinpolymerisation durch eine Stabilisierung des hyperphosphorylierten T-Proteins und der gleichzeitigen Aggregation der Neurofilamente (Yokel 2000).

Die Chromosomenaberrationstypen der In-vitro-Versuche deuten sowohl auf aneugene Effekte als auch auf DNA-Schäden hin (Migliori et al. 1999). Nach den vorliegenden Daten aus isolierten Systemen und Lymphozytenkulturen sind hauptsächlich zwei Wirkungsmechanismen an der Aluminium-induzierten Genotoxizität beteiligt. Einerseits sind es die Wechselwirkungen mit den Phosphatgruppen der DNA und dadurch hervorgerufene DNA-Strukturveränderungen und andererseits Wechselwirkungen mit den Mikrotubuli mit der Folge von aneugenischen Effekten (Latha et al. 2002; Roy et al. 1991). Auch wurden eine Präzipitation und eine erhohnte Nukleaseresistenz bei isoliertem Chromatin aus Rattenleber und Rattengehirn in Gegenwart von Aluminiumchlorid bei pH 8 beobachtet (Walker et al. 1989). Die Strukturveränderungen der DNA können zu DNA-Strangbrüchen und Chromosomenaberrationen führen.

Diese Interpretation wird durch die Tatsache unterstützt, dass Aluminium einen deutlichen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit der Mikrotubuli hat (siehe oben). Mit der Wirkung auf die Mikrotubuli werden auch die neurotoxischen Wirkungen in Verbindung gebracht (Kawahara et al. 2003). Der in den Lymphozyten nachgewiesene Anstieg der Anzahl der Mikronuklei in der G0/G1-Phase kann nicht auf Wechselwirkungen mit Mikrotubuli zurückgeführt werden. Als Gründe wurden die verstärkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und die Permeabilisierung lysosomaler Membranen mit der daraus folgenden Freisetzung von DNAsen diskutiert. Der parallel erfolgte Anstieg der Apoptose deutet darauf hin, dass die Mikronuklei-Ausbildung auch auf toxische Effekte zurückgeführt werden kann (Banasik et al. 2005).

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Die Aufnahme von Aluminium kann inhalativ und oral erfolgen. Hinweise auf eine dermale Aluminiumaufnahme liegen nicht vor (Alfrey 1997).

#### Aufnahme

##### Inhalative Aufnahme

**Mensch:** Die inhalative Aluminiumaufnahme der nicht arbeitsbedingt belasteten Allgemeinbevölkerung ist gering. Je nach individueller Expositionsbedingung werden zwischen 0,01 und 0,2 mg Aluminium pro Tag inhalativ aufgenommen (Atemvolumen 20 m<sup>3</sup>/Tag; 0,5 bis 10 µg Aluminium/m<sup>3</sup> Luft), was im Allgemeinen weniger als 5% der Gesamtzufuhr entspricht (Wilhelm 1994). Dagegen kommt es am Arbeitsplatz zu erheblichen Expositionen und zum Teil zu einer hohen internen Aluminiumbelastung

(Dehm et al. 1996; Elinder et al. 1991; Hänninen et al. 1994; Kraus et al. 1997, 1998; Letzel 1994; Letzel et al. 1996 a, b; Letzel et al. 1999 a, b, 2006; Ljunggren et al. 1991; Röllin et al. 1991; Sjögren et al. 1988, 1996 b; Schlatter und Steinegger 1991). An vielen Arbeitsplätzen haben Verbesserungen der arbeitshygienischen Verhältnisse zu einer Verminderung der inhalativen Aluminiumaufnahme geführt (Letzel et al. 1999 a, b). Nach Berechnungen waren von einer anfangs in der Lunge deponierten Aluminiummenge ca. 1,9% systemisch verfügbar. Dies stimmte auch mit den bei Arbeitern der Aluminiumindustrie berechneten Werten für eine Aufnahme von ca. 1,5 bis 2% überein (Priest 2004).

Nach inhalativer Exposition gegen  $^{26}\text{Al}$ -Aluminiumoxidpartikel (aerodynamischer Durchmesser 1,2  $\mu\text{m}$ ) reduzierten sich bei zwei Freiwilligen die aufgenommenen 16 bzw. 6 Becquerel nach kurzer Zeit in Folge der mechanischen Clearance auf 4 Becquerel (k. w. A.). 900 Tage nach der Exposition war kein Aluminium im Urin mehr nachweisbar. Die Bestimmung der Aluminiumkonzentrationen in Lunge und Urin ergab, dass die in der Lunge deponierten Aluminiumoxidpartikel hauptsächlich mechanisch entfernt worden waren (Priest 2004).

**Tier:** Bei je acht Kaninchen zeigte sich nach Inhalation von Aluminiumoxidstaub ( $0,56 \pm 0,17 \text{ mg Aluminium/m}^3$ ) über einen Zeitraum von fünf Monaten (8 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche) im Vergleich zu nicht exponierten Tieren einen Anstieg der Aluminiumkonzentration im Serum von ca. 0,2  $\mu\text{g/l}$  auf maximal 0,45  $\mu\text{g/l}$  (Röllin et al. 1991).

### Orale Aufnahme

**Mensch:** Nach oraler Aufnahme von  $^{26}\text{Al}$ -markierten Aluminiumverbindungen über eine Magensonde wurden bei zwei männlichen Freiwilligen bis fünf Tage nach der Applikation die Aluminiumkonzentrationen in Urin, Faeces und Blut bestimmt. Bei Verabreichung von  $^{26}\text{Al}$ -Aluminiumcitrat waren 0,5%, bei  $^{26}\text{Al}$ -Aluminiumhydroxid 0,01% und bei  $^{26}\text{Al}$ -Aluminiumhydroxid in Verbindung mit Citrat 0,1% der applizierten Dosis bioverfügbar. In anderen Untersuchungen betrug die Bioverfügbarkeit 0,1 bis 0,36% der verabreichten Dosis (Priest 2004). Bei Aluminium-haltigen Antazida wurden in Abhängigkeit von den jeweiligen Randbedingungen weniger als 1% des oral zugeführten Aluminiums im Intestinaltrakt resorbiert (Forth 1988).

**Tier:** Nach oraler Verabreichung von Aluminium-markiertem Aluminiumhydroxid, Aluminiumcitrat, Aluminiumcitrat plus Natriumcitrat oder Aluminiummaltolat waren bei Ratten 0,1; 0,7; 5,1 bzw. 0,1% der gegebenen Dosis systemisch verfügbar. Bei Aluminiumchlorid waren es 0,8% (Priest 2004).

In Übereinstimmung mit den beim Menschen erhaltenen Daten wurden von Ratten 0,3% des Aluminiums aus dem Trinkwasser resorbiert (Priest 2004).

### Dermale Aufnahme

Bei Verwendung eines Aluminium-haltigen Deodorants kann es infolge einer rasurbedingten Hautverletzung zu einer transdermalen Aufnahme kommen. Bei zwei Freiwilligen wurde eine Resorption von 0,012% nach Applikation von Aluminiumchlorid nachgewiesen (Priest 2004).

## 8 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

### Verteilung

**Mensch:** Nach der Aufnahme verteilt sich Aluminium gleichmäßig zwischen dem Plasma und den zellulären Blutbestandteilen und bindet bevorzugt an niedermolekulare Spezies, an Citrat, Albumin oder Transferrin (Wilhelm 1994). Im Plasma sind 80 bis 94% des Aluminiums an Transferrin gebunden. Der Rest findet sich in Form von Aluminiumkomplexen mit Carboxylsuren, Phosphat und Aminosäuren (Priest 2004).

Nach intravenöser Injektion von  $^{26}\text{Al}$ -markiertem Aluminiumcitrat fanden sich bei einem Probanden nach einer Stunde 99% der applizierten Dosis im Plasma. Von diesen waren 95% an Proteine gebunden und davon 80% an Transferrin, 10% an Albumin und 5% an niedermolekulare Proteine. 880 Tage nach der Injektion waren noch 86% im Plasma nachweisbar. Der Rest war mit Erythrozyten assoziiert (Priest 2004).

Aluminium konnte in nahezu allen Organen des menschlichen Organismus nachgewiesen werden (Hornstein 1988). Für beruflich nicht belastete Personen wurde von der Human-Biomonitoring-Kommission (Bundesgesundheitsblatt 1998) ein Referenzwert für Aluminium im Urin von  $< 15 \mu\text{g/l}$  angegeben. Die Werte in Vollblut und Serum korrelierten gut miteinander. Der Referenzwert für Aluminium im Serum betrug  $< 5 \mu\text{g/l}$ . Da jedoch auch bei sorgfältiger Vorgehensweise Kontaminationen bei der Probennahme und -vorbereitung nicht ausgeschlossen werden können, kann angenommen werden, dass die tatsächlichen Werte möglicherweise unterhalb der Nachweisgrenze der Atomabsorptionsspektrometrie von  $< 1 \mu\text{g/l}$  lagen (Bundesgesundheitsblatt 1998). In der nicht arbeitsbedingt exponierten Bevölkerung liegt die zu erwartende Aluminiumgesamtbelastung bei Personen ohne Beeintrachtung der Nieren in einem Bereich von ca. 35 bis 40 mg pro Person (Alfrey 1989). Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, denen peroral oder parenteral Aluminium-haltige Medikamente in Dosierungen von 1 bis 3 g pro Tag verabreicht wurden, zeigten neben erhöheten Aluminiumkonzentrationen im Blut auch erhöhete Aluminiumspiegel im Gehirn (Alfrey et al. 1976; Galassi et al. 1995; Roy et al. 1991) und im Knochengewebe (Drezner 1989). Die durch Atomabsorptionsspektrometrie gemessenen Aluminiumkonzentrationen lagen um den Faktor 4 bis 40 höher als bei Kontrollpersonen (Reusche et al. 1994). Die Befunde weisen auf eine Beeintrachtung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke hin.

Aluminium wird nach inhalativer Aufnahme in Abhängigkeit von der Teilchengröße zunächst in der Lunge abgelagert und von dort kontinuierlich in den Organismus abgegeben. Wegen der langsamen Abgabe ist eine Kumulation in der Lunge möglich. Hohe Konzentrationen (k. w. A.) von Aluminium und Aluminiumoxid wurden in der bronchioalveolaren Lavage, im Lungengewebe und in den Lymphknoten eines Metallpolierers nachgewiesen, der Aluminium-haltige Werkstücke bearbeitet hatte, und bei dem eine Lungenfibrose fünf Jahre nach dem Expositionsende aufgetreten war (De Vuyst et al. 1986). Bei einem langjährig als Aluminiumschweier beschäftigten Arbeiter wurden deutlich erhöhete Aluminiumkonzentrationen im Lungengewebe (608 bis 2089  $\mu\text{g/g}$  Nassgewicht; Normbereich 2,6 bis 7,7  $\mu\text{g/g}$  Nassgewicht) nachgewiesen (Letzel 2006). Angaben über eine Aluminiumkonzentration von 259  $\mu\text{g/l}$  im Liquor (Normwert  $< 10 \mu\text{g/l}$ ) eines Patienten mit einer Demenz, der lange in der Aluminiumpulverindustrie tätig gewesen war (Sjögren et al. 1996 a), konnten bei einer erneuten Untersuchung nicht bestätigt werden und waren nach Meinung der Autoren auf eine Kontamination zurückzuführen (Sjögren et al. 1999).

Ob eine Korrelation zwischen der Aluminiumkonzentration im Plasma und der im Urin besteht, wird kontrovers diskutiert (Kraus et al. 1997; Letzel 1994; Letzel et al. 1996

a; Schlatter und Steinegger 1991). Bei langjährig hochbelasteten Personen aus dem Bereich der Aluminiumpulverherstellung (Kraus et al. 1997; Letzel 1994; Letzel et al. 1996 a) und teilweise bei Aluminiumschweiern (Letzel et al. 2006; Rossbach et al. 2006) konnte jedoch eine lineare Korrelation zwischen den Aluminiumkonzentrationen im Urin und im Plasma beobachtet werden.

Die Aluminiumverteilung im Organismus fand sich in folgenden Körperteilen: Skelett (54%), Muskel (14%), Haut (13%), Fettgewebe (5%), Blut und Gefäße (4%), Bindegewebe und Leber (je 3%), Gastrointestinaltrakt (2%) und zentrales Nervensystem (1%) (Hornstein 1988; Priest 2004).

Eine hohe Aluminiumkonzentration in der Leber, nicht aber im Knochen, eines Steinmetzen wurde mit dem Transport von Makrophagen über die Lymphbahnen in die Leber erklärt. Die Lunge enthielt ca. 2000 mg Aluminium/kg (Priest 2004).

**Tier:** Bei Kaninchen zeigten sich nach Inhalation von Aluminiumoxidstaub (ca. 0,5 mg Aluminium/m<sup>3</sup>, 8 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 5 Monate lang) neben einem leichten Anstieg der Aluminiumkonzentration im Serum (siehe oben) im Vergleich zu den nicht exponierten Kontrolltieren Zunahmen der Aluminiumkonzentrationen in Lunge, Gehirn, Herz und Knochen. Die Aluminiumkonzentrationen (Angabe des Mittelwertes ± Standardabweichung in µg Aluminium pro g Trockengewicht) stiegen in der Lunge von 1,7 ± 1,3 µg/g auf 270 ± 149 µg/g; im Gehirn von 4,1 ± 2,9 µg/g auf 10,1 ± 4,1 µg/g; im Herzen veränderten sie sich von 10,7 ± 2,2 µg/g auf 7,5 ± 2,7 µg/g und im Knochen von 18,2 ± 5,0 µg/g auf 22,2 ± 4,1 µg/g (Röllin et al. 1991).

### Ausscheidung

**Mensch und Tier:** Die Elimination des resorbierten Aluminiums erfolgt bei Menschen und Tieren hauptsächlich mit dem Urin. Der Mechanismus der Aluminiumausscheidung ist derzeit unklar (Exley et al. 1996). Etwa 98% des systemisch verfügbaren Aluminiums werden mit dem Urin ausgeschieden (Priest 2004). Nicht arbeitsbedingt belastete gesunde Personen scheiden <15 µg Aluminium/l Urin aus (Bundesgesundheitsblatt 1998).

Bei Beschäftigten in der Aluminiumpulverherstellung wurden nach inhalativer Aufnahme Konzentrationen von >1000 µg Aluminium/l Urin und von >80 µg Aluminium/l Plasma angegeben (Letzel 1994; Letzel et al. 1996 a). Diese Werte lagen weit über den Referenzwerten in der Allgemeinbevölkerung mit <15 µg Aluminium/l Urin und <10 µg Aluminium/l Plasma. Bei Aluminiumschweiern zeigten sich in Einzelfällen Urinkonzentrationen von 500 µg Aluminium/l (Letzel et al. 2006; Sjögren et al. 1988; Zhou 1996).

Eine Aluminiumausscheidung mit der Galle ist bei Mensch und Tier möglich, spielt jedoch eine untergeordnete Rolle (Alfrey 1997; Exley et al. 1996; Greger und Sutherland 1997).

Zur biologischen Halbwertszeit der renalen Aluminiumausscheidung nach inhalativer Aufnahme gibt es stark voneinander abweichende Angaben. In Abhängigkeit von der Expositionssituation und der Expositionsdauer streuten die Angaben zur Halbwertszeit von wenigen Stunden (Pierre et al. 1995; Sjögren und Ulfvarson 1985) bis zu Wochen und Jahren (Elinder et al. 1991; Letzel et al. 1999 b; Ljunggren et al. 1991; Sjögren et al. 1988). Neben erheblichen individuellen Unterschieden spielen bei der renalen Ausscheidungskinetik möglicherweise die Aluminiumspeicherung in verschiedenen Kompartimenten des Organismus mit deren unterschiedlichen Eliminationsverhalten

## 10 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

eine entscheidende Rolle (Sjögren et al. 1988). Die biologische Halbwertszeit der renalen Aluminiamausscheidung scheint außer von individuellen Faktoren entscheidend von der kumulativen Vorexposition abzuhängen (Letzel et al. 1999 b).

### 3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

#### Orale Aufnahme

In Cornwall, England, wurden dem Trinkwasser versehentlich ca. 20 t 8%iges Aluminiumsulfat zugesetzt. Akute Vergiftungssymptome waren Ulzerationen an Lippen und Mundschleimhauen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Hautausschläge. Die akuten Symptome nahmen relativ schnell ab (Edwardson 1992). Als weitere Ursachen der Beschwerden wurden neben einer erhöhten Aluminiumkonzentration auch erhöhte Konzentrationen von Kupfer, Zink und Blei im Trinkwasser diskutiert. Bei einer Nachuntersuchung von 55 exponierten Personen zeigten sich drei Jahre nach dem akuten Ereignis insbesondere im Zahlen-Symbol-Test und bei der Ableitung der visuell evozierten Potentiale deutliche zentralnervöse Einschränkungen (Altman et al. 1999). Bei zwei Personen wurden ca. 7 Monate später die Aluminiumkonzentrationen im Plasma (4,6 µg/l bis 15,1 µg/l bzw. <2 µg/l bis 5,4 µg/l; Normbereich <10µg/l) und im Knochengewebe (5,3 µg/g bzw. 2,5 µg/g; Normbereich 1,5 bis 13,3 µg/g) ermittelt. Die Verabreichung von 20 µg Desferrioxamin/kg KG reduzierte nur bei einer Person die Aluminiumkonzentration im Urin (Eastwood et al. 1990). In der Allgemeinbevölkerung wurden durch das über die Nahrung aufgenommene Aluminium keine akuten Effekte beobachtet (WHO 1997). Auch die Aufnahme von 100 mg/kg KG blieb ohne schädliche Wirkung (Weber 1990; WHO 1997).

### 4.2 Wiederholte Exposition

#### 4.2.1 Inhalative Aufnahme

##### 4.2.1.1 Wirkungen auf die Lunge

Bei der Herstellung von Aluminiumpulver, in Aluminiumgieereien sowie beim Schweißen und auch bei der mechanischen Bearbeitung, z. B. beim Schleifen Aluminiumhaltiger Bauteile, kommt es zu hohen inhalativen Aluminiumbelastungen. Bei den arbeitsbedingten, auf Aluminium zurückzuführende Atemwegs- und Lungenkrankungen handelt es sich primär um die Aluminose (siehe unten), die unter anderem in der Aluminiumpulverherstellung beobachtet wird. Weitere Lungenerkrankungen werden nach Exposition gegen Korund, Aluminiumhaltige Schweißbrauche und Schleifstube beschrieben.

***Aluminose***

Das Krankheitsbild der Aluminose, auch als Aluminiumstaublunge bezeichnet, ist durch eine diffuse interstitielle Lungenfibrose gekennzeichnet, die sich bevorzugt in den Ober- und Mittelfeldern manifestiert. In fortgeschrittenen Stadien ist sie durch subpleurale Emphysemlasen charakterisiert, so dass ein erhohstes Risiko für einen spontanen Pneumothorax besteht.

Während international die Meinung vorherrscht, dass durch geänderte arbeitshygiene-sche Verhältnisse die Aluminose nur noch historische Bedeutung hat, wurde in Deutschland, insbesondere im Bereich der fränkischen Aluminiumpulverindustrie, in den letzten Jahren wieder eine Zunahme der Erkrankungen mit zum Teil schwerstem Verlauf beobachtet. Die bis vor kurzem schwierige radiologische Diagnose des Aluminose-Frühstadiums konnte durch die hochauflösende Computertomographie (HRCT), die im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme eine höhere Sensitivität und eine höhere Spezifität aufweist, erfasst werden (Kraus et al. 1997, 1998, 2000, 2006). Zu den Aluminosen liegen Einzelfallbeobachtungen (Dehm et al. 1996; Hartung et al. 1990; Kraus et al. 2000; Letzel 1994) und epidemiologische Untersuchungen aus dem Bereich der Aluminiumpulverindustrie vor (Kraus et al. 1997, 1998, 2000; Letzel 1994). In Tabelle 3 sind die seit 1986 veröffentlichten Fälle von Aluminosen aus dem Bereich der Aluminiumpulverherstellung zusammengefasst. Die Angaben von Kraus et al. aus den Jahren 1997, 1998 und 2006 wurden zusammengefasst dargestellt, da es sich um gemeinsame Kollektive bzw. die Teilmenge eines Gesamtkollektives handelt. In keiner dieser Studien wurden genaue Angaben zu den Arbeitsplatz-Luftkonzentrationen der Aluminium-haltigen Stäube gemacht.

In einer Querschnittsstudie aus der Aluminiumpulverindustrie wurden die Daten von 32 Beschäftigten mit und 30 Beschäftigten ohne eine Aluminiumexposition aus demselben Betrieb verglichen. Bei orientierenden personenbezogenen Staubmessungen wurde eine maximale Gesamtstaubkonzentration von 33,6 mg/m<sup>3</sup> mit einem Aluminiumanteil von 62,2% gemessen. Die aktuelle innere Belastung lag bei den exponierten Probanden zwischen 5,1 und 25,9 µg Aluminium/l Plasma und 5,0 und 336,6 µg Aluminium/l Urin. Expositionsabhangig zeigten sich im Gruppenvergleich bei dem exponierten Kollektiv verringerte Messwerte für die dynamischen Atemminutenvolumina in einer Sekunde (FEV<sub>1</sub>) und für den maximal expiratorischen Fluss 75, 50 und 25. Aufgrund der zweifaktoriellen Varianzanalyse wurde nachgewiesen, dass die statistisch signifikanten Unterschiede bei FEV<sub>1</sub> und maximal expiratorischem Fluss 25 stärker durch das Zigarettenrauchen beeinflusst worden waren als durch die Aluminiumexposition (Letzel 1994).

In einer weiteren Querschnittsstudie wurden 62 Beschäftigte aus hoch durch Aluminium belasteten Arbeitsbereichen der Aluminiumpulverindustrie untersucht. Die mediane Expositionszeit betrug 123 Monate, die Aluminiumkonzentration im Urin lag zwischen 7,9 und 821,2 µg/g Kreatinin (Median: 104,3 µg/g Kreatinin), und im Plasma wurden zwischen 2,5 und 84,4 µg/l (Median: 12,5 µg/l) gemessen. Bei 20 Probanden war die Aluminiumkonzentration im Urin höher als 200 µg/l. Luftmesswerte lagen nicht vor (vgl. auch Tabelle 3). Chronische Bronchitis wurde bei 15 Probanden beobachtet, vier Probanden gaben Dyspnoe bei körperlicher Belastung an (Kraus et al. 2006). Im HRCT wurden bei 15 Probanden Aluminium-bedingte Lungenveränderungen diagnostiziert (Abbildung 1).

Tab. 3. Fallbeschreibungen von Aluminosen bzw. Aluminiumstaublungen

Anzahl	Alter (Jahre)	Expositionsdauer (Jahre)	Aluminiumpulver	Aluminiumkonzentration	Literatur
3 Erkrankte	k. A.	5–26	primär gefettet	k. A.	Hartung et al. 1990
1 Erkrankter	ca. 30 <sup>1a)</sup>	ca. 5	k. A.	Urin = 109,9 (5–33,36) µg/l Plasma = 8,7 (5,1–25,9) µg/l	Letzel 1994
1 Erkrankter	ca. 23 <sup>1a)</sup>	ca. 2,5 <sup>2)</sup>	k. A.	Urin = 187,5 µg/l <sup>4)</sup> Plasma = 9,3 µg/l <sup>4)</sup>	Dehm et al. 1996
5 Erkrankte	24–51 <sup>1a)</sup>	2–10 <sup>3)</sup>	k. A.	Fall 1 <sup>5)</sup> : Serum: 2 µg/l Urin: 3 µg/l Liquor: 259 µg/l Fall 2 <sup>5)</sup> : Serum: 3 µg/l Urin: 10 µg/l Liquor: <1 µg/l	Sjögren et al. 1996
1 Erkrankter	40 <sup>1b)</sup>	14 <sup>1c)</sup>	primär ungefettet	Urin: 407,4 µg/l Plasma: 41,0 µg/l	Kraus et al. 2000
Gesamtkollektiv: 62	39* (22–65)	ca. 10* (1–30)	gefettet u. ungefettet	Urin: 7,9–821,2 µg/g Kreatinin Plasma: 2,5–84,4 µg/l	Kraus et al. 1997, 1998, 2006
47 nicht Erkrankte	39* (22–64)	ca. 8,5* (1–30)	gefettet u. ungefettet	Urin: 7,9–805,2 µg/g Kreatinin Plasma: 2,5–84,4 µg/l	
15 Erkrankte	42* (31–55) <sup>2)</sup>	ca. 13* (6,5–30)	gefettet u. ungefettet	Urin: 17,3–821,2 µg/g Kreatinin Plasma: 5,7–77,0 µg/l	

\* Median,

<sup>1a)</sup> Alter bei Erkrankung, <sup>1b)</sup> Alter bei Diagnosestellung, <sup>1c)</sup> Expositionsdauer bis Diagnosestellung, <sup>2)</sup> intermittierende Exposition, <sup>3)</sup> Exposition in den vierziger Jahren, <sup>4)</sup> Messung 2,5 Jahre nach Expositionsende, <sup>5)</sup> Messung 40 Jahre nach Expositionsende

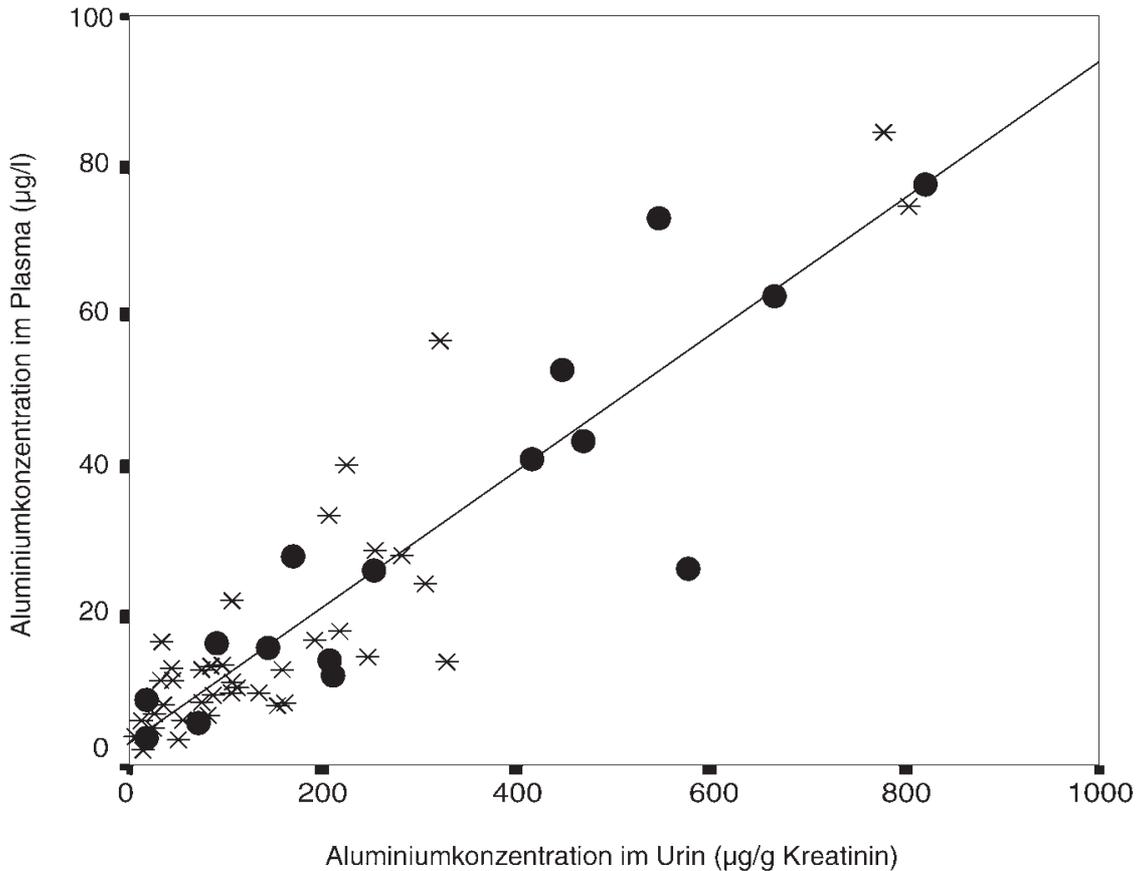


Abb. 1. Aluminiumkonzentrationen in Urin und Plasma bei 62 Beschäftigten aus dem Bereich der Aluminiumpulverherstellung (Kraus et al. 2006)  
 \* ohne diagnostizierte Aluminose, • mit diagnostizierter Aluminose

Mit Hilfe der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermittelten Aluminiumkonzentrationen im Urin wurde das Kollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt: hoch exponierte Gruppen (Aluminiumkonzentration im Urin  $>200\mu\text{g/l}$  bzw.  $>200\mu\text{g/g}$  Kreatinin) und niedrig exponierte Personen (Aluminiumkonzentration im Urin  $\leq 200\mu\text{g/l}$  bzw.  $\leq 200\mu\text{g/g}$  Kreatinin). Bei den Hochexponierten ergab sich ein erhöhtes Chancenverhältnis (OR = Odds Ratio) für die Entstehung einer Aluminose mit einem OR von 9,75 (95%-Konfidenzintervall (KI) 2,6 bis 36,3) bezogen auf die Aluminiumkonzentration pro Liter Urin und einem OR von 6,6 (95%-KI 1,8 bis 23,3) bezogen auf Aluminiumkonzentration pro Gramm Kreatinin.

Bei der Interpretation der errechneten Risiken ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei der Aluminose um eine chronische Erkrankung handelt, die innerhalb eines Zeitraums von Jahren bis Jahrzehnten entsteht. Dagegen spiegeln die in die Berechnung der Chancenverhältnisse (OR) eingegangenen Biomonitoringbefunde primär die aktuelle, zum Zeitpunkt der Diagnose ermittelte, interne Schadstoffbelastung wider und ggf. lassen sich unter Berücksichtigung einer Depotbildung nur indirekt Aussagen über länger zurückliegende Expositionsverhältnisse machen.

Bei 11 von 15 Beschäftigten mit dem Befund einer Aluminose im HRCT lagen die Biomonitoringmessungen auch aus dem Zeitraum vor der Diagnosestellung (ab 1982) vor. Die bei den einzelnen Personen im Plasma gemessenen maximalen Aluminiumkonzentrationen

## 14 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

trationen streuten in einem Bereich von 9,8 µg/l bis 183,0 µg/l (Median 85,0 µg/l, Mittelwert 84,6 µg/l). Bei der Bewertung dieser durch betriebsärztliche Routine gewonnenen Vorbefunde kann eine mögliche Kontamination in der präanalytischen Phase nicht ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung der arbeitshygienischen Verhältnisse an den speziellen Arbeitsplätzen und der vorliegenden Befunde kann angenommen werden, dass es bei Personen mit einer diagnostizierten Aluminose zumindest zeitweise zu einer Überschreitungen des Luftgrenzwertes von 6 mg/m<sup>3</sup> gekommen ist.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Erkrankungsrisiko für eine Aluminose von der Höhe der kumulativen Exposition, der Expositionsart und auch von individuellen Faktoren abhängt. Ein besonders hohes Risiko scheint für Personen zu bestehen, die an Stampfmaschinen gegen hohe Konzentrationen von ungefettetem oder schwach gefettetem, gestampften Aluminiumpulver exponiert werden. Die derzeitige Datenlage erlaubt jedoch keine Ableitung eindeutiger Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

### *Korundschmelzerlunge oder Shaver's Krankheit*

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist die Aluminose von einer Lungenerkrankung nach Korundexposition (Korundschmelzerlunge) abzugrenzen. Der histologische Befund der Korundschmelzerlunge entspricht dem der Aluminose, jedoch mit weiteren Veränderungen, wie sie bei der Silikose beobachtet werden (Kirchner 1968). Lungengewebsanalysen zeigten zudem erhöhte Konzentrationen von Aluminium und von freiem Siliciumdioxid (Morgan und Dinman 1989).

Neun Fälle von Lungenfibrose bei Personen im Alter zwischen 36 und 67 Jahren wurden beschrieben. Die Personen stellten im Mittel 25 Jahre lang Aluminiumoxid-haltige Schleifmittel (Aluminium-Korund) her. Bei den drei am stärksten betroffenen Personen wurde eine Lungenbiopsie durchgeführt. Die Mikroanalyse der Lungengewebe ergab erhöhte Aluminiumkonzentrationen (9,5; 15,0 bzw. 210,0 Teilchen × 10<sup>7</sup>/g trockenes Lungengewebe; Referenzwert: 1,4 Teilchen × 10<sup>7</sup>/g trockenes Lungengewebe). Die für diese Personen angegebenen Luftkonzentrationen schwankten von 0,2 bis 44,6 mg Aluminiumoxid/m<sup>3</sup>. Aufgrund der Untersuchungsbefunde wurde eine Aluminiumoxidexposition als wahrscheinlichste Ursache für die beobachteten Fibrosen angesehen (Jederlinic et al. 1990).

Bei einer Kohortenstudie an 106 Arbeitern im Alter von 23 bis 64 Jahren und einer mittleren Expositionszeit von 15,2 Jahren aus drei brasilianischen Betrieben, in denen Bauxit und Korund geschmolzen sowie Schleifmittel hergestellt wurden, wurden 14 Arbeiter mit radiologisch diagnostizierten Lungenveränderungen ermittelt. Teilweise war eine Koexposition gegen Siliciumdioxid gegeben. Zwischen der Expositionsdauer und der Ausprägung der radiologischen Befunde wurde keine Assoziation gefunden. Angaben zur Höhe der internen oder externen Belastung durch Aluminium- oder Siliciumdioxidstaub wurden in der Publikation nicht gemacht (De Capitani et al. 1992).

### *Erkrankungen durch Aluminium-haltige Schweißbrauche*

Atemwegserkrankungen nach einer Exposition gegen Aluminium-haltige Schweißbrauche wurden in epidemiologischen Studien von Nielsen et al. (1993) und Letzel et al. (2006) dargestellt (siehe Tabelle 4). Hinweise auf das Auftreten von Metaldampffieber bei Aluminiumschweißern lagen nicht vor (Morgan und Dinman 1989).

