

Klinische Kooperationsgruppe Umweltdermatologie und Allergologie, GSF/TUM

ZAUM, Zentrum für Allergie und Umwelt

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

Technische Universität München

(Leitung: Univ.-Prof. Dr. H. Behrendt)

Interne Nickelbelastung und Nickelbiomonitoring

Mikhail Fedorov

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl.Prof. Dr. U. Darsow

2. Univ.-Prof. Dr. M. Göttlicher

Die Dissertation wurde am 12.12.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.05.2008 angenommen.

Widmung

Für meine Frau Oxana, meine Tochter Julia und meine Eltern.
In großer Dankbarkeit für Ihre Unterstützung und Ihr Vertrauen

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
1.1	Abbildungsverzeichnis.....	5
1.2	Tabellenverzeichnis.....	6
2	Einleitung.....	7
2.1	Spurenelemente und biologische Bedeutung von Nickel.....	7
2.2	Vorkommen von Nickel in der Umwelt.....	9
2.3	Exposition des Menschen.....	10
2.3.1	Trinkwasser	10
2.3.2	Nahrung und Getränke.....	10
2.3.3	Andere bedeutsame Nickelquellen	12
2.3.4	Orale Gesamtaufnahme	12
2.3.5	Rauchen	13
2.4	Pharmakokinetik des Nickels.....	14
2.5	Arbeits- und umweltmedizinische Bedeutung des Nickels	15
3	Nickelkontaktdermatitis.....	16
3.1	Pathogenese der Nickelkontaktdermatitis	17
3.2	Diagnostik der Nickelkontaktdermatitis.....	18
3.2.1	Nickelsensibilisierung	18
4	Fragestellung	21
5	Kollektiv, Studiendesign, Dokumentation, Material und Methoden.....	22
5.1	Studiendesign und Beschreibung des Kollektives.....	22
5.2	Ethikantrag, Studienumfang und Aufklärung der Probandinnen	23
6	Nickel im Urin	25
6.1	Präanalytische Phase der Nickelbestimmung	25
6.2	Nickelbestimmung am LGL	26
6.2.1	Theorie.....	26
6.2.2	Geräte, Chemikalien und Lösungen.....	26
6.2.3	Analytische Bestimmung.....	29
6.3	Nickelbestimmung in IPASUM.....	31
6.3.1	Theorie.....	31
6.3.2	Geräte, Chemikalien und Lösungen.....	31
6.3.3	Analytische Bestimmung.....	35
6.4	Kreatininbestimmung in MRI.....	36
6.4.1	Theorie	36
6.4.2	Testprinzip.....	36
6.4.3	Reaktionsprinzip.....	36
6.5	Statistische Analysen.....	39
7	Ergebnisse.....	40
7.1	Kollektiv	40
7.2	Nickelbestimmung im Urin.....	42
7.2.1	Vergleich der Nickelbestimmung der beiden Untersuchungslabors.....	43
7.3	Faktoren, die den Nickelgehalt beeinflussen	46
7.3.1	Allgemeine Faktoren: Alter	46
7.3.2	Ernährungsfaktoren.....	48
7.3.2.1	Ernährung der Probandinnen.....	48
7.3.2.2	Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel.....	51
7.3.2.3	Benutzung unterschiedlichen Küchengeschirrs.....	53
7.3.2.4	Einfluss der Trinkwassers/Stagnationswasser.....	55
7.3.3	Dermatologische Faktoren:.....	56
7.3.3.1	Nickelkontaktdermatitis.....	56
7.3.3.2	Epikutantest.....	58
7.3.3.3	Beschreibung des Kollektivs bezüglich Nickelkontaktdermatitis.....	62
7.3.3.4	Atopisches Ekzem.....	63

7.3.4	Andere Faktoren:	
	Rauchen.....	65
7.4	Multivariate Regression.....	66
8	Diskussion	67
8.1	Zwei Labormethoden: LGL und IPASUM	68
8.2	Alter und andere individuelle Faktoren.....	69
8.3	Einflussfaktoren auf die Nickelgehalte im Urin.....	74
	8.3.1 Ernährungsfaktoren.....	74
	8.3.2 Dermatologische Faktoren.....	77
	8.3.3 Andere Faktoren (Rauchen).....	78
8.4	Ausblick und die weitere Untersuchungen.....	78
9	Zusammenfassung.....	79
10	Literaturverzeichnis	80
11	Anhang.....	89
12	Danksagung.....	109

1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kalibrierungskurve (LGL).....	29
Abbildung 2: Nickelkonzentration im Urin in zwei Altersgruppen.....	47
Abbildung 3: Nickelkonzentration mit/ohne Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel	52
Abbildung 4: Nickelkonzentration mit/ohne Benutzung des Wasserkochers mit offener Heizspirale	54
Abbildung 5: Nickelkonzentration beim Trinken vom Stagnationswassers.....	56
Abbildung 6: Nickelkonzentration bei den Patienten mit/ohne Nickelkontaktdermatitis.....	57
Abbildung 7: Nickelkonzentration vor Epikutantest und 2 Tage nach Epikutantest.....	60
Abbildung 8: Nickelkonzentration vor Epikutantest und 11 Tage nach Epikutantest.....	61
Abbildung 9: Nickelkonzentration im Urin bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zum Restkollektiv.....	64
Abbildung 10: Nickelkonzentration bei Rauchern und Nichtrauchern.....	65

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nickelgehalt in Lebensmitteln.....	11
Tabelle 2: Altersabhängiges Auftreten von Nickelsensibilisierung in verschiedenen Populationen.....	19
Tabelle 3: Altersabhängiges Auftreten von Nickelsensibilisierung in verschiedenen Frauenkollektiven.....	20
Tabelle 4: Ansetzen des Vergleichsstandards (LGL).....	27
Tabelle 5: Ansetzen des Vergleichsstandards (IPASUM).....	33
Tabelle 6: Beschreibung des Studienkollektivs.....	41
Tabelle 7: Abstand zwischen der Urinabnahme und der letzten Mahlzeit (laut Fragenbogen).....	42
Tabelle 8: Vergleich der Nickelkonzentration (LGL und IPASUM).....	43
Tabelle 9: Untersuchung den beiden Urinbecher nach dem Zufallsprinzip.....	44
Tabelle 10: Nickelkonzentration in zwei Altersgruppen.....	46
Tabelle 11: Nickelkonzentration in Diätgruppe und Gruppe ohne Diät.....	48
Tabelle 12: Zahl der Probandinnen, die auf bestimmte Lebensmittel verzichten.....	49
Tabelle 13: Nickelkonzentration in der Gruppe mit/ohne Verzicht auf nickelreiche Lebensmittel.....	49
Tabelle 14: Verzehr der „nickelreichen“ Lebensmittel.....	50
Tabelle 15: Nickelkonzentration in der Gruppe mit/ohne Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel.....	51
Tabelle 16: : Nickelkonzentration mit/ohne Benutzung des Wasserkochers mit offener Heizspirale	53
Tabelle 17: Nickelkonzentration bei Benutzung verschiedener Küchenutensilien.....	54
Tabelle 18: Nickelkonzentration beim Trinken von Stagnationswasser.....	55
Tabelle 19: Nickelkonzentration bei den Patienten mit/ohne Nickelkontaktdermatitis.....	57
Tabelle 20: Nickelkonzentration in Gruppe III	58
Tabelle 21: Beschreibung des Kollektivs bezüglich Nickelkontaktdermatitis.....	62
Tabelle 22: Nickelkonzentration im Urin bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zum Restkollektiv.....	63
Tabelle 23: Nickelkonzentration im Urin bei Rauchern und Nichtrauchern.....	65
Tabelle 24: Ergebnisse der multivariaten Analyse der Einflussfaktoren.....	66
Tabelle 25: Nickelkonzentration im Urin im Vergleich zu anderen Studien.....	72

2. Einleitung

2.1 Spurenelemente und biologische Bedeutung von Nickel

Spurenelemente sind Nährstoffe, welche in geringen Mengen im menschlichen Gewebe vorkommen ($< 6 \cdot 10^{-2}$ g/kg Körpermasse), dabei aber wichtige physiologische Funktionen erfüllen. Einige der im Organismus vorkommenden Spurenelemente sind essentiell. Ein Spurenelement wird als essentiell für einen Organismus betrachtet, wenn eine ungenügende Zufuhr des Spurenelements eine Beeinträchtigung einer physiologisch wichtigen Funktion zur Folge hat, welche durch die Supplementierung dieses Elements wieder hergestellt werden kann, und/oder das Element ein integrativer Teil eines vitalen Organsystems ist. Nach dem derzeitigen Stand sind folgende Spurenelemente essentiell für den Menschen: Eisen (Fe), Jod (I), Kupfer (Cu), Mangan (Mn), Zink (Zn), Kobalt (Co), Molybdän (Mo), Selen (Se), Chrom (Cr), Zinn (Sn), Vanadium (V), Fluor (F), Silizium (Si) und Nickel (Ni).

Nickel ist z.B. Bestandteil der folgenden biochemischen Strukturen:

- Faktor F_{430} aus dem Enzym Methyl-Coenzym-M-Reduktase (Katalysator der Methanogenese)
- Ni-Fe-CO-Dehydrogenasen/Coenzym-A-Synthasen

Nickel kann Kupfer und Zink an Bindungsstellen für Enzymaktivatoren verdrängen und dadurch enzymatische Prozesse beschleunigen oder verlangsamen. Daraus ergeben sich metabolische und immunologische Funktionsstörungen. In niedriger Konzentration kann Nickel die Häm-Oxygenaseaktivität induzieren; in hoher Konzentration hemmt es diese Aktivität, was zu einer Störung im Hämstoffwechsel führt. Eine vorübergehende Reduktion des zellulären Glutathions, gefolgt von einem abnormal hohen Rebound, tritt bei der Anwesenheit von Nickel auf. Die Metallothioneinsynthese wird in den Leberzellen induziert und die Arginase- und Carboxylase-Aktivität gestört.

Sowohl Nickelsulfid als auch -sulfat können die Immunsystemfunktion beeinträchtigen, indem sie die natürlichen Killerzellen und die CD4-Lymphozytenpopulationen im Blut schwächen. Nickelsalze können in niedrigen Konzentrationen die natürliche Oxidanzienkaskade hemmen; die Wasserstoffperoxidproduktion wird vermindert und dadurch das unspezifische antimikrobielle Verteidigungssystem der Leukozyten geschwächt.

Nickel hat nachgewiesene kanzerogene Wirkung und ist ein Hauptauslöser der allergischen Kontaktdermatitis.

2.2 Vorkommen von Nickel in der Umwelt

Nickel als silberweißes, schwach ferromagnetisches Metall kommt in der Umwelt ubiquitär vor. Es tritt in der Erdkruste hauptsächlich in Oxiden, Sulfid-erzen und Silikaten auf (Beyersmann 2005; Schneider und Kalberlah 2005). Seit dem 19. Jahrhundert wird Nickel als Münzmetall und wegen seiner Hitze- und Korrosions-Resistenz als Bestandteil von Metalllegierungen wie dem Edelstahl (18% Chrom, 8% Nickel) verwendet. Rohnickel wird vor allem aus sulfidischen Erzen hauptsächlich untertage abgebaut. Die weltweite Nickelproduktion betrug 1998 1,3 Mio. Tonnen. 87% des produzierten Nickels werden für rostfreien Stahl und weitere ca. 3000 Legierungen (Government of Canada 1994) und etwa 8% zur Galvanisierung eingesetzt. 5% gehen in andere Produkte wie z.B. Hydrierungs-Katalysatoren in der Erdölindustrie (Beyersmann 2005). Schätzungsweise befindet sich Nickel in mehr als 100.000 (Beyersmann 2005) bis 300.000 Endprodukten (Murherjee 1998). Nickel gelangt über den Bergbau, industrielle Arbeitsvorgänge, Emissionen von Verbrennungsanlagen, Düngung mit Klärschlamm (Government of Canada 1994; Beyersmann 2005, Schneider und Kalberlah 2005), Winderosionen und Vulkanausbrüche in die Umwelt (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 2005). Bei Emissionen aus Verbrennungsprozessen wird sowohl gasförmiges Nickel als auch an Partikel gebundenes Nickel in die Außenluft eingetragen. In Deutschland wurden Nickelgehalte im Schwebstaub der Außenluft im Jahresmittelwert von ca. 1 bis 5 ngNi/m³ (Beyersmann 2005) bzw. 1.6 bis 27.8 ngNi/m³ festgestellt (Gerdes et al. 2005). Im Vergleich zu anderen Luftschadstoffen sind diese Belastungen als niedrig anzusehen. Zu den Nickelgehalten im Feinstaub (PM10) in der Innenraumluft liegen keine Ergebnisse aus Deutschland vor. Von Long und Sarnat (2004), die die Nickelkonzentration in der Fraktion PM2.5 in der Außenluft und Innenraumluft in den USA untersucht haben, wurden bei 49 Proben durchschnittliche PM2.5 – Gehalte in der Außenluft von 13717 ng/m³ und 10820 ng/m³ in der Innenraumluft festgestellt. Die Nickelkonzentration lagen bei 6 ng/m³ in der Außen- und Innenraumluft. In Hongkong wurden in der Innenraumluft Konzentrationen zwischen 0.9 und 7.3 ng/m³ in der Fraktion PM2.5 bzw. 1.1 und 10 ng/m³ in der Fraktion PM10 bestimmt (Chao und Wong 2002).

