

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und Institut für Pharmazeutische Technologie² der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Titan-Blutspiegel vor und nach Belastungsversuchen mit Titandioxid

J. BÖCKMANN², H. LAHL¹, TH. ECKERT (†)² und B. UNTERHALT¹

Im Blut von männlichen 24–66 Jahre alten Probanden wird ein Normalwert von 11,2 µg Ti/l (SD 4,1) gefunden. Belastungsversuche mit Titandioxid in Gelatine-Kapseln und als lose Pulverware in Anatas-Qualität lassen erkennen, dass Titan aus dem Gastro-Intestinaltrakt resorbiert werden kann. Ein Vergleich zwischen Pigmenten mit den Korngrößen 0,16 µm und 0,38 µm ergibt, dass dasjenige mit dem größeren Durchmesser sowie das Pulver mit seiner Neigung zur Agglomeration schlechter persorbieren. Die Blutspiegel/Zeit-Abhängigkeiten zeigen den für Persorptionskurven typischen Verlauf und sind starken individuellen Schwankungen unterworfen. Nach Verdopplung der applizierten Dosis lässt sich nur eine tendenzielle Erhöhung der Blutspiegel beobachten. Als Analysenmethode wird die ICP-AES verwendet. Eine Mineralisierung der organischen Matrix ist erforderlich.

Blood levels of titanium before and after oral administration of titanium dioxide

The normal titanium levels in the blood of males between 24 and 66 years of age were found to be 11.2 µg/l (rsd 4.1). After oral administration of titanium dioxide containing capsules or as powder (anatas) it could be observed that the material can be absorbed from the gastro-intestinal tract. If two titanium dioxide qualities, having different mean particle sizes (0.16 µm and 0.38 µm), are administered orally, the latter shows less absorption, most likely due to agglomeration phenomena. The blood concentration/time correlation shows the type of curves which are characteristic for a persorption mechanism of absorption and reveal a high individual fluctuation. An increase of the administered dose by twice the amount shows only a tendentious response in the corresponding blood levels. The method of analysis was ICP-AES. A pretreatment of the samples in order to eliminate the organic matrix is necessary.

1. Einleitung

Titandioxid ist als Kontaminationsquelle für den Menschen bisher nur bezüglich seiner inhalativen Belastung untersucht worden [1–4]. Titandioxidpigmente stehen in dem Ruf, praktisch nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert zu werden [5–7]. Einige Autoren bestätigen diese Annahme [8, 9], andere schließen eine gastrointestinale Resorption von Titandioxid-Partikeln nicht aus [10, 11]. In einer Untersuchung der EU zur biologischen Aktivität von Titandioxid wird von Valentine [12] auf das Fehlen genauerer Daten für Titan und dessen Verbindungen hingewiesen. Auch von den Autoren einer Studie zur möglichen Carcinogenität von Titandioxid, die vom National Cancer Institute an Ratten und Mäusen durchgeführt wurde, sind keine Titananalysen im Gewebe und Blut durchgeführt worden [13]. Ergebnisse zur gastro-intestinalen Absorption von Titandioxidpigmenten im Menschen liegen ebenfalls nicht vor.

Da im Bereich der Pharmazie große Mengen an Titandioxid eingesetzt werden, sind Daten zu seinem Verbleib im Organismus wünschenswert. Tabletten enthalten z.B. zwischen 0,01 und 1,0, Dragees bis zu 1,5 und Gelatinekapseln bis zu 2,0 Gew.% TiO₂. Die unterschiedlichen Titandioxide werden meistens in einer Korngröße zwischen 0,1 und 0,5 µm Durchmesser eingesetzt, da sie so die besten pigmentoptischen Eigenschaften besitzen. Eine Persorption von anderen Partikeln dieser Größenordnung und darüber hinaus bis 120 µm Durchmesser durch die Darmwand ist beschrieben [14–19]. Für Titandioxid (Rutil) wurde bei weiblichen Ratten gefunden, dass 500 nm Partikel über den Magen-Darm-Trakt in systemische Organe gelangen [20]. Auf Grund der physikalischen und chemischen Eigenschaften des Titandioxids und des Befundes von Jani et al. [20] ist daher die Aufnahme als ganzes Partikel auch beim Menschen zu diskutieren.

