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

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 76 (1985)

Heft: 4

Artikel: Vorkommen und toxikologische Bedeutung von Aluminium in der Nahrung = Occurrence and toxicological impact of aluminum in food

Autor: Candrian, U.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-982377

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 76, 570–608 (1985)
Eingegangen 1. Oktober 1985. Angenommen 15. Oktober 1985

Vorkommen und toxikologische Bedeutung von Aluminium in der Nahrung

Occurrence and Toxicological Impact of Aluminum in Food

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

Einleitung

Auswahl der Literatur

Aluminium wurde erst gegen Ende des letzten Jahrhunderts in grösseren Mengen industriell gewonnen. Seitdem werden mögliche toxische Wirkungen dieses Metalls diskutiert (1). Damit verbunden war eine wahre Flut von Publikationen, deren Anzahl bereits 1957 mehr als 1500 betrug (1). Vor allem was die ältere Literatur betrifft, stützt sich die vorliegende Arbeit daher auf die umfassenden Übersichtsarbeiten von *Campbell* et al. (1) und *Sorensen* et al. (2). Aus neuerer Zeit liegen dagegen nur Zusammenfassungen von Teilgebieten vor (z. B. 3–5). Neben diesen Publikationen wurden hauptsächlich neuere Originalarbeiten über den Aluminiumgehalt der Nahrung und über Tier- und Menschenversuche mit peroraler Applikation von Aluminiumverbindungen verwendet. Nur am Rande berücksichtigt wird in der vorliegenden Arbeit die bei nierenkranken Patienten auftretende sogenannte Dialyseenzephalopathie und/oder -osteomalazie. In deren Aetiologie spielt wahrscheinlich Aluminium eine wichtige Rolle. Dieses Gebiet wurde kürzlich von *Rickenbacher* (6) in seiner Dissertation behandelt.

Methodik der Aluminiumbestimmung

Aluminium wurde ursprünglich mit gravimetrischen, kolorimetrischen und titrimetrischen Methoden bestimmt (2, 7). Später kamen die Fluoreszenzspektrometrie, polarographische Methoden, die Neutronenaktivierungsanalyse, die Röntgenfluoreszenzanalyse und die Bestimmung mittels Emissions- und Atomabsorptionsspektrometrie dazu (2). In den letzten Jahren rückte immer mehr die flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie in den Vodergrund (8, 9). Diese Methode wird heute am häufigsten zur Aluminiumbestimmung verwendet (6, 8, 10).

Wie alle anderen Methoden ist aber auch die flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie mit zwei wichtigen Nachteilen behaftet (2, 6, 9):
1. Es kommen zahlreiche Interaktionen mit anderen Metallen und der Probenmatrix vor.
2. Die Probenvorbereitung beansprucht daher in der Regel mehrere Schritte. Dies bringt eine hohe Kontaminationsgefahr durch das weitverbreitete Aluminium mit sich.

Die Beurteilung von Aluminiumbestimmungen muss daher jeweils im Kontext der Werte verschiedener Autorengruppen erfolgen. Die gewählte Methodik allein erlaubt keine Rückschlüsse auf die Richtigkeit der Resultate. So erhielt beispielsweise *Hadorn* (7) bereits 1947 mit einer kolorimetrischen Methode Werte, die auch mit neueren Daten übereinstimmen. Daher werden apparativ relativ einfache, kolorimetrische Methoden auch heute noch verwendet (11, 12). Für spezielle Fragestellungen können derartige Methoden der flammenlosen Atomabsorptionsspektrometrie beispielsweise bezüglich der Nachweisgrenze sogar überlegen sein (12).

Kontamination von Tierfutter

Aluminiumhaltige Verbindungen werden oft bei der Herstellung von Tierfutter als Bindemittel für Pellets aber auch als Antiklumpmittel verwendet (3). Die Aluminiumkonzentration in der Tiernahrung kann daher bis zu 210 ppm betragen (aus 3). In dieser Grössenordnung liegen beispielsweise die von *Mayor* et al. (13) und *Ondreicka* et al. (14) in Rattennahrung gefundenen Aluminiumkonzentrationen von 119 ppm bzw. ca. 170 ppm. In Futter für Schafe und in solchem für Stiere wurden um die 200 ppm Aluminium nachgewiesen (15, 16). Dagegen wurden von *Yokel* (17) 1200 ppm Aluminium in Kaninchenfutter gefunden. Da dieser Autor Erfahrungen auf dem Gebiet der Aluminiumbestimmung besitzt (10), dürfte auch dieser hohe Wert richtig sein. Die aber nicht unbeträchtlichen Differenzen sind wahrscheinlich auf die unterschiedliche Verwendung aluminiumhaltiger Hilfsstoffe bei der Herstellung zurückzuführen (über den Einfluss derartiger Verbindungen auf den Aluminiumgehalt der Nahrung siehe auch Seiten 575–580).

Diese Daten zeigen deutlich, dass die Resultate von Versuchen mit Labortieren, in denen der Aluminiumgehalt des Futters nicht bestimmt wurde, sehr vorsichtig zu beurteilen sind. Aus mehreren Versuchen abgeleitete Grenzdosierungen für einen bestimmten Effekt sind daher nur als grobe Hinweise zu betrachten (siehe Metabolismus und Toxikologie von Aluminium). Dagegen spielt der Aluminiumgehalt des Trinkwassers nur eine untergeordnete Rolle (siehe Aufnahme von Aluminium mit der Nahrung).

Bei der Beurteilung von Versuchen mit grasenden Tieren muss ein anderer Punkt in Betracht gezogen werden: Kühe nehmen auf der Weide mit dem Gras bis zu 20%, Schafe bis zu 30% des Trockengewichts Bodenbestandteile auf (18, aus 16, 18, 19). Der Aluminiumanteil verschiedener Böden kann bis zu 30% des Trockengewichts betragen (siehe Vorkommen von Aluminium in der Nahrung).

Vorkommen von Aluminium in der Umwelt

Das Vorkommen von Aluminium in Pflanzen und der menschlichen Nahrung wird ab Seite 575, dasjenige im tierischen und menschlichen Körper ab Seite 580 behandelt.

Allgemeines

Aluminium ist in der Erdkruste zu etwa 8% enthalten (2). Es ist das häufigste Metall und nach Silicium und Sauerstoff das dritthäufigste Element überhaupt (6). In der elementaren Form kommt Aluminium in der Natur nicht vor (4). Die häufigsten Verbindungen sind Silikate wie Ton und Feldspat (20) und Aluminiumoxidverbindungen wie Bauxit und Gibbsit. Korund ist ein Beispiel für eine kristalline Aluminiumoxidverbindung (4).

Die Chemie von Aluminium in wässerigen Systemen ist sehr komplex. In verdünnten Lösungen, die in der Umwelt dominieren, handelt es sich dabei eigentlich um die Chemie von Aluminiumhydroxid. Vor allem im tiefen pH-Bereich sind aber bei ausreichenden Konzentrationen der Anionen (wie sie in natürlichem Oberflächenwasser vorkommen können) auch Komplexe mit Fluorid und Sulfat möglich. Drei Eigenschaften von Aluminium stehen bei der Behandlung wässeriger Systeme im Vordergrund: 1. Aluminium ist amphoter. 2. Aluminium bildet mit zahlreichen anorganischen und organischen Bestandteilen des Wassers Komplexe. 3. Aluminium zeigt eine Tendenz zur Polymerisation (als Aluminiumhydroxid: Gibbsit, Bayerit). Die Löslichkeit von Aluminiumhydroxid ist bei einem pH von 5,5 minimal. Bei abnehmendem (kationische Polymere) und bei zunehmendem pH (anionische Monomere) nimmt die Löslichkeit zu. In wässerigen Lösungen liegt also ein pH-abhängiges Gleichgewicht zwischen gelöstem anionischem Aluminat und kationischen Komplexen und suspendierten neutralen Aluminiumhydroxidpolymeren vor. Bei physiologischem pH beträgt die Löslichkeit etwa 520 μg/l. Anionische Liganden erhöhen im allgemeinen die Löslichkeit von Aluminium. Dazu gehören beispielsweise Citrat und Oxalat. Aufgrund der physikochemischen Parameter ist daher eine Voraussage des biologischen Schicksals von Aluminium im Organismus sehr schwierig. Die extremen pH-Bedingungen im Magen-Darm-Kanal dürften jedoch Aluminiumionen für verschiedene Liganden verfügbar machen (21, 22, aus 4, 23).

Seitdem Aluminium erhältlich ist, hat seine Verwendung laufend zugenommen. Dieser Trend wird auch in Zukunft noch anhalten (aus 2). Die Verwendung von Aluminium und seinen Verbindungen in zahlreichen Industrien wurde von *Rickenbacher* (6) ausführlich aufgelistet. Aus der Zusammenstellung geht hervor, dass der Gebrauch von Aluminiumverbindungen in der Medizin (z. B. als Antazida und als Puffersubstanzen in Analgetika) und der Lebensmitteltechnologie (z. B. als Antiklumpmittel und Stabilisatoren) sehr verbreitet ist. Zahlen aus den USA und Kanada zeigen, dass der jährliche Verbrauch von Aluminiumverbindungen für Lebensmittelzwecke in diesen Ländern bereits 1970 mehrere tausend Tonnen betrug (aus 24).

Aluminium in der Luft

Das Vorkommen von Aluminium in der Luft ist eine direkte Folge der weiten Verbreitung im Boden. Der Gehalt der Luft an Aluminiumpartikeln hängt von zahlreichen Faktoren ab. Dazu zählen die meteorologischen Bedingungen, die Dichte des Fahrzeugverkehrs und die unmittelbare Umgebung des Sammelstandortes. Über die Konzentration von Aluminium in der Luft liegen Daten aus vielen Ländern, darunter auch europäischen wie der BR Deutschland, Italien und Grossbritannien vor. Im allgemeinen ist sie niedriger als 10 μg Al/m^3. In Städten und in Industriegebieten können die Werte höher liegen. In der BR Deutschland wurden in der Nähe einer Zement/Kaolin-Fabrik ca. 70 μg Al/m^3 gemessen. Diese Zahlen zeigen, dass eine Aluminiumaufnahme über die Lungen höchstens einige Zehntel Milligramm pro Tag betragen kann. Entsprechend der geringen Konzentrationen von Aluminium in der Luft werden in Niederschlägen (Regen, Schnee) keine Werte über 1,3 ppm berichtet. Ein grosser Teil des Aluminiums im Regen liegt zudem nicht in gelöster Form vor (aus 1, 2).

Aluminium im Boden

Die gesamte Aluminiumkonzentration kann in Abhängigkeit vom Bodentyp über einen weiten Bereich variieren: 11–317 460 ppm bezogen auf die Trockensubstanz. Der gelöste Anteil ist aber nur ein kleiner Bruchteil des Gesamtanteils. Er hängt in erster Linie vom pH der Wasserphase ab. Daneben spielen aber auch die Konzentration anderer Ionen und diejenige organischer Bestandteile (Bildung löslicher Komplexe) eine Rolle (aus 1, 2).

Aluminium im Oberflächen- und im Quellwasser

Von *Campbell* et al. (1), *Sorenson* et al. (2) und *Burrows* (23) wurden Daten aus allen Erdteilen zusammengestellt. Im allgemeinen ist die Aluminiumkonzentration in fliessenden und stehenden Gewässern (inklusive Meere) und in Quellen kleiner als 1 ppm. Ein beträchtlicher Teil der gemessenen Aluminiumkonzentrationen liegt sogar unter 100 ppb. In älteren Publikationen (siehe 1) wurden eher höhere Werte gefunden, die vermutlich aufgrund mangelhafter Methodik zu hoch ausgefallen sind. Aluminiumkonzentrationen, die zum Teil 1 ppm wesentlich übersteigen, werden in Mineralwasser, Industrieabwässern, in Wasser aus Gebieten mit vulkanischer Tätigkeit und in stark saurem Wasser (pH < 5) gefunden. Neuere, von den erwähnten Autoren noch nicht erfasste Arbeiten (22, 25–32, aus 33) stimmen mit den älteren Publikationen im grossen ganzen überein. Meerwasser enthält in der Regel weniger als 1 ppb Aluminium (34). Ebenso scheint klares Wasser besonders arm an Aluminium zu sein (2–3 ppb [30]). *Benes* et al. (25) konnten zeigen, dass in einem See mit 113 ppb Aluminium ca. $^3/_4$ in polymerer Form (MG $>$ 10 000) vorlag. Anfangs dieses Jahrhunderts wurde in der Schweiz in

der Rhone die Aluminiumkonzentration bestimmt. Die gefundenen 21 ppb sind für eine derart frühe Bestimmung als sehr niedrig einzustufen (aus 1). Der Gehalt von schweizerischem Mineralwasser wird unter Aufnahme von Aluminium mit der Nahrung erwähnt.

Saure Niederschläge

Im Gegensatz zu *Campbell* et al. (1) und *Sorenson* et al. (2) führte *Burrows* (23) in seiner Zusammenstellung der Aluminiumkonzentrationen in Oberflächenwasser auch die entsprechenden pH-Werte auf. Untersucht man die Daten auf einen allfälligen Zusammenhang zwischen pH-Wert und Aluminiumkonzentration, so stellt man fest, dass in schwach saurem Wasser (pH um 5) Konzentrationen über 1 ppm, in stärker saurem Wasser (pH < 4) solche über 10 ppm häufiger vertreten sind. Zahlreiche neuere Untersuchungen aus verschiedenen Regionen der Erde bestätigen diese Feststellung (29, 35–39, aus 40). *Cronan* und *Schofield* (26) konnten zeigen, dass durch saure Niederschläge Aluminium vermehrt gelöst wird. Verschiedene Autoren (29, 35, 41, 42, aus 43) betonen, dass Aluminiumhydroxid aus Bodenmineralien eine wichtige Rolle bei der Neutralisation von Schwefel- und Salpetersäure aus sauren Niederschlägen (44) spielt. Die Löslichkeit von Aluminiumhydroxid (im Boden z. B. als Gibbsit) ist minimal bei pH-Werten zwischen 5 und 7 (27, aus 26). Bei der Neutralisation von sauren Niederschlägen (pH $< 4{,}5$) entsteht typisches, aluminiumreiches Oberflächenwasser von einem pH-Wert in der Grössenordnung von 4,7 bis 5,2 (29). In einem Buchenwald in der BR Deutschland stieg die Konzentration an gelöstem Aluminium unter der Einwirkung von sauren Niederschlägen im Verlauf von mehreren Jahren von weniger als 1 ppm (Aluminium: 10% der Kationen) auf ca. 2 ppm (Aluminium: 30% der Kationen) (42). Nach Erreichen dieser Konzentration verlagerte sich die Neutralisationsreaktion von der Oberfläche zunehmend in tiefere Bodenschichten. Die damit verbundenen pH-Werte lagen im Bereich von 3 bis 4 (42). Die Aluminiumkonzentration hängt aber nicht nur vom pH, sondern auch vom Gehalt des Wassers an organischen Substanzen ab (27, 45, aus 29). Durch die Bildung von Komplexen mit organischen Säuren wird die Löslichkeit von Aluminium erhöht (25, aus 26). Neben dem gelösten Aluminium erhöht sich bei niedrigem pH aber auch die Konzentration des mit neutralen Salzlösungen austauschbaren Aluminiums, von dem bei pH-Werten über 5 im allgemeinen nur geringe Mengen gefunden werden (aus 46). In australischen Wäldern wurden bei einem pH von 6 10 ppm, bei einem pH von 4 dagegen 300 ppm nachgewiesen (aus 44). Eher etwas tiefere Werte wurden in natürlichen, schwefelsauren Böden gemessen (47, 48).

In Wasser gelöstes, anorganisches Aluminium ist im Gegensatz zu organischen Komplexen (aus 33, 38) für die darin lebenden Wesen schädlich. Bereits bei Konzentrationen ab 0,2 ppm muss in leicht saurem Milieu mit toxischen Wirkungen auf den Fischbestand gerechnet werden (28, 49, 50, 51, aus 23, 26). Bei Pflanzen können toxische Wirkungen ab 1 ppm Aluminium in der Wasserphase des Bodens auftreten. Es bestehen aber grosse Speziesunterschiede

(aus 42). So wurde in dem von *Ulrich* et al. (42) untersuchten Buchenbestand bei Aluminiumkonzentrationen von 1 bis 2 ppm bereits eine Abnahme der Biomasse der Wurzeln beobachtet. Andere Baumarten (z. B. Birken) sollen dagegen bis 60 ppm Aluminium vertragen (aus 44). Für die Ernährung bedeutende Pflanzen wie Reis und Mais scheinen recht empfindlich zu sein (46, aus 28). Daneben gibt es aber auch Pflanzen, die Aluminium akkumulieren. Dazu gehören Teesträucher und Gewürze (aus 43; siehe auch Aufnahme von Aluminium mit der Nahrung).

