

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Nickel

Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Die umweltmedizinische Bedeutung des Nickels beruht auf

- der sensibilisierenden Wirkung von Nickel und seinen Verbindungen
- der krebserzeugenden Wirkung von Nickel und seinen Verbindungen nach inhalativer Aufnahme
- dem ubiquitären Auftreten des Nickels in der Umwelt und der unvermeidlichen Exposition des Menschen gegenüber diesem Element.

Über die Verteilung des Nickels in der Umwelt sowie über die Toxikologie dieses Metalls geben eine Reihe von Monographien Auskunft, auf die im Folgenden Bezug genommen wird [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Aus dem Inhalt:

- Sensibilisierende Wirkungen
- Kanzerogene Wirkungen
- Nickelgehalte in Nahrungsmitteln, Trinkwasser und Luft
- Aufnahme von Nickel durch die Allgemeinbevölkerung
- Human-Biomonitoring beim Vorliegen einer Nickelbelastung
- Analytische Bestimmungen von Nickel im Harn
- Evaluierung eines Referenzwertes für Nickelkonzentration im Harn
- Zur Frage von HBM-Werten
- Zusammenfassung
- Literatur

Sensibilisierende Wirkungen

Nickelinduzierte allergische Erkrankungen der Haut wie die allergische Kontaktdermatitis entstehen nach vorausgegangener Sensibilisierung. Die Dermatitis ekzematosa ist in der Allgemeinbevölkerung relativ häufig. Man schätzt, dass in der Allgemeinbevölkerung zwischen 10 und 15 % der Frauen und ca. 2 % der Männer durch Nickel sensibilisiert sind [7]. Eine große klinische Studie mit insgesamt 2176 Patienten in neun europäischen Ländern gelangt zu dem Ergebnis, dass das Stechen von Ohrlöchern die Empfindlichkeit gegenüber Nickel steigert [8]. Dies würde auch erklären, dass die Häufigkeit der nickelinduzierten Kontaktdermatitis bei Frauen höher ist als bei Männern.

Initial tritt das nickelinduzierte allergische Kontaktekzem im Bereich der Exposition auf. So ergeben sich aus der Lokalisation der Nickeldermatitis Hinweise auf deren Ursache. Das allergische Kontaktekzem kann sowohl akut als auch chronisch auftreten. Bei der akuten Form stehen exsudativ-entzündliche Hautveränderungen im Vordergrund. Auf entzündlich gerötetem oder ödematös geschwellenem Grund bilden sich kleine Papeln (Stadium papulosum), Bläschen (Stadium vesiculosum) oder Blasen (Stadium bullosum). Es werden auch Pustelbildungen (Stadium pustulosum) beobachtet. Durch das Platzen der Bläschen entstehen nässende Erosionen. Mit der Schuppenbildung setzen schließlich regenerative Vorgänge ein.

Das chronische allergische Kontaktekzem zeichnet sich durch eine große morphologische Vielfalt aus. Es kommt auch zu Streureaktionen, d. h. zu Hautläsionen in

Körperbereichen, die keiner unmittelbaren Antigenwirkung ausgesetzt sind. Mehrere Autoren haben die diesbezüglichen Beobachtungen zusammenfassend beschrieben [9, 10]. Danach kann es u. a. an den Augenlidern, den Fußsohlen, dem Nacken und an Ellenbogen zu solchen Sekundärreaktionen kommen.

Diese Beobachtungen gaben Anlass zu der Vermutung, dass die orale Aufnahme löslicher Nickelverbindungen Kontaktdermatitiden nickelsensibilisierter Personen aggraviert bzw. wiederauftreten lässt.

Christensen und Möller verabreichten zusammen mit der Nahrung 5,6 mg Nickelsulfat an nickelsensibilisierte Personen, die ein Hautekzem aufwiesen. Aufgrund ihrer Ergebnisse schlossen die Autoren, dass es unter diesen Bedingungen zu einer Verschlechterung der Dermatitis kommt [11].

Kaaber und Mitarbeiter halbierten die von Christensen eingesetzte Nickeldosis, die sie an 28 Patienten mit chronischer Nickeldermatitis verabreichten. Bei 17 Patienten stellte sich eine Verschlechterung des Leidens ein. Bei 9 dieser 17 Probanden verbesserte sich der Zustand durch die Gabe einer nickelarmen Diät. Nach dem Absetzen dieser speziellen Diät und unter normalen Ernährungsbedingungen kam es bei 7 Patienten zu einem Wiederauftreten der Dermatitis. Nach der Gabe von Placebo wurden keine Veränderungen bestehender Ekzeme beobachtet. Die innere Nickelbelastung unter unterschiedlichen Ernährungsbedingungen spiegelte sich in der im Harn bestimmten Nickelkonzentration wider [12].

In einigen weiteren Studien wurde ebenfalls die erstmals von Kaaber eingesetzte Dosis von 2,5 mg Nickel mit der Nahrung verabreicht [13, 14, 15, 16, 17]. Im wesentlichen wurden die gleichen Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Ekzempatienten zeigte unter oraler Nickelgabe ein Wiederaufleben bzw. eine Verschlimmerung des Leidens.