In einer Kohortenstudie wurden 25 Aluminiumschweißer (Median der Expositionsdauer 2,5 Jahre, Bereich 0,1 bis 13 Jahre) mit einem nach Alter und Rauchverhalten struktur-

Tab. 4. Untersuchungen zur Exposition gegen Aluminium-haltige Schweißbrauche

Studienkollektiv	Alter (Jahre)	Beschäftigungsdauer (Jahre)	Exposition (Gesamtstaub)	Biomonitoring (Al-Konz. im Urin)	Literatur
<b>Kohortenstudie</b>					
25 Al-Schweißer	19–62	2,5* (0,1–13)	2,8 mg/m <sup>3</sup> ** (0,7–19 mg/m <sup>3</sup> ) <0,01 ml Ozon/m <sup>3</sup> ** (<0,01–0,7 ml/m <sup>3</sup> ) 1,4 mg Al/m <sup>3</sup> ** (0,2–6,1 mg/m <sup>3</sup> )	freitags: 0,29 mmol/mol Kreatinin* (0,08–1,1 mmol/mol Kreatinin) montags: 0,16 mmol/mol Kreatinin* (0,07–0,16 mmol/mol Kreatinin)	Nielsen et al. 1993
25 Kontrollpersonen	24–59	–	–	–	–
<b>Zwei Längsschnittstudien bestehend aus drei Querschnittsuntersuchungen</b>					
101 (nur 98 bis Ende der Studie)	35* <sup>1)</sup>	8,8* <sup>4)</sup> (4,8–10,9)	0,47 mg/m <sup>3</sup> ** (0,1–6,17 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup> 0,67 mg/m <sup>3</sup> ** (0,2–1,5 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>2)</sup> 0,55 mg/m <sup>3</sup> ** (0,15–0,96 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>3)</sup>	57,6 µg/l** (11,9–202,8 µg/l) <sup>1)</sup> 52,4 µg/l** (2,4–192,5 µg/l) <sup>2)</sup> 19,7 µg/l** (2,8–775,0 µg/l) <sup>3)</sup>	Letzel et al. 2006
Al-Schweißer aus Automobilindustrie					
50 Kontrollpersonen	35* <sup>1)</sup>	–	–	8,95 µg/l*** (2,8–40,20 µg/l) <sup>1)</sup> 7,30 µg/l*** (2,7–93,60 µg/l) <sup>2)</sup> 9,30 µg/l*** (0,5–95,42 µg/l) <sup>3)</sup>	
31 Al-Schweier aus Schienen- u. Spezialfahrzeugbau	40* <sup>1)</sup>	k. A.	5,4 mg/m <sup>3</sup> ** (0–31,5 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>1)</sup> 5,4 mg/m <sup>3</sup> ** (1,3–273,0 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>2)</sup> 6,8 mg/m <sup>3</sup> ** (1,9–29,7 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>3)</sup>	124,50 µg/l** (28,7–653,4 µg/l) <sup>1)</sup> 152,29 µg/l** (4,0–656,0 µg/l) <sup>2)</sup> 117,90 µg/l** (24,7–590,2 µg/l) <sup>3)</sup>	
27 Kontrollpersonen	38* <sup>1)</sup>	–	–	1,32 µg/l*** (0,64–2,28) <sup>1)</sup> 1,26 µg/l*** (0,24–2,79) <sup>2)</sup> 1,46 µg/l*** (0,32–2,62) <sup>3)</sup>	

\*Medianwert, \*\*Medianwert der Mittelwerte der Messung vor und nach der Schicht, \*\*\*Medianwert des Kontrollkollektivs, einmalige Untersuchung;  
<sup>1)</sup> Studienbeginn, <sup>2)</sup> 2 Jahre nach Studienbeginn, <sup>3)</sup> 4 Jahre nach Studienbeginn, <sup>4)</sup> Studienende

## 16 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

gleichen Kontrollkollektiv von 25 Personen ohne Exposition gegen Atemwegs-reizende Arbeitsstoffe und ohne bekannte Lungenerkrankungen verglichen. Die Aluminiumschweier wurden nach der Dauer der speziellen Tätigkeit in zwei Gruppen unterteilt: Schweißer mit einer Expositionszeit von  $\leq 2,5$  Jahren ( $n=13$ ) und  $>2,5$  Jahren ( $n=12$ ). Die zum Zeitpunkt der Untersuchung gemessenen Aluminiumkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz betragen im Median  $1,4 \text{ mg/m}^3$ . Bei Messungen am Freitagmorgen ergab sich bei 19 Aluminiumschweiern eine mediane Aluminiumkonzentration im Urin von  $0,29 \text{ mmol/mol Kreatinin}$  ( $35 \text{ } \mu\text{g/g Kreatinin}$ ; Bereich  $0,08$  bis  $1,1 \text{ mmol/mol Kreatinin}$  entsprechend  $9,7$  bis  $133,2 \text{ } \mu\text{g/g Kreatinin}$ ). Die Aluminiumschweier mit einer Expositionszeit von weniger als  $2,5$  Jahren wiesen mehr Symptome in den tiefen Atemwegen auf als die länger exponierten Aluminiumschweier, was nach Angaben der Autoren auf Selektionseffekte hinweist. Bei den Langzeitschweiern zeigten sich jedoch Hinweise auf eine signifikant erhohnte bronchiale Hyperreagibilität (Nielsen et al. 1993)

In einer Längsschnittstudie mit drei Querschnittsstudien über einen Zeitraum von ca. vier Jahren wurde eine Kohorte von 101 Aluminiumschweiern (Alter bei Studienbeginn 23 bis 51 Jahre; Gesamtdauer des Aluminiumschweiens zum Studienbeginn: 7 bis 118 Monate; 83% Raucher und Exraucher) mit einem strukturgleichen Kontrollkollektiv von 50 Personen ohne Schweirauchbelastung verglichen. Die entsprechenden Daten sowie die Aluminiumkonzentrationen am Arbeitsplatz und im Urin der Exponierten und der Kontrollpersonen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die Aluminiumkonzentrationen in der Arbeitsplatzluft beider Kollektive wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Im HRCT zeigten sich bei den Aluminiumschweiern als auffallendster Befund bei der ersten Querschnittsuntersuchung emphysematöse Veränderungen unterschiedlicher Ausprägung bei 31,7% der Personen. Es handelte sich hierbei hauptsächlich (ca. 96%) um Raucher und Exraucher. Bei einer Person fielen zudem im HRCT Veränderungen im Sinne einer Aluminose auf. In der Abschlussuntersuchung (3. Querschnitt) nach fünf Jahren konnte im HRCT eine Zunahme der emphysematösen Lungenveränderungen unterschiedlicher Ausprägung bei 58,8% der Exponierten beobachtet werden. Die Autoren führten die radiologischen Befunde vor allem auf das Zigarettenrauchen zurück (Letzel et al. 2006). Die speziellen Arbeitsplatzfaktoren, insbesondere die Exposition gegen Aluminium-haltige Schweirauche oder Ozon könnten als zusätzliche Einflussfaktoren gewertet werden.

In einer weiteren Längsschnittstudie mit Beobachtungszeiten von ca. vier Jahren, in der eine Kohorte von 31 Aluminiumschweiern des Schienen- und Spezialfahrzeugbaus mit einem weitgehend strukturgleichen Kontrollkollektiv von 27 Personen verglichen wurde (siehe auch Tabelle 4), fielen im HRCT bei acht Personen Veränderungen auf, die als Verdacht auf eine Aluminose gewertet wurden. Auch in diesem Kollektiv zeigte sich im Längsschnittvergleich eine Zunahme von emphysematösen Veränderungen bei den Exponierten. Auch hier waren insbesondere Raucher und Exraucher von den Lungenveränderungen betroffen. Bei drei Querschnittsuntersuchungen wurden im Bereich der Automobilindustrie für die einatembare Staub-Fraktion Medianwerte zwischen  $0,47$  und  $0,67 \text{ mg/m}^3$  und Maximalwerte bis zu  $6,17 \text{ mg/m}^3$  gemessen. Im Schienenfahrzeugbau ergaben sich Medianwerte zwischen  $5,4$  und  $6,8 \text{ mg/m}^3$  und Maximalwerte von wenigstens ca.  $30 \text{ mg/m}^3$ . Ein erheblicher Verlust von Studienteilnehmern im Längsschnittvergleich erschwerte die Bewertung dieser Studie (Letzel et al. 2006).

Ein 32-jähriger Instandsetzungsarbeiter einer Lederfabrik reagierte nach vierjähriger, intermittierender Exposition gegen Aluminium-haltige Schweirauche mit asthmati-

schen Beschwerden. In Abhängigkeit von den verwendeten Elektroden betrug die gemessene Aluminiumkonzentration 0,165 oder 0,813 mg/m<sup>3</sup>. Bei den durchgeführten Untersuchungen konnte nur bei einer Exposition gegen Aluminium-haltige Schweirauche eine asthmoide Reaktion ausgelöst werden, nicht jedoch bei einer Exposition gegen die bei Schweißarbeiten an Stahl auftretenden Schweirauche. Die Autoren kamen daher zu der Auffassung, dass es sich um ein durch Aluminium-haltige Schweirauche ausgelöstes Asthma bronchiale handelte (Vandenplas et al. 1998). Zusammenfassend ist festzustellen, dass beim Aluminiumschweien eine Kombinationswirkung von Aluminium-haltigen Schweirauchen, Ozon und ultrafeinen Partikeln auftritt. Die derzeit vorliegenden Untersuchungen erlauben aufgrund der Mischexpositionen keine abschließende Beurteilung des Beitrages von Aluminium an den beobachteten Lungenveränderungen.

### ***Potroom-Asthma***

ber das Auftreten von obstruktiven Atemwegserkrankungen bei Beschäftigten im Ofenbereich von Aluminiumschmelzereien wurde mehrfach berichtet (Eklund et al. 1989; Hosovski et al. 1998; Kongerud und Soyseth 1991; Kongerud et al. 1990; Larsson et al. 1989; Samuelsen und Kongerud 1994; Sjaheim et al. 2004; Soyseth und Kongerud 1992; Soyseth et al. 1994 a, b; 1997). Diese Erkrankung wurde auch als Potroom-Asthma bezeichnete. Die Aluminium- oder Aluminiumoxidexposition konnte jedoch nicht als einzige Ursache für das Potroom-Asthma angegeben werden. Es handelt sich hierbei um die Folge einer Kombinationsbelastung, bei der pathogenetisch neben der allgemeinen Staubbelastung unter anderem auch Fluoride eine toxikologisch wichtige Rolle spielen dürften (Soyseth et al. 1992).

### ***Erkrankungen durch Aluminium-haltige Schleifstube***

Nach der Exposition gegen Aluminium-haltige Schleif- oder Polierstube wurde in Einzelfällen über fibrotische Lungenveränderungen berichtet (Akira 1995; De Vuyst et al. 1986). Aufgrund fehlender Angaben zur genauen Expositionssituation und insbesondere zur Expositionskonzentration sowie unter Berücksichtigung vorliegender Mischexpositionen ist eine abschließende Bewertung der Gesundheitsgefährdung durch Aluminium-haltige Schleif- oder Polierstube derzeit nicht möglich.

### ***Behandlung mit McIntyre-Pulver***

Nach Verwendung von Aluminium-haltigem Pulver zur Silikoseprophylaxe ergaben sich keine Hinweise auf akute oder chronische Lungenerkrankungen. Zwischen Dezember 1943 und September 1979 wurden in Kanada Bergleute zur Silikoseprophylaxe inhalativ mit Aluminiumpulver, dem sogenannten McIntyre-Pulver, behandelt. Das McIntyre-Pulver enthielt 15% elementares Aluminium und 85% Aluminiumoxid (Rifat 1992; Rifat et al. 1990). Die Dosierung betrug 35 mg Aluminium/m<sup>3</sup> und wurde über eine Zeitdauer von 10 bis 20 Minuten pro Tag appliziert (McLachlan 1992).

#### **4.2.1.2 Wirkungen auf das zentrale Nervensystem**

Alle neurologischen Veränderungen, die bei beruflich gegen Aluminium exponierten Personen bzw. Personengruppen beschrieben wurden, betrafen das zentrale Nervensystem. Diese Untersuchungen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tab. 5. Untersuchungen zur Wirkung der beruflich bedingten Aluminiumexposition auf das Nervensystem

Studienkollektiv	Alter (Jahre)	Expositionsdauer (Jahre <sup>5)</sup> )	Aluminiumkonzentration	Befunde zum Nervensystem	Literatur
<b>Aluminiumpulver</b>					
<b>Querschnittsstudie</b>					
32 Exponierte	42,9* (26–60)	15,5* (2–41,3)	Urin: 115,8 (5–336,6) µg/l* 103,0 (4,6–604,6) µg/g Kreatinin* Plasma: 9,7 µg/l (5,1–25,9) µg/l*	keine Veränderungen	Letzel 1994
30 Kontrollpersonen	43,1* (26–60)		Urin: 15,3 µg/l (2,6–73,8) µg/l* 12 (1,9–51,8) µg/g Kreatinin* Plasma: 4,3 (1,6–7,1) µg/l)*		
<b>Kasuistiken</b>					
5 Alzheimerpatienten	ca. 37* (24–51) <sup>1)</sup> ca. 4* (2–10) <sup>2)</sup>		–	eine Demenz, keine weiteren Veränderungen	Sjögren et al. 1996 a
<b>Längsschnittstudie</b>					
21 Exponierte	41** (26–60) <sup>4)</sup>	11,8** (2–37,4) <sup>4)</sup>	Urin: 98,8 (5,0–336,6 µg/l)** <sup>4)</sup> 77,1 (4,6–321,4) µg/g Kreatinin** <sup>4)</sup> Plasma: 8,5 (5,4–25,0) µg/l** <sup>4)</sup>	keine Veränderungen	Letzel et al. 1999, 2000 <sup>a)</sup>
15 Kontrollpersonen	41** (30–57) <sup>4)</sup>		Urin: 6,5 (2–25,4) µg/l** <sup>4)</sup> 4,5 (2,2–15,9) µg/g Kreatinin** <sup>4)</sup> Plasma: 4,3 (1,9–12,9) µg/l** <sup>4)</sup>		

a) Längsschnittvergleich von Teilkollektiven der bei Letzel (1994) dargestellten Kollektive

Tab. 5. Fortsetzung

Studienkollektiv	Alter (Jahre)	Expositionsdauer (Jahre <sup>5</sup> )	Aluminiumkonzentration	Befunde zum Nervensystem	Literatur
<b>Aluminium-haltige Schweifbrauche</b>					
<b>Fragebogenaktion (Q16)</b>					
65 Al-Schweißer	40–49	14 100 h**	–	Al-Schweißer mit Expo.zeit von 20 500–60 000 h: stat. sign. ≥ drei positive Antworten im Q16	Sjögren et al. 1990
217 Schweißer	30–39	7 100 h**	–		
<b>Querschnittsstudie</b>					
17 Al-Schweißer	37** (24–48)	ca. 4	Urin: 75,6* (24,3–164,7) µg/l Serum: 5,67* (0,81–17,28) µg/l	Leichte Störungen von Kurzzeitgedächtnis, Lernfähigkeit u. Aufmerksamkeit	Hänninen et al. 1994
keine Kontrollpersonen					
<b>Querschnittsstudie</b>					
38 Al-Schweißer	39,0* (26–56)	7065 h** (1766–21 980)	Urin: 22,0** (4–255) µg/l 24,0** (2,5–162) µg/g Kreatinin Blut: 3,0** (NWG–27) µg/l	Leistungsdefizite bei einzelnen psychomotor. Tests, Müdigkeit Expo.-abh. ↑	Sjögren et al. 1996 b
39 Kontrollpersonen	40,1* (23–59)		Urin: 3,0** (NWG–26) µg/l 4,7** (NWG–24,9) µg/g Kreatinin Blut: 1,0** (NWG–11) µg/l		
<b>Querschnittsstudie</b>					
51 Exponierte:					
24 hoch belastet	41,33*		Urin: 269,46 µg/l*	nachteilige Effekte auf kognitive Leistungen	Akila et al. 1999
27 niedrig belastet	36,75*		60,75 µg/l*		
28 Kontrollpersonen (Stahlschweier)	37,62*		Urin: 12,42 µg/l*		

Tab. 5. Fortsetzung

Studienkollektiv	Alter (Jahre)	Expositionsdauer (Jahre <sup>5)</sup> )	Aluminiumkonzentration	Befunde zum Nervensystem	Literatur
<b>Querschnittsstudie</b>					
20 Al-Schweißer	33* (21–52)	8,1* (2–21)	Urin: 50,22* (18,9–129,6) µg/l Luft innerhalb des Atemschutzes: 1,18* (0,57–3,77) mg/m <sup>3</sup> k. A.	in psychometr. Tests bessere Leistungen, Expo.zeit korreliert mit Tremor ↓	Bast-Pettersen et al. 2000
20 Kontrollpersonen	33,8* (22–53)				
<b>Zwei Längsschnittstudien bestehend aus drei Querschnittsuntersuchungen</b>					
101 Al-Schweißer aus Automobilindustrie	35*** <sup>3)</sup>	ca. 8,8 (4,8–10,9)** <sup>4)</sup>	k. A. zur Konz., Mischexpo. gegen Stahl, Chrom, Nickel	leichte Veränderungen d. Reaktionszeit zwischen 1. u. 2., nicht aber in 3. Querschnittsuntersuchung	Buchta et al. 2003; Letzel et al. 2006 a
50 Kontrollpersonen	35*** <sup>3)</sup>				
46 Al-Schweißer aus Schienen- u. Spezialfahrzeugbau	40*** <sup>3)</sup>				
37 Kontrollpersonen	38*** <sup>3)</sup>				
<b>Aluminiumschmelze</b>					
<b>Kasuistiken</b>					
3 Potroom-Arbeiter	38 <sup>1)</sup> , 40 <sup>1)</sup> u. 40 <sup>1)</sup>	12, 15 u. 16	–	neurologische Störungen ↑, möglicherweise Arbeitsplatzbedingt	Longstreth et al. 1985
<b>Kasuistiken</b>					
25 Personen aus Al-Schmelzerei	47 (34–60)*	18,7 (12–23)*	–	Gleichgew.- u. Gedächtnisstörungen ↑, Koordination u. verbaler IQ ↓	White et al. 1992

Tab. 5. Fortsetzung

Studienkollektiv	Alter (Jahre)	Expositionsdauer (Jahre)	Aluminiumkonzentration	Befunde zum Nervensystem	Literatur
<b>Querschnittsstudie</b>					
14 Potroom-Arbeiter	62,7*	19,2*	Urin: 12,6 µg/l* Serum: 3,6 µg/l*	sign. subklin. Tremor ↑	Bast-Pettersen et al. 1994;
8 Gieereiarbeiter	63,5*	19,6*	Urin: 9,9 µg/l* Serum: 4,1 µg/l*	sign. für ≥ 3 positive Antworten im Q16	Pettersen et al. 1992
16 Kontrollpersonen	62,5*	19,6*	Urin: 7,8 µg/l* Serum: 2,9 µg/l*		
<b>Querschnittsstudie</b>					
63 Exponierte (Potroom)	54 (48–68)*	≥ 10	Luft: 0,5 mg/m <sup>3</sup> (Schätzung)	aus Abfrage: sign. mehr Angaben zu Störungen von Koordination, Depression u. Feinmotorik, in psychometrischen Tests keine Veränderungen	Sim et al. 1997
37 Kontrollpersonen	54 (44–75)*	≥ 10	Luft: 0,08 mg/m <sup>3</sup> (Schätzung)		
<b>Querschnittsstudie</b>					
64 Exponierte	67,9*	k. A.	Luft: 14,7* (7,46–39,26 µg/m <sup>3</sup> ) Serum: 14,1 µg/l*	bei ehemaligen Umschmelzerei-Arbeitern ca. 11 Jahre nach Expo. Unterschiede in MMST, CDT u. bei P300-Komplexen	Polizzi et al. 2002
32 Kontrollpersonen	66,9*		Serum: 8,2 µg/l*		
<b>McIntyre-Pulver</b>					
<b>Retrospektive Kohortenstudien verbunden mit einer Querschnittsstudie</b>					
631/261 Exponierte	k. A.	0,5–9,9 (n=105) 10–19,9 (n=106) ≥ 10 (0,5–36) (n=50)	k. A.	kein Unterschied bei neurolog. Diagnosen; in Querschnittsstudie kognitive Leistungseinschränkungen	Rifat 1992; Rifat et al. 1990
722/346 Kontrollpersonen	k. A.				

Tab. 5. Fortsetzung

Studienkollektiv	Alter (Jahre)	Expositionsdauer (Jahre <sup>5)</sup> )	Aluminiumkonzentration	Befunde zum Nervensystem	Literatur
<b>Verschiedene Aluminiumexpositionen zusammengefasst</b>					
<b>Querschnittsstudie</b>					
15 Exponierte aus Luftfahrtindustrie, 7 mit McIntyre-Pulver, 8 Schweißer u. Metallbearbeiter	58*	17,6*	k. A.	Störungen von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, motorischer Kontrolle u. Tremor; bei 2 Gestorbenen Hinweise auf Morbus Alzheimer	McLachlan 1992
<b>Querschnittsstudie</b>					
119 Exponierte aus Potroom u. Gießerei	46,1 (24–63)**	> 5 Jahre	Urin: 4,0** (<1–34) µg/l 4,2** (<1–23) µg/g Kreatinin Blut: 1,0** (<1–18) µg/l	keine Veränderungen in psychometrischen und neurologischen Tests	Iregren et al. 2001
16 Al-Pulverherstellung	34,7 (22–48)**	> 5 Jahre	Urin :83** (12–282) µg/l 59** (12–139) µg/g Kreatinin Blut: 9,0** (<1–21) µg/l	keine Veränderungen in psychometrischen und neurologischen Tests	
38 Al-Schweißer	38,0 (25–56)**	k. A.	Urin: 22** (4–255) µg/l 24** (4,5–162) µg/g Kreatinin Blut: 3,0** (<1–27) µg/l	keine Veränderungen in psychometrischen und neurologischen Tests	
39 Schweißer ohne Al-Exposition	39,0 (23–59)**	k. A.	Urin: 3,0** (<1–26) µg/l 4,7** (<1–25) µg/g Kreatinin Blut: 1,0** (<1–11) µg/l	–	

\* Mittelwert, \*\* Medianwert,

<sup>1)</sup> Alter bei Erkrankung, <sup>2)</sup> Jahre bis zur Diagnose, <sup>3)</sup> Studienbeginn, <sup>4)</sup> Studienende, <sup>5)</sup> soweit nicht anders angegeben, NWG = Nachweisgrenze, MMST = Mini-Mental-Status-Test, CDT = Clock Drawing Test

Gesicherte Hinweise auf Aluminium-induzierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems liegen nicht vor.

Mehrere einzelne Fallberichte über zentralnervöse Veränderungen nach einer beruflichen Aluminiumexposition wurden beschrieben (McLaughlin et al. 1962; Longstreth et al. 1985; Sjögren et al. 1996a).

### ***Aluminiumpulverherstellung***

Eine Querschnittsuntersuchung umfasste 32 Beschäftigte aus dem Bereich der Aluminiumpulverherstellung. Als Kontrollkollektiv wurde ein firmeninternes, nach Alter, Geschlecht und Dauer der Ausbildung angeglichenes Kollektiv von 30 Mitarbeitern ohne Exposition gegen Aluminium herangezogen (Letzel 1994). Nach fünf Jahren wurde eine Nachuntersuchung durchgeführt (Letzel et al. 1999 a, 2000). An dieser nahmen noch 21 Exponierte und 15 Nichtexponierte teil. In beiden Untersuchungen wiesen die Exponierten deutlich höhere interne Aluminiumkonzentrationen auf als die Kontrollpersonen. In der Untersuchung zeigten sich auf Gruppenbasis weder bei der Ableitung der visuell evozierten Potentiale noch bei den psychometrischen Tests signifikante Unterschiede zwischen den exponierten und den nicht exponierten Personen. Auch im individuellen Längsschnittvergleich ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf Aluminium-induzierte neurologische Veränderungen.

### ***Aluminium-haltige Schweißbrauche***

In einer Untersuchung wurden bei 235 Schweißern Beschwerden mittels eines Fragebogens (Q16) ermittelt. 65 Schweißer waren gegen Aluminium und 217 gegen andere Metalle exponiert. Aluminiumschweier mit einer Expositionszeit von 20 500 bis 60 000 Stunden hatten im Vergleich zu den übrigen Schweißern ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für drei oder mehr positive Antworten im Beschwerde-Fragebogen (OR 2,79; 95%-KI 1,08 bis 7,21) (Sjögren et al. 1990).

An 17 männlichen Aluminiumschweiern aus einer Schiffswerft, die über einen Zeitraum von ca. vier Jahren Metall-Inertgas-Schweißarbeiten ausgeführt hatten, wurden mehrere neurophysiologische Tests durchgeführt. Obwohl in den psychometrischen Tests normale Ergebnisse erhalten wurden, zeigte sich eine negative Assoziation zwischen den durchgefhrteten Merkfahigkeits- bzw. Gedachnistests und der Aluminiumkonzentration im Urin sowie eine positive Assoziation zwischen der Verlängerung der Reaktionszeit und der Aluminiumkonzentration im Serum. Im Elektroenzephalogramm korrelierten in der Frontalregion die Anzahl der Delta- und Thetawellen positiv und die Anzahl der Alphawellen negativ mit den Aluminiumkonzentrationen im Serum. Nach Meinung der Autoren weisen die Ergebnisse darauf hin, dass eine Aluminiumexposition zu Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Lernfähigkeit und der Aufmerksamkeit fhrt (Hänninen et al. 1994).

In einer weiteren epidemiologischen Studie wurden 38 Aluminiumschweier mit 39 Schweißern verglichen, die angegeben hatten, dass sie in ihrem gesamten Berufsleben weniger als 25 Stunden hochlegierte Mangan-haltige Stähle, Blei oder Aluminium geschweißt hatten. Die Studie umfasste unter anderem die Beantwortung von fünf unterschiedlichen Fragebögen zu neuropsychiatrischen Symptomen, umfangreiche psychometrische Tests mit insgesamt 20 ausgewerteten Variablen, Elektroenzephalo-

## 24 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

gramme mit akustisch evozierten Potentialen (P-300) sowie die Bestimmung von Aluminium, Blei und Mangan in Blut und Urin. Bei der umfangreichen Abfrage des Beschwerdeerlebens (27 Auswertungsparameter) war die Angabe zur Müdigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung nur bei Aluminiumschweiern gegenüber den Aussagen der Kontrollpersonen auffällig. Zudem zeigten die Aluminiumschweier in einzelnen psychometrischen Tests verminderte motorische Leistungen. Keine Unterschiede ergaben sich beim Elektroenzephalogramm und den P-300-Komplexen (Sjogren et al. 1996 b).

In einer Querschnittsstudie wurden 51 Aluminiumschweier mit 28 Stahlschweiern verglichen. Die Gruppe der Aluminiumschweier wurde anhand der internen Aluminiumbelastung nochmals unterteilt in ein niedrig und ein hoch belastetes Kollektiv. Bei den durchgeführten psychometrischen Tests zeigten sich keine Einbußen der psychomotorischen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der Exposition, die anhand der Aluminiumkonzentration im Urin ermittelt wurde. Bei komplexen Anforderungen stellte sich ein nachteiliger Zusammenhang der Aluminiumkonzentration im Urin mit kognitiven Leistungen dar (Akila et al. 1999).

20 Aluminiumschweier wurden mit einer altersangepassten Kontrollgruppe aus 20 Montagearbeitern verglichen. Die Aluminiumschweier gaben im Mittel einige neuropsychiatrische Symptome mehr im Fragenbogen Q16 an als die Kontrollpersonen. Bei der Prüfung des Tremors und der Reaktionszeit schnitten die Aluminiumschweier besser ab als die Montagearbeiter. Bei dem Tremor (Handruhe) zeigte sich jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der Expositionszeit und einer Abnahme der Testleistungen (Bast-Pettersen et al. 2000).

In zwei Längsschnittstudien, die mit 101 im Automobilbau sowie 46 im Schienen- und Spezialfahrzeugbau Beschäftigten durchgeführt wurden, wurden neben den bereits im Abschnitt 4.2.1 aufgeführten Lungenuntersuchungen auch neurologische Beschwerden (modifizierter Fragebogen Q16) abgefragt sowie verschiedene psychometrische Tests durchgeführt. Während sich zunächst beim Vergleich des 1. und 2. Querschnittes geringfügige Unterschiede in der Reaktionszeit zwischen den Aluminiumschweiern und dem Kontrollkollektiv zeigten, konnten diese Unterschiede bei der 3. Querschnittsuntersuchung nicht bestätigt werden. Weitere Hinweise auf mögliche Aluminium-induzierte Veränderungen im Bereich des zentralen Nervensystems konnten in beiden Studien nicht beobachtet werden (Buchta et al. 2003; Letzel et al. 2006).

### *Aluminiumprimarindustrie, Aluminiumschmelze und Aluminiumgieereien*

Bei 25 Beschäftigten einer Aluminiumschmelze wurden neurologische Störungen festgestellt. Das Studienkollektiv stammte aus demselben Betrieb, in dem bereits die von Longstreth et al. (1985) beobachteten Erkrankungsfälle mit progressiven neurologischen Beeinträchtigungen aufgetreten waren. Diese drei Fälle wurden in die Untersuchung mit aufgenommen. Zur Objektivierung der Belastung wurde ein Expositionsindex gebildet. In der Anamnese schilderten 22 der 25 untersuchten Personen regelmäßig auftretende Gleichgewichtsstörungen und 21 Personen Gedächtnisstörungen. Bei den neurologischen Untersuchungen ergaben sich bei 21 Personen Hinweise auf Koordinationsstörungen. Die psychometrischen Tests zeigten Auffälligkeiten in speziellen Funktionsbereichen des zentralen Nervensystems, wie beim verbalen Intelligenzquotienten, bei Gedächtnisstörungen sowie in einem Persönlichkeitsfragebogen. Eine signifikante

Korrelation bestand zwischen dem Expositionsindex und der Ausprägung der Koordinationsstörungen ( $r=0,42$ ;  $p=0,04$ ) (White et al. 1992).

22 Aluminium-exponierte Arbeiter aus der norwegischen Aluminiumindustrie (Ofenbereich, Potroom:  $n=14$ ; Gießerei:  $n=8$ ) wurden mit einem nicht gegen Aluminium exponierten, firmeninternen Vergleichskollektiv aus 16 Mitarbeitern verglichen. Angaben zur kumulativen Schadstoffexposition jedes einzelnen Studienteilnehmers konnten nicht gemacht werden. Es wurde jedoch darauf hingewiesen, dass die mittlere jährliche Gesamtstaubkonzentration im Potroom von 1977 mit  $9,5 \text{ mg/m}^3$  bis 1990 mit  $3,0 \text{ mg/m}^3$  kontinuierlich sank, und dass die Gieereiarbeiter weniger stark belastet waren. Die Gieereiarbeiter hatten gegenüber dem Kontrollkollektiv im Q16-Fragebogen ein signifikant erhohertes Risiko bei drei und mehr positive Antworten mit einem OR von  $15,0$ ; 95%-KI  $1,3$  bis  $174,4$ . Arbeiter aus dem Bereich des Potrooms zeigten einen signifikant ( $p=0,03$ ) erhöheten Tremor. Weitere signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet (Bast-Pettersen et al. 1994; Pettersen et al. 1992).

In einer Querschnittsstudie wurden 63 Personen, die aktuell oder früher im Potroom einer Aluminiumschmelze beschäftigt waren, und 37 Kontrollpersonen bezüglich neurologischer Veränderungen untersucht. Die Exponierten begannen die speziellen Tätigkeiten vor 1970 und waren mindestens 10 Jahre lang dort beschäftigt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven fanden sich bei der Abfrage einzelner neurologischer Symptome für Koordination (OR =  $10,6$ ; 95%-KI:  $2,1$  bis  $\infty$ ), Depression (OR =  $6,2$ ; 95%-KI:  $1,2$  bis  $\infty$ ) und Feinmotorik (OR =  $6,2$ ; 95%-KI:  $1,2$  bis  $\infty$ ). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven zeigten sich dagegen für Tremor und die weiteren durchgeführten neurologischen und psychometrischen Untersuchungen. Nach Meinung der Autoren können aus den Untersuchungsergebnissen keine eindeutigen neurologischen Effekte für Langzeitbeschaftigte in einer Aluminiumschmelze abgeleitet werden (Sim et al. 1997).

In einer Querschnittsstudie wurden 64 ehemalige Arbeiter einer Umschmelzerei, die unter anderem gegen Aluminiumstube exponiert waren, und ein strukturgleiches Kontrollkollektiv mit 32 Personen untersucht. Zum Untersuchungszeitpunkt waren alle Personen der beiden Kollektive im Mittel bereits über 10 Jahre aus dem Berufsleben ausgeschieden. Der Median der Aluminiumkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz wurde aus vorliegenden Luftmessungen mit  $14,7 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  ( $7,46$ – $39,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ) berechnet. Der Median der Aluminiumkonzentration im Serum betrug zum Untersuchungszeitpunkt bei den Exponierten  $14,1 \text{ } \mu\text{g/l}$  und  $8,2 \text{ } \mu\text{g/l}$  bei den Kontrollpersonen. Auffallend waren im Vergleich der beiden Kollektive neben dem signifikanten Unterschied der Aluminiumkonzentrationen im Serum auch die signifikanten Unterschiede der Eisenkonzentrationen (Mittelwerte) im Blut (Exponierte:  $408,6 \text{ mg/l}$ ; Kontrolle:  $277,3 \text{ mg/l}$ ). Beim Vergleich der beiden Kollektive zeigten sich signifikante Unterschiede bei den psychometrischen Tests und den akustisch evozierten Potentialen. Die Höhe der vorangegangenen Aluminiumexposition hatte einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der durchgeführten Tests. Eine positive Beziehung bestand zwischen der Aluminiumkonzentration im Serum und der Zeit im Mini-Mental-State-Test (MMST) sowie im Clock-Drawing-Test (CDT). Eine negative Beziehung existierte zu den erhaltenen Werten aus den MMST und dem CDT. P-300 korrelierte positiv mit der Aluminiumkonzentration im Serum. Die Autoren sahen in der Aluminiumexposition eine mögliche Ursache für die gefundenen präklinischen Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven (Polizzi et al. 2002).

### *Behandlung mit McIntyre-Pulver*

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie an 631 Exponierten und 722 Kontrollpersonen mit zusätzlicher Querschnittsstudie wurden kanadische Bergwerksbeschaftigte (261 Exponierte und 346 Kontrollpersonen), die zum Teil zur Silikoseprophylaxe inhalativ mit McIntyre-Pulver (15% Aluminium, 85% Aluminiumoxid) behandelt worden waren, untersucht. Die Exposition gegen McIntyre-Pulver erfolgte vor jeder Schicht. Bezüglich der neurologischen Störungen wie der Parkinsonschen Erkrankung oder des Morbus Alzheimer ergaben sich zwischen den beiden Kollektiven keine signifikanten Unterschiede. Die Exponierten schnitten jedoch in den psychometrischen Tests schlechter ab als die Kontrollpersonen. Mit zunehmender Dauer der Aluminiumexposition verschlechterten sich die Testergebnisse. Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass der Expositionsstatus aus einer mindestens einmaligen Angabe über eine Exposition gegen McIntyre Pulver abgeschätzt wurde. Die Untersuchungsergebnisse weisen nach Meinung der Autoren auf eine neurotoxische Wirkung nach chronischer Aluminiumexposition hin, und die methodischen Probleme lassen keine generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse zu (Rifat 1992; Rifat et al. 1990).