In deutschen Waldböden wurden Nickelgehalte zwischen 4 und 47 mg Ni/kg Trockenmasse und in landwirtschaftlich genutzten Ackerböden 4 bis 420 mg Ni/kg (abhängig vom Düngemittel) bestimmt. In Gewässern werden Nickelkonzentrationen im µg-Bereich/l Wasser abhängig vom pH-Wert festgestellt (Roskamp und Kölle 2003). In finnischen Seen lag der Durchschnittliche Gehalt bei 0.38 µg Nickel/l Wasser (Murherjee 1998).

2.3 Exposition des Menschen

Die Bevölkerung nimmt Nickel bzw. Nickelverbindungen vorwiegend oral über Nahrung, Trinkwasser und Getränke auf. Dabei stellt die Nahrung die mengenmäßig bedeutsamste Quelle dar (Umweltbundesamt (UBA) 2001). Als inhalative Expositionsquelle kommen neben den Nickelkonzentrationen der Außenluft vorrangig das Aktivrauchen und das Passivrauchen in Frage. Die geschätzte inhalative Aufnahme bei üblichen Außenluftkonzentrationen (ohne Rauchen) liegt bei etwa 0.1 bis 0.7 µg/Person und Tag (Schaller et al. 1994) und ist somit im Vergleich zur Nickelaufnahme mit der Nahrung von untergeordneter Bedeutung.

2.3.1 Trinkwasser

Der Nickelgehalt des Trinkwassers wird beeinflusst zum einen durch die Herkunft des Wassers und die damit verbundenen Umweltbelastungen, zum anderen durch die Nickel-Migration aus Trinkwasserleitungen vor allem in der Hausinstallation (Bunselmeyer und Bergmann 1998). Typische Trinkwassergehalte liegen in Deutschland unter 10 µg/l. In Einzelfällen wurden Werte bis zu 100 µg/l gemessen (Roskamp und Kölle 2003). Im Rahmen der Untersuchung des Trinkwassers vom Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern (LGL) wurden im Jahr 2005 341 Hausinstallationen untersucht. 92% der untersuchten Proben lagen unter 20 µg Ni/l. Als Maximalwert wurde 3.3 mg/l festgestellt (LGL 2005).

Beim Trinken von 2 l nicht abgelaufenem Trinkwasser kommt es zu einer Zusatzbelastung von etwa 14 µg Nickel/Person/Tag.

2.3.2 Nahrung und Getränke

Lebensmittel zeigen sehr unterschiedliche Nickelgehalte: Man unterscheidet nickelreiche und nickelarme Lebensmittel. Als besonders nickelreich gelten Nüsse und Mandeln, verschiedene Getreidesorten (Hafer, Buchweizen, Hirse) und daraus hergestellte Lebensmittel (Vollkornprodukte, Frühstückscerealien), Hülsenfrüchte (Sojabohnen, Linsen), Ölsamen (Sonnenblumenkerne, Mohn, Leinsamen etc.) und Schokolade oder Schokoladenprodukte. Aber auch Kohlsorten (Blumenkohl, Broccoli, Chinakohl), Blattsalate (Spinat, Mangold), Wurzelgemüse (Rote Rüben), Meeresfrüchte, tierische Innereien etc. können mit den jeweiligen Nickelkonzentrationen und bei entsprechenden Verzehrsgewohnheiten zur oralen Belastung des Menschen beitragen (Scheller et al. 1998; Bresser 1992; Bunselmeyer und Bergmann 1998; Larsen et al. 2002; Werfel und Reese 2003; Behr-Völtzer et al. 2006). Die von unterschiedlichen Laboren bestimmten Gehalte einzelner Lebensmittelgruppen können schwanken.

Verantwortlich dafür sind: Bodenbeschaffenheit des Anbaugebietes und Pflanzenverfügbarkeit bei pflanzlichen Lebensmitteln (Scheller et al. 1988; Bresser 1992; Behr-Völtzer et al. 2006), bei bestimmten Lebensmitteln wie z.B. Tee die Zubereitungsgewohnheiten (Teemenge pro Aufguss und Extraktionszeit) und Nachweismethode des Labors mit der jeweiligen Bestimmungsgrenze bei allen Lebensmitteln. Empfehlungen zur Reduktion der Nickelaufnahme im Rahmen einer Eliminationsdiät basieren auf den publizierten Ergebnissen über Nickelgehalte in Lebensmitteln (Veien et al. 1987; Veien 1988; Veien 1991; Veien et al. 1993; Bresser 1992; Werfel und Reese 2003).

Tabelle 1:

Nickelgehalt in Lebensmitteln (Bunselmeyer 1998; Veien 1983).

Durchschnittliche Nickelgehalt in Lebensmitteln ($\mu\text{gNi}/100\text{g}$)

Fisch		Fleisch und Innereien	
Austern	19	Hammelfilet	26
Bückerling	170	Hammelleber	26
Hecht	50	Rinderleber	bis 480
Hering	30	Rinderniere	46
Hummer	66	Schweineleber	27
Miesmuschel	30-120	Getränke	
Pilgermuschel	340	Kaffee geröstet	77
Sardine	21	Kaffee Pulver	96
Steckmuschel	60-150	Kakao Pulver	1230
Milch und Milchprodukte		Schwarzer Tee	650
Chester	10	Getreide	
Edamer	89	Buchweizen	100
Emmentaler	20	Gerste	50
Gouda	89	Hafer	210
Magermilch	15	Mais	210
Speisequark	5-26	Roggenbrot	26
Obst		Roggen, Korn	20-270
Apfel	11	Weizenbrot	13
Banane	34	Weizen, Korn	34
Birne	16	Weizenmehl, Typ 105	28
Zitrone	16	Weizenvollkornbrot	130

2.3.3 Andere bedeutsame Nickelquellen

Nach European Food Safety Authority (EFSA) (2005) führen auch Nahrungsergänzungsmittel zu einer nicht vernachlässigbaren Nickelzufuhr beim Menschen. Bestimmte Algenpräparate wie Spirulife (enthält alfa-Alge), Bio Klamath 250 (enthält Spirulina) verfügen über Nickelgehalte von 50 bis 80 µg/100g Analysenpräparat bzw. Mineralstoff.

Eine Verwendung von edelstahlhaltigen Küchenutensilien kann zu Erhöhung der gesamten Nickelbelastung führen (EFSA 2005). Dieser Beitrag lässt sich nicht exakt quantifizieren, wird aber als bedeutsam eingeschätzt (Schaller et al 1994).

2.3.4 Orale Gesamtaufnahme

Flyvholm et al. (1984) haben Nickelgehalte in verschiedenen dänischen Lebensmitteln wie Milchprodukten, Fleischsorten, Fetten usw. bestimmt und Aufnahmemengen unter Berücksichtigung von Verzehrsmengen berichtet. Danach beträgt die tägliche Aufnahme mit Brot durchschnittlich 36 µg Nickel/Person. Sie macht ca. 25% der Gesamtaufnahme über Nahrung und Getränke von schätzungsweise 147 µg Nickel/Person aus. Bunselmeyer und Bergmann (1998) schätzen eine tägliche Aufnahme über Vollkorn- oder Mischbrot von ca. 49 µg/Person ab. Über pflanzliche Lebensmittel führt der Mensch nach Flyvholm et al. (1984) schätzungsweise 43 µg Nickel täglich zu (ca. 30% der Gesamtaufnahme). Nach der „Warenkorbstudie“ (Großbritannien, 1997) ist die durchschnittliche tägliche Aufnahmemenge über Nahrung und Getränke 130 µg Nickel/Person (Ysart et al. 2000). Nach Anke et al. (2000) war die täglichen Aufnahmemengen in den Jahren 1988 bis 1996 in Deutschland rückläufig und lag im Jahr 1996 durchschnittlich bei 90 µg Nickel/Person. Dieser Wert wird auch vom UBA (2001) für Deutschland als durchschnittliche tägliche Aufnahmemenge per Kopf angegeben. Durch Verzehr besonders nickelhaltiger Lebensmittel kann die tägliche Aufnahme auf 1 mg steigen (UBA 2001). Von der EFSA (2005) werden vergleichbare Angaben gemacht. Der tägliche Nickelbedarf wird mit 25 - 35 µg/Person angegeben (Denkhaus 2002).

2.3.5 Rauchen

Nach Torjussen et al. (2003) wurde im Tabak amerikanischer Zigaretten durchschnittlich 64 µg Nickel/Zigarette ermittelt. In den Hauptstrom der Zigarette wurden in Untersuchung mittels Rauchmaschine nur maximal 1.1% des Nickelgehaltes freigesetzt. Counts und Tewes (2006) stellten bei der Untersuchung des Hauptstromes, erzeugt bei „Verbrennung“ amerikanischer Zigarettenarten in der Rauchmaschine fest, dass die Nickelkonzentrationen in allen Proben unter der Nachweisgrenze lagen.

Bei einer Untersuchung in Serbien (2000-2002) wurden statistisch signifikante Unterschiede in der Nickelbelastung zwischen der Gruppe der Nichtraucher und der Gruppe der Raucher festgestellt (Stojanovic et al. 2004). Nach Sundermann et al. (1986) und UBA (2001) soll das Rauchen einer Packung Zigaretten (20 Stück) zu einer zusätzlichen täglichen Aufnahme von 4 µg/Person führen. Joeckel et al. (1999) schätzen eine inhalative Nickelbelastung von 0.45 µg Nickel pro Person beim Rauchen von 20 Zigaretten ab.

2.4 Pharmakokinetik des Nickels

Bei der inhalativen Aufnahme des Nickels liegt eine Resorptionsrate bei 20-35% (ATSDR, 2005). Die Höhe der Resorption in der Lunge hängt von der Wasserlöslichkeit der Nickelverbindungen ab. Die Höhe der oralen Resorption des Nickels hängt davon ab, wie Nickel zugeführt wird. In einer wässrigen Lösung wird $27\% \pm 17\%$ von Nickel resorbiert. Wird Nickel zusammen mit Nahrungsmitteln dem Organismus zugeführt, liegt die Resorption nur bei 1% ($0.7 \pm 0.4\%$) (Sundermann et al. 1989; Nielsen et al. 1990; WHO 1991; ATSDR 2005). Die Bioverfügbarkeit des Nickels (als Nickelsulfat in Trinkwasser, verabreichte Konzentration 5 mg Nickel) war bei „nüchternen“ Probanden (Fasten über Nacht) höher als in einer Kontrollgruppe, die nicht gefastet hatte. Nickel wurde hierzu im Plasma gemessen. Dieser Effekt verlor sich, wenn Nickel in einer Diät verabreicht wurde (Solomons et al. 1982; Schaller et al. 1994; ATSDR 2005). Die Bioverfügbarkeit war niedriger, wenn Nickel als Getränk in Kuhmilch, Orangensaft, Tee oder Kaffee verabreicht wurde. Der Einfluss von Nahrungsbestandteilen, Einnahme von Medikamenten (z.B. Indometacin) und Geschlecht auf die Bioverfügbarkeit des aufgenommenen Nickels im Gastrointestinaltrakt wird in der Literatur diskutiert (Bresser 1992; Bunselmeyer und Bergmann 1998; Spruit 1978, Nielsen et al. 1999). Aus Tierversuchen ist bekannt, dass der Hauptanteil des mit der Nahrung zugeführten, nicht resorbierten Nickels über die Fäces eliminiert wird (Schaller et al. 1994; ATSDR 2005). Resorbiertes Nickel wird beim Menschen wesentlich über den Urin ausgeschieden (Angerer und Lehnert 1990; Schaller et al. 1994; WHO 1991; ATSDR 2005). Eine Ausscheidung über Schweiß und Gallenflüssigkeit hat untergeordnete Bedeutung (Christensen et al. 1979; Omokhodion und Howard 1994). Auch inhalativ zugeführtes Nickel wird über den Urin ausgeschieden. Die Höhe der Nickelabsorption über die menschlichen Haut in den systemischen Kreislauf ist nicht bekannt (Hostynek et al. 2001). Eine Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma nach oraler Verabreichung von Nickelsulfat liegt bei etwa 11 Stunden (Schaller et al. 1994).

