

Toxikologie von Aluminiumverbindungen = Toxicology of aluminium compounds

Autor(en): **Rickenbacher, U.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und
Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène**

Band (Jahr): **75 (1984)**

Heft 1

PDF erstellt am: **14.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-982694>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

U. Rickenbacher, Institut für Toxikologie der ETH und der Universität Zürich,
Schwerzenbach

Toxikologie von Aluminiumverbindungen

Toxicology of Aluminium Compounds

Einleitung

Aluminium ist das häufigste metallische Element. Es existiert in unzähligen Verbindungen mit Sauerstoff, Fluoriden, Phosphaten, Silikaten und organischen Molekülen. Aluminiumverbindungen* sind in der Biosphäre ubiquitär verteilt: In Böden verschiedener Vegetationstypen wurde eine Gesamtmenge von 5 000–60 000 mg Aluminium/kg bestimmt (1). Der Anteil, der mit neutraler Salzlösung austauschbar ist oder im Boden gelöst vorliegt, ist allerdings viel geringer und tritt nur in sauren Böden in beachtlichen Mengen auf: In Solling (BRD) wurden in einem stark sauren Boden 1–2 mg/l wasserlösliches Aluminium gemessen (2). Messungen von austauschbarem Aluminium, die in Australien durchgeführt wurden, ergaben 27–300 mg/kg. Die pH-Werte der untersuchten Böden lagen zwischen 4 und 6 (3). Aluminiumkonzentrationen in diesen Bereichen können auf empfindliche Pflanzen, wie z. B. bestimmte Reisarten, eine phytotoxische Wirkung ausüben und die Produktion stark beeinträchtigen (4).

In Seen und Flüssen ist der Gehalt an gelöstem und an kolloidale Partikel gebundenem Aluminium im allgemeinen $< 0,1$ mg/l. Tiefer pH und Salzgehalt können auch hier größere Gehalte und toxische Wirkungen auf aquatische Lebewesen hervorrufen (1).

Aufnahme von Aluminium über die Lebensmittel

Wegen der Abundanz von Aluminium verwundert es nicht, daß unsere Lebensmittel aus natürlichen Quellen bedeutende Aluminiummengen anreichern. Pflanzliche Nahrung enthält bis zu 0,2 g Aluminium/kg Trockengewicht. Ver-

*Unter dem Ausdruck Aluminium wird sowohl elementares Aluminium als auch Aluminiumverbindungen verstanden.

schiedene Gewürzpflanzen, der Schwarztee oder Spargel akkumulieren Aluminium in Mengen von mehr als 1 g/kg. Ein Aufguß von Schwarztee enthält 2–4 mg Aluminium/l (5). In Gebieten mit sauren Böden kann die pflanzliche Nahrung ebenfalls höhere Gehalte aufweisen, da die Pflanzen das vermehrt vorliegende austauschbare Aluminium speichern (4).

Der Aluminiumgehalt in Lebensmitteln tierischer Herkunft ist geringer als derjenige von Pflanzen: Er beträgt etwa 0,5 bis 2 mg Aluminium/kg Trockengewicht (1).

Aluminium kann auch durch direkten Kontakt der Lebensmittel mit metallischem Aluminium während des Kochens oder Konservierens in die Nahrung gelangen. Es werden jedoch nur stark saure Lebensmittel in größeren Mengen kontaminiert (Tabelle 1).

Tabelle 1. Kontamination von Lebensmitteln mit Aluminium beim Kochen in Aluminiumgeschirr (6).

	mg Al/kg Naßgewicht	
	Gekocht in Glas	Gekocht in Aluminium
Grüne Bohnen	0,91	2,28
Karotten	0,58	0,74
Kartoffeln	0,25	0,25
Sauerkraut	0,83	16,4
Tomaten	0,12	0,14
Aprikosen	24,6	73,3
Zwetschgen	4,6	7,1

Eine weitere Aluminiumquelle bildet die Verwendung verschiedener Aluminiumverbindungen als Backpulver, Antiklumpmittel, Pökelsalze usw. (7). In der Schweiz ist die Verwendung von aluminiumhaltigem Backpulver laut Artikel 155 der LMV verboten.

Zur Behandlung des Trinkwassers aus eutrophen Seen wird als Flockungsmittel meist Aluminiumsulfat verwendet. In der Schweiz dürfen durch diesen Prozeß nicht mehr als 0,5 mg Aluminium pro Liter Trinkwasser resultieren. Zürichseewasser wird zur Trinkwassererstellung mit 2 mg Aluminiumsulfat/l behandelt (mündliche Information der städtischen Wasserversorgung). Nach unseren Messungen schwankt der Aluminiumgehalt im Trinkwasser der Stadt Zürich periodisch um 100 µg/l. Messungen des Trinkwassers in 50 Städten der USA ergaben Werte zwischen 3,3 und 1500 µg Aluminium/l (10).