Über die Bedeutung von erhöhten Aluminiumkonzentrationen für eine mögliche Anreicherung dieses Metalls in der Nahrungskette liegen für Pflanzen nur wenige, für Wasserlebewesen keine Publikationen vor. Die Anreicherung in Wasserlebewesen ist aber wegen der hohen Empfindlichkeit sehr unwahrscheinlich, in der Form von organischen Komplexen allerdings denkbar. In Pflanzen scheinen vor allem die Wurzeln betroffen zu sein, während der Transport in oberirdische Teile unterbleiben kann. So fanden *Bartlett* und *Riego* (46) bei Maispflanzen, die in einer leicht sauren Nährlösung mit 9 ppm Aluminium aufgezogen worden waren, in den Wurzeln 50- bis 200mal mehr, im oberirdischen Teil weniger als fünfmal soviel Aluminium wie bei Pflanzen ohne Aluminiumsupplement (Aluminium im verwendeten Wasser nicht quantifiziert). Eine Abhängigkeit des Aluminiumgehaltes vom Boden-pH stellten *Attanandana* et al. (47) bei Reispflanzen fest. Bei einem pH von 3,9 war der Aluminiumgehalt aber lediglich 1,5mal höher als beim pH 5,8. *Tveite* (52) untersuchte die Aluminiumkonzentration in den Nadeln verschiedener Nadelhölzer in Abhängigkeit vom pH des Regens (2,5–6,0). In Gebieten mit niedrigem Regen-pH wurden nicht oder nur minimal erhöhte ($<$ 1,5x) Aluminiumgehalte gefunden.

Aufnahme von Aluminium mit der Nahrung

Aluminiumkonzentrationen in Nahrungsmitteln

In den Tabellen 1 und 2 sind die bekannten Daten über die Aluminiumkonzentrationen im Trinkwasser, in Getränken und Nahrungsmitteln zusammengestellt. Die einzelnen Untersuchungen wurden in erster Linie in westeuropäischen und skandinavischen Ländern und in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt. Neben wenigen Einzeldaten sind in den Tabellen vornehmlich obere Grenzwerte angegeben. Die aktuelle Konzentration kann bei den einzelnen Nahrungsmitteln um den Faktor 10 oder mehr tiefer liegen. Ein wichtiger Grund dafür dürfte, neben einer allfälligen Kontamination mit Erde, die Bodenbeschaffenheit sein (aus 53). Vereinzelte extrem hohe Werte wurden in den Tabellen nicht berücksichtigt. Aus dem gleichen Grund wurden sehr alte Daten ebenfalls weggelassen. Wie die zeitliche Gliederung der Tabellen zeigt, fand in den letzten Jahrzehnten trotz der starken Zunahme der Verwendung von Aluminium keine Zunahme der Aluminiumkonzentrationen statt.

Tabelle 1. Aluminiumkonzentrationen im Trinkwasser und in Getränken

Produkt	Konzentrationen in ppm		
	Analysen aus den Jahren		
	1928–1956*	1959–1972**	1974–1984***
Trinkwasser****	< 0,5	< 0,1	< 0,1
Mineralwasser	< 0,6		< 2,0
Limonaden	0,13		< 1,0
Fruchtsäfte	< 6,9	< 24	< 2,0
Tomatensaft	< 3,1	< 5,0	
Milch: Nutztiere	< 2,4	< 0,7	< 1,7
Pulver	< 4,0	< 2,0	< 6,0
Frauen		< 0,2	< 8,4
Babymilch			< 5,0
Kaffee: Bohnen	< 30		52
Aufguss	< 0,3	< 0,4	< 0,8
Instantpulver		< 10	7
Tee: Blätter	< 250	1280	< 1400
Aufguss		2,8	< 5,1
Instantpulver			670
Bier	< 10	< 0,8	< 0,5
Wein	< 13	< 1,0	< 26

Literatur:

* 7, aus 1; bei der Arbeit (7) handelt es sich um eine in der Schweiz durchgeführte Untersuchung.

** 54, 55, aus 2, 56–58.

*** 11, 12, 17, 27, 43, 53, 59–69, 70, aus 43.

**** Werden bei der Trinkwasseraufbereitung Klärsubstanzen, die Al enthalten, verwendet, kann die Al-Konzentration im Trinkwasser bis zu einigen ppm betragen (55, 63, aus 1, 2, 56). In der Stadt Zürich, wo bis zu 2 mg Al-Sulfat pro Liter Wasser zugesetzt werden, enthält das Trinkwasser etwa 0,1 ppm Al (6).

Neben dem natürlichen Gehalt dürfte die Verwendung von Aluminiumverbindungen als Lebensmittelzusatzstoffe einen wesentlichen Einfluss auf die Aluminiumkonzentrationen in Nahrungsmitteln haben (24). An erster Stelle sind dabei Aluminium enthaltende Backpulver, die in der Schweiz allerdings verboten sind (73), zu nennen (24). Dagegen sind Aluminiumverbindungen als Stabilisatoren, Antiklumpmittel, Emulgatoren und Farbstoffe zugelassen (74). Ihre Bedeutung dürfte in der Schweiz aber untergeordnet sein.

Tabelle 2. Aluminiumkonzentrationen in verschiedenen Nahrungsmitteln

Produkt	Konzentrationen in ppm (bezogen auf das Feuchtgewicht)			
	Analysen aus den Jahren			
	1947*	1926–55**	1956–72***	1979–82****
Getreide				
Körner, Mehle, Flocken[a)]	< 15	< 12	< 20	< 25
Hafermehl				< 310
Reismehl				< 280
Sojamehl		252		< 14
Kleie		< 15	< 13	< 53
Getreideprodukte				
Brot, Backwaren		< 21	< 25	< 55
Teigwaren		1,5	< 8,5	< 29
Gemüse (inkl. Spargeln)	< 45	< 10	< 20	< 19
Brennesseln				62
Lattich		< 36	15	
Lauch				< 53
Petersilie	< 45		45	< 55
Spinat				< 32
Kartoffeln[b)]	< 2,2	< 20	< 20	< 13
Kartoffelstärke		1,2		< 18
Tapiokastärke				27
Früchte				
Kernobst[c)]	1,1	< 1,8	< 6,7	< 3,0
Steinobst		< 9,3	< 8,3	< 5,0
Zitrusfrüchte		< 1,6	< 1,3	< 2,0
Beeren		< 11	< 6,0	< 20
Schwarze Johannisbeeren		1,2	< 70	12
Nüsse		< 33	< 7,0	< 8,7
Andere		< 11	< 1,5	< 9,0
Dörrobst			< 41	54
Konfitüre		0,3		3,8
Pilze				< 23
Lorchel				220
Gewürze		< 70	< 1000	
Dill			> 90	
Knoblauch		14	< 10	
Muskatnuss			> 11	< 4
Paprika			> 700	< 34
Petersilie		< 45	> 120	< 55
Senf		2,2	< 10	< 7,0
Zwiebeln		> 40	> 10	
Fleisch				
Muskelfleisch		< 5,0	< 9,0	< 5,0
Innereien	< 1,2	< 4,0	< 1,0	< 13

Produkt	Konzentrationen in ppm (bezogen auf das Feuchtgewicht)			
	Analysen aus den Jahren			
	1947*	1926–55**	1956–72***	1979–82****
Geflügel		< 1,0	< 2,0	< 5,0
Würste, Saucen				< 6,0
Fisch (Süsswasser, Salzwasser)		< 17	< 8,2	< 2,0
Fischprodukte				< 30
Meerfrüchte				
Muscheln			2,9	< 80
andere Schalentiere			< 1,4	
Milchprodukte		< 7,0	< 2,6	< 3,0
Käse		0,5	< 20	< 9,0
Diverses				
Ahornsirup		< 0,6		
Babynahrung				< 16
Bouillonpulver				< 10
Eier	< 1,6	< 1,0	< 1,4	< 1,0
Erdnussbutter			< 2,0	
Essig		< 5,3		
Fette, Öle		< 1,2		
Honig		< 3,7	12	< 5,0
Kakao		< 60	45	
Kaugummi[d)]			< 100	< 900
Ketchup				< 23
Margarine				< 5,0
Meersalz				36
Salatsaucen		< 8,5		
Schokoladesirup			< 2,0	
Tafelsalz				< 119
Verschiedene Gerichte		> 15	> 333	< 10
Zucker			< 5,3	< 5,0
Zuckerwaren			< 2,0	14

Literatur:

* 7, Daten einer Untersuchung in der Schweiz.

** aus 1,

*** aus 2, 57.

**** 11, 65, 71, 72, aus 24.

a) Auf schwefelsauren Böden gezogener Reis kann bis zu 300 ppm Al enthalten (47).

b) Schalen von Kartoffeln können bis zu einigen Hundert ppm Al enthalten (7, aus 2).

c) In den Schalen ist der Al-Gehalt vermutlich etwas höher (als im Fruchtfleisch) (7, aus 2).

d) Extraktion beim Kauen: max. 10% (aus 24).

Ebenfalls einen Einfluss auf den Aluminiumgehalt von Nahrungsmitteln hat die Verwendung von Geräten und Verpackungsmaterial aus Aluminium. Dabei zeigte es sich, dass die Reinheit und damit die Qualität einen grossen Einfluss auf die Korrosivität hat (75–78). Die entsprechenden Daten wurden 1957 von *Campbell* et al. (1) und 1983 von *Schoch* (79) zusammengestellt. Berücksichtigt man ausserdem weitere, von den erwähnten Autoren nicht erfasste Arbeiten (53, 66, 80–83), so lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die Verwendung von Geräten und Verpackungsmaterial aus Aluminium die Konzentrationen in den Nahrungsmitteln in der Regel lediglich um einen Faktor 2–3 erhöht. Eine bis etwa 20fache Zunahme der Aluminiumkonzentrationen kann bei wenigen stark sauren Speisen und bei Dosenbier vorkommen. Meistens werden jedenfalls die in den Tabellen 1 und 2 angegebenen oberen Grenzwerte nicht oder nur wenig übertroffen.

Tägliche Aluminiumaufnahme

Aufgrund der in den vorangehenden Kapiteln gemachten Angaben kann die inhalative Aluminiumaufnahme im Vergleich zur peroralen als unbedeutend angesehen werden.

Bestimmungen des Aluminiums in der täglichen Nahrungsmenge wurden seit etwa 1930 in verschiedenen industrialisierten Ländern durchgeführt. In dieser Zeit kam es trotz der starken Zunahme der Aluminiumproduktion nicht zu einer Erhöhung der täglichen Aluminiumaufnahme. In der Regel sind in der täglichen Nahrungsmenge weniger als 25 mg Aluminium enthalten (7, 61, 65, 84–88, aus 1, 2, 24, 57). Vereinzelt wurden bis zu 100 mg nachgewiesen (84, aus 2, 53, 57, 89). Erfolgte die Zubereitung der Speisen in Aluminiumgeschirr, so war maximal eine Verdopplung der Aluminiummengen festzustellen (7, aus 1, 2). Dies stimmt überein mit den für einzelne Nahrungsmittel gemachten Beobachtungen (siehe oben).

Die tägliche Aluminiumaufnahme mit der Nahrung wurde bisher in der Schweiz zweimal untersucht. 1947 fand *Hadorn* (7) in einer Tagesration 6,0 mg. Aufgrund von zusätzlichen Aluminiumbestimmungen in einzelnen Nahrungsmitteln nahm der Autor eine Aluminiumaufnahme von 1,5–10 mg pro Tag an. Mit dieser älteren Arbeit stimmen die Daten von *Knutti* und *Zimmerli* aus dem Jahr 1984 (88) erstaunlich gut überein. Die Autoren wiesen in zahlreichen, verschiedenartigen Tagesrationen 1–7 mg Aluminium nach. Die durchschnittliche Menge betrug 3,4 mg. Langfristig gesehen ist daher in der Schweiz mit einer täglichen Aluminiumaufnahme mit der Nahrung von maximal *5 mg* zu rechnen. Diese Menge dürfte sich bei ausschliesslicher Verwendung von Kochutensilien aus Aluminium auf maximal *20 mg* erhöhen. Bezogen auf das Körpergewicht würden diese Maximalwerte dementsprechend etwa *0,1 mg bzw. 0,4 mg/kg KG und Tag* betragen.

Wesentlich höhere Mengen an Aluminium können, und zwar auch längerfristig, im Rahmen von Arzneimitteltherapien eingenommen werden (aus 24, 90). In erster Linie ist dabei an Antazida, die in der täglichen Dosis bis zu 5000 mg

Aluminium (ca. 100 mg Aluminium/kg KG und Tag) enthalten können, zu denken. Daneben können aber auch Analgetika und Antidiarrhoika beträchtliche Aluminiummengen enthalten.

Metabolismus von Aluminium

Versuchstiere

Bereits in den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts stellte man fest, dass die Aluminiumkonzentrationen in den Organen von Versuchstieren im Vergleich zur Umwelt sehr tief sind (aus 1). Heute liegen für Ratten und auch Kaninchen zahlreiche Daten vor. Im Blut beträgt die Aluminiumkonzentration weniger als 5 ppb bis maximal 25 ppb (6, 91–93). Noch in den 70er Jahren wurden häufig beträchtlich höhere Konzentrationen gemessen (13, 94, 95). Zwischen den Konzentrationen im Vollblut, dem Plasma und dem Serum bestehen keine wesentlichen Unterschiede (96). Organe wie Nieren, Leber, Lungen, Herz, Milz, Hirn und die Muskulatur enthalten, bezogen auf das Feuchtgewicht, einige Zehntel bis wenige ppm Aluminium (6, 91, 94–108, aus 108). Möglicherweise bedingt durch hohe Aluminiumkonzentrationen im Futter (17) haben Kaninchen etwas höhere Werte als Ratten. Innerhalb des Hirns wurden zum Teil nicht unbeträchtliche Unterschiede festgestellt. Die Daten deuten darauf hin, dass die graue Substanz am meisten Aluminium enthält (91, 103, 106, 108). Die Aluminiumkonzentration in den Knochen scheint recht variabel zu sein und kann von weniger als 1 ppm bis über 20 ppm betragen (6, 91, 93, 94, 97, 98, 103–105, 108, 109). Von den erwähnten Organkonzentrationen nach oben abweichende Werte wurden nur ganz vereinzelt berichtet (10, 93, 105, 110). Einige wenige veröffentlichte Daten von Hunden und Nutztieren stimmen mit den oben erwähnten Angaben überein (15, 16, 92, 111–113, aus 113).

Daten über eine allfällige Bindung von Aluminium im Gewebe liegen kaum vor. In vitro verdrängt Aluminium auch in hohen Konzentrationen Zink nicht aus der Bindung mit Metallothionein (114). Im Hirn scheint Aluminium intrazellulär vor allem an Chromatin gebunden zu sein (115). Die geringe und langsame Ausscheidung über die Nieren (siehe unten) deutet auf eine starke Bindung an Plasmaproteine hin.

Eine geringe gastrointestinale Aluminiumabsorption wurde bereits früh vermutet. Aufgrund mangelhafter Methodik konnte sie allerdings nicht schlüssig bewiesen werden (aus 1). In den letzten Jahren konnte die Absorption von Aluminium aus dem Magen-Darm-Trakt anhand von Blutbestimmungen bei Ratten, Kaninchen und Hunden nachgewiesen werden (6, 92, 95, 96). In der Regel treten erhöhte Blutwerte aber erst bei Dosen über 20 mg Al/kg KG auf, wobei auch die Aluminiumkonzentrationen im Urin erhöht sein können (aus 1, 3). Die Löslichkeit der verwendeten Aluminiumverbindung spielt eine wesentliche Rolle, so

dass unter Umständen selbst bei bedeutend höheren Dosen die Blutkonzentrationen nicht erhöht sind (6, 15, 91, 92, 95, 96). Bei Kaninchen berechneten *Yokel* und *McNamara* (96) aufgrund von Serumkonzentrationen die Absorption von Aluminium (100–500 mg/kg KG als Lactat) auf um die 1%.

Neben der Art des verwendeten Aluminiumsalzes hat auch das Applikationsschema einen Einfluss auf die Absorption. So konnte *Rickenbacher* (6) zeigen, dass die wiederholte Applikation von Aluminiumchlorid bedingt durch eine Verätzung der intestinalen Schleimhäute zu einer reversiblen Absorptionshemmung führt. Kommt es durch die Aluminiumapplikation zu Nierenschäden, können aber trotzdem zum Teil sehr hohe Aluminiumblutspiegel gesehen werden (6).

Die Absorption von Aluminium scheint über zwei Stufen zu verlaufen: Zuerst findet eine schnelle Aufnahme beträchtlicher Aluminiummengen in die Darmwand statt. Die anschliessende Abgabe ins Blut erfolgt bedeutend langsamer und in wesentlich geringeren Mengen (116, 117).

