

Bachelorarbeit  
zur Erlangung des akademischen Grades

**Bachelor of Science**

Inwiefern besteht durch die dermale Resorption von Aluminium  
mittels Antitranspirantien ein Gesundheitsrisiko für den Menschen?

Tag der Abgabe	17.07.2020
Vorgelegt von	Jette Rohloff-Bartels [REDACTED]
Matrikelnummer	[REDACTED]
1. Prüferin	Prof. Dr. med vet. Katharina Riehn
2. Prüferin	B.Sc. Marieke Glashoff

# Inhalt

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Glossar.....	V
Abstract .....	1
1. Einführung.....	2
2. Theoretische Grundlagen .....	3
2.1. Chemische und physikalische Spezifikationen .....	3
2.2. Vorkommen.....	3
2.2.1. Dekorative Kosmetik und Pflegeprodukte .....	4
2.2.2. Sonnenschutzmittel .....	4
2.2.3. Antitranspirantien .....	4
2.3. Gesetzliche Grundlagen .....	5
2.3.1. Referenzwerte.....	6
2.4. Expositionsschätzung .....	6
2.4.1. Dermale Exposition.....	6
2.4.2. Aluminiumgehalt in Antitranspirantien.....	6
2.4.3. Gesamtexposition .....	7
3. Gefährdungspotential .....	8
3.1. Toxikokinetik .....	8
3.2. Wirkmechanismus .....	9
3.3. Toxische Wirkung .....	10
3.3.1. Akute Toxizität.....	10
3.3.2. Genotoxizität und Kanzerogenität .....	10
3.3.3. Reproduktionstoxizität .....	11
3.3.4. Neurotoxizität .....	11
3.3.5. Entwicklungsneurotoxizität.....	12
3.3.6. Organtoxizität .....	12
3.3.7. Sonstige Toxizität.....	12
4. Forschungsfrage .....	12
5. Methode.....	13

6.	Ergebnisse .....	14
6.1.	Beschreibung der Studien.....	15
6.1.1.	Pineau et al. ....	15
6.1.2.	McGrath.....	16
6.1.3.	Letzel et al. ....	18
6.1.4.	Sappino et al. ....	20
6.1.5.	Linhart et al. ....	21
7.	Diskussion.....	23
7.1.	Bewertung der Studien .....	23
7.1.1.	Pineau et al. ....	23
7.1.2.	McGrath.....	24
7.1.3.	Letzel et al. ....	25
7.1.4.	Sappino et al. ....	26
7.1.5.	Linhart et al. ....	28
7.2.	Schlussfolgerungen .....	31
7.2.1.	Risikoprofil.....	32
7.3.	Ausblick .....	33
7.3.1.	Handlungsempfehlungen.....	33
	Eidesstattliche Erklärung.....	35
	Literaturverzeichnis.....	35

## Abkürzungsverzeichnis

A/D	Antitranspirantien/Deodorantien
ACH	Aluminiumchlorohydrat
AGES	(österreichische) Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
Al	Aluminium
AlCl <sub>3</sub>	Aluminiumchlorid
ATP	Adenosintriphosphat
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
Cosing	Cosmetic ingredient database
DSB	DNA-Doppelstrangbruch/-brüche
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
KG	Körpergewicht
LOAEL	lowest observed adverse effect level
MAK-Kommission	Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe
NOAEL	no observed adverse effect level
(P)TWI	provisional tolerable weekly intake,
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
TDI	tolerable daily intake
TWI	tolerable weekly intake
WHO	World Health Organization

## Glossar

Abrasive	Schleifmittel, zur Abtragung der obersten Schichten (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a)
Aerosol	Allgemeine Bezeichnung für kolloide Systeme aus Gasen mit kleinen darin verteilten festen oder flüssigen Schwebstoffen (Berger et al., 2012)
Annexin-V-Färbung	Markierung von Zellen mit dem Protein Annexin V, um apoptotische Zellen kenntlich zu machen (Sappino et al., 2012)
Apoptose	physiologischer, programmierter Zelltod (Wagner, 2004)
Ätiologie	Lehre von den (Krankheits-)Ursachen (Zint, 2005)
Atomabsorptions- spektrometrie	spektralanalytisches Verfahren zum qualitativen Nachweis und zur quantitativen Bestimmung von Elementen durch Absorption optischer Strahlung durch freie Atome im Gaszustand (Wesener, 2004)
Bax und Bcl-2	Proteine der Bcl-2-Familie; sind an der Regulation des intrinsischen (mitochondrialen) Apoptose-Wegs beteiligt und daher Targets in der Krebstherapie (Kolter, 2016)
Deprotonierung	die Abspaltung eines Protons (Pardeike & Müller, 2009)
Dermis	auch Corium oder Lederhaut genannt, ist die zweite Hauptschicht der Haut (RÖMPP-Redaktion, 2002a)
endoplasmatisches Retikulum	elektronenmikroskopisch darstellbares Kompartiment im Cytoplasma (Hille-Rehfeld, 2018)
Enzephalopathie	Sammelbegriff für Erkrankungen oder Schädigungen des Gehirns (Linn et al., 2011)
Epidermis	auch Oberhaut genannt, ist die erste Hauptschicht der Haut (RÖMPP-Redaktion, 2002a)

Franz-Diffusionszelle	in-vitro Modell aus zwei separaten Kompartimenten zur Untersuchung des Durchdringen eines Stoffes (Pardeike & Müller, 2009)
Hydronephrose	pathologische Erweiterung des Nierenbeckens und/oder der Nierenkelche durch eine Harnabflussstörung (Linn et al., 2011)
Konkremente	in Körperhöhlen und -gefäßen gebildete Ablagerungen (Amelingmeier, 2004)
Kontakthemmung	Bezeichnung für das Verhalten zahlreicher normaler in vitro kultivierter Zellen, bei Kontakt mit anderen Zellen die Teilung zu beenden; im Gegensatz dazu viele Tumorzellen, die sich weiterhin teilen (RÖMPP-Redaktion, 2002b)
Menarche	das erstmalige Auftreten der Menstruationsblutung
Neurofilamente	bestimmter Typ von intermediären Filamente, der in Neuronen vorkommt (RÖMPP-Redaktion, 2002c)
Seneszenz	irreversibler Verlust der Teilungsfähigkeit menschlicher und tierischer Zellen in einer Kultur (Saretzki & Zglinicki, 1999)
Stratum corneum	auch Hornschicht genannt, äußerste Schicht der Epidermis und Barriere der Haut (RÖMPP-Redaktion, 2002a)
Vakuolisierung	Bildung von mit Flüssigkeit gefüllten Hohlräumen im Cytoplasma (Linn et al., 2011)

## Abstract

Die dermale Exposition durch Antitranspirantien stellt die bedeutendste nicht lebensmittelbasierte Aufnahmequelle dar. Die dermale Aufnahme und die Auswirkungen auf die Aluminiumbelastung sind jedoch noch nicht ausreichend verstanden. Aufgrund der sehr langen Speicherzeit im Körper sowie der plazentagängigen Eigenschaften von Aluminium kann jedoch eine Entwicklungsneurotoxizität sowie die Schädigung von Harnwegen und Nieren nicht ausgeschlossen werden. Ziel dieser Ausarbeitung ist es, durch eine systematische Literaturrecherche, eine Einschätzung zum humanen Gesundheitsrisiko durch die Verwendung von aluminiumhaltigen Antitranspirantien zu geben. Dabei werden fünf unterschiedliche peer-reviewed Studien zu der dermalen Resorption von Aluminium beschrieben und diskutiert, die während der Literaturrecherche unter spezifischen Kriterien herausgefiltert wurden. Die Ergebnisse geben Auskunft darüber, dass nicht bei jeder Anwendung von Antitranspirantien ein gesundheitliches Risiko besteht. Doch in Kombination mit geschädigter Achselhaut, bspw. durch Rasur oder Sonnenbrand, besteht ein erhöhtes Gesundheitsrisiko. Ein besonders signifikanter Zusammenhang ist zwischen der regelmäßigen Verwendung von Antitranspirantien in Kombination mit einer regelmäßigen Achselrasur und dem Erkrankungsrisiko von Brustkrebs festzustellen. Die Ergebnisse liefern keine Beweise dafür, dass Aluminium in Antitranspirantien kanzerogen wirkt. Es konnten jedoch erste Schritte einer malignen Transformation festgestellt werden, die denen von aktivierten Onkogenen gleichen. Jede Aluminiumaufnahme aus einer vermeidbaren Quelle über einen längeren Zeitraum ist daher kritisch zu betrachten und im besten Fall zu vermeiden. Da aluminiumfreie Alternativen an Antitranspirantien zur Verfügung stehen und dies auch durch die Inhaltsstoffliste klar ersichtlich ist, können Konsumierende die Aufnahme von Aluminium aus Kosmetikprodukten vollkommen vermeiden. Trotzdem ist es notwendig, dass die Datenlücken, vor allem in Bezug auf die dermale Resorption, geschlossen werden.

# 1. Einführung

Aluminium ist nach Sauerstoff und Silizium das dritthäufigste Element der Erde und kommt ubiquitär in der Umwelt vor (Klotz et al., 2017). Es macht etwa 8% der Erdkruste aus und ist damit das häufigste Metall in ebendieser. Aluminium gehört zu den Leichtmetallen, dessen Dichte ca. ein Drittel der von Eisen entspricht. Aufgrund seiner besonderen physiko-chemischen Eigenschaften (Marquardt et al., 2019) und der Möglichkeit, diese gezielt zu kombinieren, kann Aluminium in den unterschiedlichsten Bereichen eingesetzt werden (Kammer & Wenglorz, 2009) und findet daher mannigfaltige Verwendung (Marquardt et al., 2019). Aluminium kommt heute in so vielen Produkten und technischen Prozessen zum Einsatz, dass es nach Stahl der zweitwichtigste metallische Werkstoff ist (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Sehr geringe Mengen von Aluminium sind natürlicherweise in pflanzlichen Lebensmitteln oder Trinkwasser enthalten (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Von größerer Bedeutung sind die Anteile, die auf aluminiumhaltige Zusatzstoffe zurückzuführen sind oder die durch Lebensmittelkontaktmaterialien in das Lebensmittel gelangen (Herzog & Hofstädter). Eine zusätzliche möglicherweise maßgebliche Expositionsquelle machen kosmetische Mittel aus.

Im Jahr 2013 zeigte die vom norwegischen „Scientific Committee for Food Safety“ herausgegebene Risikobewertung, dass kosmetische Mittel, insbesondere Antitranspirantien, im Vergleich zur Ernährung einen signifikant größeren Beitrag zur gesamten systemischen Aluminiumexposition darstellen (Herzog & Hofstädter). Spätestens seitdem wird die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Aluminium aus Antitranspirantien immer wieder kritisch hinterfragt. Nachteilige gesundheitliche Auswirkungen durch Aluminium aus kosmetischen Mitteln sind wiederholt diskutiert worden. Zahlreiche explizit aluminiumfreie kosmetische Mittel sind auf dem Markt erschienen. Die dermale Aufnahme und die Auswirkungen auf die systemische Aluminiumbelastung sind jedoch noch wenig verstanden (Letzel et al., 2020).

Diese Ausarbeitung wird durch eine systematische Literaturrecherche einen Überblick über bisher vorhandene Daten und eine Einschätzung zum Gesundheitsrisiko durch die Verwendung von aluminiumhaltigen Antitranspirantien geben.

## 2. Theoretische Grundlagen

### 2.1. Chemische und physikalische Spezifikationen

Im Fokus des toxikologischen Interesses stehen anorganische Verbindungen, die kontinuierlich das dreiwertige  $\text{Al}^{3+}$ -Ion aufweisen (Marquardt et al., 2019). In sauren wässrigen Lösungen mit einem pH-Wert  $< 5$  liegt das Ion  $\text{Al}^{3+}$  hauptsächlich als Aluminiumhexahydrat  $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$  vor. Mit steigendem pH-Wert kommt es zu einer Reihe von aufeinanderfolgenden Deprotonierungen von  $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$  zu  $\text{Al}(\text{OH})^{2+}$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_2$  und löslichem  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , wobei die Anzahl der Wassermoleküle sich entsprechend reduziert. Neutrale Lösungen ergeben ein  $\text{Al}(\text{OH})_3$ -Präzipitat, das sich aufgrund der Bildung des Aluminiumanions  $\text{Al}(\text{OH})_4^-$  wieder auflöst. Eine Mischung dieser Spezies kommt im pH-Bereich von 5-7 vor, aber bei  $\text{pH} > 6,2$  ist  $\text{Al}(\text{OH})_4^-$  die vorherrschende lösliche wässrige Spezies (Chadwick & Whelan, 1992).

In der europäischen Datenbank für Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel (Cosmetic ingredient database) sind derzeit 135 aluminiumhaltige Verbindungen als Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel verzeichnet (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Die verschiedenen Aluminiumverbindungen haben unterschiedliche physiko-chemische Eigenschaften, wie beispielsweise Löslichkeit im wässrigen Medium, Hydrolysestabilität bei verschiedenen pH-Werten und elektrische Ladung (Marquardt et al., 2019).

Die bei weitem am häufigsten in kosmetischen Mitteln verwendete Aluminiumverbindung ist Aluminiumchlorohydrat (ACH) in Antitranspirantien. Handelsübliche Antitranspirantien basieren auf einer Gruppe wasserlöslicher Salze von Aluminium und/oder Zirkonium, die ähnliche unlösliche Eigenschaften besitzen und Gele bilden. Dazu gehören ACH, Aluminiumchlorid ( $\text{AlCl}_3$ ), aktiviertes Aluminiumchlorohydrat, Zirkonium-Aluminium-Glycin-Komplexe, aktivierte Zirkonium-Aluminium-Glycin-Komplexe und Zirkonium-Aluminium-Komplexe (Scientific Committee on Consumer Safety, 2020).

ACH wird häufig in Studien verwendet, da es generell eines der am häufigsten verwendeten Salze ist und als repräsentativ für die allgemein gelbildende sowie schweißhemmende Wirkungsweise dieser Salzgruppe angesehen werden kann (Scientific Committee on Consumer Safety, 2020).