Die Analytik mittels sequentieller induktiv gekoppelter Hochfrequenzplasma-Emissions-Spektrometrie zur Bestimmung von Titan aus Vollblut wird entwickelt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Klärung der Frage, welche Titan-Blutnormalwerte im menschlichen Körper anzutreffen sind und in wie weit Titandioxid bei oraler Applikation aus dem Gastro-Intestinal-Trakt resorbiert wird.

2. Untersuchungen und Ergebnisse

Bei 6 männlichen Probanden im Alter von 24 bis 66 Jahren, die frei von Titan-Belastungen sind, wird eine Blutnormalgehalts-Bestimmung durchgeführt sowie untersucht, in wie weit der Bluttitan gehalt zeitlichen Schwankungen unterliegt. Von zwei Probanden werden die Bluttitanhalte in einem Zeitraum von 10 Monaten zwei bzw. dreimal bestimmt. Die Analysenergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die Werte eines einzelnen Probanden liegen, auch über einen relativ großen Zeitraum, gegenüber denen verschie-

Tabelle 1: Titan-Blutnormalwerte von 6 männlichen Probanden, bei 2 Probanden innerhalb von 10 Monaten wiederholt gemessen.

Proband	Alter	Ti (µg/l)				Mean	Std. dev.
RR	24	5,9					
BS	28	14,6	12,4	16,7	—	14,6	3,04
HB	30	7,4					
HPK	31	18,1					
OK	45	8,9					
SS	66	12,2	10,9	11,8	13,8	12,2	1,45
Mean		11,2					
Std. dev.		4,09					

Alter in Jahren, Wiederholung mit Mehrfachmessung

Tabelle 2: Bluttitangehalte von fünf Probanden nach Applikation von 22,9 mg und 45,8 mg TiO₂ in Form von Gelatinekapsel-Wandmaterial mit einem Gehalt von 2% TiO₂

Nach Applikation von	22,9 mg TiO ₂					45,8 mg TiO ₂	
	Proband, Alter	HB, 30	HPK, 31	OK, 45	SS, 66	BS, 28	SS, 66
Entnahmzeit							
0 min	7,4	18,1	8,9	10,8	12,4	13,8	16,8
+15 min	27,1	12,8	9,0	27,6	15,5	12,5	20,3
+30 min	70,4	22,2	5,8	12,2	81,5	37,8	30,2
+ 1 h	17,6	27,9	16,4	14,4	16,6	14,7	31,9
+ 2 h	12,9	25,7	14,9	56,2	21,7	15,6	25,9
+ 4 h	45,0	22,1	16,7	20,9	4,2	8,8	32,1
+ 8 h	29,2	22,4	29,1	49,7	23,5	109,9	61,8
+12 h	9,9	41,5	42,3	45,1	37,4	21,5	35,1
+24 h	18,7	18,9	11,8	20,0	17,4	18,4	24,3

Angabe in µg/l, Alter in Jahren

dener Probanden wesentlich enger zusammen und sind im Untersuchungszeitraum sehr stabil.

Die Blutgehalte von fünf mit 22,9 bzw. 45,8 mg TiO₂ Capsugel-Kapseln belasteten Probanden sind in Tabelle 2 aufgeführt. Generell sind Blutspiegel an persorbierten Partikeln starken zeitlichen Schwankungen ausgesetzt [14]. Diese Beobachtung lässt sich auch für Titan machen. Es treten im allgemeinen bereits wenige Minuten nach der oralen Aufnahme dieser Partikel nennenswerte Mengen in der Blutbahn auf.