Schätzungen über die tägliche Aluminiumaufnahme über die Lebensmittel liegen zwischen 10 und 135 mg Aluminium pro Person (9). Die durchschnittliche Aufnahme wird mit 22 mg angegeben (7).

Der Beitrag, den die Verwendung von aluminiumhaltigen Lebensmittelzusätzen zur gesamten täglichen Aluminiumaufnahme leistet, dürfte wohl recht gering sein: Wird aluminiumhaltiges Backpulver verwendet, resultiert z. B. pro Portion Kuchen etwa 5 mg Natrium-Aluminium-Sulfat (7). Dies entspricht einer Einnahme von rund 0,4 mg Aluminium. Die erlaubte tägliche Einnahme (ADI) von Natrium-Aluminium-Phosphat, welches unter anderem auch in Backpulver verwendet wird, wurde von der WHO (8) auf maximal 6 mg/kg Körpergewicht festgesetzt.

Aufnahme von Aluminium durch die medizinische Anwendung

Verschiedene Aluminiumverbindungen dienen, direkt oder indirekt, therapeutischen Zwecken in der Medizin. Die Aluminiumbelastung kann hierbei im Vergleich zur Belastung über die Lebensmittel um Faktoren höher liegen: Impfstoffen gegen Tetanus, Diphtherie u. a. werden Aluminiumverbindungen (hauptsächlich Aluminiumhydroxid) als Adsorbens beigegeben, um die Abgabe der Antigene zu verlangsamen. Die Immunogenität der Impfstoffe wird dadurch erhöht. Die US Food and Drug Administration (FDA) limitiert die Verabreichung auf 1,14 mg Aluminium/Dosis (11).

Viel Aluminium wird in der Form von $\text{Al}(\text{OH})_3$ als Mittel gegen Magenübersäuerung, Magenulkus und Hyperphosphatämie eingenommen. Dabei sind Dosierungen von 1000 mg und mehr pro Person und Tag möglich. Es ist bekannt, daß Arthritispatienten zwischen 3–9 g Aspirin pro Tag einnehmen. Handelt es sich um Aspirin, welches als Puffersubstanz Aluminiumhydroxid enthält, dann führt dies zu einer täglichen Einnahme von 126–728 mg Aluminium pro Tag. (6).

Absorption und Exkretion von Aluminiumverbindungen

Die hohe Aluminiumbelastung muß im Zusammenhang mit den Mechanismen der gastrointestinalen Barriere und der renalen Exkretion betrachtet werden, die bei diesem Element normalerweise effizient funktionieren: Die normale Aluminiumkonzentration im menschlichen Plasma und in den Organen ist auch bei hohen Aluminiumeinnahmen tief: Im Plasma werden $< 5 \mu\text{g/l}$ gemessen, in den Organen 0,5–2 mg/kg.

An Versuchspersonen wurde während 3 Tagen insgesamt 2,2 g Aluminium in der Form von vier verschiedenen Verbindungen oral verabreicht (12). Das Resultat ist in Tabelle 2 zusammengefaßt. Es ist ersichtlich, daß die Verabreichung der Aluminiumverbindungen im Vergleich zur Dosis nur zu einem sehr geringen Anstieg der Plasma-Aluminium-Konzentration führte. Das wasserunlösliche Aluminiumphosphat wurde kaum absorbiert. Die deutliche Exkretion im Urin zeigt, daß inkorporiertes Aluminium rasch über die Nieren wieder ausgeschieden wird. Es muß allerdings beachtet werden, daß über die längerfristige Belastung gesunder Personen mit solch hohen Aluminiumdosen noch wenig bekannt ist.