### 2.2. Vorkommen

Eine gegebenenfalls wesentliche Expositionsquelle stellen kosmetische Mittel dar, aus denen das Aluminium perkutan oder oral aufgenommen werden kann. Eine mögliche Quelle von Aluminium machen Rohstoffe aus, die wasserunlösliche Aluminiumverbindungen enthalten wie z. B. Mineralstoffe, Glas und Lehm/Tonerde, Kohlenhydrat-Verbindungen oder auch Fettsäuresalze. Diese werden als milde Schleifmittel, Masseninhaltsstoffe oder Farbpigmente eingesetzt (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

### 2.2.1. Dekorative Kosmetik und Pflegeprodukte

In dekorativer Kosmetik wie beispielsweise Lippenstiften können durch Aluminiumsalz-Präzipitation hergestellte Farbpigmente enthalten sein. Bei Zahnpasten, insbesondere solchen mit aufhellendem Effekt, werden Aluminium-Verbindungen (Aluminiumoxide, Aluminiumhydroxide) als Abrasive angewendet. Zusätzlich findet Aluminiumfluorid als Fluoridspender Verwendung (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Als Abrasive werden in Wasser unlösliche Aluminiumoxid-Kristalle in Peeling-Produkten eingesetzt, um die oberste Hautschicht abzutragen. Dort verbleiben die Aluminiumoxid-Kristalle jedoch nur kurz auf der Haut, da die Peeling Produkte erwartungsgemäß nach kurzer Zeit entfernt werden. Es lässt sich vermuten, dass die Aufnahme aufgrund der geringen Verweildauer sowie der schlechten Löslichkeit von Aluminiumoxid in Wasser, trotz beabsichtigter Schädigung der Haut, durch das Produkt zu vernachlässigen ist (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Aluminium ist durchaus in einer Vielzahl dekorativer bzw. pflegender kosmetischer Mittel enthalten, wie beispielsweise Lidschatten und Wimperntusche, Grundierungen und Puder, Seifen und Shampoos sowie Körperlotionen und Reinigungsmasken (CosIng).

Hierbei ist zu erwähnen, dass Daten über die verwendeten Einsatzkonzentrationen sowie zur dermalen Resorption nicht vorliegen.

### 2.2.2. Sonnenschutzmittel

Aluminiumoxid dient u.a. zur Ummantelung der in Sonnenschutzmittel vorhandenen photo-reaktiven Titandioxid-Nanopartikel. Unter Umständen, wie bspw. durch chloriertes Wasser im Schwimmbekken, lässt sich diese Ummantelung jedoch von den Nanopartikeln ablösen (Virikutyte et al., 2012).

### 2.2.3. Antitranspirantien

Eine für diese Ausarbeitung wesentliche Expositionsquelle stellen Antitranspirantien dar, aus denen das Aluminium dermal resorbiert werden kann. Bereits seit 1903 werden Aluminiumverbindungen in Antitranspirantien kommerziell verwendet (Klotz et al., 2017). Dabei sind Antitranspirantien von Deodorantien aufgrund der Wirkungsmechanismen sowie der verwendeten Wirkstoffe völlig zu unterscheiden.

Deodorantien ergeben sich aus dem Vorhandensein von antimikrobiellen Stoffen wie Antiseptika, welche die an der Geruchsbildung beteiligten Bakterien kontrollieren und in der Lage sind bakterielle Resistenzen zu induzieren. Dennoch entstehende Gerüche, sollen durch den Einsatz von Duftstoffen und ätherischen Ölen überdeckt werden (Martini, 2020).

Als Antitranspirantien werden kosmetische Mittel mit schweißhemmender Wirkung bezeichnet, die in Form von Roller, Stick, Creme oder Aerosol zum Sprühen angeboten werden (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2014). In Antitranspirantien wird Aluminium als aktiver Inhaltsstoff zur Schweißregulation verwendet (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Schweißhemmend wirken Aluminiumsalze durch ihre adstringierende und eiweißfällende Eigenschaft. Es bildet sich ein gelartiger Komplex mit körpereigenen Bestandteilen, in Form eines Pfropfen, welcher temporär die Ausführgänge der Schweißkanäle blockiert (Bretagne et al., 2017). Daraus folgt, dass weniger Schweiß an die Hautoberfläche gelangt. Außerdem wirken Aluminiumsalze durch ihre antibakteriellen Eigenschaften abtötend bzw. wachstumshemmend auf Bakterien, die Schweiß zersetzen, und können somit Gerüchen vorbeugen (Blank & Dahwes, 1960). Hierfür wird seit Anfang der 1960er Jahre größtenteils ACH eingesetzt (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

### 2.3. Gesetzliche Grundlagen

Innerhalb der Kosmetikverordnung sind einige Aluminiumverbindungen in der „Liste der Stoffe, die kosmetische Mittel nur unter Einhaltung der angegebenen Einschränkungen enthalten dürfen“ oder „Liste der in kosmetischen Mitteln zugelassenen Farbstoffe“ erfasst (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Nur für eine geringe Menge von Aluminiumverbindungen sind in der Kosmetikverordnung (Verordnung (EG) Nr. 1223/2009) Höchstgehalte oder Einsatzbeschränkungen festgelegt. Die Verwendung der meisten dieser Verbindungen wird nicht durch die Kosmetikverordnung reguliert (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Es finden Substanzen Verwendung, die zur Gruppe der Aluminiumzirkoniumchloridhydroxide bzw. ihrer Komplexe mit Glycin gehören. Diese sind, im Gegensatz zu ACH, durch die europäische Kosmetikverordnung ((EG) Nr. 1223/2009) auf maximal 20% Höchstkonzentration in der gebrauchsfertigen Zubereitung (als wasserfreies Aluminiumzirkoniumchloridhydroxid) begrenzt sowie zur Einhaltung weiterer Formulierungs-/Anwendungsbedingungen und Warnhinweisen verpflichtet. Dabei ist bspw. die Verwendung von Aluminiumzirkoniumchloridhydroxid in Aerosolen verboten. Für ACH als häufigste Aluminiumverbindung in Antitranspirantien bestehen keine gesetzlichen Regelungen (Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union, 2009).

### 2.3.1. Referenzwerte

Aufgrund unterschiedlicher toxischer Effekte, die weiter unten beschrieben werden, sind Referenzwerte für eine tolerierbare Aufnahmemenge sinnvoll. Diese sind als Richtwerte festgelegt, aber nicht rechtlich bindend. Als Referenzwerte für die gesundheitliche Bewertung der Exposition gegenüber Aluminium sind aktuell zwei unterschiedliche Werte für die tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (tolerable weekly intake, TWI) vorhanden. Um die Anreicherung und sehr lange Halbwertszeit von Aluminium im Körper zu berücksichtigen, hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und das Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) der Welternährungsorganisation (FAO) auf der Grundlage der beschriebenen adversen Effekte statt des TDI (tolerable daily intake) einen TWI abgeleitet (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Die EFSA hat 2008 einen TWI von 1 mg/kg Körpergewicht (KG)/Woche auf der Grundlage von entwicklungsneurotoxischen Effekten, erschlossen (EFSA, 2008). Dem Gegenüber hat das JECFA basierend auf einer Studie zur Entwicklungsneurotoxizität an Ratten 2011 (Poirier et al., 2011) einen vorläufigen TWI (provisional tolerable weekly intake, PTWI) von 2 mg/kg KG/Woche abgeleitet (World Health Organization, 2012).

## 2.4. Expositionsschätzung

### 2.4.1. Dermale Exposition

Die dermale Exposition durch kosmetische Mittel, im Besonderen Antitranspirantien, stellt die bedeutendste nicht lebensmittelbasierte Aufnahmequelle dar, die nach einer Expositionsschätzung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) den TWI bereits erreichen oder sogar überschreiten kann (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2014). Eine Expositionsschätzung ist in diesem Fall schwierig, da für die meisten Antitranspirantien keine belastbaren Daten zur Aufnahme über die Haut vorliegen. Um dennoch eine Abschätzung vornehmen zu können, verwendet das BfR die Ergebnisse einer in vivo Studie (Flarend et al., 2001) zur dermalen Resorption von Aluminium aus Antitranspirantien, in der eine Resorptionsrate von 0,014 % des aufgetragenen Aluminiums ermittelt wurde.

### 2.4.2. Aluminiumgehalt in Antitranspirantien

Um einschätzen zu können wie hoch das eventuelle Gesundheitsrisiko durch ACH in Antitranspirantien ist, ist es zuerst wichtig zu berücksichtigen wie hoch die Aluminiummenge ist, der eine konsumierende Person exponiert ist. Dazu gibt es folgende Daten.

Wie vorher schon erwähnt wird für Antitranspirantien größtenteils ACH verwendet. Die Angaben über in Antitranspirantien enthaltene Konzentrationen unterscheiden sich in den verschiedenen Quellen:

Nach Informationen des BfR sind Einsatzkonzentrationen von ca. 20 % ACH durchaus üblich. Diese Konzentration entspricht einem Aluminium-Anteil von ca. 5 % (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Der Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V. führt dagegen Konzentrationen von bis zu 30 % ACH auf (Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V, 2020). Bei einer Untersuchung der österreichischen Agentur für Ernährungssicherheit (AGES) von 25 Antitranspirantien, betrug der durchschnittliche Gehalt von Aluminium 2,8 % (Herzog & Hofstädter). Daten des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit aus 2017 bestätigen diesen Gehalt. Bei 69 untersuchten Proben betrug der Mittelwert 2,9 % (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, 2018).

### 2.4.3. Gesamtexposition

Entsprechend der Untersuchungen des SCCS (2018) werden pro Tag ca. 1,5 g Antitranspirant verwendet (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Bei einem mittleren Aluminiumgehalt von 2,8 % (Herzog & Hofstädter) und einer Resorptionsrate von 0,014 % (Flarend et al., 2001) beträgt die tägliche systemische Exposition somit etwa 5,9 µg/Person. Unter der Hypothese, dass Kinder zwischen 11 und 14 Jahren (mit einem gemittelten KG von 42 kg) ebenso 1,5 g Antitranspirant pro Tag verwenden, resultiert für diese Altersgruppe ein Expositionsäquivalent von 0,98 mg Al/kg KG/Woche. Für das Antitranspirant mit dem maximal gemessenen Aluminiumgehalt (5,8 %) lässt sich ein Expositionsäquivalent von 1,43 mg Al/kg KG/Woche für Erwachsene (bei einem gemittelten KG von 60kg) bzw. 2,04 mg Al/kg KG/Woche für Kinder im Alter von 11 bis 14 Jahren ermitteln (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Kombiniert mit anderen Expositionsbeiträgen, überschreitet die Gesamtexposition die von EFSA und JECFA abgeleiteten (P)TWIs deutlich. Hochexponierte Heranwachsende überschreiten die Grenzwerte um das Zwei- bis Dreifache. Auf der Grundlage dieser Werte ist laut BfR ein erhöhtes Gesundheitsrisiko möglich (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Kinder (3 – 10 Jahre) sowie Säuglinge und Kleinkinder (1 Monat - 36 Monate) sind teilweise durch die Gesamtexposition von Aluminium, jedoch nicht durch die Expositionsquelle Antitranspirantien betroffen.

## 3. Gefährdungspotential

### 3.1. Toxikokinetik

Neben der hautreizenden Wirkung einiger Aluminiumverbindungen ist für die toxische Wirkung die systemisch verfügbare Menge an Aluminium entscheidend. Die Resorption von Aluminium ins Blut, über die verschiedenen Aufnahmewege (oral, dermal, inhalativ), stellt daher einen wesentlichen Punkt dar (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Aluminiumverbindungen werden nach oraler Aufnahme durch Nahrung nur schlecht resorbiert (maximal etwa 1 %). Dabei schwankt die Resorption um ein bis zwei Größenordnungen in Abhängigkeit von der jeweils aufgenommenen Aluminiumverbindung. Weitere Parameter, wie z. B. pH-Wert, Kalzium- oder Eisenstatus sowie die Abhängigkeit zu der aufgenommenen Menge und dem Vorliegen weiterer Stoffe, bedingen die Resorption. So wird die Aufnahme durch Lactat, Citrat, Fluorid u. a. gesteigert und durch das Vorliegen von Silikaten und vor allem Phosphat deutlich minimiert. Die durchschnittliche orale Resorption durch Nahrung beträgt 0,1 % (EFSA, 2008). Im Vergleich dazu, ist die Resorption aus Trinkwasser mit ca. 0,3 % etwas höher (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks, 2017).

Zur dermalen Aufnahme von Aluminiumverbindungen existiert nur eine geringe Menge an Studien. In einer in vivo Studie an zwei Versuchspersonen (männlich; weiblich) wurde das Aluminiumisotop ( $^{26}\text{Al}$ ) in Form von ACH auf jeweils eine Achsel aufgetragen. Mithilfe der Ausscheidung im Urin über 53 Tage und Informationen zur Ausscheidungsrate von resorbiertem Aluminium errechnete die Autorenschaft eine durchschnittliche Resorptionsrate von 0,014 % (Flarend et al., 2001).

Nach der Resorption erfolgt die Distribution in sämtliche Gewebe. Eine Akkumulation findet in fast allen Geweben statt. Im Besonderen in Knochen und Muskeln, in der Niere sowie auch im Gehirn (EFSA, 2008; Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks, 2017; World Health Organization, 2012). In der Lunge disponibles Aluminium resultiert vornehmlich aus inhalativ aufgenommenen und sich dort ablagernden Aluminiumverbindungen (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Oral aufgenommenes, nicht resorbiertes Aluminium, wird über die Fäzes ausgeschieden. Indes wird resorbiertes Aluminium in einer ersten Phase primär über den Urin ausgeschieden (World Health Organization, 2012). Dabei ist mit einer Halbwertszeit von ca. einem Tag zu rechnen. Nach langfristiger Aluminiumaufnahme beträgt die Halbwertszeit bis zu 50 Jahre. Dies deutet auf mehrere Aluminiumspeicher im Körper hin, die miteinander in Verbindung stehen (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

### 3.2. Wirkmechanismus

Bei Aluminiumverbindungen ist zwischen dem Wirkmechanismus löslicher und dem unlöslicher Verbindungen zu differenzieren. Für unlösliche Aluminiumverbindungen werden übergeordnet entzündliche Effekte nach Inhalation beschrieben (Willhite et al., 2014). Beginnend mit der Bildung einer unlöslichen Aluminiumverbindung, wurde zudem die Entstehung von Konkrementen in den ableitenden Harnwegen und der Niere beschrieben (Poirier et al., 2011).