Bei allen Probanden wird nach Gabe der Gelatinekapseln mit 22,9 mg TiO₂ eine deutliche Steigerung der Bluttitan-gehalte beobachtet. Die Zeiten, zu denen Gehaltsspitzen auftreten, sind sehr individuell bestimmt. Das durch einen langsamem Anstieg gekennzeichnete Maximum wird als Hauptmaximum definiert, um eine Unterscheidung von den kurzfristig auftretenden Gehaltsspitzen zu Versuchsbeginn zu treffen. Die Hauptmaxima werden, auch bei doppelter Dosierung, recht einheitlich nach 8 bzw. 12 h erreicht, nur in einem Fall bereits nach 4 h. Die Raucher unter den Probanden zeigen keine Auffälligkeiten.

Der Vergleich der Blutnormalwerte mit den jeweiligen Maxima zeigt eine signifikante Erhöhung der Bluttitan-gehalte nach Applikation von Titandioxidpigmenten. Die einheitliche Struktur der Werte wird durch die Nähe von Mittelwert und Median, siehe Tabelle 3, belegt.

Tabelle 3: Mittelwerte und Median der Blutnormalwerte und Hauptmaxima des Probandenkollektivs nach Applikation von 22,9 mg TiO₂

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	n
Blutnormalwert	11,5	4,14	10,8	5
Hauptmaximum	43,2	4,52	42,3	5

Angabe in µg/l

Die Bluttitangehalte nach Dosissteigerung um den Faktor 2 auf 45,8 mg TiO₂ liegen gegenüber der Einfachdosis lediglich tendenziell höher (Tabelle 2). Das Hauptmaximum erscheint in beiden Fällen nach 8 h.

Die Wiederholungsmessung an einem belasteten Probanden ergibt eine reproduzierbare Persorptionsrate. Im Abstand von 2 Monaten werden 22,9 mg TiO₂ gegeben und Blindwerte sowie je ein Belastungswert nach 12 h gemessen. Die Blindwerte betragen 12,4 und 16,7 µg Ti/l. Nach 12 h weist der Proband einen Bluttitan-gehalt von 37,4 bzw. 37,0 µg Ti/l auf.

Als weiteres Titandioxidpigment wird eine TiO₂-Anatas-Qualität als Pulver eingesetzt. Es werden zwei Probanden

Tabelle 4: Titanblutgehalte zweier Probanden nach Applikation einer farblosen Gelatinekapsel, Gr. I, mit 22,9 mg TiO₂-Anatas Qualität in Pulverform

Entnahmzeit	RR	SS
0 min	5,9	11,8
+15 min	32,1	16,7
+30 min	46,9	17,6
+ 1 h	23,8	14,1
+ 2 h	16,9	14,8
+ 4 h	20,0	21,7
+ 8 h	9,4	5,1
+12 h	8,0	31,1
+24 h	11,1	13,2

Angabe in mg/l

belastet. Die Titanblutgehalte, gemessen über 24 h, sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Werte beider Probanden verhalten sich ähnlich, lediglich das Hauptmaximum ist von 4 h bei RR auf 12 h bei SS verschoben. Beim Probanden SS weisen sowohl die Gehaltsspitzen als auch die Hauptmaxima einen wesentlich moderateren Verlauf auf als nach Gabe von TiO₂ in Kapseln.

3. Diskussion

Die gefundenen Blutnormalwerte für Titan liegen mit 11,2 µg/l unter den Literaturangaben, die 20 bis 150 µg/l ausweisen [12, 21–23]. Die Entwicklung neuer Gerätegenerationen und die immer genauereren Kenntnisse über Kontaminationen der Proben führen nachweislich zu tieferen Normalwerten [24–28]. Darüber hinaus existieren keine neueren Untersuchungen über eine Titananalytik im biologischen Material mit einer entsprechenden Würdigung der analytischen Peripherie.

Titandioxid kann aus dem Gastro-Intestinaltrakt resorbiert werden. Belegt wird diese Aussage durch die signifikante Erhöhung der Bluttitan-gehalte nach Applikation von TiO₂-Pigmenten.