### *Zusammenfassung verschiedenster Aluminiumexpositionen*

30 Probanden aus verschiedenen Arbeitsbereichen mit hoher Aluminiumstaubexposition, 15 Beschäftigte aus der Flugzeugindustrie, 8 Schweißer und 7 Bergwerksarbeiter mit Exposition gegen McIntyre-Pulver wurden bezüglich ihres neurologischen Zustandes untersucht. Als auffälligste Befunde ergaben sich im Studienkollektiv bei 24 Personen Gedächtnisstörungen und bei 7 Personen Tremor und Störungen der motorischen Kontrolle. Die Personen mit Gedächtnisstörungen wurden einzelnen, nicht näher spezifizierten psychometrischen Tests unterzogen. Hierbei zeigten 27 Personen Einschränkungen der Aufmerksamkeit, der Konzentration und des Gedächtnisses. Zwei Personen starben im Beobachtungszeitraum. Bei der Autopsie fanden sich die für den Morbus Alzheimer typischen Veränderungen mit einer unüblich großen Anzahl von Lewy-Körperchen. Eine Zuordnung der gefundenen Untersuchungsergebnisse zu speziellen Expositionssituationen oder Tätigkeitsbereichen wurde in der vorliegenden Publikation nicht gemacht (McLachlan 1992).

In einer Querschnittsstudie wurden 119 Beschäftigte aus Potroom und Aluminiumgieerei, 16 Beschäftigte aus der Aluminiumpulverherstellung, 38 Aluminiumschweier und 39 Schweißer ohne Aluminiumexposition untersucht. Das Untersuchungsprogramm umfasste unter anderem ein Biomonitoring, eine Befragung sowie einzelne psychometrische und neurologische Tests. Die höchsten internen Belastungen (siehe auch Tabelle 5) fanden sich bei Beschäftigten aus dem Bereich der Aluminiumpulverherstellung mit medianen Aluminiumkonzentrationen im Urin von 83  $\mu\text{g/l}$  (12 bis 282) bzw. 59  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin (12 bis 139) und im Plasma von 9,0  $\mu\text{g/l}$  (< 1 bis 21). Beim Vergleich der einzelnen Kollektive zeigten sich keine Funktionsstörungen des Nervensystems, die auf eine berufliche Aluminiumexposition zurückgeführt werden konnten (Iregren et al. 2001).

Im Jahr 2005 wurden aus 22 Studien zu verhaltenstoxischen Auswirkungen beruflich bedingter Aluminiumexposition acht Studien für die Durchführung einer Metaanalyse ausgewählt. Diese Studien waren nicht homogen bezüglich der Berücksichtigung von Mischexpositionen und Alkoholkonsum, der Vergleichbarkeit der Kontrollpersonen

sowie der Schulbildung der Exponierten. Die Metaanalyse ergab Hinweise auf Einschränkungen im Bereich der Aufmerksamkeitsleistungen, die durch den Zahlen-Symbol-Test erfasst worden waren. Die Mittelwerte der Aluminiumkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz lagen im Bereich von 4,6 bis 11,5 mg/m<sup>3</sup>. Die mittlere Expositionszeit betrug 15 bis 19 Jahre (Meyer-Baron 2005).

### ***Aluminiumexposition und Morbus Alzheimer***

Eine Fall-Kontroll-Studie umfasste 198 Personen mit einem diagnostizierten Morbus Alzheimer. Als Kontrollkollektiv wurden 164 Personen mit einer anderen Demenzform sowie 176 Personen ohne Demenz herangezogen. Von den Patienten mit Morbus Alzheimer waren 22 (11,1%) früher beruflich gegen Aluminium exponiert gewesen, in der Kontrollgruppe waren es 39 (11,5%). Die Unterschiede bezuglich der Aluminiumexposition waren zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (OR=0,98; 95%-KI 0,53 bis 1,75). Nach Meinung der Autoren zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer früheren beruflichen Aluminiumexposition und dem Auftreten eines Morbus Alzheimer (Salib und Hillier 1996).

In einer weiteren Fall-Kontrollstudie wurden 89 an Morbus Alzheimer erkrankte Patienten mit einem unter anderem nach Alter und Geschlecht angeglichenen Vergleichskollektiv bezuglich ihrer Exposition gegen Lösemittel und Aluminium verglichen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Morbus Alzheimer und einer beruflichen Exposition gegen Aluminium (OR=1,46; 95%-KI 0,62 bis 3,42) oder Lösemittel (OR 1,77; 95%-KI 0,81 bis 3,90) konnte nicht belegt werden (Graves et al. 1998).

### **4.2.2 Orale Aufnahme**

Eine Vielzahl von Medikamenten, wie insbesondere Antazida, enthalten Aluminium. Bei Personen ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurden bei oraler Einnahme Aluminium-haltiger Medikamente keine Aluminium-induzierten Erkrankungen beschrieben.

Vor einigen Jahren wurde Aluminium verdächtigt, Morbus Alzheimer bzw. die Demenz vom Alzheimerstyp und die amyotrophische Lateralsklerose zu verursachen. Dieser Verdacht hat sich jedoch nicht erhärtet (Doll 1993; Hof et al. 1991; Landsberg et al. 1992; Strong und Garruto 1991; Yasui et al. 1991).

### **4.2.3 Sonstige Aufnahme**

Bei Dialysepatienten kam es durch die Verwendung von Aluminium-kontaminierten Dialysaten oder Aluminium-haltigen Phosphatbindern zu einer erheblichen Aluminiumbelastung mit Serumkonzentrationen von über 200 µg Aluminium/l. Bei einzelnen Patienten wurde dadurch eine Enzephalopathie verursacht (Ittel et al. 1992).

Morphologisch zeigten sich bei diesen Patienten keine makroskopischen oder histopathologischen Veränderungen. Es wurden jedoch erniedrigte Acetylcholin-, Serotonin- und Noradrenalinspiegel sowie erhöhte Aluminiumkonzentrationen in Blut, Serum und Gewebe, insbesondere in Knochen und Gehirn gemessen (Alfrey 1994; Hamdy 1990; Ittel et al. 1992; Wisniewski und Sturman 1989; Zumkley et al. 1988).

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 4.4 Allergene Wirkung

#### Hautsensibilisierende Wirkung

Obwohl die für den Epikutantest verwendeten Testkammern fast immer aus Aluminium bestehen, wurde eine kontaktallergische Reaktion gegen Aluminiummetall nur sehr selten beobachtet. Auffällig waren die wenigen beobachteten Fälle dadurch, dass in allen oder nahezu allen Testarealen ringförmige Reaktionen auftraten (Bajaj et al. 1997; Clemmensen und Knudsen 1980; O'Driscoll et al. 1991; Purello-D'Ambrosio et al. 2000; Strömer et al. 1992; Tosti et al. 1990), die nicht immer reproduzierbar waren (Fischer und Rystedt 1982) und für die nicht immer eine klinische Relevanz zu ermitteln war (Dwyer und Kerr 1993; Helgesen und Austad 1997; Kotovirta et al. 1984; Meding et al. 1984; Strömer et al. 1992).

Als mögliche berufliche Ursache einer Sensibilisierung gegen Aluminium wurde der Kontakt mit Aluminiumoxid-haltigen Schleifmaterialien (Tosti et al. 1990) und Aluminiumstaub oder feinen Aluminiumspanen bei der Aluminiumbearbeitung (Hall 1944; Peters et al. 1998) genannt. Von 853 Beschäftigten in der Hartmetallherstellung zeigten zwei Beschäftigte Reaktionen an allen Testarealen, die jedoch bei dem einen Beschäftigten nicht reproduzierbar waren und bei dem anderen Beschäftigten als Ausdruck einer Aluminiumsensibilisierung bewertet wurden, die durch die Verwendung eines Aluminiumchlorid-haltigen Deodorants hervorgerufen wurde (Fischer und Rystedt 1982).

Im Rahmen der Untersuchung an 127 Beschäftigten eines Aluminiumschmelzbetriebes fanden sich im Vergleich zu 49 Büroangestellten häufiger positive Reaktionen im Pricktest oder im Epikutantest mit Aluminium (insgesamt 14,9%, davon eine von fünf Spätreaktionen; Kontrollgruppe: 2,0%), jedoch ohne klinische Relevanz (Hosovski et al. 1998). Da nähere Angaben zu den Testzubereitungen fehlten, die Ablesemodalitaten für den Epikutantest nicht den üblichen Standards entsprachen und da nicht eindeutig ersichtlich war, ob die Spätreaktionen im Epikutantest oder ebenfalls im Pricktests auftraten, kann das Ergebnis für die Bewertung nicht herangezogen werden.

Bei 281 Beschäftigten im Bananenanbau, von denen 54 mit der Verpackung der Bananen beschäftigt waren, zeigte sich eine irritative oder allergische Hautsymptomatik. Zwischen 1988 und 1993 wurden acht positive Reaktionen auf 10% Aluminiumhydroxid in Wasser beobachtet, 48 Kontrollpersonen zeigten keine Reaktionen. Die Autoren gaben an, dass die mit der Verpackung Beschäftigten regelmäßig gegen Aluminiumhydroxidlosungen exponiert waren, und nahmen daher eine klinische Relevanz für diese Befunde an. Es wurde nicht angegeben, wie viele der Beschäftigten mit Aluminiumhydroxid getestet wurden. Untersuchungen mit geringeren Konzentrationen wurden nicht durchgeführt (Penagos 2002).

Die meisten Mitteilungen betreffen eine Aluminiumsensibilisierung vor allem bei Kindern und Jugendlichen (Kaaber et al. 1992; Veien 1996; Veien et al. 1986), aber auch bei Erwachsenen (Cosnes et al. 1990) als Folge der subkutanen Injektion von Aluminiumoxid-haltigen Vaccinen (Böhler-Sommeregger und Lindemayr 1986; Cosnes et al.

1990; Cox et al. 1988; O'Driscoll et al. 1991; Skowron et al. 1997) oder Zubereitungen zur Hyposensibilisierung (Castelain et al. 1988; Clemmensen und Knudsen 1980; Lopez et al. 1994; Purello-D'Ambrosio et al. 2000). Für die aufgetretenen granulomatösen Hautreaktionen ließ sich im Epikutantest mit Aluminiumchlorid (Nagore et al. 2001) oder Aluminiumhydroxid (Vogelbruch et al. 2000) nicht immer eine immunologische Genese nachweisen. Auch nicht-immunologisch bedingte Fremdkörpergranulome wurden beobachtet (Linse et al. 1979).

Bei der konsekutiven Testung mit 2% Aluminiumchlorid-Hexahydrat in Wasser wurden bei vier von 1922 Patienten einfach oder zweifach positive sowie drei fragliche und zwei irritative Reaktionen beobachtet. Bei keinem der vier Patienten konnte die positive Reaktion durch eine erneute Testung mit verschiedenen Zubereitungen anderer Aluminiumverbindungen reproduziert werden (Hemmer et al. 1996).

In einzelnen Fällen wurde beschrieben, dass die Epikutantestung mit Aluminiumsalzen (Clemmensen und Knudsen 1980) oder oral aufgenommenem Aluminium (Veien et al. 1993) zu einem Aufflammen der Reaktionen an den ursprünglichen Ekzemlokalisationen führte.

Im Maximierungstest wurde bei keinem von 20 Freiwilligen eine Sensibilisierung induziert. Die Induktionsbehandlung erfolgte mit 25% und die Auslösebehandlung mit 10% Aluminiumchlorid, jeweils in Vaseline und ohne Vorbehandlung mit Natriumdodecylsulfat (Kligman 1966).

### **Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Trotz zahlreicher Fälle von Aluminose nach hoher Aluminiumexposition finden sich nur wenige Hinweise auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung. Auch das gehäufte Auftreten obstruktiver Atemwegserkrankungen („Potroom-Asthma“; Kongerud et al. 1992) bei Beschäftigten in Aluminiumschmelzbetrieben konnte nicht auf eine immunologische Genese zurückgeführt werden, zumal in diesem Bereich eine Mischexposition zu berücksichtigen war (Desjardins et al. 1994).

Ein 32-jähriger Instandsetzungsarbeiter einer Lederfabrik entwickelte nach vierjährigem intermittierendem Kontakt mit Aluminium-haltigen Schweißrauch Arbeitsplatzbezogene asthmatische Beschwerden. Bei zwei jeweils zweistündigen Expositionen gegen Aluminium-haltige Schweißrauche traten nach etwa vier Stunden obstruktive Reaktionen mit einem Abfall des FEV<sub>1</sub> um mehr als 50% auf. In Abhängigkeit von den verwendeten Elektroden betrug die gemessene Aluminiumkonzentration 165 oder 813 µg/m<sup>3</sup>. Die unspezifische Atemwegsreagibilität war nach der zweiten Provokation gegenüber der Kontrollmessung erhöht (PC<sub>20(Histamin)</sub> 0,01 mg/ml gegenüber 0,07 mg/ml). Bei der einstündigen Exposition gegen die bei Stahl-Schweißarbeiten auftretenden Schweißrauche trat nach sieben Stunden lediglich ein FEV<sub>1</sub>-Abfall um 17% auf. Die Autoren kamen zu der Auffassung, dass es sich bei diesem Fall um ein durch Aluminium-haltige Schweißrauche ausgelöstes Asthma bronchiale handelt (vgl. auch 4.2.1, Vandenplas et al. 1998).

Bei einem 46-jährigen Aluminiumgießer stellten sich nach 19-jähriger Tätigkeit Husten und Atemwegsbeklemmung ein. Fünf Wochen andauernde, im zweistündigen Intervall durchgeführte Messungen des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) zeigten einen arbeitsplatzbezogenen Effekt mit einer tageszeitlichen Schwankung von maximal 20%. Es bestand eine mäßige unspezifische Hyperreaktivität (PC<sub>20(Histamin)</sub>

### 30 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

133 mg/ml). Ein dreiminütiger bronchialer Provokationstest mit einer vernebelten Lösung von 10 mg Aluminiumchlorid/ml (pH 3,5) führte zu einer dualen Reaktion mit einem um etwa sieben Stunden verzögerten Abfall des FEV<sub>1</sub> um 34%. Die Provokation mit 10 mg Kaliumchlorid/ml (pH 3,5) zeigte keinen Effekt. Das Ergebnis des Provokationstests mit 1 mg Aluminiumchlorid/ml (pH 4,4) wurde nicht dokumentiert (Burge et al. 2000).

Ein 38-jähriger Beschäftigter mit Exposition gegen Aluminiumstaub entwickelte nach etwa 3,5-jähriger Tätigkeit arbeitsplatzbezogene Atemwegssymptome, die bereits eine Stunde nach Tätigkeitsbeginn auftraten, am Abend und in der Nacht aber zunahmen. Pricktests mit 1 und 10 mg Aluminiumchlorid/ml sowie ein Intrakutantentest mit 10 mg Aluminiumchlorid/ml waren negativ. Bei der bronchialen Provokation mit 10 mg Aluminiumpulver (Spinhaler) trat nach 20 Minuten ein FEV<sub>1</sub>-Abfall um mehr als 20% auf. Bis etwa vier Stunden nach der Provokation war das FEV<sub>1</sub> um etwa 15% verringert. Keine eindeutige Reaktion erzeugte die Provokation mit einer vernebelten Lösung von 10 mg Aluminiumchlorid/ml. Hierbei reagierte der Patient mit einer schwer interpretierbaren Sofortreaktion und einem maximalen Abfall des FEV<sub>1</sub> um etwa 20% nach 20 Minuten. Spätreaktionen zeigten sich nicht (Park et al. 1996).

Zwischen 1975 und 1977 traten bei 19 Beschäftigten aus zwei Betrieben zur Herstellung von Aluminiumfluorid oder Aluminiumsulfat nächtliches Giemen, Atemnot und reversible Atemwegsobstruktionen auf. Bei einer bronchialen Provokation mit dem Staub aus dem Betrieb wurden keine Sofort- oder Spätreaktionen auf Aluminiumfluorid (zwei Beschäftigte) und Aluminiumsulfat (ein Beschäftigter) festgestellt. Die Patienten atmeten bei der Provokation nacheinander 2, 5, 10 und 20 Atemzüge des Staubes (7 bis 17 mg/m<sup>3</sup>; 25% des Staubes mit einer Partikelgröße <5 µm) ein. Während der 50 folgenden Minuten wurde die spezifische Atemwegsleitfähigkeit gemessen und anschließend das Auftreten möglicher obstruktiver Atemwegssymptome weiter beobachtet (Simonsson et al. 1985).

Bei einem 32-jährigen Chemiker trat nach achtjähriger Tätigkeit in staubiger, Aluminiumpulver-haltiger Luft eine Alveolitis auf. In der bronchioalveolären Lavageflüssigkeit konnten T-Zell-Helfer-Lymphozyten nachgewiesen werden, und eine transbronchiale Biopsie zeigte Sarkoid-ähnliche, epithelioide Granulome. Immunologische Untersuchungen wiesen jedoch nicht auf eine Sarkoidose hin. Im Lymphozyten-Transformations-Test waren periphere Blutlymphozyten mit löslichen Aluminiumsalzen stimulierbar. Mit Aluminiumchlorid wurde bei dem Patienten ein etwas geringerer, nicht konzentrationsabhängiger Effekt beobachtet. Der durchschnittlich an 10 Kontrollpersonen ermittelte Wert zeigte keinen Anstieg der Lymphozytenproliferation (De Vuyst et al. 1987). Aus diesen Befunden kann keine atemwegssensibilisierende Wirkung abgeleitet werden.

In einer Untersuchung an 127 Beschäftigten eines Aluminiumschmelzbetriebes zeigten 38,5% der Beschäftigten eine erhöhte unspezifische Atemwegsreaktivität. Für die bronchiale Provokation mit Aluminium (k. w. A.) wurde aber nur bei fünf von 127 Beschäftigten ein positives Ergebnis angegeben (Hosovski et al. 1998). Da Angaben zur Testzubereitung und zu den Bewertungskriterien fehlen, sind diese Befunde nicht für die Beurteilung der atemwegssensibilisierenden Wirksamkeit verwendbar.

Unter Berücksichtigung der weiten Verbreitung von Aluminium, das unter anderem routinemäßig bei der Epikutantestung als inertes Material für sogenannte „Finn Cham-

bers“ verwendet wird, sprechen die wenigen Fallberichte mit nachgewiesener Sensibilisierung gegen Aluminium für eine geringe allergene Potenz. Eine Markierung mit „Sa“ erscheint aufgrund der Humandaten als nicht gerechtfertigt.

## **4.5 Reproduktionstoxizität**

### **4.5.1 Fertilität**

Bei 72 finnischen Männern aus einer Raffinerie bzw. einer Polyolefin-Anlage im Alter zwischen 27 und 46 Jahren und bei 45 Samenspendern einer Samenbank im Alter zwischen 20 und 45 Jahren wurde die Samenqualität in Abhängigkeit von der Aluminium-, Blei- und Cadmiumkonzentration in den Spermatozoen und in der Samenflüssigkeit untersucht. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Aluminiumkonzentrationen in den Spermatozoen lagen mit  $0,93 \pm 3,37$  mg Aluminium/kg bei den Arbeitern signifikant niedriger als bei den Samenspendern mit  $2,52 \pm 4,14$  mg Aluminium/kg. In der Samenflüssigkeit waren die Aluminiumkonzentrationen bei den Arbeitern mit  $0,74 \pm 1,00$  mg/kg ebenfalls niedriger als bei den Samenspendern mit  $0,87 \pm 1,17$  mg/kg. In einer Korrelationsanalyse zeigte sich, dass eine hohe Aluminiumkonzentration in den Spermatozoen mit einer verminderten Spermienmotilität korrelierte. Die Blei- und Cadmiumkonzentrationen waren in dieser Studie niedrig und zeigten keinen Einfluss auf die Samenqualität. Nach Meinung der Autoren weisen die Ergebnisse drauf hin, dass Aluminium einen Umweltfaktor darstellt, der die Samenqualität beeinflusst (Hovatta et al. 1998).

### **4.5.2 Entwicklungstoxizität**

Bei 92 Frauen, die in Cornwall, England, während der Schwangerschaft unfallbedingt einer hohen Aluminiumsulfatkonzentration mit dem Trinkwasser ausgesetzt waren, wurden die Ergebnisse der Schwangerschaft mit denen von 68 Schwangerschaften vor dem Unfall und von 193 Schwangerschaften in einer benachbarten Umgebung mit einer anderen Trinkwasserversorgung verglichen. Es zeigten sich keine Unterschiede bei perinataler Sterblichkeit, Geburtsgewicht, Frühgeburten oder schweren Missbildungen. Lediglich die Inzidenz an Kindern mit Klumpfüßen war mit 5% (5 Fälle bei 88 Geburten) im Vergleich zur Kontrolle mit 1% (ein Fall bei 65 Geburten) signifikant erhöhet. Die Autoren schließen, dass sich aus dieser Studie keine Hinweise auf schwerwiegende Probleme bei der Geburt ergeben. Jedoch ist aufgrund der geringen Fallzahl keine eindeutige Aussage möglich (Golding et al. 1991). Auch eine Aussage, ob die erhöhete Inzidenz der Klumpfüße mit der erhöheten Aluminiumexposition in Zusammenhang steht, ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

## **4.6 Genotoxizität**

Lymphozyten von Rauchern sowie Personen, die gegen Metalle, Pestizide oder Mykotoxine exponiert waren, und von Kontrollpersonen wurden auf DNA-Adduktbildung untersucht. Nur in der Rauchergruppe fanden sich vermehrt Aluminium-DNA-Adduk-

## 32 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

te (Howard 2002). Diese Studie kann aufgrund von Mischexpositionen und Wechselwirkungen mit anderen genotoxischen Stoffen nicht zur Bewertung der genotoxischen Wirksamkeit von Aluminium herangezogen werden.

### 4.7 Kanzerogenität

Mehrere Arbeiten berichten über das Auftreten maligner Erkrankungen bei Beschäftigten im Bereich der Aluminiumelektrolyse oder der Aluminiumgieereien (Peter und Schiele 1998; Ronneberg 1995; Ronneberg und Andersen 1995; Ronneberg et al. 1999; Romundstad et al. 2000; Selden et al. 1997; Spinelli et al. 1991). Als Ursache hierfür werden jedoch nicht Aluminiumexpositionen, sondern Luftverunreinigungen wie polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) angesehen (Morgan und Dinman 1989; Ronneberg et al. 1999). Bezüglich der kanzerogenen Wirkung Aluminiumoxid-haltiger anorganischer Faserstube sei auf Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste verwiesen.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD<sub>50</sub>-Werte lagen nach oraler Gabe verschiedener Aluminiumsalze bei Ratten und Mäusen zwischen 162 und 980 mg Aluminium/kg KG.

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

#### 5.1.4 Intraperitoneale oder intratracheale Aufnahme

Nach intraperitonealer Verabreichung wurden LD<sub>50</sub>-Werte zwischen 25 und 133 mg Aluminium/kg KG gefunden (WHO 1997).

Intratracheale Instillation von 0,1 oder 0,5 mg Aluminiumoxid/kg KG (mediane Partikelgröße  $5,3 \pm 2,3 \mu\text{m}$ ) ergab schwache, vorübergehende entzündliche Veränderungen und Schädigungen der Epithelzellen, die mit Hilfe biochemischer (Laktatdehydrogenase, Gesamtprotein,  $\beta$ -Glucuronidase, N-Acetylglucosaminidase) und zellulärer Parameter in der bronchioalveolaren Lavageflüssigkeit (BALF) gemessen wurden. In der BALF wurde eine Erhöhung der biochemischen Parameter beobachtet. 63 Tage nach der intratrachealen Instillation unterschieden sich, abgesehen vom Anstieg der Zellzahl der polymorphkernigen Zellen bei der höchsten Dosierung von 0,5 mg/kg KG, alle anderen Zellzahlen nicht von denen der Kontrolltiere. Es wurde keine Fibrose bei den behandelten Tieren beobachtet. Eine Fibrose trat jedoch nach zwei Monaten bei allen

Ratten auf, denen 0,2; 1,0 oder 5 mg/kg KG Siliciumdioxid instilliert wurde. Die Autoren vermuteten, dass die Effekte nach der Aluminiumverabreichung auf einer erheblichen Staububerlastung der Lunge basierten (Lindenschmidt et al. 1990).

## 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

### Lungentoxizitat

#### *Inhalative Aufnahme*

In mehreren Inhalationsstudien wurden Aluminiumoxid oder Aluminiumlaktat als negative Kontrollen in Fibrogenitatsstudien oder als prophylaktische Mittel verwendet, um Quarz-induzierte Lungenfibrosen zu verhindern bzw. zu verringern. Untersuchungen an Schafen zeigten, dass die biologische Aktivität des mit Aluminiumlaktat beschichteten Quarzes signifikant reduziert war. Auch einen Monat nach der Exposition gegen Quarz verminderte eine Aluminiumlaktatinhalation die Fibroseentwicklung signifikant (Begin et al. 1987). Bei Tieren mit bestehender Silikose wirkte diese Applikation jedoch nicht (Begin et al. 1995). Bei den verabreichten Aluminiumlaktatdosierungen (11 mg monatlich vier Monate lang oder bis 100 mg Aluminiumlaktat wöchentlich zwei Jahre lang) traten keine Nebenwirkungen auf.

In einer fünf Monate langen Inhalationsstudie wurden je acht weibliche Kaninchen an vier Tagen jeweils acht Stunden pro Tag gegen 0 oder 0,56 mg Aluminiumoxid/m<sup>3</sup> exponiert. Einen Tag nach dem Expositionsende wurde in Gehirn, Lunge, Leber, Herz, Nieren und Sternum der Tiere der Aluminiumgehalt bestimmt. Die Aluminiumkonzentrationen waren am höchsten in der Lunge (270 µg/g, Kontrollwert 1,7 µg/g) und in den Nieren (4,9 µg/g, Kontrollwert 3,0 µg/g). Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt (Röllin et al. 1991).

Mehrere Autoren wiesen darauf hin, dass Aluminium in verschiedenen hydrophilen bzw. lipophilen Formen die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, und dass der Aluminiumgehalt im Gehirn nach Inhalation eines Aluminiumoxidstaubes signifikant erhohert sein kann (Wilhelm 1994).

#### *Intratracheale Aufnahme*

Nach intratrachealer Instillation von 2,5 mg Korund (k. w. A.) wurden nach 7, 21 oder 90 Tagen in der Lunge keine Unterschiede hinsichtlich der entzündlichen, proliferativen oder zytotoxischen Effekte zwischen den exponierten Ratten und den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tieren beobachtet. Histopathologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt (Nehls et al. 1997).

Die fibrogenen Eigenschaften von sieben Aluminiumoxidproben wurden nach intratrachealer Applikation (50 mg, 5 mal 10 mg) bei Ratten und intraperitonealer Injektion (5 mg) bei Mäusen untersucht. Fünf der Aluminiumoxidproben (>50% der Partikel hatten einen Durchmesser <11 µm) waren Luftproben von Arbeitsplätzen in der Aluminiumproduktion und zwei (alle Partikel mit einem Durchmesser <11 µm und einer Oberfläche von 100 m<sup>2</sup>/g) stammten nicht aus der Aluminiumproduktion. Eine dieser Proben war chemisch rein (Degussa), die andere war im Labor synthetisiert worden. Als positive Kontrolle für die Fibrosebildung diente eine Siliciumdioxid-Probe. Zur

## 34 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Ermittlung des toxischen Potentials der Proben wurden die Laktat-Dehydrogenase-Aktivität und die Zahl der alveolären Makrophagen und polymorphokernigen Zellen in der BALF der exponierten Ratten bestimmt. Zudem wurden die Lunge und die peritonealen Lymphknoten bei den Ratten und das Peritoneum bei den Mäusen histopathologisch untersucht. Keine der fünf Proben aus der Aluminiumproduktion zeigte eine fibrogene Wirkung in der Lunge oder in den benachbarten Lymphknoten der Ratten oder dem Peritoneum der Mäuse. Jedoch wurde eine leichte Entzündung induziert. Die beiden anderen Aluminiumoxidproben induzierten Entzündungen und fibrotische Schädigungen in den Lungen der exponierten Tiere (Ess et al. 1993).

### Neurotoxizität

Untersuchungen zu systemisch-toxischen und vor allem zu neurotoxischen Wirkungen finden sich in Tabelle 6. Diese wurden mit oraler oder intraperitonealer Verabreichung löslicher Aluminiumsalze durchgeführt. Untersuchungen mit Aluminium-, Aluminiumoxid- oder Aluminiumhydroxid-haltigen Stuben liegen nicht vor.

### Maus

#### *Orale Aufnahme*

Swiss-Mäusen wurde sechs oder 13 Wochen lang Aluminiumlaktat (ca. 62, 130 mg Aluminium/kg KG und Tag) (Golub et al. 1989, 1992 b) mit der Nahrung verabreicht. Die sechswöchige Gabe von 62 mg Aluminium/kg KG und Tag ließ keine signifikante Beeinträchtigung der Körpergewichtszunahme oder der motorischen Aktivität erkennen (Golub et al. 1989). Bei 130 mg Aluminium/kg KG und Tag wurden verringerte motorische Aktivität (Golub et al. 1989) und nach 13 Wochen außerdem neuromotorische Beeinträchtigungen beobachtet (Golub et al. 1992 b).

Demgegenüber war nach fünf- bis siebenwochiger Verabreichung von Aluminiumchlorid mit dem Futter (ca. 200 mg Aluminium/kg KG und Tag) bei Swiss-Mäusen verminderte Greifstärke, aber keine einheitliche Abweichung hinsichtlich Ton/Gehör- und Schreckreaktion, Hitzesensitivität und Geotaxis zu verzeichnen (Oteiza et al. 1993). Reduzierte konditionierte Vermeidungsreaktionen und Korpergewichtsverringering (k. w. A.) wurden bei CD-Mäusen nur bei Verabreichung von 1% Aluminiumchlorid im Trinkwasser (ca. 220 mg Aluminium/kg KG und Tag) über einen Zeitraum von acht Wochen in einer frühen postnatalen Phase, nicht aber in einer späteren Entwicklungsphase bei einer vier Monate andauernden Exposition beobachtet (Yen-Koo 1992). Nach 100-tägiger Verabreichung von Aluminiumchlorid im Trinkwasser an Swiss-Mäuse wurde bei einer Dosierung von 1 mg Aluminium/kg KG und Tag eine verminderte motorische Koordination im Rotarod beobachtet (Sahin et al. 1995). Die Studie ist jedoch nicht verwertbar, da die applizierte Dosierung im Vergleich zu anderen Studien unplausibel niedrig lag, nur eine Aluminiumdosierung verwendet wurde und zur Körpergewichtsentwicklung keine Angaben gemacht wurden.