Um eine Erhöhung von Organaluminiumkonzentrationen nachweisen zu können, sind bei peroraler Verabreichung ebenfalls beträchtliche Aluminiummengen notwendig. Die im folgenden zitierten Daten beziehen sich auf Ratten. Zwei einzelne Publikationen (15, 16) über die Verhältnisse bei Lämmern und Stieren stehen dazu nicht im Widerspruch.

Die Verabreichung von Aluminiumchlorid oder auch Aluminiumsulfat mit dem Futter in der Grössenordnung von 50–200 mg Al/kg KG und Tag während 8–25 Tagen führte gemäss verschiedenen Autoren (13, 94, 118) nicht zu einer Erhöhung der Aluminiumkonzentrationen in den Nieren, dem Herz, der Muskulatur, im ganzen Körper oder in Föten. Demgegenüber scheinen die Leber, die Knochen und das Hirn Aluminium zu akkumulieren.

In der Leber führte die kurzfristige Verabreichung von Aluminiumchlorid oder Aluminiumsulfat in Mengen von über 100 mg Al/kg KG und Tag zu einer bis zu sechsfachen (max. 3 ppm) Erhöhung der Aluminiumkonzentrationen gegenüber den Kontrollen (6, 94). Niedrigere Dosierungen bewirkten selbst bei mehrwöchiger Verabreichung (auch als Sucralfat) keine Erhöhung (6, 13, 91, 105).

Ähnlich scheinen die Verhältnisse in den Knochen zu sein (6, 13, 94, 105). In Abweichung von den übrigen Daten erhielten *Burnatowska-Hledin* und *Mayor* (91) allerdings bereits bei täglichen Aluminiumdosen von 0,4 mg/kg KG als Sucralfat nach acht Wochen (nicht aber nach vier Wochen) eine signifikante Erhöhung der Aluminiumkonzentrationen um 40% auf ca. 13 ppm. Interessante Resultate wurden ausserdem von *Slanina* und *Falkeborn* (104) berichtet: Die Intubation von täglich 100 mg Al/kg KG als Aluminiumhydroxid während neun Wochen hatte keinen Einfluss auf die Aluminiumkonzentration in den Knochen. Die gleiche Menge als Zitrat bewirkte dagegen bereits nach vier Wochen eine 30fache Erhöhung der Kontrollwerte auf ca. 13 ppm. Zitronensäure allein (!) hatte eine 15fache Erhöhung zur Folge. Dies zeigt deutlich, dass die Art der Aluminiumbindung und die in der Nahrung verfügbaren organischen Liganden einen wesentlichen Einfluss auf die Aluminiumabsorption haben können.

Für die Zunahme der Aluminiumkonzentrationen im Hirn liegt die Grenze ebenfalls in der Grössenordnung von 100 mg Al/kg KG und Tag (6, 13, 91, 95,

104, 119). Die Erhöhung ist jedoch in der Regel nur gering und die Konzentrationen übersteigen kaum je einige Zehntel ppm. Der von *Slanina* und *Falkeborn* (104) in den Knochen beobachtete Effekt von Zitrat bzw. Zitronensäure ist im Hirn nur sehr schwach ausgeprägt. Dies weist auf eine schlechte Aufnahme von Aluminium aus dem Blut ins Hirn hin.

Aufgrund von Versuchen mit parenteraler Aluminiumapplikation (17, 93, 94, 97, 98, 100, 102, 103, 107, 109, 111, 112, aus 1, 3, 6) müssen bei Versuchstieren in Übereinstimmung mit den bereits erwähnten Resultaten nach peroraler Applikation vor allem die Knochen, die Leber, die Milz und die Nieren, daneben aber auch das Hirn und das Herz als bevorzugte Organe einer allfälligen Aluminiumakkumulation angesehen werden.

Die Ausscheidung von Aluminium über die Nieren ist nicht sehr effektiv. Die Halbwertszeit von Aluminium im Blut beträgt bei Versuchstieren 1,5 bis 5 Stunden (6, 96, 112, aus 96). Dementsprechend beträgt die Blutclearance nur wenige ml/min (112). Wie an Hunden gezeigt werden konnte, sind die Nieren zudem daran nur zum kleineren Teil beteiligt (112). So erschienen nach der intravenösen Injektion von 1 mg Al/kg KG innert 2,5 Stunden lediglich 10–20% der Dosis im Urin (112).

Es konnte gezeigt werden, dass bei urämischen (partielle Nephrektomie) Ratten die Aluminiumakkumulation ausgeprägter ist (93, 94, 98, 105). Inwieweit dabei bei peroraler Applikation ausser der verminderten Elimination eine erhöhte Absorption, möglicherweise bedingt durch das Parathormon, eine Rolle spielt, wird diskutiert (13, 112, 118, 120, 121). Bezüglich der Interaktion der D-Vitamine mit dem Aluminiummetabolismus sind die Resultate widersprüchlich (98, 109, 111, 122, aus 2).

Erfahrungen beim Menschen

Über den Aluminiummetabolismus beim Menschen liegt ein klarer Übersichtsartikel vor (4). Auf diesem beruhen zahlreiche der folgenden Aussagen. Da in dieser Arbeit aus dem Jahr 1983 natürlich alle neuen Arbeiten fehlen und auch einzelne wichtige ältere Publikationen nicht erfasst wurden, werden auch zahlreiche Originalpublikationen zitiert.

Die normale Aluminiumkonzentration im menschlichen Blut (zwischen Serum, Plasma und Vollblut bestehen keine wesentlichen Unterschiede [aus 96]) liegt aufgrund der neuesten Daten unter 30 ppb. Sehr häufig werden weniger als 10 ppb gefunden (6, 70, 123–130, aus 4–6, 126, 128). Ältere, höhere Werte dürften aus methodischen Gründen falsch sein (aus 1, 2). Im Blut ist Aluminium zu etwa 80% an Proteine (Transferrin, Albumin) gebunden (131, 132, aus 3, 4). In der zerebrospinalen Flüssigkeit wurden etwa 5 ppb (124, aus 5), in der Synovialflüssigkeit um die 10 ppb (133) und im Fruchtwasser etwa 100 ppb Aluminium (aus 6) nachgewiesen. In der Muttermilch dürften die Konzentrationen eher höher liegen (siehe Tabelle 1).

In den Organen können je nach Herkunft beträchtliche Unterschiede in den Aluminiumkonzentrationen gefunden werden. Dies wird in erster Linie auf verschiedene Umweltbedingungen zurückgeführt (aus 2). Der Vergleich von gleichen Organen aus verschiedenen Erdteilen bestätigt diese Annahme (134, 135). Aufgrund der von *Skalsky* und *Carchman* (4) zusammengestellten Daten und zahlreicher weiterer Literaturstellen (6, 113, 124, 134–140, aus 1, 2, 51, 137) enthalten in industrialisierten Ländern die meisten Organe (Nieren, Herz, Hirn, Muskulatur, Milz, Blase, Uterus, Ovarien, Hoden, Fettgewebe), bezogen auf das Feuchtgewicht, 0,1 ppm bis maximal 1,0 ppm Aluminium. In meist älteren Untersuchungen wurden auch höhere Werte gefunden (110, aus 1, 2). Innerhalb des Hirns können die Konzentrationen beträchtlich variieren (113, 115, 138, 140). Die höchsten Konzentrationen wurden im Hippocampus gefunden (138, aus 141). Die graue Substanz enthält in der Regel mehr Aluminium als die weisse (6, 136, 138, 139, aus 141). Ferner nehmen die Konzentrationen mit dem Alter in geringem Ausmass zu (113, 138, 142).

Konzentrationen, die einige wenige ppm erreichen können, wurden in der Leber, dem Gastrointestinaltrakt, der Haut und in der Aorta nachgewiesen (124, 134, 135, 137, aus 1, 4, 137). In der Aorta ist mit dem Alter eine Zunahme der Aluminiumkonzentration zu beobachten (aus 2). Die Bedeutung der relativ hohen Aluminiumkonzentration in der Leber und die Rolle der Leber im Aluminiummetabolismus sind nicht bekannt (4). In den Haaren wurden bis etwa 20 ppm, in den Fingernägeln etwa 14 ppm Aluminium gefunden (10, 70, 107, 143, aus 2, 107, 144). Höhere Konzentrationen dürften durch Staubkontamination verursacht werden (70, aus 2, 107). In den Lungen ist Aluminium in Konzentrationen von weniger als 10 ppm bis 60 ppm, sehr wahrscheinlich bedingt durch das Einatmen von Staub, vorhanden (124, 134, 135, 137, aus 1, 2). Mit dem Alter nimmt die Konzentration zu (124).

Die Knochen sind möglicherweise das wichtigste Organ einer Aluminiumakkumulation (4). Sie enthalten bis etwa 20 ppm Aluminium (124, 133, 136, 145, 146, aus 1). Es wurden aber auch höhere Konzentrationen nachgewiesen (137, 147). Die Ursache dafür sind vermutlich Störungen im Calcium- und Phosphatmetabolismus (4).

Aufgrund der allerdings eher hohen Daten von *Skalsky* und *Carchman* (4) enthält der Mensch durchschnittlich etwa 295 mg Aluminium. Realistischer dürften es etwa 150 mg sein (aus 1, 2, 5). Davon befinden sich je etwa 40% in den Knochen und der Muskulatur und etwa 12% in den Lungen (4). Die Knochen und die Lungen enthalten im Vergleich zu ihrem Gewichtsanteil übermässig, das Hirn, das Fettgewebe und auch das Blut zu wenig Aluminium (4).

Bereits in den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts wurde aufgrund einer Studie vermutet, dass Aluminium bei gesunden Menschen nur in sehr geringen Mengen aus dem Intestinum absorbiert wird (aus 1). Dass Aluminium tatsächlich in geringen Mengen absorbiert wird, konnte in einigen neueren Bilanzstudien nachgewiesen werden (aus 4). Es kann daraus geschlossen werden, dass die gastrointestinale Absorption sowohl von der Dosis als auch der chemischen und physikalischen Form der verabreichten Aluminiumverbindung abhängt.

Skalsky und *Crachman* (4) versuchten, die ihnen vorliegenden Bilanzstudien (61, 84–86, 148) bezüglich der Absorption (perorale Aufnahme – fäkale Exkretion) in einen Zusammenhang zu bringen (die nicht erfasste Studie [149] stimmt mit den obigen überein). Die Studien beinhalten drei Dosisniveaus: um die 10 mg Aluminium, ca. 125 mg Aluminium und etwa 2000 mg Aluminium pro Tag. Die Versuchspersonen waren meist gesund, zum Teil aber auch in geringem Grad niereninsuffizient, ohne dass jedoch in diesen Bilanzstudien ausgeprägte Unterschiede zu den gesunden Personen nachgewiesen werden konnten (4). Während bei den beiden niedrigen Dosierungen die Bilanzen von null nicht signifikant verschieden waren (– 5 mg bis + 5 mg pro Tag), wurden bei der hohen Dosierung mehr als 100 mg Aluminium pro Tag absorbiert. Die bereits im Abschnitt Versuchstiere zitierten Versuche von *Feinroth* et al. (116) und *Van der Voet* und *De Wolff* (117) lassen allerdings vermuten, dass der grösste Teil davon lediglich in die Darmwand aufgenommen wurde und nur ein kleiner Teil wirklich in den Körper gelangte. Als Grenzwert, bis zu dem in derartigen Bilanzstudien keine Absorption festgestellt werden kann, wurden 225 mg Aluminium pro Tag errechnet (4). Aufgrund dieser Berechnung und bereits zitierter Tierversuche (siehe Versuchstiere) postulierten die Autoren (4) einen aktiven und passiven Mechanismus der Aluminiumabsorption. Sie nahmen an, dass bei der natürlichen Aluminiummenge in der Nahrung und bei geringen zusätzlichen Dosen eine konstante aktive Aluminiumabsorption (Transportprotein) existiert. Die durchschnittliche täglich absorbierte Aluminiummenge in diesem Bereich dürfte weniger als 1 mg betragen. Ab einer bestimmten Dosierung (mehr als 125 mg Aluminium pro Tag) können dann die Aluminiummengen ausreichen, damit passive Absorption auftritt und dominant wird. Die Grenzdosierung dürfte dabei von der Art der Aluminiumverbindung abhängig sein. Diese Hypothese wird von einigen weiteren Arbeiten unterstützt. Aluminiumphosphat in der Dosierung von 733 mg oder 2000 mg Aluminium pro Tag hatte keinen Einfluss auf die Aluminiumblutspiegel (150, 151). Ebenso führten Tagesdosen von ca. 300 mg in der Form einer Aluminium-Sucrosesulfat-Komplexverbindung nicht zu erhöhten Blutwerten (127). Demgegenüber wurden nach Aluminiumantazida (vermutlich Aluminiumhydroxid) (126) und Aluminiumhydroxid in täglichen Mengen entsprechend 310 mg oder 733 mg Aluminium (125, 150) sowie nach täglich 733 mg Aluminium als Aluminiumcarbonat oder Dihydroxialuminiumazetat (150) erhöhte Aluminiumblutspiegel beobachtet. Die aber doch recht geringe Erhöhung stellt die Blutwerte als Mass für die Absorption allerdings in Frage. Andererseits kann diese Tatsache auch dahin gedeutet werden, dass, wie bereits erwähnt, der grösste Teil des «absorbierten» Aluminiums in der Darmwand zurückgehalten wird.

Im Gegensatz zur Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt scheint eine Absorption über die Lunge oder durch die Haut sehr fraglich zu sein und höchstens in äusserst geringem Mass stattzufinden (aus 4).

Während eine Aluminiumausscheidung mit der Galle kaum untersucht wurde und aufgrund von vor allem älteren Daten auch eher unwahrscheinlich ist (aus 4), ist das Vorkommen von Aluminium im Urin recht gut dokumentiert. Die normalerweise mit dem Urin ausgeschiedenen Aluminiummengen dürften zwischen

weniger als 10 μg und etwa 100 μg pro Tag liegen (60, 61, 86, 125, 129, 146, 148, 150, aus 5). Dies entspricht um die 1% der natürlicherweise mit der Nahrung aufgenommenen Mengen (61, 86). Wird zusätzlich Aluminium gegeben, so nimmt diese Ausscheidung von Aluminium zu. Die Fähigkeit der Nieren zur Aluminiumelimination scheint jedoch recht begrenzt zu sein. So stieg die tägliche Menge Aluminium im Urin bei der Gabe von 125 mg Aluminium auf 120 μg, also lediglich etwa 1‰ der Dosis, an (86). Wurden einige 100 mg Aluminium verabreicht, fiel die Ausscheidung, bezogen auf die Dosis, noch weiter ab (61, 125, 146, 150). Die täglichen Mengen an Aluminium im Urin überstiegen kaum je 1000 μg. Bei niedrigeren Dosierungen beträgt die renale Aluminiumclearance nur 1–2 ml/min. Bei höheren Dosierungen kann sie bis etwa 10 ml/min betragen. Die Ursache dafür dürfte ein Ansteigen des Urin-pH sein (aus 4).

Als weiterer Ausscheidungsweg kommt die Galle in Frage. Es wurde vermutet, dass sie bei hohen Aluminiumdosen oder in Perioden nach hohen Aluminiumdosen eine Rolle bei der Elimination von Aluminium spielen könnte (aus 4). Es muss aber auch in Betracht gezogen werden, dass das aufgrund der erwähnten Bilanzstudien absorbierte Aluminium durch Abschilferung von Epithelzellen des Gastrointestinaltraktes mit hohem Aluminiumgehalt wieder über den Kot ausgeschieden wird.

Seit längerer Zeit weiss man, dass bei zahlreichen Erkrankungen der Aluminiummetabolismus verändert ist (126, aus 2, 5, 115). Am wichtigsten dürfte die Bedeutung von Aluminium bei der chronischen Niereninsuffizienz sein. Dagegen ist eine ursächliche Bedeutung von Aluminium bei der Alzheimerkrankheit fraglich.