Für lösliche Verbindungen werden im Besonderen oxidativer Stress und die damit einhergehende Zytotoxizität als toxische Effekte des Aluminiums beschrieben. So bildet  $Al^{3+}$  mit Superoxidionen in Wasser beständige Komplexe, die entsprechende oxidative Schädigungen verursachen können (Willhite et al., 2014). Die Aufnahme anderer Elemente (vor allem des Eisens) scheint zu einer vermehrten Bildung von Superoxid zu führen. Durch Blockieren des Transferrin-Rezeptors kann die Eisenhomöostase gestört werden. Hierbei kann das, in den Zellen vorliegende, ungebundene Eisen durch seine Redoxaktivität zu Zellschäden führen (EFSA, 2008; Strong et al., 1996; Willhite et al., 2014). Ferner wurden Auswirkungen löslicher Aluminiumverbindungen auf den Metabolismus der Mitochondrien lokalisiert. Die Hauptursache dafür schien erneut die Wechselwirkung mit eisenabhängigen redoxaktiven Enzymen und zusätzlich die Bindung an Phospholipide darzustellen. Hierbei werden beispielsweise Störungen des Glukosestoffwechsels und oxidativer Phosphorylierungsreaktionen berichtet. Infolgedessen kann es zu einer Freisetzung von Eisenionen kommen, welche zu einer Bildung von Peroxid und Superoxid führen (Willhite et al., 2014). Nachfolgend stellt die Zelle von der oxidativen Adenosintriphosphat (ATP)-Produktion auf anaerobe Glykolyse um. Als Kennzeichnung dieser Umstellung kann eine Erhöhung der Spiegel der an der Glykolyse beteiligten Enzyme und eine verringerte  $\beta$ -Oxidationstätigkeit identifiziert werden, was letztlich zu einer Apoptose führen kann (Willhite et al., 2014).

Als übriger zytotoxischer Wirkmechanismus löslicher Aluminiumverbindungen wurde die Veränderung der Aktivität der Co-Faktoren Bax und Bcl-2, als Regulatorproteine der Apoptose, im endoplasmatischen Retikulum diskutiert (Willhite et al., 2014). Eine gesteigerte Aktivität von Bax führt zu einer Freisetzung von dem Protein Cytochrom C aus den Mitochondrien und somit zu einer Unterbrechung der Atmungskette. Einer Modifikation des Verhältnisses von Bcl-2 zu Bax folgt zudem eine Erhöhung der Caspase-3- bzw. Caspase-12-Aktivität, was ebenso zu einer Apoptose führt (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Aluminium kann die Blut-Hirnschranke passieren und durch zwei unterschiedliche Mechanismen, die voraussichtlich parallel ablaufen, bis ins Gehirn durchdringen. Dies geschieht zum einen über ein an Citrat gekoppeltes Transportsystem (Yokel, Wilson et al., 2002). Zum anderen ist eine Durchquerung über den Transferrin-Rezeptor möglich, wenn das Aluminium an dieses, eigentlich für den Eisentransport zuständige, Protein gebunden vorliegt (Yokel, 2002). Außerdem werden Veränderungen des Zytoskeletts, z.B. durch Aggregation oder Metabolisierung der Neurofilamente in den Nervenzellen, eine Störung der Signalübertragung sowie eine Anreicherung von Phosphat, beschrieben (EFSA, 2008).

Aluminium wird in Opposition zu anderen Metallionen wie Eisen oder Kalzium absorbiert. Dies kann bei hoher Dosierung zu einer reduzierten Eisenaufnahme und nachfolgenden Anämie führen. Bei einer hohen Aluminiumaufnahme kombiniert mit einer verringerten Kalziumzufuhr wird Aluminium verstärkt als Substitut in die Knochen integriert und kann dort zu Knochenerweichung führen bzw. zu deren Ausbildung beitragen (EFSA, 2008).

Diese Stoffwechselmechanismen dienen als Grundlage für die gefundenen toxischen Effekte des Aluminiums.

### 3.3. Toxische Wirkung

#### 3.3.1. Akute Toxizität

Aluminium ist nur in geringfügigem Ausmaß akut toxisch. Wesentlich ist die systemisch verfügbare Konzentration an Aluminium, die wiederum sehr stark von der verwendeten Aluminiumverbindung und deren Resorptionsrate abhängt. Aluminiumverbindungen können zu einer Reizung der Haut führen. Irreversible toxische Auswirkungen nach dermaleme Auftragen sind der vorhandenen Literatur jedoch nicht zu entnehmen (EFSA, 2008).

#### 3.3.2. Genotoxizität und Kanzerogenität

Es wird seit vielen Jahren über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Aluminium, und der Entstehung von Brustkrebs kontrovers diskutiert (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2014). Dabei werden Antitranspirantien als mögliche maßgebliche Quelle fokussiert. Entgegen einiger Untersuchungen, bei denen die Autorenschaft einen möglichen Zusammenhang postulierte, konnte bis heute nicht endgültig belegt werden, dass Aluminium ursächlich für eine Entstehung von Krebs ist (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

In Tierstudien wurden bei hohen Konzentrationen von bis zu 850 mg/kg KG/Tag keine kanzerogenen Folgen beobachtet (Oneda et al., 1994). In zwei epidemiologischen Fallstudien konnte ebenso kein Zusammenhang zwischen der Verwendung von Antitranspirantien und dem Auftreten von Brustkrebs nachgewiesen werden (Fakri et al., 2006; Mirick et al., 2002).

Nach kritischer Auswertung aller publizierten Studien zu dieser Thematik kam eine französische Expertengruppe 2008 zu dem Fazit, dass die Nutzung aluminiumhaltiger Antitranspirantien wahrscheinlich keinen Risikofaktor für die Bildung von Brustkrebs ausmacht (Namer et al., 2008).

Allerdings stellten einige Studien fest, dass sowohl Aluminium, als auch weitere Elemente wie Eisen, Nickel, Chrom und Blei, im Tumorgewebe der Brust signifikant erhöht vorzufinden sind (Mirick et al., 2002; Romaniuk et al., 2017). Eine aktuellere Studie weist darauf hin, dass im Tumorgewebe gefundenes Aluminium mitunter aus Antitranspirantien stammen könnte (Lenhart et al., 2017). Zu einer abschließenden Bewertung sind noch weitere Daten erforderlich.

### 3.3.3. Reproduktionstoxizität

Es wurden reduzierte Hodengewichte und Spermienqualität an Kaninchen und Hunden nach oraler Aluminiumgabe erfasst. Die höchste Dosierung ohne schädliche Wirkung lag zwischen 27 und 88 mg/kg KG/Tag für Hunde (EFSA, 2008). Bei oraler Aufnahme wurde eine schädigende Wirkung auf Embryonen lediglich in verhältnismäßig hohen Dosen ( $> 100$  mg/kg KG/Tag) beobachtet (EFSA, 2008; Pi et al., 2019).

### 3.3.4. Neurotoxizität

Aluminium ist im Stande, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen und sich im Gehirn abzulagern (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2014; Inan-Eroglu & Ayaz, 2018; Lukiw et al., 2019). Im Tierversuch wurden neurotoxische Auswirkungen, in Form von Verhaltensstörungen sowie peripheren Funktionsstörungen bei einer Dosierung über 200 mg/kg KG/Tag festgestellt (Martinez et al., 2018).

Bei Menschen, wie beispielsweise Dialyse-PatientInnen, mit erhöhten, toxikologisch relevanten Aluminium-Blutspiegeln, kam es zur Ausbildung einer Dialyse-Enzephalopathie, die neben Hirnschädigungen durch eine Vitamin-D-resistente Mineralisationsstörung der Knochen und Anämie gekennzeichnet ist (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2007).

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) hat verschiedene Studien zu Aluminiumkonzentrationen im Urin von Menschen im Bezug auf damit verbundene kognitive Defizite ausgewertet. Hieraus ermittelte die MAK-Kommission einen NOAEL (no observed adverse effect level) von 50  $\mu$ g Al/g Kreatinin (Klotz et al., 2017).

Neurotoxische Auswirkungen von Aluminium beim Menschen, werden wiederholt im Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit diskutiert (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Aufgrund der bisher inkonsistenten Datenlage kann keine wissenschaftliche Beweisführung zugelassen werden, sodass eine Auslösung der Krankheit durch Aluminium als eher unwahrscheinlich angesehen wird (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2007; EFSA, 2008; World Health Organization, 2012).

### 3.3.5. Entwicklungsneurotoxizität

Die Entwicklungsneurotoxizität wurde von der EFSA als kritischster Endpunkt zur Ableitung einer tolerierbaren Aufnahmemenge anerkannt (EFSA, 2008). Bei einer Vielzahl von Studien wurden bei Tieren jeder Altersklasse verlangsamte Reflexe, motorische Störungen, Verhaltensstörungen wie verändertes Fluchtverhalten, Lern- und Erinnerungsstörungen sowie bei jungen Tieren späteres Erreichen der Pubertät bzw. des Erwachsenenalters festgestellt (Golub & Germann, 2001). Die geringste Dosierung mit schädigender Wirkung (lowest observed adverse effect level, LOAEL) lagen je im Bereich von 50 bis 500 mg/kg KG/Tag. Der niedrigste NOAEL lag bei 10 mg/kg KG/Tag und wurde von der EFSA als Ausgangspunkt für die Ableitung einer duldbaren Aufnahmemenge verwendet (EFSA, 2008).

### 3.3.6. Organtoxizität

In einer Studie zur Entwicklungsneurotoxizität an Ratten wurden die folgliche Bildung von Konkrementen in den ableitenden Harnwegen und die daraus resultierende Ausbildung einer Hydronephrose berichtet (Poirier et al., 2011). Dabei betrug der NOAEL 30 mg/kg KG/Tag und wurde von der JECFA als kritischster Endpunkte angesehen (World Health Organization, 2012).

### 3.3.7. Sonstige Toxizität

Neben den oben beschriebenen Auswirkungen wurden bei wiederholter Aufnahme über einen längeren Zeitraum, zusätzlich unspezifische Auswirkungen beobachtet. Dazu gehören eine reduzierte Gewichtszunahme, leichte Verhaltensveränderungen, Knochenschädigungen sowie äußerliche Veränderungen wie Haarausfall und Piloerektion beobachtet (EFSA, 2008; Scientific Committee on Consumer Safety, 2020; World Health Organization, 2012).

## 4. Forschungsfrage

Die in 3.3 beschriebenen toxischen Effekte haben dazu geführt, dass die gesundheitliche Unbedenklichkeit der Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien in den vergangenen Jahren wiederholt in Frage gestellt worden ist (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2014). Daher gilt es unter Betrachtung der bisherigen Studienlage einzuschätzen, in welchem Umfang ein Gesundheitsrisiko, durch die Verwendung von aluminiumhaltigen Antitranspirantien, für den Menschen besteht. Daraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Inwiefern besteht durch die dermale Resorption von Aluminium mittels Antitranspirantien ein Gesundheitsrisiko für den Menschen?

## 5. Methode

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde eine selektive Literaturrecherche durchgeführt. Um sich einen Überblick zu verschaffen, wurde nach informativen Niederschriften in der Zentralbibliothek Hamburg, der Staats- und Universitätsbibliothek Hamburg Carl von Ossietzky und der Fachbibliothek Life Science der HAW Hamburg gesucht. Schließlich wurde online, der Katalog beluga (Katalog der Hamburger wissenschaftlichen Bibliotheken) sowie wissenschaftliche Suchmaschinen, wie PubMed Interact und ScienceDirect verwendet. Im Rahmen der Online-Recherche wurden zunächst Schlagworte in englischer Sprache formuliert *aluminium + antiperspirants + risk* um auf internationale Literatur zugreifen zu können. Bei der Recherche wurden die Schlagworte systematisch kombiniert und in Kontext gesetzt. Um ein Suchprofil zu entwickeln wurden die Suchbegriffe nach den Booleschen Operatoren OR und AND gruppiert (Ressing et al., 2009).

In der primären Suche wurden die Studien identifiziert. Die Titel und Abstracts aller in der primären Suche identifizierten Literatur wurde unabhängig voneinander untersucht, um die potenzielle Eignung jeder Studie zu bestimmen. In der Screening-Phase wurden keine sprachlichen Ausschlusskriterien herangezogen, um eine mögliche Verzerrung der Publikation zu kompensieren. Falls während des Auseinandersetzens mit Literatur eine zusätzlich relevante Quelle aufkam, wurde diese ebenfalls ergänzt. Diese wurde anhand strenger Richtlinien kategorisiert und bewertet, um festzustellen, ob schlüssige Evidenz vorhanden ist (Ressing et al., 2009).

Anschließend an das primäre Screening wurden die vollständigen Artikel eingeholt und die Einschluss-/Ausschlusskriterien bezogen. Wenn nur Abstracts vollständiger Studien gefunden werden konnten oder weitere Einzelheiten insbesondere zur Methodik erforderlich waren, wurde die Autorenschaft kontaktiert, um Einzelheiten der Studie zu erfahren.

Es wurden nur Publikationen aus peer-reviewed Quellen einbezogen. Konferenzberichte und Abstracts wurden ausgeschlossen. Wenn mehrere Publikationen zu denselben Daten identifiziert wurden, wurde nur die relevanteste Studie bewahrt (Willhite et al., 2014). Sowohl humane In-vivo- als auch In-vitro-Studien wurden berücksichtigt. Dabei wurden Tierstudien ausgeschlossen.

Studien, die nach einer umfangreichen Prüfung nicht der Beantwortung der Fragestellung dienen, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Es wurden lediglich Studien eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden. Bezogen auf die in vivo Studien wurde die Gesamtanzahl der teilnehmenden Personen der Studie als Kriterium auf mind. 20 Personen festgelegt.

Falls Unternehmen mit vermeintlich wirtschaftlichem Interesse in einer Studie involviert waren, diese unterstützt oder finanziert haben, wurden jene Studien ebenfalls nicht in Betracht gezogen.

Die Fakten der schlussendlich ausgewählten fünf Studien werden im Folgenden zunächst in einer Tabelle veranschaulicht zusammengefasst und anschließend in den Ergebnissen beschrieben und in der Diskussion bewertet.

## 6. Ergebnisse

In folgender Tabelle sind die wesentlichen Parameter der ausgewählten Studien systematisch veranschaulicht.