Bei den meisten dieser Studien wurden auch Personen untersucht, denen statt Nickel ein Placebo verabreicht wurde. In einer weiteren Studie verzichtete man darauf, der Nahrung Nickel zuzusetzen. Man wählte Nahrungsmittel aus, die einen außergewöhnlich hohen Nickelgehalt aufwiesen, wie beispielsweise Sojabohnen, Haferflocken etc. 12 nickelsensibilisierte Frauen mit vesikulären Hautekzemen nahmen eine Diät zu sich, die ca. 500 µg Nickel pro Tag enthielt. In einem Beobachtungszeitraum von 11 Tagen verschlechterte sich der Zustand der Hautekzeme bei 10 von 12 Patientinnen. Alle Patientinnen waren im Patchtest auf Nickel positiv [18].

Auch Andreassi und Mitarbeiter beobachteten bei 7 von 15 nickelsensibilisierten Patienten ein Aufblühen der Ekzeme, wenn diese häufig Haferbrei aßen. Auch wurden erhöhte Nickelgehalte im Harn festgestellt [19].

Im Gegensatz dazu konnten Jordan und Mitarbeiter [20] nur bei einer von 10 Frauen ein Wiederauftreten der vesikulären Dermatitis beobachten, als diese eine nickelreiche Diät zu sich nahmen. Die Tagesdosis an Nickel lag dabei mit 0,5 mg in gleicher Höhe wie bei den Untersuchungen von Christensen und Mitarbeitern. Auch in diesem Falle handelte es sich um Patientinnen, die ausweislich des Patchtestes nickelsensibilisiert waren. Die Autoren dieser Studie halten es deshalb für möglich, dass Handekzeme bzw. deren Wiederauftreten auch durch andere Einflüsse getriggert werden könnten.

In einer erst kürzlich erschienenen Studie wurden 20 nickelsensibilisierten Personen (positiver Patchtest) mit vesikulären Handekzemen 20 Kontrollen gegenübergestellt, die ebenfalls Handekzeme aufwiesen, die aber im Patchtest auf Nickel negativ reagierten. Diese 40 Probanden nahmen nickelhaltiges Trinkwasser zu sich, so dass sich eine Nickel-Dosis von 12 µg pro Kilogramm Körpergewicht ergab. Dies entspricht bei einem 70 kg schweren Patienten einer Tagesdosis von 840 µg Nickel. Während unter der Nickelgabe der Hautzustand der Kontrollen unverändert blieb, wurde bei den nickelsensibilisierten Patienten in 11 Fällen ein Wiederauftreten der Symptome festgestellt [21].

Veien und Mitarbeiter [22] legten Ergebnisse vor, die sie zu dem Schluss führten, dass bei nickelsensibilisierten Personen mit Hautekzemen eine Verbesserung des Leidens durch die Verabreichung nickelarmer Diät herbeigeführt werden kann. 204 Patienten mit Hautekzemen wurden in einer dänischen Klinik auf nickelarme Diät gesetzt. 121 dieser Probanden wiesen danach in einem Zeitraum von 1 – 2 Monaten eine Besserung ihres Leidens auf und zwar unabhängig davon, ob der bei ihnen durchgeführte Patchtest positiv oder negativ ausgefallen war. Damit fanden die bereits beschriebenen Ergebnisse von Kaaber und Mitarbeitern ihre Bestätigung [12].

Unter nickelarmer Diät beobachteten auch Gawkrödger et al. eine Verbesserung der Dermatitis einer Patientin. Die Nickelausscheidung im Harn ging gleichzeitig auf die Hälfte des Ausgangswertes zurück [16]. Derselbe Autor berichtet in einer weiteren Studie, dass bei 58 von 90 Patienten mit einer Nickeldermatitis eine Verbesserung des Leidens eintrat, nachdem diese nur Nahrungsmittel zu sich genommen hatten, die geringe Nickelkonzentrationen aufwiesen [23].

Beachtung verdient in diesem Zusammenhang die bereits erwähnte europäische Multicenterstudie von Hoogstraten und Mitarbeitern [8]. Aus den Ergebnissen folgern die Autoren, dass Personen, die in frühen Lebensjahren vermehrt Nickel aufnahmen (z. B. durch Zahnsplangen), eine geringere Häufigkeit an Nickelüberempfindlichkeiten aufweisen. Die Autoren folgern daraus, dass eine frühzeitige orale Antigenaufnahme zu einer systemischen Immuntoleranz führt. Man stützt sich dabei auf Tierversuche, bei denen die orale Gabe von T-zellabhängigen Antigenen zu einer Unterdrückung der Immunantwort führten.