Seit etwa 15 Jahren weiss man, dass bei niereninsuffizienten Personen häufig erhöhte Aluminiumblutspiegel (bis einige Hundert ppb) und erhöhte Aluminiumkonzentrationen in den Knochen und im Gehirn (bis etwa die zehnfachen Normalkonzentrationen) aber auch anderen Organen gefunden werden können. Als Ursachen dafür wurden Dialyseflüssigkeiten mit mehr als 10 ppb Aluminium und daneben auch die Verabreichung von Aluminium enthaltenden Phosphatbindern in Dosen, die bei gesunden Personen höchstens eine geringe Erhöhung der Aluminiumblutspiegel bewirkten, festgestellt (6, 59, 70, 105, 123, 124, 130, 136, 139, 142, 143, 145–147, 151–160, aus 5, 91, 161). Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte dafür gesorgt werden, dass niereninsuffiziente Patienten Aluminiumblutspiegel unter 50 ppb haben (Absetzen von Aluminium, Reinigen der Dialyseflüssigkeit). Bei Konzentrationen ab 100 ppb besteht die Möglichkeit, bei Konzentrationen ab 200 ppb eine grosse Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von klinischen Symptomen (sog. Dialyseenzephalopathie, Osteomalazie, Myopathie, Anämie) (6, 162, 163). Es wird vermutet, dass bei diesen Patienten neben der reduzierten Aluminiumelimination durch die Niere auch die Aluminiumabsorption erhöht ist. So wurde eine Korrelation zwischen Aluminiumdosis und der Aluminiumkonzentration im Blut festgestellt (151). Eine fehlende Korrelation ist vermutlich auf Noncompliance der Patienten bei der Aluminiumeinnahme zurückzuführen (6, 158). Darüber hinaus scheinen aber noch andere Mechanismen einen Einfluss zu haben. Zwischen der Konzentration in den Knochen und derje-

nigen im Blut konnte nämlich keine Korrelation nachgewiesen werden (124). Eine mögliche Rolle des Parathormons wird diskutiert (13, 85, 153, aus 141).

Die Messung der Aluminiumkonzentration im Hirn von verstorbenen Patienten, die an der Alzheimerkrankheit litten, ergaben mit 1,1 ppm einen Wert, der knapp ausserhalb des normalen Bereichs lag (115). Ebenfalls leicht erhöhte Konzentrationen (ca. um 30%) wurden von einem anderen Autor berichtet (140). Demgegenüber wurden verschiedentlich auch mit den Kontrollwerten identische Aluminiumkonzentrationen gefunden (110, 113, 138). Hirnregionen mit zahlreichen sogenannten neurofibrillären Schwellungen, die für die Alzheimerkrankheit typisch sind, enthalten nicht mehr Aluminium als andere Regionen (113, 138). Allerdings gibt es hier ebenfalls ein gegenteiliges Resultat (164). Da eine Erhöhung der Aluminiumkonzentration zudem auch eine Folge der Alzheimerkrankheit sein könnte, ist es zur Zeit sehr fraglich, ob Aluminium bei dieser Alterskrankheit eine ursächliche Rolle spielt.

Toxikologie von Aluminium

In-vitro-Untersuchungen

Biochemische Veränderungen

Aluminium beeinflusst die Aktivität zahlreicher Enzyme (aus 6). Durch die Hemmung von Phosphat übertragenden Systemen dürften zahlreiche energetische Funktionen betroffen sein (aus 2).

Gut untersucht wurde bis anhin die Beeinflussung biochemischer Reaktionen im Hirn. Dabei scheint eine Beeinträchtigung verschiedener Systeme möglich. Im Bereich der cholinergen Neurotransmission wurde in vitro eine Hemmung der Acetylcholinesterase, der Phosphodiesterase und der Monoaminooxidase durch Aluminium nachgewiesen (165, 166, aus 141). Möglicherweise spielt dabei auch die Verfügbarkeit von Calciumionen eine Rolle (166). Ausserdem wird die synaptosomale Aufnahme zahlreicher Substanzen wie Cholin, Glutamat und GABA gehemmt (161, 167). In menschlichen Erythrozyten wurde eine Verlangsamung des Cholintransportes durch Aluminium festgestellt (168) und verschiedene Untersuchungen (aus 141) deuten darauf hin, dass Aluminium den axonalen Transport beeinträchtigt. Zudem wurde in menschlichen und in Neuronen von Kaninchen eine durch Aluminium induzierte Akkumulation von Filamenten beobachtet (aus 169). Die Tatsache, dass Aluminium die aus Rattenhirnen isolierte Hexokinase und weitere Enzyme des Energiestoffwechsels hemmt, deutet auf eine Beeinträchtigung der Kohlenhydratutilisation hin (161, 167). Ferner muss eine Veränderung von Zellkernfunktionen in Betracht gezogen werden, da Aluminium verschiedene der betreffenden Enzyme beeinflusst (99, aus 141).

Bezüglich der Beeinflussung von biochemischen Reaktionen, die die Knochen betreffen können, sind die Daten widersprüchlich. Während von *Sugawara* et al. (169) keine Wirkung auf die alkalische und saure Phosphatase gefunden

wurde, wiesen andere Autoren (aus 169) eine Stimulation nach. In einem In-vitro-Modell hemmte Aluminium die Bildung und das Wachstum von Hydroxyapatit (170). Früher wurde dagegen eine Anregung der Hydroxyapatit-Bildung beobachtet (171). In Knochenzellkulturen von Hühnerembryonen wurde nachgewiesen, dass Aluminium die Mineralisation hemmt und die Demineralisation stimuliert, aber keinen Einfluss auf die Knochenmatrix hat (172). Ferner wurde festgestellt, dass Aluminium eine Konformationsänderung von Calmodulin bewirken kann (173).

Genotoxizität

Aluminium kann mit der DNA interagieren und je nach pH stabilisierend oder destabilisierend wirken. Die entsprechenden Daten wurden von *Rickenbacher* (6) und *Crapper McLachlan* (115) zusammengestellt. Die DNA-Synthese von kultivierten Zellen wird stimuliert, und es konnte gezeigt werden, dass Aluminium stark mitogen wirkt (174, 175).

In Kurzzeittesten auf Mutagenität in Bakterien (176, aus 5, 177), in einem zytogenetischen Test (174), in einem Transformationstest (178) und in einem Testsystem zur Überprüfung der Fehlerfreiheit der DNA-Synthese (179) erwiesen sich Aluminiumsalze als inaktiv.

Tierversuche

Letale Dosen

Die peroralen LD_{50}-Werte für kleine Labortiere liegen je nach Löslichkeit und den sauren Eigenschaften der verwendeten Aluminiumverbindungen in der Grössenordnung von 200–2000 mg Al/kg KG (14, 180, aus 1, 2, 6). Unlösliche Aluminiumverbindungen (z. B. das Phosphat) haben eine zu geringe akute Toxizität, als dass eine LD_{50} bestimmt werden könnte (aus 1, 3). Bei intraperitonealer oder subkutaner Injektion liegen die Letaldosen zwischen 10 mg und 100 mg Al/kg KG (aus 1, 2, 6).

Dass neben der Löslichkeit der Aluminiumverbindung auch die Chelatoreigenschaften des Gegenions eine Rolle spielen, zeigen die Versuche von *Ebina* et al. (181). Während bei Ratten die intraperitoneale Injektion von täglich 5 mg Al/kg KG als Nitrilotriazetat nach fünf Tagen eine Mortalität von 70% bewirkte, hatten Aluminiumchlorid und Alumen in der gleichen Dosierung selbst nach zehn Tagen keine Todesfälle zur Folge.

Beeinträchtigung des Wachstums

Verschiedene Versuche mit Ratten (104, 105, 182–185), Mäusen (14, 186) und Hunden (187) zeigen, dass bei längerfristiger peroraler Verabreichung löslicher Aluminiumverbindungen bei einer Dosierung ab etwa 100 mg Al/kg KG und Tag mit einer Wachstumsretardierung, bei höheren Dosen auch mit einem Gewichtsverlust, gerechnet werden muss. Dieser Effekt ist zumindest teilweise auf eine

verringerte Futteraufnahme zurückzuführen (14). Die Zugabe von Phosphat zum Futter vermag die Wachstumshemmung zu verhindern (105). In einem Versuch mit Mäusen über mehrere Generationen (14) kam es bereits bei einer Dosierung von etwa 20 mg Al/kg KG und Tag (im Trinkwasser enthalten) ab der zweiten Generation zu vermindertem Wachstum.

Bei Nutztieren (Rinder, Schafe, Hühner) bewirken 500–1500 ppm Aluminium im Futter ein vermindertes Wachstum (15, 16, 188, aus 2, 3), das vermutlich auf eine geringere Futteraufnahme zurückzuführen ist (16, 188). Phosphatzusätze vermögen die Wachstumshemmung und die verminderte Futteraufnahme nur teilweise auszugleichen (16, 188).

Bei mehrwöchiger parenteraler Verabreichung (intraperitoneal oder subkutan) von Aluminiumverbindungen an Ratten oder Kaninchen traten bereits bei Mengen von 1–3 mg Al/kg KG und Tag Wachstumshemmungen (93, 98, 109, 181, 189–191), bei mehr als 7 mg Al/kg KG Gewichtsverluste auf (17, 100, 103, 181, 191). Die Bedeutung von Metallchelatoren für die Toxizität von Aluminium zeigt die Tatsache, dass Aluminiumtrinitriloazetat bereits in einer Dosierung von 5 mg Al/kg KG und Tag sofort zu erheblichen Gewichtsverlusten führt (181).

Beeinflussung des Stoffwechsels von Mineralien und Spurenelementen, Knochenveränderungen

Die perorale Verabreichung von löslichen Aluminiumsalzen führt über die Präzipitation von schwerlöslichem Aluminiumphosphat und Calciumhydroxid zu einer verminderten Bioverfügbarkeit von Calcium und vor allem Phosphat (aus 5). Die Aluminiumtoxizität äussert sich daher in erster Linie als sekundäre Phosphatdefizienz (aus 3). Klinische Zeichen bei Versuchstieren sind Rachitis, Schwäche, Wachstumsstörungen und Tod (aus 3). Bei Wiederkäuern wurde eine Abnahme der Phosphatabsorption ab etwa 1000 ppm Aluminium im Futter beobachtet (aus 19). Prinzipiell ist mit einer Abnahme des Phosphatgehalts und Knochenschäden bei Aluminiumkonzentrationen, die ausreichen, um intestinal mit dem grössten Teil des Phosphats zu reagieren (ca. 1500 ppm Aluminium im Futter), zu rechnen (aus 1).

Ondreicka et al. (14) stellte bei wachsenden Mäusen nach der Erhöhung der in der Nahrung enthaltenen Aluminiummengen von ca. 170 ppm auf 335 ppm eine Abnahme der Phosphatretention fest. Bei 2665 ppm war die Phosphatbilanz bei Ratten sogar negativ. Die Autoren konnten zeigen, dass selbst bei einmaliger Applikation derart hoher Dosen (150–250 mg Al/kg KG) nicht nur die Phosphatabsorption, sondern auch die Phosphatinkorporation in Phospholipide und Nukleinsäuren vermindert sind. Ausserdem fallen im Blut die ATP-Konzentrationen ab, diejenigen von ADP steigen dagegen an. Dieser Effekt wurde auch bei etwas niedrigeren Dosierungen (17–50 mg Al/kg KG) bei Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen beobachtet (180). Gleichzeitig war die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Blut vermindert (180, siehe auch 169). Es wurde daher angenommen, dass Aluminium nicht nur die Phosphatabsorption, sondern auch Phosphorylierungsprozesse hemmt (14). In einem weiteren Versuch (105) konnte gezeigt

werden, dass bei Ratten die perorale Verabreichung von etwa 100 mg Al/kg KG und Tag während vier Wochen zu einer Erhöhung der Calciumkonzentrationen und einer Erniedrigung der Phosphatkonzentrationen im Blut führten. Darüberhinaus kam es zu rachitischen Knochenveränderungen. Diese Störungen wurden bei zusätzlicher Phosphatgabe nicht beobachtet. Eine Schädigung der Knochen wurde bei Ratten und Hunden nach der mehrwöchigen parenteralen Applikation von 1–5 mg Al/kg KG und Tag festgestellt (111, 189, 190, aus 109, 169). Vor allem im tieferen Teil dieses Dosisbereiches können die Knochenschäden aber auch ausbleiben (98, 109). Aufgrund dieser Versuche mit parenteraler Aluminiumapplikation, und da die Knochenveränderungen nicht nur auf eine gestörte Mineralisation (111, aus 109, 169), sondern auch auf eine gehemmte Matrixbildung (189, 190) zurückgeführt werden können, hat Aluminium vermutlich auch eine direkte schädigende Wirkung auf die Knochen (111). Ausserdem konnte gezeigt werden, dass die Schwere der Schädigung mit der Aluminiumkonzentration in den Knochen korreliert (111).

Demgegenüber sind die Auswirkungen auf den Calciummetabolismus weniger deutlich. Bei Nutztieren wurden bezüglich der Bilanz bei Dosierungen ab 1000 ppm Aluminium im Futter widersprüchliche Resultate berichtet (aus 19). Vermutlich war eine unterschiedliche Phosphatversorgung die Ursache dafür. Nach parenteraler Applikation von einigen mg Al/kg KG waren bei Versuchstieren die Calciumkonzentrationen im Blut kaum erhöht (97, 98, 111). Dagegen kam es zu einer Erhöhung der Calciumkonzentrationen im Hirn, der Leber und der Milz, nicht aber in den Knochen (97, siehe auch 110). Im Hirn korreliert die Calciumkonzentration mit der Aluminiumkonzentration (97, 110). Ferner wird eine Interaktion von Aluminium mit den D-Vitaminen diskutiert (98, 109, 111, 122).

Vereinzelt wurde auch eine Interaktion von Aluminium mit Fluorid, Magnesium, Zink, Eisen und Kupfer in Erwägung gezogen und zum Teil auch recht gut belegt (für Fluorid) (97, 106, 185, 192, aus 19). Jedenfalls sind auch hier hohe Aluminiumdosen notwendig, um Effekte beobachten zu können.

Neurotoxizität, Verhaltenstoxikologie und Hirnläsionen

Man weiss bereits seit längerem, dass die Injektion von Aluminiumverbindungen in verschiedene Hirnbezirke von Versuchstieren ein epilepsieartiges Erscheinungsbild zur Folge hat und neurofibrilläre Degenerationen bewirkt (aus 2, 6, 24). Die kritische Grenze der Aluminiumkonzentrationen im Hirn für die Entstehung von Degenerationen in der Form von neurofibrillären Knäueln dürfte bei 4 ppm liegen (aus 6, 115). Ratten sind jedoch wesentlich unempfindlicher als andere Versuchstiere (aus 6). Bei Affen wurden lediglich Epilepsie, nicht aber neurofibrilläre Degenerationen beobachtet (aus 6). Neuerdings wurde bei Kaninchen auch eine Degeneration von peripheren Nerven, verbunden mit einer neurogen Muskelatrophie, nachgewiesen (193). Ebenfalls konnte eine Beeinträchtigung des Verhaltens und der Lernfähigkeit aufgedeckt werden (101, aus 115). Der Mechanismus dieser schädigenden Wirkung von Aluminium ist vermutlich sehr komplex. Einige Möglichkeiten wurden bereits im Abschnitt «In-vitro-Untersuchungen»

aufgeführt. Verschiedene Versuche bestätigen, dass es auch in vivo zu zahlreichen biochemischen Veränderungen im Hirn (Enzyme, Neurotransmitter, Nukleinsäuren) kommen kann (99, 194, aus 115).

Neurofibrilläre Degenerationen können aber auch nach wiederholter subkutaner oder intraperitonealer Injektion von einigen mg Al/kg KG auftreten (100, 181). Ebenso wird die Lernfähigkeit beeinträchtigt (191). Sehr hohe Dosen verändern ausserdem die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (195) und hemmen die Proteinsynthese im Hirn (102).

Dagegen bewirkte die Zugabe von 2000 ppm Aluminium zur Diät von Ratten innert drei Monaten keine histologischen Veränderungen im Hirn (121). Bei derart hohen Dosen konnten aber bei Ratten Verhaltensstörungen (95, 182) und bei Mäusen EEG-Veränderungen beobachtet werden (196). Ausserdem wurden im Hirn Veränderungen von Neurotransmitterkonzentrationen (192) und Enzymaktivitäten (185, 197), der Lipidperoxidation (197) und der Proteinsynthese (119) festgestellt.

Weitere Organläsionen

Die parenterale Verabreichung von Aluminium in Mengen von, je nach Verbindung und Applikationsroute, 1–15 mg Al/kg KG und Tag führte bei Versuchstieren schnell zu erhöhtem Nierengewicht (103), eingeschränkter Nierenfunktion (111, 112, 120, 181) und zu Nekrosen der proximalen Tubuli (181). Die intraperitoneale Injektion sehr hoher Dosen von Aluminium kann die Entstehung von perihepatischen Granulomen und Peritonitis verursachen (94, 198, siehe auch 181).

Demgegenüber werden nach der peroralen Aluminiumverabreichung keine histologisch erkennbaren Organläsionen gefunden (14, 94, 105, 187, 199). Die geprüften Dosierungen betrugen bis zu 350 mg Al/kg KG und Tag kurzfristig verabreicht (94) und ca. 20 mg Al/kg KG und Tag in einem Versuch über mehrere Generationen (14). Verätzungen der Magen-Darm-Wand sind jedoch vor allem nach hohen Dosen von Aluminiumchlorid üblich (6).