<b>Autorenschaft</b>	<b>Jahr</b>	<b>Grundlage der Methode</b>	<b>Versuchspersonen (n)</b>	<b>Dauer</b>	<b>Studiendesign</b>
Pineau et al.	2012	Franz-Diffusionszellen, ACH-Formulierungen	-	24h	Quantitative in vitro Studie
McGrath	2003	Fragebogen	473 (w) diagnost. Brustkrebs	8 Jahre	Retrospektive Studie
Letzel et al.	2020	Antitranspirant (ACH, Al-Sesquichlorohydrat, Al-chlorohydrax propylene glycol)	8 (m); 13 (w), gesund	14 Tage	Experimentelle Interventionsstudie
Sappino et al.	2012	MCF-10A-Zellen, Mamma-Epithelzellen, AlCl3-Formulierungen	-	9 Wochen	In vitro Studie
Linhart et al.	2017	Brustgewebeprobe, Persönliches Interview	460(w) (250 Kontrollen, 210 Fälle)	2,5 Jahre	Klinische Fall-Kontroll-Studie (einfach verblindet)

**Tabelle 1:** Tabellarische Darstellung der Studien (Eigene Darstellung; (Letzel et al., 2020; Linhart et al., 2017; McGrath, 2003; Pineau et al., 2012; Sappino et al., 2012))

## 6.1. Beschreibung der Studien

### 6.1.1. Pineau et al.

Die 2012 veröffentlichte in vitro Studie von Pineau et al. untersucht die perkutane Absorption von Aluminium mittels Antitranspirantien, durch die menschliche Haut, in einer Franz-Diffusionszelle. Die Studie strebt an, die in vitro humane perkutane Absorption und Verteilung von ACH, auf normaler und abgestreifter Haut, zu erfassen (Pineau et al., 2012).

Dabei ist das ACH in verschiedenen Konzentrationen in drei unterschiedlichen kosmetischen Formulierungen enthalten:

- eine Basis für ein "Aerosol" (38,5% ACH)
- eine "Roll-on" Emulsion (14,5% ACH)
- ein "Stick" (21. 2% ACH) (Pineau et al., 2012).

Die perkutane Absorption wurde quantitativ, in vitro, an menschlichen Vollhautbiopsien untersucht, die in einer Franz-Diffusionszelle mit einer Oberfläche von 1.76 cm<sup>2</sup> diffundierten. Die fünf Haut-Biopsien wurden aus der Bauchhaut von Menschen im Alter von 29 bis 52 Jahren durch kosmetische Chirurgie erhalten und von anhaftendem subkutanem Fett befreit. Die Haut wurde in einer Kochsalzlösung gebadet, während die durch die Haut aufgenommene Substanz im Laufe der Zeit geprüft wurde (Pineau et al., 2012).

Für jede Formulierung wurden am Tag der Anwendung der kosmetischen Formulierung 10 Diffusionszellen (2 Zellen/Spender, 5 Spender für alle Tests) vorbereitet. Anschließend wurde die Kontrolle der Hautprobenqualität durchgeführt. Alle Formulierungen wurden mit einem Plastikspachtel exakt auf die Epidermis aufgetragen. Die Hautoberfläche wurde währenddessen der Atmosphäre des Labors ausgesetzt (keine okklusive Situation) (Pineau et al., 2012).

Der Kontakt zwischen der Haut und den Formulierungen wurde nach der Anwendung 24 Stunden (h) aufrechterhalten. Proben der Rezeptorflüssigkeit wurden nach 6 h, 12 h und 24 h entnommen und gesammelt. Am Ende der 24 h Diffusionsperiode wurde die Oberfläche der Haut und des Glasgefäßes der Zelle gewaschen, um den Überschuss der Formulierung zu entfernen. Diese Lösungen wurden "Waschflüssigkeiten" genannt. Nach dem Waschen der Hautoberfläche wurden die Zellen demontiert und die verschiedenen Hautschichten getrennt (Pineau et al., 2012).

Die verschiedenen Proben (Waschflüssigkeiten, Hornschicht, Epidermis, Dermis und Rezeptorflüssigkeiten) wurden vor der Prüfung bei -20°C gelagert. Anschließend wurde eine Zubereitung aus den einzelnen Proben hergestellt, um diese mit der „Zeeman Electrothermal Atomic Absorption Spectrophotometry“ analysieren zu können (Pineau et al., 2012).

Die Analyse der Ergebnisse zeigt eine großräumige Streuung sowie große Unterschiede zwischen den Mengen an Al, die in Form von Aerosol, Roll-On-Emulsion oder Stift abgeschieden wurden. Als Summe der Aluminiumgehalte in Epidermis, Dermis und Rezeptorflüssigkeit ergab sich für die Formulierungen „Spray“, „Roll-On“ und „Stick“ durchschnittliche Penetrationsraten von 1,6 %, 0,6 % und 2,0 % (Pineau et al., 2012). Daneben wurden bedeutende Mengen Aluminium (bis zu 5,8 % der auf die Haut aufgetragenen Menge) im Stratum corneum, der äußersten Schicht der Epidermis und Barriere der Haut, nachgewiesen (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

In einem weiteren Versuch wurde daraufhin die Penetrationsrate unter Veränderung der Umstände bestimmt. Die Penetrationsrate wurde an Hautproben, bei denen das Stratum corneum durch Abstreifen geschädigt war, erneut durch Applizieren der „Stick“-Formulierung bestimmt. Dabei konnte in Epidermis und Dermis der abgestreiften Haut wesentlich mehr Al nachgewiesen werden als in der normalen Haut (Pineau et al., 2012). Hierbei ergab sich eine Penetrationsrate von 10,7 % (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Bei der gleichen Formulierung (Stick) ist die Gesamtmenge an Al bei normaler Haut ( $6,14 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) somit wesentlich geringer als auf der abgestreiften Haut ( $11,43 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) (Pineau et al., 2012).

Diese Beobachtungen führten zu einer gezielten Analyse der Hornschicht, die in drei Streifen (S1, S2, S3) unterteilt wurde. Unabhängig von der kosmetischen Formulierung (normale Haut) überstiegen die Aluminiummengen ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) in der Hornschicht stets die in der Epidermis beobachteten Mengen. Die Aluminiummengen der Rezeptorflüssigkeit ist vernachlässigbar ( $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) und liegt ziemlich nah an den Werten, die mit Leerproben aufgezeichnet wurden (Pineau et al., 2012).

### 6.1.2. McGrath

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der Brustkrebspatientinnen ein schriftlicher Fragebogen zugeschickt wurde um die Hygienepraxis in Bezug auf Antitranspirantien sowie die Gewohnheiten bzgl. der Achselrasur zu evaluieren (Januar 1993 - Dezember 2001) (McGrath, 2003).

Hierzu wurde eine vertrauliche und anonyme Umfrage durch informierte Zustimmung der weiblichen Brustkrebsüberlebenden aus dem Register zweier Krankenhäuser in Chicago durchgeführt. Die Patientinnen erhielten den Fragebogen per Post und sandten ihn ebenso zurück.

Die erhobenen Daten umfassten:

- Demographische Daten der Patientinnen (Alter, Herkunft, Geburtsland, Wohnort),
- das Ausmaß der Erkrankung bei der Diagnose,
- das Alter bei der Menarche,
- die Anzahl der Lebendgeburten,
- die Vorgeschichte der Brusterkrankung und
- die familiäre Brustkrebsvorgeschichte,
- andere Risikofaktoren für Brustkrebs (Nahrungsfett, Alkoholkonsum, Östrogenkonsum, körperliche Betätigung),
- die Häufigkeit der Verwendung von Antitranspirantien/Deodorantien (A/D),
- Häufigkeit der Rasur unter den Achseln sowie
- das Alter bei Beginn der Hygienegewohnheiten in der Achselhöhle (McGrath, 2003).

Die Patientinnen wurden angewiesen, ihre Produktetiketten zu überprüfen, um ordnungsgemäß aufzuzeichnen, ob sie Antitranspirantien, Deodorantien oder ein kombiniertes Produkt verwendeten. Diese Kohorte wurde in Verbrauchsgruppen unterteilt. Der primäre Endpunkt war das mittlere Alter der Brustkrebsdiagnose im Vergleich zwischen den Verbrauchsgruppen. Die Verbrauchsgruppen sind wie folgt: Maximum (Max), Mittel (Mid), Minimum (Min), Keine (No) und Alle (Max+Mid+Min) (McGrath, 2003). Zur Veranschaulichung sind die Gewohnheiten sowie das durchschnittliche Brustkrebs-Diagnosealter der Gruppen im Folgenden tabellarisch dargestellt.

	<b>Max</b>	<b>Mid</b>	<b>Min</b>	<b>No</b>
<b>Verwendung von Antitranspirantien/Deodorantien</b>	2-5 x/Woche oder 1 x/Tag oder mind. 1x/Tag	2-5 x/Woche oder 1 x/Tag	0-2 x/Monat	Keine
<b>Rasur-Gewohnheiten der Achselhöhle</b>	mind. 3x/Woche	1 x/Woche oder 1-2x/Woche oder 2 x/Woche	0-1 x/Woche	Keine
<b>Durchschnittliches Diagnosealter</b>	52,6 Jahre	58,6 Jahre	64,9 Jahre	67,3 Jahre

Tabelle 2: Gewohnheiten und durchschnittliches Brustkrebs-Diagnosealter  
(Eigene Darstellung; (McGrath, 2003))

Von den 1344 versandten Fragebögen wurden 437 zurückgesandt. Innerhalb aller Befragten betrug das durchschnittliche Alter bei der Diagnose der Max-Gruppe 52,6 Jahre, verglichen mit: der Mid-Gruppe 58,6 Jahre, der Min-Gruppe 64,9 Jahre und der No-Gruppe 67,3 Jahre. Alle statistischen Tests waren zweiseitig, und alle statistischen Tests wurden als statistisch signifikant erklärt, wenn der berechnete P-Wert  $< 0,050$  betrug (McGrath, 2003).

Es hatten innerhalb der Max-Gruppe diejenigen, die den Konsum von A/D im Alter von  $<16$  begannen, bei der Diagnose ein durchschnittliches Alter von 46,3 Jahren, d.h. 19 Jahre früher als diejenigen, die im Alter  $>16$  begannen, mit einem durchschnittlichen Alter bei der Diagnose von 65,3 Jahren. Von allen Anwendern (Max, Mid, Min) hatten diejenigen, die diese Gewohnheiten im Alter  $<16$  begannen, ein durchschnittliches Diagnosealter von 57 Jahren, 9,6 Jahre früher als diejenigen, die im Alter  $>16$  begannen, mit einem durchschnittlichen Diagnosealter von 66,6 Jahren. Alle Anwender zusammengefasst hatten ein durchschnittliches Diagnosealter von 59,1 Jahren. 8,2 Jahre früher als das durchschnittliche Diagnosealter der Gruppe No von 67,3 Jahren (McGrath, 2003).

Der Beginn der Gewohnheiten in einem früheren Alter war signifikant mit einem früheren Diagnosealter verbunden. Es gab keinen signifikanten Unterschied im durchschnittlichen Diagnosealter der Befragten, die antworteten: "Rasierte sich nicht nie/nie/niemals, aber benutzte A/D mit beliebiger Häufigkeit" im Vergleich zu den Befragten, die antworteten: "Nutzte nie/nie/niemals A/D, aber rasierte sich mit beliebiger Häufigkeit". Diejenigen, die Antitranspirantien, aber keine Deodorants verwendeten und sich beliebig oft rasierten, hatten ein durchschnittl. Diagnosealter, das 3 Jahre früher lag als diejenigen, die Deodorants, aber keine Antitranspirantien verwendeten und sich beliebig oft rasierten (McGrath, 2003).

### 6.1.3. Letzel et al.

Bei dieser experimentellen Interventionsstudie wurde die Wirkung der täglichen Anwendung von Antitranspirantien auf die systemische Aluminiumbelastung behandelt. Dabei wurden 21 gesunde Versuchspersonen angehalten, 14 Tage lang ein kommerzielles aluminiumhaltiges Antitranspirant zu verwenden (Letzel et al., 2020).

Die systemischen Aluminiumwerte wurden vor und nach der Anwendung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants über 14 Tage verglichen. Die Versuchspersonen wurden online aus der Studentenschaft der Universität Erlangen-Nürnberg rekrutiert. Um mögliche konfliktträchtige Einflüsse zu minimieren wurden in einem Fragebogen die Rasiergewohnheiten und andere Quellen von Aluminium abgefragt.

Auch um eine niedrige systemische Aluminium-Hintergrundbelastung zu gewährleisten, damit sich möglicherweise subtilere Veränderungen in den Ergebnissen zeigen können, wurden die folgenden Einschlusskriterien angewandt (Letzel et al., 2020):

- Keine Verwendung von aluminiumhaltigen Antitranspiranten während der letzten 3 Monate,
- keine Injektion von aluminiumhaltigen Impfungen während der letzten 6 Monate,
- keine Verwendung von aluminiumhaltigen Medikamenten während der letzten 6 Monate,
- keine Behandlung mit aluminiumhaltigen Hyposensibilisierungsinjektionen während der letzten 12 Monate,
- keine Tätowierung während der letzten 12 Monate,
- keine Dialyse zu irgendeinem Zeitpunkt (Letzel et al., 2020).

Das rekrutierte Kollektiv bestand aus 8 Männern und 13 Frauen im Alter zwischen 20 und 37 Jahren. Nur Fünfzehn von 21 Versuchspersonen (4 Männer, 11 Frauen) erfüllten die Kriterien für eine vollständige 24-Stunden-Sammlung und wurden daher für die weitere Auswertung der Urinproben in Betracht gezogen. Für den Expositionszeitraum mussten die Versuchspersonen einen aluminiumhaltigen Antitranspirant-Roller 14 Tage lang einmal täglich auf die Achselhöhlen auftragen. Das Antitranspirant enthielt Aluminiumverbindungen in Form von ACH, Al-sesquichlorohydrat und Al-chlorohydrax propylene glycol. Jedes Antitranspirant wurde vor und nach der Exposition gewogen, um den Gesamtverbrauch zu bestimmen. Plasma- und 24 h Urinproben wurden vor und nach der Exposition mit dem Antitranspirant gesammelt (Letzel et al., 2020).

Die Plasma- und Urinkonzentrationen 24h vor und nach der Exposition, wurden anhand Atomabsorptionsspektrometrie gemessen. Zur Qualitätssicherung wurden in jeder Serie Qualitätskontrollproben (Blindwerte) analysiert (Letzel et al., 2020). Zudem wurde die Genauigkeit durch die erfolgreiche Teilnahme am Deutschen Externen Qualitätssicherungsschema nachgewiesen (Göen et al., 2012). Die Methode hatte eine Nachweisgrenze von 0,2 µg/L und eine Bestimmungsgrenze von 0,6 µg/L (Letzel et al., 2020).