2.5 Umweltmedizinische Bedeutung des Nickels und seiner Verbindungen

Bei den gesundheitsschädlichen Wirkungen von verschiedenen Nickelspezifikationen steht die kanzerogene Wirkung des Nickels im Vordergrund. International wurden mit Ausnahme des metallischen Nickels die Nickelverbindungen von der Internationalen Agency for Research on Cancer (IARC 1997) als krebserzeugend für den Menschen (Gruppe 1) eingestuft. In Deutschland wird auch metallisches Nickel in atembaren Stäuben und Aerosolen u.a. wegen positiven Nachweis im Tierversuch als kanzerogen für die Menschen angesehen (Greim 2001). Die Lunge und die Nase sind dabei die Zielorgane. Eine Freisetzung von Nickelionen aus Nickelverbindungen ist dafür verantwortlich. Eine kanzerogene und genotoxische Wirkung ist durch folgenden Mechanismus bestimmt (Lu et al. 2005):

- oxidative DNA-Schäden durch nickelkatalysierte Reaktionen
- epigenetische Mechanismen, die eine erhöhte Zellproliferation auslösen
- Hemmung der Reparatur von DNA-Schäden.

Die bösartigen Neubildungen der Atemwege und der Lunge durch Nickel und/oder seine Verbindungen sind in Deutschland eine anerkannte Berufskrankheit. Die Exposition am Arbeitsplatz ist durch Luftmessungen überwacht und die interne Belastung bei gewerblichen Arbeitnehmern bestimmt (z.B. in Schweißindustrie).

Daneben steht Nickel wegen seinen sensibilisierenden bzw. allergenen Eigenschaften im Fokus des Interesses der Dermatologen und Allergologen. Ionisiertes Nickel ist das häufigste Kontaktallergen (Straff und Schnuch 2006). Allergische Nickelkontaktdermatitis stellt bei vielen Patienten eine Berufskrankheit dar. Eine Aufnahme von Nickel (500 µg/Tag) über die Ernährung führt zur Verschlechterung des Krankheitsbildes (EFSA 2005), deswegen ist eine nickelarme Diät (Eliminationsdiät) zu empfehlen (Bresser 1992).

3. Nickelkontaktdermatitis

Braun-Falco et al. (2005) rechnen die Kontaktdermatitis zu den Dermatitis- oder Ekzemerkrankungen. Sie ist nichtinfektiös und daher auch nichtkontagiös. Als entzündliche Dermatose prägen pathologische Veränderungen in der Epidermis und im oberen Korium das klinische Bild. Zwei Formen der Kontaktdermatitis werden unterschieden:

- die allergische Kontaktdermatitis (z.B. Nickel-Kontaktdermatitis)
- die toxische Kontaktdermatitis

Die Nickelkontaktdermatitis zeigt sich besonders an der Kontaktstelle eines nickelhaltigen Gegenstandes mit der Haut (Strumpfhalter-Ekzem der 50er Jahre am Oberschenkel (Schnuch et al. 2004), die Jeans-Knopf-Dermatitis im Bereich des Bauches (Byer und Morrell 2004), Ekzem im Bereich der Ohren durch Tragen von Ohrringen (Foti et al. 2002; Casper et al. 2004).

Obwohl allergische Kontaktekzeme bereits durch geringe Spuren von Nickel aus nickelhaltigen Gegenständen auftreten können, ist davon auszugehen, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung sowohl für die Sensibilisierung als auch für die Auslösung des Kontaktekzems besteht. Wichtige Faktoren bei der Auslösung einer Nickelallergie sind daher (neben dem Kontakt mit nickelfreisetzenden Materialien) eine ausreichende Kontaktzeit, der Zustand der epidermalen Barriere, Alter, Geschlecht, genetische Prädisposition und die Art des Hautkontaktes (Schnuch et al. 2004, 2006; Machovovcova et al. 2005; Marinoviæ-Kulisiaæ et al. 2006; Diepgen et al. 2005).

3.1. Pathogenese der Nickelkontaktdermatitis

Die allergische Kontaktdermatitis entsteht auf dem Boden einer Überempfindlichkeit und hat typische klinische und dermatohistologische Charakteristika (Ring, 1991). Zum klinischen Bild zählen Pruritus, Erythem, Papeln und Vesikel mit anschließender Krustenbildung. Eine entsprechende Stadieneinteilung der akuten Form erfolgte durch Hebra: *Stadium erythematosum et oedematosum* (exsudative Reaktion mit Rötung), *S. vesiculosum et bullosum* (Eruption von Bläschen), *S. madidans* (superfiziell erodierte und nässende Flächen), *S. crustosum* (Trocknen des ausgetretenen Sekrets) und *S. squamosum* (Schuppung) (Braun-Falco, 1996). Bei der chronischen Form hingegen werden eher Lichenifikation und Papelbildung beobachtet (Braun-Falco, 1996; Nasemann, 1982; Ring, 1991). Das pathophysiologische Korrelat des allergischen Kontaktekzems ist eine erworbene, T-lymphozytär geprägte Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV) nach Coombs und Gell. Nickel wird mit Hilfe eines spezifischen Haptens, eines niedermolekularen Moleküls, über die Haut aufgenommen. Nachdem es durch Bindung an ein epidermales oder dermales Trägerprotein zum Vollantigen komplettiert wurde, kommt es ggf. zur Primär-Sensibilisierung: initial erfolgt die Erkennung und Aufnahme durch ortsständige dendritische Zellen, sogenannte Langerhanszellen (Abbas, 1987; Burmester, 1998; Braun-Falco 1996; Grevers, 2001). Zusammen mit MHC-Molekülen der Klasse II erfolgt über Antigenpräsentation und Ausschüttung von Interleukin (IL)-1 aus Langerhanszellen und Keratinozyten die Stimulation spezifischer T-Lymphozyten (Sensibilisierung), die dann als Gedächtnis-T-Zellen im Organismus zirkulieren. Dieser Vorgang benötigt mindestens 5 bis 7 Tage. Bei erneutem Kontakt mit geringsten Mengen des Antigens (Reexposition) kommt es gewöhnlich nach 24 bis 72 Stunden zur Proliferation und Aktivierung von allergenspezifischen Effektor-T-Zellen, welche verschiedene Zytokine ausschütten. Hierdurch findet eine Auswanderung (Migration) von Leukozyten aus den Gefäßen in das betroffene Hautareal statt, es bildet sich ein entzündliches Infiltrat aus; klinisch entsteht das Bild eines allergischen Kontaktekzems. Auch in der Reexpositionsphase werden weitere T-Lymphozyten durch ortsständige Langerhanszellen sensibilisiert (Abbas, 2000; Büdinger, 2000; Burmester, 1998; Grevers, 2001; Ring, 1991).

3.2 Diagnostik der Nickelkontaktdermatitis

Der klassische Epikutantest (Patch-Test) wird seit der Erstbeschreibung durch J. Jadassohn 1895 zur Diagnostik von Kontaktallergien eingesetzt (J. Jadassohn, 1895). Da ein klinisch einsetzbarer In-vitro-Test für Typ –IV- Reaktionen fehlt, stellt der Patch-Test bisher neben Provokationsverfahren die einzige Möglichkeit dar, anamnestische Verdachtsmomente bei Kontaktdermatitis zu objektivieren. Im Epitest® wird 20 µl einer 5% Nickelsulfat-Hexahydrat-Lösung in inerte, nicht irritierende Vaseline (pers. Mitteilung Firma Hermal 2005) in einer runden, flachen, mit/ohne Polypropylen beschichteten Aluminiumkammer (Finn Chamber) mit einem Durchmesser von ca. 10 mm aufgetragen. Diese Kammer ist auf einem Fixierpflaster (Scanpor) aufgebracht. Die Vaseline erleichtert die Penetration des Allergens in die Haut. Denn Nickel selbst penetriert langsam und in geringen Mengen in die Hornhaut, wie in in-vitro-Untersuchungen gezeigt wurde [nur 1% der verabreichten Lösung; Diffusionskoeffizienten: $5,2 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{h}$ Nickelacetat; $8,5 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{h}$ Nickelsulfat] (Tanjo et al. 2001). Bei einem typischen Ni-Patchtest wird $178 \mu\text{g Ni/cm}^2$ auf die Haut gebracht (Menné 1994; Jensen et al. 2002). Das Testpflaster sollte zwei Tage auf dem Testareal verbleiben. Die Reproduzierbarkeit des Tests, die mittels Multizenterstudie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) ermittelt wurde, beträgt beim Nickelsulfat 80% (Schnuch und Martin 1997).

3.2.1 Nickelsensibilisierung

In zahlreichen Studien (Tabellen 2; 3) sind Sensibilisierungshäufigkeiten gegen Nickelsulfat untersucht worden. Eine Studie zur Erfassung von Sensibilisierungsprävalenz im Bezug auf Kontaktallergien in Deutschland wurde 2001 von Schäfer et al. veröffentlicht. In der untersuchten Population (1141 Erwachsene) fand sich bei insgesamt 13.1% der Probanden eine positive Reaktion auf Nickel im Epikutantest, wobei Frauen mit 20.4% öfter reagierten als die männlichen Teilnehmer (5.8%). Die altersbezogene Auswertung ergab, dass der Prozentsatz der sensibilisierten Personen mit dem Alter signifikant abnimmt (28-39 Jahre: 23.4%; 40-49 Jahre: 13.3%; 50-59 Jahre: 8.8%; 60-78 Jahre: 9.0%) (Schäfer 2001). Bei jüngeren Probandinnen zeigt sich der Einfluss des Ohrlochstechens auf die Sensibilisierungshäufigkeit. Patienten mit atopischer Dermatitis zeigen keine höhere Nickelsensibilisierungsfrequenz im Vergleich zu Atopikern ohne Dermatitis und gesunden Kontrollpersonen (Fedler und Strömer 1993; Brasch et al. 2003).