Tabelle 5: Analysenbedingungen zur ICP-AES Analyse von Ti in Vollblut

Wellenlänge Ti	334,94 nm
Spaltbreite/-höhe	0,02 nm/niedrig
Untergrundkompensation	Ti: +0,05 nm/–0,06 nm Sc: +0,05 nm/–0,05 nm
Plasmagas/-menge	Argon 4,8/15 l/min
Zerstäubergas/-menge/-druck	0,6 l/min/25 psi/17 mm

Die beobachtete Blutspiegel/Zeit-Abhängigkeit weicht aufgrund des partikulären Charakters des TiO_2 und der dadurch bedingten Persorptions- und Verteilungscharakteristik stark von den Blutspiegel/Zeit-Verhältnissen nach Applikation von löslichen Arzneistoffen ab. Die Struktur der Werte ähnelt sehr stark dem für Persorptionskurven typischen Verlauf. Es werden drei mehr oder weniger deutliche Maxima gefunden, deren zeitliches Auftreten starken Schwankungen unterworfen ist, nicht so beim Hauptmaximum, das einheitlich nach 8 bis 12 h erreicht wird.

Volkheimer [14] zeigt ebensolche Kurvenverläufe mit drei Maxima für Stärke und andere Substanzen auf. Für diese Kurvenverläufe macht er Umverteilungsprozesse zwischen verschiedenen Kompartimenten verantwortlich. Für TiO_2 sind Umverteilungsprozesse in das lymphatische System beschrieben [29]. Solche Prozesse sind sicherlich mitverantwortlich für die individuellen Schwankungen der gefundenen Bluttitanwerte. Die Persorptionsverläufe des TiO_2 weisen jedoch auch Unterschiede zu denen von Volkheimer auf. So konnte ein ausgeprägtes erstes Maximum nach wenigen Minuten nicht in einer entsprechenden Häufigkeit beobachtet werden. Dies mag auf den zeitlichen Abstand der Probennahme zurückzuführen sein, der mit Rücksicht auf die Probanden wegen des hohen Blutvolumenbedarfs für einen Messwert nicht enger gewählt werden konnte. Ein weiterer Unterschied besteht in den beobachteten Zeiten zum Erreichen der eigentlichen Maxima und der Ausgangswerte, die beim TiO_2 zu deutlich längeren Zeiten verschoben sind. Eine Erklärung ist nur bedingt möglich. Die von Volkheimer verwendeten Stärkekörper weisen im Mittel einen um den Faktor 50–1000 höheren Durchmesser auf als die im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten TiO_2 -Pigmente. Darüber hinaus sind Stärkekpartikel in Folge ihrer möglichen partiellen Quellung im Gegensatz zu TiO_2 -Pigmenten elastisch und unterliegen sicherlich körpereigenen Abbauprozessen, die für TiO_2 eher unwahrscheinlich sind. Es ist daher mit Unterschieden in Persorption und Verteilung im Organismus zu rechnen.

Das pulverförmig applizierte Titanpigment wird ebenfalls aus dem Gastro-Intestinaltrakt resorbiert. Bei einem Vergleich des Persorptionsverhaltens dieses Pigments mit dem in den Gelatinekapseln fällt die etwas schlechtere Persorption des losen Pigments auf. Dies lässt sich tendenziell mit den Werten des Probanden SS zeigen, der mit 22,9 mg TiO_2 in Form von Gelatine-Wandmaterial im ersten Versuch und mit dem pulverförmigen Pigment in einem weiteren Versuch belastet wurde. Die schlechtere Persorption ist möglicherweise auf die höhere Korngröße des Pigments zurückzuführen. Diese begründet bei gleicher applizierter Menge eine deutlich reduzierte Teilchenzahl. Die starke Neigung des Pigments, aufgrund der elektrochemisch sehr aktiven Oberfläche Agglomerate zu bilden, ist ebenfalls ein Faktor, der eine schlechtere Resorbierbarkeit erwarten lässt.