Die tägliche Anwendung betrug im Durchschnitt 0,69 g Antitranspirant. Neun (56%) Probanden gaben an, dass sie ihre Achselhöhlen weniger als 2 h vor der Antitranspirant-Anwendung rasiert hatten. Bei 9 (56%) Probanden identifizierten wir andere täglich verwendete Aluminiumquellen (meist andere kosmetische Produkte und Zahnpasta). Diese zusätzlichen Expositionen konnten nicht quantifiziert werden. Es war kein signifikanter Anstieg der Plasma-Aluminium-Konzentration oder des gesamten ausgeschiedenen Aluminiums pro Tag vor und nach der Exposition messbar. Keine Probe überschritt die Referenzwerte von maximal 9,42 µg/g Kreatinin und 2,1 µg/L Plasma. Die Rasier-Gewohnheiten hatten keinen signifikanten Einfluss auf die systemische Aluminiumbelastung. Auch konnte keine Korrelation zwischen der Gesamtmenge des applizierten Antitranspirants und dem systemischen Aluminiumspiegel nachgewiesen werden (Letzel et al., 2020).

Es konnte kein messbarer Beitrag zur systemisch verfügbaren Aluminium-Gesamtbelastung durch die tägliche Anwendung eines Antitranspirants über 14 Tage nachgewiesen werden (Letzel et al., 2020).

#### 6.1.4. Sappino et al.

Um zu untersuchen, ob eine Langzeitexposition gegenüber Aluminium die Kanzerogenese des menschlichen Brustdrüsenepithels fördert, wurden in dieser in-vitro Studie Langzeitkulturen von MCF-10A-Zellen und primären humanen Mamma-Epithelzellen kultiviert. Hierfür wurden die Zellen über 9 Wochen chronisch in Gegenwart von steigenden Konzentrationen von reinem  $\text{AlCl}_3$  kultiviert, wobei dieses zweimal wöchentlich mit frischem Kulturmedium erneuert wurde (Sappino et al., 2012).

Anhand dieser MCF-10A-Zellen und primären humanen Mamma-Epithelzellen wurde  $\text{AlCl}_3$  auf seine Fähigkeit untersucht, die für die ersten Phasen der zellulären Transformation typischen Effekte zu induzieren. Hierbei wurden u.a. die zelluläre Seneszenz und Fähigkeit zur Proliferation im Soft-Agar-Test untersucht. Letzteres diente hierbei zur Messung des verankerungsunabhängigen Wachstums (Sappino et al., 2012), als ein Schlüsselmerkmal kultivierter Tumorzellen (Freedman, 1974).

Bei einer 9-wöchigen Kultivierung in Gegenwart einer 1:50 000-Verdünnung von drei handelsüblichen flüssigen Antitranspirantien bildeten die MCF-10A- und Mamma-Epithelzellen Kolonien im Soft-Agar-Test und zeigten einen fokalen Verlust der Kontakthemmung sowie verankerungsunabhängiges Wachstum. Diese Methode ergab, dass diese drei verwendeten Antitranspirantien Aluminiumhydroxychlorid in den Konzentrationen von 13,07, 8,35 bzw. 9,68 mM im Zellkulturmedium bei der verwendeten Verdünnung von 1:50 000 enthielten. Geringere Verdünnungen (1:25 000; 1:10 000) der Antitranspirantien waren leicht toxisch für die Zellen, d.h. sie führten nach einigen Tagen zur Vakuolisierung der Zellen und zum Tod, und wurden nicht weiter untersucht. Das Wachstum im Agar setzte sich bis fünf Wochen nach der Konfrontation mit  $\text{AlCl}_3$  fort. Obwohl die langfristige Exposition mit  $\text{AlCl}_3$  den MCF-10A-Zellen eindeutig einen transformierenden Wachstumsvorteil verschaffte, verringerte  $\text{AlCl}_3$  in einem Teil der Proliferationstests die Anzahl der Zellen leicht (Sappino et al., 2012).

Eine Annexin-V-Färbung wurde durchgeführt, um apoptotische Zellen bestimmen zu können. Diese zeigte jedoch keine Unterschiede in der Apoptose zwischen Kontrollen und  $\text{AlCl}_3$ -behandelten MCF-10A-Zellen nach 4 Tagen Behandlung. Im Gegensatz dazu erhöhte  $\text{AlCl}_3$  die Zellseneszenz in den proliferierenden MCF-10A-Kulturen nach 7 Tagen. Durch den Einsatz eines validierten Markers (Histone-H2AX) für DNA-Doppelstrangbrüche (DSB), wurde ersichtlich, dass  $\text{AlCl}_3$  die DSB in proliferierenden MCF-10A-Zellen dosis- und zeitabhängig erhöht. Zusätzlich erhöhte  $\text{AlCl}_3$  den Tumorsuppressor (Retinoblastom-Protein) in proliferierenden MCF-10A-Zellen nach 16 h. Mittels klassischen Mutagenitätstests in Bakterien konnte kein Nachweis für eine mögliche direkte mutagene Wirkung von Aluminium erbracht werden (Sappino et al., 2012).

### 6.1.5. Linhart et al.

Die Teilnehmerinnen dieser Fall-Kontroll-Studie wurden zwischen Januar 2013 und Oktober 2016 an der Medizinischen Universität Innsbruck und der Universitäts-Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Innsbruck, Österreich, rekrutiert. Teilnahmeberechtigt waren alle Brustkrebspatientinnen im Alter von 20 bis 85 Jahren, die von der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie behandelt wurden und bei denen innerhalb der letzten 5 Jahre Brustkrebs diagnostiziert wurde. Als Kontrollgruppe dienten Frauen im gleichen Alter ohne Vorgeschichte einer malignen Brusterkrankung. Die Auswahl der Kontrollen erfolgte nicht nach einem formalen Wahrscheinlichkeitsstichprobenplan. Wegen organisatorischer Einschränkungen wurde die Stichprobenziehung zu zufälligen Zeitpunkten durchgeführt (Linhart et al., 2017).

Mit allen Studienteilnehmerinnen wurde eine strukturierte persönliche Befragung durch Interviewende durchgeführt. Die Interviewenden wurden dahingehend geschult, suggestive Fragen zu vermeiden und die Schlüsselwörter Antitranspirantien, Deodorants und Aluminium sehr sorgfältig zu verwenden. Die Versuchspersonen waren hinsichtlich des Zwecks der Studie verblindet. Es wurde kein besonderer Schwerpunkt auf die Verwendung von A/D gelegt (Linhart et al., 2017).

Die gestellten Fragen bezogen sich auf frühere Expositionen in vier Lebenszeit-Kategorien:

- Unter 30 Jahren,
- zwischen 30 - 50 Jahren,
- über 50 Jahre und
- die letzten fünf Jahre vor der Brustkrebsdiagnose (Linhart et al., 2017).

Es stellte sich auf Nachfrage heraus, dass die meisten Frauen nicht in der Lage waren, zwischen A/D zu unterscheiden, daher wurden beide Arten als Hauptexpositionsvariable zusammengefasst. Die Verwendung von A/D wurde in "nie", "1-4 mal pro Monat", "2-6 mal pro Woche", "täglich" und "mehrmals pro Tag" kategorisiert und wurde als primärer Endpunkt der Studie definiert (Linhart et al., 2017).

In allen Fällen wurden Gewebeproben von der vom Tumor befallenen Brust entnommen. Bei allen Kontrollen wurden an beiden Brüsten Proben entnommen. Es wurden Proben von 500 mg in der Nähe der Axilla (Achsel) im oberen äußeren Quadranten, in der Nähe der Mamille (Brustwarze) sowie in der Nähe des seitlichen Sternumrandes (Brustbein) im unteren inneren Quadranten entnommen. Somit standen drei Proben pro Fall und sechs Proben pro Kontrolle zur Verfügung. Die Proben wurden sorgfältig entnommen, wobei jegliche Hintergrundkontamination mit Aluminium bei der Verwendung von chirurgischen Instrumenten, Laborinstrumenten und Fläschchen vermieden wurde. Die Proben wurden mit einem Code etikettiert, der alle Informationen über Fall-/Kontrollanordnung und Gewebesort verblindet (Linhart et al., 2017).

Das Gewebe wurde vorbereitet und entfettet. Aufgeschlossene und verdünnte Gewebeproben sowie neunzig Methodenrohlinge wurden in flüssiger Form mit einem Atomabsorptionsspektrometer analysiert. Die Stichprobengröße dieser Fallkontrollstudie war vorselektiert und wurde als ausreichend erachtet, um ein Odds Ratio (OR) von 2 oder mehr für die Anwendung von A/D auf einem Signifikanzniveau von 5% zu ermitteln. Insgesamt wurden 460 Versuchspersonen rekrutiert, 210 Fälle und 250 Kontrollen. Jeder Fall wurde im Verhältnis 1:1, durch einen Algorithmus, an eine Kontrollperson angepasst. Dabei musste eine Kontrolle wegen unklarer Brustgewebspathologie ausgeschlossen werden. Schließlich wurden 209 Fälle 1:1 mit 209 Kontrollen verglichen, wobei sich die Altersunterschiede innerhalb der Paare auf ein Maximum von 3,5 Jahre begrenzten (Linhart et al., 2017).

Patientencharakteristika, genetische Faktoren, Hormonexposition, Lebensstilparameter und Unterarm-Kosmetika-Anwendung wurden zwischen Fällen und Kontrollen mittels deskriptiver Statistik verglichen. Die Aluminiumkonzentrationen aus den verschiedenen Probenahmestellen wurden pro Frau gemittelt, mit Medianen und Interquartilbereichen für Fälle und Kontrollen summiert und bzgl. der Verwendung von A/D stratifiziert (Linhart et al., 2017).

Im Zusammentreffen von Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollen war die positive Familienanamnese von Brustkrebs der am stärksten ausgeprägte Risikofaktor. Weitere Merkmale, die sich signifikant zwischen Fällen und Kontrollen unterschieden, waren eine Familiengeschichte mit anderen Krebsarten, eine Vorgeschichte mit einer bösartigen Brusterkrankung und ein niedrigerer Body-Mass-Index. Die selbstberichtete Verwendung (mehrmals täglich) von A/D im frühen Alter (bis 30 Jahre) war signifikant mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verknüpft. Sowohl in den Fällen als auch in den Kontrollen wurde Aluminium im Brustgewebe gefunden und lag im Bereich von 0 bis 367,38 nmol/g. Es konnte in der Untergruppe „Gebrauch von A/D unter 30 Jahren“ sowie „Gebrauch von A/D während der letzten fünf Jahre“ signifikant mit dem selbstberichteten Gebrauch von A/D in Verbindung gebracht werden. In den Fällen lagen die beobachteten durchschnittlichen Aluminiumkonzentrationen signifikant höher als bei den Kontrollen (Linhart et al., 2017).

Darüber hinaus konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisierung des Tumors im oberen äußeren Quadranten und dem selbstberichteten Gebrauch von Unterarm-Kosmetika beobachtet werden. Hinsichtlich der gemessenen Aluminiumkonzentrationen zeigten die Ergebnisse zur Tumorklassifizierung signifikante Unterschiede zwischen Fällen und Kontrollen in der Untergruppe der Fälle mit einem Tumor im oberen äußeren Quadranten (Linhart et al., 2017).

## 7. Diskussion

### 7.1. Bewertung der Studien

#### 7.1.1. Pineau et al.

Positiv zu bewerten ist, dass die verwendete In-vitro-Technologie als validierter Alternativtest gilt und vom Scientific Committee of Consumer Safety als solcher akzeptiert wurde (Pineau et al., 2012). Die nicht okklusive Situation schafft eine realistische Atmosphäre, birgt jedoch das Risiko von Fremdeinflüssen. Die Größe der Fläche, auf die das Aluminium appliziert wurde, stellt mit  $1,76 \text{ cm}^2$  im Verhältnis zur potentiellen Gesamtfläche der Achselhaut, keine realistische Anwendung dar (Pineau et al., 2012).

Einen kritischen Punkt macht definitiv die großräumige Streuung aus und erschwert die Reproduzierbarkeit der Daten. Dies stellt bei Hauttests mit einer Franz-Diffusions-Zelle, anhand von tierischen oder menschlichen Häuten, ein häufiges Problem dar (Pardeike & Müller, 2009). Die Analyseergebnisse für Leerproben blieben hingegen sehr niedrig und homogen (Pineau et al., 2012). Daher können systematische Fehler bei der Versuchsdurchführung ausgeschlossen werden sowie die Möglichkeit, dass die Streuung auf eine Kontamination zurückzuführen ist (Pardeike & Müller, 2009). Zudem ist die kurze Dauer des Experiments kritisch zu würdigen, wodurch die Übertragungskinetik nicht umfassend untersucht werden konnte. Darüber hinaus unterschätzt, selbst laut Autorenschaft der Studie, die einfache perkutane Applikation von aluminiumhaltigen Antitranspirantien auf Franz-Diffusionszelle zweifellos die Transferkapazität von Aluminium (Pineau et al., 2012).

Auf abgestreifter Haut, für die nur die "Stick"-Formulierung getestet wurde, war die gemessene Aufnahme signifikant höher ( $11,50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  gegenüber  $1,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  für die normale Haut). Auch die beobachteten Aluminiummengen in Epidermis und Dermis der abgestreiften Haut, sind signifikant höher als die Mengen in denselben Geweben der normalen Haut (Pineau et al., 2012). Daraus resultiert die Erkenntnis, dass die Anwesenheit der Hornschicht die Menge von Aluminium verringert, die auf den Ebenen der Epidermis und der Dermis diffundiert. Dagegen hemmt eine Veränderung der Hornschicht die daraus resultierende protektive Abschirmung und behindert die Verzögerung der Diffusion. Dies würde das Risiko erhöhen, dass in Epidermis und Dermis die vorliegende Menge in den exokrinen Schweißdrüsen präzipitiert und unlösliches Aluminiumhydroxid produziert wird, das daraufhin in den Blutkreislauf gelangen könnte und somit im gesamten Organismus diffundiert (Burkhart & Burkhart, 2008).

Somit ist festzustellen, dass Aluminium durch geschädigte Haut deutlich besser resorbiert wird als durch intakte Haut (Pineau et al., 2012). Dabei stellt der Bereich der Haut auf der Antitranspirantien aufgetragen werden, eine besondere Empfindlichkeit dar.

Denn nach einer 2008 durchgeführten Befragung rasieren sich 86% der deutschen Bevölkerung die Achseln (Neon Magazin in Statista, 2008). Durch Rasieren entsteht ein erhöhtes Risiko für beschädigte oder verletzte Haut (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Zudem kann die Haut unter den Achseln durch andere Arten der Haarentfernung, Sonnenbrand, oder Reaktionen auf kosmetische Mittel versehrt werden. Demnach sollte die hohe transdermale Aluminiumaufnahme auf der geschädigten Haut die Hersteller sowie Konsumierende von Antitranspiranten zu größter Vorsicht zwingen (Pineau et al., 2012).