Table 2. Gastrointestinale Absorption von Aluminiumverbindungen (12)

	Plasma-Aluminium ($\mu\text{g/l}$)		Zusätzliche Exkretion im Urin (μg)*
	Bevor der Einnahme	Nach der Einnahme	
Aluminiumhydroxid	6 ± 3	17 ± 13	730 ± 487
Aluminiumkarbonat	7 ± 2	14 ± 7	567 ± 437
Dihydroxyaminoazetat	6 ± 3	17 ± 7	1430 ± 1157
Aluminiumphosphat	7 ± 4	9 ± 2	123 ± 77

* Total in drei Tagen

Toxikologie

Die akute Toxizität oraler Aluminiumgaben ist unbedeutend, da nur geringe Mengen gastrointestinal absorbiert werden. Tabelle 3 zeigt einige LD_{50} -Werte verschiedener Aluminiumverbindungen. Man sieht, daß hohe Dosen notwendig sind, um den Tod der Hälfte der Versuchstiere zu verursachen. Vergleicht man jedoch die Daten der oral und der intraperitoneal verabreichten Verbindungen, kommt man zum Schluß, daß systemisch verabreichtes Aluminium eine stärkere Wirkung hat. Dies steht im Einklang mit der geringen gastrointestinalen Absorption. Auch bei subchronischer Verabreichung wurden bei kleineren Dosen pathologische Effekte beobachtet. In Tabelle 4 sind einige Befunde bei subchronischer Verabreichung von Aluminiumverbindungen dargestellt. Viele Effekte sind auf eine Hypophosphatämie zurückzuführen, die durch die gastrointestinale Bindung von Phosphat mit Aluminiumkationen verursacht wird. Diese kann unter anderem eine geringere ATP-Konzentration sowie Knochenschädigungen bewirken. Eine Demineralisation der Knochen vom Typ der Osteomalazie wurde auch bei mehrtägiger intraperitonealer Verabreichung, bei welcher keine intestinale Phosphatbindung auftritt, beobachtet. Somit kann Aluminium nicht nur über eine Hemmung der intestinalen Phosphataufnahme, sondern auch auf direktem

Table 3. LD_{50} -Werte verschiedener Aluminiumverbindungen

Salz	Species	Verabreichung	LD_{50} ($\text{mg Al}^{3+}/\text{kg}$)	Ref.
Aluminiumnitrat	Ratte	oral	308	(13)
Aluminiumchlorid	Maus	oral	426	(13)
Aluminiumsulfat	Maus	oral	979	(13)
Aluminiumsulfat	Maus	intraperit.	22	(1)
Aluminiumnitrat	Maus	intraperit.	23	(13)

Tabelle 4. Befunde bei subchronischer Verabreichung von Aluminiumverbindungen

Dosis mg/kg	Dauer (Tage)	Species	Route	Befunde	Ref.
6–36	30–55	Ratte	Diät	Hypophosphatämie, Rachitis	(1, 13)
2,6	30	Hund	Diät	Keine	(13)
0,27	63	Ratte	intraper.	Osteomalazie	(14)
0,1%	Ab Tag 2 d. Gestation	Ratte	Diät	Erhöhte Resorptionsrate, keine teratogene Wirkung	(1)
5	19–30	Kaninchen Katzen Hunde	subcutan	Verhaltensänderungen, progressive Enzephalopathie	(15)

Wege toxisch auf den Knochenmetabolismus wirken. Auf dem Gebiete der Teratogenese werden kaum teratogene, jedoch in einigen Fällen embryotoxische Effekte beobachtet. Am wichtigsten ist jedoch die neurotoxische Aktivität von Aluminium (15): Schon in den vierziger Jahren wurden Aluminiumverbindungen direkt ins ZNS appliziert, um experimentell Epilepsie auslösen zu können. Bei verschiedenen Versuchstieren, jedoch nicht bei der Ratte, lösen systemische Gaben eine progressive Enzephalopathie aus, die mit Verhaltensänderungen beginnt und mit Krämpfen, Anfällen und dem Tod endet.

Welche Bedeutung haben diese Befunde für uns Menschen? Bei verschiedenen Erkrankungen des menschlichen Zentralnervensystems wurden gegenüber Kontrollpersonen erhöhte Aluminiumkonzentrationen im Gehirn und anderen Organen gefunden. Es wurde deshalb verschiedentlich die Vermutung geäußert, daß die im Tierexperiment beobachtete Neurotoxizität von Aluminium bei der Entstehung dieser Krankheiten beteiligt ist (15). Zu diesen Krankheiten gehört z. B. die Alzheimer Erkrankung, die ungefähr 4% der über 64jährigen befällt (16). Sie kann sowohl senil als auch präsenil auftreten und äußert sich in einer Beeinträchtigung geistiger Funktionen, Persönlichkeitsveränderungen und reduzierter Lebenserwartung. Ein typisches, morphologisches Merkmal ist eine neurofibrilläre Degeneration in gewissen Gehirnzellen dieser Patienten. Eine ähnliche, jedoch nicht identische, neurofibrilläre Degeneration entsteht auch im Tierversuch. Trotzdem wäre es voreilig, daraus zu schließen, daß dem Aluminium bei der Entstehung dieser Krankheit eine kausale Rolle zukommt. Eher scheint eine Schädigung der Bluthirnschranke, die vielleicht durch die ursächlichen Faktoren der Alzheimer Erkrankungen bewirkt wird, eine Erhöhung der Aluminiumkonzentration im Gehirn zu ermöglichen. Die gleiche Einschränkung gilt für folgende Beobachtung: Bewohner der japanischen Inseln Guam und Kii sowie von Neu Guinea werden auffallend häufig von den neurologischen Erkrankungen amyotrophe Lateralsklerose und Parkinson Erkrankung befallen. In beiden Fällen werden in den Zellen des Hippocampus neurofibrilläre Degenerationen und erhöhte