Tabelle 2: Altersabhängiges Auftreten von Nickelsensibilisierung in verschiedenen Populationen (Männer und Frauen)

Literatur	Land	Untersuchung jahr	Kollektiv	Anzahl	Gesundheitszustand	Alter	Prävalenz der Sensibilisierung in %
Skoet et al. 2004	Dänemark	2000-2001	Arbeitnehmer	758	Arbeiter mit unterschiedlichen Hauterkrankungen	Durchschnittlich 34	5.0
Schiao et al. 2004	Taiwan	-	Arbeiter aus Elektronikindustrie	236	Arbeiter mit Kontaktdermatitis	Durchschnittlich 30.2±8.6	16.4
Schäfer et al.	Deutschland	2001	Bevölkerungsbasierte Stichprobe	1141	Atopisches Ekzem Heuschnupfen Asthma bronchiale V.a. Kontaktdermatitis	28-39 40-49 50-59 60-78	23,4 13,3 8,8 9,0
Machovcova et al. 2005	Tschechien	1997-2001	Dermatologische Patienten	12058	Hauterkrankungen	6-75	13.8
Johansen et al. 2000	Dänemark	1985-1986	Dermatologische Patienten	1232	Nickelkontaktdermatitis	0-18 19-40 41-60 >60	24.8 15.8 8.8 6.9
Johansen et al. 2000	Dänemark	1999-1998	Dermatologische Patienten	1267	Nickelkontaktdermatitis	0-18 19-40 41-60 >60	9.2 19.9 14.7 7.9
Enders et al. 1988	Deutschland	1977-1983	Dermatologische Patienten	12026	Atopisches Ekzem	<10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 >70	6.5 26.9 16.4 8.0 6.0 4.5 3.4 3.0
Richter 1993	Deutschland	1990-1991	Dermatologische Patienten	2120	-	-	16.0
Brasch et al. 2003	Deutschland	1995-2001	Dermatologische Patienten	2322	Atopisches Ekzem	-	14.2
Uter et al. 2004	Deutschland	1997-2000	Dermatologische Patienten (A), allergologische Patienten (B) und Allgemeinbevölkerung (C)	555	Atopisches Ekzem, Heuschnupfen, Asthma	-	A 12.9 B 13.1 C 9.9
Heine et al. 2004	Deutschland	1995-2002	Dermatologische Patienten	285 2175 7904	Atopisches Ekzem	6-12 13-18 60-66	10.3 16.7 7.3
Schnuch et al. 2004	Deutschland	1992	Dermatologische Patienten	1716	V.a. Allergisches Kontaktekzem	<31 31-44 45-58 >58	28.9 20.4 10.2 6.2
Schnuch et al. 2004	Deutschland	1996	Dermatologische Patienten	2883	V.a. Allergisches Kontaktekzem	<31 31-44 45-58 >58	23.8 20.5 10.1 5.9
Schnuch et al. 2004	Deutschland	2001	Dermatologische Patienten	1705 2175 7904	V.a. Allergisches Kontaktekzem	<31 31-44 45-58 >58	17.5 21.6 12.6 6.6

Tabelle 3 : Altersabhängiges Auftreten von Nickelsensibilisierung in verschiedenen Frauenkollektiven

Literatur	Land	Untersuchungsjahr	Kollektiv	Anzahl	Gesundheitszustand	Alter	Prävalenz der Sensibilisierung
Skoet et al. 2004	Dänemark	2000-2001	Arbeitsnehmer	490	Handekzem	Durchschnittlich 34	4.9
Massone et al. 1991	Italien	1988	Dermatologische Patienten	161	Ekzem unklarer Genense	-	39.7
Machovcova et al. 2005	Tschechien	1997-2001	Dermatologische Patienten	7642	Hauterkrankungen	6-75	19.01
Shum et al. 2003	England	1994-1999	Arbeiter	10136	Ekzem	16-30 31-45 46-60 >60	4 2 1 -
Fedler und Strömer 193	Schweiz	-	Dermatologische Patienten	205	Atopisches Ekzem (A) Atopiker ohne Dermatitis (B) Psoriasis (C) Gesunde (D)	17-79	A – 3.7 B - - C – 2.2 D – 5.3
Nielsen und Meine 1993	Dänemark	1990-1991	Allgemeinbevölkerung	567	Ekzem	15-34 35-49 50-69	19.6 7.9 2.7
Jensen et al. 2002	Dänemark	1999-2000	Allgemeinbevölkerung	300 252	-	10-14 Mit Ohrloch Ohne Orloch 17-22 Mit Ohrloch Ohne Orloch	3.9 (insgesamt) 5.7 0 17.1 (insgesamt) 19.0 5.3
Enders et al. 1988	Deutschland	1977-1983	Dermatologische Patienten	Gesamt 12026 Frauen 7202	Atopiker, Ekzem	<10 11-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 >70	6.4 35.0 22.4 12.2 8.9 4.0 6.6 5.0
Schnuch et al. 2004	Deutschland	1992	Dermatologische Patienten	3711	V.a. Allergisches Kontaktekzem	<31 31-44 45-58 >58	36.7 27.9 13.9 8.0
Schnuch et al. 2004	Deutschland	1996	Dermatologische Patienten	5723	V.a. Allergisches Kontaktekzem	<31 31-44 45-58 >58	31.5 29.7 14.1 7.1
Schnuch et al. 2004	Deutschland	2001	Dermatologische Patienten	4960	V.a. Allergisches Kontaktekzem	<31 31-44 45-58 >58	25.8 33.2 17.5 7.56
Marinovic-Kulisic' et al. 2006	Kroatien	1999-2003	Dermatologische Patienten	Gesamt 3293 Frauen 2335	Verschiedene Dermatiden, Psoriasis	3-80	21.3

4. Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen folgende Fragen untersucht werden:

1. Welchen Einfluss hat der Faktor „Alter“ auf die interne Nickelbelastung (Zielvariable: Nickelausscheidung) bei Frauen?
2. Welchen Einfluss hat die Zufuhr von Nahrungsergänzungsmitteln, Verzehr von nickelreichen Produkten und Trinken des Leitungswassers auf die interne Nickelbelastung (Zielvariable: Nickelausscheidung)?
3. Wie unterscheidet sich die interne Nickelbelastung bei Probandinnen mit folgenden dermatologischen Diagnosen: Nickelkontaktdermatitis und atopisches Ekzem?
4. Kommt es zu einer signifikanten Änderung der internen Nickelbelastung durch die Durchführung des Epikutantestes?
5. Wie unterscheidet sich die interne Nickelbelastung bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen?
6. Eine Etablierung der Analytik der Nickeluntersuchung im Niedrigdosisbereich zur Bestimmung der Nickelbelastung der Allgemeinbevölkerung soll erfolgen.
7. Diese Arbeit soll auch die Anwendbarkeit des derzeit für die Allgemeinbevölkerung von der Human-Biomonitoring-Kommission des Umweltbundesamtes festgelegten Referenzwertes von 3 µg/l für die o.a. Kollektive überprüfen. Der zur Zeit gültige Referenzwert basiert nicht auf der Untersuchung eines repräsentativen Kollektivs (UBA, 2001).

5. Kollektiv, Studiendesign Dokumentation, Material und Methodik

5.1 Studiendesign und Beschreibung des Kollektivs

Zusammen mit unseren Kooperationspartnern, dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) und dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin, Nürnberg (IPASUM) wurde ein endgültiges Studiendesign festgelegt. Es wurden folgende Rahmenbedingungen für unsere Studie gewählt:

Auswahlkriterien der Probandinnen:

1. *Geschlecht weiblich*
- 1 *Alter 18 bis 30 Jahre bzw. 18 bis 46 Jahre*
3. *Wohnort in Bayern*
4. *Vorstellung in der Allergie-Ambulanz der Dermatologischen Klinik und Poliklinik am Biederstein zur Abklärung einer potentiellen Nickelkontaktdermatitis*
5. *Durchführung des Epikutantests in der Klinik im Zeitraum zwischen 2003 und 2005*
6. *Gesicherte Ergebnisse des Epikutantestes auf Nickel: negativ (-) oder eindeutig positiv (++, +++)*
7. *Patientinnen ohne schwere andere Erkrankungen wie z.B. der Niere und des Magen-Darm-Trakts*
8. *Patientinnen ohne Ernährung aus der eigenen Herstellung, Einnahme von Indometacin, absichtliche Gewichtsreduktion*

Sensibilisierungen gegen andere Kontaktallergene stellten kein Ausschlusskriterium zur Teilnahme am Projekt dar.

Es wurden nur Frauen in dieser Studien einbezogen, weil die Prävalenz der Nickelsensibilisierung bei Frauen deutlich höher als bei den Männern ist (Schäffer et al. 2001).

5.2 Ethikantrag, Studienumfang und Aufklärung der Probandinnen

Zeitdauer der Studie: 2005-2006. Insgesamt sollten 164 Probandinnen auf die Nickelausscheidung im Urin untersucht werden. Die Probandinnen sollten in drei Untergruppen eingeteilt werden:

Gruppe I: Patientinnen mit einer Nickelsensibilisierung (positiver Epikutantest) (ca. 40 Probandinnen)

Gruppe II: Patientinnen mit negativen Epikutantestergebnissen auf Nickel (ca. 110 Probandinnen)

Gruppe III: Patientinnen, bei denen ein Epikutantest noch nicht durchgeführt worden war (14 Probandinnen).

Es wurde mit den potentiellen Probandinnen ein telefonischer Kontakt aufgenommen. Durch aufklärende Gespräche wurden sie zur Teilnahme gewonnen. Über die Inhalte und den Ablauf der Studie wurden alle teilnehmenden Probandinnen zusätzlich schriftlich aufgeklärt und nur solche einbezogen, die ihr schriftliches Einverständnis für eine Beteiligung gaben (Anhang A1, A2). Vor Beginn der Arbeit lag ein positives Votum der Ethikkommission der Bayerischen Ärztekammer vor.

Alle Patientendaten wurden in einem Dokumentationsbogen unter Beachtung der gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes erfasst.

Im standardisiertem Fragebogen (Anhang A3) wurde folgende Information abgefragt: Alter, Gewicht, Größe, Herkunft (Land), Haushalt, Schulabschluss, mögliche dermatologische Diagnose, Familienanamnese bezüglich Nickelkontaktdermatitis, Erwerbstätigkeit, Rauchen (aktiv und passiv), Einnahme von Medikamenten, Ernährung, Trinkgewohnheiten, übliche Essenzubereitung, Schmucktragen, Implantaten, letzte Mahlzeit vor Urinabgabe. Mit Hilfe des Fragebogens wurden mögliche Ursachen der Nickelsensibilisierung, zu Expositionsquellen, Begleiterkrankungen und Faktoren, die Resorption, Ausscheidung und Pharmakokinetik von Nickel beeinflussen festgestellt. Bei der Entwicklung des standardisierten Fragebogens haben die Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein und des Bayerischen Ministeriums für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit alle wichtigen Nickelexpositionsquellen erfasst. Besonders wurde darauf geachtet, dass die möglichen dermatologischen und allergologischen Angaben vollständig sind. Die Studienteilnehmerinnen haben den Fragebogen selbst ausgefüllt.

Nach telefonischer Voranmeldung bekamen die Probandinnen per Post den bereits kodierten Fragebogen sowie Studienaufklärung, Infoblatt und 2 Urinbecher. Am Tag der Urinabgabe wurden Urinbecher und ausgefüllter Fragebogen der Probandinnen abgeholt. Innerhalb von 2 Stunden nach der Abholung wurde ca. 5 ml Urin für die Kreatininbestimmung pipettiert und im Allergielabor I (Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein) gelagert. Resturin in zwei Urinbechern wurde angesäuert und auch bei -80°C in Allergielabor I gelagert.

6. Nickel im Urin

6.1 Präanalytische Phase der Nickelbestimmung

Die Probandinnen erhielten per Post 2 Urinbecher aus Polypropylen der Firma Sarstedt, die ein Urinvolumen von maximal 100 ml fassen und mit einem Deckel durch Verschrauben verschlossen werden. Die Becher waren mit einem Code zur Anonymisierung der Probandinnen für die Untersuchungslabors gekennzeichnet. Die Studienteilnehmerinnen sollten in zwei Bechern Morgenurin sammeln. Jeweils ein Becher sollte dem jeweiligen Untersuchungslabor zur Verfügung gestellt werden (Sachgebiet S8 Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) und Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin (IPASUM) der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg). Die Teilung des Gehaltes eines Urinbechers in zwei Proben wurde vor dem Hintergrund einer potentiellen Umweltkontamination beim Öffnen der Becher vermieden. Die Probandinnen wurden über die Bedingungen der Probenahme mittels eines Merkblattes aufgeklärt (s. Anhang A5). Die gefüllten Urinbecher wurden am Tag der Probenahme persönlich abgeholt. Aus einem Urinbecher wurde 1 ml Urin in ein Kunststoffzentrifugenröhrchen der Firma Sarstedt mittels einer Eppendorfpipette (1000 ml) für die Kreatininbestimmung überführt. Der Harn der beiden Urinbecher wurde anschließend mit Essigsäure versetzt (1 ml Essigsäure auf 50 ml Harn). Abschließend wurden die Probengefäße bei -80°C im Allergie-Labor I Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein eingefroren. Die eingefrorenen Urinproben wurden an das LGL mittels PKW in einer Kühlpackbox geliefert. Für diese Transporte wurde eine spezielle Kühlpackbox aus Styropor entwickelt. IPASUM erhielt die eingefrorenen Proben durch den Kurierdienst des LGL.

6.2 Nickelbestimmung am LGL

6.2.1 Theorie

Das analytische Messprinzip zur Bestimmung von Nickel im Harn beruht auf flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie. Das Verfahren ist in Mundt-Becker und Anger (1981) beschrieben.

