

**TA-studie
Project L50**



ALUMINIUM IN DE OMGEVING : RISICO VOOR DE GEZONDHEID ?

H. WITTERS

BLG 631

September 1991

VITO

VLAAMSE INSTELLING
voor TECHNOLOGISCH ONDERZOEK
Boeretang 200 - 2400 MOL
Tel: 014/33 31 11
Fax: 014/320 310

**TA-studie
Project L50**

ALUMINIUM IN DE OMGEVING : RISICO VOOR DE GEZONDHEID ?

H. WITTERS

BLG 631

September 1991

Inhoudstafel

I.	Inleiding	- 3 -
II.	Aluminium, het metaal	- 4 -
III.	Voorkomen van aluminium	- 5 -
	1. Bodem	
	2. Atmosfeer	
	3. Water	
IV.	Effecten van aluminium op plant en dier	- 7 -
	1. Vegetatie	
	2. Dieren	
V.	Metabolisme van aluminium bij de mens	- 9 -
	1. Opname	
	2. Absorptie	
	3. Biochemische en fysiologische effecten	
VI.	Aluminium en implicaties voor de gezondheid	- 12 -
	1. Dialyse encefalopathie en dialyse osteomalacie	
	2. Alzheimerdementie	
	3. Beroepsmatige blootstelling aan aluminium	
VII.	Besluit	- 18 -
VIII.	Enkele van de geraadpleegde werken	- 19 -
IX.	Verklarende woordenlijst	- 21 -

I. Inleiding

Aluminium is na zuurstof en silicium, het 3de belangrijkste element in de geosfeer en bijgevolg ook het meest voorkomende metaal. Het wordt teruggevonden in atmosferische stofdeeltjes, in drinkwater en in voedingsmiddelen. Op de wereldmarkt kent de produktie van aluminium (ontginning uit ertsen) een exponentiële groei met een produktiecijfer van 17,6 miljoen ton in 1989. De industriële toepassingen voor dit metaal zijn wegens zijn specifieke eigenschappen (licht, recycleerbaar, ...) heel uitgebreid. Het wordt gebruikt voor bouwconstructies, transportmiddelen, verpakkingen, in elektrisch materiaal, geneesmiddelen, cosmetica, kookpotten en als additief in voedingswaren.

Als gevolg van zijn alomtegenwoordigheid, hetzij in het milieu of als industriële toepassing, is blootstelling aan aluminium heel algemeen tot zelfs onvermijdbaar.

Op dit moment is er onvoldoende duidelijkheid over de mate waarin dergelijke dagelijkse blootstelling aan aluminium impact kan hebben op de menselijke gezondheid.

De recent sterk toegenomen zure depositie welke een verhoogde oplosbaarheid en mobiliteit van aluminium in bodem, bodemwater en oppervlaktewaters bewerkstelligt, stelt het probleem van aluminium toxiciteit in een nieuw daglicht.

Dit rapport heeft tot doel om de problematiek rond aluminium en zijn toxiciteit toe te lichten als aanzet tot identificatie van mogelijke risicogroepen.

II. Aluminium, het metaal

Ongeveer 8 % van de aardkorst bestaat uit aluminium (Al); het meest voorkomende metaal. In de natuur komt Al niet voor in vrije of metallische vorm maar het kan als gevolg van zijn chemische activiteit en hoge affiniteit voor zuurstof, tal van complexen vormen. Dit zijn onder meer bauxiet (vnl. Al_2O_3), cryoliet (vnl. Na_3AlF_6), muscoviet (vnl. $\text{KAl}_3\text{Si}_3\text{O}_{10}(\text{OH})_2$),.... In 1825 werd dit metaal voor het eerst geïsoleerd door Oerstedt, gevolgd door een karakterisering in 1827 door Wöhler. Pas in 1886 werd het fabricageprocédé (Hall-Heroult proces) ontwikkeld, waarbij het aluminium in grote hoeveelheden ter beschikking kwam voor allerlei toepassingen.

In de praktijk wordt het erts (bauxiet) vooraf in het Bayer-proces behandeld met bijtende soda op hoge temperatuur om het aluminiumoxyde in zuivere vorm te extraheren. Daarop volgt het Hall-Heroult proces waarbij aluminium uit aluminiumoxyde gegenereerd wordt via een elektrolyseproces op hoge temperatuur (1000°C) in aanwezigheid van cryoliet (Na_3AlF_6).