Zusammenfassend besteht wohl Grund zu der Annahme, dass oral aufgenommenes Nickel zum Wiederauftreten bzw. zur Verschlimmerung von nickelinduzierten Kontaktdermatitiden führt. Dabei handelt es sich offenbar um einen Effekt, der von der zugeführten Nickeldosis abhängt. Er tritt erst bei einer Aufnahme von Nickelmen gen auf, die die üblicherweise mit der Nahrung zugeführten (300 bis 500 µg pro Tag) bei weitem überschreiten. Die Beobachtung, dass nickelarme Diäten eine Besserung bestehender chronischer Kontaktekzeme zu bewirken scheinen, bestätigt diese Annahmen. So geht auch die Weltgesundheitsorganisation [24] bei der Festlegung des "guideline value" für die Nickelkonzentration im Trinkwasser davon aus, dass nickelsensibilisierten Personen in diesem Zusammenhang besonderer Schutz zukommen muss. Der guideline value von 0,02 mg Nickel pro Liter Trinkwasser soll gewährleisten, dass nur 10 % der täglich mit der Nahrung zugeführten Nickelmenge über Trinkwasser aufgenommen wird.

Kanzerogene Wirkungen

Nickel in Form atembare r Stäube/Aerosole wurde als humankanzerogen eingestuft. Für die kanzerogene Wirkung spielen die verschiedenen Nickelspezies eine große Rolle. Nickelmetall, Nickelsulfid, Nickeloxid und Nickelkarbonat sind eindeutig humankanzerogen, während dies für wasserlösliche Salze nicht zutrifft bzw. noch diskutiert wird [25]. Zielorgane der krebserzeugenden Wirkung sind vor allem die Nasenhöhlen bzw. Nasennebenhöhlen sowie der Bronchialtrakt. Vereinzelt e Untersuchungen weisen auf bösartige Neubildungen im Bereich des Larynx, des Magens, der Prostata sowie der Nieren hin.

Eine humankanzerogene Wirkung geht nur von inhalativ aufgenommenem Nickel aus. Der in Deutschland für Arbeitsplätze gültige Grenzwert für die Konzentration von Nickel und seinen schwerlöslichen Verbindungen in der Luft, der TRK-Wert, beträgt 500 µg/m³. Für Nickel in Form atembare r Tröpfchen liegt dieser Wert bei 50 µg/m³. Die WHO gibt für die Nickelkonzentration in der Luft von 1 µg/m³ ein zusätzliches Krebsrisiko von 4 x 10⁻⁴ an.

Nickelgehalte in Nahrungsmitteln, Trinkwasser und Luft

Der Nickelgehalt in verschiedenen Nahrungsmitteln ist in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Diese Angaben stützen sich auf entsprechende Übersichtsartikel [7,26,27,28]. Als besonders nickelhaltig sind insbesondere verschiedene Getreidesorten wie Hafer, Mais sowie Sojabohnen, Sojamehl, Bohnen, Kakaobohnen, Schokolade und Tee mit Konzentrationen zwischen 1 und 13 µg/g anzusehen. Speziell Nahrungsmittel, die in Dosen in den Handel kommen, können hohe Nickelgehalte aufweisen. Auch durch Kochgeschirr gelangt Nickel in die Nahrung. Fleisch, Milchprodukte, Eier, Brot, Kartoffeln, Öl weisen geringe Nickelkonzentrationen auf. Die Gehalte liegen zumeist deutlich unter 1 µg/g.

In den europäischen Ländern wurden im Trinkwasser Nickelkonzentrationen zwischen 2 und 13 µg/l gemessen [29]. Von einer dänisch/schwedischen Arbeitsgruppe wurde ein Spitzenwert von 490 µg Nickel/l in den ersten 250 ml einer Leitungswasserprobe angegeben. In vergleichbaren Haushalten aus Kopenhagen und Umgebung lagen die entsprechenden Nickelkonzentrationen im häuslichen Trinkwasser zwischen 5 und 115 µg/l.

Die zugehörigen Durchschnittswerte betragen zwischen 6 und 33 µg/l [30]. In Deutschland wird der Nickelgehalt des Trinkwassers mit Werten zwischen 5 und 10 µg/l (alte Bundesländer) und 5 bis 23 µg/l (neue Bundesländer) angegeben [31, 32]. Im Rahmen des Umwelt-Surveys des Umweltbundesamtes wurden über 4700 Proben häuslichen Trinkwassers (Stagnationsproben) auf Nickel untersucht. Der geometrische Mittelwert betrug 5,7 µg/l, das 95. Perzentil 48,3 µg/l [33]. Die novellierte deutsche Trinkwasserverordnung sieht für die Nickelkonzentration im Trinkwasser einen Grenzwert von 20 µg/l vor. Bisher betrug dieser Wert 50 µg/l [34a].

In der Luft über der Nordsee wurden 0,03 ng Nickel/m³ gemessen [35]. In der Luft ländlicher Gebiete liegen die Nickelkonzentrationen im unteren ng/m³-Bereich. Im Jahr 1998 wurden in Deutschland in ländlichen Regionen Jahresmittelwerte zwischen 0,6 und 1,7 ng/m³ [36] ermittelt.

In Bornhöved/Schleswig-Holstein traten mittlere Nickelkonzentrationen zwischen 1,9 und 3,6 ng/m³ auf. In Lübeck haben sich die atmosphärischen Nickelkonzentrationen nur als unerheblich höher erwiesen (Mittelwert: 2,7 bis 4,3 ng/m³) [37].