Die festgestellte Persorption des Titandioxids sollte Anlass sein abzuklären, ob dies tatsächlich für den Menschen so harmlos ist, wie bisher vielfach angenommen wird.

4. Experimenteller Teil

4.1. Geräte und Methoden

Die ICP-AES wird mit dem ICP-5500 durchgeführt. Die Datenverarbeitung erfolgt mit dem Data System 10 und dem PR-100 Printer. Diese Geräte sind kommerzielle Systeme der Firma Perkin Elmer. Der Probenaufschluss wird in 40 ml Quarzglas-Langhalsgefäß mit Hilfe des VAO-Nassverdunstungsautomaten der Firma Kürner Analysetechnik, Rosenheim, ausgeführt. Die Gefriertrocknung erfolgt in der Anlage Lyovac GT2 mit einer

Vakuumpumpe D4A der Firma Leybold-Heraeus.

Zur Parameteroptimierung und Kalibrierung des Spektrometers wird ein wässriger Ti-Standard von 0,10 mg/l in 5% HNO_3 verwendet. Er enthält als internen Standard Sc in einer Konzentration von 1 mg Sc/l. Als Blindwert fungiert bidest. H_2O mit 5% HNO_3 . Die Auswertung erfolgt mit der Standard-Additionsmethode. Die Proben werden mit 10, 20 und 30 $\mu g/l$ einer $TiCl_4$ -Lösung in 6% HCl aufaddiert und auf eine gleiche Endkonzentration an HCl gebracht. Zum Ausschluss von möglichen Transportinterferenzen wird allen Ansätzen Sc als interner Standard zugegeben. Soweit möglich werden alle Arbeiten zur Probenvorbereitung und die Messung in Reinräumen ausgeführt.

4.2. Chemikalien und Standards

Alle verwendeten Chemikalien haben, soweit nicht anders angegeben, den Reinheitsgrad p.a.. Das TiO_2 , Kronos-A FDA, wurde dankenswerterweise von der Firma Kronos Titan GmbH zur Verfügung gestellt; eingesetzt wird es in der Qualität Anatas als lose Pulverware in transparenten Hartgelatinekapseln mit einem mittleren Korndurchmesser von 0,38 μm . Bei den Gelatinekapseln handelt es sich um Capsugel-Kapseln der Größe I mit 2% TiO_2 und einem mittleren Korndurchmesser von 0,16 μm .

Als Standards werden eine 1 g/l Ti-Standardlösung der Firma Merck, Darmstadt, und eine 1 g/l Sc-Standardlösung der Firma Aldrich verdünnt und so gemischt, dass der gebrauchsfertige Standard 0,1 mg/l Ti und 1,0 mg/l Sc enthält.

4.3. Analysenbedingungen

Die Analysenbedingungen sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

4.4. Probenvorbereitung

4.4.1. Nassaufschluss

Das Pipettierschema ist in Tabelle 6 zusammengefasst. Die dotierten Proben werden geschüttelt, wobei die Viskosität auf Grund des Säurezusatzes stark ansteigt und Dunkelfärbung auftritt. Die Gefäße werden mit Parafilm® verschlossen, über Nacht eingefroren und anschließend einer Gefriertrocknung unterzogen. Man trocknet die Proben 24 h lang, während der letzten 4 h erwärmt man die Einlegeböden der Anlage auf 40 °C. Die Proben werden abermals auf –18 °C abgekühlt und mit der ebenfalls auf –18 °C gekühlten 100% HNO_3 versetzt. Um die erste heftige Reaktion abklingen zu lassen, bewahrt man 1 h bei Raumtemperatur auf und unterzieht dann dem offenen Nassaufschluss. Bei einer Heizblocktemperatur von 150 °C und einem Vorschub von 1 h durchlaufen die Proben in einem ersten Schritt das Gradientenprogramm 6/2/0/0/0. Während des Aufschlusses wird jede Probe auf ca. die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft. In einem sich anschließenden zweiten Schritt wird bei einer Blocktemperatur von 250 °C und einer Aufschlusszeit von 1 h auf ca. 2 ml eingeengt. Die Lösungen sind nach der Gesamtaufschlussdauer von 6 h hellgelb bis schwach rötlich. Sie werden quantitativ in 5 ml Messkolben übergeführt, bis zur Eichmarke aufgefüllt, zur Aufbewahrung in 20 ml Polyvials umgefüllt und bei 4 °C gelagert. Die so erhaltene Verdünnung von 1+1, bezogen auf das ursprünglich eingesetzte Blutvolumen, wird innerhalb eines Tages direkt gemessen. Für eine Probe werden 6 Aufschlüsse zu je 5 ml mit 3 Additionen durchgeführt und 2 Messwerte je Additionsplatz ermittelt.