Die vom LGL durchgeführte Methode wurde entsprechend der Vorschrift zur Nickelbestimmung im Harn im Handbuch "Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitlicher Arbeitsstoffe, Analysen in biologischem Material" an die Laborbedingungen des LGL adaptiert. Sie dient zur Erfassung der Nickelkonzentrationen im Harn im umweltmedizinischen Konzentrationsbereich. Mittels eines Chelatisierungs-/Extraktionsschrittes wird Nickel aus dem Harn abgetrennt und gleichzeitig angereichert. Als Chelatbildner dient Hexamethylenammonium-Hexamethyldithiocarbamidat (HMA-HMDC). Die quantitative Bestimmung erfolgt atomabsorptionsspektrometrisch nach elektrothormaler Atomisierung im Graphitrohr. Die Auswertung erfolgt anhand wässriger Standardlösungen, die in gleicher Weise aufgearbeitet werden. Die Zuverlässigkeitskriterien erfüllen die Anforderungen der statistischen Qualitätssicherung.

6.2.2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

Geräte:

Atomabsorptionsspektrometer Unicam 939 QZ mit der Möglichkeit zur

Untergrundkompensation

bei 232,0 nm sowie Graphitrohrküvette und Kompensationsschreiber

Nickel-Hohlkathodenlampe

Graphitrohre (pyrolytisch beschichtet)

Wasserbad

Kühlzentrifuge Sigma 3-15 K

Schüttelmaschine

automatische Eppendorf-Pipetten, variabel zwischen 20-200 μ bzw. 200-1000 μ

Urinbecher der Firma Sarstedt

50 ml Propylengefäße der Firma Greiner mit Deckel

15 ml Einmal-Polypropylen-Zentrifugenröhrchen mit Stopfen der Firma Roth

Chemikalien:

Alle verwendeten Chemikalien müssen von analytischem Reinheitsgrad sein.

- Essigsäure, Suprapur 100 % der Firma Merck
- Diisopropylketon (zur Erhöhung der Reinheit destiliert) der Firma Merck
- Hexamethylenammonium- hexamethyldithiocarbamidat (HMA-HMDC) der Firma ABCB GmbH & Co KG
- Bidest. Wasser (Millipore)
- Nickel ICP Standard Firma Merck zur Herstellung von Vergleichstandards
- ClinChek® Urine Control Firma RECIPE® Chemicals + Instruments GmbH zur internen Qualitätssicherung

Lösungen:

1. Herstellung der Extraktionslösung (0,05 M):

0,68 g HMA-HMDC werden mit 15 ml Xylol gelöst, mit Diisopropylketon auf 50 ml aufgefüllt und durch intensives Schütteln (erwärmtes Ultraschallbad) vollständig gelöst. Es entsteht eine klare Lösung.

2. Ansetzen der Vergleichsstandards:

Alle Polypropylengefäße müssen vor Benutzung zur Vermeidung einer möglichen exogenen Nickelkontamination mit Millipore Wasser gespült werden.

Als Ausgangssubstanz dient ein Nickel ICP Standard $[\text{Ni}(\text{NO}_3)_2]$, der in 2-3% Salpetersäure gelöst ist und 1000 mg/l Nickel enthält. Durch eine 1:100 Verdünnung entsteht die Stammlösung (10 mg/l). Durch weitere 1:100 Verdünnung entsteht die Stammlösung (0,1 mg/l).

Aus ihr werden mittels einer Verdünnungsreihe mit Millipore Wasser in Polypropylengefäßen folgende Vergleichsstandards (Konzentrationsbereich 0,5 bis 4 $\mu\text{g/l}$) hergestellt. Jeder Standard wird mit 400 μl Essigsäure angesäuert. Alle Proben werden gut geschüttelt.

Tabelle 4: Einsetzen des Vergleichsstandarts (LGL).

Volumen der 0,1 mg/l Stammlösung (wässrig) μl	Endvolumen des Vergleichsstandards ml	Konzentration des Nickels in der Standardlösung $\mu\text{g/l}$
100	20	0,5
200	20	1,0
400	20	2,0
600	20	3,0
800	20	4,0

3. Ansetzen des Kontrollurins als internen Standard:

Der gefriergetrocknete Standard ClinChek® Urine Control, der zwischen 7,4 und 12,6 µg/l Nickel gemäß Herstellerangaben enthält, wird in 10 ml Millipore Wasser aufgenommen und mit 200 µl Essigsäure angesäuert.

Probenaufbereitung:

Auch die Zentrifugationsröhrchen müssen vor Benutzung zur Vermeidung einer möglichen exogenen Nickelkontamination mit Millipore Wasser gespült werden. Die bei -80°C eingefrorenen Urinproben werden vor der Untersuchung im Wasserbad aufgetaut. Sollte sich Sediment abgesetzt haben, muss durch Schütteln und ggf. Erwärmen für eine vollständige Durchmischung gesorgt werden.

6 ml Harn werden in Zentrifugationsröhrchen mit 1 ml Extraktionslösung versetzt. Das Gemisch wird 10 min mechanisch geschüttelt und anschließend 4500 min⁻¹ bei 18 °C zentrifugiert. Die organische Phase, die das komplex gebundene Nickel enthält, wird möglichst vollständig in ein Eppendorfgefäß abgehoben. Es ergaben sich ca. 700 bis 800 µl Lösungsmittelüberstand. Bei jeder Analysenserie wurde ein Reagenzienleerwert mitgeführt. Er besteht nur aus 20 ml Millipore Wasser und 400 µl Essigsäure.

Atomabsorptionsspektrometrische Arbeitsbedingungen:

Atomabsorptionsspektrometer:

Wellenlänge: 232,0 nm

Untergrundkompensation: Deuteriumlampe

Spektrale Spaltbreite: 0,2 nm

Rohrtyp: Pyrolytisch beschichtetes Graphitrohr

Das Temperaturprogramm lässt sich wie folgt beschreiben:

Analysenphase	Phasendauer s	Temperatur °C
Trocknen	20	120-150
Veraschen	20	800
Atomisierung	4	2400
Ausheizen	3	2800

Inertgas: Argon

Injiziertes Volumen: 20µl

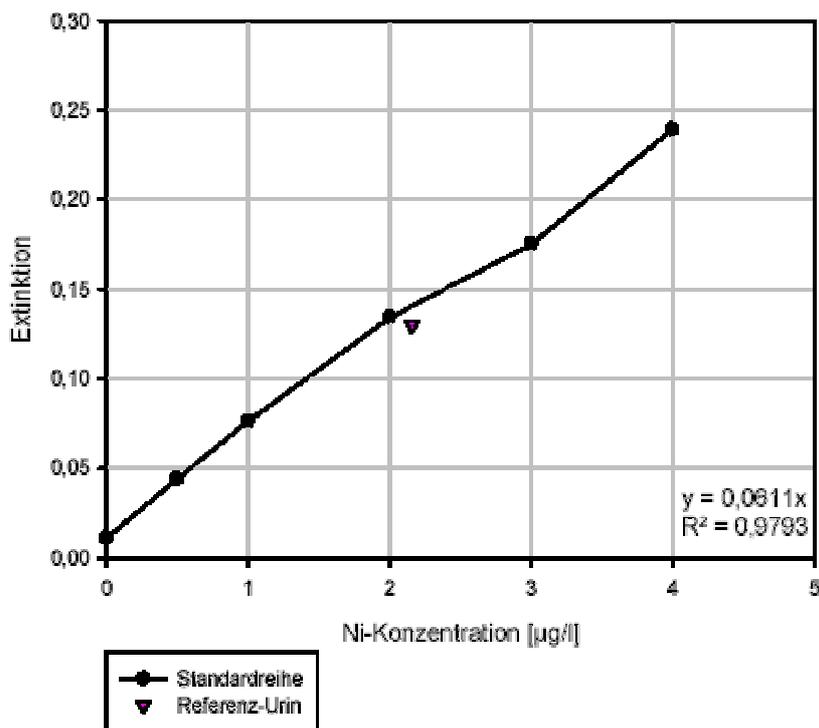
6.2.3 Analytische Bestimmung:

20 µl der organischen Phase werden in die Graphitrohrküvette injiziert. Die bei der Atomisierung registrierte Extinktion sollte einen Wert von 0,2 nicht übersteigen, andernfalls kann das injizierte Volumen verringert werden. Liegt die für die Probe gemessene Extinktion außerhalb des linearen Bereichs der Kalibrierkurve, so wird das injizierte Volumen reduziert (minimal 10 µl). Ist dies nicht ausreichend, so muss der Harn verdünnt werden. *Jede Probe wird 4 mal analysiert und der Mittelwert daraus ergibt den Analysenwert.*

Kalibrierung

Pro Messung wurden die wässrigen Vergleichsstandards hergestellt. Unter den angegebenen Analysenbedingungen war die Kalibrierkurve bis 4 µg/l Nickel linear. Eine Eichkurve ist im Folgenden exemplarisch dargestellt:

Abbildung 1: Kalibrierungskurve (LGL)



Berechnung des Analyseergebnisses

Die gemessenen Extinktionen werden um die des Reagenzienleerwertes verringert. Anschließend werden damit die Konzentrationen aus der Kalibrierkurve ermittelt. Ist das injizierte Volumen für die Probe geringer als das für die Vergleichsstandards, muss dies bei der Berechnung des Analyseergebnisses berücksichtigt werden.

Bestimmungs- und Nachweisgrenze:

Die Bestimmungsgrenze ist als unterster bestimmbarer Gehalt in der Messlösung anzusehen und nach DIN 32645 zu ermitteln.

Die Bestimmungsgrenze liegt bei dieser Methode bei 0,5 µg/l und die Nachweisgrenze bei 0,2 µg/l.

Richtigkeit der Messung:

Die Güte des Bestimmungsverfahrens ist ausreichend, wenn der Variationskoeffizient unter 10 % liegt. Die Wiederfindungsrate sollte zwischen 80 und 110 % betragen.

6.3 Nickelbestimmung nach IPASUM

6.3.1 Theorie

Das analytische Messprinzip zur Bestimmung von Nickel im Harn beruht ebenfalls auf flammenloser Atomabsorptionsspektrometrie. Die Methode dient zur Erfassung der Nickelkonzentrationen im Harn im umweltmedizinischen Konzentrationsbereich. Sie wurde von IPASUM im Auftrag des LGL entwickelt, um die Nachweisgrenze unter $0,2 \mu\text{g/l}$ abzusenken. Das im Urin enthaltene Nickel wurde mit einem anderen Chelatbildner, Ammoniumpyrrolidindithiocarbamat (APDC), umgesetzt und mit Methyl-iso butylketon (MIBK) extrahiert und gleichzeitig angereichert. Die quantitative Bestimmung erfolgt atomabsorptionsspektrometrisch nach elektrothermaler Atomisierung im Graphitrohr mit Zeeman-Untergrundkompensation. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe einer Kalibriergeraden aus Vergleichsstandards, die definierte Nickelkonzentrationen in wässriger Glutathionlösung enthalten und in gleicher Weise wie die Urinproben aufgearbeitet werden. Die Zuverlässigkeitskriterien erfüllen die Anforderungen der statistischen Qualitätssicherung.

6.3.2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

Geräte:

Atomabsorptionsspektrometer mit Zeeman-Untergrundkompensation sowie Graphitrohrküvette und Kompensationsschreiber.

Nickel-Hohlkathodenlampe

Graphitrohre (pyrolytisch beschichtet)

Ultraschallbad

Kühlzentrifuge

Schüttelmaschine

100- und 1000-ml-Messkolben

Eppendorf-Pipetten, variabel zwischen 10-100 μl und 100-1000 μl sowie 1000-5000 μl

Multipette sowie zugehörige 100 und 250 μl Combitips

Urinbecher der Firma Sarstedt, Nümbrecht

13 ml Einmal-Polypropylen-Zentrifugenröhrchen mit Druckstopfen der Firma Sarstedt, Nümbrecht

Chemikalien:

Alle verwendeten Chemikalien müssen von analytischem Reinheitsgrad sein.

- Essigsäure, Suprapur 96 % Merck, Darmstadt
- Ammoniumpyrrolidindithiocarbamat (APDC) Merck, Darmstadt
- Bidest. Wasser (Millipore)
- Glutathion (reduziert) Merck, Darmstadt
- Salpetersäure, Suprapur 65% Merck, Darmstadt
- Nickel-Standardlösung (Baker-Analyzed Reagent) J. T. Baker, Phillipsburg, USA
- Urinkontrolle Umwelt (8A) von G-EQUAS 35 zur internen Qualitätssicherung

Lösungen:

1. Herstellung des Komplexbildners (2%):

2,0 g APDC wurden in 100 ml aqua bidest vollständig gelöst (Ultraschallbad). Es entsteht eine klare Lösung, die bei kühler Lagerung ca. 5 Tage haltbar ist.