In einer Untersuchung führte eine zwei Wochen dauernde Aluminiumnitratexposition bei 10 Wochen alten Mäusen bei der hohen Dosierung von 600 mg Aluminium/kg KG und Tag zu einer Gewichtsreduktion und zu einer verringerten motorischen Aktivität im Rotarod. Bei der niedrigen Dosierung von 300 mg Aluminium/kg KG und Tag wurden entwicklungsneurotoxische Effekte nur in Zusammenhang mit einer Einengung

Tab. 6. Untersuchungen zur neurotoxischen Wirkung von Aluminiumsalzen bei juvenilen und adulten Tieren

Spezies, Stamm, Tierzahl, Alter	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus</b> , Swiss, je 25 ♀, 8–12 Wochen alt	<b>6 Wochen;</b> 25 (Ko), 500, 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. 3 (Ko), 62, 130 mg Al/kg KG und Tag	<b>62 mg Al/kg KG:</b> keine sign. Beeinträchtigung der motorischen Aktivität; <b>130 mg Al/kg KG:</b> KG-Zunahme ↓, motorische Aktivität ↓	Golub et al. 1989
<b>Maus</b> , Swiss, je 10–12 ♀, 3–4 Wochen alt	<b>13 Wochen;</b> 25 (Ko), 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. 6 (Ko), 130 mg Al/kg KG und Tag	<b>130 mg Al/kg KG:</b> Al-Konz. in Gehirn und Leber ↑, motorische Aktivität ↓, Greifstärke der Hintergliedmaßen ↓, Luftstoß/Augen-Schreckreaktion ↓, Gehör-Schreckreaktion ↓	Golub et al. 1992 b
<b>Maus</b> , Swiss, je 10–12 ♀, 6 Wochen alt	5–7 Wochen; 3 (Ko), 1000 mg <b>AlCl<sub>3</sub></b> /kg Futter, entspr. 7 (Ko), 200 mg Al/kg KG und Tag	<b>200 mg Al/kg KG:</b> KG-Zunahme ↓, rel. Organgew. ↑ (Rückenmark, Herz, Nieren), Al-Konz. im Gehirn, Rückenmark, Leber, Knochen ↑, Greifstärke der Vorder- und Hintergliedmaßen ↓, Luftstoß-Schreckreaktion ↓, Hitzesensitivität, Geotaxis und Ton/Gehör-Schreckreaktion nicht einheitlich	Oteiza et al. 1993
<b>Maus</b> , CD, je 5 ♂, ♀, Neugeborene oder 1 Monat alt	<b>8 Wochen (Neugeborene) oder 1. bis 4. Lebensmonat;</b> 0, 1000 mg <b>AlCl<sub>3</sub></b> /l Trinkwasser, entspr. ca. 220 mg Al/kg KG und Tag	<b>220 mg Al/kg KG:</b> reduzierte Vermeidungsreaktion ↓ (nur bei Exposition der Neugeborenen 8 Wochen lang), Körpergewichtsverringering	Yen-Koo 1992
<b>Maus</b> , Swiss, ♀, 20–23 g schwer, (k. w. A.)	<b>100 Tage;</b> 0, 4 mg <b>AlCl<sub>3</sub></b> /l Trinkwasser, entspr. ca. 1 mg Al/kg KG und Tag	<b>1 mg Al/kg KG:</b> motorische Koordination ↓ (Rotarod)	Sahin et al. 1995
<b>Maus</b> , CD, je 10 (k. w. A.)	<b>90 Tage;</b> 0, 10 mg Al/Tier und Tag im Trinkwasser, als <b>AlCl<sub>3</sub></b> oder <b>Al-Laktat</b> , entspr. 250 mg Al/kg KG und Tag	<b>250 mg Al/kg KG:</b> AChE-Aktiv. im Gehirn ↑	Zatta et al. 2002
<b>Maus</b> , CD, je 25 ♂, 8 Wochen alt	<b>14 Tage;</b> 0, 300, 600 mg Al/kg KG und Tag, im Trinkwasser, als <b>Al-Nitrat</b>	<b>ab 300 mg Al/kg KG:</b> Al-Konz. im Gehirn ↑, entwicklungsneurotoxische Effekte nur in Zusammenhang mit Restraint-Stress ↑; <b>600 mg Al/kg KG:</b> motorische Koordination ↓ (Rotarod)	Colomina et al. 1999

## 36 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl, Alter	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> CD, je 5 ♂, ♀, 1 Monat alt	<b>2 Tage;</b> 0, 10, 30, 100 mg Al/kg KG und Tag; i.p. als AlCl <sub>3</sub> ; oder 0, 3, 10, 30, mg Al/kg KG und Tag; s.c. als AlCl <sub>3</sub>	<b>ab 3 bzw. 10 mg Al/kg KG:</b> reduzierte Vermeidungsreaktion ↓; <b>100 mg Al/kg KG:</b> Mortalität ↑	Yen-Koo 1992
<b>Ratte,</b> Wistar, je 12 (k. w. A.), 50 Tage alt	<b>30 Tage;</b> 0, 260 mg AlCl <sub>3</sub> /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 52 mg Al/kg KG und Tag	<b>52 mg Al/kg KG:</b> Futteraufnahme ↓, KG-Zunahme ↓, motorische Aktivität und Koordination ↓ (Rotarod), AChE ↓	Rajasekaran 2000
<b>Ratte,</b> Wistar, je 12 ♀, 240–270 g schwer, Alter n. a.	<b>60 Tage;</b> 0, 50, 200 mg AlCl <sub>3</sub> /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 10, 40 mg Al/kg KG und Tag	<b>ab 10 mg Al/kg KG:</b> KG-Zunah- me ↓, Al-Konz. im Gehirn (Cortex) und Serum ↑; <b>40 mg Al/kg KG:</b> rel. Nebennieren- gew. ↑, evozierte Potentiale widersprüchlich, keine konsistenten Auffälligkeiten im Open-Field-Test, bei akustische Schreckreaktion, in der Elektrokortikographie und bei der Nervenleitgeschwindigkeit	Baydar et al. 2003
<b>Ratte,</b> Sprague- Dawley, je 6–7 adulte Tiere bzw. Jungtiere (PND 1–60)	<b>8 Wochen bzw. 60 Tage;</b> 0, 100 mg AlCl <sub>3</sub> /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 20 mg Al/kg KG und Tag	<b>20 mg Al/kg KG:</b> <u>adulte Tiere:</u> Lipidperoxidation im Gehirn ↑ (76%); <u>Jungtiere:</u> KG-Zunahme ↓, Gehirngew. ↓, Lipidperoxidation im Gehirn ↑ (178%)	Nehru und Anand 2005
<b>Ratte,</b> Sprague- Dawley, je 12 ♀, 6 Wochen alt	<b>90 Tage;</b> 0, 1600 mg AlCl <sub>3</sub> /l Trink- wasser, entspr. 27 mg Al/kg KG und Tag	<b>27 mg Al/kg KG:</b> Al-Konz. im Gehirn (Cortex) und Serum ↑, Gedächtnis- und Lernleistung ↓ (Vermeidungstest, Morris Water Maze)	Zheng und Liang 1998
<b>Ratte,</b> Lister-Hooded, 24 ♂ (Exp), 11 ♂ (Ko), 21–25 Tage alt	<b>7 Monate;</b> 0, 1000 mg Al-Sulfat/l Trinkwasser, entspr. ca. 0, 25 mg Al/kg KG und Tag	<b>25 mg Al/kg KG:</b> keine Effekte im Water-Maze-Test und auf Gedächtnisleistungen	Roloff et al. 2002
<b>Ratte,</b> Wistar, je 8–9 Muttertiere (k. w. A.)	<b>lebenslang (ab Geburt);</b> 0, 3000 mg AlCl <sub>3</sub> /l Trink- wasser, entspr. 60 mg Al/kg KG und Tag	<b>60 mg Al/kg KG:</b> Defizite in synaptischer Plastizität (exzitator. postsynapt. Potentiale im Hippo- kampus)	Wang et al. 2002

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl, Alter	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Wistar, je 8 ♂, 100–130 g schwer, Alter n. a.	<b>4 Wochen;</b> 0, 10 mg Al/kg KG und Tag, i.p., als <b>Al-Laktat</b>	<b>10 mg Al/kg KG:</b> Al-Konz. im Hippokampus ↑, Acetylcholin, AChE- und Cholinacetyltransferase-Aktivität im Gehirn ↓, Cholinaufnahme ins Gehirn ↓, passive und aktive Vermeidungsaufgabe ↓	Julka et al. 1995
<b>Ratte</b> , Wistar, 19 ♂ (Exp), 10 ♂ (Ko), 8 Wochen alt	<b>3 Monate;</b> 0; 0,7 mg Al/0,25 ml, i.p., 3 × pro Woche als <b>Al-Gluconat</b> , entspr. 0; 2,7 mg Al/kg KG und Tag	<b>2,7 mg Al/kg KG:</b> Al-Konz. in Serum (15-fach), Gehirn (4-fach), Leber (44-fach) ↑, im Radial-Maze-Test nicht klar interpretierbare Tendenz zu verlangsamten Reaktionen	Struys-Ponsar et al. 1997
<b>Ratte</b> , Wistar, 12 ♂ (Exp), 8 ♀ (Ko), 173 ± 17 g schwer, Alter n. a.	<b>6 Monate;</b> 0; 0,85 mg <b>Al-Gluconat</b> /kg KG, i.p., 3 × pro Woche	<b>0,85 mg Al-Gluconat/kg KG:</b> Al-Konz. im Serum (5-fach) ↑, im Morris-Wasserlabyrinth-Test Fluchtreflex ↓, im Open Field Emotionalität ↑, Aktivität ↓, Furchtkonditionierung ↓	Miu und Andreescu 2003
<b>Kaninchen</b> , Neuseeländer, je 5–12 ♀, 1 oder 6 Monate oder 3,4 Jahre alt	<b>4 Wochen;</b> 0, 200 (nur 3,4 Jahre alte Tiere), 400 µmol <b>Al-Laktat</b> /kg KG und Injektion, s.c., entspr. 0, 6, 11 mg Al/kg KG und Tag	<b>bei 11 mg Al/kg KG:</b> konditionierter Lidschlussreflex: Akquisition, Retention, Extinktion nur bei 6 Monate alten Kaninchen gestört, nicht aber bei 1 Monat oder 3,4 Jahre alten Tieren	Yokel et al. 1994

Abkürzungen: AChE: Acetylcholinesterase; PND: Postnataltag

der körperlichen Bewegungsfreiheit (Restraint-Stress) beobachtet (Colomina et al. 1999).

Die vorliegenden Untersuchungen an Mäusen mit oraler Verabreichung löslicher Aluminiumsalze ergeben einen NOAEL für die neurotoxische Wirksamkeit von 62 mg Aluminium/kg KG und Tag.

#### *Intraperitoneale oder subkutane Aufnahme*

Bei CD-Mäusen wurden parallel zu Untersuchungen mit oraler Aufnahme von Aluminiumchlorid auch Studien mit intraperitonealer und subkutaner Applikation durchgeführt. Je zehn Mäusen wurden im Alter von vier Wochen an zwei aufeinander folgenden Tagen Dosen von 0, 10, 30 oder 100 mg Aluminium/kg KG und Tag intraperitoneal oder 0, 3, 10 oder 30 mg Aluminium/kg KG und Tag subkutan injiziert. 100 mg Aluminium/kg KG und Tag i. p. führten zu einer hohen Mortalität (70%). Einen Monat nach der Exposition wurden bei allen exponierten Gruppen reduzierte konditio-

## 38 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

nierte Vermeidungsreaktionen im Vergleich zu Kontrolltieren beobachtet (Yen-Koo 1992). Die Ableitung eines belastbaren NOAEL aus dieser Untersuchung ist nicht möglich.

### Ratte

#### *Orale Aufnahme*

50 Tage alten Wistar-Ratten wurde 30 Tage lang Aluminiumchlorid, entsprechend 52 mg Aluminium/kg KG und Tag, mit der Schlundsonde verabreicht. Aluminiumchlorid führte zu verringerter Futteraufnahme und Körpergewichtszunahme. Die motorische Aktivität und Koordination im Rotarod war verringert (Rajasekaran 2000). Erwachsenen Wistar-Ratten wurde über einen Zeitraum von 60 Tagen mit der Schlundsonde Aluminiumchlorid, entsprechend etwa 10 oder 40 mg Aluminium/kg KG und Tag, appliziert. Der Aluminiumgehalt in Gehirn und Serum war in den jeweiligen Gruppen 1,3- bzw. 2,5fach gegenüber der Kontrollgruppe erhöht und das Körpergewicht dosisabhängig reduziert. Die Ergebnisse sensorisch- und visuell-evozierter Potentiale waren widersprüchlich. In Open-Field-Tests und bei den akustischen Schreckreaktionen, in der Elektrokortikographie und bei der Nervenleitgeschwindigkeit zeigten sich nicht konsistente Auffälligkeiten (Baydar et al. 2003). Die Gabe von 20 mg Aluminiumchlorid/kg KG und Tag an adulte Sprague-Dawley-Ratten 8 Wochen lang sowie an Jungtiere 60 Tage lang führte zu einer erhöhten Lipidperoxidation im Gehirn, die bei den Jungtieren besonders ausgeprägt war. Bei den Jungtieren war auch die Körpergewichtszunahme und das Gehirngewicht verringert (Nehru und Anand 2005). Sechs Wochen alten Sprague-Dawley-Ratten wurde 90 Tage lang mit dem Trinkwasser Aluminiumchlorid in einer Dosierung von ca. 27 mg Aluminium/kg KG und Tag verabreicht. Gegenüber Kontrolltieren ergaben sich keine verringerten Körpergewichtszunahmen. Die exponierten Tiere zeigten Beeinträchtigungen in neuropsychologischen Tests. Der Aluminiumgehalt in Serum und Cortex war etwa 2,4fach erhöht (Zheng und Liang 1998). Die lebenslange Gabe von 60 mg Aluminium/kg KG und Tag mit dem Trinkwasser ließ bei Wistar-Ratten Defizite in der synaptischen Plastizität im Hippokampus erkennen (Wang et al. 2002). In einer weiteren Studie erhielten männliche Lister-Hooded-Ratten sieben Monate lang Aluminiumlaktat mit dem Trinkwasser in einer abgeschätzten Dosierung von etwa 25 mg Aluminium/kg KG und Tag. Bei den exponierten Tieren wurden im Water-Maze-Test keine Defizite in der Gedächtnisleistung beobachtet (Roloff et al. 2002). Aufgrund der unklaren Dosis kann diese Studie nicht für die Ableitung eines NOAEL herangezogen werden.

Aus den Studien mit Aluminiumchlorid kann ein LOAEL von 10 mg Aluminium/kg KG und Tag, jedoch kein NOAEL, abgeleitet werden.

#### *Intraperitoneale Aufnahme*

Männlichen Wistar-Ratten wurden vier Wochen lang 10 mg Aluminium/kg KG und Tag intraperitoneal appliziert. Es konnte kein signifikanter Effekt auf die motorische Aktivität festgestellt werden. Die Lern- und Gedächtnisleistungen waren sowohl in der aktiven als auch in der passiven Vermeidungsaufgabe, die auch motorische Leistungen beinhalteten, signifikant verschlechtert (Julka et al. 1995).

In zwei Studien an Wistar-Ratten mit dreimal wöchentlicher intraperitonealer Verabreichung von Aluminiumgluconat, hergestellt aus einer 1:1-Mischung von Alumi-

niumchlorid und Natriumgluconat, waren die Aluminiumkonzentrationen im Serum erhöht. Nach dreimonatiger Verabreichung von 2,7 mg Aluminium/kg KG und Tag zeigten sich im Radial-Maze-Test keine Effekte auf die Fähigkeit von Erkennen und Orientierung. Die exponierten Ratten zeigten aber eine nicht klar interpretierbare Tendenz zu verlangsamten Reaktionen (Struys-Ponsar et al. 1997, 2000). Nach sechsmo-natiger Gabe von ca. 0,85 mg Aluminiumgluconat/kg KG und Tag hatten die Tiere im Open-Field-Test höhere Emotionalitäts- und geringere Aktivitätswerte im Vergleich zu den Kontrollen. Die Furchtkonditionierung verlief langsamer, und die Fluchtreflexe im Morris-Wasserlabyrinth-Test waren verzögert (Miu und Andreescu 2003). Da sich diese Studie nicht eindeutig dosisbezogen auswerten ließ, kann sie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

### **Kaninchen**

Neuseeländer-Kaninchen wurden in verschiedenen Altersstadien jeweils 30 Tage lang subkutan gegen Aluminiumlaktat (das entspricht etwa 6 oder 11 mg Aluminium/kg KG und Tag) exponiert. Es zeigte sich, dass bei 11 mg Aluminium/kg KG und Tag die Akquisition, Retention und Extinktion des konditionierten Lidschlussreflexes nur bei erwachsenen Kaninchen signifikant gestört war. Bei jugendlichen und alten Tieren war sie nur leicht beeinträchtigt. Es wurde der Schluss gezogen, dass das reife Säugerhirn empfindlicher auf Aluminium-bedingte Einflüsse reagiert als das unreife Gehirn (Yokel et al. 1994).

### **Weitere systemische Toxizität**

In einer Vier-Wochen-Studie an Ratten wurden bis zu einer Dosierung von 288 mg Aluminium/kg KG und Tag (als Aluminiumnatriumphosphat) oder bis zu 302 mg Aluminium/kg KG und Tag (als Aluminiumhydroxid) im Futter keine Effekte beobachtet (WHO 1997).

Ratten, die 100 Tage lang mit dem Trinkwasser verschiedene Aluminiumkonzentrationen als Aluminiumnitrat erhalten hatten, zeigten bei 260 mg Aluminium/kg KG und Tag signifikant erniedrigte Körpergewichte, assoziiert mit einem geringeren Futterverbrauch. Der NOAEL wurde mit 52 mg Aluminium/kg KG und Tag angegeben (WHO 1997).

An je vier Beagle-Hunde wurden sechs Monate lang 0, 10, 24 oder 77 mg Aluminium/kg KG und Tag als Aluminiumnatriumphosphat mit dem Futter verabreicht. In der höchsten Dosierung von 77 mg Aluminium/kg KG und Tag wurden bei den männlichen Tieren erniedrigte Körpergewichte bei gleichzeitigem reduzierten Futterverbrauch sowie verminderte Hodengewichte festgestellt. Histopathologische Befunde in Leber und Niere wurden als Sekundäreffekte des reduzierten Futterverbrauchs interpretiert (WHO 1997).

Je sechs männliche Neuseeländer-Kaninchen erhielten 16 Wochen lang mit der Schlundsonde 40 mg Ascorbinsäure/kg KG und Tag, 34 mg Aluminiumchlorid/kg KG und Tag (ca. 6,8 mg Aluminium/kg KG und Tag) oder 34 mg Aluminiumchlorid plus 40 mg Ascorbinsäure/kg KG und Tag. Der Gehalt an Glucose, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin und Gesamt-Cholesterin im Serum sowie das Zellvolumen (PVC) waren erhöht. Hingegen war der totale Lipidgehalt im Serum, der Hämoglobingehalt sowie die Anzahl von Erythrozyten und Leukozyten erniedrigt. Die in Leber, Hoden, Niere,

## **40 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube**

Gehirn und Plasma bestimmten Enzymaktivitäten zeigten Abnahmen der Aktivitäten von Aspartat- und Alaninaminotransferase, der alkalischen und sauren Phosphatasen (in Leber und Hoden), der Glutathiontransferase, und der SH-Gruppen (in Plasma, Leber, Hoden und Niere), der Phosphorylase (in Leber, Hoden und Gehirn) sowie der Acetylcholinesterase (in Plasma und Gehirn). Zudem fanden sich Erhöhungen der Konzentrationen der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen in Plasma, Leber, Hoden, Niere und für die Aktivität der Laktat-Dehydrogenase in Plasma und Gehirn sowie eine maximale Lipidperoxidation im Gehirn. Die Zugabe von Ascorbinsäure führte generell zu einer Abschwächung der durch Aluminium hervorgerufenen toxischen Effekte (Yousef 2004).

### **5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

Hierzu liegen keine Daten vor.

### **5.4 Allergene Wirkung**

#### **Hautsensibilisierende Wirkung**

Die nach einmaliger Injektion von Aluminiumhydroxid (6,5; 0,65 oder 0,065 mg Aluminium/0,1 ml) und Aluminiumchlorhydrat (5; 0,5 oder 0,05 mg Aluminium/0,1 ml) bei Hartley-Meerschweinchen gebildeten Granulome wurden von den Autoren aufgrund der histologischen Untersuchung als nicht-allergene Reaktionen bewertet (Turk und Parker 1977).

In einem Landsteiner-Draize-Test wurde keines von 25 Meerschweinchen durch die zehnmalige, an alternierenden Tagen oder dreimal pro Woche durchgeführte, intradermale Applikation von 100  $\mu$ l 0,1% Aluminiumchlorid in physiologischer Kochsalzlösung sensibilisiert. Die Auslosebehandlung erfolgte zehn Tage nach der letzten Induktionsbehandlung durch intradermale Applikation von 50  $\mu$ l der zur Induktion verwendeten Zubereitung. Auch ein Maximierungstest führte bei keinem der 25 Meerschweinchen zu einer Sensibilisierung. Die Induktionsbehandlung erfolgte intradermal mit 2% Aluminiumchlorid in Freundschem kompletten Adjuvans oder epikutan mit 25% Aluminiumchlorid in Vaseline und die Auslosebehandlung epikutan mit 2% Aluminiumchlorid in Vaseline (Magnusson und Kligman 1969). Im Local-Lymph-Node-Assay wurde mit 5%, 10% oder 25% Aluminiumchlorid in Vaseline bei je vier CBA/CA-Mäusen keine erhöhete Lymphozytenproliferation ermittelt (Basketter et al. 1999).

#### **Atemwegssensibilisierende Wirkung**

Hierzu liegen keine Angaben vor.

### **5.5 Reproduktionstoxizität**

Es liegen zahlreiche Studien zur Reproduktionstoxizität vor, die in den Tabellen 7, 8, 9 und 10 zur Fertilität, pränatalen sowie prä-, peri- und postnatalen Entwicklungstoxizität zusammengefasst sind. Im Text werden nur die bewertungsrelevanten Studien dargestellt und diskutiert.

### 5.5.1 Fertilität

#### In vitro

Die Penetrationsfähigkeit von Spermien gesunder Probanden wurde in vitro nach 10- bis 60-minütiger Inkubation mit 10, 100 oder 200  $\mu\text{M}$  Aluminiumchlorid untersucht. Ab 10  $\mu\text{M}$  war die Penetrationsfähigkeit signifikant herabgesetzt (Kaur 1988).

#### In vivo

Untersuchungen zur Wirkung auf die männliche Fertilität finden sich in Tabelle 7. Bei 12 Wochen lang mit 1000 mg Aluminiumchlorid/l Trinkwasser behandelten männlichen Sprague-Dawley-Ratten (ca. 75 mg Aluminium/kg KG und Tag) zeigten sich signifikante Veränderungen des Sexual- und Aggressionsverhaltens. Es wurden Verringerungen des relativen und absoluten Hoden- und des absoluten Samenblasengewichtes bei gleichzeitig signifikant verringerter Körpergewichtszunahme gefunden. Effekte auf die Trächtigkeit wurden im Vergleich zu Kontrolltieren nicht festgestellt (Bataineh et al. 1998). Die Art der beobachteten Veränderungen des Sexual- und Aggressionsverhalten sowie die Verringerung der Gewichte der Geschlechtsorgane lassen sich auf die gleichzeitig verzögerte Körpergewichtszunahme zurückführen.

Die zehnwöchige Verfütterung von 1000 mg Aluminium (k.w.A.)/kg Futter (ca. 75 mg/kg KG und Tag) an Sprague-Dawley-Ratten führte zu signifikant erhohnten Aluminiumkonzentrationen in der Hypophyse. Leicht, aber nicht signifikant erhohlt war die Aluminiumkonzentration im Hoden. Die Konzentrationen an Testosteron und luteinisierendem Hormon waren leicht, aber nicht signifikant verringert (Liu und Stemmer 1990).

In einer Fertilitätsstudie wurden männliche Swiss-Mäuse vier Wochen vor der Verpaarung intraperitoneal mit 50, 100 oder 200 mg Aluminiumnitrat/kg KG und Tag behandelt. Ab 100 mg Aluminiumnitrat/kg KG und Tag (entsprechend 7,2 mg Aluminium/kg KG und Tag) zeigten sich Abnahmen der absoluten Hodengewichte, Nekrosen der Spermatozyten bzw. Spermatischen, Verringerung der Spermatischenzahl und eine geringere Anzahl trächtiger Tiere. Eine Abnahme des Körpergewichtes wurde jedoch schon bei der niedrigen Dosis von 50 mg Aluminiumnitrat/kg KG und Tag (ca. 3,6 mg Aluminium/kg KG und Tag) beobachtet (Llobet et al. 1995). Da in dieser Studie das Aluminiumsalz intraperitoneal, d. h. in die Bauchhöhle neben die Gonaden, verabreicht wurde, ist ein direkter toxischer Effekt der Substanz auf Hoden und Nebenhoden nicht auszuschließen. Die Studie ist daher für die Bewertung der Fertilität nicht geeignet.

Je sechs männliche Neuseeländer-Kaninchen erhielten über 16 Wochen mit der Schlundsonde 40 mg Ascorbinsäure/kg KG und Tag, 34 mg Aluminiumchlorid/kg KG und Tag (ca. 6,8 mg Aluminium/kg KG und Tag) oder 34 mg Aluminiumchlorid plus 40 mg Ascorbinsäure/kg KG und Tag (siehe auch Abschnitt 5.2). Die Gabe von Aluminiumchlorid allein führte zu einer im Vergleich zu den Kontrolltieren um rund 20% reduzierten Futteraufnahme und zu deutlicher Körpergewichtsabnahme, wobei das Endgewicht der behandelten Tiere ca. 300 g unter dem Ausgangsgewicht lag. Die relativen Gewichte von Hoden und Nebenhoden waren verringert und alle Spermienparameter verändert. So waren das Ejakulatvolumen, die Spermienkonzentration, deren Motilität und Funktion beeinträchtigt, der Anteil toter Spermien erhohlt und der Anteil

## 42 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Tab. 7. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Aluminiumsalzen auf die männliche Fertilität

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Orale Verabreichung</b>			
<b>Ratte</b> , Sprague-Dawley, je 10–13 ♂, ♀	<b>12 Wochen (♂);</b> 0, 1000 mg $\text{AlCl}_3 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ /l Trinkwasser, entspr. 0, 75 mg Al/kg KG und Tag	<b>75 mg Al/kg KG und Tag:</b> KG-Zunahme ↓, abs. Hodengew. ↓, abs. Samenblasengew. ↓, verändertes Sexualverhalten (Kopulationseffizienz ↓), Aggressionsverhalten ↓, keine Effekte auf Fertilität (bzgl. Anzahl trächtiger Tiere, Anzahl an Implantationen, Anzahl lebender Feten oder Resorptionen)	Bataineh et al. 1998
<b>Ratte</b> , Sprague Dawley, je 10 ♂	<b>10 Wochen (♂);</b> 0, 1000 mg Al/kg Futter, entspr. ca. 0, 75 mg Al/kg KG und Tag; k. w. A.	<b>75 mg Al/kg KG und Tag:</b> Al-Konz. in Hypophyse (sign.) und im Hoden (nicht sign.) ↑, Konz. an Testosteron und luteinisierendem Hormon im Plasma leicht ↓ (nicht sign.)	Liu und Stemmer 1990
<b>Ratte, Meer-schweinchen, Kaninchen</b> , (k. w. A.)	<b>bis zu 30 Tage;</b> 6, 17, 50 mg Al/kg KG und Tag (Ratte, Meer-schweinchen) bzw. 3, 9, 27 mg Al/kg KG und Tag (Kaninchen) jeweils oral (k. w. A.) als $\text{AlCl}_3$	<b>27 bzw. 50 mg Al/kg KG und Tag:</b> bei allen 3 Tierarten in den Spermatozoen moderate Dystrophie von Epithelproteinen, erhöhte Abschuppung des Epithels, Verdichtungen im Endothel und Hyperplasie der Zellkerne; unzureichende Dokumentation	Krasovskii et al. 1979
<b>Ratte</b> , (k. w. A.)	<b>bis zu 12 Wochen;</b> 0,0025; 0,25; 2,5 mg Al/kg KG und Tag oral (k. w. A.) als $\text{AlCl}_3$	<b>2,5 mg Al/kg KG und Tag:</b> Verlangsamung von Reflexen, motorische Veränderungen, Veränderung der Anzahl an Spermatozoen und ihrer Motilität, histologische Veränderungen im Hoden; unzureichende Dokumentation	Krasovskii et al. 1979
<b>Intraperitoneale Verabreichung</b>			
<b>Maus</b> , Swiss, je 18 ♂, je 16 ♀	<b>4 Wochen (♂);</b> 0, 50, 100, 200 mg $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \times 9 \text{H}_2\text{O}$ /kg KG und Tag, i.p., entspr. 0; 3,6; 7,2; 14,5 mg Al/kg KG und Tag, 5 d/w	<b>ab 3,6 mg Al/kg KG:</b> KG-Zunahme ↓, Al-Konz. in Hoden ↑ (0,1; 0,9; 1,2; 1,5 µg/g Gewebe entspr. 0; 3,6; 7,2; 14,5 mg Al/kg KG und Tag); <b>ab 7,2 mg Al/kg KG:</b> absol. Hodengew. ↓, Spermaticenzahl ↓, Nekrose der Spermatozyten/Spermatiden, Fertilität ↓ (Anzahl trächtiger weiblicher Tiere ↓); <b>14,5 mg/kg KG:</b> abs. Epididymis-gew. ↓, Spermatozoenzahl ↓	Llobet et al. 1995
<b>Maus</b> , BALBcAn NCR, je 15 ♂	<b>einmalig 24 h vor der Paarung (♂);</b> 0, 1000 mg $\text{AlO}_3$ /kg KG, i.p., entspr. 526 mg Al/kg KG; Untersuchung der Muttertiere und Feten GD 13	<b>526 mg Al/kg KG:</b> keine Beeinträchtigung der Fertilität (Anzahl an Embryonen GD 13); keine histologischen Untersuchungen	Zelic et al. 1998

Abkürzungen: GD: Gestationstag

normaler Spermien verringert. Im Samenplasma waren die Glutathion-S-Transferase-, die Aspartataminotransferase-, die Alaninaminotransferase- und die saure Phosphatase-Aktivität verringert und die Konzentration an Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen war erhöhet. Die Zugabe von Ascorbinsäure führte generell zu einer Abschwächung der durch Aluminium hervorgerufenen toxischen Effekte (Yousef et al. 2005). Die Studie lässt somit erkennen, dass es bei toxischen Dosierungen von Aluminium zu Auswirkungen auf Hoden, Nebenhoden und Spermien kommt. Aufgrund der massiven Toxizität ist von einer sekundären toxischen Wirkung auszugehen. Ob bzw. inwieweit ein möglicher spezifischer Effekt von Aluminium beteiligt war, ist nicht abzuschätzen, da keine nicht-toxischen Dosierungen untersucht wurden.

Weitere Studien zur männlichen Fertilität können aufgrund methodischer Mängel, wie unzureichender Dokumentation (Krasovskii et al. 1979) oder unzureichender Untersuchungstiefe bzw. Fehlen einer histologischen Untersuchung (Zelic et al. 1998), nicht zur Bewertung herangezogen werden.

### **5.5.2 Entwicklungstoxizität**

Studien zur Entwicklungstoxizität nach inhalativer Exposition gegen Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube liegen nicht vor. Es gibt jedoch Untersuchungen mit oraler Verabreichung von Aluminiumhydroxid und mit oraler, intraperitonealer und subkutaner Gabe löslicher Aluminiumsalze an Ratten, Mäuse oder Kaninchen.

#### **Schwerlosliches Aluminiumhydroxid**

Bei Aluminiumhydroxid handelt es sich um eine schwer lösliche Aluminiumverbindung mit geringer Bioverfügbarkeit. So zeigten sich nach Verabreichung von Aluminiumhydroxid (entsprechend 70 oder 140 mg Aluminium/kg KG und Tag) bei trächtigen Ratten (GD 1–20) und nicht-trächtigen Ratten (20 Tage) in einzelnen Organen zum Teil veränderte Aluminiumkonzentrationen, die jedoch nicht einheitlich und nicht dosisabhängig waren (Belles et al. 2001).

Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität ließen bei oraler Verabreichung von bis zu 300 mg Aluminiumhydroxid/kg KG an Swiss-Mäusen (Colomina et al. 1992, 1994; Domingo et al. 1989), entsprechend etwa 100 mg Aluminium/kg KG und Tag, und von bis zu ca. 770 mg/kg KG und Tag an Wistar-Ratten (Gomez et al. 1990, 1991), entsprechend etwa 266 mg Aluminium/kg KG und Tag, während der Trächtigkeit weder maternaltoxische noch entwicklungstoxische Effekte erkennen. Lediglich bei Swiss-Mäusen wurde bei der höchsten Dosierung von 100 mg Aluminium/kg KG und Tag eine verringerte Futteraufnahme beobachtet (Colomina et al. 1994). Eine Untersuchung mit einem Aluminiumhydroxid-haltigen Preparat (Anderson et al. 1985) ist aufgrund fehlender Angaben zur eingesetzten Dosierung nicht bewertbar (Tabelle 8).

Der NOAEL für pränatale entwicklungstoxische Effekte von Aluminiumhydroxid nach oraler Verabreichung liegt bei Mäusen bei 100 mg Aluminium/kg KG und Tag und bei Ratten bei 266 mg Aluminium/kg KG und Tag, bei den jeweils höchsten eingesetzten Dosierungen. Eine Zusammenfassung der tierexperimentellen Untersuchungen zur entwicklungstoxischen Wirksamkeit von Aluminiumhydroxid findet sich in Tabelle 8.

## 44 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Tab. 8. Tierexperimentelle Untersuchungen zur pränatalen entwicklungstoxischen Wirkung von Aluminiumhydroxid

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> Swiss, je 10–13 Muttertiere	<b>GD 6–15;</b> 0, 166 mg $\text{Al(OH)}_3/\text{kg KG}$ und Tag, Schlundsonde, entspr. 0; 57,5 mg $\text{Al/kg KG}$ und Tag; Untersuchung GD 18	<b>57,5 mg <math>\text{Al/kg KG}</math>:</b> <u>Muttertiere</u> : keine Effekte, $\text{Al-Konz.}$ im Knochen $\uparrow$ ; <u>Feten</u> : keine Effekte	Colomina et al. 1992
<b>Maus,</b> Swiss, je 18–20 Muttertiere	<b>GD 6–15;</b> 0; 66,5; 133; 266 mg $\text{Al(OH)}_3/\text{kg KG}$ und Tag, Schlundsonde, entspr. 0; 23; 46; 92 mg $\text{Al/kg KG}$ und Tag; Untersuchung GD 18	<b>bis 92 mg <math>\text{Al/kg KG}</math>:</b> <u>Muttertiere</u> , <u>Feten</u> : keine Effekte	Domingo et al. 1989
<b>Maus,</b> Swiss, ♀ (k. w. A.)	<b>GD 6–15;</b> 0, 300 mg $\text{Al(OH)}_3/\text{kg KG}$ und Tag, Schlundsonde, entspr. 0; 103,8 mg $\text{Al/kg KG}$ und Tag; Untersuchung GD 18	<b>103 mg <math>\text{Al/kg KG}</math>:</b> <u>Muttertiere</u> : $\text{Al-Konz.}$ in Niere, Gehirn und Plazenta $\uparrow$ , im Knochen nicht erhöhet, Futterverbrauch gering- fugig $\downarrow$ , $\text{KG-Zunahme}$ nicht verändert; <u>Feten</u> : $\text{Al-Konz.}$ nicht erhöhet, keine Effekte	Colomina et al. 1994
<b>Ratte,</b> Wistar, je 15–19 Muttertiere	<b>GD 6–15;</b> 0, 192, 384, 768 mg $\text{Al(OH)}_3/\text{kg KG}$ und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 67, 133, 266 mg $\text{Al/kg KG}$ und Tag; Untersuchung GD 20	<b>bis 266 mg <math>\text{Al/kg KG}</math>:</b> <u>Muttertiere</u> , <u>Feten</u> : $\text{Al-Konz.}$ nicht erhöhet, keine Effekte	Gomez et al. 1990, 1991
<b>Ratte,</b> Holtzman, 6 (Exp) bzw. 10 (Ko) Muttertiere	<b>GD 2–21;</b> 1:4 Mischung von MaaloxTC [vermutl. 100 mg $\text{Al(OH)}_3/\text{ml}$ ] im Trinkwasser, entspr. ca. 138 mg $\text{Al/kg KG}$ und Tag; Untersuchung der Nachkom- men bis PND 70	<b>ca. 138 mg <math>\text{Al/kg KG}</math>:</b> <u>Muttertiere</u> : Aborte $\uparrow$ ; <u>Nachkommen</u> : Totgeburten $\uparrow$ , $\text{KG-Zunahme}$ $\downarrow$ (Dosisangabe ungenau, da Berechnung auf Annahme beruht)	Anderson et al. 1985

GD: Gestationstag; PND: postnataler Tag

### Studien mit löslichen Aluminiumsalzen

#### In vitro

Embryonen aus Sprague-Dawley-Ratten wurden 9,5 Tage p. c. explantiert und in vitro mit Aluminiumsulfat in Konzentrationen von 0,6 bis 9 mg Aluminium/l 48 Stunden lang inkubiert. Ab 1,2 mg/l war die Embryonalentwicklung verzögert. Ab 3 mg/l waren das embryonale Wachstum sowie die Morphogenese signifikant gehemmt, und es zeigten sich vermehrt Neuralrohrdefekte (Zhang et al. 2002).

In einer weiteren Untersuchung wurden je 10 bis 12 befruchtete Eizellen nach der ersten Teilung in Konzentrationen von 3 bis 200 µM Aluminiumcitrat 72 Stunden lang inkubiert. Durch Aluminiumcitrat wurden im Vergleich zur Kontrolle die Häufigkeit der Blastozystenbildung und die Proliferation nicht verändert (Hanna et al. 1997).

Hühnerembryonen (k. w. A.) wurden am achten Inkubationstag einmalig 100 µl oder ab dem Inkubationstag 8 (k. w. A.) „chronisch“ 25 µl 60 mM Aluminiumcitrat, 60 mM Natriumcitrat oder 0,7% Natriumchlorid injiziert. Am 16. Inkubationstag traten eine signifikant erhöhte Anzahl verkürzter Schienbeinlängen sowie ab dem 9. Inkubationstag eine signifikant erhöhte Anzahl an Verformungen des Oberschenkel- und Schienbeinknochens auf. Zudem war das Verhältnis von Schienbeinlänge zu Körpergewicht signifikant erniedrigt. Im Schienbein wurde eine signifikant vermehrte Aluminiumablagerung nachgewiesen (Firling et al. 1994).