In Ballungsräumen liegen die Nickel-Konzentrationen höher. In der Rhein-Ruhr-Region wurden 1998 an 39 Mess-Stationen Jahresmittelwerte zwischen 2,3 und 12,1 ng/m³ gemessen [38]. In Industriegebieten der EU können aktuelle Jahresmittelwerte bis etwa 50 ng/m³ auftreten.

Dabei hängt die Nickelkonzentration in der Atmosphäre ab von der Verbrennung fossiler Brennstoffe, in denen Nickelkonzentrationen bis 100 mg/kg enthalten sein können.

Tabelle 2

Nickelgehalte in Nahrungsmitteln [7, 26, 27, 28]

	µg/g	
Getreide	0,04	- 3,4
	0,03	- 4,7
Brot	0,1	- 0,3
	0,05	- 0,6
Kartoffeln	0,3	- 5,7
Sojabohnen	7,0	
Sojamehl	4,1	
Fleisch	0,02	- 0,9
	0,01	- 0,94
Fische	0,04	- 0,48
	0,005	- 0,303
Krustentiere	0,04	- 1,5
Milchprodukte	0,01	- 0,15
	0,01	- 0,34
Eier	0,03	- 0,086
Kakaobohnen	1,7	- 13
Schokolade	1,2	- 4,6
Tee	2,8	- 7,6
Bier, Wein	0,01	- 2,0
Fette	0,03	- 0,2
Margarine	0,02	- 2,5

Aufnahme von Nickel durch die Allgemeinbevölkerung

Die Allgemeinbevölkerung nimmt Nickel bzw. Nickelverbindungen über Nahrung, Trinkwasser und Luft auf. Dabei stellt die Nahrung die mengenmäßig bedeutsamste Quelle der Nickelbelastung dar. Als besonders nickelhaltig gelten z. B. Sojabohnen, Haferflocken, Nüsse, Schokolade. Solche Nahrungsmittel können die tägliche Aufnahme von Nickel auf ca.

1 mg steigern. Bisher ging man von täglichen Nickelaufnahmen zwischen 300 und 500 µg pro Tag aus. Neueren Untersuchungen zufolge werden in Deutschland pro Kopf durchschnittlich ca. 90 µg Nickel mit der Nahrung aufgenommen. Davon entfallen ca. 20 µg auf Getränke [28]. Kinder im Alter zwischen 1 und 6 Jahren nehmen zwischen 41 und 190 µg/d (Median 110 µg/d) Nickel mit der Nahrung auf [39]. Bei der Aufnahme von nickelhaltigen Nahrungsmitteln wurde die gastrointestinale Resorptionsrate mit Werten unter 15 % angegeben [6]. Dies bedeutet, dass der überwiegende Teil des mit der Nahrung aufgenommenen Nickels mit den Fäzes ausgeschieden wird. Nach Angaben von Horak und Mitarbeitern [40] liegt die fäkale Ausscheidung von Nickel bei etwa 260 µg/Tag. Mit dem Urin werden vergleichsweise geringe Nickelkonzentrationen ausgeschieden, die in der Größenordnung von 1 bis 10 µg/l liegen. Dies stimmt gut mit den Angaben zur gastrointestinalen Resorptionsrate überein.

Auch über das Trinkwasser wird Nickel in unterschiedlichen Mengen aufgenommen. Diese werden wesentlich besser aus dem Darm resorbiert, wenn das Wasser auf leeren Magen getrunken wird. Unter diesen Bedingungen soll der resorbierte Anteil zwischen 8 und 50 % betragen [41]. Obwohl mit dem Trinkwasser im Allgemeinen wesentlich geringere Nickelmenngen aufgenommen werden als mit der Nahrung, kann deshalb unter besonders ungünstigen Bedingungen die Nickelaufnahme aus dem Trinkwasser einen nicht unerheblichen Teil der insgesamt inkorporierten Nickelmenge ausmachen.

Die inhalative Nickelaufnahme von nichtrauchenden Stadtbewohnern wird mit 0,2 bis 1 µg/Tag, im Mittel kleiner 0,4 µg/Tag angegeben. Dies bedeutet, dass Nichtraucher mit der Atemluft nur zwischen 0,1 und 1 % der Gesamtmenge an Nickel aufnehmen. Beim Zigarettenrauchen kommt es zu einer zusätzlichen Aufnahme von bis zu 4 µg Nickel/Packung geraucher Zigaretten. Durch das Rauchen wird also mehr Nickel aufgenommen als durch die atmosphärisch bedingte Nickelaufnahme [42].

Human-Biomonitoring beim Vorliegen einer Nickelbelastung

An Arbeitsplätzen, an denen es zu einer Belastung durch Nickel kommt, steht die inhalative Aufnahme im Vordergrund. Inhalativ aufgenommenes Nickel und seine Verbindungen werden zu über 90 % über die Nieren ausgeschieden. Dabei ist die Halbwertszeit der Elimination abhängig von der Löslichkeit der betreffenden Nickelspezies. Sie beträgt bei leicht löslichen Verbindungen 1 bis 1,5 Tage. Schwer lösliche Nickelspezies kumulieren in den Lungen, deren Nickelgehalt deshalb mit zunehmenden Lebensalter ansteigt. Allerdings führen trotz ihrer geringen Bioverfügbarkeit auch schwer lösliche Nickelverbindungen zu einer gewissen Erhöhung der Nickelausscheidung im Harn [43]. Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG hat deshalb entschieden, die Nickelkonzentration im Harn als Parameter einer beruflichen Belastung heranzuziehen. Das Expositionsäquivalent für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) beträgt 45 µg Nickel/Liter Urin entsprechend einer Raumluftkonzentration von 500 µg Nickel/m³ (TRK-Wert).