2. Lösungsmittel:

MIBK ist gebrauchsfertig.

3. Herstellung der Glutathionlösung zum Ansatz der Gebrauchsstandards:

670 mg Glutathion werden in 1 l aqua bidest vollständig gelöst (Ultraschallbad).

4. Herstellung einer 1 m HNO₃-Lösung zum Ansatz der Nickelstammlösung (1mg/l):

Dazu werden 72 ml einer 65% iger HNO₃ ad 1 l mit aqua bidest verdünnt.

5. Ansetzen der Vergleichsstandards:

Als Ausgangssubstanz dient eine gebrauchsfertige Nickel-Standardlösung (Ni-Metall-Lösung, 0,3 M in Salpetersäure), die 1000 ppm (1g/l) Nickel enthält. Durch Verdünnung 1:1000 mit 1m HNO₃-Lösung entsteht die Stammlösung (1 mg/l). Aus ihr werden mittels einer Verdünnungsreihe in 100 ml Messkolben folgende Vergleichsstandards (Konzentrationsbereich 0,25 bis 5,00 µg/l) in Glutathionlösung angesetzt. Jeder Standard wird mit 200 µl Essigsäure angesäuert. Alle Proben werden gut geschüttelt.

Tabelle 5: Ansetzen des Vergleichsstandarts (IPASUM):

Volumen der 1 mg/l Stammlösung (wässrig) µl	Endvolumen des Vergleichsstandarts 100 ml	Konzentration des Vergleichsstandarts µg/l
25	100	0.25
50	100	0.5
100	100	1.0
200	100	2.0
300	100	3.0
500	100	5.0

6. Ansetzen des Kontrollurins:

Als Präzisionskontrolle wird eine zertifizierte Urinkontrolle (Sollwert: 1,67 µg/l) aus G-EQUAS 35 (Ringversuch, German External Quality Assessment Schema) eingesetzt. Zur Präzisionskontrolle noch geringerer Nickelkonzentrationen im Harn wird der Harnpool (kommerziell erhältliches Kontrollmaterial) der Firma BioRad mitgeführt.

Probenaufbereitung:

Die Urinproben werden vor der Untersuchung aufgetaut. Sollte sich Sediment abgesetzt haben, muss durch Schütteln und ggf. Erwärmen für eine vollständige Durchmischung gesorgt werden. 7 ml Harn (pH 2!) werden in einem 13 ml PP-Einwegröhrchen mit 1 ml 2%iger APDC-Lsg. versetzt und mit 1 ml Lösungsmittel überschichtet. Das Röhrchen wird mit einem Druckstopfen verschlossen und das Gemisch 30 min intensiv mechanisch geschüttelt. Anschließend wird die organische Phase durch Zentrifugation bei 6000 min⁻¹ bei 0°C abgetrennt. Die organische Phase, die das komplex gebundene Nickel enthält, wird möglichst vollständig in ein lösemittelbeständiges Analysengefäß abgehoben. Es ergeben sich ca. 300 bis 600 µl Lösungsmittelüberstand. Der Reagenzienleerwert wird bei der Erstellung berücksichtigt. Er besteht aus 7 ml Glutathionlösung und wird wie eine Patientenprobe aufgearbeitet.

Atomabsorptionsspektrometrische Arbeitsbedingungen:

Atomabsorptionsspektrometer:

Wellenlänge	232,0 nm
Untergrundkompensation	Zeeman
Spektrale Spaltbreite	0,2 nm
Rohrtyp	Pyrolytisch beschichtetes Graphitrohr

Das Temperaturprogramm lässt sich wie folgt beschreiben:

Analysenphase	Phasendauer Ramp time s	Phasendauer Hold time s	Temperatur °C
Trocknen	10	25	110
Veraschen	0	40	750
Veraschung II	20	25	950
Atomisierung	0	5	2350
Ausheizen	1	3	2500

Signalauswertung mittels Peak-Fläche.

Inertgas: Argon

Injiziertes Volumen: 20µl

6.3.3 Analytische Bestimmung

20 µl der organischen Phase werden vom automatischen Probengeber in das transversal beheizte Graphitrohr injiziert. Liegt die für die Probe gemessene Extinktion außerhalb des linearen Bereichs der Kalibrierkurve, so wird der Harn verdünnt analysiert. *Jede Probe wird zweimal analysiert und der Mittelwert daraus ergibt den Analysenwert.*

Kalibrierung:

Die Vergleichsstandards sind 2 Messtage haltbar und müssen danach immer frisch hergestellt werden. Unter den angegebenen Analysenbedingungen ist die Kalibrierkurve bis 5 µg/l Nickel linear.

Berechnung des Analysenergebnisses:

Mit den gemessenen Extinktionen – eventuell um den Reagenzienleerwert verringert – werden die Nickelkonzentrationen aus der Kalibrierkurve ermittelt. Wurde eine zu messende Urinprobe vorverdünnt, muss dies bei der Berechnung des Analysenergebnisses berücksichtigt werden.

Bestimmungs- und Nachweisgrenze:

Die Bestimmungsgrenze ist als unterster bestimmbarer Gehalt in der Messlösung anzusehen und nach DIN 32645 zu ermitteln. Die Bestimmungsgrenze liegt bei 0,2 µg/l, die Nachweisgrenze bei 0,1 µg/l - 0,2 µg/l.

Richtigkeit der Messung:

Die bei jeder Analysenserie mitgeführte Präzisionskontrolle bzw. „Normalkontrolle“ ergaben folgende Messwerte:

<i>Präzisionskontrolle: G-EQUAS 35, 8 A</i>		<i>„Normalkontrolle“</i>
Messtag:	Ergebnis 8 A	Normalkontrolle
10.01.2006	1,60 µg/l	0,40 µg/l
11.01.2006	1,52 µg/l	0,32 µg/l
12.01.2006	1,58 µg/l	0,47 µg/l
13.01.2006	1,40 µg/l	0,46 µg/l
16.01.2006	1,34 µg/l	0,35 µg/l
17.01.2006	1,65 µg/l	0,38 µg/l
18.01.2006	1,51 µg/l	0,36 µg/l
19.01.2006	1,83 µg/l	0,40 µg/l

Der Sollwert der Präzisionskontrolle beträgt 1,67 µg/l (Bereich: 1,06 – 2,29 µg/l)

6.4 Kreatininbestimmung im Toxikologischen Labor der II. Medizinischen Klinik der TU München

6.4.1 Theorie

Fremdstoffkonzentrationen im Urin unterliegen im Allgemeinen starken diuresebedingten Schwankungen. Um die damit verbundenen unterschiedlichen Verdünnungseffekte auszugleichen, wird die Konzentration als Normierungsparameter der Kreatiningehalt im Urin bestimmt und die gemessenen Nickelkonzentrationen/l Urin entsprechend umgerechnet (UBA 2005). Gemäß der Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ am Umweltbundesamt (UBA) sollen nur Urinproben, deren Kreatininkonzentrationen im Bereich von 0,3 bis 3 g pro Liter Urin liegen, ausgewertet werden (UBA 2005).

6.4.2 Testprinzip

Die Methode beruht auf einer kinetischen Messung der Jaffé-Reaktion, bei der die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten von Kreatinin und Pseudokreatininen ausgenutzt werden. In Gegenwart starker Basen reagiert Pikrat mit Kreatinin unter Bildung eines Chromophors (gelb-orange Verbindung). Kreatinin und Nicht- Kreatinin-Chromogene reagieren in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Die Reaktion läuft in drei Phasen ab. In der ersten Phase reagieren vorwiegend die schnellen Nicht- Kreatinin-Chromogene, in der folgenden das echte Kreatinin und nachfolgend die langsamen Nicht-Kreatinin-Chromogene. Die photometrische Messung erfolgt bei 520/800 nm, die Absorptionsänderung der zweiten Phase ist proportional zur Kreatininkonzentration in der Probe.

6.4.3. Reaktionsprinzip

Bei der Reaktion Kreatinin mit Pikrinsäure entsteht ein Kreatinin-Pikrat-Komplex.

6.4.4 Geräte, Reagenzien

Gerät:

Klinisch-chemischer Analyser , Olympus AU400'

Reagenzien:

Testkit: Olympus Creatinine (OSR6178)

Natriumhydroxid 120 mmol/l

Pikrinsäure 2,9 mmol/l

Reagenzien sind gebrauchsfertig.

Probenmaterial

Urin (ohne Enteiweißung oder Konservierungsmittel), nicht angesäuert

Lagerung:

bei -80°C gelagerter Urin: Kreatinin 6 Monate stabil

Kalibrierung und Kontrollen:

Kalibrator für Urin: (der Kreatininwert des Urinkalibrators lässt sich auf Isotopenverdünnungs-Massenspektrometrie zurückführen)

Fa. Olympus ODC 0025

Konz. 160 mg/dl = OD(opt.Dichte): 0,5331

Einpunktkalibration, $Y=AX+B$

Doppelbestimmung

Kontrollen der Fa.Biorad:

Liquichek Urin Chemistry Contr.1 (Konz.: 67,9mg/dl; OD: 0,1059)

Liquichek Urin Chemistry Contr.2 (Konz.: 147 mg/dl; OD: 0,4951)

Doppelbestimmung

Qualitätssicherung:

vierteljährliche Ringversuche

halbjährliche Wartung durch Techniker

wöchentliche/monatliche interne Wartung und Reinigung

Berechnung:

Das Olympus-Analysengerät berechnet automatisch die Kreatininkonzentrationen jeder Probe

Laborinterne Fehlergrenze: {Mittelwert der Probe} \pm {3x Standardabweichung}

Referenzbereich:

Urin Männer 124 - 230 $\mu\text{mol/kg/d}$ (14 - 26 mg/kg/d)

Frauen 97 - 177 $\mu\text{mol/kg/d}$ (11 - 20 mg/kg/d)

Linearität:

Der Test ist bei Urin innerhalb eines Konzentrationsbereichs von 88-35360 $\mu\text{mol/l}$ (1 - 400

mg/dl) linear.

Störsubstanzen:

Ikterus: bis 40 mg/dl oder 684 $\mu\text{mol/l}$ Bilirubin weniger als 3 % Interferenz.

Hämolyse: bis 5 g/l Hämoglobin weniger als 3 % Interferenz.

Ascorbat: bis 50 mg/dl Ascorbat weniger als 3 % Interferenz.

Glukose: bis 3000mg/dl Glukose weniger als 3 % Interferenz.

6.5 Statistische Analysen

Die Fragebögen, die Probandinnen selbst ausgefüllt haben, wurden zusammen mit den Urinbechern abgeholt. Bei der Abholung des Fragebogens wurden die Daten auf Vollständigkeit kontrolliert. Die statistische Auswertung der Messwerte erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Sachgebiet Umweltmedizin und mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie Klinikum Rechts der Isar. Die Angaben der Probandinnen wurden manuell in den Rechner eingegeben und mit Hilfe der Computerprogramme Microsoft Excel, Microsoft Word und SPSS ausgewertet.

Im Rahmen der Auswertung wurden nur die komplett ausgefüllten Fragebögen analysiert.

In bivariaten Analysen wurde der Einfluss folgender Faktoren auf die Nickelausscheidung im Urin untersucht:

1. Altersgruppe,
2. Zufuhr nickelreicher Lebensmittel,
3. Zufuhr der Nahrungsergänzungsmittel,
4. die Verwendung nickelhaltiger Küchenutensilien,
5. die Zufuhr von nicht-abgelaufenem Trinkwasser,
6. das Vorliegen einer Nickelkontaktdermatitis,
7. Durchführung des Epikutantestes,
8. das Vorliegen eines atopischen Ekzems,
9. das Rauchverhalten.

Hierfür wurde die logarithmierte, kreatininbezogene Nickelkonzentration herangezogen, die in etwa einer Normalverteilung folgt, und bei dichotomen Einflussgrößen mit Hilfe des T-Tests die Mittelwerte der logarithmierten Werte verglichen. Der Mittelwert der logarithmierten Werte entspricht dem geometrischen Mittelwert der nicht-transformierten Werte. Bei dem Faktor „nickelreiche Ernährung“, der mehr als zwei Kategorien hat, wurden die geometrischen Mittelwerte einzelner Kategorien bestimmt. Der Einfluss auf den Nickelgehalt wurde in einer linearen Regressionsanalyse überprüft. Ein p-Wert kleiner 0.05 wurde als signifikant angesehen. Zur statistischen Erfassung und Auswertung dienen die Computerprogramme Microsoft Excel, Microsoft Word und SPSS.