Beeinflussung des Blutbildes

Es wurde vermutet, dass die bei Dialysepatienten auftretende mikrozytische Anämie auf der Verdrängung von Eisen aus Serumtransferrin durch Aluminium beruht (aus 6). In einem Versuch mit normalen Ratten bewirkte die sechswöchige intraperitoneale Injektion von täglich 1 mg Al/kg KG als Aluminiumchlorid tatsächlich eine Abnahme der Hämoglobinmenge und des Hämatokrits und ein vermindertes Zellvolumen (93). Dagegen hatte die Supplementation des Futters mit bis zu 2000 ppm Aluminium für 2–3 Monate bei Wiederkäuern keinen Einfluss auf den Hämoglobingehalt des Blutes und den Hämatokrit (15, 16, 188, 200). Ebenso hatte die Verabreichung von ca. 20 mg Al/kg KG und Tag als Aluminiumchlorid bei Mäusen während drei Generationen keinen Einfluss auf die Erythrozytenzahl und die Hämoglobinwerte (14). Auch der Zusatz von etwa 2500 ppm Aluminium als Natriumaluminiumphosphat für sechs Monate zum Futter von Hunden hatte keinen Einfluss auf das Blutbild (187).

Kohlenhydratstoffwechsel

Die Beeinflussung der ATP-/und ADP-Blutspiegel wurde bereits im Zusammenhang mit dem Phosphatmetabolismus (Seite 588) erwähnt.

Es konnte gezeigt werden, dass Aluminiumphosphat die intestinale Absorption von Glucose hemmt (201). Inwieweit dies einen Einfluss auf den Glucosemetabolismus hat, ist allerdings fraglich. So hatte eine einmalige Dosis von 233 mg Al/kg KG als Aluminiumchlorid bei Ratten nur eine geringe, nicht pathologische Hyperglykämie, aber einen Abfall des Leberglykogens zur Folge (202). 36,5 mg Al/kg KG und Tag während drei Wochen oder 200 mg Al/kg KG und Tag während 18 Tagen bewirkten eine geringe Hypoglykämie (183, 202). Gleichzeitig kam es in der Leber und der Muskulatur zu einem Abfall der Glykogenkonzentrationen und einer Zunahme der Lactat-/und Pyruvatkonzentrationen (183, 202). Als Ursache wurden Störungen des Phosphatmetabolismus und der Phosphorylierung vermutet (183, 202).

Beeinflussung der Reproduktion

Die intratestikuläre Injektion von ca. 2 mg Al/kg KG als Aluminiumsulfat hatte bei Ratten eine Hodenatrophie zur Folge (203). Dieser Effekt wurde auch bei Mäusen, denen innerhalb eines Monats total ebenfalls etwa 2 mg Al/kg KG subkutan injiziert wurden, beobachtet (203). Damit verbunden war eine Hemmung der Spermatogenese. Bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen wurde nach der kurzfristigen peroralen Verabreichung von 10—50 mg Al/kg KG und Tag als Aluminiumchlorid eine Schädigung der Spermatozoen festgestellt. Nach der längerfristigen Gabe von 2,5 mg Al/kg KG und Tag als Alumen war dieser Effekt nur minimal (180).

Bei trächtigen Ratten hatte die einmalige intraperitoneale Injektion von 8 mg Al/kg KG als Aluminiumchlorid keinen Einfluss auf die Föten (198). Die wiederholte Injektion von 15 mg Al/kg KG war aber embryotoxisch (Gewicht und Grösse der Föten, Resorptionen) (198). 20 mg Al/kg KG ergaben Missbildungen des Skeletts und eine gestörte Ossifikation (198).

Der Einfluss von peroralem Aluminium wurde vor allem in älteren Arbeiten untersucht (14, aus 177, 204). Während bei sehr hohen Aluminiummengen im Futter embryotoxische Wirkungen gefunden wurden, bewirkten 400 ppm während mehrerer Generationen keine Schädigung der Föten. In einer neueren Studie (118) waren bei Ratten 1000 ppm Aluminium als Chlorid im Futter während der Trächtigkeit nicht embryotoxisch. Die zusätzliche Injektion von Parathormon erhöhte lediglich die Resorptionsrate.

Verschiedenes

Eine karzinogene Wirkung von Aluminium nach peroraler oder subkutaner Verabreichung (mit Ausnahme der Implantation von Aluminiumfolie) kann ausgeschlossen werden (184, 186, aus 2, 5, 177, 205, 206).

Vermutlich bedingt durch eine verminderte Elimination und gleichzeitig erhöhter Absorption ist bei urämischen Ratten die Toxizität von Aluminium ausge-

prägter. Die letalen Dosen sind geringer (94), die schädigende Wirkung auf das Blut und die Knochen ausgeprägter als bei normalen Ratten (98, 190). Leiden Ratten nach der partiellen Nephrektomie aber an Hyperphosphatämie, kann die Zunahme der Toxizität unterdrückt sein (105).

Da es den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde und für die Beurteilung der peroralen Aluminiumaufnahme keine weiteren Erkenntnisse ergeben würde, wird auf die Toxikologie nach inhalativer Aufnahme (siehe 5, 6) und die Toxizität für niedere Organismen nicht eingegangen (siehe 2, 23).

Erfahrungen beim Menschen

Ein spezieller Fall ist die Aluminiumintoxikation bei niereninsuffizienten Dialysepatienten. Da aufgrund der vorliegenden Daten (siehe 163) eine Ursache des entsprechenden Intoxikationssyndroms, bestehend aus Enzephalopathie, Osteomalazie, proximaler Myopathie und mikrozytischer Anämie mit Aluminium kontaminierte Dialyselösungen sein dürften, wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht näher auf diesen Spezialfall eingegangen. Zudem konnte gezeigt werden, dass in den Fällen, wo aluminiumenthaltende Phosphatbinder eine ursächliche Rolle spielten, deren Absetzen (aus 6, 24) oder bereits eine Dosisreduktion (158) zum Verschwinden der Symptome führte. Ein guter Überblick über die Problematik wurde von *Arieff* und *Mahoney* verfasst (163).

Aluminium wurde auch mit der Alzheimerkrankheit in Zusammenhang gebracht. Die entsprechende Literatur wurde zusammengefasst (6, 115). Aufgrund dieser Daten ist eine ursächliche Rolle von Aluminium bei dieser Krankheit sehr fraglich (siehe auch 138, 140, 141). So hält es *Wheater* von der American Medical Association (207) zum heutigen Zeitpunkt nicht für notwendig, dass ältere Personen eine Diät arm an Aluminium einnehmen und Aluminiumkochgeschirr vermeiden.

Als Beispiel für eine Reihe ähnlicher Arbeiten sei eine Originalarbeit aber doch noch erwähnt. *Bowdler* et al. (95) teilten ältere Personen aufgrund der Aluminiumkonzentration im Serum in zwei Gruppen ein. Die Verhaltensprüfung dieser Personen ergab, dass die Gruppen mit durchschnittlich etwa 30% höheren Konzentrationen ein schlechteres Koordinationsvermögen, ein schlechteres Langzeitgedächtnis und gesteigerte Flicker-Empfindlichkeit aufwiesen. Die Relevanz dieser Studie ist sehr zweifelhaft, da die Aluminiumwerte im Serum vermutlich falsch waren (Serumkonzentration von bis über 500 ppb Aluminium). Zudem wurden in einer anderen Arbeit bei Dialysepatienten, die gegenüber Kontrollpatienten mehr als vierfach erhöhte Serumwerte hatten (durchschnittlich 75 vs. 17 ppb), keine Unterschiede in der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit gefunden (130). Dies ist nicht weiter erstaunlich, muss doch erst bei Serumwerten über 100 ppb mit dem Auftreten von Symptomen einer Dialyseenzephalopathie gerechnet werden (6, 162, 163).

Für gesunde Personen liegen hauptsächlich Daten über die Interaktion von Aluminium mit den für den Knochenaufbau wichtigen Mineralien (Calcium, Phosphat, Fluorid) vor. Die ältere Literatur wurde von *Spencer* und *Lender* (208) zusammengefasst. Sie stimmt überein mit neueren Angaben (87, 209, 210). Im folgenden seien zur Abklärung der zur Interaktion notwendigen Aluminiumdosen einige Originalpublikationen zitiert. Die tägliche Verabreichung von 120 mg Aluminium als Aluminiumlactat während 40 Tagen an gesunde Probanden hatte keinen Einfluss auf den Metabolismus von Calcium und Phosphat (87). Ebenso blieben der Magnesium-, Eisen-, Zink- und Kobaltmetabolismus unbeeinflusst (87). Da die Fluoridausscheidung mit dem Urin während der Verabreichung von Aluminium in dieser Dosierung leicht vermindert war, schlossen die Autoren eine geringe Absorptionshemmung nicht aus (87). In Untersuchungen mit höheren Aluminiumdosen wurde jeweils Aluminiumhydroxid meist in der Form von Antazida verabreicht (in der Regel an Gesunde oder an Patienten mit Hyperaciditäit). 1000—3000 mg Aluminium pro Tag führten zu einer Hemmung der Absorption von Phosphat (Bildung von schwerlöslichem Aluminiumphosphat). Da aber die Nieren vermehrt Phosphat einsparen, kommt es bei normaler Phosphatversorgung nicht zu einer Verschlechterung der Phosphatbilanz (148, 210, 211). Mengen von 4000—8000 mg Aluminium pro Tag haben aber negative Phosphatbilanzen zur Folge (210, 212, 213). Nach einigen Wochen kann es als Zeichen der Phosphatdepletion zu Schwäche, Verwirrtheit, Anorexie und Knochenschmerzen kommen (208, 212). Der Calciummetabolismus wird bei normaler Calciumversorgung durch tägliche Mengen von etwa 2000 mg Aluminium nicht beeinträchtigt (148, 210). Bei täglichen Mengen von etwa 5000 mg Aluminium (bei niedriger Calciumversorgung genügen bereits etwa 2000 mg Aluminium) ist dagegen die Ausscheidung im Urin und Fäzes erhöht und die Bilanz wird negativ (210—213). Da gleichzeitig die Calciumbilanz des Skeletts negativ wird (212) und die Absorption unverändert bleibt (210, 211) oder sogar erhöht ist (211, 212) wurde angenommen, dass die Phosphatdepletion nicht nur die Knochenmineralisation hemmt, sondern auch die Knochenresorption erhöht ist (208, 210). Tägliche Aluminiummengen in der Grössenordnung von 2000 mg hemmen ausserdem durch Bildung von schwerlöslichen Komplexen die Absorption von Fluorid (209, 211). Die dadurch verminderte Bildung von Fluoroapatit, der eine bessere Qualität als Hydroxyapatit aufweist, könnte ebenfalls zu einer Schädigung der Knochen beitragen (208, 209). Zudem kann eine direkte toxische Wirkung von Aluminium auf die Knochen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt Tierversuche).

Aluminiumhydroxid enthaltende Antazida sind sehr weit verbreitet. Die tägliche Dosis kann bis maximal 5000 mg Aluminium enthalten (aus 24, 90). Diese Mengen scheinen noch keine schädigende Wirkung zu haben, liegen doch nur einige wenige Fallberichte vor (146, 214—218), die das Auftreten von Osteomalazie nach zudem exzessiven Aluminiumdosen von bis zu 20 000 mg Aluminium täglich erwähnen.

Über weitere toxische Wirkungen von Aluminium beim Menschen liegt nur eine Arbeit vor. *Morton* et al. (219) stellten in einer epidemiologischen Untersuchung einen Zusammenhang zwischen der Aluminiumkonzentration im Trink-

wasser und ZNS-Missbildungen fest. Die Autoren selbst halten aber weitere Untersuchungen für unbedingt notwendig, da einerseits weitere Elemente (Calcium, Barium, Kupfer) eine negative Korrelation aufwiesen und andererseits nahrungsbedingte Faktoren nicht abgeklärt wurden und auch das Blut der schwangeren Frauen bezüglich der Elemente nicht untersucht wurde. Die möglichen toxischen Wirkungen nach inhalativer Aufnahme wurden von *Sorenson* et al. (2) und *Rickenbacher* (6) beurteilt.

Schlussfolgerungen

Aluminium ist das häufigste Metall und ist in der Erdkruste zu etwa 8% enthalten. Im Trinkwasser liegt die Aluminiumkonzentration in der Regel unter 0,1 ppm. In den Nahrungsmitteln werden selten mehr als 10 ppm gefunden. In der Schweiz dürfte die tägliche perorale Aluminiumaufnahme *5 mg* kaum überschreiten. Durch die Verwendung von Kochutensilien und Verpackungsmaterial ist eine Zunahme der täglichen Menge im Extremfall auf etwa *20 mg* möglich. Ein Ansteigen dieser Mengen, bedingt durch vermehrte Aluminiummobilisation durch saure Niederschläge, ist nicht zu erwarten.

Mit Ausnahme der Knochen und Lungen übersteigt die Aluminiumkonzentration in menschlichen Organen selten 1 ppm. Die Konzentrationen in tierischen Organismen liegen vermutlich, bedingt durch wesentlich höhere Aluminiumkonzentrationen in der tierischen Nahrung, etwas höher. Eine geringe altersabhängige Zunahme der Aluminiumkonzentration wurde beim Menschen für die Lungen und das Hirn nachgewiesen. Die regionalen Unterschiede sind jedoch bedeutend grösser. Die Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist, wie die geringen Organkonzentrationen bereits andeuten, sehr gering. Bilanzstudien beim Menschen weisen darauf hin, dass eine Zunahme erst bei einer Aufnahme von täglich einigen Hundert mg stattfindet. Aufgrund von Tierversuchen kann man aber annehmen, dass bei diesen Aluminiummengen lediglich die Aufnahme in die Darmwand gesteigert ist, ohne dass wesentlich mehr Aluminium ins Blut abgegeben wird. So steigen die normalen Aluminiumblutspiegel von einigen ppb bei Aluminiumdosen bis 1000 mg pro Tag nur unwesentlich an.

In Tierversuchen kommt es erst bei täglichen Dosen von um die 50 mg Aluminium pro kg Körpergewicht zu toxischen Wirkungen, wobei die Phosphatdepletion und deren Folgen für die Knochen im Vordergrund stehen. Bei Menschen ist erst ab etwa 4000 mg Aluminium täglich mit ernsthaften Störungen des Phosphat- und Calciummetabolismus zu rechnen. So liegen denn auch einige Fallberichte vor, nach denen es nach exzessivem Antazidagebrauch (bis zu 20 000 mg täglich) zum Auftreten von Osteomalazie kam.

Aufgrund dieser Daten ist die tägliche Aufnahme von 5 mg bzw. 20 mg Aluminium unbedenklich. Selbst bei einer in naher Zukunft nicht zu erwartenden *Verzehnfachung* dieser Mengen würden toxische Wirkungen auch langfristig nicht auftreten.

Dank

Dem Bundesamt für Gesundheitswesen, Abteilung Lebensmittelkontrolle, sei für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit bestens gedankt. Den Herren Dr. *B. Zimmerli* und Prof. Dr. *Ch. Schlatter,* unter dessen Anleitung diese Arbeit durchgeführt wurde, danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Frau *N. Candrian-Herzig* danke ich für die Hilfe bei der Textverarbeitung.

Zusammenfassung

In Nahrungsmitteln lassen sich selten mehr als 10 ppm Aluminium nachweisen. Die Aluminiumkonzentration im Trinkwasser liegt in der Regel unter 0,1 ppm. In der Schweiz dürfte die tägliche perorale Aluminiumaufnahme 5 mg kaum überschreiten. Durch die Verwendung von Kochutensilien und Verpackungsmaterial aus Aluminium ist eine Zunahme der täglichen Menge im Extremfall auf etwa 20 mg möglich. In menschlichen Organen übersteigt, mit Ausnahme der Knochen und Lungen, die Aluminiumkonzentration selten 1 ppm. Eine ausgeprägte Akkumulation im Verlauf des Lebens findet in keinem Organ statt. Die Absorption von Aluminium aus dem Gastrointestinaltrakt ist minimal und nimmt erst bei einer peroralen Aufnahme von täglich einigen Hundert mg Aluminium zu. Zu toxischen Wirkungen bei Labortieren kommt es erst bei täglichen peroralen Dosen von etwa 50 mg Aluminium pro kg Körpergewicht. Dabei steht eine Phosphatdepletion und deren Folgen für die Knochen im Vordergrund. Beim Menschen ist erst ab etwa 4000 mg Aluminium täglich mit ernsthaften Störungen des Phosphat- und Calciummetabolismus zu rechnen. Aufgrund dieser Daten ist die tägliche Aufnahme von 5 mg bzw. 20 mg Aluminium unbedenklich.