De jaarlijkse productie van Al uit bauxiet overschrijdt deze van alle andere metalen, uitgezonderd ijzer, en bedraagt 3,6 miljoen ton in Europa voor 1989 (=24 % van de wereldproductie). Aangezien de energiekost van de primaire Al-productie (erts ---> metaal) erg hoog is, wint de recyclage van Al aan belang. In deze secundaire productiecyclus is de energiekost slechts 5 % van deze in de primaire productie. De secundaire Al-productie in Europa bedraagt 1,7 miljoen ton en men verwacht een jaarlijkse stijging van 10 % in de komende jaren. De totale Al consumptie in de EEG - per capita - gaat van 7 kg (Griekenland) tot 27 kg (W.-Duitsland). Voor België is dit 13 kg per persoon. De automobielinindustrie is een belangrijk afzetgebied voor Al waar men gemiddeld 80 kg Al per voertuig voorziet tegen 1995. Ook voor bouwconstructies en verpakkingsmateriaal (dikwijls bekomen uit recyclage in het secundaire productieproces) wordt Al veelvuldig gebruikt.

III. Voorkomen van aluminium

1. Bodem

.....

In de bodem komt Al voor als mineraal bestanddeel in gesteenten (bv. veldspaten) en in klei. In normale omstandigheden in een pH-gebied van 6 tot 8 is het aluminium in zijn gecomplexeerde toestand relatief onoplosbaar. Enkel wanneer de pH van de bodemoplossing daalt (bijvoorbeeld door verzuring 1) komt het Al in een ionische, mobiele vorm voor. In dit laatste geval is het biologisch beschikbaar en zijn toxische interacties met flora en fauna niet uitgesloten.

Afhankelijk van het bodemtype, worden er totale Al-concentraties gemeten gaande van 1 tot 200 mg/g.

2. Atmosfeer

.....

Gegevens over Al-concentraties in de atmosfeer zijn schaars vermits metingen van Al meestal geen deel uitmaken van een luchtpollutie-meetnet (bv. IHE). Men stelt dat de emissies van Al als gevolg van antropogene activiteiten beduidend lager zijn dan de natuurlijke emissies via continentaal en vulkanisch stof. De atmosferische concentraties van Al als Al_2O_3 in stof gaan van 0,1 tot 2,0 $\mu g/m^3$. In de buurt van verbrandingsinstallaties voor kolen noteert men verhoogde Al-concentraties in het vlieggas (> 10 % stijging). Ook ijzergieterijen en cementbedrijven dragen bij tot verhoogde emissies van Al_2O_3 in de atmosfeer.

Voor wat betreft de Al-verwerkende industrie (smelterij en gieterij) is de pollutie door emissies van SO_2 , fluoriden en teer belangrijker dan deze van Al_2O_3 . Dit geldt ook in de werkplaatsatmosfeer.

Sinds 1970 zijn er onder meer in de V.S. limieten voor maximum toegelaten Al-concentraties in lucht vastgelegd, zijnde 10 mg/m^3 in de werkplaatsatmosfeer, en 0,5 mg/m^3 in een bewoond gebied met een gemiddelde dagelijkse blootstelling van 0,15 mg/m^3 .

3. Water

.....

Hoewel Al vrij algemeen voorkomt in bijna alle oppervlaktewaters zijn de concentraties meestal zeer laag, namelijk < 0,1 mg/l voor zoet water en

slechts 1-5 $\mu\text{g/l}$ voor zeewater. In het neutrale pH-gebied zal Al precipiteren of adsorberen op sedimentair materiaal. Aldus hoeven sporadisch verhoogde Al-concentraties in effluenten van de Al-verwerkende nijverheden niet noodzakelijk een meetbare verhoging van het gehalte in het lozingsbekken tot gevolg te hebben.

De pH en de aanwezigheid van organisch materiaal kunnen een belangrijke invloed hebben op de concentratie oplosbaar aluminium. Door een verandering van de zuurtegraad van het water, meer specifiek bij pH-waarden $< 5,5$ verhoogt de oplosbaarheid en noteert men concentratiestijgingen met een factor 10 tot 100 voor Al. Dit laatste komt voor in regio's met lage bufferende capaciteit zoals in Noord-Amerika, Canada en Noord-Europa, waar Al gemobiliseerd wordt uit bodems en sedimenten.

Drinkwatermaatschappijen gebruiken aluminiumsulfaat als flocculatiemiddel om humus en meegesleurde deeltjes te verwijderen. Door routine kwaliteitscontrole wordt er op toegezien dat de Al-concentratie niet de gestelde limieten overschrijdt. Een studie in de V.S. heeft aangetoond dat in 60 % van de gevallen de behandeling met $(\text{Al})_2(\text{SO}_4)_3$ het Al-gehalte in het drinkwater significant verhoogt. In de U.K. heeft men accidenteel extreem verhoogde concentraties van aluminiumsulfaat (30-620 mg Al/l) in drinkwater gehad. Dit leidde tot de vaststelling van verhoogde Al-depositie in de beenderen van enkele gezonde mensen. De behandeling met desferrioxamine, een complexant voor Al, bleek niet een noemenswaardige excretie van Al tot gevolg te hebben. Er wordt geen melding gemaakt van eventuele ziektebeelden.