Tabelle 6: Pipettierschema zur Vollblutanalytik mit Nassaufschluss

Blut, undotiert	Blut	5,0 ml
	Sc	10,00 mg/l
	HCl	6%
Blut, +10 μg Ti/l	Blut	5,0 ml
	Sc	10,00 mg/l
	Ti	0,10 mg/l
	HCL	6%
Blut, +20 μg Ti/l	Blut	5,0 ml
	Sc	10,00 mg/l
	Ti	0,10 mg/l
	HCL	6%
Blut, +30 μg Ti/l	Blut	5,0 ml
	Sc	10,00 mg/l
	Ti	0,10 mg/l

Da Ti ubiquitär vorkommt, wird eine Überprüfung der Kontamination mit Ti bzw. des Verlustes an Ti durch Wandabsorption an Gefäßen etc. durchgeführt. Eine Standardlösung von 20 μg Ti/l wird in Probengefäße der Art, wie sie später verwendet werden, gefüllt und Ti bestimmt. Danach unterliegen die verwendeten Polyvials keinerlei Kontamination mit Ti. Kontaminationsquellen wie Reagenzien und Aufschlussgefäß werden durch eine

Blindanalyse, welche einer kompletten Probenvorbereitung unterzogen wurde, bestimmt. Es wird keine Belastung im Sinne einer Kontamination oder Desorption gefunden.

4.4.2. Belastungsprocedere und Blutprobennahme

Die Probanden im Alter von 24 bis 66 Jahren nehmen während der Untersuchung keine Medikamente ein und weisen auch keine andere Belastungsquelle an Titan auf. Die Probanden HB und HPK unterscheiden sich von den anderen dadurch, dass sie Raucher mit einem Zigarettenkonsum >20/d sind. Eine spezielle Ernährung wird nicht durchgeführt. Zur Bestimmung der Blutnormalgehalte werden jeweils morgens vor dem Frühstück je Proband 27 ml Blut entnommen. Die Probanden nehmen daraufhin das TiO₂-haltige Material, Kapseln oder Pigment, in nüchternem Zustand mit 200 ml lauwarmem Wasser ein. Die Entnahme erfolgt nach 0, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 8, 12 und 24 h.

Die Blutproben werden einer Armvene entnommen und im Verhältnis 9+1 mit der Natriumcitratlösung, Fresenius, versetzt. Sie werden in Serummonovetten, Sarstedt, die kein Trennmittel mehr enthalten, bei 4 °C aufbewahrt. Ein Vergleich der Messung mit und ohne Nullwert bei einer Blutkonserve ergibt im extrapolierten Gehalt keinen Unterschied. Daher kann, insbesondere um das zu entnehmende Blutvolumen nicht unnötig steigern zu müssen, auf die Bestimmung des Leerwerts verzichtet werden. Für die Methodenentwicklung wird eine Citratfrischblutkonserve des DRK verwendet.