Résumé

Dans les denrées alimentaires, il est rare de trouver plus de 10 mg/kg (10 ppm) d'aluminium, et la concentration de ce métal dans l'eau de boisson se situe généralement en-dessous de 0,1 mg/kg. En Suisse, l'ingestion quotidienne d'aluminium ne devrait vraisemblablement pas dépasser 5 mg. Ne sont toutefois pas exclus des situations où cette quantité pourrait atteindre 20 mg par jour, du fait de l'utilisation d'une batterie de cuisine et d'emballage en aluminium. Dans l'organisme humain, à l'exception des os et des poumons, la concentration d'aluminium dépasse rarement 1 mg/kg, et il ne se produit dans aucun organe une accumulation marquée au cours de la vie. L'absorption de l'aluminium par le tractus gastrointestinal est minime et n'augmente que lors d'une ingestion quotidienne de plusieurs centaines de mg d'aluminium. Chez les animaux de laboratoire, des signes d'intoxication n'apparaissent que si des doses quotidiennes minimales d'env. 50 mg d'aluminium par kg de poids corporel sont ingérées. On observe alors surtout une déplétion de phosphate avec les manifestations osseuses qu'elle entraîne. Chez l'homme, on peut attendre des troubles sérieux du métabolisme du phosphate et du calcium à partir de doses journalières d'env. 4000 mg d'aluminium. Sur la base de ces données, l'ingestion quotidienne de 5–20 mg d'aluminium peut être considérée inoffensive.

Summary

In drinking water, the aluminum concentration is usually below 0.1 ppm. Up to 10 ppm and sporadically even higher concentrations can be detected in food products. In Switzerland, the daily intake of aluminum rarely exceeds 5 mg, but can raise to 20 mg with the frequent use of aluminum kitchen utensils and consumption of certain food products from aluminum containers. With the exception of lungs and skeleton, human organ aluminum concentrations usually are below 1 ppm. No accumulation of aluminum in any organ becomes prominent over lifetime. The gastrointestinal absorption of aluminum is minute, and a detectable increase occurs only after a daily intake of several hundred milligrams of aluminum. In laboratory animals, signs of intoxication appear as phosphate depletion and subsequent effects on the skeleton at daily doses of about 50 mg of aluminum per kg body weight. In humans, a serious impairment of the phosphate and calcium metabolism can be seen only when more than 4000 mg of aluminum are taken daily. Therefore, a daily intake of about 20 mg of aluminum can be regarded as harmless.

Literatur

1. *Campbell, I. R., Cass, J. S., Cholak, J.* and *Kehoe, R. A.:* Aluminum in the environment of man. AMA Arch. Industr. Health **15**, 359–448 (1957).
2. *Sorenson, J. R. J., Campbell, I. R., Tepper, L. B.* and *Lingg, R. D.:* Aluminum in the environment and human health. Environm. Health Persp. **8**, 3–95 (1974).
3. *NAS (National Academy of Sciences):* Mineral tolerance of domestic animals. National Academy Press, NAS, Washington 1980.
4. *Skalsky, H. L.* and *Carchman, R. A.:* Aluminium homeostasis in man. J. Amer. Coll. Toxicol. **2**, 405–423 (1983).
5. *Krüger, G. L., Morris, T. K., Suskind, R. R.* and *Widner, E. M.:* The health effects of aluminum compounds in mammals. CRC Crit. Rev. Toxicol. **13**, 1–24 (1984).
6. *Rickenbacher, U.:* Gastrointestinale Absorption und toxische Auswirkungen von Aluminiumverbindungen bei Versuchstieren und exponierten Personen. Diss. ETH, Nr. 7480, 1984.
7. *Hadorn, H.:* Studien über das Vorkommen des Aluminiums in Naturprodukten und in der menschlichen Nahrung, Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **38**, 314–353 (1947).
8. *Norseth, T.:* Aluminum. In: L. Friberg, G. F. Nordberg and V. B. Vouk (eds). Handbook of the toxicology of metals. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1979.
9. *Reilly, C.:* Metal contamination of food. Applied Science Publishers LTD, Barking, Essex, England 1980.
10. *Yokel, R. A.* and *Melograna, J. M.:* A safe method to acid digest small samples of biological tissues for graphite furnace atomic absorption analysis of aluminum. Biol. Trace Element Res. **5**, 225–237 (1983).
11. *Klaus, H.* und *Quade, H. D.:* Zur Bestimmung von Aluminium in Lebensmitteln. Nahrung **23**, 237–240 (1979).
12. *Narayanan, A.* and *Pantony, D. A.:* Spectrophotometric determination of aluminium at parts per billion level in water. Environm. Technol. Lett. **3**, 43–48 (1982).

13. *Mayor, G. H., Keiser, J. A., Makdani, D.* and *Ku, P. K.:* Aluminum absorption and distribution: effect of parathyroid hormone. Science **197**, 1187–1189 (1977).
14. *Ondreicka, R., Ginter, E.* and *Kortus, J.:* Chronic toxicity of aluminium in rats and mice and its effects on phosphorus metabolism. Brit. J. Industr. Med. **23**, 305–312 (1966).
15. *Valdivia, R., Ammerman, C. B., Wilcox, C. J.* and *Henry, P. R.:* Effect of dietary aluminum on animal performance and tissue mineral levels in growing steers. J. Animal Sci. **47**, 1351–1356 (1978).
16. *Valdivia, R., Ammerman, C. B., Henry, P. R., Feaster, J. P.* and *Wilcox, C. J.:* Effect of dietary aluminum and phosphorus on performance, phosphorus utilization and tissue mineral composition in sheep. J. Animal Sci. **55**, 402–410 (1982).
17. *Yokel, R. A.:* Toxicity of aluminum exposure during lactation to the maternal and suckling rabbit. Toxicol. Appl. Pharmacol. **75**, 35–43 (1984).
18. *Thornton, I.* and *Abrahams, P.:* Soil ingestion – a major pathway of heavy metals into livestock grazing contaminated land. Sci. Total Environm. **28**, 287–294 (1983).
19. *Allen, V. G.:* Influence of dietary aluminum on nutrient utilization in ruminants. J. Animal Sci. **59**, 836–844 (1984).
20. *Bersin, T.:* Biochemie der Mineral- und Spurenelemente. Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main, 1963.
21. *Hem, J. D.:* Aluminum species in water. Adv. Chem. Ser. **73**, 98–114 (1968).
22. *Campbell, P. G. C., Bisson, M., Bougie, R., Tessier, A.* and *Villeneuve, J.-P.:* Speciation of aluminum in acidic freshwaters. Anal. Chem. **55**, 2246–2252 (1983).
23. *Burrows, W. D.:* Aquatic aluminum: chemistry, toxicology and environmental prevalence. Crit. Rev. Environm. Control, 167–216 (1977).
24. *Lione, A.:* The prophylactic reduction of aluminium intake. Food Chem. Toxicol. **21**, 103–109 (1983).
25. *Benes, P., Gjessing, E. T.* and *Steinnes, E.:* Interactions between humus and trace elements in fresh water. Water Res. **10**, 711–716 (1976).
26. *Cronan, C. J.* and *Schofield, C. L.:* Aluminum leaching response to acid precipitation: effects on high-elevation watersheds in the northeast. Science **204**, 304–306 (1979).
27. *May, H. M., Helmke, P. A.* and *Jackson, M. L.:* Determination of mononuclear dissolved aluminum in near-neutral waters. Chem. Geol. **24**, 259–269 (1979).
28. *Schofield, C. L.* and *Trojnar, J. R.:* Aluminum toxicity to brook trout (Salvelinus fontinalis) in acidified waters. Environm. Sci. Res. **17**, 341–366 (1980).
29. *Johnson, N. M., Driscoll, C. T., Eaton, J. S., Likens, G. E.* and *McDowell, W. H.:* «Acid rain», dissolved aluminum and chemical weathering at the Hubbard Brook experimental forest, New Hampshire. Geochim. Cosmochim. Acta **45**, 1421–1437 (1981).
30. *Uehiro, T., Morita, M.* and *Fuwa, K.:* Vacuum ultraviolet emission line for determination of aluminum by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. Anal. Chem. **56**, 2020–2024 (1984).
31. *Borg, H.* and *Andersson, P.:* Fractionation of trace metals in acidified fresh waters by in situ dialysis. Verh.-Int. Ver. Theor. Angew. Limnol. **22**, 725–729 (1984), zitiert nach CA Selects-Trace Element Analysis, Nr. 3, 41236z (1985).
32. *Medina Escriche, J.* and *Hernandez Hernandez, F.:* Fluorimetric determination of aluminium with Morin after extraction with isobutyl methyl ketone, Part II. Extraction – fluorimetric determination of aluminium in natural and waste waters. Analyst **110**, 287–290 (1985).
33. *Johnson, N. M., Likens, G. E., Feller, M. C.* and *Driscoll, C. T.:* Acid rain and soil chemistry. Science **225**, 1424–1434 (1984).

34. *Weisel, C. P., Duce, R. A.* and *Fasching, J. L.:* Determination of aluminum, lead, and vanadium in North Atlantic seawater after coprecipitation with ferric hydroxide. Anal. Chem. **56**, 1050–1052 (1984).
35. *Van Breemen, N.:* Dissolved aluminum in acid sulfate soils and in acid mine waters. Soil Sci. Soc. Amer. Proc. **37**, 694–697 (1973).
36. *Gjessing, E. T., Henriksen, A., Johannessen, M.* and *Wright, R. F.:* Effects of acid precipitation on freshwater chemistry. In: F. H. Braekke (ed.), Impact of acid precipitation on forest and freshwater ecosystems in Norway, Oslo, pp 65–85. Summary report on the research results from the phase I (1972–1975) of the SNSF project, 1976.
37. *Dickson, W.:* Properties of acidified waters. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 75–83. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
38. *Muniz, I. P.* and *Leivestad, H.:* Acidification – effects on freshwater fish. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 84–92. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
39. *Vangenechten, J. H. D.* and *Vanderborght, O. L. J.:* Acidification of Belgian moorland pools by acid sulphur-rich rainwater. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 246–247. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
40. *Wright, R. F., Conroy, N., Dickson, W. T., Harriman, R., Henriksen, A.* and *Schofield, C. L.:* Acidified lake districts of the world: a comparison of water chemistry of lakes in southern Norway, southern Sweden, southwestern Scotland, the Adirondack mountains of New York, and southeastern Ontario. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 377–379. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
41. *Johnson, N. M.:* Acid rain: neutralization within the Hubbard Brook ecosystem and regional implications. Science **204**, 497–499 (1979).
42. *Ulrich, B., Mayer, R.* and *Khanna, P.:* Chemical changes due to acid precipitation in a loess-derived soil in central Europe. Soil Sci. **130**, 193–199 (1980).
43. *Jackson, M. L.* and *Huang, P. M.:* Aluminum of acid soils in the food chain and senility. Sci. Total Environm. **28**, 269–276 (1983).
44. *Johnson, D. W., Turner, J.* and *Kelly, J. M.:* The effects of acid rain on forest nutrient status. Water Resources Res. **18**, 449–461 (1982).
45. *Driscoll, C. T.:* Aqueous speciation of aluminum in the Adirondack region of New York State, USA. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 214–215. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
46. *Bartlett, R. J.* and *Riego, D. C.:* Toxicity of hydroxy aluminum in relation to pH and phosphorus. Soil Sci. **114**, 194–200 (1972).
47. *Attanandana, T., Vacharotayan, S.* and *Kyuma, K.:* Chemical characteristics and fertility status of acid sulphate soils of Thailand. In: H. Dost and N. van Breemen (eds), Proceedings of the Bangkok symposium on acid sulphate soils, pp 137–156. International Institute of Land Reclamation and Improvement/ILRI, Wageningen, Netherlands 1982.
48. *Singh, V. P.:* Management of acid sulfate soils for brackish water fishponds: experience in the Philippines. In: H. Dost and N. van Breemen (eds), Proceedings of the Bangkok symposium on acid sulphate soils, pp 354–367. International Institute of Land Reclamation and Improvement/ILRI, Wageningen, Netherlands 1982.
49. *Muniz, I. P.* and *Leivestad, H.:* Toxic effects of aluminium on the brown trout, Salmo

trutta L. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 320–321. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
50. *Harriman, R.* and *Morrison, B. R. S.:* Forestry, fisheries and acid rain in Scotland. Scot. Forestry **35**, 89–95 (1981).
51. *Grahn, O.:* Fishkills in two moderately acid lakes due to high aluminum concentration. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 310–311. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
52. *Tveite, B.:* Effects of acid precipitation on soil and forest, 8. Foliar nutrient concentrations in field experiments. In: D. Drabloes and A. Tollan (eds), Ecological impact of acid precipitation, pp 204–205. Proceedings of an international conference, Sandefiord, Norway, SNSF project 1980.
53. *Lione, A., Allen, P. V.* and *Smith, J. C.:* Aluminium coffee percolators as a source of dietary aluminium. Food Chem. Toxicol. **22**, 265–268 (1984).
54. *Freeman, R. A.* and *Everhart, W. H.:* Toxicity of aluminum hydroxide complexes in neutral and basic media to rainbow trout. Trans. Amer. Fish Soc. Nr. 4, 644–658 (1971).
55. *Brudevold, F., Moreno, E.* and *Bakhos, Y.:* Fluoride complexes in drinking water. Archs Oral Biol. **17**, 1155–1163 (1972).
56. *NAS (National Academy of Sciences):* Drinking water and health. National Academy of Sciences, Washington 1977.
57. *Schlettwein-Gsell, D.* und *Mommsen-Straub, S.:* Spurenelemente in Lebensmitteln, XII. Aluminium. Internat. Z. Vit.-Ern.-Forsch. **43**, 251–263 (1973).
58. *Eschnauer, H.:* Spurenelemente in Wein und anderen Getränken. Verlag Chemie, Weinheim 1974.
59. *Platts, M. M., Goode, G. C.* and *Hislop, J. S.:* Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. Brit. Med. J. **2**, 657–660 (1977).
60. *Allain, P.* and *Mauras, Y.:* Determination of aluminum in blood, urine, and water by inductively coupled plasma emission spectrometry. Anal. Chem. **51**, 2089–2091 (1979).
61. *Gorsky, J. E., Dietz, A. A., Spencer, H.* and *Osis, D.:* Metabolic balance of aluminum studied in six men. Clin. Chem. **25**, 1739–1743 (1979).
62. *Capel, I. D., Oakley, J.* and *Williams, D. C.:* On the content and origin of aluminium in orange fruit drinks. IRCS Med. Sci. **8**, 145 (1980).
63. *Davison, A. M., Oli, H., Walker, G. S.* and *Lewins, A. M.:* Water supply aluminium concentration, dialysis dementia, and effect of reverse-osmosis water treatment. Lancet II, 785–787 (1982).
64. *Sampson, B.* and *Fleck, A.:* Measurement of aluminium in dialysis fluid and water by a spectrophotometric procedure. Analyst **109**, 369–372 (1984).
65. *Koivistoinen, P. (ed.):* Mineral element composition of finnish foods: N, K, Ca, Mg, P, S, Fe, Cu, Mn, Zn, Mo, Co, Ni, Cr, F, Se, Si, Rb, Al, B, Br, Hg, As, Cd, Pb and ash. Acta Agric. Scand **Suppl. 22**, 1980.
66. *Mattsson, A. P.:* Aluminium fran kokkärl. Var Föda **33**, 231–236 (1981).
67. *Feeley, R. M., Eitenmiller, R. R., Jones, J. B., Jr.* and *Barnhart, H.:* Manganese, cobalt, nikkel, silicon and aluminum in human milk during early lactation. Fed. Proc. **42**, 921 (1983).
68. *Takeo, T.:* Natural mineral contents in tea and solubilities of minerals in tea infusion. Chagyo Shikenjo Kenkyu Hokuku, Nr. 19, 87–138 (1983), zitiert nach CA Selects-Trace Element Analysis Nr. 20, 2 (1984), 109292b.