Bei der Allgemeinbevölkerung spielt die orale Aufnahme von Nickel und seinen Verbindungen eine quantitativ ungleich bedeutendere Rolle als die inhalative. Wie bereits dargelegt, wird mit der Nahrung aufgenommenes Nickel nur zum geringen Teil im Urin ausgeschieden (3 - 6 %). Ein bedeutend größerer Anteil des aufgenommenen Nickel kann im Harn ausgeschieden werden, wenn die Aufnahme über das Trinkwasser erfolgt. Dies gilt insbesondere dann, wenn das nickelhaltige Trinkwasser auf leeren Magen eingenommen wird (8 bis 50 %).

Sieht man von den Fäzes ab, so erscheint nach oraler Nickelaufnahme die im Urin ausgeschiedene Nickelmenge als grundsätzlich geeignet, eine vermehrte Aufnahme dieses Metalls und seiner Verbindungen zu erkennen und quantitativ abzuschätzen. Die oben erwähnten Studien, bei denen nickelreiche bzw. nickelarme Diät verabreicht wurden, belegen, dass die Nickelausscheidung im Harn als Indikator einer oralen Nickelaufnahme eingesetzt werden kann. Die Nickelkonzentration im Blut bzw. Plasma ist dafür weniger geeignet, weil die heute verfügbaren analytischen Methoden nicht empfindlich genug sind, um die üblicherweise in Blut/Plasma auftretenden Gehalte zuverlässig zu erfassen [43].

Analytische Bestimmung von Nickel im Harn

Zur Bestimmung von Nickel in Körperflüssigkeiten, speziell in Harn, hat sich die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) bewährt. Dies gilt insbesondere für die Bestimmung beruflich bedingter Nickelbelastungen, wie sie z. B. bei Edelstahlschweißern, Flamm-spritzern oder im Bereich der Galvanik etc. auftreten. Zur Quantifizierung der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung durch Nickel muss die AAS allerdings bis an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit ausgeschöpft werden. Dies bedeutet, dass man die erforderlichen Nachweisgrenzen im Bereich von 0,2 µg/l nur dann erreichen kann, wenn man das im Harn auftretende Nickel zunächst mit einem organischen Chelatbildner umsetzt, um es dann aus dem Harn zu extrahieren und gleichzeitig anzureichern [44]. Auch von neueren Methoden der instrumentellen Analytik, wie der sogenannten ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Massenspektrometrie), ist keine wesentliche Verbesserung der Nachweisempfindlichkeit zu erwarten.

Nickelbestimmungen im Harn werden heute von einer Reihe von Laboratorien durchgeführt, die sich regelmäßig an Qualitätssicherungsmaßnahmen nach den Richtlinien der Bundesärztekammer beteiligen. Im Bereich umweltmedizinisch relevanter Konzentrationen streuen die Ergebnisse der Nickelbestimmung hochqualifizierter Laboratorien im Bereich zwischen 8 und 15 % [45].

Wie generell im Bereich der Metall-Ultraspurenanalytik in Körperflüssigkeiten ist darauf zu achten, dass das Probenmaterial nicht kontaminiert wird. Insbesondere sind säuregespülte Entnahme- und Transportgefäße für die Harnproben zu verwenden. Die Erfahrungen in der Laborpraxis deuten allerdings darauf hin, dass eine besonders hohe Gefahr exogener Nickelkonzentrationen nicht gegeben ist.

Evaluierung eines Referenzwertes für die Nickelkonzentration im Harn

In den westlichen Industrieländern und insbesondere in Deutschland stellen sich die im Harn der Allgemeinbevölkerung auftretenden Nickelkonzentrationen als relativ einheitlich dar. Dies gilt insbesondere für die nach 1980 publizierten Werte (s. Tabelle 1), denen zumeist sehr empfindliche analytische Verfahren zugrunde lagen. Die von Smith-Sivertsen und Mitarbeitern für die Kontrollgruppen [46] und die von Kristiansen [47] angegebenen Werte dürften als tendenziell zu hoch angesehen werden.

Es ist auf dieser und auf der Grundlage einer Fülle vorliegender noch nicht publizierter Untersuchungsdaten davon auszugehen, dass die deutsche erwachsene Allgemeinbevölkerung Nickelkonzentrationen im Harn aufweist, die kleiner sind als

3 µg/l.