Aluminiumkonzentrationen beobachtet. Interessanterweise ist der Aluminiumgehalt in den Lebensmitteln dieser Inseln — wegen Übersäuerung des Bodens — besonders hoch (5, 15, 17).

Bei einer weiteren Gehirnerkrankung, der Dialyse-Enzephalopathie (DE), scheint die Ursache für die Entstehung mit Aluminium als gegeben (18): Die DE tritt, wie der Name besagt, bei nierenkranken Personen auf, die sich einer regelmäßigen Haemodialyse (HD) unterziehen müssen. Man vermutete schon früh eine Intoxikation, das toxische Agens wurde jedoch lange nicht gefunden. Anfangs der siebziger Jahre wurde bemerkt, daß in vielen Fällen das Dialysat hohe Mengen an Aluminium enthielt. In der Folge wurde mehrfach gezeigt, daß HD-Patienten mit DE gegenüber HD-Patienten ohne DE höhere Aluminiumkonzentrationen im Gehirn und anderen Organen aufwiesen. Senkung der Aluminiumgehalte im Dialysat setzte die Inzidenz der DE drastisch herab. Es traten jedoch immer wieder Fälle von DE auf. Diese konnten in der Folge auf die zweite Aluminiumquelle, die oralen Phosphatbinder, zurückgeführt werden. Aluminiumhydroxid enthaltende Phosphatbinder müssen bei diesen Patienten zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie verschrieben werden. Mehrfach konnte durch befristetes Stoppen der Phosphatbindermedikation eine schnelle Besserung des Zustandes der Patienten erreicht werden.

Wir führten zur Erfassung der Symptomatik der Aluminiumintoxikation eine zweijährige Studie mit insgesamt 55 HD-Patienten aus 5 schweizerischen Spitälern durch. Es wurden regelmäßige Messungen der Plasma-Aluminium-Konzentrationen mit Atomabsorptionsspektrophotometrie (Graphitrohrtechnik) durchgeführt. Die Studie ergab, daß Patienten mit Myopathien und geistigen Beeinträchtigungen, die möglicherweise Vorstufen einer DE sind, höhere Plasma-Aluminium-Konzentrationen erreichten als Patienten ohne solche Symptome. Die kritischen Aluminiumwerte lagen bei durchschnittlich $200 \mu\text{g Al/l}$ Plasma gegenüber $110 \mu\text{g/l}$. Messungen im Plasma gesunder Kontrollpersonen ergaben Werte $< 5 \mu\text{g/l}$.

Zusammenfassung

Wir nehmen täglich etwa 10 bis 135 mg Aluminium ein. Dieses stammt zu einem beträchtlichen Teil aus natürlichen Quellen. Bei der medizinischen Anwendung von Aluminiumverbindungen kann die orale Aufnahme mehrere Gramme betragen. Wegen der geringen gastrointestinalen Absorption und der renalen Effizienz der Elimination treten jedoch akute Vergiftungen bei gesunden Personen nicht auf. Mögliche Einflüsse einer chronischen Aluminiumbelastung werden hauptsächlich im Zusammenhang mit neuronalen Erkrankungen älterer Menschen gegenwärtig intensiv untersucht.

Wir konnten zeigen, daß erst bei einer Plasma-Aluminium-Konzentration von durchschnittlich $200 \mu\text{g/l}$, die mehr als dem vierzigfachen der Normkonzentration entspricht, vermehrt zentralnervöse Störungen bei nierenkranken Patienten auftreten können.

Résumé

Chez l'homme, la quantité d'aluminium ingéré par jour est de 10 à 135 mg et provient essentiellement de sources usuelles. L'utilisation médicale peut conduire à des ingestions de plusieurs grammes par jour. Du fait de son absorption gastrointestinale basse et de son élimination efficace par excrétion rénale, aucune intoxication aiguë après des prises orales n'a été observée chez les personnes saines. Actuellement, plusieurs recherches sur l'exposition chronique d'aluminium, principalement en relation avec les maladies neurologiques chez les personnes âgées, sont en cours.