69. *Laszlo, A., Varju, M.* und *Ferenczi, S.:* Untersuchung des Al-Gehaltes und des vom Al verursachten Bruches in ungarischen Tokaj-Weinen. Z. Lebensm. Unters. Forsch. **167**, 333–337 (1978).
70. *Marumo, F., Tsukamoto, Y., Iwanami, S., Kishimoto, T.* and *Yamagami, S.:* Trace element concentrations in hair, fingernails and plasma of patients with chronic renal failure on hemodialysis and hemofiltration. Nephron **38**, 267–272 (1984).
71. *Brondi, M., Ciardi, A. M., Cubadda, R., Dall'Aglio, M., Mastino, G. G., Michetti, I.* e *Santaroni, G. P.:* Transferimento di elementi traccia dell'ambiente alla catena alimentare: livelli in grani e loro prodotti. Riv. Soc. Ital. Sci. Aliment. **13**, 27–38 (1984).
72. *Oezdemir, M.:* Elemental analysis of hazelnut kernels and shells by spark source mass spectrometry. Z. Lebensm. Unters. Forsch. **180**, 289–292 (1985).
73. *Lebensmittelverordnung* vom 26. Mai 1936, Stand am 1. Januar 1983, herausgegeben von der Bundeskanzlei. Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern 1982.
74. *Zusatzstoffverordnung* vom 20. Januar 1982 mit Ergänzungen vom 19. April 1984, herausgegeben von der Bundeskanzlei. Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern 1984.
75. *Maingueneau, J. M.:* Application des tests de migration au cas des emballages en aluminium. Ann. Inst. Super. Sanita **8**, 500–511 (1972).
76. *Kunze, E.:* Korrosivität verschiedener Lebensmittelgruppen gegenüber Packmitteln aus Aluminium. Aluminium **52**, 296–301 (1976).
77. *Boeroecz-Szabo, M.:* Corrosion of steel and aluminium construction materials in different food media, part I, Alcohol-free foods. Acta Aliment. **5**, 227–240 (1976).
78. *Boeroecz-Szabo, M.:* Corrosion of steel and aluminium construction materials in different food media, part II, Alcoholic beverages. Acta Aliment. **6**, 341–353 (1977).
79. *Schoch, U.:* Migration chemischer Elemente aus metallenen Gefässen und Kochutensilien in Lebensmittel, Literaturstudie im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheitswesen. Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich, Schwerzenbach 1983 (interner Bericht).
80. *Kolb, H.:* Überblick über die Metallaufnahme des Füllgutes in Konservendosen. Verpakkungs-Rundsch. **26**, 75–80 (1975).
81. *Oreshkin, E. F., Barmash, A. I., Marchenko, A. P., Klimova, N. I.* and *Neeshkhlebov, A. I.:* Storage of canned meat in aluminum cans. Myasin. Ind. SSSR, (11), 13–15 (1980), zitiert nach Chem. Abstr. **94**, 582 (1981), 82420q.
82. *Koning, J. H.:* Aluminum pots as a source of dietary aluminum. New Engl. J. Med. **304**, 172–173 (1981).
83. *Trapp, G. A.* and *Cannon, J. B.:* Aluminum pots as a source of dietary aluminum. New Engl. J. Med. **304**, 172 (1981).
84. *Tipton, I. H., Stewart, P. L.* and *Martin, P. G.:* Trace elements in diets and excreta. Health Physics **12**, 1683–1689 (1966).
85. *Clarkson, E. M., Luck, V. A., Hynson, W. V., Bailey, R. R., Eastwood, J. B., Wodhead, J. S., Clements, V. R., O'Riordan, J. L. H.* and *De Wardener, H. E.:* The effect of aluminium hydroxide on calcium, phosphorus and aluminium balances, the serum parathyroid hormone concentration and the aluminium content of bone in patients with chronic renal failure. Clin. Sci. **43**, 519–531 (1972).
86. *Greger, J. L.* and *Baier, M. J.:* Excretion and retention of low or moderate levels of aluminium by human subjects. Food Chem. Toxicol. **21**, 473–477 (1983).
87. *Greger, J. L.* and *Baier, M. J.:* Effect of dietary aluminum on mineral metabolism of adult males. Amer. J. Clin. Nutr. **38**, 411–419 (1983).

88. *Knutti, R.* und *Zimmerli, B.:* Untersuchung von Tagesrationen aus schweizerischen Verpflegungsbetrieben. Blei, Cadmium, Quecksilber, Nickel und Aluminium. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. **76**, 206–232 (1985).
89. *Schroeder, H. A.:* The role of trace elements in cardiovascular diseases. Med. Clin. North Amer. **58**, 381–396 (1974).
90. *Becker, G.* und *Overhoff, H.:* Aluminium in der Medizin. Med. Welt. **31**, 1228–1233 (1980).
91. *Burnatowska-Hledin, M. A.* and *Mayor, G. H.:* The effects of sucralfate ingestion on serum and specific tissue aluminum concentration in normal rats. Clin. Toxicol. **22**, 87–93 (1984).
92. *Jauregui, J.* and *Segura, J.:* Serum levels of aluminium and magnesium in animals and man after administration of high doses of almagate. Drug. Res. **34**, 1364–1366 (1984).
93. *Kaiser, L., Schwartz, K. A., Burnatowska-Hledin, M. A.* and *Mayor, G. H.:* Microcytic anemia secondary to intraperitoneal aluminum in normal and uremic rats. Kidney Intern. **26**, 269–274 (1984).
94. *Berlyne, G. M., Ben Ari, J., Knopf, E., Yagil, R., Weinberger, G.* and *Danovitch, G. M.:* Aluminium toxicity in rats. Lancet I, 564–568 (1972).
95. *Bowdler, N. C., Beasley, D. S., Fritze, E. C., Goulette, A. M., Hatton, J. D., Hession, J., Ostman, D. L., Rugg, D. J.* and *Schmittdiel, C. J.:* Behavioral effects of aluminum ingestion on animal and human subjects. Pharmacol. Biochem. Behav. **10**, 505–512 (1979).
96. *Yokel, R. A.* and *McNamara, P. J.:* Aluminum bioavailability and disposition in adult and immature rabbits. Toxicol. Appl. Pharmacol. **77**, 344–352 (1985).
97. *Burnatowska-Hledin, M. A.* and *Mayor, G. H.:* The effects of aluminum loading on selected tissue calcium and magnesium concentrations in rats. Biol. Trace Element Res. **6**, 531–535 (1984).
98. *Chan, Y.-L., Alfrey, A. C., Posen, S., Lissner, D., Hills, E., Dunstan, C. R.* and *Evans, R. A.:* Effect of aluminum on normal and uremic rats: tissue distribution, vitamin D metabolites, and quantitative bone histology. Calcif. Tissue Intern. **35**, 344–351 (1983).
99. *Crapper McLachlan, D. R., Dam, T.-V., Farnell, B. J.* and *Lewis, P. N.:* Aluminum inhibition of ADP-ribosylation in vivo and in vitro. Neurobehav. Toxicol. Teratol. **5**, 645–647 (1983).
100. *De Boni, U., Otvos, A., Scott, J. W.* and *Crapper, D. R.:* Neurofibrillary degeneration induced by systemic aluminum. Acta Neuropath. **35**, 285–294 (1976).
101. *King, G. A., De Boni, U.* and *Crapper, D. R.:* Effect of aluminum upon conditioned avoidance response acquisition in the absence of neurofibrillary degeneration. Pharmacol. Biochem. Behav. **3**, 1003–1009 (1975).
102. *Magour, S.* and *Maeser, H.:* Effect of acute treatment with aluminium chloride on brain microsomal protein synthesis of immature rats. Biochem. Soc. Transact. **9**, 100–101 (1981).
103. *Melograna, J. M.* and *Yokel, R. A.:* Effects of subchronic desferrioxamine infusion on aluminum toxicity in rabbits. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. **44**, 411–422 (1984).
104. *Slanina, P.* and *Falkeborn, Y.:* Aluminium concentrations in the brain and bone of rats fed citric acid, aluminium citrate or aluminium hydroxide. Food Chem. Toxicol. **22**, 391–397 (1984).
105. *Thurston, H., Gilmore, G. R.* and *Swales, J. D.:* Aluminium retention and toxicity in chronic renal failure. Lancet I, 881–883 (1972).

106. *Wenk, G. L.* and *Stemmer, K. L.:* Suboptimal dietary zinc intake increases aluminum accumulation into rat brain. Brain Res. **288**, 393–395 (1983).
107. *Yokel, R. A.:* Hair as an indicator of excessive aluminum exposure. Clin. Chem. **28**, 662–665 (1982).
108. *Yokel, R. A.:* Persistent aluminum accumulation after prolonged systemic aluminum exposure. Biol. Trace Element Res. **5**, 467–474 (1983).
109. *Hodsman, A. B., Anderson, C.* and *Leung, F. Y.:* Accelerated accumulation of aluminum by osteoid matrix in vitamin D deficiency. Mineral Electrolyte Metabol. **10**, 309–315 (1984).
110. *Yase, Y.:* The role of aluminum in CNS degeneration with interaction of calcium. In: L. Liss (ed.), Aluminum neurotoxicity, pp 101–109. Pathotox publishers, Park Forest South/Illinois 1980.
111. *Goodman, W. G., Henry, D. A., Horst, R., Nudelman, R. K., Alfrey, A. C.* and *Coburn, J. W.:* Parenteral aluminum administration in the dog: II. Induction of osteomalacia and effect on vitamin D metabolism. Kidney Intern. **25**, 370–375 (1984).
112. *Henry, D. A., Goodman, W. G., Nudelman, R. K., DiDomenico, N. C., Alfrey, A. C., Slatopolsky, E., Stanley, T. M.* and *Coburn, J. W.:* Parenteral aluminum administration in the dog: I. Plasma kinetics, tissue levels, calcium metabolism, and parathyroid hormone. Kidney Intern. **25**, 362–369 (1984).
113. *Markesbery, W. R., Ehmann, W. D., Hossain, T. I. M., Alauddin, M., Goodin, D. T.:* Instrumental neutron activation analysis of brain aluminum in Alzheimer disease and aging. Ann. Neurol. **10**, 511–516 (1981).
114. *Waalkes, M. P., Harvey, M. J.* and *Klaassen, C. D.:* Relative in vitro affinity of hepatic metallothionein for metals. Toxicol. Lett. **20**, 33–39 (1984).
115. *Crapper McLachlan, D. R.* and *De Boni, U.:* Aluminum in human brain disease – an overview. In: L. Liss (ed.), Aluminum neurotoxicity, pp 3–16. Pathotox publishers, Park Forest South/Illinois 1980.
116. *Feinroth, M., Feinroth, M. V.* and *Berlyne, G. M.:* Aluminum absorption in the rat everted gut sac. Mineral Electrolyte Metabol. **8**, 29–35 (1982).
117. *Van der Voet, G. B.* and *De Wolff, F. A.:* A method of studying the intestinal absorption of aluminium in the rat. Arch. Toxicol. **55**, 168–172 (1984).
118. *McCormack, K. M., Ottosen, L. D., Sanger, V. L., Sprague, S., Mayor, G. H.* and *Hook, J. B.:* Effect of prenatal administration of aluminum and parathyroid hormone on fetal development in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. **161**, 74–77 (1979).
119. *Magour, S.* and *Maeser, H.:* Differential effects of intraperitoneal and oral administration of aluminium on brain ribosomal protein synthesis of mature and immature rats. In: S. S. Brown and D. S. Davies (eds), Organ-directed toxicity, chemical indices and mechanisms (IUPAC), pp 257–258. Pergamon Press, Oxford and New York 1981.
120. *Burnatowska-Hledin, M., Klein, A. M.* and *Mayor, G. H.:* Effect of aluminum on the renal handling of phosphate in the rat. Amer. J. Physiol. **248**, F64–F69 (1985).
121. *Mayor, G. H., Remedi, R. F.* and *Sprague, S. M.:* Central nervous system manifestations of oral aluminium: effect of parathyroid hormone. In: L. Liss (ed.), Aluminum neurotoxicity, pp 33–42. Pathotox publishers, Park Forest South/Illinois 1980.
122. *Long, J. F., Nagode, L. A., Kindig, O.* and *Liss, L.:* Axonal swellings of Purkinje cells in chickens associated with high intake of 1,25-$(OH)_2D_3$ including X-ray microanalysis. In: L. Liss (ed.), aluminum neurotoxicity, pp 111–120. Pathotox publishers, Park Forest South/Illinois 1980.

123. *Bettinelli, M.* and *Baroni, U.:* Evaluation of the L'vov platform and matrix modification for the determination of aluminium in serum. Analyst **110**, 19–22 (1985).
124. *Alfrey, A. C.:* Aluminum metabolism in uremia. In: L. Liss (ed.), Aluminum neurotoxicity, pp 43–53. Pathotox publishers, Park Forest South/Illinois 1980.
125. *Grünzig, G., Lücker, P. W.* und *Schnitker, J.:* Serum- und Urin-Elektrolytverhalten unter therapeutischer Dosierung eines potenten Magnesium- und Aluminiumhydroxid-haltigen Antazidums. Arzneim.-Forsch. **33**, 258–262 (1983).
126. *Howard, J. M. H.:* Clinical import of small increases in serum aluminum. Clin. Chem. **30**, 1722–1723 (1984).
127. *Kinoshita, H., Kumaki, K., Nakano, H., Tsuyama, K., Nagashima, R., Okada, M.* and *McGraw, B.:* Plasma aluminum levels of patients on long term sucralfate therapy. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. **35**, 515–518 (1982).
128. *Lewis, S. A.* and *O'Haver, T. C.:* Determination of metals at the microgram-per-liter level in blood serum by simultaneous multielement atomic absorption spectrometry with graphite furnace atomization. Anal. Chem. **57**, 2–5 (1985).
129. *Mussi, I., Calzaferri, G., Buratti, M.* and *Alessio, L.:* Behaviour of plasma and urinary aluminium levels in occupationally exposed subjects. Intern. Arch. Occup. Environ. Health **54**, 155–161 (1984).
130. *Rosati, G., De Bastiani, P., Gilli, P.* and *Paolino, E.:* Oral aluminum and neuropsychological functioning, a study of dialysis patients receiving aluminum hydroxide gels. J.Neurol. **223**, 251–257 (1980).
131. *Bertholf, R. L., Wills, M. R.* and *Savory, J.:* Quantitative study of aluminum binding to human serum albumin and transferrin by a chelex competitive binding assay. Biochem. Biophys. Res. Commun. **125**, 1020–1024 (1984).
132. *Cochran, M., Coates, J.* and *Neoh, S.:* The competitive equilibrium between aluminium and ferric ions for the binding sites of transferrin. FEBS Lett. **176**, 129–132 (1984).
133. *Netter, P., Kessler, M., Burnel, D., Hutin, M.-F., Delones, S., Benoit, J.* and *Gaucher, A.:* Aluminum in the joint tissues of chronic renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminum compounds. J. Rheumatol. **11**, 66–70 (1984).
134. *Tipton, I. H.* and *Cook, M. J.:* Trace elements in human tissue, Part II., Adult subjects from the United States. Health Physics **9**, 103–145 (1963).
135. *Tipton, I. H., Schroeder, H. A., Perry, H. M., jr.* and *Cook, M. J.:* Trace elements in human tissue, Part III., Subjects from Africa, the Near East and Far East and Europe. Health Physics **11**, 403–451 (1965).
136. *Alfrey, A. C., LeGendre, G. R.* and *Kaehny, W. D.:* The dialysis encephalopathy syndrome, possible aluminum intoxication. New Engl. J. Med. **294**, 184–188 (1976).
137. *Hamilton, E. I., Minski, M. J.* and *Cleary, J. J.:* The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom, an environmental study. Sci. Total Environm. **1**, 341–374 (1972/1973).
138. *McDermott, J. R., Smith, A. I., Iqbal, K.* and *Wisniewski, H. M.:* Brain aluminum in aging and Alzheimer disease. Neurol. **29**, 809–814 (1979).
139. *Nathan, E.* and *Pedersen, S. E.:* Dialysis encephalopathy in a non-dialyzed uraemic boy treated with aluminium hydroxide orally. Acta Paediatr. Scand. **69**, 793–796 (1980).
140. *Trapp, G. A., Miner, G. D., Zimmerman, R. L., Mastri, A. R.* and *Heston, L. L.:* Aluminum levels in brain in Alzheimer's disease. Biol. Psychiatry **13**, 709–718 (1978).
141. *Boegman, R. J.* and *Bates, L. A.:* Neurotoxicity of aluminum. Can. J. Physiol. Pharmacol. **62**, 1010–1014 (1984).