Dieser Wert kann deshalb als Referenzwert verwendet werden. Außer im Falle einer beruflichen Nickelexposition oder eines hohen Tabakkonsums ist keine Situation denkbar, bei der eine Person aus der Allgemeinbevölkerung infolge einer inhalativen Nickelaufnahme diesen Wert überschreitet. Dies bedeutet, dass dieser Referenzwert nicht als Kriterium herangezogen werden kann, um die Frage zu beantworten, ob ein erhöhtes umweltbedingtes Krebsrisiko durch die inhalative Aufnahme dieses Metalls gegeben ist.

Wird dieser Referenzwert von 3 µg/l überschritten, so ist die Ursache dafür in einer erhöhten oralen Nickelaufnahme zu suchen. Unterstellt man, dass nickelinduzierte Kontaktekzeme durch den Nickelgehalt der Nahrung bzw. des Trinkwassers beeinflusst werden können, so stellt dieser Referenzwert ein Hilfsmittel dar, eine vermehrte orale Nickelaufnahme zu erkennen.

Bei einem Patienten, der an einem klinisch diagnostizierten generalisierten nickelbedingten Ekzem leidet, sollte neben den üblichen Maßnahmen der dermalen Nickelkarenz geprüft werden, ob zusätzlich eine nickelarme Diät zur Besserung des Leidens führt, insbesondere dann, wenn der Referenzwert von 3 µg Nickel/l Harn überschritten ist. In diesem Zusammenhang ist natürlich auch das Rauchverhalten zu erfragen und ggf. zu korrigieren. Darüber hinaus könnte über den Nickelgehalt des Harns geprüft werden, ob es gelingt, die Nickelaufnahme aus der Nahrung zu vermindern. Auf diesem Wege sollte es

außerdem möglich sein, die Quellen einer erhöhten Nickelaufnahme zu erkennen und diese gezielt auszuschalten. Entsprechende Diätpläne liegen vor [27].

Tabelle 1

Nickel im Harn – Literaturübersicht

Autor	Studie	(n)	Ni im Harn [$\mu\text{g/l}$]	Land
W. Mundt-Becker et al. (1981) [48]	Gesunde, beruflich nicht Ni-exponierte Personen	39	Median: 0,90 95 %: 2,0 Range: 0,34–2,25	Deutschland
F. W. Sundermann et al. (1986) [49]	Gesunde, beruflich nicht Ni-exponierte Personen	34	Mean: 2,0 \pm 1,5 Range: 0,5–6,0	USA
R. Heinrich et al. (1986) [50]	Gesunde, beruflich nicht Ni-exponierte Personen	106	Median: 0,60 95 %: 1,70 Range: <0,2–3,9	Deutschland
M. Kiilunen et al. (1987) [51]	Referenzwertstudie	299	95 %: 9,98	Finnland
J. Angerer et al. (1990) [43]	Gesunde, beruflich nicht Ni-exponierte Personen	123	Median: 0,60 95 %: 2,2 Range: <0,1–13,3	Deutschland
Wrbitzky et al. (1995) [52]	Verwaltung einer Sondermüll-verbrennungsanlage	22	Mean \pm S.D. 1,00 \pm 0,68 Median: 1,00 95 %: 2,00 Range: 0,1–2,0	Deutschland
J. Kristiansen (1997) [47]	Allgemeinbevölkerung in Dänemark	189	Referenzwert (95 %) 3,05	Dänemark
T. Smith-Sivertsen et al. (1997) [53]	Norwegische Anwohner zweier grenznaher russischer Ni-Raffinerien	902	Mean: 0,9 Median: 0,6	Norwegen
M. Andreassi (1998) [19]	Ni-Allergie-Patienten und Kontrollen	25	0,2–2,0	Italien
T. Smith-Sivertsen et al. (1998) [46]	Anwohner von rus. Ni-Raffinerien, die in den Städten Sor-Varanger (N), Nickel (R) und Zapolyarny (R) leben	2233	Median: 3,4 (Nickel, R) 2,0 (Zapolyamy, R) 0,6 (Sor-Varanger, N)	Norwegen Rußland
			Kontrollen (Median): 2,7 (Umbra, R) 1,9 (Apatity, R) 1,2 (Tromsø, N)	

Zur Frage von HBM-Werten

Auf der Basis der vorhandenen Datenlage können HBM-Werte für die Nickelausscheidung im Harn nicht abgeleitet werden. Dies ist für die krebserzeugenden Wirkungen des Nickels aus grundsätzlichen Erwägungen nicht möglich, da für solche Substanzen gesundheitlich unbedenkliche Grenzwerte nicht definiert werden. Außerdem sind umweltbedingte inhalative Nickelaufnahmen so geringfügig, dass sie nicht zu einer Überschreitung des Referenzwertes führen können.

Auch für die sensibilisierenden Wirkungen des Nickels können gesundheitlich unbedenkliche Schwellenwerte im Sinne von HBM-Werten derzeit nicht abgeleitet werden. Zudem ist anzumerken, dass trotz einer Reihe entsprechender Hinweise ein Zusammenhang zwischen oraler Nickelaufnahme und sensibilisierenden Effekten nicht zweifelsfrei belegt ist.