Die ermittelten Resorptionsraten der gesunden Haut sind um ein Vielfaches höher (zwischen 0,5 und 2,0 %) als die in von Flarend et al. verwendete Resorptionsrate von 0,014 % (Flarend et al., 2001). Diese Diskrepanz könnte dadurch erklärt werden, dass die adstringierende Wirkung von Aluminium und die Verstopfung der Schweißdrüsenausgänge bei der lebenden Haut eine geringere systemische Verfügbarkeit als im Laborversuch verursacht (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2014).

Aufgrund der großen Unterschiede, zwischen der in vitro Studie von Pineau et al. und der in vivo Studie von Flarend et al., wie bspw. (Labor-)Bedingungen, Dauer, Stichprobengröße, scheint ein direkter Vergleich nicht uneingeschränkt möglich. Dennoch sollte die Resorptionsrate von Flarend et al. durch diese Studie in Frage gestellt und zusätzlich die Resorption durch weitere Studien untersucht und überprüft werden.

### 7.1.2. McGrath

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich die Hypothese ableiten, dass der Grad der Verwendung von A/D und die Rasur der Achselhöhlen mit einem früheren Alter der Brustkrebsdiagnose assoziiert werden kann. Das mittlere Alter der Brustkrebsdiagnose war ausgehend von den No- bis Max-Gruppen progressiv niedriger. Darüber hinaus ist der Beginn dieser Gewohnheiten in einem früheren Alter mit einem signifikant früheren Diagnosealter verbunden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass kombinierte Gewohnheiten das Diagnosealter beeinflussen. Getrennt betrachtet, hängen diese Gewohnheiten nicht mit einem signifikant früheren Diagnosealter zusammen (McGrath, 2003).

Bemerkenswert ist, dass ein um drei Jahre früheres Diagnosealter bei Patientinnen besteht, die sich rasieren und Antitranspirantien verwenden (n=31), als bei Patientinnen, die sich rasieren und Deodorantien verwenden (n=63). Dies könnte auf die Unterschiedliche Zusammensetzung sowie Wirkmechanismen der Formulierungen zurückzuführen sein. Wobei kritisch zu würdigen, dass die Stichprobengröße nicht im Verhältnis steht (n=31 /n=63) (McGrath, 2003).

Obwohl die Patientinnen angewiesen wurden die von ihnen verwendeten Produkte anhand der Etiketten zu identifizieren, besteht ein Risiko, dass die Identifizierung nicht in ausreichendem Maße stattgefunden hat und dadurch mit fehlerhaften Informationen gearbeitet wurde.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, ist das Risiko für eine Erinnerungsverzerrung (recall-bias), in Bezug auf jede Information aus der Vergangenheit, enorm hoch. Die Angaben zur Selbstberichterstattung können unvollständig oder verfälscht sein. Nur wenige der angeschriebenen Patientinnen haben einen Fragebogen zurückgesendet, somit besteht auch hier eine hohe Stichprobenverzerrung (selection-bias).

Eine retrospektive Studie wie diese kann die Gewohnheiten einer Frau in der Achselhöhle nicht schlüssig mit Brustkrebs in Verbindung bringen. Fall-Kontroll-Untersuchungen sind nun notwendig, um einen solchen Zusammenhang weiter zu bewerten. Dabei scheint die Intensität der Exposition von großer Bedeutung. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Rasur der Achselhöhlen unter Verwendung von A/D eine Rolle in Bezug auf die Entstehung von Brustkrebs spielen kann. Dabei ist jedoch nicht klar, inwiefern die unterschiedlichen Komponenten beteiligt sind (McGrath, 2003).

### 7.1.3. Letzel et al.

In dieser Studie wurde die Wirkung des täglichen Gebrauchs von Antitranspirantien auf die systemische Belastung von Aluminium untersucht, um wichtige Fragen für eine kritische toxikologische Risikobewertung zu beantworten. Unter Berücksichtigung der Resorptionsdaten von de Ligt und Flarend et al. und einer durchschnittlichen täglichen Applikation von 0,69 g Antitranspirant mit einem Aluminiumgehalt von 2% wurde eine Aluminiummenge von durchschnittlich 1,3-1,7 µg/Tag berechnet (Letzel et al., 2020).

Die Sammlung von 24-stündigen Urinproben ist im Vergleich zu de Ligt et al. eine Stärke der Studie, da sie die hohen Variationen eliminiert, die im Gegensatz zu der Sammlung von Spoturin-Daten (wie bei de Ligt et al.) auf die täglich systemisch verfügbare Dosis berücksichtigt werden müssen. Das verwendete Antitranspirant stellte eher kein übliches Vehikel für die Abgabe kommerzieller kosmetischer Produkte dar. Der Aluminiumgehalt von 2,07% spiegelt, im Vergleich zu handelsüblichen Antitranspirantien, eher geringere Expositionskonzentrationen wider. Die Aluminium-Konzentration könnte zu niedrig gewesen sein, um eine signifikante Wirkung auf die systemische Belastung von Aluminium zu erkennen (Letzel et al., 2020).

Die Expositionszeit von 14 Tagen in der Studie mag ein Vorteil gegenüber einer Einzelexposition sein, wie sie von Flarend et al. angewandt wurde, aber sie lässt immer noch Raum für Diskussionen über die langfristigen Auswirkungen auf die systemische Aluminiumbelastung. Im alltäglichen Gebrauch werden aluminiumhaltige Antitranspirantien oft über Jahrzehnte hinweg regelmäßig angewendet (Letzel et al., 2020).

Im Vergleich zu einer solchen Langzeitanwendung betrachtet die Studie einen unrealistisch kurzen Zeitraum (Letzel et al., 2020).

Die Versuchspersonen wurden an der Universität Erlangen-Nürnberg rekrutiert und waren allesamt Studierende. Aufgrund dieser einseitigen sowie selektiven Rekrutierung ist eine Stichprobenverzerrung (selection-bias) nicht auszuschließen. Zusätzlich wurden durch „drop-out“ nur 15 Probanden in die gesamte Auswertung einbezogen, was für die Gruppenanalyse eine eher kleine Zahl ist, aber immer noch die höchste bisher. Die Ausfallsquote ist allerdings im Verhältnis sehr hoch. Die Möglichkeit des intraindividuellen Vergleichs erhöht jedoch die experimentelle Validität auch bei kleineren Zahlen. Eine weitere Einschränkung der Studie besteht darin, dass nur Proben vor und nach der Exposition gesammelt wurden. Dabei könnten die unvermeidlich hohen Hintergrund-Werte von Aluminium aufgrund von Homöostase-Mechanismen einen messbaren Langzeiteffekt nach 14 Tagen verdeckt haben, während ein kurzfristiger Anstieg in den ersten Tagen nach Beginn der Exposition hätte übersehen werden können (Letzel et al., 2020).

Ein weiterer Punkt muss kritisch diskutiert werden: Die gesamte Ausscheidung von Aluminium über 24 h war nach der Exposition signifikant geringer als vor der Exposition. Obwohl die durchschnittlichen täglichen Kreatinin-Ausscheidungen innerhalb des erwarteten Bereichs lagen und die Kriterien für eine vollständige Probenahme laut Autorenschaft erfüllt wurden. Solange es sich nicht um einen Zufallseffekt handelt, der durch eine untertägige Variabilität der Ausscheidung von Aluminium verursacht wurde, muss eine unvollständige Urin-Probenahme in Betracht gezogen werden (Letzel et al., 2020).

Zusammenfassend zeigten die Ergebnisse keinen Beitrag zur gesamten systemisch verfügbaren Aluminiumbelastung durch die tägliche Anwendung eines Antitranspirants. Hieraus lässt sich also kaum ein systemisches Risiko einer gesundheitsschädlichen Wirkung durch topisch applizierte Aluminiumprodukte darstellen (Letzel et al., 2020).

#### 7.1.4. Sappino et al.

Diese Studie strebt an, die Langzeitexposition, wie sie im menschlichen Brustdrüsenepithel durch den täglichen Gebrauch von Antitranspirantien auftritt, realistisch zu rekonstruieren. Dabei scheint die Verwendung (neben der primären humanen Mamma-Epithelzellen) von der MCF-10A-Zelllinie gut gewählt. Denn es stellt ein etabliertes und weithin anerkanntes Modell des normalen menschlichen Mammaepithels dar (Debnath & Brugge, 2005; Fernandez & Russo, 2010).

Die Messungen von Sappino et al. bieten, unabhängig vom Expositionsweg, eine realistische Abschätzung der Aluminiummenge, der das menschliche Mamma-Epithel in vivo ausgesetzt ist. Außerdem wird ein relevanter Bereich von Konzentrationen beschrieben, die auf mögliche schädliche Wirkungen in der experimentellen und toxikologischen Umgebung zu testen sind (Sappino et al., 2012).

Innerhalb dieses Konzentrationsbereichs führt die langfristige Exposition von menschlichen MCF-10A- und Mamma-Epithelzellen gegenüber Aluminium zu einem verankerungsunabhängigen Wachstum, welches ein Schlüsselmerkmal kultivierter Tumorzellen sowie Zellen auf dem Weg zur malignen Transformation darstellt (Sappino et al., 2012).

Weitere Analysen zeigten, dass eine kürzere (7 Tage) Exposition gegenüber Aluminium aufgrund der zellulären Seneszenz zu einer verminderten Anzahl von Zellen führt. Da eine der am besten charakterisierten Ursachen der zellulären Seneszenz ein Anstieg der DSB ist (Collado & Serrano, 2010), wurde Aluminium auf seine Fähigkeit untersucht, DSB zu induzieren. Es wurde durch den Einsatz eines validierten Markers ermittelt, dass sowohl in MCF-10A-Zellen als auch in primären humanen Mamma-Epithelzellen Aluminium die DSB dosisabhängig erhöhte. Das Wachstum im Agar blieb 5 Wochen nach der Aussetzung von  $AlCl_3$  erhalten, was zeigt, dass das Wachstum in Agar autonom geworden war (Sappino et al., 2012).

Im Vergleich zu direkteren Mutagenen wie Neocarzinostatin oder ionisierenden Strahlungen, welche die DSBs innerhalb von Minuten erhöhen, kam es zu einer langsamen Induktion der DSB durch Aluminium. Dies könnte auf einen indirekten oder möglicherweise zelltypischen Effekt hinweisen, was implizieren würde, dass der Anstieg der DSB nicht auf eine direkte oder allgemein mutagene Wirkung von Aluminium auf DNA-Ebene zurückzuführen ist. Dabei können weitere Einflussfaktoren, wie beispielsweise eine langsame Aufnahme, nicht ausgeschlossen werden (Sappino et al., 2012).

Schließlich erhöht Aluminium die DSBs in proliferierenden MCF-10A-Zellen, was darauf hindeutet, dass es die normal laufende Proliferation durch Induktion von Proliferationsstress verändert. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese erhöhte Aluminium die DNA-Synthese in proliferierenden MCF-10A-Zellen. Diese Wirkung von Aluminium auf die zelluläre Proliferation, die zelluläre Seneszenz und die DSB-Werte sind auffallend ähnlich zu denen von aktivierten Onkogenen (Sappino et al., 2012). Diese erhöhen ebenfalls die DSB und die zelluläre Seneszenz durch Induktion von Proliferationsstress, wenn sie in normale Zellen transfektiert werden (Collado & Serrano, 2010). Dieser Effekt erscheint überraschend für Aluminium, da es in Antitranspirantien in nicht irrelevanten Konzentrationen vorhanden ist. Im Gegensatz zu Aluminium, induzierten Gallium oder Indium, die im Periodensystem zur gleichen Gruppe wie Aluminium gehören, kein verankerungsunabhängiges Wachstum in den MCF-10A-Zellen, was zeigt, dass die in dieser Studie berichteten Effekte für Aluminium spezifisch sind (Sappino et al., 2012).

Die in dieser Studie berichtete Wirkung von Aluminium scheint auf die Epithelzellen der menschlichen Brust zum Teil durch Proliferationsstress vermittelt zu werden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass einer oder mehrere der in den oben erwähnten Studien angenommenen Mechanismen zu den Effekten beitragen, die wir in menschlichen Brustepithelzellen beobachtet haben. Mit Ausnahme der Interferenz mit der DNA-Reparatur, die in den verwendeten Brust-Epithelzellen nicht aufzutreten schien (Sappino et al., 2012).

Aus den Ergebnissen der Studie resultiert, dass Aluminium eine komplexe Wirkung auf die zelluläre Physiologie zu haben scheint und auf der Ebene mehrerer verschiedener molekularer Ziele agiert. Diese regulieren mehrere verschiedene zelluläre Funktionen, möglicherweise einschließlich der zellulären Aufnahme von Aluminium, der zellulären Proliferation, der Apoptose, der zellulären Seneszenz oder der DNA-Reparatur. Das Ergebnis dieser Interaktion hängt wahrscheinlich von dem jeweiligen Genexpressionsprofil und damit von dem jeweiligen betrachteten Zelltyp ab, sowie von den untersuchten spezifischen Parametern (Sappino et al., 2012). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass AlCl<sub>3</sub> in MCF-10A-Zellen Proliferationsstress induziert, was zu erhöhten DSBs und Seneszenz führt. Es konnte also ein Anstieg der DNA-Synthese, vermehrte DSBs und eine Beschleunigung der Zellalterung in den Zellkulturen nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse liefern keine schlüssigen Beweise dafür, dass Aluminium karzinogen wirkt. Jedoch konnte eine unerwartete biologische Aktivität dieses Elements aufgedeckt werden, die, ähnlich wie aktivierte Onkogene, in Primärzellen transfiziert werden (Collado & Serrano, 2010) und die DSB und die Seneszenz in normalen menschlichen Mamma-Epithelzellmodellen erhöht (Sappino et al., 2012). Die erhöhten DNA-Doppelstrangbrüche, die durch fehlerhafte DNA-Reparatur oder Onkogen-induzierten Proliferationsstress entstehen, sind Schlüsselauslöser der zellulären Seneszenz (Collado und Serrano, 2010). Zusammenfassend handelt es sich um den ersten Bericht, der zeigt, dass Aluminium die ersten Schritte der malignen Transformation rekapituliert und die DSBs und die Seneszenz in MCF-10A und primären menschlichen Mamma-Epithelzellen erhöht. Allerdings sind die von Sappino et al. exemplifizierten Konzentrationen von Aluminium wesentlich geringer, als die in Antitranspirantien üblicherweise enthaltenen Konzentrationen von Aluminium (Sappino et al., 2012).