Bei 18 Hühnerembryonen führte die Injektion von 3, 6, 12, 15 oder 18 mg Aluminiumchlorid in 100 µl destilliertem Wasser an den Inkubationstagen 0, 1, 2 und 3, untersucht am 9. Inkubationstag, zu keinen signifikanten Veränderungen (Gilani und Chatzinoff 1981).

### **In vivo**

#### Pränatale Entwicklungstoxizität

Tierexperimentelle Studien zur pränatalen entwicklungstoxischen Wirkung löslicher Aluminiumsalze finden sich in Tabelle 9.

Bei Mäusen, denen mit der Schlundsonde einmalig nur an einem Gestationstag Aluminiumnitrat (entsprechend 72 oder 95 mg Aluminium/kg KG und Tag; Albina et al. 2000), an den Gestationstagen 6 bis 15 Aluminiumlaktat (entsprechend 57,5 mg Aluminium/kg KG und Tag; Colomina et al. 1992) oder an den Gestationstagen 7 bis 16 Aluminiumchlorid (entsprechend 40 oder 60 mg Aluminium/kg KG und Tag; Cranmer et al. 1986) verabreicht wurde, zeigten sich maternaltoxische Effekte und fetotoxische Wirkungen wie verringerte Fetengewichte, verzögerte Ossifikationen, erhöhte Inzidenzen der Gaumenspalten und dorsale Hyperkyphosen. Ein NOAEL für pränatale entwicklungstoxische Effekte bei Mäusen kann aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden. Die niedrigste Effektdosis lag bei 40 mg Aluminium/kg KG und Tag.

Bei Sprague-Dawley-Ratten, denen mit der Schlundsonde an den Gestationstagen 6 bis 15 Aluminiumcitrat (entsprechend 133 mg Aluminium/kg KG und Tag) verabreicht wurde, waren keine maternaltoxischen und entwicklungstoxischen Effekte zu verzeichnen (Gomez et al. 1991). Demgegenüber waren nach Verabreichung von Aluminiumnitrat an den Gestationstagen 6 bis 14 bereits ab der niedrigsten Dosierung (entsprechend 13 mg Aluminium/kg KG und Tag) maternaltoxische und entwicklungstoxische Effekte, wie verringerte Fetengewichte und verzögerte Ossifikationen, zu erkennen, die sich als dosisabhängig erwiesen (Paternain et al. 1988). Die orale Verabreichung von 70 mg Aluminium/kg KG und Tag (als Aluminiumchlorid) an den Gestationstagen 0 bis 16 führte zu maternaler Toxizität und zu verzögerten Ossifikationen, bei den Feten mit erhöhter Aluminiumkonzentration und Lipidperoxidation im Gehirn (Sharma und Mishra 2006). Ein NOAEL für pränatale entwicklungstoxische Effekte bei Ratten kann aus den vorliegenden Studien nicht abgeleitet werden. Die niedrigste Effektdosis lag bei 13 mg Aluminium/kg KG und Tag.

## 46 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Tab. 9. Tierexperimentelle Untersuchungen zur pränatalen entwicklungstoxischen Wirkung löslicher Aluminiumsalze

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Orale Verabreichung</b>			
<b>Maus,</b> CD1, 10–11 ♀	<b>einmalig GD 8, 9, 10, 11 oder 12;</b> 0, 995 mg $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \times 9 \text{H}_2\text{O}$ /kg KG, Schlundsonde, entspr. 0, 72 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 18	<b>72 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓, Futterverbrauch ↓ (GD 12), Uterusgew. ↓, abs. Lebergew. ↓, rel. Lebergew. ↓ (GD 11), abs. Nierengew. ↓ (GD 9, 12); <u>Feten:</u> KG ↓, Ossifikationsstörungen ↑ (GD 8, 9 11, 12), verzögerte Ossifikationen (GD 8–12)	Albina et al. 2000
<b>Maus,</b> CD1, 11–15 ♀	<b>einmalig GD 12;</b> 0, 1327 mg $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \times 9 \text{H}_2\text{O}$ /kg KG, Schlundsonde, entspr. 0, 95 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 18	<b>95 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Futterverbrauch ↓, KG-Zunahme ↓, abs. Lebergew. ↓, Aborte ↑, Anzahl der Würfe ↓; <u>Feten:</u> KG/Wurf ↓, verzögerte Ossifikationen ↑ (902 mg Natriumnitrat/kg KG führten ebenfalls vermehrt zu verzögerten Ossifikationen bei den Feten)	Albina et al. 2000
<b>Maus,</b> Swiss, je 10–13 ♀	<b>GD 6–15;</b> 0, 627 mg <b>Al-Laktat</b> /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 0; 57,5 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 18	<b>57,5 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Futterverbrauch ↓, KG-Zunahme ↓; <u>Feten:</u> KG ↓, Gaumenspalten ↑, dorsale Hyperkyphose, verzögerte Ossifikationen	Colomina et al. 1992
<b>Maus,</b> BALB/c, je 6 ♀	<b>GD 7–16;</b> 0, 200, 300 mg $\text{AlCl}_3$ /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 40, 60 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 18	<b>ab 40 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Al-Konz. in Plazenta ↑ (2,2fach), KG nicht bestimmt; <u>Feten:</u> Al-Konz. ↑ (1,8fach), KG ↓, Resorptionen ↑ (Studie zur Ermittlung der Al-Konz. in maternaler Leber, Plazenta und Fetus)	Cranmer et al. 1986
<b>Ratte,</b> Sprague-Dawley, je 15–19 ♀	<b>GD 6–15;</b> 0, 1064 mg <b>Al-Citrat</b> /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 133 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 20	<b>133 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> keine Effekte, Al-Konz. in Leber, Knochen und Plazenta ↑; <u>Feten:</u> keine relevanten Effekte [Fehlen von Schwertfortsatz und Brustbein bei 31 Feten in 9 Würfen (Kontrolle 20 Feten in 9 Würfen)]	Gomez et al. 1991
<b>Ratte,</b> Sprague-Dawley, je 7–10 ♀	<b>GD 6–14;</b> 0, 180, 360, 720 mg $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \times 9 \text{H}_2\text{O}$ /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 13, 26, 52 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 20	<b>ab 13 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓; <u>Feten:</u> verkümmert ↑, KG ↓, Veränderungen der Rippen ↓, verzögerte Ossifikationen (Schädel) ↑ <b>ab 26 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Plazentagew. ↓; <u>Feten:</u> verzögerte Ossifikationen (Sternum); <b>52 mg Al/kg KG:</b> <u>Feten:</u> Hämatome (Abdomen, Thorax)	Paternain et al. 1988

Tab. 9. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte,</b> Wistar, je 5–6 ♀	<b>GD 0–16;</b> 0, 345 mg AlCl <sub>3</sub> /kg KG und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 70 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 17	<b>70 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Al-Konz. in Blut, Gehirn, Plazenta ↑, KG-Zunahme ↓, Resorptionen ↑, GSH, GR, GST, GPx, SOD und AChE im Gehirn ↓, Katalase, Lipidperoxidation ↑; <u>Feten:</u> Al-Konz. ↑, KG ↓, verzögerte Ossifikationen, GSH, und GST im Gehirn ↓, Katalase und Lipidperoxidation ↑	Sharma und Mishra 2006
<b>Intraperitoneale, intravenöse oder subkutane Verabreichung</b>			
<b>Maus,</b> Swiss, je 11 ♀	<b>GD 6–15;</b> 0; 37,5; 75 mg AlCl <sub>3</sub> /kg KG und Tag, i.p., entspr. 0; 7,5; 15 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 18	<b>7,5 mg Al/kg KG:</b> <u>Feten:</u> KG ↓; <b>15 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> keine Effekte; <u>Feten:</u> KG ↓, keine skelettalen Veränderungen	Colomina et al. 1998
<b>Maus,</b> BALB/c, je 1–4 ♀	<b>GD 7–16;</b> 0, 100, 150, 200 mg AlCl <sub>3</sub> /kg KG und Tag, i.p., entspr. 0, 20, 30, 40 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 18	<b>ab 20 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Al-Konz. in Leber (58-fach), Plazenta (10-fach) ↑, KG k. A.; <u>Feten:</u> Al-Konz. ↑ (3-fach), KG ↓, Resorptionen ↑; <b>40 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Mortalität ↑ (2/2)	Cranmer et al. 1986
<b>Ratte,</b> Holtzman, je 5–10 ♀	<b>GD 9–13 oder 14–18;</b> 0, 75, 100, 200 mg AlCl <sub>3</sub> /kg KG, i.p., entspr. 0, 15, 20, 40 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung k. A.	<b>15 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Resorptio- nen ↑ (nur GD 9–13), <u>Feten:</u> KG ↓, keine Missbildungen; <b>20 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Leber- schaden; <u>Feten:</u> KG nicht verändert, Resorptionen ↑ (nur GD 14–18), Missbildungen; <b>40 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Mortalität ↑; <u>Feten:</u> KG ↓, Resorptionen ↑ (nur GD 9–13), keine Missbildungen	Bennett et al. 1975
<b>Maus,</b> NMRI, je 6–12 ♀ (Exp), 20 ♀ (Ko)	<b>GD 3 (0, 50, 100 mM),</b> <b>GD 8 (0, 50 mM);</b> 0, 50, 100 mM AlCl <sub>3</sub> ×6 H <sub>2</sub> O (in 0,1 ml), i.v., entspr. 0, 48, 97 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 17	<u>Muttertiere:</u> k. A., <b>48 mg Al/kg KG (GD 8):</b> <u>Feten:</u> Blutungen, verzögerte Ossifikationen; <b>97 mg Al/kg KG:</b> <u>Feten:</u> Blutungen (Abdomen)	Wide 1984
<b>Ratte,</b> Wistar, 3 ♀	<b>GD 16;</b> 705 pg <sup>26</sup> Al+0,28 mg AlCl <sub>3</sub> /ml, s.c., entspr. 0; 1,17 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung GD 21	<b>1,17 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Al-Konz. in Gehirn, Leber, Plazenta ↑; <u>Feten:</u> Al-Konz. in Gehirn, Leber ↑ (nur Aluminiumkonz. in Organen bestimmt)	Yumoto et al. 2001

AChE: Acetylcholinesterase; GD: Gestationstag; GPx: Glutathionperoxidase; GR: Glutathionreduk-  
tase; GSH: Glutathion; GST: Glutathion-S-transferase; SOD: Superoxiddismutase

## 48 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Studien mit intraperitonealer Verabreichung von Aluminiumchlorid an Mäuse (Colomina et al. 1998; Cranmer et al. 1986) und Ratten (Benett et al. 1975) werden aufgrund der unphysiologischen Verabreichungsart, die zu einer direkten Schädigung der Geschlechtsorgane führen kann, nicht zur Bewertung herangezogen. Eine Studie mit intravenöser Gabe von Aluminiumchlorid an Mäuse (Wide 1984) ist aufgrund der Bolusinjektion wenig aussagekräftig. In einer Studie mit subkutaner Injektion von radioaktiv markiertem Aluminiumchlorid wurden bei Wistar-Ratten erhöhte Aluminiumkonzentrationen in maternalen und fetalen Geweben gemessen. Angaben zu toxischen Effekten wurden nicht gemacht (Yumoto et al. 2001).

### Prä-, peri- und postnatale Entwicklungstoxizität

Die tierexperimentellen Studien zu prä-, peri- und postnatalen entwicklungstoxischen Wirkungen löslicher Aluminiumsalze sind in Tabelle 10 dargestellt.

Von einer Arbeitsgruppe wurden mehrere Studien an Swiss-Mäusen mit prä- und postnataler Verabreichung von Aluminiumlaktat mit dem Futter durchgeführt (Donald et al. 1989; Golub und Germann 2001; Golub et al. 1987, 1992 a, 1993, 1994, 1995, 2000). In einigen Studien führten Dosierungen ab 500 mg/kg Futter (entsprechend 50 bis 200 mg Aluminium/kg KG und Tag) bereits zu maternaler Toxizität wie verringerter Futterraufnahme und verringerter Körpergewichtszunahme (Golub et al. 1987, 1992 a), in den anderen Studien waren jedoch bis zu 1000 mg/kg Futter (entsprechend 100 bis >400 mg/kg KG und Tag) keine maternalen Effekte zu beobachten (Donald et al. 1989; Golub und Germann 2001; Golub et al. 1994, 1995). Entwicklungstoxische Effekte zeigten sich bei 500 und 1000 mg/kg Futter (entsprechend 50 bis 200 bzw. 200 bis >400 mg Aluminium/kg KG und Tag) während der Laktationsphase durch verzögerte Körpergewichtszunahmen. In einigen Studien fanden sich Beeinträchtigungen der neuromotorischen Entwicklung, der Geotaxis oder des Reflexverhaltens (Donald et al. 1989; Golub et al. 1987, 1992 a). In späteren Untersuchungen wurden auch Veränderungen komplexer Lernleistungen beschrieben, wobei nicht immer Dosis-Wirkungs-Beziehungen beobachtet wurden (Golub et al. 1994, 1995, 2000). In einer neueren Untersuchung dieser Arbeitsgruppe wurde auch der Expositionsbereich unterhalb von 100 mg Aluminium/kg KG und Tag (1, 10, 50 oder 100 mg Aluminium/kg KG und Tag) differenziert untersucht. Methodisch wurde besonders die verzögerte Körpergewichtsentwicklung der Jungtiere kontrolliert, die Exposition in die peripubertäre Periode bis zum 35. Lebenstag ausgedehnt sowie motorische und kognitive Leistungstests verglichen, bei denen die Tiere nicht durch Futter motiviert wurden. Kognitive Tests wurden bei den weiblichen Nachkommen nach einem expositionsfreien Intervall von ca. 2 Monaten und motorische Tests bei männlichen Nachkommen nach 4 Monaten durchgeführt. Bei den kognitiven Parametern (Morris Water-Maze-Test) konnten unter kovarianzanalytischer Kontrolle der verzögerten Körpergewichtsentwicklungen bei weiblichen Mäusen ab 50 mg Aluminium/kg KG und Tag Tendenzen zur Leistungsbeeinträchtigung beobachtet werden. Bei den motorischen Tests der männlichen Nachkommen reduzierte sich die Anzahl signifikanter Effekte nach kovarianzanalytischer Kontrolle auf einen Effekt im Rotarod-Test bei der hohen Dosierung von 100 mg Aluminium/kg KG und Tag. Der NOAEL für peri- oder postnatale entwicklungstoxische Effekte lag bei 100 mg Aluminiumlaktat/kg Futter, entsprechend 10 mg Aluminium/kg KG und Tag (Golub und Germann 2001).

Tab. 10. Tierexperimentelle Untersuchungen zur prä-, peri- und postnatalen entwicklungstoxischen Wirkung von Aluminiumsalzen

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Orale Verabreichung</b>			
<b>Maus,</b> Swiss, je 16–22 Nachkommen	<b>GD 0–PND 21;</b> 100 (Ko), 500, 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. 17–54 (Ko), 100–250, 170–350 mg Al/kg KG und Tag (berechnet aus Anga- ben der Autoren); Untersuchung der Nach- kommen bis PND 20, Untersuchung der Mutter- tiere bis maximal 4 Monate p.p.	<b>ab 100–250 mg Al/kg KG:</b> <u>Mutter- tiere:</u> Futteraufnahme und KG-Zu- nahme ↓, Ataxie (PND 12–15); <u>Nachkommen:</u> KG-Zunahme ↓ (PND 10–20), Kopf-Rumpf-Länge ↓ (PND 0, 20), neuromotorische Entwicklung ↓ (PND 14–16, keine Veränderung PND 8–13, 17–18); <b>170–350 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> Mortalität (1 Tier) nach Paralyse und Dyspnoe; <u>Nachkommen:</u> abs. und rel. Milzgew. ↓, abs. Leber-, Nieren-, Herz-, Gehirn- und Thymusgew. ↓, rel. Gehirngew. ↑ (PND 20)	Golub et al. 1987
<b>Maus,</b> Swiss, je 5 Muttertiere	<b>GD 0–PND 21;</b> 25 (Ko), 500, 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. 5–10 (Ko), 100–210, 200–420 mg Al/kg KG und Tag (nach Angabe der Autoren); Untersuchung der Nach- kommen bis PND 35	<b>ab 100–210 mg Al/kg KG:</b> <u>Nach- kommen:</u> Verhaltensänderungen (Hitzesensitivität ↓, negative Geotaxis ↓, „food splay“); <b>bis 200–420 mg Al/kg KG:</b> <u>Mutter- tiere:</u> keine Effekte	Donald et al. 1989
<b>Maus,</b> Swiss, je 6–12 Nachkommen	<b>GD 0–PND 21;</b> 25 (Ko), 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. 5 (Ko), 250 mg Al/kg KG und Tag (nach Angabe der Autoren); Fostering-Studie <sup>1)</sup> ; Untersuchung der Nachkommen postnatal (k. w. A.)	<b>250 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme und Futteraufnahme ↓ während Laktation; <u>Nachkommen:</u> Wurfgröße, Geburtsgew. und Kopf- Rumpf-Länge nicht verändert, KG-Zunahme PND 21 ↓, Greifstärke Vordergliedmaßen ↓, Hitzesensitivität ↓, Greifstärke Hintergliedmaßen ↑, negative Geotaxis ↓	Golub et al. 1992 a
<b>Maus,</b> Swiss, je 3–11 Nach- kommen	<b>GD 0–PND 180;</b> 6 (Ko), 1000 mg <b>Al- Laktat</b> /kg Futter, entspr. <1 (Ko), 200–400 mg Al/kg KG und Tag (abgeschätzt aus Golub et al. 1994); Untersuchung der Nach- kommen im Alter von 6 Monaten	<b>200–400 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkom- men:</u> Defizit in der Funktion von Immuneffektor-Zellen (CD4 <sup>+</sup> )	Golub et al. 1993

## 50 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Tab. 10. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> Swiss, je 6–7 Nachkommen	<b>GD 0–PND 21 oder 52;</b> 7 (Ko), 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. 1–3 (Ko), 130 (Nachkommen) bzw. 200–420 (Muttertiere) mg Al/kg KG und Tag (nach Angabe der Autoren); Untersuchung der Nachkommen bis PND 55	<b>130–420 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : keine Effekte auf KG-Zunahme; <u>Nachkommen</u> : Gehör-Schreckreaktion ↓, schnellere Habituation	Golub et al. 1994
<b>Maus,</b> Swiss, je 6 Nachkommen	<b>GD 1–PND 21, 50 oder 170;</b> 7 (Ko), 500, 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. 1–3 (Ko), 100–210, 200–420 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nachkommen bis PND 170	<b>ab 100–210 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : Kafigpartner-Aggressivität nach sexueller Reife ↑, operantes Lernverhalten ↑, Umlernen ↓, Greifstärke der Vorder- und Hintergliedmaßen ↓, Luftstoß-Schreckreaktion ↓; <b>200–420 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : keine Effekte auf KG-Zunahme; <u>Nachkommen</u> : keine Effekte auf Wurfgröße, Geburtsgew., KG-Zunahme PND 21 ↓	Golub et al. 1995
<b>Maus,</b> Swiss, je 6–18 Nachkommen	<b>Pränatal bis Lebensende;</b> 0,007; 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. <1, 100 mg Al/kg KG und Tag (abgeschätzt aus Golub und Germann 2001); Untersuchung der Nachkommen bis Lebensende	<b>100 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : KG-Zunahme ↓, rel. Organgew. ↑ (Rückenmark, Herz, Nieren), Al-Konz. in Gehirn ↓ und Rückenmark ↑, Greifstärke der Vorder- und Hintergliedmaßen ↓, Hitzesensitivität ↓, Geotaxis ↓	Golub et al. 2000
<b>Maus,</b> Swiss, je 15–20 Nachkommen	<b>GD 0–PND 35;</b> 7 (Ko), 100, 500, 1000 mg <b>Al-Laktat</b> /kg Futter, entspr. <1 (Ko), 10, 50, 100 mg Al/kg KG und Tag (nach Angabe der Autoren); Untersuchung der Nachkommen bis PND 150	<b>10 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : NOAEL; <b>ab 50 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : keine Effekte auf Wurfgröße und Geburtsgew., KG-Zunahme PND 21 ↓, Lernen im Morris-Water-Maze-Test ↓, 2 motorische Tests ↓; <b>100 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : NOAEL; <u>Nachkommen</u> : Greifstärke der Hintergliedmaßen ↓ (Kovariation: KG-Zunahme ↓)	Golub and Germann 2001

Tab. 10. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus</b> , CBA und C57BL, je 12 Nachkommen	<b>GD 10–17</b> ; 0, 750, 1000, 1250 mg <b>Al-Sulfat/l</b> Trinkwasser, entspr. 0, 11, 15, 18 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nachkommen bis ins adulte Stadium	<b>11 mg Al/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : Geburtsgew. ↓ (nur CBA-Maus); <b>15 mg Al/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : Geburtsgew. ↓ (CBA- und C57BL-Mäuse); <b>18 mg Al/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : keine Effekte (KG); <u>Nachkommen</u> : Geburtsgew. nicht verändert (CBA- oder C57BL-Mäuse), keine einheitliche Beeinträchtigung der Ultraschallvokalisation oder im Radial-Maze-Test	Alleva et al. 1998
<b>Maus</b> , CBA, je 8–10 Muttertiere	<b>GD 10–17</b> ; 0, 750 mg <b>Al-Sulfat/l</b> Trinkwasser, entspr. 11 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung PND 15–308	<b>11 mg Al/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : k. A.; <u>Nachkommen</u> : kein Effekt auf KG, Cholinacetyl-Transferase-Aktiv. im Gehirn verändert (inkonsistent), keine Effekte auf Greifen, Radial-Maze-Test, Lernen/Erinnern	Clayton et al. 1992
<b>Ratte</b> , Sprague-Dawley, je 8–10 Muttertiere	<b>GD 14–PND 21</b> ; 0, 180, 360, 720 mg <b>Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> × 9 H<sub>2</sub>O/kg KG</b> und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 13, 26, 52 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nachkommen PND 1, 4, 21	<b>ab 13 mg Al/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : KG ↓ (PND 21), rel. Nieren- und Gehirngew. ↑; <b>ab 26 mg Al/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : rel. Herzgew. ↑ (PND 21); <b>52 mg Al/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : rel. Lungengew. ↑ (PND 21), tote Nachkommen/Wurf ↑ (PND 4)	Domingo et al. 1987 b
<b>Ratte</b> , Sprague-Dawley, je 7–10 Muttertiere	<b>Ein-Generationen-Studie: 60 d vor der Paarung (♂) bzw. 14 d vor der Paarung bis PND 21 (♀)</b> ; 0, 180, 360, 720 mg <b>Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> × 9 H<sub>2</sub>O/kg KG</b> und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 13, 26, 52 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Muttertiere GD 13 oder PND 21; Nachkommen PND 1, 4, 21	<b>13 mg Al/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : KG ↓ (PND 1); <b>26 mg Al/kg KG</b> : <u>Nachkommen</u> : KG ↓, lebende Nachkommen/Wurf ↓, tote Nachkommen/Wurf ↑ (PND 21) <b>52 mg Al/kg KG</b> : <u>Muttertiere</u> : Corpora lutea ↓; <u>Nachkommen</u> : keine Effekte auf Resorptionen, lebende oder tote Feten	Domingo et al. 1987 a

## 52 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Tab. 10. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Sprague- Dawley, je 9–15 Muttertiere	<b>15 d vor der Paarung bis PND 21 (♀); Nachkommen bis zu 2 Jahre;</b> 0, 50, 100 mg Al/kg KG und Tag, Schlundsonde, als $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \times 9 \text{H}_2\text{O}$ ; Untersuchung der Muttertiere PND 21; Nachkommen PND 12–60, 1 Jahr (adult), 2 Jahre (alt)	<b>ab 50 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG ↓ (GD 21); <u>Nachkommen:</u> KG-Zunahme ↓ (PND 21, 2 Jahre); <b>100 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> Al-Konz. im Gehirn postnatal nicht erhöhet, im Alter von 2 Jahren sign. ↑, Greifstärke der Vordergliedmaen ↓ (PND 11, 13), Alter bei Hodenabstieg ↑, Alter bei Vaginaloffnung ↑, keine Veränderung der motorischen Aktivität (1 oder 2 Jahre), Lernen im Water-Maze-Test ↓ (1 und 2 Jahre)	Colomina et al. 2005; Roig et al. 2006
<b>Ratte</b> , THA, je 10–20 Nachkommen	<b>GD 1–21;</b> 0, 90, 180, 360 mg $\text{AlCl}_3/\text{kg KG}$ und Tag, Schlundsonde, entspr. 18, 36, 72 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nachkommen PND 28	<b>36 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> keine Effekte; <b>72 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> KG-Zunahme nicht verändert, von 15 Tests nur Veränderungen im Open-Field	Misawa und Shigeta 1992
<b>Ratte</b> , THA, je 2–18 Nachkommen	<b>GD 15;</b> 0, 900, 1800 mg $\text{AlCl}_3/\text{kg KG}$ und Tag, Schlundsonde, entspr. 180, 360 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nachkommen PND 28	<b>ab 180 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> Geburtsgew. ↓, KG-Zunahme ↓, Entfaltung der Ohrmuschel ↓, Schreckreaktion ↓ (♂); <b>360 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> Augenöffnung verzögert, Open-Field ↓	Misawa und Shigeta 1993
<b>Ratte</b> , Wistar, je 5–6 ♀	<b>GD 0–PND 16;</b> 0, 345 mg $\text{AlCl}_3/\text{kg KG}$ und Tag, Schlundsonde, entspr. 0, 70 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nachkommen PND 17	<b>70 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> GD 17: Al-Konz. in Blut, Gehirn, Plazenta ↑, KG-Zunahme ↓, Resorptionen ↑, Glutathion, Glutathion-Reduktase, Glutathion-S-Transferase, Glutathion-Peroxidase, Superoxiddismutase und AChE im Gehirn ↓, Katalase, Lipidperoxidation ↑; <u>Nachkommen:</u> PND 17: Al-Konz. ↑, Glutathion, Glutathion-Reduktase und AChE im Gehirn ↓, Glutathion-S-Transferase und Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen ↑	Sharma und Mishra 2006
<b>Ratte</b> , Wistar, je 10–12 Nachkommen	<b>GD 1–21;</b> 0, 160, 200 mg Al/kg KG und Tag, mit dem Futter, als $\text{AlCl}_3$ ; Untersuchung der Nachkommen PND 20	<b>ab 160 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> KG-Zunahme ↓, Aufrichtreflex ↓; <b>200 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> Geotaxis ↓	Bernuzzi et al. 1986

Tab. 10. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte</b> , Wistar, je 12 Nachkommen/Wurf	<b>GD 1–21;</b> 0, 100, 300, 400 mg Al/kg KG und Tag, mit dem Futter, als <b>AlCl<sub>3</sub></b> ; Untersuchung der Nachkommen PND 20	<b>100 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> , <u>Nachkommen</u> : keine Effekte; <b>ab 300 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ (nur GD 18); <u>Nachkommen</u> : postnatale Mortalität ↑, Aufrichtreflex ↓, motorische Koordination ↓, Greifen ↓; <b>400 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : Geotaxis ↓	Bernuzzi et al. 1989
<b>Ratte</b> , Wistar, je 10 Nachkommen/Wurf	<b>GD 1–21;</b> 0, 100, 300, 400 mg Al/kg KG und Tag, mit dem Futter, als <b>Al-Laktat</b> ; Untersuchung der Nachkommen PND 20	<b>ab 100 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : Greifen ↓; <b>ab 300 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : Aufrichtreflex ↓; <b>400 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ (nur GD 18); <u>Nachkommen</u> : postnatale Mortalität ↑, KG-Zunahme ↓, motorische Aktivität ↓	Bernuzzi et al. 1989
<b>Ratte</b> , Wistar, je 6–9 Muttertiere	<b>GD 1–7; 1–14; 1–20;</b> 0, 400 mg Al/kg KG und Tag, Schlundsonde, als <b>Al-Laktat</b> ; Untersuchung der Nachkommen bis PND 65	<b>400 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : Al-Konz. im Plasma ↑ (GD 1–20), KG-Zunahme ↓; <u>Nachkommen</u> : negative Geotaxis ↓, motorische Koordination ↓, operante Konditionierung ↓	Muller et al. 1990
<b>Ratte</b> , Charles River CD, je 3 Muttertiere	<b>GD 5–15;</b> 0, 5, 25, 50, 250, 500, 1000 mg Al/kg KG und Tag, Schlundsonde, als <b>Al-Laktat</b> ; Untersuchung der Nachkommen (k. w. A.)	<b>250 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen</u> : Länge des Östruszyklus ↑ (nur bei dieser Dosis); <b>bis 1000 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : k. A.; <u>Nachkommen</u> : keine einheitlichen entwicklungstoxischen Effekte (z. B.: Geburtsgew., anogenitaler Abstand, Gonadengew., Pubertätsalter von ♀)	Agarwal 1996
<b>Intraperitoneale oder subkutane Verabreichung</b>			
<b>Maus</b> , CBA, je 9–10 Muttertiere	<b>GD 10–13;</b> 0, 200 mg <b>Al-Sulfat</b> /kg KG, i.p., entspr. 16 mg Al/kg KG und Tag; Fostering-Studie <sup>1)</sup> ; Untersuchung der Nachkommen bis PND 21	<b>ab 16 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere</u> : KG-Zunahme ↓ (Gestation); <u>Nachkommen</u> : Geburtsgew. ↓, KG-Zunahme ↓, Greifstärke der Vordergliedmaßen ↓, Kletterverhalten ↓, Ultraschallvokalisation ↓	Rankin und Manning 1993

## 54 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Tab. 10. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> CBA/T6, C57BL/6J, je 12 Nachkommen	<b>GD 10–13;</b> 0, 200 mg <b>Al-Sulfat</b> /kg KG, i.p., entspr. 0, 16 mg Al/kg KG und Tag; Fostering-Studie <sup>1</sup> ; Untersuchung der Nach- kommen bis ins adulte Stadium	<b>16 mg Al/kg KG: Muttertiere:</b> KG-Zunahme ↓ (nur CBA); <b>Nachkommen:</b> Geburtsgew. ↓, KG-Zunahme ↓, Ultraschallvokalisa- tion ↓ (CBA, C57 kaum), Radial- Maze-Test ↓	Alleva et al. 1998
<b>Maus,</b> CBA, je 11–14 Muttertiere	<b>GD 10–13;</b> 0, 200 mg <b>Al-Sulfat</b> /kg KG, i.p., entspr. 16 mg Al/kg KG und Tag; Fostering-Studie <sup>1</sup> ; Untersuchung der Nach- kommen PND 15–308	<b>16 mg Al/kg KG: Muttertiere:</b> k. A.; <b>Nachkommen:</b> Geburtsgew. ↓, KG-Zunahme ↓, Cholinacetyl-Trans- ferase-Aktiv. im Gehirn (Hippo- kampus, Cortex) verändert, Reflex- reife (Greifen u.a.) ↓	Clayton et al. 1992
<b>Maus,</b> C57Bl/6J, je 14 Muttertiere	<b>GD 10–13;</b> 0, 200 mg <b>Al-Sulfat</b> /kg KG, i.p., entspr. 16 mg Al/kg KG und Tag; Fostering-Studie <sup>1</sup> ; Untersuchung der Nach- kommen PND 70	<b>16 mg Al/kg KG: Muttertiere:</b> k. A.; <b>Nachkommen (♂):</b> Radial-Maze-Test ↓, Nervenwachstumsfaktor (NGF) im Gehirn ↑	Santucci et al. 1994
<b>Ratte,</b> SD, je 7–10 Muttertiere	<b>GD 7–15;</b> 0; 2,45; 4,9; 9,8 mg <b>Al-Laktat</b> /kg KG, s.c., entspr. 0; 0,22; 0,44; 0,89 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nach- kommen bis PND 93	<b>ab 0,22 mg Al/kg KG: Nachkommen:</b> keine Effekte auf Geburtsgew., KG- Zunahme ↓ (PND 21); <b>ab 0,44 mg Al/kg KG: Nachkommen:</b> Vermeidungsaufgabe, Akquisition und Extinktion ↓; <b>bis 0,89 mg Al/kg KG: Muttertiere:</b> keine Mortalität oder Symptome; <b>Nachkommen:</b> explorative Aktivität ↓ (Open-Field, PND 36, 93), passive und konditionierte Vermeidungsauf- gaben ↓, keine Effekte auf motorische Koordination (Rotarod), Schreckreak- tion oder Geschmacksaversionslernen	Gonda und Lehotzky 1996; Gonda et al. 1996, 1997
<b>Ratte,</b> Wistar, je 3 Mutter- tiere	<b>PND 1–20;</b> 470 pg <sup>26</sup> Al + 0,009 mg <b>AlCl<sub>3</sub></b> /0,2 ml, s.c., entspr. 0; 0,75 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Mutter- tiere und Nachkommen bis PND 20	<b>0,75 mg Al/kg KG: Muttertiere:</b> Al-Konz. in der Muttermilch ↑; <b>Nachkommen:</b> Al-Konz. in Knochen, Leber, Nieren, Gehirn ↑ (ausschließlich Bestimmung der Aluminiumkonzentrationen in Muttertieren und Nachkommen)	Yumoto et al. 2001

Tab. 10. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Tierzahl	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Kaninchen</b> , Neuseeländer, je 6–23 Muttertiere	<b>GD 2–27 (20 Injektionen);</b> 0, 25, 100, 400 µmol <b>Al-Laktat/kg KG</b> ; s.c., entspr. 0; 0,7; 2,7; 11 mg Al/kg KG und Tag; Fostering-Studie <sup>1)</sup> ; Untersuchung der Nach- kommen PND 2 und im Alter von 13 Wochen; der Muttertiere bis 13 Wochen p.p.	<b>ab 0,7 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> NOAEL, Al-Konz. in Leber und Milz ↑; <u>Nachkommen:</u> Al-Konz. in Gehirn, Niere ↑ (PND 2); <b>ab 2,7 mg Al/kg KG:</b> <u>Muttertiere:</u> KG-Zunahme ↓, Al-Konz. in Knochen, Herz und Niere ↑; <u>Nach-</u> <u>kommen:</u> NOAEL, Al-Konz. in Knochen, Muskel ↑ (PND 2); <b>11 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> Milchaufnahme ↓, Mortalität ↑ (58 %), KG-Zunahme ↓, Al-Konz. in Herz, Leber, Lunge ↑ (PND 2), klassische Konditionierung ↓ (Akquisition, Retention)	Yokel 1985
<b>Kaninchen</b> , Neuseeländer, je 5–12 Muttertiere	<b>GD 2–PND 1 oder</b> <b>PND 1–30;</b> 0, 400 µmol <b>Al-Laktat/kg</b> <b>KG</b> ; s.c., entspr. 0, 11 mg Al/kg KG und Tag; Untersuchung der Nach- kommen im Alter von 7 und 11 Wochen	<b>11 mg Al/kg KG:</b> <u>Nachkommen:</u> keine Veränderungen bei konditionier- tem Lidschlussreflex (Akquisition, Retention, Extinktion)	Yokel et al. 1994

AChE: Acetylcholinesterase; GD: Gestationstag; PND: postnataler Tag

<sup>1)</sup> Fostering-Studie: Exposition der Nachkommen einer Dosisgruppe nur während der Gestation oder Laktation oder während Gestation und Laktation

Bei Nachkommen von CBA- oder C57BL-Mäusen, denen an den Gestationstagen 10 bis 17 mit dem Trinkwasser Aluminiumsulfat verabreicht worden war, waren bei Konzentrationen von 750 bzw. bis zu 1250 mg/l Trinkwasser (entsprechend 11 bis 18 mg Aluminium/kg KG und Tag) keine einheitlichen Veränderungen in Verhaltenstests (Greifen, Lernen, Erinnern, Ultraschallvokalisation, Radial-Maze-Test) zu erkennen. Die Verringerung der Geburtsgewichte bei einzelnen Dosierungen war widersprüchlich und nicht dosisabhängig. Maternale Effekte zeigten sich nicht (Alleva et al. 1998; Clayton et al. 1992). Der NOAEL aus diesen Studien für peri- oder postnatale entwicklungstoxische Effekte von Aluminiumsulfat lag bei 15 bis 18 mg Aluminium/kg KG und Tag.