Zusammenfassung

Im Bereich der Umweltmedizin steht die sensibilisierende und die krebserzeugende Wirkung von Nickel im Vordergrund des Interesses. Beide Wirkungen können im Bereich der Umweltmedizin durch ein Human-Biomonitoring weder quantifiziert noch verhindert werden.

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass bereits die üblicherweise über Nahrung und/oder Trinkwasser aufgenommene Nickelmenge zu einer Verschlimmerung oder zu einem Wiederauftreten von nickelbedingten Kontaktekzemen führen könnte.

In den westlichen Industrieländern scheint die Nickelaufnahme relativ gleichförmig zu sein und zu einer vergleichbaren Nickelausscheidung im Harn zu führen. Nach der aktuellen Datenlage kann 3 µg/l als Referenzwert verwendet werden.

Bei Patienten, die an generalisierten nickelbedingten Ekzemen leiden und die im Epikutantest positiv auf Nickel reagieren, können anhand der Nickelausscheidung im Urin Hinweise auf eine möglicherweise vermehrte Nickelaufnahme aus der Nahrung oder aus dem Trinkwasser gewonnen werden. Entsprechend kann durch Human-Biomonitoring überprüft werden, ob nickelreduzierende diätetische Maßnahmen greifen.

Literatur

1. Canadian Environmental Protection Act (1994): Nickel and its compounds. Minister of supply and services. Canada
2. Ecetoc: European Chemical Industry Ecology and Toxicology Centre (1989): Nickel and nickel compounds. Review and epidemiology with special reference to carcinogenesis. Technical Report No 33
3. Sunderman FW, Oskarsson H (1991): Nickel. Metals and their compounds in the environment. Merian ed., VCH Weinheim
4. Schneider K, Kalberlah F (1999): Nickel und seine Verbindungen. Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten mit Ableitung von toxikologisch begründeten tolerierbaren resorbierten Körperdosen (TRD-Werten) Umweltbundesamt
5. IARC: International Agency for Research on Cancer (1984): Nickel in the human environment.
6. World Health Organisation - International Programme on Chemical Safety (WHO-ICPS) (1991): Nickel. Environmental Health Criteria 108. WHO, Geneva
7. Flyvholm M-A, Nielsen GD, Andersen A (1984): Nickel Content of Food and Estimation of Dietary Intake. Z Lebens Unters Forsch 179, 427-431
8. Van Hoogstraten IMW, Andersen KE, Von Blomberg BME, Boden D, Bruynzeel DP, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, Kraal G, Lahti A, Menne T, Rycroft RJG, Shaw S, Todd D, Vreeburg KJJ, Wilkinson JD, Scheper J (1991): Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. Clin Exp Immunol 85, 441-445
9. Raithel HJ (1987): Nickel und seine Verbindungen – arbeitsmedizinisch-toxikologische Aspekte. Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 22 (11), 268-274 und 22 (12), 301-310
10. Veien NK, Menne T (1990): Nickel contact allergy and a nickel-restricted diet. Seminar on Dermatotomy Vol 9 No 3 197-206
11. Christensen OB, Möller H (1975): Nickel allergy and hand eczema. Contact Dermatitis 1, 129-135
12. Kaaber K, Veien NK, Tjell JC (1978): Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. Br J Dermatol 98, 197-201
13. Sertoli A, Lombardi P, Francalanci S et al (1985): Effetto della somministrazione orale di apteni in soggetti sensibilizzati affetti da eczema allergico da contatto. Gior. It Derm Vener 120, 213-218
14. Bedello PG, Goitre M, Cane D et al (1985): Nickel: Aptene ubiquitario. Giorn It Derm Vener 120, 293-296.
15. Cronin E, de Michiel A, Brown SS (1981): Oral Nickel challenge in nickel sensitive women with hand eczema. Ann Clin Lab Sci 11, 91
16. Gawgrodger DJ, Cook SW, Fell GS et al (1986): Nickel dermatitis. The reacticen of oral nickel challenge. Br. J. Dermatol 115, 33-38
17. Roduner J, Haudenschild-Falb E, Kunz E et al (1987): Perorale Nickelprovokation bei nichtdyshydroformen und dishydroformen Nickelelzem. Hautarzt 38, 262-266