#### 7.1.5. Linhart et al.

Die Resultate dieser Fall-Kontroll-Studie legen einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von A/D und der Aluminiumkonzentration im Brustgewebe und Brustkrebs nahe. Es besteht im zuvor spezifizierten primären Endpunkt der Studie ein Unterschied mit signifikanter Größe, zwischen den Fällen und den Kontrollen. Diese Studie beinhaltete Gewebemessungen von Brustkrebspatientinnen und gesunden Personen, mit einem signifikanten Unterschied in der Aluminiumkonzentration. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den gemessenen Aluminiumkonzentrationen im Brustgewebe und dem selbstberichteten Gebrauch von A/D nachgewiesen werden, was auf eine dermale Absorption von Aluminium in der Haut schließen lässt (Linhart et al., 2017).

Unterschiede in der Aluminiumkonzentration zwischen Fällen und Kontrollen waren nur dann offensichtlich, wenn man die Analyse auf Fälle mit Tumoren im oberen äußeren Quadranten beschränkte (Linhart et al., 2017). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese von Darbre, dass Tumoren im oberen äußeren Quadranten durch die Verwendung von A/D beeinflusst werden (Darbre, 2005; Darbre, 2009).

Gewebeproben von Kontrollen zeigten weniger Unterschiede in der Aluminiumkonzentration als Proben von Brustkrebspatientinnen. Bei zehn Brustkrebspatientinnen wurden Aluminiumkonzentrationen von 15-115 nmol/g Feuchtgewicht beobachtet. Mandriota et al. (2016) und Kollegen zeigten kürzlich, dass Aluminiumsalzkonzentrationen von 100 nmol/g Feuchtgewicht zur Transformation von in-vitro-kultivierten Mammaepithelzellen führen, so dass diese in Mausmodellen Tumore und Metastasen bilden können. Im Gegensatz dazu erreichte die Aluminiumkonzentration in Kontrollen nur ein Maximum von 8 nmol/g Feuchtgewicht (Mandriota et al., 2016).

Es wurden mehrere Gewebeproben entlang des Transektes vom oberen äußeren zum oberen inneren Quadranten gesammelt. Dies scheint äußerst sinnvoll, da es wahrscheinlich ist, dass Aluminium im Brustgewebe eine ungleichmäßige Verteilung aufweist (Linhart et al., 2017).

Als eine Fall-Kontroll-Studie ist diese Studie anfällig für einen „recall-bias“. Die Angaben zur Selbsterberstattung können unvollständig oder verfälscht sein und sich von Fall zu Fall und von Kontrolle zu Kontrolle unterscheiden. Jüngere Frauen erinnern sich eventuell detaillierter an ihre spezifischen Hygiene-Gewohnheiten als ältere Frauen. Kritisch zu beurteilen ist außerdem, dass die Rekrutierung der Kontrollgruppe ohne formalen Wahrscheinlichkeitsstichprobenplan innerhalb der Klinik geschah. Eine Stichprobenverzerrung (selection-bias) lässt sich dadurch nicht ausschließen. Die Verblendung der Patientinnen ist durchweg positiv zu bewerten, da hierdurch das Auftreten möglicher weiterer Verzerrungen minimiert wurden.

Eine Limitation stellt die Hauptexpositionsvariable dar, in der Antitranspirantien sowie Deodorantien zusammengefasst wurden, obwohl die Mittel aufgrund der Wirkungsmechanismen sowie der verwendeten Wirkstoffe völlig zu unterscheiden sind. Dies wurde von der Autorenschaft durch mangelnde Kenntnis über A/D der Patientinnen begründet. Eine Aufklärung der Patientinnen über die Unterschiedlichkeiten sowie Identifikation der Produkte, hätte dieses Problem beheben können und folglich wäre eine differenziertere Hauptexpositionsvariable möglich.

Es wurde versucht, die Verzerrung bei der Berichterstattung und Messung zu verringern, indem persönliche Interviews mit gut geschulten Interviewenden durchgeführt wurden. Trotzdem ist ein „interviewer-bias“ nicht auszuschließen. Die begrenzte Stichprobengröße der Studie führt zu relativ kleinen Zahlen in den Unterkategorien der Hauptexpositionsvariablen. Obwohl signifikant, basiert das Ergebnis bezüglich der mehrmaligen Verwendung von A/D pro Tag nur auf einigen wenigen Fällen. Darüber hinaus kann ein umgekehrten Kausalitätseffekt nicht ausgeschlossen werden, d.h. der Brusttumor könnte Aluminium akkumulieren (Exley et al., 2007).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studie von Linhart et al. neue Einsichten und zusätzliche Belege für eine mögliche Rolle der Verwendung von A/D und Aluminiumsalzen in der Ätiologie von Brustkrebs liefert. Die Ergebnisse legen nahe, dass die häufige Verwendung von A/D zu einer Anhäufung von Aluminium im Brustgewebe führen kann. Es konnte gezeigt werden, dass Frauen, die angaben, ab einem Alter von unter 30 Jahren mehrmals täglich A/D zu verwenden, möglicherweise sogar ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs haben (Exley et al., 2007).

Das Ergebnis der Studie legt nahe, dass es bis zu einer endgültigen Antwort über die Beteiligung von Aluminium an der Entstehung von Brustkrebs, empfehlenswert ist, dass insbesondere Frauen in jüngeren Jahren vorsichtig mit dem Gebrauch von Antitranspirantien umgehen und ihren übermäßigen Gebrauch vermeiden sollten.

## 7.2. Schlussfolgerungen

Es lässt sich nicht bei jeder Anwendung von Antitranspirantien ein Risiko einer gesundheitsschädlichen Wirkung bestätigen (Letzel et al., 2020). Trotzdem kann durch die Anwendung von Antitranspirantien ein Gesundheitsrisiko für den Menschen bestehen. Aus der überprüften Literatur geht hervor, dass die Absorption von Aluminiumsalzen durch eine Störung der dermalen Barriere erleichtert wird. Durch Achselrasur kann das Stratum corneum entfernt werden, wodurch die Durchlässigkeit für Antitranspirantien erhöht wird (Pineau et al., 2012). Bei regelmäßiger Verwendung von Antitranspirantien auf verletzter Haut besteht somit eine große Gefahr, dass sehr hohe Mengen an Aluminium aufgenommen werden (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Aluminium rekapituliert nachweislich die ersten Schritte der malignen Transformation und erhöht die DSB und die Seneszenz in den Zellen. Die Ergebnisse der Studien liefern keine schlüssigen Beweise dafür, dass Aluminium karzinogen wirkt. Jedoch konnte eine unerwartete biologische Aktivität von Aluminium festgestellt werden, die große Ähnlichkeiten zu aktivierten Onkogenen aufweist (Sappino et al., 2012).

Der Grad der Verwendung von Antitranspirantien/Deodorantien in Kombination mit einer Rasur der Achselhöhlen kann mit einem früheren Alter der Brustkrebsdiagnose assoziiert werden. Dabei ist jedoch nicht klar, inwiefern die unterschiedlichen Komponenten beteiligt sind (McGrath, 2003). Es ist denkbar, dass die tägliche Anwendung von Antitranspirantien, die hohe Konzentrationen von Aluminium enthalten, einen Hauptweg darstellt, über den das menschliche Mammaepithel Aluminium ausgesetzt wird. Eventuell maßgebend stellt die tägliche Anwendung von Antitranspirantien in Kombination mit einer regelmäßigen Achselrasur ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs, insbesondere bei jungen Frauen, dar (Sappino et al., 2012). Demnach sollte die hohe transdermale Aluminiumaufnahme auf der geschädigten Haut die Hersteller sowie Konsumierende von Antitranspirantien zu größter Vorsicht zwingen (Pineau et al., 2012).

Auch für Erwachsene tragen Antitranspirantien einen großen Teil zu dieser Gesamtexposition bei. Besonders bedenklich sind diese möglichen hohen Expositionswerte bei jungen Menschen, insbesondere bei Frauen. Da Aluminium sehr lange im Körper gespeichert wird und plazentagängig ist, könnten bei einer Schwangerschaft die ungeborenen Kinder ebenfalls einer erhöhten Aluminiumkonzentration ausgesetzt sein. Jede Aluminiumaufnahme aus einer vermeidbaren Quelle über einen längeren Zeitraum ist daher kritisch zu betrachten (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Wegen der möglichen gesundheitlichen Folgen sollte die Aufnahme von Aluminium so weit wie möglich reduziert werden. Durch die Gesamtexposition könnte der (P)TWI bei einer sehr großen Zahl der Konsumierenden allen Altersgruppen dauerhaft überschritten werden, und Aluminium sich in Folge vermehrt im Körper anreichern (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Aufgrund dieser Schlussfolgerung sollte diskutiert werden, inwieweit Aluminium in Antitranspirantien, noch als unbedenklich bezeichnet werden kann und nahezu uneingeschränkt verwendet werden darf (Sappino et al., 2012).

### 7.2.1. Risikoprofil

Das BfR hat in der Stellungnahme Nr. 007/2014 ein Risikoprofil bzgl. Aluminium in Antitranspirantien (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2014) sowie in der Stellungnahme Nr. 045/2019 ein Risikoprofil bzgl. der Gesamt-Aluminiumaufnahme publiziert (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Aufgrund der Obsoleszenz der Stellungnahme Nr. 007/2014 und der, für die Beantwortung der Forschungsfrage, unpassend weit gefassten Exposition der Stellungnahme Nr. 045/2019 ist im Folgenden ein Risikoprofil zur dermalen Resorption von Aluminium durch Antitranspirantien veranschaulicht. Dieses Risikoprofil orientiert sich an den Darstellungen des BfR, basiert jedoch auf den Schlussfolgerungen der in dieser Ausarbeitung diskutierten Studien.

Das Risikoprofil soll das in der Ausarbeitung beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu geeignet, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Ausarbeitung gelesen werden (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Die dunkelblau hinterlegten Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Ausarbeitung bewerteten Risikos.

Risikoprofil zur dermalen Resorption von Aluminium durch Antitranspirantien					
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung, Junge Frauen/ Schwangere, Heranwachsende				
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch Verwendung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung durch Verwendung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [irreversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
E Kontrollierbarkeit durch Konsumierende	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Abbildung 1: Risikoprofil zur dermalen Resorption von Aluminium durch Antitranspirantien  
(Eigene Darstellung in Anlehnung an das BfR)

## 7.3. Ausblick

Laut BfR herrscht dringender Forschungsbedarf, da weiterhin große wissenschaftliche Unsicherheiten in Bezug auf die tatsächliche Aufnahmemenge von Aluminium über die Haut sowie die Langzeitfolgen chronischer Aluminiumbelastung bestehen (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Es ist notwendig, dass diese Datenlücken geschlossen werden um gesundheitliche Folgen zu minimieren (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019b). Die diesbezügliche Durchführung von, bestenfalls, randomisierten kontrollierten Studien wäre sinnvoll, um Störgrößen und Verzerrungen vorzubeugen.

Die Ergebnisse der Studie von Pineau et al. sowie weitere Daten wurden im Oktober 2016 vom europäischen Kosmetik-Verband „Cosmetics Europe“ der EU-Kommission übermittelt und an den SCCS zur Bewertung weitergeleitet (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a). Es liegt dem BfR seit Dezember 2019 eine vorläufige gesundheitliche Bewertung zur Aufnahme von Aluminium über kosmetische Mittel des SCCS vor (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019b). Das BfR teilte mit, dass die neuen Daten aus der SCCS-Stellungnahme zur Aufnahme von Aluminium über die Haut geprüft wird und gegebenenfalls eine wissenschaftliche Neueinordnung für aluminiumhaltige Kosmetika vorgenommen werden kann. Die Einschätzungen und Empfehlungen des BfR zur Aluminiumaufnahme bleiben bis zu einer potenziellen Neubewertung gültig (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019b).

### 7.3.1. Handlungsempfehlungen

Eine Überschreitung der (P)TWI ausschließlich durch Antitranspirantien ist sowohl für Heranwachsende als auch für Erwachsene möglich und wahrscheinlich. Besonders in Anbetracht dessen, dass die Datenlage zur dermalen Resorption und Metabolisierung von Aluminium aus Antitranspirantien noch zu gering sowie inkonsistent ist, empfiehlt es sich die Exposition gegenüber Aluminium zu senken. Konsumierende können die Menge an aufgenommenem Aluminium beeinflussen (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

Folgende Maßnahmen sind prinzipiell dazu geeignet, die Exposition durch Antitranspirantien gegenüber Aluminium zu senken:

- Die individuelle Belastung kann durch sparsame Verwendung von Antitranspirantien, oder wo dies möglich ist, durch Verwendung aluminiumarmer oder aluminiumfreier Produkte reduziert werden.
- Insbesondere durch den Verzicht der Verwendung dieser Produkte auf geschädigter Haut, z. B. nach Rasur oder Sonnenbrand, kann die individuelle Belastung verringert werden.
- Verwendungshinweise wie der laut Verordnung (EG) 1223/2009 für „Aluminium-Zirkoniumhydroxochloridhydrate“ vorgeschriebene „Nicht auf gereizter oder verletzter Haut anwenden“ können Konsumierende warnen und deren Verhalten eventuell beeinflussen.

- Die Einführung von Höchstgehalten oder Einsatzbeschränkungen von Aluminium in Antitranspirantien wäre eine konsumierendenfreundliche Unterstützung, um die möglichen gesundheitlichen Risiken zu reduzieren.
- Datenlücken vor allem in Bezug auf die dermale Resorption und Metabolisierung von Aluminium sollten durch hohe Evidenz geschlossen werden.

Durch die genannten und vermeidbaren Einträge sind für die meisten Konsumierenden wahrscheinlich keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen durch Aluminium in Antitranspirantien zu erwarten (Bundesinstitut Für Risikobewertung, 2019a).