Achtergrondwaarden voor Al in put- en drinkwater kunnen oplopen wanneer het water opgepompt wordt uit Al-rijke bodemlagen met een zure pH. Dit verschijnsel manifesteert zich onder meer in de Scandinavische landen. Bronwaters in Noorwegen bleken van 0,4 tot 1,3 mg Al/l te kunnen bevatten. In Zweden werden verhoogde Al-concentraties (0,4 - 1,7 mg/l) aangetroffen in drinkwater welk aangeboord werd uit verzuurde grondwaterlagen.

De maximum toegelaten Al-concentratie in drinkwater bedraagt voor België 0,1 mg/l met kortstondige overschrijdingen tot 0,2 mg/l, hetgeen overeenstemt met de aanbeveling van de EEG en de WGO. Voor de oppervlaktewaters en bodemwaters werden er tot hiertoe voor Al geen limieten vooropgesteld.

IV. Effecten van aluminium op plant en dier

1. Vegetatie

.....

De meeste terrestrische planten accumuleren relatief grote hoeveelheden Al (50-600 µg/g drooggewicht), welke in een aantal gevallen geen aanleiding geven tot fytotoxische effecten. Een uitzonderlijk hoge concentratie van Al treedt op in theebladeren (tot 20.000 µg/g). Dit fenomeen van hoge Al-accumulatie is uitgesproken in zure bodems (pH < 5,0) waar de biologische beschikbaarheid van het metaal verhoogt. Voor de bescherming van landbouwgewassen wordt meestal geopteerd voor een bekalking van de bodems om alzo pH en Al-toxiciteit te limiteren.

De belangrijkste effecten van Al op vegetatie zijn een verstoring van wortel- en scheutgroei. Hoewel de celwand een goede barrière is kan deze gepasseerd worden door de wisselwerking van Al met fosfolipiden en membraanproteïnen. Deficiëntie aan mineralen (Ca, Mg, N en fosfaat) kan optreden mede als gevolg van de inhibitie van membraangebonden transportenzymen. Celgroei en celdeling worden verstoord omdat Al enerzijds op pectine in de celwand (verminderde elasticiteit) gebonden wordt en anderzijds omdat Al de DNA-synthese tijdens de mitotische deling inhibeert.

Onderzoek met land- en tuinbouwgewassen heeft getoond dat Al-tolerantie bij bepaalde rassen kan voorkomen. Het mechanisme is nog niet gekend maar berust op zowel extrusie van Al als interne tolerantiemechanismen (chelatie in het cytosol, Al-tolerante enzymen en/of Al-bindende eiwitten).

2. Dieren

.....

Toxische effecten van Al op dierlijke organismen onder natuurlijke omstandigheden zijn vooral deze die verband houden met de verzuring van het milieu. Verhoogde mortaliteit van vissen en invertebraten (kreeftachtigen, slakken, insecten) in verzuurde waters blijken voornamelijk het resultaat te zijn van verhoogde Al-gehalten bij pH < 5,5.

Door interferentie met het calciummetabolisme worden verstoringen van visreproductie, eiontwikkeling en larvale groei genoteerd. Bij volwassen organismen is er enerzijds verstoring van de natrium- en

chloride-ionenuitwisseling opgemerkt en anderzijds treden er ademhalingsstoornissen op. Dit laatste, namelijk een zuurstoftekort en een verlaging van de bloed pH door CO₂-retentie zijn het resultaat van Al-accumulatie op de kieuwen. Deze accumulatie en de daarmee gepaard gaande slijmvorming treden op als een fysische barrière voor gasuitwisseling.

Gegevens i.v.m. Al-accumulatie in interne organen en weefsels van organismen en de effecten van Al op hogere vertebraten na transfer doorheen de voedselketen zijn schaars. Vermeldenswaard is enkel een Noorse studie die bij enkele vogelsoorten, welke zich gevoed hadden met Al-gecontamineerde insecten uit verzuurde waters, toxische effecten van Al aantoonde. Een interferentie met het Ca-metabolisme uitte zich, enerzijds op het vlak van de eischaalproductie en anderzijds op het vlak van de Ca-depositie en -mobilisatie in de beenderen van de vogels (groeistoornissen).

V. Metabolisme van aluminium bij de mens

1. Opname

.....