Sprague-Dawley-Ratten, die vom 14. Gestationstag bis zum 21. Lebenstag der Nachkommen (Domingo et al. 1987 b) bzw. über eine Generation (Domingo et al. 1987 a) exponiert wurden, zeigten ab 180 mg Aluminiumnitrat/kg KG und Tag (das entspricht 13 mg Aluminium/kg KG und Tag) bei den Nachkommen verringerte Körpergewichte am ersten Lebenstag (Domingo et al. 1987 a) bzw. verringerte Körpergewichtszunahmen bis zum 21. Lebenstag und ein erhöhtes relatives Nieren- und Gehirngewicht

## 56 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

(Domingo et al. 1987 b). In der Ein-Generationen-Studie (Domingo et al. 1987 a) war bei den Muttertieren der höchsten Dosisgruppe (52 mg Aluminium/kg KG und Tag) zwar eine verminderte Anzahl der Corpora lutea festzustellen, da sich jedoch keine Veränderungen bezüglich der Implantationen, früher oder später Resorptionen oder lebender oder toter Feten zeigten, wurde dieser Befund als nicht relevant angesehen. In einer weiteren Studie, bei der die Muttertiere 15 Tage lang vor der Verpaarung und die Nachkommen bis zu 2 Jahre lang exponiert wurden, waren die verabreichten Dosierungen von 50 und 100 mg Aluminium/kg KG und Tag toxisch für die Muttertiere und auch für die adulten Nachkommen, bei denen sich verringerte Körpergewichtszunahmen, verzögerte Reifung und ein verschlechtertes Lernverhalten im Water-Maze-Test zeigten (Colomina et al. 2005; Roig et al. 2006). Der LOAEL für Entwicklungstoxizität wurde mit 180 mg Aluminiumnitrat/kg KG und Tag, entsprechend 13 mg Aluminium/kg KG und Tag, erhalten. Ein NOAEL konnte nicht abgeleitet werden.

Bei THA-Ratten führte die Verabreichung von bis zu 360 mg Aluminiumchlorid/kg KG und Tag (entsprechend 72 mg Aluminium/kg KG und Tag) mit der Schlundsonde vom ersten bis zum 21. Trächtigkeitstag bei den Nachkommen zu keinen Veränderungen der Körpergewichtszunahmen und zu keinen Effekten im Vermeidungstest. Von den Untersuchungen zur Reifung waren bei dieser Dosierung 2 von 15 Tests signifikant verändert. Der NOAEL aus dieser Studie wurde mit 36 mg Aluminium/kg KG und Tag erhalten (Misawa und Shigeta 1992). Effekte auf Geburtsgewichte, Körpergewichtszunahmen und auffällige Ergebnisse in Verhaltenstests waren nach einmaliger Verabreichung am 15. Gestationstag ab 180 mg Aluminium/kg KG und Tag zu verzeichnen (Misawa und Shigeta 1993). Die prä- und postnatale Exposition ließ bei den Jungtieren bis zum Laktationstag 17 erhöhte Aluminiumkonzentrationen und Lipidperoxidationen im Gehirn erkennen (Sharma und Mishra 2006). Auch in Untersuchungen einer anderen Arbeitsgruppe waren bei Wistar-Ratten nach Gabe von Aluminiumchlorid mit dem Futter vom ersten bis zum 21. Trächtigkeitstag bei Dosierungen ab 160 mg Aluminium/kg KG und Tag zum Teil erhöhte Mortalitätsraten der Nachkommen, verringerte Körpergewichtszunahmen und neuromotorische Leistungsbeeinträchtigungen zu beobachten (Bernuzzi et al. 1986, 1989). Aus der Studie von Bernuzzi et al. (1989) kann ein NOAEL von 100 mg Aluminium/kg KG und Tag abgeleitet werden.

Nach Gabe von Aluminiumlaktat mit dem Futter vom ersten bis zum 21. Trächtigkeitstag zeigten sich bei Ratten ab 100 mg Aluminium/kg KG und Tag Beeinträchtigungen beim Greifen, ab 300 mg Aluminium/kg KG und Tag beim Aufrichtreflex und bei 400 mg Aluminium/kg KG und Tag, bei erhöhter postnataler Mortalität und verringerter Körpergewichtszunahme, eine verringerte motorische Aktivität (Bernuzzi et al. 1989). In dieser Studie sind 100 mg Aluminium/kg KG und Tag als LOAEL anzusehen. Bei Ratten, denen an den Gestationstagen 1 bis 7 bzw. 1 bis 14 oder 1 bis 20 mit der Schlundsonde Aluminiumlaktat (entsprechend 400 mg Aluminium/kg KG und Tag) verabreicht wurde, war die Aluminiumkonzentration im Plasma erhöht, und die Körpergewichtszunahmen waren verringert. Bei den Nachkommen zeigten sich verminderte Leistungen bei negativer Geotaxis, motorischer Koordination und operanter Konditionierung (Muller et al. 1990). In einer Untersuchung wurden Charles-River-Ratten an den Gestationstagen 5 bis 15 mit der Schlundsonde 5 bis 1000 mg Aluminium/kg KG und Tag in Form von Aluminiumlaktat verabreicht. Bis zur höchsten Dosis von 1000 mg Aluminium/kg KG und Tag zeigten sich zwar vereinzelte signifikante Abweichungen bei Geburtsgewicht, Hodengewicht, Anogenitalabstand, Alter bei der Puber-

tät und Länge des Östruszyklus, diese waren jedoch nicht dosisabhängig bzw. nicht einheitlich ausgeprägt (Agarwal et al. 1996). Diese Studie lässt somit bis zu hohen Dosierungen keine Veränderungen in der Entwicklung und Reifung der Nachkommen erkennen. Untersuchungen auf Verhaltensänderungen wurden nicht durchgeführt.

Im Gegensatz zu den pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien, bei denen intraperitoneale Verabreichungen zu einer direkten Schädigung der Geschlechtsorgane führen können, sind Studien mit Injektion von Aluminiumsalzen zur Erfassung entwicklungsneurotoxischer Effekte eher geeignet. Insbesondere Studien mit subkutaner Applikation können zur Bewertung herangezogen werden. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass bei diesen Studien das gesamte injizierte Aluminiumsalz bioverfügbar ist, während nach oraler Gabe und inhalativer Exposition nur ein gewisser Anteil resorbiert wird.

In mehreren Studien wurden Mäusen verschiedener Stämme während der Gestationsstage 10 bis 13 intraperitoneal 200 mg Aluminiumsulfat/kg KG und Tag (ca. 16 mg Aluminium/kg KG und Tag) verabreicht. Bei den Muttertieren führte dies zu verringerten Körpergewichtszunahmen (Alleva et al. 1998; Rankin und Manning 1993) und bei den Nachkommen zu verringerten Geburtsgewichten und verzögerten Körpergewichtszunahmen (Alleva et al. 1998; Clayton et al. 1992; Rankin und Manning 1993). Darüber hinaus wurden verzögerte Ultraschallvokalisationen und verminderte Greifleistungen der vorderen Extremitäten am 21. Lebenstag (Rankin und Manning 1993), verminderte Leistung im Radial-Maze-Test (Alleva et al. 1998; Santucci et al. 1994), geringere Reflexreife und verminderte motorische Aktivität (Clayton et al. 1992) beobachtet. Übereinstimmend weisen diese Studien an Mäusen mit intraperitonealer Aluminiumsulfatgabe auf eine Beeinflussung der Reflexe, der neuromotorischen Aktivität und des Verhaltens bei gleichzeitiger Beeinflussung des Körpergewichtes in einem Bereich von ca. 16 mg Aluminium/kg KG und Tag hin.

Die subkutane Injektion von Aluminiumlaktat während der Gestationstage 7 bis 15 ließ bei Ratten ab der niedrigsten Dosierung von ca. 0,22 mg Aluminium/kg KG und Tag keine Effekte auf das Geburtsgewicht, jedoch signifikant verzögerte Körpergewichtszunahmen, gemessen am 21. Lebenstag, erkennen. Die weitere Körpergewichtsentwicklung wurde nicht erfasst. Ab 0,44 mg Aluminium/kg KG und Tag wurden negative Effekte auf das Vermeidungslernen (Akquisition, Extinktion) und bei 0,89 mg Aluminium/kg KG und Tag auf die Reaktionsfähigkeit und Aktivität beobachtet. Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede im Geschmacksaversionslernen (Gonda und Lehotzky 1996; Gonda et al. 1996) und keine Effekte auf das soziale Lernverhalten hinsichtlich der konditionierten Vermeidungsreaktionen (Gonda et al. 1997). In diesen Studien lag der LOAEL für postnatale Toxizität bei Ratten nach subkutaner Injektion von Aluminiumlaktat während der Trächtigkeit bei ca. 0,22 mg Aluminium/kg KG und Tag.

Die subkutane Injektion von Aluminiumlaktat, entsprechend 0; 0,7; 2,7 oder 11 mg Aluminium/kg KG und Tag, an den Gestationstagen 2 bis 27 führte bei den Neuseeländer-Kaninchen ab 2,7 mg Aluminium/kg KG zu einer verminderten Körpergewichtszunahme und bei 11 mg Aluminium/kg KG und Tag bei den Nachkommen zu erhöhter Mortalität (58%), zu verringerter Körpergewichtszunahme sowie zu Beeinträchtigungen im Konditionierungstest (Yokel 1985). Bezüglich der Beeinträchtigung der Konditionierung bei erhöhter Mortalität nach subkutaner Injektion von Aluminiumlaktat lag der NOAEL beim Kaninchen bei 2,7 mg Aluminium/kg KG und Tag und der NOAEL für maternale Toxizität bei 0,7 mg Aluminium/kg KG und Tag.

### Zusammenfassung

Studien zur Entwicklungstoxizität nach inhalativer Exposition gegen Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube liegen nicht vor. Der NOAEL für pränatale entwicklungstoxische Effekte von Aluminiumhydroxid nach oraler Verabreichung lag bei Mäusen bei 100 mg Aluminium/kg KG und Tag und bei Ratten bei 266 mg Aluminium/kg KG und Tag, den höchsten eingesetzten Dosierungen. Die Bioverfügbarkeit dieser schwerlöslichen Aluminiumverbindung scheint daher gering zu sein.

Demgegenüber zeigen lösliche Aluminiumsalze eine deutlich bessere Bioverfügbarkeit. Bei Mäusen (Albina et al. 2000; Colomina et al. 1992) und Ratten (Paternain et al. 1988) führte die orale Verabreichung löslicher Aluminiumsalze bei maternaltoxischen Dosierungen (Maus: 57 bis 95 mg Aluminium/kg KG und Tag; Ratte: 13 bis 52 mg Aluminium/kg KG und Tag) zu entwicklungstoxischen Effekten, wie verringerten Fetengewichten und verzögerten Ossifikationen, bei Mäusen auch zu erhöhten Inzidenzen der Gaumenspalten und dorsalen Hyperkyphosen. Gaumenspalten werden bei der Maus ebenso wie andere Missbildungen auch bei den Nachkommen von unter Stress stehenden Muttertieren ohne Substanzgabe gehäuft beobachtet (Barlow et al. 1975). Die bei den Feten aufgetretenen Ossifikationsstörungen und Variationen könnten somit Sekundäreffekte maternaler Toxizität sein. Auch bei 7 mg Aluminium/kg KG und Tag waren die Fetengewichte noch erniedrigt (Colomina et al. 1998). Verringerte fetale Körpergewichte können daher als sensitivster Endpunkt der pränatalen Entwicklungstoxizität angesehen werden. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie mit postnataler Untersuchung der Nachkommen (Domingo et al. 1987 b) und in einer Ein-Generationen-Studie (Domingo et al. 1987 a) waren bei Dosierungen von 13 mg Aluminium/kg KG und Tag die Geburtsgewichte der Nachkommen erniedrigt.

In prä- und postnatalen Entwicklungstoxizitätsstudien werden mit löslichen Aluminiumsalzen Effekte auf das Verhalten beobachtet, meist bei gleichzeitig verringerter Körpergewichtszunahme der Nachkommen. Der NOAEL für peri- oder postnatale entwicklungstoxische Effekte von Aluminiumlaktat nach oraler Applikation bei Mäusen lag bei 10 mg Aluminium/kg KG und Tag (Golub und Germann 2001). In Studien an Mäusen mit intraperitonealer Gabe von Aluminiumsulfat wurden entwicklungsneurotoxische bzw. systemische Effekte bei ca. 16 mg Aluminium/kg KG und Tag beobachtet. Beim Kaninchen wurde nach subkutaner Injektion von Aluminiumlaktat der NOAEL für entwicklungstoxische bzw. entwicklungsneurotoxische Wirkungen mit 2,7 mg Aluminium/kg KG und Tag erhalten, wobei der NOAEL für maternale Toxizität bei 0,7 mg Aluminium/kg KG und Tag lag.

Die tierexperimentellen Studien zur Neurotoxizität weisen jedoch methodische Schwächen auf, die sich auf die mangelnde Korrektur multipler Testungen und die unzureichende experimentelle oder statistische Kontrolle potentieller Konfounder beziehen. Eine unkritische Betrachtung der Anzahl berichteter signifikanter Teil-Testergebnisse führte somit zwangsläufig zu einer Überschätzung oder Fehleinschätzung der Neurotoxizität von Aluminium. Die Gefahr der Fehleinschätzung ergab sich zudem aus der ungenügenden Kenntnis über den Zusammenhang einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung und neurotoxikologisch relevanter Verhaltensparameter. Jedoch weisen mechanistische Studien auf Aluminium-bedingte Veränderungen im Hippokampus hin (Clayton et al. 1992), die Ursache der Verhaltensänderungen sein könnten. Auch feh-

len Studien, die Aluminium-bedingte Geschmacksaversion und die verzögerte Korperegewichtsentwicklung experimentell kontrollieren oder den Faktor Gewichtsentwicklung in multivariaten Kovarianzanalysen statistisch berücksichtigen. Zu beachten ist auch, dass die Studien zum Teil mit geringer Wurfzahl (7 bis 10) durchgeführt wurden. Ein wesentlicher theoretischer Mangel aller neurotoxikologischen Studien ist, dass Dosis, Dauer und Phase der Exposition kaum systematisch variiert wurden. Es fehlen Studien mit niedrigeren Expositionsbereichen, die für Arbeitsplatz- und Umweltexpositionen des Menschen Relevanz besitzen. Auch fehlen Studien, die eine Exposition über eine längere Lebenszeitspanne und die Möglichkeiten der Depotbildungen simulieren. Insbesondere liegen keine Modellierungen längerfristiger inhalativer Expositionen bei adulten Tieren vor, die der Bestimmung von arbeitsplatzrelevanten Grenzwerten dienen könnten. Die Frage, ob es sich bei den tierexperimentellen Studien mit verhaltenstoxikologischen Endpunkten letztendlich um neurotoxische Wirkungen des Aluminiums handelt oder um sekundäre Effekte, bedingt durch andere toxische Auswirkungen wie verringerte Korperegewichtszunahmen, kann derzeit nicht beantwortet werden.

Auch die Dosisangaben in den tierexperimentellen Studien sind ungenau, schwer vergleichbar und oft widersprüchlich. So kann die Verabreichung von Aluminiumsalzen im Futter die tatsächliche Aluminiumaufnahme mit der Nahrung nicht widerspiegeln, wenn nicht angegeben wird, wie die Futteraufnahme in Gestationsphase, Laktationsphase, Reifungsphase oder in Zusammenhang mit Futteraversion oder Gewichtsentwicklung variiert und wie sich die Futteraufnahmen von exponierten und Kontrolltieren unterscheiden. Die hier zum Studienvergleich errechneten Schätzungen der Aluminiumaufnahme beruhen auf einer Interpretation der Literaturangabe und spiegeln die tatsächliche Aufnahme nur grob wider.

Die Relevanz der pranataltoxischen und potentiell neurotoxischen Effekte für die Bewertung Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltiger Stäube nach inhalativer Exposition ist somit nicht klar. Die beste Abschätzung lassen Studien mit subkutaner Injektion zu, da hierbei eine bekannte Aluminiummenge bioverfügbar ist, gleichzeitig jedoch nicht, wie bei der intraperitonealen Gabe, direkte toxische Effekte auf die Geschlechtsorgane erzeugt werden. So führten subkutane Injektionen von 2,7 mg Aluminium/kg KG und Tag bei Kaninchen (Yokel 1985) nicht zu verringerten Geburtsgewichten der Nachkommen und 0,2 mg Aluminium/kg KG und Tag bei Ratten nicht zu veränderten Geburtsgewichten, jedoch zu verzögerten Korperegewichtszunahmen während der Laktation (Gonda und Lehotzky 1996; Gonda et al. 1996, 1997).

## **5.6 Genotoxizität**

### **5.6.1 In vitro**

Nach Inkubation von Novikoff-Aszites-Hepatoma-Zellen mit 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1 oder 5 mM Aluminiumchlorid wurden maximale DNA-Protein-Cross-Links (Matrix-, Chromatin-, Lamin- und Zytokeratin-Fraktion) bei 0,5 mM gefunden (Wedrychowski et al. 1986).

Es wurde gezeigt, dass 0,050 bis 0,100 mM Aluminiumchlorid zur Präzipitation von isoliertem Chromatin aus Leber- und Gehirnzellen führte, wobei das Chromatin aus

## 60 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Zellen der kortikalen Gehirnregionen am leichtesten reagierte. Der verringerte Abbau des Chromatins durch Nukleasen infolge 0,100 mM Aluminiumchlorid wurde auf eine Chromatin-Konformationsänderung zurückgeführt (Walker et al. 1989).

In einer Untersuchung zur nicht-enzymatischen Glykosylierung des isolierten Histons H1 aus Rattenleber, einem Repressor, kam es bei Zugabe von 0,010 mM Aluminiumfluorid in Anwesenheit von 20 mM Glukose und in Abwesenheit von Nukleotiden zur selektiven Glykosylierung von Lysin-Resten in der Umgebung der Nukleotid-Bindungsstelle. Diese Adduktbildung scheint mit der Nukleosidtriphosphat-Hydrolyse von H1 sowie mit der durch Nukleotide gesteuerten Modulation der H1-DNA-Bindung und dadurch mit der Repressorfunktion des H1 zu interferieren (Tarkka et al. 1993).

Die Zugabe von Aluminiumchlorid zu einer Kalbsthymus-DNA-Lösung führte zur Bildung von DNA-Komplexen. Bei einem Aluminium-DNA-Verhältnis von 0,5 und einem pH von 5 zeigten sich bei 260 nm Absorptionswerte (k. w. a.) ähnlich denen von Einzelstrang-DNA sowie gravierende ultrastrukturelle Veränderungen. Letztere manifestierten sich in makromolekularen Aggregaten, bestehend aus linearen, filamentösen und toroidalen Strukturen. Dieser Prozess war bei Zugabe von EDTA, Natriumhydroxid oder Desferroxaminmesylat teilweise reversibel. Einige dickere filamentöse Strukturen blieben jedoch bestehen (Karlik et al. 1989).

In einer Untersuchung wurde mittels Kernresonanz (NMR)-, Circular dichroismus (CD)- sowie Ultraviolett (UV)-Spektroskopie eine reversible Veränderung der DNA-Struktur durch Bindung von Aluminiumionen aus zugegebenem Aluminiumnitrat bzw. -acetat gefunden. Die nach Zugabe von Aluminiumionen zu Kalbsthymus-DNA-Fragmenten veränderten NMR-Spektren sowie die veränderten  $^{31}\text{P}$ - und  $^{27}\text{Al}$ -NMR-Signale lassen nach Meinung der Autoren auf eine spezifische Bindung von Aluminiumionen an den Sauerstoff der Phosphatgruppe der DNA sowie bei den hydroxylierten Aluminiumverbindungen auf eine Bindung in anderen DNA-Regionen, beispielsweise an die Basen, schließen. Die Veränderungen der CD-Spektren waren nach Zugabe von EDTA reversibel, was auf die Komplexbildung des Aluminiums durch EDTA zurückzuführen ist (Rao und Divakar 1993).

Relaxierte Aluminiumionen im physiologisch relevanten Konzentrationsbereich von  $33 \times 10^{-6}$  bis  $333 \times 10^{-6}$  mM bei pH 7,4 induzierten irreversibel superhelikale DNA, wobei der Anteil relaxierter DNA mit höheren Aluminiumionen-Konzentrationen zunahm. Bei gleichzeitiger Inkubation von EDTA und Aluminiumionen war keine Entwindung von superhelikaler DNA zu beobachten (Rao und Divakar 1993).

In einer neueren Studie wurde der Einfluss von Aluminium auf (CCG)<sub>12</sub>-Repeats (synthetisierte Oligonukleotide) mit Hilfe von Circular dichroismus-Spektroskopie und Z-DNA-spezifischen Antikörpern untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass 0,010 mM Aluminium einen Übergang von der vorliegenden B-Konformation in die Z-DNA-Form bewirkte. Hier war der pH-Wert 7,4. Jedoch wurde ein hochloslicher und pH-stabiler Aluminiummaltolat-Komplex eingesetzt, der ca. 100fach löslicher ist als jeder andere anorganische Aluminiumkomplex. Die wirksame Dosis lag hier bei  $0,5 \times 10^{-3}$  mM. Der Konformationswechsel war auch nach Gabe des Chelators Desferoximin irreversibel (Latha et al. 2002).

Zwischen 0; 0,020 und 150 mM Aluminiumsulfat war die Kopiergenauigkeit der DNA-Synthese nicht verändert (Léonard und Gerber 1988).

Bei einem pH von 4,5 bis 5,5 wurde der Nachweis der Bindung von Aluminiumionen an Kalbsthymus-DNA durch potentiometrische Titration und Atomabsorptionsspektroskopie geführt (Dyrssen et al. 1987).

Bei Erhitzung von Kalbsthymus-DNA fand sich im getesteten Konzentrationsbereich von 0,01 bis 0,1 mM Aluminiumchlorid keine Depurinierung der DNA (Léonard und Gerber 1988).

Aluminiumsulfat, Aluminiumchlorid, Aluminiumoxid sowie Aluminiumphosphat waren im Konzentrationsbereich zwischen 0,005 und 500 mM im Test auf differentielle Abtötung DNA-reparaturprofizienter und -defizienter *Bacillus-subtilis*-Stämme H17 (Rec<sup>+</sup>, arg<sup>-</sup>try<sup>-</sup>) und M45 (Rec<sup>-</sup>, arg<sup>-</sup>try<sup>-</sup>) negativ (Kada et al. 1980; Kanematsu et al. 1980; Nishioka 1975).

Konzentrationen von 1 bis 5000 µg Aluminiumfluorid/Platte in Wasser wirkten in den *Salmonella-typhimurium*-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 und dem *E.-coli*-Stamm WP2uvrA in An- und Abwesenheit von S9-Mix aus der Leber männlicher mit polychlorierten Biphenylen vorbehandelter Sprague-Dawley-Ratten nicht mutagen (Shimizu et al. 1985). Auch bei *Salmonella typhimurium* TA102 erwies sich Aluminiumchlorid (AlCl<sub>3</sub> × 6 H<sub>2</sub>O) bei nicht toxischen Konzentrationen von 10 bis 1000 nM in Wasser als nicht mutagen (Marzin und Phi 1985).

Untersuchungen mit dem *Salmonella-typhimurium*-Stamm TA98 waren mit Aluminiumionen-Konzentrationen im Bereich von 0,3 × 10<sup>-3</sup> und 3 × 10<sup>-3</sup> mM negativ (Ahn und Jeffery 1994).

Im SOS-Chromotest induzierten 0,001 bis 3000 nM Aluminiumchlorid und 1 bis 3000 nM Aluminiumsulfat [Al<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>] keine Expression des *sfiA*-Gens in *E. coli* PQ-37 (uvrB<sup>-</sup>), das nach DNA-Schädigung vermehrt exprimiert wird. Zyotoxizität trat bei beiden Salzen bei 3000 nM auf (Olivier und Marzin 1987).

Nach 18-stündiger Inkubation der *Rhizobium*-Stämme RDG-2002 oder NZP-2037 mit 50 µm Aluminiumkaliumsulfat ergaben sich keine toxischen Wirkungen. Für die Aluminium-behandelten RDG-2002-Bakterien wurde nach weiterer 3- bis 14-tägiger Aluminium-freier Inkubation eine erhöhte Resistenz gegen Rifampicin erhalten, was die Autoren einer möglichen mutagenen Wirkung von Aluminium zuschrieben (Octive et al. 1991).

Ein TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen erbrachte für Aluminiumchlorid ein negatives Ergebnis (Oberly und Piper 1980).

In einem weiteren TK<sup>+/-</sup>-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen zeigten 0,570 bis 0,625 mg Aluminiumchlorid/ml eine nicht-konzentrationsabhängige zweifache Erhöhung der Mutationshäufigkeit bei nicht-linearer Verminderung der Zahl der überlebenden Zellen. Im Wiederholungsversuch war Aluminiumchlorid nicht oder nur geringfügig mutagen bei nicht-linearer toxischer Wirkung (Oberly et al. 1982).

Humane Lymphozyten aus dem Blut von je fünf gesunden männlichen und weiblichen Spendern pro Altersgruppe (0 bis 10; 21 bis 30; 41 bis 50 Jahre) wurden mit 20 µg Aluminiumsulfat/ml Medium 72 Stunden lang inkubiert. Der Mitoseindex war nur bei den Lymphozyten männlicher Spender der Altersgruppe von 41 bis 50 Jahre im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erniedrigt. Die Häufigkeit von Mikrokernkern und Chromosomenaberrationen war bei den mit Aluminiumsulfat behandelten Lymphozyten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (Roy et al. 1990). In einer weiteren Untersuchung wurden Lymphozyten (Blut) und Fibroblasten (Hautbiopsien) von Patienten mit spontan auftretender (14) bzw. vererbter (8) Alzheimer-

## 62 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Erkrankung sowie von 17 Kontrollpersonen in An- und Abwesenheit von 1 mM Aluminiumsulfat  $[\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3]$  inkubiert und die Mikronukleushäufigkeit bestimmt. Letztere war in Lymphozyten und Fibroblasten von Patienten mit spontan sowie vererbt auftretender Alzheimer-Erkrankung signifikant erhöht. Jedoch erbrachte eine zusätzliche Aluminiumbehandlung der Zellen *in vitro* keine Steigerung der Mikronukleushäufigkeit. In Lymphozyten und Fibroblasten von Kontrollpersonen hingegen war eine Erhöhung der Mikronukleushäufigkeit nach Inkubation mit Aluminiumsulfat feststellbar (Trippi et al. 2001).

Von zwei jungen gesunden nicht rauchenden Spendern (A und B) wurden die Lymphozyten isoliert und 24 Stunden nach Phytohämoagglutinin-Stimulierung in Medium mit 0; 0,5; 1; 2 oder 4 mM Aluminiumsulfat behandelt. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet. Zusätzlich wurden mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)-Methode noch 50 Mikronukleus-enthaltende Lymphozyten nach Inkubation mit 0, 1 oder 2 mM Aluminiumsulfat von Spender B analysiert. Dabei wurden Fluorescein-5-Isothiocyanat (FITC)-markierte Mikronuklei als Zentromer-positive Mikronuklei und unmarkierte Mikronuklei als Zentromer-negative Mikronuklei gewertet. Als Positivkontrollen wurden für die klastogene Wirkung Mitomycin C und für die aneugene Wirkung Griseofulvin mitgeführt. In den Lymphozytenkulturen von Spender A zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Mikronukleushäufigkeit bei 1 und 2 mM. In den Kulturen mit Lymphozyten von Spender B war ab 0,5 mM die Mikronukleushäufigkeit dosisabhängig nicht signifikant erhöht. Die FISH-Analyse ergab eine Erhöhung der Zentromer-negativen und Zentromer-positiven Mikronuklei bei beiden Konzentrationen (1 und 2 mM), was darauf hindeutet, dass Aluminium klastogen und aneugen wirkt. Da die Anzahl Zentromer-positiver Mikronuklei mit 68,6% im Vergleich zu Zentromer-negativen Mikronuklei etwas höher ausfiel, wurde angenommen, dass Aluminium effektiv mit der Segregation der Chromosomen interferiert (Migliore et al. 1999). In einer Zusammenfassung wurde berichtet, dass bei der geringsten getesteten Aluminiumchloridkonzentration von  $0,1 \times 10^{-3}$  mM Einzelstrangbrüche induziert wurden, wobei Leukozyten in humanem Blut sensitiver als isolierte Lymphozyten reagierten (Valverde et al. 1996).

### 5.6.2 In vivo

Je fünf männliche Swiss-Mäuse erhielten einmalig intraperitoneal 0, 100, 200 oder 400 mg Aluminiumsulfat/kg KG in 0,9% Natriumchlorid oder als Positivkontrolle 2,5 mg Mitomycin C/kg KG sofort nach subkutaner Implantation von 50 mg Bromdesoxyuridin (Dhir et al. 1993). 22 Stunden später wurde den Tieren einmalig 4 mg Colchicin/kg KG verabreicht, und nach weiteren zwei Stunden erfolgten die Isolierung der Knochenmarkszellen, die Herstellung der Chromosomenpräparate und die Fluoreszenz-plus-Giemsa-Färbung. Die Knochenmarksmitosen (60 Metaphasezellen pro Tier) wiesen eine erhöhte Häufigkeit des Schwersterchromatidaustausches auf (Trend-Test  $p < 0,001$ ). Der Proliferationsindex war bei allen Aluminiumsulfatkonzentrationen unverändert. Durch siebentägige orale Gabe von 685 mg wasserlöslichen Fruchtextrakts aus *Phyllanthus emblica*/kg KG oder von 16,6 mg Ascorbinsäure/kg KG vor der intraperitonealen Verabreichung von Aluminiumsulfat erniedrigte sich die Häufigkeit des Schwersterchromatidaustausches, wobei sich die Applikation von Fruchtextrakt für die Absenkung als effektiver erwies.

In einem Mikronukleustest erhielten je sechs männliche und weibliche Swiss-Mäuse zwei Tage lang intraperitoneale Gaben von 0, 250 oder 500 mg Aluminiumsulfat/kg KG in 0,9%igem Natriumchlorid sowie als Positivkontrolle 1,5 mg Mitomycin C/kg KG (Roy et al. 1992). Je sechs Tiere wurden 24 und 48 Stunden nach der letzten Dosis getötet. Pro Tier wurde in 1000 polychromatischen Erythrozyten (PCE) die Mikronukleushufigkeit bestimmt und die normochromatischen Erythrozyten (NCE) gezählt (bis zu 1000 pro Tier). Die Mikronukleushufigkeit in polychromatischen Zellen der mit 500 mg Aluminiumsulfat/kg KG behandelten Tiere war im Vergleich zu denen der Kontrolltiere nach 24 und 48 Stunden signifikant erhöhet. Der Quotient NCE:PCE zeigte keine Abweichungen von der Kontrollgruppe. Durch vorherige siebentägige orale Verabreichung von 685 mg wasserlöslichen Fruchtextrakts aus *Phyllanthus emblica*/kg KG oder von 16,66 mg Ascorbinsäure/kg KG konnte die Mikronukleushufigkeit der Aluminiumsulfat-behandelten Tiere auf das Kontrollniveau reduziert werden.

Je 15 männliche Ratten (*Rattus norvegicus*) erhielten 21 Tage lang oral 0, 212, 265, 353, 530, 1060 oder 2120 mg Aluminiumsulfat/kg KG und Tag in destilliertem Wasser (0, 17, 22, 28, 43, 85 oder 172 mg Aluminium/kg KG und Tag) oder 0, 503 oder 764 mg Kalium-Aluminiumsulfat (Kaliumalaun)/kg KG und Tag (28 oder 43 mg Aluminium/kg KG und Tag). Eine Positivkontrolle wurde nicht mitgeführt. Der Mitoseindex in den Knochenmarkszellen des Femur war bei allen Aluminiumsulfatdosierungen und Applikationszeiten dosisabhängig erniedrigt (Cochran-Armitage Trend-Test  $p < 0,001$ ). Die Häufigkeit von Zellen mit Aberrationen, pulverisierten Zellen und polyploiden Zellen war nach 7, 14 und 21 Tagen dosisabhängig erhöhet (Cochran-Armitage Trend-Test  $p = 0,001$ ). Die Häufigkeit der DNA-Bruche pro Zelle war ebenfalls dosisabhängig erhöhet (Cochran-Armitage Trend-Test  $p = 0,001$ ). Die Häufigkeit von Translokationen war nach sieben und 14 Tagen nur bei den beiden höchsten Dosierungen, nach 21 Tagen auch bei 265 mg Aluminiumsulfat/kg KG signifikant erhöhet. Ein Vergleich der zytotoxischen und klastogenen Wirkung von Aluminiumsulfat (354 oder 530 mg/kg KG) und Kalium-Aluminiumsulfat (503 oder 764 mg/kg KG) bei gleichen Metallkonzentrationen zeigte keine wesentlichen Unterschiede, allerdings war der Mitoseindex nach der Kalium-Aluminiumsulfat-Behandlung sporadisch signifikant niedriger (Roy et al. 1991).

## **5.7 Kanzerogenität**

### **5.7.1 Kurzzeitversuche**

Aluminiumchlorid oder Aluminiumsulfat führten bei mit Adenoviren (SA7) behandelten embryonalen Zellen des Syrischen Hamsters zu keiner Erhöhung der Transformationshufigkeit (Casto et al. 1979).