Literatur

- 1 Zitting, A.; Skyttæ, E.: Int. Arch. Occup. Environ. Health **43**, 93 (1979)
- 2 Thiess, A. M.; Tress, E.: Vortrag bei der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin 17. – 19.05.1973
- 3 Jurai, F.: Amer. Ind. Hyg. Ass. **32/3**, 157 (1971)
- 4 Einbrodt, H. J.; Liffers', R.: Arch. Hyg. **152**, 2 (1968)
- 5 Fiedler, H. P.: Lexikon der Hilfsstoffe, 2. Auflage, Editio Cantor Aulendorf (1981)
- 6 Ühlein, E. (Hrsg.): Römpps Chemie Lexikon, 7. Auflage, Franckh'sche Verlagsbuchhandlung Stuttgart (1977)
- 7 Oettel, H.: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Auflage, Bd. 17, Urban & Schwarzenberg Verlag, München (1966)
- 8 Little, A. D.: National Technical Information Service 1 (1975)
- 9 Thomas, R. G.; Archuleta, R. F.: Toxicol. Lett. **6**, 115 (1980)
- 10 Niola, I.; Stefanelli, C.; Valletresco, M.; Amato, P.: Industrie alimentari **16/1**, 88 (1977)
- 11 Billes, R.P.; Oehme, F. W. (Hrsg.): Toxicity of Heavy metals in the Environment **2**, 561 (1979)
- 12 Valentin, H.; Schaller, K. H.: Human biological monitoring of industrial chemicals Comission of the European Communities, CD-NQ-79-004-EN-C/ISBN 92-825-1546-X, 1 (1980)
- 13 National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series **97**, 1 (1979)
- 14 Volkheimer, G.: Gastroenterologie und Stoffwechsel, Bd. 2, Persoprtion, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1972)
- 15 Volkheimer, G.: Adv. Pharmacol. Chemother. **14**, 163 (1977)
- 16 Volkheimer, G.: Die Stärke **20** (4), 117 (1968)
- 17 Volkheimer, G.; Schultz, F. H.; Hofmann, I.; Pierer, J.; Rack, O.; Reichelt, G.; Rothenbächer, W.; Schmelich, G.; Schurig, B.; Teicher, G.; Weiss, B.: Pharmacology **1**, 8 (1968)
- 18 Volkheimer, G.; Schultz, F. H.; Lehmann, H.; Aurich, I.; Huebner, R.; Huebner, M.; Hallmyer, A.; Muench, H.; Oppermann, H.; Strauch, S.: Medicina experimentalis **18**, 103 (1968)
- 19 Volkheimer, G.; Wendlandt, H.; Wagemann, W.; Reitzig, P.; Schneider, D.; Boehm, C.; Boehm, M.; Eras, B.; Groening, H.; Hauptmann, G.; Hiller, R.; Lorenz, H.; Mandelkow, A.; Strauch, S.: Path. Microbiol. **31**, 51 (1968)
- 20 Jani, P. U.; Mc Carthy, D. E.; Florence, A. T.: Int. J. Pharm. **105**, 157 (1994)
- 21 Mozhaitsseva, A. G.: Kardiologiya **10**, 147 (1970)
- 22 Russanov, R.; Balevska, P.: Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences **17**, 519 (1964)
- 23 Lifshits, V. M.: Vosprosy Meditsinskoi Khimii **9**, 610 (1963)
- 24 Clavel, J. P.; Jaudon, M. C.; Galli, A.: Anal. Biol. Clin. **40**, 51 (1982)
- 25 Clavel, J. P.; Jaudon, M. C.; Galli, A.: Ann. Bio. Chem. **36**, 33 (1978)
- 26 Cornelis, R.: IUPAC-International workshop on the role of biological monitoring in the prevention of aluminium toxicity in man 11 (1982)
- 27 Stoeppler, M.: IUPAC-International workshop on the role of biological monitoring in the prevention of aluminium toxicity in man 1 (1982)
- 28 Bertram, H. P.: Nieren- und Hochdruckkrankheiten, **10**(5), 188 (1981)
- 29 Huggins, C. B.; Froehlich, J. P.: J. Experimen. Med. **124**, 1089 (1966)

Eingegangen am 14. Juni 1999

Angenommen am 15. August 1999

Dr. Herbert Lahl

Institut für Pharmazeutische Chemie

Hittorfstr. 58–62

D-48149 Münster