Tabel 1 geeft een samenvatting van de dagelijkse bronnen van Al die men tot zich neemt. Volgens een recente studie in de V.S. neemt een volwassen persoon bij een gemiddeld dieet 20-40 mg Al per dag op (grenzen : 2-100 mg). Dit is in overeenstemming met de gegevens voor de U.K. en Nederland. Vanwege het algemeen voorkomen van Al in bodem en water bevat het voedsel een natuurlijke achtergrond Al-concentratie (tabel 1). De belangrijkste bron van Al in het voedsel is het gebruik van additieven, vooral bewaarmiddelen, kleurmiddelen, in onder meer smeerkaas, bakpoeder,... Afhankelijk van de aard van het dieet kan de bijdrage van Al via additieven variëren van 20-50 mg Al/dag. Een derde bron van Al in het voedsel is het gebruik van verpakking (folie), kookpotten of gebruiksvoorwerpen in dit metaal. Meestal wordt er minder dan 0,2 mg Al/100 g voedsel geaccumuleerd bij bereiding in Al-kookpotten. Verhoogde Al-accumulatie noteert men in appelsap en bij de bereiding van tomaatprodukten. In zure media (bereidingen met citroenzuur of oxaalzuur) of in aanwezigheid van fluoride verhoogt de Al-accumulatie in voedsel eveneens. De WGO stelde in 1989 een norm voor van 0-0,6 mg Al per kg lichaamsgewicht voor de aanvaardbare dagelijkse opname ("acceptable daily intake : ADI") van Al toegevoegd als additief aan voedingsmiddelen.

Opname van Al uit drinkwater draagt in geringe mate bij tot de totale Al-opname (tabel 1).

Ook inademing van Al-bevattend atmosferisch stof is zeer gering (< 1 mg Al/dag).

Het gebruik van medicamenten als antacida voor maagpatiënten of van aspirine (gebufferd) kan per tablet 50 mg respectievelijk 10 à 20 mg Al aan de dagelijkse opname toevoegen. Naargelang de dosis aan dergelijke medicatie toeneemt kan dus de opname van Al via voeding relatief aan belang verliezen.

Tabel 1 : Schattingen van de dagelijkse opname van aluminium (Al) via verschillende bronnen

Bron	Aard	mg Al/dag
Voedsel	natuurlijk	2 - 10
	additieven	20 - 50
	verpakking, kookmateriaal	max. 3,5
Water	natuurlijk	
	toevoeging van aluminium-sulfaat	< 1
Lucht	stof, sigarettewok	< 1
Medicatie (gemiddelde dagelijkse dosis)	antacida	50 - 1000
	aspirine	10 - 100

Een actueel probleem blijkt de intraveneuze toediening te zijn van chemische verbinding zoals calcium- en fosfaat-zouten, albumine en heparine welke meestal sporenhoeveelheden aan Al bevatten. Bij parenterale toediening wordt de barrière van het gastro-intestinaal systeem gepasseerd met een verhoogde accumulatie van Al in bloed en beenderen als gevolg. Risicogroepen voor verstoring van het beenmetabolisme als gevolg van parenterale toediening van Al (als contaminant) zijn prematuren, met dikwijls een niet-optimale nierfunctie en patiënten onder plasmaferese (albumine toediening). Om deze redenen is er een intentieverklaring van het FDA (Food and Drug Administration, mei 1990) om enerzijds een limiet van maximale Al-concentraties vast te leggen voor parenteraal toegediende oplossingen en om anderzijds aan de farmaceutische industrie de verplichting op te leggen producten te voorzien van een etiket met gegevens over het Al-gehalte.

2. Absorptie

.....

Op basis van gegevens over dagelijkse opname en excretie van Al wordt de absorptie geschat op 0,1 tot 0,3 %. Studies in verband met opname van Al uit voedsel en drinkwater hebben tot nu nog geen verband kunnen leggen tussen totale opname en Al-gehalte in bloed en serum. Het Al dat in het bloed terecht komt is gebonden aan transferrine, een ijzertransporterend eiwit. Normale Al-gehalten die in het bloedserum voorkomen variëren, afhankelijk van de dagelijkse opname, tussen 1 en 5 µg/l.

In gezonde individuen wordt het totale lichaamsgehalte aan Al geschat op 30 à 50 mg, waarvan 50 % in het skelet voorkomt en nog eens 25 % in de longen. Met uitzondering van de longen is al het aanwezige Al in het lichaam opgenomen via de darm.

3. Biochemische en fysiologische effecten

.....

Het Al-ion kan toxisch zijn doordat het hoge affiniteit vertoont voor een aantal eiwitten (transferrine, calmoduline, ATP) en nucleotiden (DNA, RNA) en daardoor hun functie verstoort. Het mechanisme van cellulaire Al-toxiciteit berust blijkbaar op een competitie met het Mg^{2+} ion en/of een binding van Al met fosfaat. De aanwezigheid van liganden, bijvoorbeeld transferrine of citraat, kan de vrije toxische Al-concentratie reduceren.