18. Nielsen GD, Jepsen LV, Jørgensen PJ, Grandjean P, Brandrup F (1990): Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Br J Dermatol* 122, 299-308
19. Andreassi M, Di-Giocchino E, Sabbioni R, Pietra S, Masci P, Amerio P, Bavazzano P, Boscolo P (1998): Serum and urine nickel in nickel-sensitized women: effects of oral challenge with the metal. *Contact Dermatitis* 38, 5-8
20. Jordan WP, King SE (1979): Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand ekzema. *Am Acad Dermatol* 1, 506-508
21. Nielsen GD, Søderberg U, Jørgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE, Grandjean P (1999): Absorption and Retention of Nickel from Drinking Water in Relation to Food Intake and Nickel Sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 154, 67-75
22. Veien NK, Hattel T, Jüstesen O, Nørholm O (1985): Dietary Treatment of Nickel Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 65, 138-142
23. Veien NK, Hattel T, Laurberg G (1993): Low nickel diet: an open prospective trial. *J Am Acad Dermatol* 29 (6), 1002-1007
24. World Health Organisation (WHO): Guidelines for drinking water quality. Volume 2: Health criteria and other supporting information. 2nd ed. Geneva 1996, 308-313
25. Deutsche Forschungsgemeinschaft (2000): MAK- und BAT-Werte-Liste 2000. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 35 Wiley-VCH, Weinheim
26. Pfannhauser W (1988): Essentielle Spurenelemente in der Nahrung. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
27. Veien NK, Andersen MR (1986): Nickel in Danish food. *Acta Derm Venerol* 66, 502-509
28. Bunselmeyer B, Bergmann K.Ch (1998): Nickelgehalt deutscher Lebensmittel. *Allergo J* 7, 419-424.
29. Amavis R, Hunter WJ, Smeets GPM (1976): Proceedings of the European Scientific Colloquium, Luxembourg May 1975 (EUR 5447). Oxford 1976, 194
30. Andersen KE, Nielsen GD, Flyvholm MA, Fregert S, Gruvberge B (1983): Nickel in tap water. *Contact Dermatitis* 9, 140-143
31. Helmers E (1998): Nickeleintrag aus Wasserkochern ins Trinkwasser. *Dtsch. Lebensm. Rundschau* 94, 50-52
32. Scheller R, Strahlmann B, Schwedt G (1988): Lebensmittelchemische und technologische Aspekte zur nickelarmen Ernährung bei endogen bedingten allergischen Kontaktekzemen. *Der Hautarzt* 39, 491-497
33. Becker K, Kaus S, Helm D, Krause C, Meyer E, Schulz C, Seiwert M, Seifert B (2001): Umwelt-Survey 1998 Band IV: Trinkwasser. *WaBoLu-Hefte* 2/2001, Umweltbundesamt
34. Bundesgesetzblatt, Teil I, Nr. 24, Seite 959 (2001): Trinkwasserverordnung 2001: Die Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch.
35. Fishbein L (1987): Perspectives of analysis of carcinogenic and mutagenic metals in biological samples. *Int J Environ Anal Chem* 28 (1-2): 21-69
36. Umweltbundesamt (2000): Jahresbericht 1999 aus dem Messnetz des Umweltbundesamtes. UBA-Texte 58/00. Umweltbundesamt
37. Kruse H 2000 : Persönliche Mitteilung
38. Luftqualität in Nordrhein-Westfalen: LUQS-Jahresbericht 1998; Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, Essen 1999.
39. Wilhelm M (2000): Persönliche Mitteilung
40. Horak E, Sundermann W (1973): Fecal nickel excretion by healthy adults. *Clin Chem* 19, 429
41. World Health Organisation (WHO): Air quality guidelines for Europe – Nickel WHO Regional Office. European Series No 23, Copenhagen 1987, 285-296
42. Grandjean P (1984): Human exposure to nickel. WHO 1984, Nickel in the human environment, 469-485
43. Angerer J, Lehnert G (1990): Occupational chronic exposure to metals. II. Nickel exposure of stainless steel welders – biological monitoring. *Int Arch Occup Environ Health* 62, 7-10
44. Deutsche Forschungsgemeinschaft (1985): Analysen of Hazardous Substances in Biological Materials. Vol. 1. J Angerer und KH Schaller (Hrsg.). VCH Verlagsgemeinschaft
45. Angerer J, Göen T, Lehnert G (1998): Mindestanforderungen an die Qualität von umweltmedizinisch-toxikologischen Analysen. *Umweltmed Forsch Prax* 3 (5) 307-312
46. Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E, Bykov V, Thomassen Y, Norseth T (1998): Urinary nickel excretion in populations living in the proximity of two Russian nickel refineries: A Norwegian – Russian population based study. *Environ Health Perspect* 106, 503-511
47. Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni R (1997): Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 204, 147-160

48. Mundt-Becker W, Angerer J (1981): Ein praxisgerechtes atomabsorptionsspektrometrisches Verfahren zur Bestimmung von Nickel im Harn. *Int Arch Occup Environ Health* 49, 187-192
49. Sunderman jr. FW, Aitio A, Morgan LJ, Norseth T (1986): Biological monitoring of Nickel. *Toxicol Ind Health* 2, 17-78
50. Heinrich R, Angerer J (1986): Analysenverfahren für physiologische und expositionsbedingte Konzentrationen - Cobalt und Nickel in biologischem Material. B. Welz (Hrsg.) *Fortschritte in der atomspektrometrischen Spurenanalytik Band 2*, Weinheim 1986
51. Kiilunen M, Jarvisalo, Makitie O, Aitio A (1987): Analysis, storage, stability and reference values for urinary chromium and nickel. *Int Arch Occup Environ Health* 59:43-56
52. Wrbitzky R, Göen T, Letzel S, Frank F, Angerer J (1995): Internal exposure of waste incineration workers to organic and inorganic substances. *Int Arch Occup Environ Health* 68, 13-21
53. Smith-Sivertsen T, Lund E, Thomassen Y, Norseth T (1997): Human nickel exposure in an area polluted by nickel refining: the Sor-Varanger study. *Int Arch Environ Health* 52, 464-471