In einem entsprechend den IARC-Prüfrichtlinien durchgeführten Transformationstest mit der Mausfibroblasten-Zelllinie C3H10 T1/2F war die Transformationshufigkeit bei 0, 1, 10, 100 oder 500 mg Aluminiumchlorid/ml nicht signifikant erhöhet. Als Positivkontrolle wurden 2,5  $\mu\text{g}$  3-Methylcholanthren/ml eingesetzt. Bei der Inkubation der Fibroblasten mit Aluminiumpartikeln ( $> 5 \mu\text{m}$ ), wie sie bei periprothetischem Gewebe verwendet werden, wurden keine Foci von Typ II oder Typ III festgestellt. Bei der höchsten Konzentration zeigte sich Zytotoxizität (Doran et al. 1998).

### 5.7.2 Langzeitversuche

Nach intratrachealer Instillation von 30 oder 60 mg ultrafeinem Aluminiumoxid und Aluminiumsilikaten wurden nach zwei Jahren bei Ratten makroskopisch Lungentumoren festgestellt (Pott und Roller 2005). Die Tumoren könnten sich aufgrund der hohen applizierten Dosis durch Partikel-Überladungseffekte gebildet haben (ILSI 2000)<sup>3</sup>.

Das kanzerogene Potential von Aluminium wurde in einer Langzeitstudie an B6C3F1-Mäusen untersucht. Gruppen von je 60 männlichen und weiblichen Tieren bekamen 0; 1; 2,5; 5 oder 10% (w/w) Kaliumalaun,  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2 \times 12 \text{H}_2\text{O}$  entspr. 0; 85; 212,5; 425 oder 850 mg Aluminium/kg KG und Tag, im Futter 20 Monate lang verabreicht. Die Überlebenshäufigkeit war bei den männlichen und weiblichen Kontrolltieren 73,3% bzw. 78,3% und bei den verschiedenen Dosisgruppen Kaliumalaun-behandelter männlicher Mäuse 86,7 bis 95% und bei den weiblichen Mäusen 86,7 bis 91,7%. Die Körpergewichtszunahme war im Vergleich zu den Kontrolltieren bei beiden Geschlechtern der 1- und 2,5%-Dosisgruppe leicht erhöht und bei der 10%-Dosisgruppe leicht erniedrigt, wobei letztere von den Autoren einer verminderten Palatabilität zugeschrieben wurde.

Statistisch signifikant erhöht waren im Vergleich zur Kontrollgruppe die absoluten Gewichte der Nieren und des Herzens in der 5%-Dosisgruppe, der Hypophyse der männlichen Tiere der 2,5%-Dosisgruppe sowie des Gehirns der weiblichen Mäuse der 1%-Dosisgruppe. Demgegenüber war bei beiden Geschlechtern das absolute Lebergewicht der 5- und 10%-Dosisgruppe sowie das Herz- und Gehirngewicht der 10%-Dosisgruppe sowie bei männlichen Mäusen das absolute Lungengewicht der 10%-Dosisgruppe und bei weiblichen Tieren das absolute Milzgewicht der 10%-Dosisgruppe statistisch signifikant erniedrigt. Hinsichtlich der relativen Organgewichtsveränderungen wurde folgendes festgestellt: eine signifikante Erhöhung des Nierengewichtes ab 5% bei den männlichen Mäusen und bei 10% bei den weiblichen Tieren, eine signifikante Erniedrigung des Lebergewichtes bei beiden Geschlechtern ab 5% und eine signifikante Erniedrigung des Milzgewichtes bei weiblichen Mäusen bei 10%.

Die Gesamtinzidenz tumortragender Tiere wurde mit 40,9; 54,5; 36,5; 42,9 oder 17,5% für männliche Mäuse sowie mit 29,8; 23,6; 17,3; 11,5 oder 13,5% (k.w. A.) für weibliche Mäuse für die 0-, 1-, 2,5-, 5- bzw. 10%-Dosisgruppe angegeben. Die Häufigkeiten an hepatozellulären Karzinomen betragen für die männlichen Tieren: 9/44 (Kontrolle) und 24/55; 15/52; 17/56 und 3/57 für die  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$ -Dosisgruppen. Der Unterschied in der Tumorzellhäufigkeit zwischen Kontrolle und niedrigster  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$ -Dosisgruppe ist zwar statistisch signifikant, er wird jedoch wegen der fehlenden Dosis-Wirkungsbeziehung nicht als bewertungsrelevant angesehen. Für männliche Tiere wurde zudem in der obersten Dosisgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erniedrigte Inzidenz der hepatozellulären Karzinome festgestellt. An nicht-neoplastischen Veränderungen wurde in Herzzellen der mit 2,5 und 5% behandelten männlichen Tiere signifikant verstärkt eosinophiles Zytoplasma beobachtet. Weitere neoplastische bzw. nicht-neoplastische Veränderungen wurden nicht festgestellt. Den Autoren zufolge besitzt Kaliumalaun kein kanzerogenes Potential (Oneda et al. 1994).

In einer weiteren Studie wurde Kalium-Aluminiumsulfat (5 mg Aluminium/kg KG und Tag) an je 54 männliche und weibliche Swiss-Mäuse (Charles River SD) im Trink-

<sup>3</sup> s. Begründung „Granuläre biobeständige Stäube“ in Bearbeitung

wasser verabreicht (k. w. A.). Vom 30. bis 540. Lebenstag ergaben die Körpergewichtsbestimmungen im Vergleich zur Kontrolle keine Abweichungen (k. w. A.). Die Häufigkeiten der lymphatischen Leukämien sowie der „multiplen Tumoren“ waren signifikant erhöht. Im Einzelnen betrug die Werte für lymphatische Leukämien: 3/47 für die Kontrollgruppe und 10/41 für die  $AlK(SO_4)_2$ -exponierte Gruppe ( $p=0,02$ ). Die Häufigkeit multipler Tumoren stieg nach  $AlK(SO_4)_2$ -Gabe von 4/47 (Kontrolle) auf 12/41 an ( $p=0,013$ ). Obgleich die Autoren dem Aluminium einen schwachen tumorigenen Effekt zuordnen, erscheinen diese Werte aus zwei Gründen wenig belastbar. Zum einen wird für Tumoren, die bei einem Tierstamm häufig sind, wie den lymphatischen Leukämien der Maus, ein Signifikanzniveau von  $<0,01$  gefordert, was in diesem Fall nicht gegeben ist. Die Inzidenz der lymphatischen Leukämien war bei den weiblichen Mäusen signifikant erhöht (k. w. A.) (Schroeder und Mitchener 1975). Da es sich bei den lymphatischen Leukämien um einen Einzelwert handelte, der zudem von den Autoren nicht näher erläutert wurde, kann diese Studie, auch wegen fehlender oder sehr kurz gehaltener Dokumentation zu Studiendurchführung und -bedingungen, nicht zur Bewertung der kanzerogenen Wirksamkeit herangezogen werden.

Je 30 weiblichen OF1-Mäusen wurde wöchentlich 4 Monate lang je 5  $\mu\text{mol}$  eines Eisen-ATP-Komplexes (FeATP, Gruppe 1) oder eines Aluminium-ATP-Komplexes (ATP, Gruppe 2) subkutan injiziert. Je 20 weiblichen OF1-Mäusen wurden nach dem gleichen Applikationsschema 5  $\mu\text{mol}$  Natrium-ATP (ATP, Gruppe 3) verabreicht. Am Ende der Behandlungszeit hatte jedes Tier der 1. und 2. Gruppe insgesamt 4,5 mg Eisen bzw. 2,2 mg Aluminium und alle behandelten Tiere je 40,6 mg ATP erhalten. Die Nachbeobachtungszeit betrug 12 Monate. Nach 14 Monaten ergaben sich Überlebenshäufigkeiten der Tiere von 27% in der Eisen-ATP-Gruppe, von 40% in der Aluminium-ATP-Gruppe, von 50% in der Natrium-ATP-Gruppe sowie von 60% in der Kontrollgruppe. Die Aluminiumkonzentration nahm in den untersuchten Geweben von Leber, Milz und Lymphknoten im Bereich der Pfortader zu. Bei einigen der mit Aluminium-ATP-behandelten Mäuse (k. w. A.) traten mikrozytäre und hypochrome Anämien auf. Nach sechs Monaten wurden an der Injektionsstelle die ersten subkutanen Tumoren, nach 10 bis 12 Monaten Tumoren der Glandulae parotis und submandibularis in den Aluminium- und Eisen-ATP-behandelten Gruppen beobachtet. Die histopathologischen Befunde für 12 von 15 histopathologisch untersuchten subkutanen Tumoren und eines Tumors der Glandula submandibularis nach Aluminium-ATP- und Eisen-ATP-Applikation ergab, dass es weitläufige nekrotische Bereiche von gut differenziertem lymphatisches Gewebe mit Infiltrationen in das umgebende normale Gewebe gab. Hierbei handelte es sich vermutlich um gut differenzierte Lymphome. Von den zwei weiteren subkutanen Tumoren war einer ein kaum differenziertes Spindelzellsarkom und der zweite ein Adenokarzinom. Die zwei Tumoren der Glandula parotis wurden als gut differenzierte Adenokarzinome beschrieben. Von den Autoren wurde nur angemerkt, dass die durch Aluminium-ATP- und Eisen-ATP-induzierten Tumoren ähnliche histopathologische Charakteristiken aufwiesen (Anghileri et al. 2000). Da nicht unterschieden wurde, welche der Tumoren bei Eisen-ATP- bzw. Aluminium-ATP-behandelten Mäusen auftraten, kann diese Studie nicht zur Bewertung des kanzerogenen Potentials von Aluminium herangezogen werden.

Weitere Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Aluminium bzw. Aluminiumverbindungen im Tierversuch liegen nicht vor. Aufgrund der hohen Biobeständigkeit, insbesondere von Korund, ist bei entsprechender Dosis mit einem Partikeleffekt wie bei

## 66 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

anderen granulären biobestandigen Stuben zu rechnen (Lee et al. 1985; Greim et al. 2001). Bezüglich der kanzerogenen Wirkung Aluminiumoxid-haltiger anorganischer Faserstube wird auf Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste verwiesen.

### 5.8 Sonstige Wirkungen

Die Inkubation von aus Hautbiopsien gewonnenen humanen Fibroblasten mit 50 bis 2000 µg Aluminiumnitrat/l führte dosisabhängig ab 100 µg Aluminiumnitrat/l zu einer signifikanten Stimulierung der DNA-Synthese. Die fünftägige Zellkultivierung zeigte einen zeitabhängigen Anstieg des <sup>3</sup>H-Thymidineinbaus in die DNA ab dem 2. Inkubationstag. Jedoch wurde nur am 5. und 8. Tag ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg der Mitosehufigkeit beobachtet. Die Dosierungen wurden in Anlehnung an Erfahrungen mit urämischen Patienten gewählt, die bei Serumkonzentrationen von 100 µg Aluminiumionen/l bereits Aluminium-bedingte Intoxikationen aufgewiesen hatten. Aluminiumkonzentrationen von unter 10 µg/l im Serum werden als normal betrachtet (Dominguez et al. 2002). Diese Studie zeigt, dass Aluminiumionen einen Einfluss auf die DNA-Synthese, jedoch nicht auf die Zellteilung haben können.

Bei Zellen der transformierten tierischen Zelllinie UMR 106-01, einer Osteosarkom-Zelllinie, führte Aluminiumchlorid in einem Konzentrationsbereich von 0,7 bis 30 µM zu einem verringerten <sup>3</sup>H-Thymidineinbau und damit zu einer geringeren DNA-Synthese (Blair et al. 1989).

Die 24-, 48- oder 72-stündige Behandlung von humanen peripheren Monozyten des Blutes mit bei 1450°C gesintertem Aluminium führte zu keiner Veränderung der Vitalität oder der durch Concanavalin A stimulierten Zellproliferation. Nur eine nach 17-stündiger Inkubation mit Aluminium in Anwesenheit von Lipopolysacchariden nachgewiesene Freisetzung von Interleukin-1α und Interleukin-6 wies im Vergleich zu den Kontrollen Veränderungen auf (Sudagidan et al. 2002).

Hohe Aluminiumkonzentrationen in den Knochen können die osteoblastischen und osteoklastischen Aktivitäten verlangsamen und darauf folgend Osteomalazie und adynamische Knochenerkrankungen verursachen. In hematopoetischen Geweben verursacht Aluminium eine mikrozytäre Anämie, die auch nach der Behandlung mit Eisen irreversibel war. In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Aluminium eine Akkumulation von überschüssigem Eisen hervorrufen kann.

## 6 Bewertung

Bei einer Exposition gegen Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube sind die Lunge und das zentrale Nervensystem die Hauptzielorgane beim Menschen.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen vor, aus denen eine Aluminiumkonzentration ohne Wirkung im Sinne eines NOAEL ableitbar ist, da die epidemiologischen Studien nur unzureichende Daten zur Aluminiumluftkonzentration liefern.

Hohe Aluminiumkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz, die in früheren Jahren häufig oberhalb des bis 1997 gültigen MAK-Wertes von 6 mg Aluminium-haltigen

Staubes (alveolengängige Fraktion, Jahresmittelwert)/m<sup>3</sup> lagen, führten gehäuft zu Lungenfibrose, der sogenannten Aluminose bzw. Aluminiumstaublunge. Die hierbei beobachteten Aluminiumkonzentrationen im Urin lagen über dem BAT-Wert von 200 µg Aluminium/l Urin. In einer Studie aus dem Bereich der Aluminiumpulverherstellung zeigten sich bei einem Kollektiv aus 62 Personen, die früher gegen hohe Aluminiumkonzentrationen exponiert worden waren, bei 15 Personen radiologisch nachgewiesene Aluminosefruhstadien. Unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhobenen internen Aluminiumbelastungen war das Chancenverhältnis für die Entstehung einer Aluminose signifikant erhöht bei Exponierten mit einer Aluminiumkonzentration im Urin von >200 µg/l (OR 9,75) oder 200 µg/g Kreatinin (OR 6,6) im Vergleich zu den niedriger Exponierten.

Für die Entstehung einer Aluminose liegen bis heute keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ermitteln zu können. An Arbeitsplätzen, an denen eine Exposition gegen gestampftes, ungefettetes bzw. nur schwach gefettetes Aluminiumpulver bestand, sind Aluminosen beobachtet worden. Aufgrund der Mischexpositionen gegen gefettete, ungefettete, gestampfte und gemahlene Aluminiumpulver in der Aluminiumpulverindustrie ist derzeit nicht eindeutig geklärt, ob auch eine Exposition gegen ausschließlich gefettetes, gemahlenes Aluminiumpulver zu einer Lungenfibrose führen kann.

Darüber hinaus wurde in der Literatur über fibrotische Lungenerkrankungen und obstruktive Atemwegserkrankungen nach einer Exposition gegen aluminiumhaltige Schleifstube, Korund, Aluminium-haltige Schweißbrauche sowie die in der Aluminium-herstellenden Industrie auftretenden Rauche, Dämpfe und Stäube berichtet. Wegen der zum Teil stattgefundenen Mischexpositionen mit Fluorid oder Ozon kann derzeit der Einfluss von Aluminium bei der Entstehung dieser Lungenerkrankungen nicht eindeutig abgegrenzt werden.

Bei Dialysepatienten kann es nach hoher Aluminiumzufuhr durch verunreinigte Dialysate oder aluminiumhaltige Medikamente zu einer Aluminium-induzierten Enzephalopathie, der so genannten Dialyseenzephalopathie, kommen. Auch bei Beschäftigten mit arbeitsplatzbedingter Aluminiumexposition werden zentralnervöse Effekte beobachtet. Diese können jedoch wegen der fehlenden Dosis-Wirkungs-Beziehungen und wegen der Mischexpositionen gegen weitere neurotoxisch wirkende Arbeitsstoffe nicht bewertet werden. Es liegen keine eindeutigen Hinweise dafür vor, dass eine arbeitsbedingte Aluminiumexposition einen Morbus Alzheimer hervorruft.

Der bisherige MAK-Wert für Aluminium, Aluminiumoxid und Aluminiumhydroxid von 1,5 mg/m<sup>3</sup> für die alveolengängige Fraktion und von 4 mg/m<sup>3</sup> für die einatembare Fraktion wird daher vorläufig beibehalten, gilt jedoch für Aluminium-, Aluminiumhydroxid- und Aluminiumoxid-haltige Stäube. Die Begrenzung von Expositionsspitzen erfolgt wie im Abschnitt Vf) und Vg) der MAK- und BAT-Werte-Liste beschrieben. Ultrafeine Aluminiumpartikel, wie sie unter anderem beim Aluminiumschweien auftreten, sind gesondert im Rahmen der Problematik ultrafeiner Aerosolteilchen zu bewerten (vgl. Abschnitt Vh) der MAK- und BAT-Werte-Liste).

Studien an Ratten und Mäusen mit oraler, subkutaner und intraperitonealer Applikation zeigen, dass es bei Expositionen gegen Aluminiumsalze zu Beeinträchtigungen sensorischer sowie komplexer kognitiver Leistungen kommen kann. Diese Effekte wurden nach perinataler Exposition bei reifenden Tieren und auch nach längerfristiger Exposition bei erwachsenen Tieren beobachtet. Aufgrund methodischer Schwächen der

## 68 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

Studien ist nicht eindeutig, ob es sich um entwicklungstoxische, neurotoxische oder andere systemische Effekte handelt. Inhalationsstudien zur entwicklungstoxischen Wirkung von Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltigen Stuben liegen nicht vor. Entwicklungstoxizitätsstudien mit oraler Verabreichung von Aluminiumhydroxid an Ratten (Gomez et al. 1990, 1991) und Mäuse (Colomina et al. 1994) ließen keine Effekte auf Muttertiere und Feten erkennen, da die Bioverfügbarkeit dieser schwerlöslichen Substanz nach oraler Gabe gering ist. Tierexperimentelle Studien mit löslichen Aluminiumsalzen zeigen, dass bei Ratten und Mäusen die pränatale Exposition bei maternaltoxischen Dosierungen zu Ossifikationsstörungen führt. In postnatalen Untersuchungen sind Effekte auf die Reflexentwicklung, die motorische Aktivität sowie auf das Verhalten zu erkennen. Als empfindlichster Parameter hat sich die Verzögerung der Körpergewichtsentwicklung der Nachkommen gezeigt. In Studien mit subkutaner Injektion des löslichen Aluminiumlaktats ergibt sich für Kaninchen ein NOAEL von 2,7 mg Aluminium/kg KG und Tag (Yokel 1985). Jedoch sind bei Ratten 0,2 mg Aluminium/kg KG und Tag als LOAEL zu betrachten, da es während der Laktation zu verringerten Körpergewichtszunahmen kam (Gonda und Lehotzky 1996; Gonda et al. 1996, 1997). Unter Annahme eines Körpergewichtes von 70 kg beim Menschen entspricht der NOAEL beim Kaninchen 189 mg aufgenommenem Aluminium pro Tag und der LOAEL bei der Ratten 14 mg Aluminium pro Tag. Der MAK-Wert für Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube liegt bei 1,5 mg/m<sup>3</sup> für die alveolengängige (A-) und 4 mg/m<sup>3</sup> für die einatembare (E-)Staubfraktion. Unter Annahme eines Aluminiumanteils des Staubes von ca. 25% (Tabelle 1 und 2), einer in acht Stunden eingeatmeten Luftmenge von 10 m<sup>3</sup> sowie einer systemischen Verfügbarkeit von 2% (siehe Abschnitt 3.1) errechnet sich bei Einhaltung des MAK-Wertes eine täglich aufgenommene Aluminiummenge von 0,075 mg (A-) bzw. von 0,2 mg (E-Staubfraktion). Der Abstand zu 189 mg pro Tag, der vom Kaninchen abgeleiteten täglich aufgenommene Aluminiummenge ohne Effekt, würde eine Einstufung in Schwangerschaftsgruppe C erlauben. Da jedoch bei Ratten in der niedrigsten Dosierung, die einer täglich aufgenommenen Aluminiummenge von 14 mg entspricht, noch Effekte auf gesugte Jungtiere beobachtet wurden, werden Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube in Schwangerschaftsgruppe D eingestuft.

Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube werden nicht in eine der Kanzerogenitats-Kategorien eingestuft. In einer Langzeitstudie an B6C3F1-Mäusen ergaben sich mit Dosierungen bis 10% Aluminiumkaliumsulfat im Futter keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential. Tumorpromovierende Wirkungen wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Bezüglich der Genotoxizität erwies sich Aluminium als nicht mutagen in bakteriellen Mutagenitätstests und in Saugerzell-Mutagenitätstests. Jedoch belegen mehrere Studien die Induktion von Chromosomenaberrationen und Mikronuklei in zellulären Testsystemen. Positive Effekte bezüglich der Chromosomenaberrationen und Mikronuklei wurden auch in vivo bei hohen Dosierungen in Versuchstieren beobachtet; jedoch wurden niedrigere Dosierungen nicht getestet. Insgesamt können daher die Befunde nur als Anhaltspunkte für eine genotoxische Wirksamkeit in vivo bewertet werden. Die diskutierten Wirkungsmechanismen deuten eher auf indirekte Effekte hin, für die ein (Grenz-)Wert ohne Effekt postuliert, aber anhand der vorhandenen Datenlage nicht angegeben werden kann. Aluminium wurde in der Samenflüssigkeit und in den Sper-

matozoen exponierter Arbeiter nachgewiesen. Jedoch reicht die Datenlage nicht für eine Bewertung aus, ob Aluminium-, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube in eine Kategorie für Keimzellmutagene einzustufen sind.

Obwohl umfangreiche Expositionsmoglichkeiten gegen Aluminium und Aluminiumoxid sowie Aluminiumsalze bestehen, wurde nur in wenigen Fällen über eine Kontakt-sensibilisierung berichtet, zuweilen auch ohne nachgewiesene klinische Relevanz. Bei mehreren Fällen stand die Sensibilisierung im Zusammenhang mit einer subkutanen Applikation von Aluminiumoxid als Komponente von Vaccinen, die unter Arbeitsplatzbedingungen nicht relevant ist. Tierexperimentelle Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirksamkeit waren negativ. Zahlreiche Untersuchungen belegen zwar das Auftreten von allergischen Lungenerkrankungen nach massiver inhalativer Exposition gegen Aluminium oder Aluminiumoxid. Gesicherte Hinweise auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung finden sich in den vorliegenden Berichten jedoch nicht. Aluminium wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

## 7 Literatur

- Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K (1996) Evaluation of developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminum. *Food Chem Toxicol* 34: 49–53
- Ahn J-W, Jeffery EH (1994) Effect of aluminum on fluoride uptake by *Salmonella typhimurium* TA 98; implications for the Ames mutagenicity assay. *J Toxicol Environ Health* 41: 357–368
- Akila R, Stollery BT, Riihimaki V (1999) Decrements in cognitive performance in metal inert gas welders exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 56: 632–639
- Akira M (1995) Uncommon pneumoconioses: CT and pathologic findings. *Radiology* 197: 403–409
- Albina ML, Belles M, Sanchez DJ, Domingo JL (2000) Evaluation of the protective activity of deferriprone, an aluminum chelator, on aluminium-induced developmental toxicity in mice. *Teratology* 62: 86–92
- Alfrey AC (1989) Physiology of aluminium in man. In: Gitelman HJ (Hrsg) *Aluminium and health*, Marcel Dekker, New York 101–124
- Alfrey AC (1994) Aluminium intoxication in renal failure a historic overview. *Life Chem Rep* 11: 197–205
- Alfrey AC (1997) Aluminium metabolism. In: Zatta PF, Alfrey AC (Hrsg) *Aluminium toxicity in infants' health and disease*, World Scientific, Singapore, 54–64
- Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD (1976) The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminium intoxication. *N Engl J Med* 294: 184–188
- Alleva E, Rankin J, Santucci D (1998) Neurobehavioral alteration in rodents following developmental exposure to aluminium. *Toxicol Ind Health* 14: 209–221
- Altman P, Cunningham J, Dhanesha U, Ballard M, Thompson J, Marsh F (1999) Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident. *Br Med J* 319: 807–811
- Anderson BJ, Williams JA, Nash SM, Dungan DS, Davis SF (1985) Prenatal exposure to aluminium or stress: I. Birth-related and developmental effects. *Bull Psychon Soc* 23: 87–89
- Anghileri LJ, Plenat F, Labouyrie E, Thouvenot P (2000) Iron- and aluminium-induced carcinogenesis. *Anticancer Res* 20: 3007–3012
- Bajaj AK, Gupta SC, Pandey RK, Misra K, Rastogi S, Chatterji AK (1997) Aluminium contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 37: 307–308
- Banasik A, Lankoff A, Piskulak A, Adamowska K, Lisowska H, Wojcik A (2005) Aluminium-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral-blood lymphocytes treated during different phases of the cell cycle. *Environ Toxicol* 20: 402–406
- Barlow S, McElhatton PR, Sullivan F (1975) The relation between maternal restraint and food deprivation, plasma corticosterone, and induction of cleft palate in the offspring of mice. *Teratology* 12: 97–104

## 70 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

- Basketter DA, Lea LJ, Cooper KJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ, Kimber I (1999) Identification of metal allergens in the local lymph node assay. *Am J Contact Dermatitis* 10: 207–212
- 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 aluminium welders. *Am J Ind Med* 37: 184–192
- Bataineh H, Al-Hamood MH, Elbetiha AM (1998) Assessment of aggression, sexual behavior and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metal salts. *Hum Exp Toxicol* 17: 570–576
- Baydar T, Papp A, Aydin A, Nagymajtenyi L, Schulz H, Isimer A, Sahin G (2003) Accumulation of aluminium in rat brain: does it lead to behavioural and electrophysiological changes? *Biol Trace Elem Res* 92: 231–244
- Begin R, Masse S, Sebastien P, Martel M, Geoffroy M, Labbe J (1987) Late aluminium therapy reduces the cellular activities of simple silicosis in the sheep model. *J Leukoc Biol* 41: 400–406
- Begin R, Masse S, Dufresne A (1995) Further information on aluminium inhalation in silicosis. *Occup Environ Med* 52: 778–780
- Belles M, Albina ML, Sanches DJ, Corbelle J, Domingo JL (2001) Effects of oral aluminium on essential trace elements metabolism during pregnancy. *Biol Trace Elem Res* 79: 67–81.
- Benett RW, Persaud TVN, Moore KL (1974) Teratological studies with aluminium in the rat. *Teratology* 9: A14
- Benett RW, Persaud TVN, Moore KL (1975) Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anat Anz* 138: 365–378
- Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR (1986) Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8: 115–119
- Bernuzzi V, Desor D, Lehr PR (1989) Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminium chloride or lactate during gestation. *Teratology* 40: 21–27
- BGIA (Berufsgenossenschaftliches Institut fur Arbeitsschutz) MEGA Dokumentation. MEGA (Messdaten zur Exposition gegenuber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz)
- Blair HC, Finch JL, Avioli R, Crouch EC, Slatopolsky E, Teitelbaum SL (1989) Micromolar aluminium levels reduce 3H-thymidine incorporation by cell line UMR 106-01. *Kidney Int* 35: 1119–1125
- Bohler-Sommeregger K, Lindemayr H (1986) Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* 15: 278–281
- Bondy S, Liu D, Guo-Ross S (1998) Aluminum treatment induces nitric oxide synthase in the rat brain. *Neurochem Int* 33: 51–54
- Buchta M, Kieswetter E, Otto A, Schaller KH, Seeber A, Hilla W, Windorfer K, Stock J, Kuhlmann A, Gefaller 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
- Bundesgesundheitsblatt (1998) Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamt. *Bundesgesundheitsblatt* 41: 271
- Burge PS, Scott JA, McCoach J (2000) Occupational asthma caused by aluminium. *Allergy* 55: 779–780
- Castelain PY, Castelain M, Vervloet D, Garbe L, Mallet B (1988) Sensitization to aluminium by aluminium-precipitated dust and pollen extracts. *Contact Dermatitis* 19: 58–60
- Casto BC, Meyers J, DiPaolo JA (1979) Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. *Cancer Res* 39: 193–198
- Clayton RM, Sedowofia SKA, Rankin JM, Manning A (1992) Long-term effects of aluminium on the fetal mouse brain. *Life Sci* 51: 1921–1928
- Clemmensen O, Knudsen HE (1980) Contact sensitivity to aluminium in a patient hyposensitized with aluminium precipitated grass pollen. *Contact Dermatitis* 6: 305–308
- Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J (1992) Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 77: 95–106
- Colomina MT, Gomez M, Domingo JL, Corbella J (1994) Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminum hydroxide and ascorbic acid during gestation. *Pharmacol Toxicol* 74: 236–239

- Colomina MT, Esparaza JL, Corbella J, Domingo JL (1998) The effects of maternal restraint on developmental toxicity of aluminum in mice. *Neurotoxicol Teratol* 20: 651–656
- Colomina MT, Sanchez DJ, Sanchez-Turet M, Domingo JL (1999) Behavioral effects of aluminum in mice: influence of restraint stress. *Neuropsychobiology* 40: 142–149
- Colomina MT, Roig LJ, Torrente M, Vices P, Domingo JL (2005) Concurrent exposure to aluminium and stress during pregnancy in rats: Effects on postnatal development and behavior of the offspring. *Neurotoxicol Teratol* 27: 565–574
- Cosnes A, Flechet ML, Revuz J (1990) Inflammatory nodular reactions after hepatitis B vaccination due to aluminium sensitization. *Contact Dermatitis* 23: 65–67
- Cox NH, Moss C, Forsyth A (1988) Allergy to non-toxic constituents of vaccines and implications for patch testing. *Contact Dermatitis* 18: 143–146
- Cranmer JM, Wilkins JD, Cannon DJ, Smith L (1986) Fetal-placental-maternal uptake of aluminium in mice following gestational exposure: effect dose and route of administration. *Neurotoxicology* 7: 601–608
- De Capitani EM, Amanico JB, Bagatin E (1992) Pneumoconiosis in an aluminium corundum plant in Brazil. In: Hurych J, Lesage M, David A (Hrsg) *Proceedings of the eighth international conference on occupational lung diseases, Vol II, Prag, Tschechoslowakei*, 766–771
- De Vuyst P, Dumortier P, Rickaert F, Van de Weyer R, Lengluud C, Yernault JC (1986) Occupational lung fibrosis in an aluminium polisher. *Eur J Respir Dis* 68: 131–140
- De Vuyst P, Dumortier P, Schandene L, Estenne M, Verhest A, Yernault JC (1987) Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminum dusts. *Am Rev Respir Dis* 135: 493–497
- Dehm B, Letzel S, Raithel HJ, Sturm G, Lehnert G (1996) Lungenfibrose nach beruflicher Aluminiumstaubexposition. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 31: 161–164
- Desjardins A, Bergeron JP, Ghezso H, Cartier A, Malo JL (1994) Aluminium potroom asthma confirmed by monitoring of forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1714–1717
- Dhir H, Roy AK, Sharma A (1993) Relative efficiency of *Phyllanthus emblica* fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and aluminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone marrow. *Environ Mol Mutagen* 21: 229–236
- Doll R (1993) Review: Alzheimer's disease and environmental aluminium. *Age Ageing* 22: 138–153
- Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J (1987 a) The effects of aluminium ingestion on reproduction and postnatal survival in rats. *Life Sci* 41: 1127–1131
- Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM (1987 b) Effects of oral aluminium administration on perinatal and postnatal development in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 57: 129–132
- Domingo JL, Gomez M, Bosque A, Corbella J (1989) Lack of teratogenicity of aluminium hydroxide in mice. *Life Sci* 45: 243–247
- Dominguez C, Moreno A, Llovera M (2002) Aluminum ions induce DNA synthesis but not cell proliferation in human fibroblasts in vitro. *Biol Trace Elem Res* 86: 1–10
- Donald JM, Golub MS, Gershwin ME, Keen CL (1989) Neurobehavioural effects in offspring of mice given excess aluminium in diet during gestation and lactation. *Neurotoxicol Teratol* 11: 345–351
- Doran A, Law FC, Allen MJ, Rushton N (1998) Neoplastic transformation of cells by soluble but not particulate forms of metals used in orthopaedic implants. *Biomaterials* 19: 751–759
- Drezner MK (1989) Interaction of aluminum in calcified tissue. In: Gitelman HJ (Hrsg) *Aluminum and health*. Marcel Dekker, New York, 167–201
- Dwyer CM, Kerr RE (1993) Contact allergy to aluminium in 2 brothers. *Contact Dermatitis* 29: 36–38
- Dyrssen D, Haraldsson C, Nyberg E, Wedborg M (1987) Complexation of aluminium with DNA. *J Inorg Biochem* 29: 67–75
- Eastwood JB, Levin GE, Pazianas M, Taylor AP, Denton J, Freemont AJ (1990) Aluminium deposition in bone after contamination of drinking water supply. *Lancet* 336: 462–464
- Edwardson JA (1992) The Camelford incident. In: *Proceedings of the second international conference on aluminium and health*. Tampa, Florida, 61–64
- Eklund A, Arns R, Blaschke E, Hed J, Hjertquist S-O, Larsson K, Lowgren H, Nyström J, Skold CM, Tornling G (1989) Characteristics of alveolar cells and soluble components in bronchoalveolar lavage fluid from non-smoking aluminium potroom workers. *Br J Ind Med* 46: 782–786