VI. Aluminium en implicaties voor de gezondheid

De toxiciteit van aluminium is gedurende de afgelopen decennia meermaals het onderwerp van discussie geweest, en dit vooral met betrekking tot het gebruik van kookpotten in aluminiumuitvoering. In 1974 besloot Sorenson zijn uitgebreid overzichtswerk rond aluminium met de volgende woorden : "there is still no need for concern by the public or producers of Al or its products concerning hazards to human health derived from well established and extensively used products".

Anderzijds is door Alfrey et al. (1976) voor het eerst melding gemaakt van neurotoxische effecten van aluminium bij nierdialysepatiënten. Mede op basis van gekende cellulaire biochemische interacties van aluminium wordt momenteel algemeen aanvaard dat Al in het lichaam verband kan hebben met ziektes van het centrale zenuwstelsel.

In hoeverre de "natuurlijke" blootstelling aan Al een bedreiging vormt voor de gezondheid is nog niet duidelijk.

Er worden regelmatig suggesties gemaakt rond een mogelijk oorzakelijk verband tussen het optreden van dementie, specifiek de Alzheimerziekte en Al.

Hierna worden enkele ziektebeelden besproken waarvoor een verband met Al aangetoond of gesuggereerd werd.

1. Dialyse encefalopathie en dialyse osteomalacie

Patiënten onder chronische hemodialyse kunnen wegens hun behandeling in grote mate blootgesteld worden aan Al en zijn niet in staat om het overtollige Al te excreteren. Spoorhoeveelheden aan Al in de dialysevloeistof en/of orale toediening van Al-hydroxyde (ter beperking van intestinale fosfaatabsorptie) resulteren in verhoogde concentraties van Al in serum, skelet en hersenweefsel bij nierdialysepatiënten.

Het dialyse encefalopathie syndroom (DES) uit zich door spraakstoornissen, evenwichtsstoornissen en verregaande dementie als gevolg van neurologische beschadiging. Het neurotoxisch mechanisme van Al is nog niet geïdentificeerd, hoewel experimenten wijzen op interferenties van Al met enzymen van het neurotransmissiesysteem.

Een vertraagde beendervorming in patiënten met dialyse osteomalacie is een gevolg van Al-accumulatie ter hoogte van de beenderen, resulterend in een inhibitie van het calcificatieproces.

Maatregelen zoals kwaliteitscontrole van de dialysevloeistof en het gebruik van CaCO_3 als fosfaatbinder worden momenteel genomen om het risico voor accumulatie van Al in nierdialysepatiënten te beperken.

2. Alzheimerdementie

.....

Dementie is een complex van symptomen, te omschrijven als intellectuele ontaarding. Het feit dat men niet meer normaal kan functioneren in zijn beroep en zijn sociale omgeving totdat men zelfs zichzelf niet kan verzorgen, heeft belangrijke maatschappelijke implicaties.

De kost van verzorging van demente patiënten is erg hoog en bedraagt in de V.S. bijvoorbeeld meer dan 25 miljard dollar per jaar.

Het risico op dementie wordt geschat op 20 % voor de Westerse maatschappij. Ongeveer 50 à 60 % van de dementiegevallen lijden aan de ziekte van Alzheimer. Men onderscheidt zowel seniele (> 65 jaar) als preseniele (< 65 jaar) dementie van het Alzheimer-type met dezelfde pathologische kenmerken. Om een beslissende diagnose omtrent deze ziekte vast te stellen is autopsie of cerebrale biopsie een noodzaak. Aangezien dit meestal niet plaatsvindt en er in de meeste gevallen in het sterfteregister geen eenduidige omschrijving van het ziektebeeld voorkomt, is de uitvoering van epidemiologische studies naar het voorkomen en de oorzaken van de Alzheimerziekte problematisch.

Pathologische kenmerken van Alzheimerdementie zijn het verlies van neuronen en de vermindering in gewicht en volume van de hersenen. Nog meer karakteristiek zijn de microscopische veranderingen, namelijk de vorming van zogenaamde seniele plaatjes (gedegeneerd celmateriaal en proteïnen) en neurofilamentaire knopen (clusters van filamentouse proteïnebundels) die voorkomen in specifieke delen van de hersenen. De vorming van neurofibrillaire knopen in hersenweefsel wordt ook gezien bij ziektes die geassocieerd zijn met genetische, traumatische of infectieuze factoren.