7. Ergebnisse

Die prospektive/retrospektive Studie „Interne Nickelbelastung und Nickelbiomonitoring“ wurde im Jahr 2005-2006 in Bayern, Deutschland durchgeführt. Auswahlkriterien der Probandinnen waren:

1. Geschlecht weiblich.
2. Alter 18 bis 30 Jahre bzw. 18 bis 46 Jahre
3. Wohnort in Bayern
4. Vorstellung in der Allergie-Ambulanz der Dermatologischen Klinik und Poliklinik am Biederstein zur Abklärung einer potentiellen Nickelkontaktdermatitis
5. Durchführung des Epikutantests in der Klinik im Zeitraum zwischen 2003 und 2005
6. Gesicherte Ergebnisse des Epikutantestes auf Nickel: negativ (-) oder eindeutig positiv (++, +++)
7. Patientinnen ohne schwere andere Erkrankungen wie z.B. der Niere und des Magen-Darm-Trakts
8. Patientinnen ohne Ernährung aus der eigenen Herstellung, Einnahme von Indometacin, absichtliche Gewichtsreduktion

Die Probandinnen wurden in drei Untergruppen eingeteilt werden:

Gruppe I: Patientinnen mit einer Nickelsensibilisierung (positiver Epikutantest)
(40 Probandinnen)

Gruppe II: Patientinnen mit negativem Epikutantestergebnissen auf Nickel
(110 Probandinnen)

Gruppe III: Patientinnen, bei denen ein Epikutantest noch nicht durchgeführt worden war
(14 Probandinnen).

7.1 Kollektiv

Insgesamt wurden 164 Probandinnen statistisch ausgewertet. Wegen Datenunvollständigkeit wurden 32 Probandinnen nicht ausgewertet. Von ausgewerteten 164 Probandinnen fielen 42 (26%) in die Gruppe I „Epikutantest positiv“ und 122 (74%) in die Gruppe II „Epikutantest negativ“. Die 14 Probandinnen aus Gruppe III wurden nach dem Epikutantestergebnis verteilt und zusammen ausgewertet. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs betrug 30 ± 7 Jahre. 60% der Probandinnen gehörten in die Altersgruppe 18 bis 30 Jahre. 78% der Frauen hatten deutsche Nationalität. 10% des Kollektivs hatten maximal einen Hauptschulabschluss erreicht, 58,6% hatten ein Studium erfolgreich abgeschlossen. Im Kollektiv haben 42 Probandinnen (25,6%)

geraucht. Mittelstarke Raucher mit einem Zigarettenkonsum von mehr als 15 Zigaretten/Tag waren nur etwa 12% des gesamten Kollektivs.

Tabelle 6: Beschreibung des Studienkollektivs

	Gesamt (n=164)		Gruppe I (n=42) Epikutantest positiv		Gruppe II (n=122) Epikutantest negativ	
	n	%	n	%	n	%
Dermatologische Diagnosen						
Fehlende Angaben	2	1.2			2	1.6
Nickel-Kontaktdermatitis	42	25.6	42	100	0	0
Sonstige Kontaktdermatitis	17	10.4			17	13.9
Dermatitis/Ekzem	40	24.4			40	32.8
Seborrhoisches Ekzem, Nummuläres Ekzem	9	5.5			9	7.4
Neurodermitis	19	11.6			19	15.6
Rhinokonjunktivitis	5	3.0			5	4.1
Allergisches Asthma	1	0.6			1	0.8
Sonstige Hautkrankheiten	12	7.3			12	9.8
Urtikaria, Quincke-Ödem NM- und Med.-Unverträglichkeit	17	10.4			17	13.9
Alter						
Minimum	18		19		18	
Maximum	46		42		46	
Standardabweichung	7.25		4.34		7.83	
Mittelwert	30.25		27.64		31.15	
Alter 18-30 Jahre	99	60.4	33	78.6	66	54.1
Alter 31-44 Jahre	59	36.0	9	21.4	50	41.0
Alter >44 Jahre	6	3.7			6	4.9
Nationalität						
Deutsche Nationalität	129	78.7	35	83.3	94	77.0
Andere Nationalität	35	21.3	7	16.7	28	23.0
Schulabschluss						
Fehlende Angaben	2	1.2	0	0	2	1.6
Mit/ohne Hauptschulabschluss	17	10.4	5	11.9	12	9.8
Mittlere Reife	45	27.4	12	28.6	33	27.4
Fachhochschule/Hochschulreife	48	29.3	11	26.2	37	30.2
Abschluss eines Studiums	48	29.3	14	33.3	34	27.9
Anderer Schulabschluss	2	2.4			4	3.3
Rauchverhalten						
Nichtraucher	120	73.2	34	81.0	86	70.5
Raucher	44	26.8	8	19.0	36	29.5
Anzahl der Zigaretten						
1 Zigarette	9	5.5	2	4.8	7	5.7
<5 Zigaretten	10	6.0	2	4.8	8	6.5
5-9 Zigaretten	3	1.8	1	2.4	2	1.6
10-14 Zigaretten	10	6.0	2	4.8	8	6.6
15-19 Zigaretten	8	4.9	0	0	8	6.6
20-24 Zigaretten	9	5.5	2	4.8	7	5.7
25-34 Zigaretten	2	1.2	0	0	2	1.7

7.2 Nickelbestimmung im Urin

Alle Probandinnen wurden mittels Merkblatt gebeten, Morgen- Mittelstrahlurin in zwei Urinbecher zum gleichen Zeitpunkt zu sammeln. Bei der Auswertung der Frage 37 „Letzte Mahlzeit“ wurde allerdings festgestellt, dass es sich bei 7.2% der Probandinnen um keinen Morgenurin gehandelt hat. Die Urinbecher wurden um 15-17 Uhr am Tag der Urinabgabe bei den Probandinnen abgeholt, deswegen kann man davon ausgehen, dass es sich bei den Probandinnen mit dem Abstand der letzten Mahlzeit vor Urinabnahme von mehr als 5 Stunden um Morgenurin handelt (Diät zwecks Gewichtsreduktion war ein Ausschlusskriterium!).

Tabelle 7: Abstand zwischen der Urinabnahme und der letzten Mahlzeit (Laut Fragenbogen):

	Häufigkeit (n=164)	Prozent
Fehlende Angaben	22	13.4
Sofort nach dem Essen	3	1.8
Unter 1 Stunde	4	2.4
1-4 Stunden	5	3.0
5-8 Stunden	14	8.5
8-11 Stunden	76	46.3
12-16 Stunden	40	24.4

Alle Probandinnen wurden mittels Merkblatt informiert, dass die Urinabnahme in zwei Urinbecher zum gleichen Zeitpunkt stattfinden soll. Mit der Hilfe der Korrelationsanalyse der Kreatiningehalte in zwei Urinbecher kann man feststellen, dass diese Bedingung nicht bei allen Probandinnen eingehalten wurde (Korrelationskoeffizient 0.89), weil in einzelnen Fällen Abweichungen der Kreatinin-Messwerte von bis zum einem Faktor 5 festgestellt wurde.

7.2.1 Vergleich der Nickelbestimmung der beiden Untersuchungslabors

Nach logarithmischer Transformation (natürlicher Logarithmus) der LGL-Werte und IPASUM-Werte erhält man eine Verteilung der Massewerte, die nahezu einer Normalverteilung entspricht. Wie folgende Tabelle zeigt, schwankten die Untersuchungsergebnisse der beiden Labore. Die statistische Kenngrößen wie arithmetischer Mittelwert, Median und 95% Perzentile stimmten jedoch gut überein. Der Maximalwert liegt bei IPASUM deutlich höher.

Tabelle 8: Vergleich der Nickelkonzentration (LGL und IPASUM)

	IPASUM		LGL	
	µgNi/l	µgNi/g Kreatinin	µgNi/l	µgNi/g Kreatinin
Fehlend	1	1	1	4
Minimum	0.20	0.12	0.25	0.12
5% Perzentile	0.29	0.27	0.25	0.19
10%Perzentile	0.38	0.39	0.25	0.28
Median	1.18	1.22	1.02	0.83
90% Perzentile	2.80	2.64	2.76	2.09
95% Perzentile	3.88	3.05	3.08	2.71
Maximum	10.10	10.43	6.40	8.21
Arithm. Mittelwert	1.51	1.48	1.33	1.11
Standardabweichung	1.33	1.44	1.07	1.06

Die Messwerte der beiden Labore wurden mit Hilfe der linearen Regression analysiert. Bei dieser Analyse bleiben systematische Fehler unentdeckt und werden größere Abweichungen der Messwerte nicht wiedergegeben. Der Korrelationskoeffizient der Geraden beträgt $r=0,87$ und lässt auf eine gute Übereinstimmung der Messwerte schließen.

Die Ergebnisse der Auswertung sind zum einen mit den Originalwerten (ohne Transformation) und zum anderen nach Transformation in den natürlichen Logarithmus beschrieben.

Ohne Transformation:

Die Messwerte des LGL liegen im Durchschnitt um $0,39 \mu\text{g Nickel/g Kreatinin}$ niedriger als die Messwerte von IPASUM. Die Methode des LGL ermittelt also im Durchschnitt um $0,39 \mu\text{g/g Kreatinin}$ niedrigere Werte als die Methode, die von IPASUM entwickelt wurde. Das 95% Konfidenzintervall für den durchschnittlichen Unterschied zwischen dem LGL- und dem IPASUM-Wert reicht von $-1,83$ bis $1,05$, d.h. in 95% der Fälle ist der LGL-Wert um $1,83 \mu\text{g/g Kreatinin}$ niedriger bis $1,05 \mu\text{g/g Kreatinin}$ höher als der IPASUM-Messwert. Die Unterschiede zwischen LGL- und IPASUM- gemessenen kreatininbezogenen Nickelgehalten sind normalverteilt. Bei den niedrigen Werten sind die Unterschiede klein. Bei den höheren Werten sind die Unterschiede größer.

Mit Transformation:

Wird anstelle des Messwertes dessen natürlicher Logarithmus verwendet, werden die Messwerte bei Anwendung des selben Verfahrens nicht absolut, sondern proportional verglichen. Nach logarithmischer Transformation der Messwerte ergibt sich eine durchschnittliche Differenz von -0,31 mit einem 95% Konfidenzintervall von -1,59 bis 0,96. Das heißt: der logarithmierte Messwert des LGL liegt in Durchschnitt um 0,31 niedriger als der von IPASUM, wobei in 95% der Fälle die LGL-Messwerte um 1,59 niedriger bis 0,96 höher liegen. Bezogen auf die nicht-logarithmierten Werte ergibt sich hieraus: der Messwert des LGL liegt in Durchschnitt um 0,73 ($e^{-0,31}$) niedriger als der von IPASUM, wobei in 95% der Fälle die LGL-Messwerte um 4,9 niedriger bis 2,61 höher liegen.

Vergleich der Nickelbestimmungen unter Berücksichtigung der Kreatininabweichungen:

Wie beschrieben, stimmen die Ergebnisse der Kreatininwerte der beiden Urinbecher nicht gut überein. Unter Ausschluss der 8 Probandinnen, bei denen Kreatininwerte ausschließlich in einem Labor bestimmt wurden, ergibt das Verfahren „Limit of agreement“ (Rahmen der Schwankungen des relativen Fehlers für 95% der Werte) folgendes Bild: der vom LGL bestimmte Nickelgehalt/g Kreatinin liegt durchschnittlich um 0,39 niedriger als der von IPASUM gemessene Wert. Auch die Konfidenzbereiche ändern sich praktisch nicht. Es besteht weiterhin das Problem, dass die Unterschiede abhängig von der Größe der Messwerte sind.

Vergleich der beiden Messwerte in beiden Urinbechern:

Um die Schwankungen beider Messverfahren zu erfassen, wurden beide Urinbecher nach dem Zufallsprinzip ausgewählter Probandinnen im LGL mit zwei Methoden untersucht.