Nous avons pu montrer que des désordres du système nerveux étaient plus fréquemment observés chez les patients urémiques qui présentaient une concentration en aluminium dans le plasma supérieure à 200 $\mu\text{g/l}$ (soit une concentration 40 fois supérieure à la normale).

Summary

10 to 135 mg aluminium, mainly from natural sources, are ingested by men daily. Medicinal use may lead to ingestions of several grams per day. Because the gastrointestinal absorption is low and the renal excretion is efficient, acute intoxications with oral doses do not occur in healthy persons. Many investigations of chronic aluminium exposure, mainly related to neuronal diseases of elderly persons, are actually in progress. We could show that at an average plasma aluminium concentration of 200 $\mu\text{g/l}$ the frequency of neurological symptoms in uraemic patients increased. This value is 40 times higher than normal.

Literatur

1. *Sorenson, J. R. J., Tepper, I. B. and Lingg, R. D.*: Aluminium in the environment and human health. *Environ. Health. Persp.* **8**, 3–95 (1974).
2. *Ulrich, B., Mayer, R. and Khanna, P. K.*: Chemical changes due to acid precipitation in a loess-derived soil in central Europe. *Soil Sci.* **130/4**, 193–205 (1980).
3. *Johnson, D. W., Turner, J. and Kelly, J. M.*: The effects of acid rain on forest nutrient status. *Water Resour. Res.* **18**, 449–461 (1982).
4. *Attananda, T., Vacharotayan, S. and Kyuama, K.*: Chemical characteristics and fertility status of acid sulphate soils of Thailand. In: Dost, H. and van Bremen, N. (Ed.), *Proceedings of the Bangkok symposium on acid sulphate soils*, p. 137–156. ILRI publication **31**, 1981.
5. *Jackson, M. L. and Ming Huang, P.*: Aluminium of acid soils in the food chain and senility. In: Hamilton, E. I., Benari, M. and Nriagu, J. O. (Ed.), *The science of total environment (Biological availability of trace metals)* **28**, p. 269–276. Elsevier, Amsterdam, 1983.
6. *Campbell, I. R., Cass, J. S., Cholak, J. and Kehoe, R. A.*: Aluminium in the environment of man. *A. M. A. Arch. Ind. Health.* **15**, 350–448 (1957).
7. *Lione, A.*: The prophylactic reduction of aluminium intake. *Food Chem. Toxic.* **21**, 103–109 (1983).
8. *FAO/WHO*: Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-sixth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food additives. WHO Technical Report Series No. 683, Geneva 1982.

9. *Schlettwein-Gsell, D. und Momsen-Staub, S.*: Spurenelemente in Lebensmitteln. XII. Aluminium. *Int. Z. Vit.-Ern.-Forschung* **43**, 251–263 (1973).
10. Safe drinking water committee. In: *Drinking water and health*. National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1977.
11. FDA. Federal Register **46**, No 205, 51903 (1981).
12. *Kaehny W. D. et al.*: Gastrointestinal absorption of aluminium from aluminium containing antacids. *Medical Intell.* **296**, 1389–1390 (1977).
13. FAO/WHO: Summary of toxicological data of certain food additives. WHO Food Additives Series No 12, 14–24, Geneva 1977.
14. *Ellis, H. A. et al.*: Bone aluminium in haemodialysis patients and in rats injected with aluminium chloride: relationship to impaired bone mineralisation. *J. Clin. Path.* **32**, 832–844 (1979).
15. *Liss, L. (Ed.)*: Aluminium neurotoxicity. Pathotox, Chicago 1980.
16. *Wettstein, A.*: Alzheimer-Krankheit: Fakten und Hypothesen. *Neue Zürcher Zeitung* Nr. 137, 66 (1983).
17. *Perl, D. P.*: Aluminium and Alzheimer's disease: Intraneuronal X-ray spectrometry studies. In: *Katzman, R. (Ed.)*, Banbury Report 15. Biological aspects of Alzheimer's disease, p. 425–435. Cold Spring Harbour Laboratory 1983.
18. *Alfrey, A. C. et al.*: Metabolism and toxicity of aluminium in renal failure. *T. Amer. J. Clin. Nutr.* **33**, 1509–1516 (1980).

U. Rickenbacher
 Institut für Toxikologie der
 Eidg. Technischen Hochschule
 und der Universität Zürich
 CH-8603 Schwerzenbach