Een eerste aanwijzing voor een verband tussen Al en Alzheimerziekte dateert van 1965. Blootstelling van konijnen aan Al-bevattende stoffen resulteerde in een inductie van neurofilamenteuse veranderingen in de

hersenen. Nader ultrastructureel onderzoek toonde evenwel geringe verschillen met de neurofilamenteuze structuren bij Alzheimerpatiënten. Toch werd dan overgegaan tot metingen van het totaal aanwezige Al in menselijk hersenweefsel van demente en niet-demente personen. Deze studies gaven controversiële resultaten, vermoedelijk als gevolg van slechte reproduceerbaarheid van de methode. Later werden micro-analytische technieken gebruikt welke toelieten een duidelijke verhoging van Al te meten in neurofibrillaire knopen bij Alzheimerpatiënten. Niet alleen in het hersenweefsel maar ook in bloedserum is het Al-gehalte verhoogd met 10 tot 50 % in Alzheimerpatiënten. De verhoogde Al-concentraties die men aantreft in de hersenen blijken vergelijkbaar te zijn met deze die cytotoxische effecten veroorzaken in hersenen van proefdieren en bij menselijke neuronen in vitro. Uit biochemische en moleculair biologische studies is bekend dat Al een inhibitie kan uitoefenen op enzymen die belangrijk zijn bij neurotransmissie. Bovenstaande gegevens zijn allen een aanduiding voor een mogelijk verband tussen Al-belasting en het optreden van de Alzheimerziekte.

Hypothesen i.v.m. de oorzaak voor het optreden van de Alzheimerziekte zijn tot op heden nog talrijk.

1. Het feit dat de ziekte frequenter optreedt in bepaalde families en het feit dat patiënten met het Down Syndrome (trisomie van chromosoom 21) meer kans vertonen om de ziekte te krijgen, wijst op een genetische oorzaak. Bovendien is vastgesteld dat expressie van een gen op chromosoom 21 een rol speelt bij de synthese van amyloïd eiwit. Dit eiwit wordt in neergeslagen vorm aangetroffen in seniele plaatjes van Alzheimerpatiënten.
2. De amyloïdo-genetische hypothese is gesteund op de aanwezigheid van vasculaire incompetentie waarbij cerebrovasculair amyloïd proteïne als gevolg van neuronale perturbatie zou kunnen neerslaan in neuronen en leiden tot degeneratie.
3. Naar analogie met andere infectieziekten waarbij ophoping van neurofibrillair materiaal in de hersenen voorkomt, wordt een infectie door een virus of ander agens als mogelijke oorzaak gezien voor het optreden van de Alzheimerziekte.
4. De cholinerge hypothese duidt op een mentale achteruitgang bij Alzheimerziekte als gevolg van het verlies van cholinerge cellen.

5. Aluminium als oorzaak voor het optreden van Alzheimerziekte werd tot nu naar voor geschoven voornamelijk op basis van de vaststelling van verhoogde Al-concentraties in neurofibrillaire knopen en in seniele plaatjes.

De huidige discussies i.v.m. Alzheimerziekte betreffen vooral de vorming en de rol van het amyloïd β -proteïne, de genetische achtergronden van de ziekte en de controversiële rol van Al.

Concrete studies die een verband tussen Al en het optreden van dementie aantonen zijn onder meer de volgende.

Recente populatiestudies in Frankrijk, Noorwegen en de U.K. hebben een verhoogde frequentie genoteerd van dementie in het algemeen of van de Alzheimerziekte specifiek daar waar de Al-concentraties in drinkwater hoger waren dan in een referentiegebied.

Verminderde prestaties bij intelligentietests waren evenredig met de totale blootstelling aan Al-poeder bij Canadese mijnontginners. De arbeiders verbleven vóór het afdalen in de mijn gedurende een 10-tal minuten in een ruimte met een verhoogd gehalte Al-poeder als aerosol aanwezig. In het verleden werd inademing van Al-poeder immers gebruikt als preventief middel voor het optreden van longfibrose. Hoewel dergelijke intelligentietests geen direct verband houden met het voorkomen van de ziekte van Alzheimer, rijst er toch enige bezorgdheid in de industriële sector.

Tot nu mogen we stellen dat er 2 tegengestelde visies gelden i.v.m. Al en zijn rol bij het optreden van de Alzheimerziekte :

1. Aluminium accumuleert passief in de neuronen als gevolg van de door de ziekte geïnduceerde degeneratie van het hersenweefsel waarbij de normale bloed-hersenen barrière doorlaatbaar wordt voor Al. De accumulatie heeft geen oorzakelijk verband met het mechanisme van de ziekte.
2. Aluminium is het mogelijk neurotoxisch agens dat aanleiding geeft tot degeneratie van de neuronen na interferentie met fysiologische en biochemische functies.

Er zal via onderzoek zo snel mogelijk uitsluitsel moeten gegeven worden over de rol van Al bij de Alzheimerziekte. Maar zelfs nu reeds pleiten de gegeven onderzoeksresultaten voor een nauwkeurig toezicht en controle op het voorkomen van Al in het milieu, in de voeding en in medicatie.

3. Beroepsziekten

.....