142. *Markesbery, W. R., Ehmann, W. D., Alauddin, M.* and *Hossain, T. I. M.:* Brain trace element concentrations in aging. Neurobiol. Aging, **5**, 19–28 (1984), zitiert nach CA Selects-Trace Element Analysis Nr. 18, 1 (1984), 69999d.
143. *De Groot, H. J., De Haas, E. J. M., D'Haese, P., Heyndrickx, A.* and *De Wolff, F. A.:* Determination by flameless atomic absorption of aluminium in serum and hair for toxicological monitoring of patients on chronic intermittent haemodialysis. Pharmac. Weekblad Sci. Ed. **6**, 11–15 (1984).
144. *Schroeder, H. A.* and *Nason, A. P.:* Trace-element analysis in clinical chemistry. Clin. Chem. **17**, 461–474 (1971).
145. *Denton, J., Freemont, A. J.* and *Ball, J.:* Detection and distribution of aluminium in bone. J. Clin. Pathol. **37**, 136–142 (1984).
146. *Recker, R. A., Blotcky, A. J., Leffler, J. A.* and *Rack, E. P.:* Evidence for aluminum absorption from the gastrointestinal tract and bone deposition by aluminum carbonate ingestion with normal renal function. J. Lab. Clin. Med. **90**, 810–815 (1977).
147. *Ihle, B., Buchanan, M., Stevens, B., Marshal, A., Plomley, R., D'Apice, A.* and *Kincaid-Smith, P.:* Aluminum associated bone disease: clinico-pathologic correlation. Amer. J. Kid. Dis. **2**, 255–263 (1982).
148. *Cam, J. M., Luck, V. A., Eastwood, J. B.* and *De Wardener, H. E.:* The effect of aluminium hydroxide orally on calcium, phosphorus and aluminium metabolism in normal subjects. Clin. Sci. Molec. Med. **51**, 407–414 (1976).
149. *Tipton, I. H., Stewart, P. L.* and *Dickson, J.:* Patterns of elemental excretion in long term balance studies. Health Physics **16**, 455–462 (1969).
150. *Kaehny, W. D., Hegg, A. P.* and *Alfrey, A. C.:* Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. New Engl. J. Med. **296**, 1389–1390 (1977).
151. *Boukari, M., Rottembourg, J., Jaudon, M.-C., Clavel, J.-P., Legrain, M.* et *Galli A.:* Influence de la prise prolongée de gels d'alumine sur les taux sériques d'aluminium chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Nouv. Presse Méd. **7**, 85–88 (1978).
152. *Netter, P., Burnel, D., Hutin, M. F., Kessler, M. F.* and *Faure, G.:* Aluminium in joint tissues of patient taking aluminium hydroxide. Lancet I, 1056–1057 (1981).
153. *Biswas, C. K., Arze, R. S., Ramos, J. M., Ward, M. K., Dewar, J. H., Kerr, D. N. S.* and *Kenward, D. H.:* Effect of aluminium hydroxide on serum ionised calcium, immunoreactive parathyroid hormone, and aluminium in chronic renal failure. Brit. Med. J. **284**, 776–778 (1982).
154. *Buge, A., Poisson, M., Masson, S., Bleibel, J.-M., Lafforgue, B., Raymond, P.* et *Jaudon, M.-C.:* Encéphalopathie prolongée et réversible chez un dialysé chronique, Responsabilité probable des sels d'aluminium. Nouv. Presse Méd. **7**, 2053–2059 (1978).
155. *Buge, A., Poisson, M., Masson, S., Bleibel, J.-M., Mashaly, R., Jaudon, M. C., Lafforgue, B., Lebkiri, B.* et *Raymond, P.:* Encéphalopathie réversible des dialysés après arrêt de l'apport d'aluminium. Nouv. Presse Méd. **8**, 2729–2733 (1979).
156. *Griswold, W. R., Reznik, V., Mendoza, S. A., Trauner, D.* and *Alfrey, A. C.:* Accumulation of aluminum in a nondialyzed uremic child receiving aluminum hydroxide. Pediatrics **71**, 56–58 (1983).
157. *Mc Kinney, T. D., Basinger, M., Dawson, E.* and *Jones, M. M.:* Serum aluminum levels in dialysis dementia. Nephron **32**, 53–56 (1982).
158. *Pogglitsch, H., Petek, W., Wawschinek, O.* and *Holzer, W.:* Treatment of early stages of dialysis encephalopathy by aluminium depletion. Lancet II, 1344–1345 (1981).

159. *Zumkley, H., Bertram, H. P., Lison, A., Knoll, O.* and *Losse, H.:* Aluminium, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. Clin. Nephrol. **12**, 18–21 (1979).
160. *Berlyne, G. M., Pest, D., Ben-Ari, J., Weinberger, J., Stern, M., Gilmore, G. R.* and *Levine, R.:* Hyperaluminaemia from aluminium resins in renal failure. Lancet II, 494–496 (1970).
161. *Lai, J. C. K.* and *Blass, J. P.:* Inhibition of brain glycolysis by aluminum. J. Neurochem. **42**, 438–446 (1984).
162. *Berlin, A.:* International workshop on the role of biological monitoring in the prevention of aluminium toxicity in man: «Aluminium analysis in biological fluids», Luxembourg, July 5–7, 1982. Memorandum on the summary and conclusions. J. Toxicol.: Clin. Toxicol. **19**, 907–910 (1982/1983).
163. *Arieff, A. I.* and *Mahoney, C. A.:* Pathogenesis of dialysis encephalopathy. Neurobehav. Toxicol. Teratol. **5**, 641–644 (1983).
164. *Perl, D. P.* and *Brody, A. R.:* Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons. Sci. **208**, 297–299 (1980).
165. *Tsuzuki, Y.* and *Marquis, J. K.:* Investigations of the interaction of aluminum with bovine plasma monoamine oxidase. Bull. Environm. Contam. Toxicol. **34**, 451–458 (1985).
166. *Marquis, J. K.* and *Black, E. E.:* Aluminum activation and inactivation of bovine caudate acetylcholinesterase. Bull. Environm. Contam. Toxicol. **32**, 704–710 (1984).
167. *Lai, J. C. K., Guest, J. F., Leung, T. K. C., Lim, L.* and *Davison, A. N.:* The effects of cadmium, manganese and aluminium on sodium-potassium-activated and magnesium-activated adenosine triphosphatase activity and choline uptake in rat brain synaptosomes. Biochem. Pharmacol. **29**, 141–146 (1980).
168. *King, R. G., Sharp, J. A.* and *Boura, A. L. A.:* Aluminium, choline transportation and Alzheimer's disease. Med. J. Austr. Nr. 24, 606–607 (1983).
169. *Sugawara, N., Sadamoto, T.* and *Sugawara, C.:* Effect of cadmium and aluminum on bone alkaline and acid phosphatases. Bull. Environm. Contam. Toxicol. **31**, 386–390 (1983).
170. *Blumenthal, N. C.* and *Posner, A. S.:* In vitro model of aluminum-induced osteomalacia: inhibition of hydroxyapatite formation and growth. Calcif. Tissue Intern. **36**, 439–441 (1984).
171. *Bachra, B. N.* and *Van Harskamp, G. A.:* The effect of polyvalent metal ions on the stability of a buffer system for calcification in vitro. Calcif. Tissue Res. **4**, 359–365 (1970).
172. *Miyahara, T., Hayashi, M.* and *Kozuka, H.:* The effect of aluminum on the metabolism of embryonic chick bone in tissue culture. Toxicol. Lett. **21**, 237–240 (1984).
173. *Suhayda, C. G.* and *Haug, A.:* Organic acids prevent aluminum-induced conformational changes in calmodulin. Biochem. Biophys. Res. Commun. **119**, 376–381 (1984).
174. *Nashed, N.:* Preparation of peritoneal cell metaphases of rats, mice and chinese hamsters after mitogenic stimulation with magnesium sulfate and/or aluminum hydroxide. Mutat. Res. **30**, 407–416 (1975).
175. *Smith, J. B.:* Aluminum ions stimulate DNA synthesis in quiescent cultures of Swiss 3T3 and 3T6 cells. J. Cell. Physiol. **118**, 298–304 (1984).
176. *Marzin, D. R.* and *Vo Phi, H.:* Study of the mutagenicity of metal derivatives with Salmonella typhimurium TA102. Mutat. Res. **155**, 49–51 (1985).

177. *WHO:* Aluminium. WHO Food Add. Ser. No. 12, 14–24 (1979).
178. *Casto, B. C., Meyers, J.* and *DiPaolo, J. A.:* Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. Cancer Res. **39**, 193–198 (1979).
179. *Sirover, M. A.* and *Loeb, L. A.:* Infidelity of DNA synthesis in vitro: screening for potential metal mutagens or carcinogens. Sci. **194**, 1434–1436 (1976).
180. *Krasovskii, G. N., Vasukovich, L. Y.* and *Chariev, O. G.:* Experimental study of biological effects of lead and aluminum following oral administration. Environm. Health Persp. **30**, 47–51 (1979).
181. *Ebina, Y., Okada, S., Hamazaki, S.* and *Midorikawa, O.:* Liver, kidney and central nervous system toxicity of aluminum given intraperitoneally to rats: a multiple-dose subchronic study using aluminum nitrilotriacetate. Toxicol. Appl. Pharmacol. **75**, 211–218 (1984).
182. *Commissaris, R. L., Cordon, J. J., Sprague, S., Keiser, J., Mayor, G. H.* and *Rech, R. H.:* Behavioral changes in rats after chronic aluminum and prathyroid hormone administration. Neurobehav. Toxicol. Teratol. **4**, 403–410 (1982).
183. *Kortus, J.:* The carbohydrate metabolism accompanying intoxication by aluminium salts in the rat. Experientia **23**, 912–913 (1967).
184. *Schroeder, H. A.* and *Mitchener, M.:* Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium and tungsten. J. Nutr. **105**, 421–427 (1975).
185. *Wenk, G. L.* and *Stemmer, K. L.:* Activity of the enzymes dopamine-betahydroxylase and phenylethanolamine-N-methyltransferase in discrete brain regions of the copper-zinc deficient rat following aluminum ingestion. Neurotoxicol. **3**, 93–99 (1982).
186. *Schroeder, H. A.* and *Mitchener, M.:* Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. J. Nutr. **105**, 452–458 (1975).
187. *Katz, A. C., Frank, D. W., Sauerhoff, M. W., Zwicker, G. M.* and *Freudenthal, R. I.:* A 6-month dietary toxicity study of acidic sodium aluminium phosphate in beagle dogs. Food Chem. Toxicol. **22**, 7–9 (1984).
188. *Rosa, I. V., Henry, P. R.* and *Ammerman, C. B.:* Interrelationship of dietary phosphorus, aluminum and iron on performance and tissue mineral composition in lambs. J. Animal Sci. **55**, 1231–1240 (1982).
189. *Goodman, W. G.:* Short-term aluminum administration in the rat: reductions in bone formation without osteomalacia. J. Lab. Clin. Med. **103**, 749–757 (1984).
190. *Goodman, W. G., Gilligan, J.* and *Horst, R.:* Short-term aluminum administration in the rat: effects on bone formation and relationship to renal osteomalacia. J. Clin. Invest. **73**, 171–181 (1984).
191. *Yokel, R. A.:* Repeated systemic aluminum exposure effects on classical conditioning of the rabbit. Neurobehav. Toxicol. Teratol. **5**, 41–46 (1983).
192. *Wenk, G. L.* and *Stemmer, K. L.:* The influence of ingested aluminum upon norepinephrine and dopamine levels in the rat brain. Neurotoxicol. **2**, 347–353 (1981).
193. *Bugiani, O.* and *Ghetti, B.:* Progressing encephalomyelopathy with muscular atrophy, induced by aluminum powder. Neurobiol. Aging **3**, 209–222 (1982).
194. *Simpson, J., Yates, C. M., Whyler, D. K., Wilson, H., Dewar, A. J.* and *Gordon A.:* Biochemical studies on rabbits with aluminium induced neurofilament accumulations. Neurochem. Res. **10**, 229–238 (1985).
195. *Banks, W. A.* and *Kastin, A. J.:* Aluminium increases permeability of the blood-brain barrier to labelled DSIP and beta-endorphin: possible implications for senile and dialysis dementia. Lancet II, 1227–1229 (1983).

196. *Cutrufo, C., Caroli, S., Delle Femmine, P., Ortolani, E., Palazzesi, S., Violante, N., Zapponi, G. A.* and *Loizzo A.:* Experimental aluminium encephalopathy: quantitative EEG analysis of aluminium bioavailability. J. Neurol. Neurosurg. Psych. **47**, 204–206 (1984).
197. *Ohtawa, M., Seko, M.* and *Takayama, F.:* Effect of aluminum ingestion on lipid peroxidation in rats. Chem. Pharm. Bull. **31**, 1415–1418 (1983).
198. *Benett, R. W., Persaud, T.V. N.* and *Moore, K. L.:* Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. Anat. Anz. **138**, 365–378 (1975).
199. *Noordewier, B., McCormack, K. M., Mayor, G. H.* and *Hhok, J. B.:* Effect of long-term aluminum treatment on renal function of rats. Fed. Proc. **38**, 748 (1979).
200. *Allen, V. G.* and *Fontenot, J. P.:* Influence of aluminum as sulfate, chloride and citrate on magnesium and calcium metabolism in sheep. J. Animal Sci. **59**, 798–803 (1984).
201. *Gisselbrecht, H., Baufle, G. H.* et *Duvernoy, J.:* Action inhibitrice des sels bismuth et d' alumine sur l'absorption intestinale du glucose. Ann. Sci. Univ. Besançon, 2. Serie, Méd. I, 29–36 (1957).
202. *Ondreicka, R.* und *Ginter, E.:* Metabolismus der Glycide bei Ratten unter den Bedingungen einer chronischen und akuten Intoxikation durch Aluminiumchlorid. Biologia **21**, 27–32 (1966).
203. *Kamboj, V. P.* and *Kar, A. B.:* Antitesticular effect of metallic and rare earth salts. J. Reprod. Fertil. **7**, 21–28 (1964).
204. *FAO/WHO* expert committee on food additives: International programme on chemical safety, Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Tech. Rep. Ser. Nr. 683, 214–217 (1982).
205. *Radding, S. B.:* A review of metals and carcinogenicity. In: R. S. Bhatnagar (ed.), Molecular basis of environmental toxicity, pp 359–372. Ann Arbor Science Publishers Inc., Ann Arbor/Mich. 1980.
206. *Sunderman, F. W., Jr.:* Metal carcinogenesis: In: R. A. Goyer and M. A. Mehlman (eds), Advances in modern toxicology, Vol 2, Toxicology of trace elements, pp 257–294. Hemisphere Publishing Corporation, Washington and London and John Wiley and Sons, New York 1977.
207. *Wheater, R. H.:* Aluminum and Alzheimer's disease. J. Amer. Med. Assoc. **253**, 2288 (1985).
208. *Spencer, H.* and *Lender, M.:* Adverse effects of aluminum-containing antacids on mineral metabolism. Gastroenterol. **76**, 603–606 (1979).
209. *Spencer, H., Kramer, L., Norris, C.* and *Wiatrowski, E.:* Effect of aluminum hydroxide on plasma fluoride and fluoride excretion during a high fluoride intake in man. Toxicol. Appl. Pharmacol. **58**, 140–144 (1981).
210. *Spencer, H., Kramer, L., Norris, C., Osis, D.:* Effect of small doses of aluminum-containing antacids on calcium and phosphorus metabolism. Amer. J. Clin. Nutr. **36**, 32–40 (1982).
211. *Spencer, H., Norris, C., Coffey, J.* and *Wiatrowski, E.:* Effect of small amounts of antacids on calcium, phosphorus, and fluoride metabolism in man. Gastroenterol. **68**, A-133/990 (1971).
212. *Lotz, M., Ney, R., Bartter, F. C.* and *Smith, H.:* Osteomalacia and debility resulting from phosphorus depletion. Trans. Assoc. Amer. Physicians **77**, 281–295 (1964).
213. *Lotz, M., Zisman, E.* and *Bartter, F. C.:* Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. New Engl. J. Med., **278**, 409–415 (1968).
214. *Bloom, W. L.* and *Flinchum, D.:* Osteomalacia with pseudofractures caused by the ingestion of aluminum hydroxide. J. Amer. Med. Assoc. **174**, 1327–1330 (1960).

215. *Carmichael, K. A., Fallon, M. D., Dalinka, M., Kaplan, F. S., Axel, L.* and *Haddad, J. G.:* Osteomalacia and osteitis fibrosa in a man ingesting aluminum hydroxide antacid. Amer. J. Med. **76**, 1137–1143 (1984).
216. *Dent, C. E.* and *Winter, C. S.:* Osteomalacia due to phosphate depletion from excessive aluminium hydroxide ingestion. Brit. Med. J., **1**, 551–552 (1974).
217. *Insogna, K. L., Bordley, D. R., Caro, J. F.* and *Lockwood, D. H.:* Osteomalacia and weakness from excessive antacid ingestion. J. Amer. Med. Assoc. **244**, 2544–2546 (1980).
218. *Sebes, J. I., Pinstein, M. L., Massie, J. D., Scott, R. L., Palmieri, G. M., Williams, J. W.* and *Acchiardo, S. R.:* Radiographic manifestations of aluminum-induced bone disease. Amer. J. Roentgenol. **142**, 424–426 (1984).
219. *Morton, M. S., Elwood, P. C.* and *Abernethy, M.:* Trace elements in water and congenital malformations of the central nervous system in South Wales. Brit. J. Prev. Soc. Med. **30**, 36–39 (1976).

Dr. U. Candrian
Institut für Toxikologie der
Eidg. Technischen Hochschule
und der Universität Zürich
Schorenstrasse 16
CH-8603 Schwerzenbach