## 72 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

- Elinder CG, Ahrengart L, Lidums V, Pettersson E, Sjögren B (1991) Evidence of aluminium accumulation in aluminium welders. *Br J Ind Med* 48: 735–738
- Ess SM, Steinegger AF, Ess HJ, Schlatter C (1993) Experimental study on the fibrogenic properties of different types of alumina. *Am Ind Hyg Assoc J* 54: 360–370
- Exley C, Burgess E, Day JP, Jeffery EH, Melethil S, Yokel RA (1996) Aluminium toxicokinetics. *J Toxicol Environ Health* 48: 569–584
- Firling CE, Severson AR, Hill TA (1994) Aluminium effects on blood chemistry and long bone development in the chick embryo. *Arch Toxicol* 68: 541–547
- Fischer T, Rystedt I (1982) A case of contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* 8: 343
- Forth W (1988) Zur Bewertung der Toxizität moderner Antazida. In: Rosch W, Kori-Lindner C (Hrsg.) *Aluminium in der Therapie – nutzlich oder schadlich*, Ludwig Brunner, Nürnberg, 98–110
- Galassi G, Cappelli G, Crisi G, Botticelli AR, Lursvarghi E, Winkelmann MD, Lovell MA, Ehmann WD, Markesbery WR (1995) Neuronal accumulation of aluminum in dialysis encephalopathy: a laser microprobe study. *Trace Elem Med* 12: 68–72
- Gilani SH, Chatzinoff M (1981) Aluminium poisoning and chick embryogenesis. *Environ Res* 24: 1–5
- Golub MS, Germann SL (2001) Long-term consequences of developmental exposure to aluminum in a suboptimal diet for growth and behavior of Swiss Webster mice. *Neurotoxicol Teratol* 23: 365–372
- Golub MS, Gershwin ME, Donald JM, Negri S, Keen CL (1987) Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. *Fundam Appl Toxicol* 8: 346–357
- Golub MS, Donald JM, Gershwin ME, Keen CL (1989) Effects of aluminum ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol Teratol* 11: 231–235
- Golub MS, Keen CL, Gershwin ME (1992 a) Neurodevelopmental effects of aluminum in mice: fostering studies. *Neurotoxicol Teratol* 14: 177–182
- Golub MS, Han B, Keen CL, Gerschwin ME (1992 b) Effects of dietary aluminum excess and manganese deficiency on neurobehavioral endpoints in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 112: 154–160
- Golub MS, Takeuchi PT, Gershwin ME, Yoshida SH (1993) Influence of dietary aluminum on cytokine production by mitogen-stimulated spleen cells from Swiss Webster mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 15: 605–619
- Golub MS, Han B, Keen CL, Gerschwin ME (1994) Auditory startle in Swiss Webster mice fed excess aluminum in diet. *Neurotoxicol Teratol* 16: 423–425
- Golub MS, Han B, Keen CL, Gerschwin ME, Tarara RP (1995) Behavioral performance of Swiss Webster mice exposed to excess dietary aluminum during development or during development and as adults. *Toxicol Appl Pharmacol* 133: 64–72
- Golub MS, Germann SL, Han B, Keen CL (2000) Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. *Toxicology* 150: 107–117
- Golding J, Rowland A, Greenwood R, Lunt P (1991) Aluminium sulphate in water in north Cornwall and outcome of pregnancy. *Br Med J* 302: 1175–1177
- Gomez M, Bosque MA, Domingo JL, Llobet JM (1990) Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminium from high doses of aluminium hydroxide in rats. *Vet Hum Toxicol* 32: 545–548
- Gomez M, Domingo JL, Llobet JM (1991) Developmental toxicity evaluation of oral aluminium in rats: influence of citrate. *Neurotoxicol Teratol* 13: 323–328
- Gonda Z, Lehotzky K (1996) Effect of prenatal aluminium lactate exposure on conditioned taste aversion and passive avoidance task in the rat. *J Appl Toxicol* 16: 529–532
- Gonda Z, Lehotzky K, Miklosi A (1996) Neurotoxicity induced by prenatal aluminum exposure in rats. *Neurotoxicology* 17: 459–470
- Gonda Z, Miklosi A, Lehotzky K (1997) The effect of social learning on a conditioned avoidance response of rats treated prenatally with aluminum lactate. *Neurotoxicol Teratol* 19: 59–63
- Graske A, Thuvander A, Johannisson A, Gadhasson I, Schütz A, Festin R, Glynn AW (2000) Influence of aluminium on the immune system - an experimental study on volunteers. *Biol Med* 13: 123–133

- Graves AB, Rosner D, Echeverria D, Mortimer JA, Larson EB (1998) Occupational exposure to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med* 55: 627–633
- Greger JL, Sutherland JE (1997) Aluminum exposure and metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 34: 439–474
- Greger JL (1992) Dietary and other sources of aluminium intake. In: Chadwick DJ, Whelan J (Hrsg) *Aluminium in biology and medicine*, Ciba Foundation Symposium 169, John Wiley & Sons, New York, 26–49
- Greim H, Borm P, Schins R, Donaldson K, Driscoll K, Hartwig A, Kuempel E, Oberdoster G, Speit G (2001) Toxicity of fibers and particles – report of the workshop held in Munich, Germany, 26.–27. October 2000. *Inhalat Toxicol* 13: 737–754
- Hall AF (1944) Occupational contact dermatitis among aircraft workers. *J Am Med Assoc* 125: 179–182
- Hamdy R (1990) Aluminum toxicity and Alzheimer's disease. *Postgrad Med J* 8: 239–240
- Hänninen H, Matikainen E, Kovala T, Valkonen S, Riihimaki V (1994) Internal load of aluminium and the central nervous system function of aluminium welders. *Scand J Work Environ Health* 20: 279–285
- Hanna LA, Peters JM; Wiley LM; Clegg MS, Keen CL (1997) Comparative effects of essential and nonessential metals on preimplantation mouse embryo development in vitro. *Toxicology* 116: 123–131
- Hartung M, Manke HG, Schmid K, Letzel S (1990) Lungenfibrosen durch Aluminiumpulver. In: Schuckmann F, Schopper-Jochum S (Hrsg) *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin*, 111–112
- Helgesen ALO, Austad J (1997) Contact urticaria from aluminium and nickel in the same patient. *Contact Dermatitis* 37: 303–304
- Hemmer W, Wantke F, Focke M, Gotz M, Jarisch R (1996) Evaluation of cutaneous hypersensitivity to aluminium by routine patch testing with AlCl<sub>3</sub>. *Contact Dermatitis* 34: 217–218
- Hermenegildo C, Saez R, Minoia C, Manzo L, Felipo V (1999) Chronic exposure to aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in the rats in vivo. *Neurochem Int* 34: 245–253
- Hof P, Perl D, Loerzel A, Morrison J (1991) Neurofibrillary tangle disturbance in the cerebral cortex of Parkinsonism-dementia cases from Guam: differences with Alzheimer's disease. *Brain Res* 564: 306–313
- Hornstein C (1988) Untersuchungen zum Aluminiumgehalt menschlicher Organe. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- Hosovski E, Vidakovic A, Hosovski M (1998) Dermal and bronchial responsiveness of aluminium smelter workers. *J Occup Health* 40: 44–49
- Hovatta O, Venalainen ER, Kuusimaki L, Heikkilä J, Hirvi T, Reima I (1998) Aluminium, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Hum Reprod* 13: 115–119
- Howard JM (2002) The detection of DNA adducts (risk factors for DNA damage). A method for genomic DNA, the results and some effects of nutritional intervention. *J Nutr Environ Med* 12: 19–31
- ILSI (International Life Sciences Institute) Monographs (2000) The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: A workshop consensus report. *Inhalat Toxicol* 12: 1–17
- Iregren A, Sjögren B, Gustafsson K, Hagman M, Nylen L, Frech W, Andersson M, Ljunggren KG, Wennberg A (2001) Effects on the nervous system in different groups of workers exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 58: 453–460
- Ittel TH, Ritz E, Stein G (1992) Diagnostik und Therapie der Aluminiumintoxikation. *Muench Med Wochenschr* 134: 822–824
- Jederlinic PJ, Abraham JL, Churg A, Himmelstein JS, Epler GR, Gaensler EA (1990) Pulmonary fibrosis in aluminum oxide workers. *Am Rev Respir Dis* 142: 1179–1184
- Julka D, Gill KD (1996) Altered calcium homeostasis: a possible mechanism of aluminium-induced neurotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 1315: 47–54

## 74 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

- Julka D, Sandhir R, Gill KD (1995) Altered cholinergic metabolism in rat CNS following aluminum exposure: implications on learning performance. *J Neurochem* 65: 2157–2164
- Kaaber K, Nielsen AO, Veien NK (1992) Vaccination granulomas and aluminium allergy: course and prognostic factors. *Contact Dermatitis* 26: 304–306
- Kada T, Hirano K, Shirasu Y (1980) Screening of environmental chemical mutagens by the Rec-assay system with *Bacillus subtilis*. In: Hollaender A, de Serres FJ (Hrsg) *Chemical mutagens principles and methods for their detection*, 6, New York, 149–173
- Kanematsu N, Hara M, Kada T (1980) REC assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 77: 109–116
- Karlik SJ, Chono AA, Eichhorn GI, de Boni U (1989) Reversible toroidal compaction of DNA by aluminum. *Neurotoxicology* 10: 167–176
- Kaur S (1988) Effects of aluminium chloride on human spermatozoa. *Bull Environ Contam Toxicol* 40: 444–446
- Kawahara M, Kato-Negishi M, Hosoda R, Imamura L, Tsuda M, Kuroda Y (2003) Brain-derived neurotrophic factor protects cultured rat hippocampal neurons from aluminum maltolate neurotoxicity. *J Inorg Biochem* 97: 124–131
- Kirchner M (1968) Ergebnisse einer Langzeitstudie in einem Korundbetrieb unter besonderer Beruckichtigung der Korundschmelzerlunge, Dissertation, Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin der Universität Erlangen-Nürnberg
- Kim K (2003) Perinatal exposure to aluminum alters neuronal nitric oxide synthase expression in the frontal cortex of rat offspring. *Brain Res Bull* 61: 437–441
- Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay. *J Invest Dermatol* 47: 393–409
- Kongerud J, Soyseth V (1991) Methacholine responsiveness, respiratory symptoms and pulmonary function in aluminium potroom workers. *Eur Respir J* 4: 159–166
- Kongerud J, Soyseth V, Burge S (1992) Serial measurements of peak expiratory flow and responsiveness to methacholine in the diagnosis of aluminium potroom asthma. *Thorax* 47: 292–297
- Kongerud J, Gronnesby JK, Magnus P (1990) Respiratory symptoms and lung function of aluminium potroom workers. *Scand J Work Environ Health* 16: 270–277
- Kotovirta ML, Salo OP, Visa-Tolvanen K (1984) Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* 11: 135
- Krasovskii GN, Vasukovich LY, Chariev OG (1979) Experimental study of biological effects of lead and aluminium following oral administration. *Environ Health Perspect* 30: 47–51
- Kraus T, Schaller KH, Raithel HJ, Letzel S (1997) Fruhdiagnostik der Aluminiumstaublunge. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 32: 203–207
- Kraus T, Schaller KH, Raithel HJ, Letzel S (1998) Detection of early stages of aluminium-dust-induced lung disease. In: Chiyotani K, Hosoda Y, Aizawa Y (Hrsg) *Advances in the prevention of occupational respiratory diseases*, Kyoto, 508–512
- Kraus T, Schaller KH, Angerer J, Letzel S (2000) Aluminium dust induced lung disease in the pyro-powder-producing industry – Detection by high-resolution computed tomography. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 61–64
- Kraus T, Schaller KH, Angerer J, Hilgers R-D, Letzel S (2006) Aluminosis - Detection of an almost forgotten disease with HRCT. *J Occup Med Toxicol* 1: 1–9
- Landsberg J, McDonald B, Watt F (1992) Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer’s disease. *Nature* 360: 65–86
- Larsson K, Eklund A, Arns R, Lowengren H, Nyström J, Sundström G, Tornling G (1989) Lung function and bronchial reactivity in aluminium potroom workers. *Scand J Work Environ Health* 15: 296–301
- Latha KS, Anitha S, Rao KSJ, Viswamitra MA (2002) Molecular understanding of aluminium-induced topological changes in (CCG)<sub>12</sub> triplet repeats: relevance to neurological disorders. *Biochim Biophys Acta* 1588: 56–64
- Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF (1985) Pulmonary responses of rats to titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol* 79: 179–192
- Léonard A, Gerber GB (1988) Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of aluminium. *Mutat Res* 196: 247–257

- Letzel S (1994) Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung in der aluminiumpulverherstellenden Industrie. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Sonderschrift 8, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven
- Letzel S (2006) Schriftliche Mitteilung an die Kommission vom 29.05.2006
- Letzel S, Wrbitzky R, Schaller KH, Angerer J, Weltle D, Mohr W, Lehnert G (1994) Lungenfunktionsuntersuchungen bei Aluminiumstaubexposition. In: Munzberger E (Hrsg) Dokumentationsband über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., Druckerei Rindt, Fulda, 263–268
- Letzel S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H, Weber A, Schmid K, Weltle D (1996 a) Biological monitoring of occupational aluminium powder exposure. *Occup Hyg* 3: 271–280
- Letzel S, Schaller KH, Tiller RE, Windorfer K, Borris D, Zhou Z, Angerer J, Lehnert G (1996 b) Untersuchungen zur Aluminiumbelastung und zur Effizienz präventiver Maßnahmen beim Aluminiumschweien in der Automobilindustrie. In: Munzberger E (Hrsg) Dokumentationsband über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., Druckerei Rindt, Fulda, 255–259
- Letzel S, Schaller KH, Angerer J, Lang C, Wrbitzky L, Mohr W, Lehren G (1999 a) Längsschnittuntersuchung zur Neurotoxizität einer beruflichen Aluminiumpulverexposition. In: Rettenmeier A und Feldhaus C (Hrsg) Dokumentationsband über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e. V., Druckerei Rindt, Fulda, 185–189
- Letzel S, Schaller KH, Hilla W, Windorfer K, Kraus T (1999 b) Untersuchungen zur biologischen Halbwertszeit der renalen Aluminiumausscheidung bei Aluminiumschweiern. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 34: 456–460
- Letzel S, Lang C, Schaller KH, Angerer J, Fuchs S, Neudorfer B, Lehnert G (2000) Longitudinal study of neurotoxicity with occupational exposure to aluminium dust. *Neurology* 54: 997–1000
- Letzel S, Hilla W, Zschiesche W (2006). Endbericht über die Studie zur Toxizität von Aluminiumhaltigen Schweißrauch im Bereich des zentralen Nervensystems und der Atemwege. Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Gesundheitsschutz AUDI AG Ingolstadt, Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektrotechnik Köln
- Lindenschmidt RC, Driscoll KE, Perkins MY, Higgins JM, Maurer JK, Belfiore KA (1990) The comparison of a fibrogenic and two nonfibrogenic dusts by bronchoalveolar lavage. *Toxicol Appl Pharmacol* 102: 268–281
- Lindner E (1990) Toxikologie der Nahrungsmittel, Georg Thieme, Stuttgart, 164–173
- Linse R, Hadlich J, Kirsten D (1979) Kutane Fremdkorpergranulome durch Aluminiumhydroxid nach Desensibilisierung mit Mischpollen-Depotallergen® *Dermatol Monatsschr* 165: 653–657
- Liu J, Stemmer KL (1990) Interaction between aluminium and zinc or copper and its effects on the pituitary-testicular axis. *Biomed Environ Sci* 3: 11–19
- Llobet JM, Colomina MT, Sirvent JJ, Domingo JL, Corbella J (1995) Reproductive toxicology of aluminium in male mice. *Fundam Appl Toxicol* 25: 45–51
- Ljunggren KG, Lidums V, Sjögren B (1991) Blood and urine concentrations of aluminium among workers exposed to aluminium flake powder. *Br J Ind Med* 48: 106–109
- Longstreth WT, Rosenstock L, Heyer N (1985) Potroom palsy? Neurologic disorders in three aluminium smelter workers. *Arch Intern Med* 145: 1972–1975
- Lopez S, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C (1994) Aluminium allergy in patients hyposensitized with aluminium-precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* 31: 37–40
- Magnusson B, Kligman AM (1969) The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 52: 268–276
- Marzin DR, Phi HV (1985) Study of the mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA 102. *Mutat Res* 155: 49–51
- McLachlan DR (1992) Aluminium in the workplace. In: Proceedings of the Second International Conference on Aluminium and Health, Tampa, Florida, 183
- McLaughlin AIG, Kazantzis G, King E, Teare D, Porter RJ, Owen R (1962) Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with the inhalation of aluminium dust. *Br J Ind Med* 19: 253–263
- Meding B, Augustsson A, Hansson C (1984) Patch test reactions to aluminium. *Contact Dermatitis* 10: 107

## 76 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

- Meyer-Baron M (2005) Schriftliche Mitteilung an die Kommission vom 16.05.2005
- Migliore L, Cocchi L, Nesti C, Sabbioni E (1999) Micronuclei assay and FISH analysis in human lymphocytes treated with six metal salts. *Environ Mol Mutagen* 34: 279–284
- Misawa T, Shigeta S (1992) Behavioral effects of repeated aluminum administration in the rat. *Tokai J Exp Clin Med* 17: 155–159
- Misawa T, Shigeta S (1993) Effects of prenatal aluminium treatment on development and behavior in the rat. *J Toxicol Sci* 18: 43–48
- Miu A, Andreescu C (2003) A behavioral and histological study of the effects of long-term exposure of adult rats to aluminum. *Int J Neurosci* 113: 1197–1211
- Morgan WKC, Dinman BD (1989) Pulmonary effects of aluminum. In: Gitelman HJ (Hrsg): *Aluminium and health*. Marcel Dekker, New York, 203–234
- Muller G, Bernuzzi V, Desor D, Hutin MF, Burnel D, Lehr PR (1990) Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminium lactate at different gestation periods. *Teratology* 42: 253–261
- Mundy WR, Freudenrich TM, Kodavanti PR (1997) Aluminium potentiates glutamate-induced calcium accumulation and iron-induced oxygen free radical formation in primary neuronal cultures. *Mol Chem Neuropathol* 32: 41–57
- Nagore E, Martinez-Escribano JA, Tato A, Sabater V, Vilata JJ (2001) Subcutaneous nodules following treatment with aluminium-containing allergen extracts. *Eur J Dermatol* 11: 138–140
- Nehls P, Seiler F, Rehn B, Greferath R, Bruch J (1997) Formation and persistence of 8-oxoguanine in rat lung cells as an important determinant for tumor formation following particle exposure. *Environ Health Perspect* 105, Suppl 5, 1291–1296
- Nehru B, Anand P (2005) Oxidative damage following chronic aluminium exposure in adult and pup rat brains. *J Trace Elem Med Biol* 19: 203–208
- Nielsen J, Dahlqvist M, Welinder H, Thomassen Y, Alexandersson R, Skerfving S (1993) Small airways function in aluminium and stainless steel welders. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 101–105
- Nishioka H (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 31: 185–189
- O'Driscoll JB, Beck MB, Kessler ME, Ford G (1991) Contact sensitivity to aluminium acetate eardrops. *Contact Dermatitis* 24: 156–157
- Oberly T, Piper CE (1980) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *Environ Mutagen* 2: 281
- Oberly T, Piper CE, McDonald DS (1982) Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. *J Toxicol Environ Health* 9: 367–376
- Octive JC, Wood M, Johnson AC (1991) Mutagenic effects of aluminium. *Mutat Res* 264: 135–137
- Olivier PH, Marzin D (1987) Study of the genotoxic potential of 48 inorganic derivatives with the SOS chromotest. *Mutat Res* 189: 263–269
- Oneda S, Takasaki T, Kuriwaki K, Ohi Y, Umekita Y, Hatanaka S, Fujiyoshi T, Yoshida A, Yoshida H (1994) Chronic toxicity and tumorigenicity study of aluminium potassium sulfate in B6C3F1 mice. *In Vivo* 8: 271–278
- Oteiza PI, Keen CL, Han B, Golub MS (1993) Aluminium accumulation and neurotoxicity in Swiss-Webster mice after long-term dietary exposure to aluminium and citrate. *Metabolism* 42: 1296–1300
- Park HS, Uh ST, Park CS (1996) Increased neutrophil chemotactic activity is noted in aluminium-induced occupational asthma. *Korean J Intern Med* 11: 69–73
- Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J (1988) Embryotoxic and teratogenic effects of aluminium nitrate in rats upon oral administration. *Teratology* 38: 253–257
- Penagos H (2002) Contact dermatitis caused by pesticides among banana plantation workers in Panama. *Int J Occup Environ Health* 8: 14–18
- Peter S, Schiele R (1998) Gehauftes Auftreten von Nierenkarzinomen in einer Aluminiumgieerei. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 33: 190–192.
- Peters T, Hani N, Kirchberg K, Gold H, Hunzelmann N, Scharfetter-Kochanek K (1998) Occupational contact sensitivity to aluminium in a machine construction plant worker. *Contact Dermatitis* 39: 322–323

- Pettersen RB, Drablos PA, Goffeng LO, Torres CG (1992) Neuropsychological effects from long occupational exposure in aluminium production. In: Proceedings of the second international conference on aluminium and health. Tampa, Florida, 161–165
- Pierre F, Baruthio F, Diebold F, Biette P (1995) Effect of different exposure compounds on urinary kinetics of aluminium and fluoride in industrially exposed workers. *Occup Environ Med* 52: 396–403
- 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
- Pott F, Roller M (2005) Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol* 10: 249–281
- Priest ND (2004) The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monit* 6: 375–403
- Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Minciullo PL, Lombardo G, Ricciardi L, Isola S, Merendino RA (2000) Aluminium allergy in a patient with occupational contact dermatitis. *Allergol Immunopathol* 28: 74–75
- Rajasekaran K (2000) Effects of combined exposure to aluminium and ethanol on food intake, motor behaviour and a few biochemical parameters in pubertal rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 9: 25–30
- Rankin J, Manning A (1993) Alterations of the pattern of ultrasonic calling after prenatal exposure to aluminium sulfate. *Behav Neural Biol* 59: 136–142
- Rao KS, Divakar S (1993) Spectroscopic studies on the effects of aluminium ion on calf-thymus DNA. *Bull Environ Contam Toxicol* 50: 92–99
- Reusche E, Lindner B, Arnholdt H (1994) Widespread aluminium deposition in extracerebral organ systems of patients with dialysis-associated encephalopathy. *Virchows Arch* 424: 105–112
- Rifat SL (1992) Cognitive deficit after exposure to McIntyre Powder: Exposure effect or artifact? In: Proceedings of the second international conference on aluminium and health. Tampa Florida, 177–181
- Rifat S, Eastwood M, McLachlan D, Corey P (1990) Effect of exposure of miners to aluminium powder. *Lancet* 336: 1162–1165
- Rödelsperger K, Brückel B, Barbisan P, Walter D, Woitowitz H-J (2000) Zum Anteil ultrafeiner Partikeln in Schweißraucherosolen. *Gefahrstoffe – Reinhalt Luft* 60: 79–82
- Röllin HB, Theodorou P, Kilroe-Smith TA (1991) The effect of exposure to aluminium on concentrations of essential metals in serum of foundry workers. *Br J Ind Med* 48: 243–246
- Roig JL, Fuentes S, Colomina TM, Vicens P, Domingo JL (2006) Aluminium, restraint stress and aging: Behavioral effects in rats after 1 and 2 years of aluminium exposure. *Toxicol* 218: 112–124
- Roloff E, von Linstow E, Platt B, Riedel G (2002) Long-term study of chronic oral aluminum exposure and spatial working memory in rats. *Behav Neurosci* 116: 351–356
- Romundstad P, Haldorsen T, Anderson A (2000) Cancer incidence and cause specific mortality among workers in two Norwegian aluminium reduction plants. *Am J Ind Med* 37: 175–183
- Ronneberg A (1995) Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with pre-baked carbon anodes – part I: exposure assessment. *Occup Environ Med* 52: 242–249
- Ronneberg A, Andersen A (1995) Mortality and cancer morbidity in workers from an aluminium smelter with prebaked carbon anodes – part II: cancer morbidity. *Occup Environ Med* 52: 250–254
- Ronneberg A, Haldorsen T, Romundstad P, Andersen A (1999) Occupational exposure and cancer incidence among workers from an aluminum smelter in western Norway. *Scand J Work Environ Health* 25: 207–214
- Roszbach B, Buchta M, Csanady G, Filser JG, Hilla W, Windorfer K, Stork J, Zschiesche W, Gefeller O, Pfahlberg A, Schaller K-H, Egerer E, Pinzon LCE, Letzel S (2006) Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicol Lett* 162: 239–245
- Roy AK, Talukder G, Sharma A (1990) Effects of aluminium sulphate on human leukocyte chromosomes in vitro. *Mutat Res* 244: 179–183
- Roy AK, Sharma A, Talukder G (1991) Effects of aluminium salts on bone marrow chromosomes in rats in vivo. *Cytobios* 66: 105–111
- Roy AK, Dhir H, Sharma A (1992) Modification of metal-induced micronuclei formation in mouse bone marrow erythrocytes by Phyllanthus fruit extract and ascorbic acid. *Toxicol Lett* 62: 9–17

## 78 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

- Sahin G, Taskin T, Benli K, Duru S (1995) Impairment of motor coordination in mice after ingestion of aluminum chloride. *Biol Trace Elem Res* 50: 79–85
- Salib E, Hillier V (1996) A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation. *Br J Psychiatry* 168: 244–249
- Samuelson SO, Kongerud J (1994) Interval censoring in longitudinal data of respiratory symptoms in aluminium potroom workers: a comparison of methods. *Stat Med* 13: 1771–1780
- Santucci D, Rankin J, Laviola G, Aloe L, Alleva E (1994) Early exposure to aluminium affects eight-arm maze performance and hippocampal nerve growth factor levels in adult mice. *Neurosci Lett* 166: 89–92
- Schlatter C, Steinegger AF (1991) Messung der Aluminiumexposition an Arbeitsplatzen in der Aluminiumprimarindustrie. *Erzmetall* 44: 326–331
- Schmidt EHF, Grunow W (1991) Toxikologische Beurteilung von Bedarfsgegenstanden aus Aluminium. *Bundesgesundheitsblatt* 12: 557–564
- Schroeder HA, Mitchener M (1975) Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. *J Nutr* 105: 452–458
- Selden AI, Westberg HB, Axelson O (1997) Cancer morbidity in workers at aluminium foundries and secondary aluminium smelters. *Am J Ind Med* 32: 467–477
- Sharma P, Mishra KP (2006) Aluminium-induced maternal and developmental toxicity and oxidative stress in rat brain: Response to combined administration of iron and glutathione. *Reprod Toxicol* 21: 313–321
- Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S, Matsushita H (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn J Ind Health* 27: 400–419
- Sim A, Dick R, Russo J, Bernard B, Grubb P, Krieg E Jr, Mueller C, McCammon C (1997) Are aluminium potroom workers at increased risk of neurological disorders? *Occup Environ Med* 54: 229–235
- Simonsson BG, Sjöberg A, Rolf C, Haeger-Aronsen B (1985) Acute and long-term airway hyper-reactivity in aluminium-salt exposed workers with nocturnal asthma. *Eur J Respir Dis* 66: 105–118
- Sjaheim T, Halstensen TS, Lund MB, Bjortuft , Drablos PA, Malterud D, Kongerud J (2004) Airway inflammation in aluminium potroom asthma. *Occup Environ Med* 61: 779–785
- Sjögren B, Ulfvarson U (1985) Respiratory symptoms and pulmonary function among welders working with aluminium, stainless steel and railroad tracks. *Scand J Work Environ Health* 11: 27–32
- Sjögren B, Elinder C-G, Lidums V, Chang G (1988) Uptake and urinary excretion of aluminium among welders. *Int Arch Occup Environ Health* 60: 77–79
- Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C (1990) Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *Br J Ind Med* 47: 704–707
- Sjögren B, Ljunggren KG, Almkvist O, Frech W, Basun H (1996 a) A follow-up study of five cases of aluminosis. *Int Arch Occup Environ Health* 68: 161–164
- Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A (1996 b) Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 53: 32–40
- Sjögren B, Ljunggren KG, Basun H, Frech W, Nennesmo I (1999) Reappraisal of aluminosis and dementia. *Lancet* 354: 1559
- Skowron F, Grezard P, Berard F, Balme B, Perrot H (1997) Persistent nodules at sites of hepatitis B vaccination due to aluminium sensitization. *Contact Dermatitis* 39: 135–136
- Soyseth V, Kongerud J (1992) Prevalence of respiratory disorders among aluminium potroom workers in relation to exposure to fluoride. *Br J Ind Med* 49: 125–130
- Soyseth V, Kongerud J, Ekstrand J, Boe J (1994 a) Relation between exposure to fluoride and bronchial responsiveness in aluminium potroom workers with work-related asthma-like symptoms. *Thorax* 49: 984–989
- Soyseth V, Kongerud J, Kjuus H, Boe J (1994 b) Bronchial responsiveness and decline in FEV1 in aluminium potroom workers. *Eur Respir J* 7: 888–894
- Soyseth V, Boe J, Kongerud J (1997) Relation between decline in FEV1 and exposure to dust and tobacco smoke in aluminium potroom workers. *Occup Environ Med* 54: 27–31

- Spiegel-Ciobanu V-E (1999) Beurteilung partikelformiger Stoffe in der Schweitechnik. *Schweien & Schneiden* 51: 212–215
- Spinelli J, Band PR, Svirchev LM, Gallagher RP (1991) Mortality and cancer incidence in aluminium reduction plant workers. *J Occup Med* 33: 1150–1155
- Stromer K, Bresser H, Rolfs S (1992) Kontaktallergie gegen Aluminium. *Aktuel Dermatol* 18: 221–223
- Strong M, Garruto R (1991) Chronic aluminum-induced motor neuron degeneration: clinical, neuropathological and molecular biological aspects. *Can J Neurol Sci* 18: 428–431
- Struys-Ponsar C, Kerkhofs A, Gauthier A, Soffie M, van den Bosch, de Aguilar P (1997) Effects of aluminum exposure on behavioral parameters in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 56: 643–648
- Struys-Ponsar C, Guillard O, van den Bosch de Aguilar P (2000) Effects of aluminium exposure on glutamate metabolism: a possible explanation for its toxicity. *Exp Neurol* 163: 157–164
- Sudagidan M, Gunes H, Harsa S (2002) Determination of the effects of biomaterials on human peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Technol Health Care*: 322–323
- Tarkka T, Yli-Mayy N, Mannermaa R-M, Majamaa K, Oikarinen J (1993) Specific non-enzymatic glycation of the rat histone H1 nucleotide binding site in vitro in the presence of AlF<sub>4</sub>. A putative mechanism for impaired chromatin function. *Biochim Biophys Acta* 1180: 294–298
- Tosti A, Vincenzi C, Peluso AM (1990) Accidental diagnosis of aluminium sensitivity with Finn Chambers. *Contact Dermatitis* 23: 48–49
- Trippi F, Botto N, Scarpato R, Petrozzi L, Bonuccelli U, Latorraca S, Sorbi S, Migliore L (2001) Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familial Alzheimer's disease patients. *Mutagenesis* 16: 323–327
- Turk JL, Parker D (1977) Granuloma formation in normal guinea pigs injected intradermally with aluminum and zirconium compounds. *J Invest Dermatol* 68: 336–340
- Valverde M, Rojas E, Sordo M, Ostrosky-Wegman P (1996) Genotoxic effects of zinc chloride and aluminium chloride in human leukocytes and lymphocytes assessed by the alkaline single cell gel electrophoresis assay. *Environ Mol Mutagen* 27: 70
- Vandenplas O, Delwiche JP, Vanbilsen ML, Joly J, Roosels D (1998) Occupational asthma caused by aluminium welding. *Eur Respir J* 11: 1182–1184
- Veien NK (1996) Routine patch testing with AlCl<sub>3</sub>. *Contact Dermatitis* 35: 126
- Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A (1986) Aluminium allergy. *Contact Dermatitis* 15: 295–297
- Veien NK, Hattel T, Laurberg G (1993) Systemically aggravated contact dermatitis caused by aluminium in toothpaste. *Contact Dermatitis* 28: 199
- Vogelbruch M, Nuss B, Körner M, Kapp A, Kiehl P, Bohm W (2000) Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminium-adsorbed depot preparations. *Allergy* 55: 883–887
- Walker PR, LeBlanc J, Sikorska M (1989) Effects of aluminum and other cations on the structure of brain and liver chromatin. *Biochemistry* 28: 3911–3915
- Wang M, Ruan D-Y, Chen J-T, Xu Y-Z (2002) Lack of effects of vitamin E on aluminium-induced deficit of synaptic plasticity in rat dentate gyrus in vivo. *Food Chem Toxicol* 40: 471–478
- Weber R (1990) *Webers Taschenlexikon: Aluminium*. Olythus, Oberbozberg, 1–261
- Wedrychowski A, Schmidt WN, Hnilica LS (1986) The in vivo cross-linking of proteins and DNA by heavy metals. *J Biol Chem* 261: 3370–3376
- White D, Longstreth WT, Rosenstock L, Claypoole KHJ, Brodtkin CA, Townes BD (1992) Neurologic syndroms in 25 workers from an aluminum smelting plant. *Arch Intern Med* 152: 1443–1448
- WHO (World Health Organization) (1997) Aluminium. *IPCS Environmental health criteria* 194, WHO, Genf
- Wide M (1984) Effect of short-term exposure to five industrial metals on the embryonic and fetal development of the mouse. *Environ Res* 33: 47–53
- Wilhelm M (1994) *Metalle / Aluminium*. In: Wichmann HE, Schlipkoter H-W, Fulgraff G (Hrsg) *Handbuch der Umweltmedizin*, ecomed, Landsberg/Lech, 1–17
- Wisniewski HM, Sturman JA (1989) Neurotoxicity of aluminum. In: Gitelman HJ (Hrsg) *Aluminum and health*. Marcel Dekker, New York Basel, 125–165

## 80 Aluminium, Aluminiumoxid- und Aluminiumhydroxid-haltige Stäube

- Yasui M, Yase Y, Ota K, Garruto RM (1991) Evaluation of magnesium, calcium and aluminum metabolism in rats and monkeys maintained on calcium-deficient diets. *NeuroToxicology* 12: 603–614
- Yen-Koo H (1992) The effect of aluminum on conditioned avoidance response (CAR) in mice. *Toxicol Ind Health* 8: 1–7
- Yokel RA (1985) Toxicity of gestational aluminium exposure to the maternal rabbit and offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 79: 121–133
- Yokel RA (2000) The toxicology of aluminum in the brain: a review. *NeuroToxicology* 21: 813–828
- Yokel RA, Allen DD, Meyer JJ (1994) Studies of aluminium neurobehavioral toxicity in the intact mammal. *Cell Mol Neurobiol* 14: 791–808
- Yousef MI (2004) Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology* 199: 47–57
- Yousef MI, El-Morsy AMA, Hassan MS (2005) Aluminium-induced deterioration in reproductive performance and seminal plasma biochemistry of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology* 215: 97–107
- Yumoto S, Nagai H, Matsuzaki H, Matsumura H, Tada W, Nagatsuma E, Kobayashi K (2001) Aluminium incorporation into the brain of rat fetuses and sucklings. *Brain Res Bull* 55: 229–234
- Zatte P, Ibu-Lkhatat-Idrissi M, Zambenedetti P, Kilyen M, Kiss T (2002) In vivo and in vitro effects of aluminum on the activity of mouse brain acetylcholinesterase. *Brain Res Bull* 59: 41–45
- Zelic O, Dimitrijevic B, Vasilijevska M, Dujic A, Lekic PC (1998) A dental implant: aluminium trioxide exhibited no effect on mouse reproductive and mutagenic potential. *J Clin Periodontol* 25: 892–896
- Zhang F, Bi S, Liu J, Yang X, Wang X, Yang L, Yu T, Chen Y, Dai L, Yang T (2002) Application of dopamine as an electroactive ligand for the determination of aluminum in biological fluids. *Anal Sci* 18: 293–299
- Zheng YX, Liang YX (1998) The antagonistic effects of L-dopa and eserine on Al-induced neurobehavioral deficits in rats. *Biomed Environ Sci* 11: 321–330
- Zhou Z (1996) Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Aluminiumbelastung und zur Effizienz präventiver Maßnahmen beim Aluminiumschweien in der Automobilindustrie. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen
- Zumkley H, Bertram H, Schmidt F (1988) Gewebekonzentrationen und Elimination von Aluminium. In: Rösch W, Kori-Lindner C (Hrsg.) Aluminium in der Therapie - nützlich oder schädlich. Ludwig Brunner, Nürnberg, 76–91

abgeschlossen am 15.02.2006