Uit observaties bij arbeiders in bauxietmijnen, in Al-producerende bedrijven en smelterijen blijkt dat noch Al_2O_3 , noch het metaal Al als erg toxisch industrieel materiaal beschouwd kunnen worden. De emissies van fluoriden en poly-aromatische koolwaterstoffen tijdens het elektrolyseproces zijn met betrekking tot de mate van blootstelling en de kans op gezondheidseffecten relatief belangrijker. Dit laatste blijkt ook uit de aard van de investeringsprojecten die genomen worden door grote producenten (Alumar, Alcan, Aluchemie) ter verbetering van de werkplaats-atmosfeer en de beperking van de impact op het milieu.

Toch werd vastgesteld dat intensieve en/of langdurige blootstelling aan Al, hetzij afkomstig van de vrijgekomen gassen tijdens het lassen van het metaal, hetzij afkomstig uit tot schilfers en poeder verwerkt vast Al, kan leiden tot verhoogde Al-concentraties in het bloed en de urine. De Al-gehalten in het bloed of bloedserum van dergelijke arbeiders zijn lager dan deze die gemeten zijn bij nierdialysepatiënten met indicaties van encephalopathie (zie VI.1). Toch werd op basis van een enquête een verband vastgesteld tussen blootstelling aan Al (afkomstig van gassen bij het lassen) en het optreden van neuropsychiatrische symptomen (sporadisch geheugenverlies, verminderd vermogen tot concentratie, storingen van de vegetatieve zenuwfuncties). Het blijkt dat Al niet alleen in het bloed maar ook in andere lichaamscompartimenten (been, milt, lever, spierweefsel, longen) geaccumuleerd kan worden. Resultaten uit retentiestudies tonen aan dat de halveringstijd, afhankelijk van de blootstellingsduur, in deze organen en weefsels kan variëren van enkele dagen tot verschillende jaren.

Radiologisch onderzoek van de longen bij arbeiders in de Al-industrie wijst op afwijkingen in 3 - 4 % van de gevallen. Een specifieke ziekte is de "Shaver's ziekte", ook genoemd "aluminium long". Dit is een zich snel ontwikkelende en dikwijls fatale longontsteking. Uit een epidemiologische

studie in de Noorse primaire Al-industrie is gebleken dat enkel voor longkanker een verhoogde incidentie voorkwam (57 kankergevallen op slechts 36 verwachte kankergevallen) in vergelijking met een referentiepopulatie. Het is echter niet duidelijk of enkel Al hiervan de oorzaak is.

Toch werden Al_2O_3 en Al-bevattende bestanddelen in de V.S. opgenomen in de lijst van irriterende bestanddelen in de veronderstelling dat elke vorm van stof bij inademing nadelige cellulaire effecten ter hoogte van de longen kan veroorzaken.

VII. Besluit

Aluminium kan indien het een aantal natuurlijke barrières passeert toxisch zijn voor specifieke biologische systemen. Bij de mens, en zoogdieren in het algemeen blijkt het centrale zenuwstelsel het meest gevoelige systeem te zijn. In normale condities zijn de natuurlijke barrières voldoende efficiënt om Al te weerhouden van het centrale zenuwstelsel. Gevallen van Al-overbelasting in het lichaam kunnen optreden zoals bij hemodialyse, bij industriële blootstelling aan Al-aerosolen of bij accidentele verhoogde Al-inname (naast dagelijkse medicatie of voeding). Door binding van Al met organische liganden kunnen vetoplosbare complexen gevormd worden die de celmembranen kunnen passeren en cytotoxische interacties kunnen optreden ter hoogte van gevoelige organen. Meer onderzoek is vereist om hetzij de primaire, hetzij de secundaire rol van Al bij het optreden van Alzheimer-dementie te identificeren.

Sinds de recent verhoogde industriële activiteiten in de aluminiumsector met toepassingen op velerlei gebieden (medicatie, voeding, cosmetica) is het risico aan blootstelling verhoogd. Daarenboven is er een lokale verhoogde mobiliteit van het natuurlijk voorkomend Al in de bodem als gevolg van verzuring van het milieu waardoor eventueel blootstelling via grondwater gebruikt als drinkwater een risico zou kunnen zijn.

Uitgaande van bovenstaande gegevens lijkt een nauwgezette controle van het voorkomen van Al in het milieu een noodzaak te worden. Al kan in het milieu voorkomen in verschillende scheikundige vormen (oplosbaar, onoplosbaar, aerosol, ...) met een verschillende biologische beschikbaarheid en dus toxiciteit. Onderzoek in verband met factoren die de biologische beschikbaarheid bepalen en in verband met de mechanismen van opname van dit metaal is nodig om een goede risico-evaluatie te maken.

Op het vlak van wetgeving dient Al erkend te worden als neurotoxisch element in het vooruitzicht van het opstellen of herzien van normen voor maximaal toelaatbare concentraties in de atmosfeer, bodemwater, oppervlaktewater, medicatie en voedingswaren.