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Ort, Datum

Name (Unterschrift)

## Literaturverzeichnis

- Amelingmeier, E. (2004). *Konkretionen*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-11-01767>
- Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. (2018). *LGL Jahresbericht 2017*. [https://www.lgl.bayern.de/publikationen/doc/lgl\\_jahresbericht\\_2017.pdf](https://www.lgl.bayern.de/publikationen/doc/lgl_jahresbericht_2017.pdf)
- Berger, M., Krug, H. F. & Behler, A. (2012). *Aerosole*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-01-00934>
- Blank, I. H. & Dahwes, R. K. (1960). Antibacterial activity of weak solutions of aluminum salts. *Archives of dermatology*, *81*, 565–569. <https://doi.org/10.1001/archderm.1960.03730040069013>
- Bretagne, A., Cotot, F., Arnaud-Roux, M., Sztucki, M., Cabane, B. & Galey, J.-B. (2017). The mechanism of eccrine sweat pore plugging by aluminium salts using microfluidics combined with small angle x-ray scattering. *Soft matter*, *13*(20), 3812–3821. <https://doi.org/10.1039/c6sm02510b>
- Bundesinstitut Für Risikobewertung. (22. Juli 2007). *Keine Alzheimer-Gefahr durch Aluminium aus Bedarfsgegenständen*. Aktualisierte gesundheitliche Bewertung ((Keine Angabe) Nr. 033/2007). [https://www.bfr.bund.de/cm/343/keine\\_alzheimer\\_gefahr\\_durch\\_aluminium\\_aus\\_bedarfsgegenstaenden.pdf](https://www.bfr.bund.de/cm/343/keine_alzheimer_gefahr_durch_aluminium_aus_bedarfsgegenstaenden.pdf)
- Bundesinstitut Für Risikobewertung. (02/2014). *Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei*. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/aluminiumhaltige-antitranspirantien-tragen-zur-aufnahme-von-aluminium-bei.pdf>

- Bundesinstitut Für Risikobewertung. (2019a). *Reduzierung der Aluminiumaufnahme kann mögliche Gesundheitsrisiken minimieren: Stellungnahme Nr. 045/2019 des BfR vom 18. November 2019.* <https://www.bfr.bund.de/cm/343/reduzierung-der-aluminiumaufnahme-kann-moegliche-gesundheitsrisiken-mindern.pdf>
- Bundesinstitut Für Risikobewertung. (2019b). *Wieviel Aluminium geht durch die Haut? BfR prüft neues Gutachten.*
- Burkhart, C. G. & Burkhart, C. N. (2008). Can cryosurgery in dermatology be augmented or assisted by pretreatment of skin? *International journal of dermatology*, 47(10), 1082–1083. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03600.x>
- Chadwick, D. J. & Whelan, J. (Hg.). (1992). *A Wiley-Interscience publication: Bd. 169. Aluminium in chemistry biology and medicine: Aluminium in biological systems.* Wiley.
- Collado, M. & Serrano, M. (2010). Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nature reviews. Cancer*, 10(1), 51–57. <https://doi.org/10.1038/nrc2772>
- CosIng. <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing>
- Darbre, P. D. (2009). Underarm antiperspirants/deodorants and breast cancer. *Breast cancer research : BCR*, 11 Suppl 3, 5. <https://doi.org/10.1186/bcr2424>
- Darbre, P. D. (2005). Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *Journal of inorganic biochemistry*, 99(9), 1912–1919. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2005.06.001>
- Debnath, J. & Brugge, J. S. (2005). Modelling glandular epithelial cancers in three-dimensional cultures. *Nature reviews. Cancer*, 5(9), 675–688. <https://doi.org/10.1038/nrc1695>
- EFSA (2008). Safety of aluminium from dietary intake: Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials. *EFSA Journal*, 6(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.754>
- Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. (2009). *Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel.* Europäische Union. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:de:PDF>
- Exley, C., Charles, L. M., Barr, L., Martin, C., Polwart, A. & Darbre, P. D. (2007). Aluminium in human breast tissue. *Journal of inorganic biochemistry*, 101(9), 1344–1346. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.06.005>
- Fakri, S., Al-Azzawi, A. & Al-Tawil, N. (2006). Antiperspirant use as a risk factor for breast cancer in Iraq. *Eastern Mediterranean health journal*, 12(3-4), 478–482.
- Fernandez, S. V. & Russo, J. (2010). Estrogen and xenoestrogens in breast cancer. *Toxicologic pathology*, 38(1), 110–122. <https://doi.org/10.1177/0192623309354108>

- Flarend, R., Bin, T., Elmore, D. & Hem, S. L. (2001). A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 39(2), 163–168. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(00\)00118-6](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00118-6)
- Freedman, V. (1974). Cellular tumorigenicity in nude mice: Correlation with cell growth in semi-solid medium. *Cell*, 3(4), 355–359. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(74\)90050-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(74)90050-6)
- Göen, T., Schaller, K.-H. & Drexler, H. (2012). External quality assessment of human biomonitoring in the range of environmental exposure levels. *International journal of hygiene and environmental health*, 215(2), 229–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.08.012>
- Golub, M. S. & Germann, S. L. (2001). Long-term consequences of developmental exposure to aluminum in a suboptimal diet for growth and behavior of Swiss Webster mice. *Neurotoxicology and Teratology*, 23(4), 365–372. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(01\)00144-1](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(01)00144-1)
- Herzog, K. & Hofstädter, D. *Aluminium in Lebensmitteln und anderen verbrauchernahen Produkten*. [https://www.ages.at/download/0/0/f36527a3b4b7b3060950f1f0378cd14410daa93a/fileadmin/AGES2015/Wissen-Aktuell/Themenberichte/Aluminium\\_Wissen\\_aktuell.pdf](https://www.ages.at/download/0/0/f36527a3b4b7b3060950f1f0378cd14410daa93a/fileadmin/AGES2015/Wissen-Aktuell/Themenberichte/Aluminium_Wissen_aktuell.pdf)
- Hille-Rehfeld, A. (2018). *Endoplasmatisches Retikulum*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-05-01061>
- Inan-Eroglu, E. & Ayaz, A. (2018). Is aluminum exposure a risk factor for neurological disorders? *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 23, 51. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_921\\_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_921_17)
- Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V. (6. Juli 2020). *Gruppenmerkblätter für kosmetische Mittel: (Gesamtausgabe)*. <http://gmb.ikw.org/index.php?action=getPDF&id=1>
- Kammer, C. & Wenglorz, H.-W. (2009). *Aluminium-Taschenbuch 1: Grundlagen und Werkstoffe* (16. Aufl.). Aluminium-Verlag.
- Klotz, K., Weistenhöfer, W., Neff, F., Hartwig, A., van Thriel, C. & Drexler, H. (2017). The health effects of aluminum exposure. *Deutsches Ärzteblatt international*, 114(39), 653–659. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0653>
- Kolter, T. (2016). *Bcl-2-Proteine*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-02-04427>
- Lenhart, C. M., Wiemken, A., Hanlon, A., Perkett, M. & Patterson, F. (2017). Perceived neighborhood safety related to physical activity but not recreational screen-based sedentary behavior in adolescents. *BMC public health*, 17(1), 722. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4756-z>
- Letzel, M., Drexler, H., Goen, T. & Hiller, J. (2020). Impact of daily antiperspirant use on the systemic aluminum exposure: An Experimental Intervention Study. *Skin pharmacology and physiology*, 33(1), 1–8. <https://doi.org/10.1159/000502239>

- Linhart, C., Talasz, H., Morandi, E. M., Exley, C., Lindner, H. H., Taucher, S., Egle, D., Hubalek, M., Concin, N. & Ulmer, H. (2017). Use of underarm cosmetic products in relation to risk of breast cancer: A case-control study. *EBioMedicine*, 21, 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.06.005>
- Linn, J., Wiesmann, M. & Brückmann, H. (2011). *Atlas Klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. <http://gbv.ebilib.com/patron/FullRecord.aspx?p=884747>  
<https://doi.org/10.1007/978-3-540-89569-5>
- Lukiw, W. J., Kruck, T. P. A., Percy, M. E., Pogue, A. I., Alexandrov, P. N., Walsh, W. J., Sharfman, N. M., Jaber, V. R., Zhao, Y., Li, W., Bergeron, C., Culicchia, F., Fang, Z. & McLachlan, D. R. C. (2019). Aluminum in neurological disease: a 36 year multicenter study. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*, 8(6). <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000457>
- Mandriota, S. J., Tenan, M., Ferrari, P. & Sappino, A.-P. (2016). Aluminium chloride promotes tumorigenesis and metastasis in normal murine mammary gland epithelial cells. *International journal of cancer*, 139(12), 2781–2790. <https://doi.org/10.1002/ijc.30393>
- Marquardt, H., Schäfer, S. G. & Barth, H. (Hg.). (2019). *Toxikologie* (4. Auflage). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Martinez, C. S., Vera, G., Ocio, J. A. U., Peçanha, F. M., Vassallo, D. V., Miguel, M. & Wiggers, G. A. (2018). Aluminum exposure for 60 days at an equivalent human dietary level promotes peripheral dysfunction in rats. *Journal of inorganic biochemistry*, 181, 169–176.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.08.011>
- Martini, M.-C. (2020). Déodorants et antitranspirants [Deodorants and antiperspirants]. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 147(5), 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2020.01.003>
- McGrath, K. G. (2003). An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 12(6), 479–485.  
<https://doi.org/10.1097/00008469-200312000-00006>
- Mirick, D. K., Davis, S. & Thomas, D. B. (2002). Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(20), 1578–1580.  
<https://doi.org/10.1093/jnci/94.20.1578>
- Namer, M., Luporsi, E., Gligorov, J., Lokiec, F. & Spielmann, M. (2008). L'utilisation de déodorants/antitranspirants ne constitue pas un risque de cancer du sein [The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer]. *Bulletin du cancer*, 95(9), 871–880.  
<https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0679>
- Neon Magazin in Statista. (2008). *An welchen Körperteilen rasieren Sie sich?* <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/2370/umfrage/rasur-an-koerperteilen-nach-geschlecht/>

- Oneda, S., Takasaki, T., Kuriwaki, K., Ohi, Y., Umekita, Y., Hatanaka, S., Fujiyoshi, T., Yoshida, A. & Yoshida, H. (1994). Chronic toxicity and tumorigenicity study of aluminum potassium sulfate in B6C3F1 mice. *In vivo (Athens, Greece)*, 8(3), 271–278.
- Pardeike, J. & Müller, R. H. (2009). *Moderne Pharmazeutische Technologie: Lehrbuch für Studierende & Nachschlagewerk für Apotheker in Offizin und Forschung*. Freie Universität Berlin. <http://pharmazie-lehrbuch.de/home.htm>
- Pi, X., Jin, L., Li, Z., Liu, J., Zhang, Y., Wang, L. & Ren, A. (2019). Association between concentrations of barium and aluminum in placental tissues and risk for orofacial clefts. *The Science of the total environment*, 652, 406–412. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.10.262>
- Pineau, A., Guillard, O., Favreau, F., Marty, M.-H., Gaudin, A., Vincent, C. M., Marraud, A., Faucconneau, B. & Marty, J.-P. (2012). In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz<sup>TM</sup> diffusion cell. *Journal of inorganic biochemistry*, 110, 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.02.013>
- Poirier, J., Semple, H., Davies, J., Lapointe, R., Dziwenka, M., Hiltz, M. & Mujibi, D. (2011). Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. *Neuroscience*, 193, 338–362. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.008>
- Ressing, M., Blettner, M. & Klug, S. J. (2009). Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*, 106(27), 456–463. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0456>
- Romaniuk, A., Lyndin, M., Sikora, V., Lyndina, Y., Romaniuk, S. & Sikora, K. (2017). Heavy metals effect on breast cancer progression. *Journal of occupational medicine and toxicology (London, England)*, 12, 32. <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0178-1>
- RÖMPP-Redaktion. (2002a). *Haut*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-08-00559>
- RÖMPP-Redaktion. (2002b). *Kontakthemmung*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-11-01810>
- RÖMPP-Redaktion. (2002c). *Neurofilamente* (F. Böckler, B. Dill, U. Dingerdissen, G. Eisenbrand, F. Faupel, B. Fugmann, T. Gamse, R. Matissek, G. Pohnert & G. Sprenger, Hg.). Thieme Gruppe.
- Sappino, A.-P., Buser, R., Lesne, L., Gimelli, S., Béna, F., Belin, D. & Mandriota, S. J. (2012). Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells. *Journal of applied toxicology : JAT*, 32(3), 233–243. <https://doi.org/10.1002/jat.1793>
- Saretzki, G. & Zglinicki, T. von (1999). Replikative Seneszenz als Alternsmodell: Die Rolle von oxidativem Stress und Telomerenverkürzung--eine Übersicht [Replicative senescence as a model of aging: the role of oxidative stress and telomere shortening--an overview]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 32(2), 69–75. <https://doi.org/10.1007/s003910050086>
- Scientific Committee on Consumer Safety. (2020). *opinion on the safety of aluminium in cosmetic products: Submission II*. [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/scheer\\_en](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/scheer_en)

- Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. (2017). *Final opinion on tolerable intake of aluminium with regards to adapting the migration limits for aluminium in toys*. Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific\\_committees/scheer/docs/scheer\\_o\\_009.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_009.pdf)
- Strong, M. J., Garruto, R. M., Joshi, J. G., Mundy, W. R. & Shafer, T. J. (1996). Can the mechanisms of aluminum neurotoxicity be integrated into a unified scheme? *Journal of toxicology and environmental health*, 48(6), 599–613. <https://doi.org/10.1080/009841096161096>
- Virkutyte, J., Al-Abed, S. R. & Dionysiou, D. D. (2012). Depletion of the protective aluminum hydroxide coating in TiO<sub>2</sub>-based sunscreens by swimming pool water ingredients. *Chemical Engineering Journal*, 191, 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.02.074>
- Wagner, R. (2004). *Apoptose*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-01-03015>
- Wesener, J. K. (2004). *Atomabsorptionsspektrometrie*. <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-01-03635>
- Willhite, C. C., Karyakina, N. A., Yokel, R. A., Yenugadhati, N., Wisniewski, T. M., Arnold, I. M. F., Momoli, F. & Krewski, D. (2014). Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Critical reviews in toxicology*, 44 Suppl 4, 1–80. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.934439>
- World Health Organization. (2012). *Safety evaluation of certain food additives and contaminants: Seventy-fourth meeting of the Joint Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization Expert Committee on Food Additives*. WHO Food Additives Series. <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=975391>
- Yokel, R. A. (2002). Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. *Environmental health perspectives*, 110 Suppl 5, 699–704. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s5699>
- Yokel, R. A., Wilson, M., Harris, W. R. & Halestrap, A. P. (2002). Aluminum citrate uptake by immortalized brain endothelial cells: implications for its blood–brain barrier transport. *Brain Research*, 930(1-2), 101–110. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02234-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02234-5)
- Zint, K. (2005). *Ätiologie* (F. Böckler, B. Dill, U. Dingerdissen, G. Eisenbrand, F. Faupel, B. Fugmann, T. Gamse, R. Matissek, G. Pohnert & G. Sprenger, Hg.). Thieme Gruppe.