VIII. Enkele van de geraadpleegde werken

- The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication.
N. Engl. J. Med. 294:184-188 (1976)
by Alfrey A.C., G.R. LeGendre and W.D. Kaehny.
- New evidence for an active role of aluminium in Alzheimer's disease
Can. J. Neurol. Sci. 16:490-497 (1989)
by Crapper McLachlan D.R., W.J. Lukiw and T.P.A. Kruck.
- Aluminium deposition in bone after contamination of drinking water supply.
The Lancet 336:462-464 (1990)
by Eastwood J.B., G.E. Levin, M. Pazianas, A.P. Taylor, J. Denton and A.J. Freemont.
- The genetic defect causing familial Alzheimers's disease maps on chromosome 21.
Science 235:885-890 (1987).
by George-Hyslop P., R.E. Tanzi, R.J. Polinsky, J.L. Haines, L. Nee, P.C. Watkins, R.H. Myers, R.G. Feldmand, D. Pollen, D. Drachman, J. Growdon, A. Bruni, J. Foncin, D. Salmon, P. Frommelt, L. Amaducci, S. Sorhi, S. Placentini, G.D. Stewart, W.J. Hobbs, P.M. Conneally, J.F. Gusella.
- Aluminium smelters and health.
New Zealand Medical Journal, Febr. 23:123-124 (1983)
by De Hamel F.
- Alzheimer's disease : a study of epidemiological aspects.
Ann. Neurol. 15:335-341 (1984)
by Heyman A., W.E. Wilkinson, J.A. Stafford, M.J. Helms, A.H. Sigmon, T. Weinberg.
- Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water.
The Lancet, Jan. 14:59-62 (1989)
by Martyn C.N., C. Osmond, J.A. Edwardson, D.J.P. Barker, E.C. Harris and R.F. Lacey.
- Aluminium in food and the environment.
by Massey C. and D. Taylor (Editors) Royal Society of Chemistry, Special publication n° 73, 108 pp., 1989.

- Metal ions in biological systems, Vol. 24, Aluminium and its role in biology.
by Sigel H. and A. Sigel (Editors)
Marcel Dekker, Inc., New York, 424 pp., 1988.
- Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals.
Brit. J. Ind. Med. 47:704-707 (1990).
by Sjörgen, S., P. Gustavsson and C. Hogstedt.
- Aluminum in the environment and human health.
Environmental Health Perspectives 8:3-95 (1974).
by Sorenson J.R.J., I.R. Campbell, L.B. Tepper and R.D. Lingg.
- Assessing the availability of bauxite, alumina and aluminium through the 1990s.
JOM, November 1989:28-36.
by D.R. Wilburn and D.A. Buckingham.
- Adrenergic response to physiological disturbances in rainbow trout, Oncorhynchus mykiss, exposed to aluminium at acid pH.
Can. J. Fish. Aquat. Sci. 48:414-420 (1991)
by Witters H.E., S. Van Puymbroeck and O.L.J. Vanderborght.

Met dank aan Dr. H.A.M.G. Vaessen, R.I.V.M. te Bilthoven en Dr. F. De Schutter, V.I.T.O. te Mol voor het verstrekken van nuttige informatie.

IX. Verklarende Woordenlijst

- Adsorberen** - het zich vasthechten van een stof aan het oppervlak van een andere stof
- amyloïd eiwit** - spekachtige eiwitsubstentie die het resultaat is van een abnormale synthese van antistoffen
- antropogeen** - m.b.t. de mens
- bufferende capaciteit** - vermogen om de pH of zuurtegraad binnen zekere grenzen constant te houden
- chelatie** - binding van metaalionen aan een organische stof
- cholinerg** - m.b.t. de prikkeloverdracht in het centrale zenuwstelsel door de chemische stof, acetylcholine
- cytosol** - celvloeistof
- cytotoxisch** - specifieke toxiciteit voor cellen
- dialyse (hemo-dialyse)** - methode om bij nierpatiënten giftige stoffen uit het circulerende bloed te verwijderen
- encefalopathie** - hersenaandoening
- flocculatie** - uitvlokking
- fytotoxiciteit** - specifieke toxiciteit voor planten
- ligand** - stof die binding vormt met hoge affiniteit
- longfibrose** - abnormale toename van het bindweefsel in de long
- mitotische deling** - de wijze waarop cellen zich vermeerderen, nl. door indirecte celdeling
- neuron** - zenuwcel
- neurotransmissie** - prikkeloverdracht tussen zenuwcellen m.b.v. chemische stoffen
- parenteraal** - toediening van bv. geneesmiddelen via een andere weg dan langs het darmkanaal
- trisomie** - het aanwezig zijn van 3 i.p.v. 2 chromosomen van dezelfde soort in de celkern
- osteomalacie** - beenderverzwakking door onvoldoende kalkafzetting.