Tabelle 9: Untersuchung den beiden Urinbecher nach dem Zufallsprinzip:

Nummer der Probandin	LGL Erste Messung Becher 1 $\mu\text{g/l}$	LGL Nachuntersuchung Becher 1 $\mu\text{g/l}$	LGL Nachuntersuchung Becher 2 $\mu\text{g/l}$	IPASUM. Messung Becher 2 $\mu\text{g/l}$
8	2.30	2.80	8.30	5.03
32	2.30	2.20	2.30	0.20
43	1.35	-	1.18	0.83
50	2.10	0.60	0.60	0.72
58	2.40	1.80	1.60	0.69
62	1.30	1.00	0.80	2.28
64	1.20	1.10	0.50	0.31
67	4.90	4.20	3.20	3.54
69	5.40	4.90	3.40	10.10
72	1.60	1.40	1.06	2.99
78	1.10	1.00	0.71	1.98
107	2.80	3.00	2.70	2.04

Wie die Tabelle zeigt, stimmen die Untersuchungsergebnisse der Erst- und Nachuntersuchung im LGL im Urinbecher 1 gut überein. Becher 1 und 2 zeigten bei Probandin P8, P64 und P69 Unterschiede um einen Faktor 2 bzw. 3,6. Ein Vergleich der Messwerte aus Becher 2 zwischen LGL-Methode und IPASUM-Methode zeigt nur in drei Fällen passable Übereinstimmung.

Gesamtbewertung:

Die Schwankung der Messergebnisse beruht zum einen auf präanalytischen Problemen der Probengewinnung und zum anderen auf den unterschiedlichen Messmethoden selbst. Während der systematische Unterschied zwischen den beiden Methoden relativ gering ist, ist der Schwankungsbereich sehr groß und zudem abhängig von der absoluten Größe des Messwertes.

Deshalb werden weitere Auswertungen nur mit den Messwerten, die mit der sensitiveren IPASUM-Methode erhoben wurden, durchgeführt.

7.3 Faktoren, die den Nickelgehalt im Urin beeinflussen

7.3.1 Allgemeine Faktoren:

Alter:

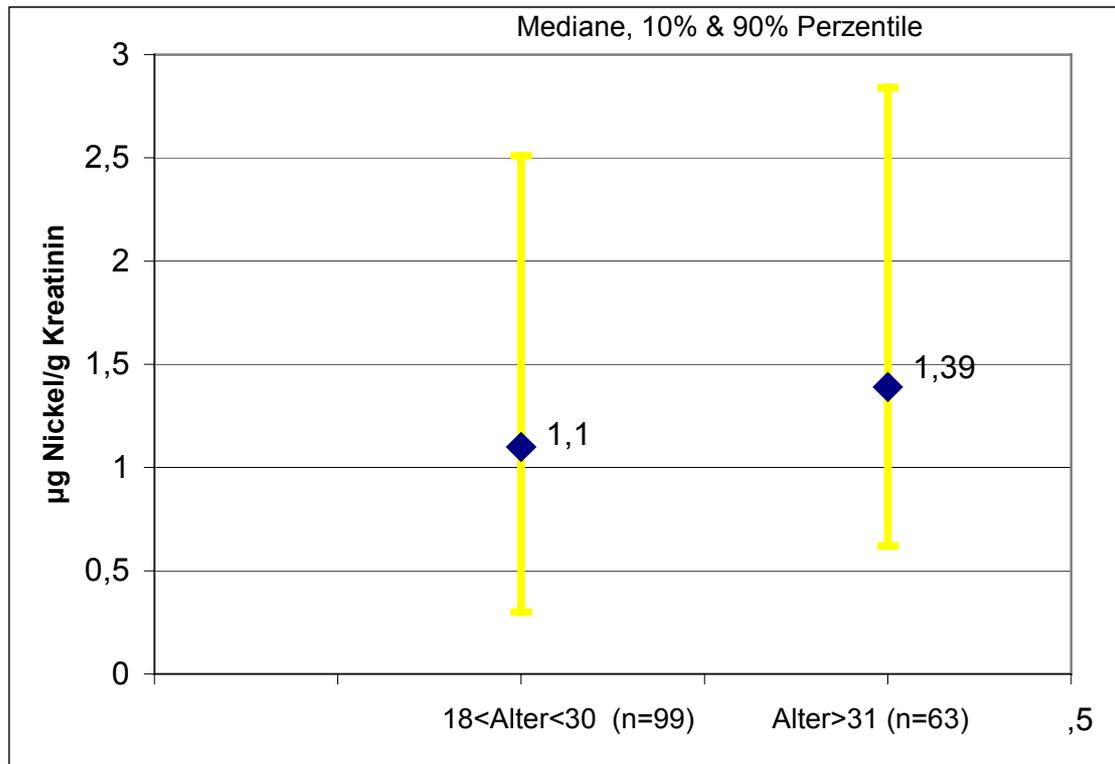
Die erste Altersgruppe (AG 1) umfasst das Alter zwischen 18 und 30 Jahre. Die Probandinnen der zweiten Altersgruppe (AG 2) sind 31 Jahre und älter. Wie aus der Abbildung 2 ersichtlich ist, steigt die Nickelkonzentration im Urin mit dem Alter an. Im T-Test ist der Unterschied der geometrischen Mittelwerte der beiden Altersgruppen hoch signifikant. In Tabelle 10 ist die Altersabhängigkeit der Nickelkonzentrationen im Urin dargestellt. Mit zunehmendem Alter der Probandinnen steigt der Nickelgehalt im Urin.

Tabelle 10: Nickelkonzentration in zwei Altersgruppen:

	AG1 n= 99		AG2 n= 64	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	1	1	0	0
Minimum	0.20	0.12	0.25	0.23
5% Perzentile	0.29	0.24	0.34	0.39
10% Perzentile	0.35	0.30	0.53	0.62
Median	1.08	1.10	1.40	1.39
90% Perzentile	2.65	2.51	3.00	2.84
95% Perzentile	3.77	3.44	3.98	3.05
Maximum	10.10	8.67	6.62	10.42
Arith. Mittelwert	1.44	1.31	1.65	1.75
Standardabweichung	1.45	1.23	1.12	1.69
Geom. Mittelwert	1.02	0.96*	1.34	1.37*

*T-Test $p=0,004$

Abbildung 2: Nickelkonzentration in zwei Altersgruppen:



7.3.2 Ernährungsfaktoren

7.3.2.1 Ernährung der Probandinnen:

Bei der Auswertung der Fragebögen wurde festgestellt, dass nur 9 Probandinnen sich ausschließlich vegetarisch ernähren. Bei dieser Gruppe der Probandinnen haben wir auf die weitere statistischen Auswertung verzichtet.

Bei 26 von 162 Probandinnen konnte man feststellen, dass sie eine Diät halten oder vor kurzem hielten. Vergleicht man diese Diätgruppe mit der Gruppe ohne Diät zeigt sich, dass in der Gruppe mit Diät 95% der Nickelgehalte unter 9,46 µg/g Kreatinin lag. Dagegen betrug die 95% Perzentile in der Gruppe ohne Diät nur 3,02 µg/g Kreatinin. Die übrigen Kenngrößen wie Mittelwert, geometr. Mittelwert, 5% Perzentile lagen in den beiden Gruppen in der gleichen Größenordnung (s. Tabelle 11). Der T-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den geometrischen Mittelwerten der beiden Gruppen.

Tabelle 11: Nickelgehalt in Diätgruppe und Gruppe ohne Diät

	Diätgruppe n= 26		Gruppe ohne Diät n= 135	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	0	0	1	1
Minimum	0.28	0.23	0.20	0.12
5% Perzentile	0.33	0.25	0.29	0.26
10% Perzentile	0.44	0.36	0.36	0.37
Median	1.36	1.40	1.18	1.16
90% Perzentile	6.17	6.78	2.79	2.61
95% Perzentile	8.88	9.46	3.59	3.02
Maximum	10.10	9.98	7.00	10.45
Arith. Mittelwert	2.04	2.00	1.42	1.39
Standardabweichung	1.45	1.23	1.12	1.69
Geom. Mittelwert	1.37	1.25*	1.10	1.07*

* t-Test p=0,444

157 Probandinnen haben die Frage 18 („Essen Sie folgende Lebensmittel aus irgendwelchen Gründen nicht oder haben Sie in den letzten drei Jahren nicht gegessen?“) beantwortet. Bei der Auswertung wurde festgestellt, dass 47 Probandinnen auf bestimmte Lebensmittel verzichteten (28,7%). Zu berücksichtigen ist, dass bei der Frage nach gemiedenen Lebensmitteln Mehrfachantworten möglich waren.

Tabelle 12: Zahl der Probandinnen, die auf bestimmte Lebensmittel verzichten

Gemiedene Lebensmittel (Mehrfachantwort)	Zahl der Probandinnen, die auf bestimmte Lebensmittel verzichten n=47	
	n	%
Brot	14	15.7
Soja	26	29.2
Wurzelgemüse	6	6.7
Schokolade	17	19.1
Kartoffel	6	6.7
Frühstückszerealien	20	22.5

Der Vergleich der Nickelgehalte im Urin zwischen den Probandinnen, die auf Brot, Gebäck, Sojamehl/-produkte, Frühstückszerealien, Schokolade, Wurzelgemüse oder Kartoffeln verzichteten (n=44) – „Gruppe N“, mit den Probandinnen, die auf o.g. Lebensmitteln nicht verzichteten – „Gruppe R“, ergibt folgendes: die Kenngrößen sind in beiden Gruppen ähnlich. Die 95%-Perzentile liegt in Gruppe „N“ sogar höher als in Gruppe „R“. Denn der gemessene Maximalwert der Nickelgehalte im Urin ist „Gruppe N“ zugeordnet. Ein statistisch signifikanter Unterschied der geometrischen Mittelwerte lässt sich nicht feststellen.

Tabelle 13: Nickelkonzentration in der Gruppe mit/ohne Verzicht auf bestimmte Lebensmittel

	Gruppe N n= 44		Gruppe R n= 119	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	0	0	1	1
Minimum	0.20	0.16	0.25	0.12
5% Perzentile	0.22	0.22	0.32	0.28
10% Perzentile	0.31	0.35	0.39	0.28
Median	1.26	1.30	1.18	1.16
90% Perzentile	6.17	6.78	2.79	2.61
95% Perzentile	8.88	9.46	3.59	3.02
Maximum	10.10	9.98	7.00	10.45
Arith. Mittelwert	2.04	2.00	1.42	1.39
Standardabweichung	1.45	1.23	1.12	1.69
Geom. Mittelwert	1.37	1.25*	1.10	1.07*

*t-Test p=0,886

Nach der Auswertung der ausgefüllten Fragebogen sieht man, dass keine Probandin alle 14 „nickelreichen“ Lebensmittel verzehrt, die bei uns aufgelistet wurden. Bei 8 Probandinnen wurde festgestellt, dass sie keines der ausgewählten Lebensmittel verzehren (Untergruppe 0), 15 keines bis 1 Lebensmittel, 16 Probandinnen 7 bis 9 Lebensmittel und alkoholische Getränke. Bei der Darstellung der Auswertung sieht man einen tendenziellen Anstieg der Mittelwerte. Trägt man die Zahl der Lebensmittel gegen die logarithmierten Nickelgehalte im Urin auf, so verdeutlicht sich der Anstieg der Nickelkonzentrationen im Urin mit steigender Zahl der Lebensmittel. In der linearen Regression wird er statistisch signifikant ($p=0,018$), was vermutlich primär auf die hohen Nickelgehalte bei Frauen, die mehr als 5 nickelreiche Lebensmittel verzehren, zurück zu führen ist.

Tabelle 15: Verzehr der „nickelreichen“ Lebensmittel

Anzahl der „nickelreichen“ Lebensmittel und Getränke	Anzahl der Probandinnen	Arithm. Mittelwert Urin ($\mu\text{gNi/g}$ Kreatinin)	Geom. Mittelwert ($\mu\text{g Ni/g}$ Kreatinin)
0 bis 1 Lebensmittel	15	1,12	0,96
2 Lebensmittel	23	1,36	1,05
3 Lebensmittel	37	1,30	1,02
4 Lebensmittel	31	1,61	1,08
5 Lebensmittel	25	1,16	0,91
6 Lebensmittel	17	1,80	1,29
7-9 Lebensmittel	16	2,32	1,89

7.3.2.2. Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

Im Rahmen der Auswertung haben wir den Nickelgehalt im Urin bei Probandinnen mit hoher Nahrungsergänzungsmittelzufuhr (täglich oder 2-6mal/Woche) (Gruppe A) und der Gruppe mit weniger Nahrungsergänzungsmittelzufuhr (1mal/Woche, 2-3mal/Monat, 1mal/Monat und nie) (Gruppe B) miteinander verglichen.

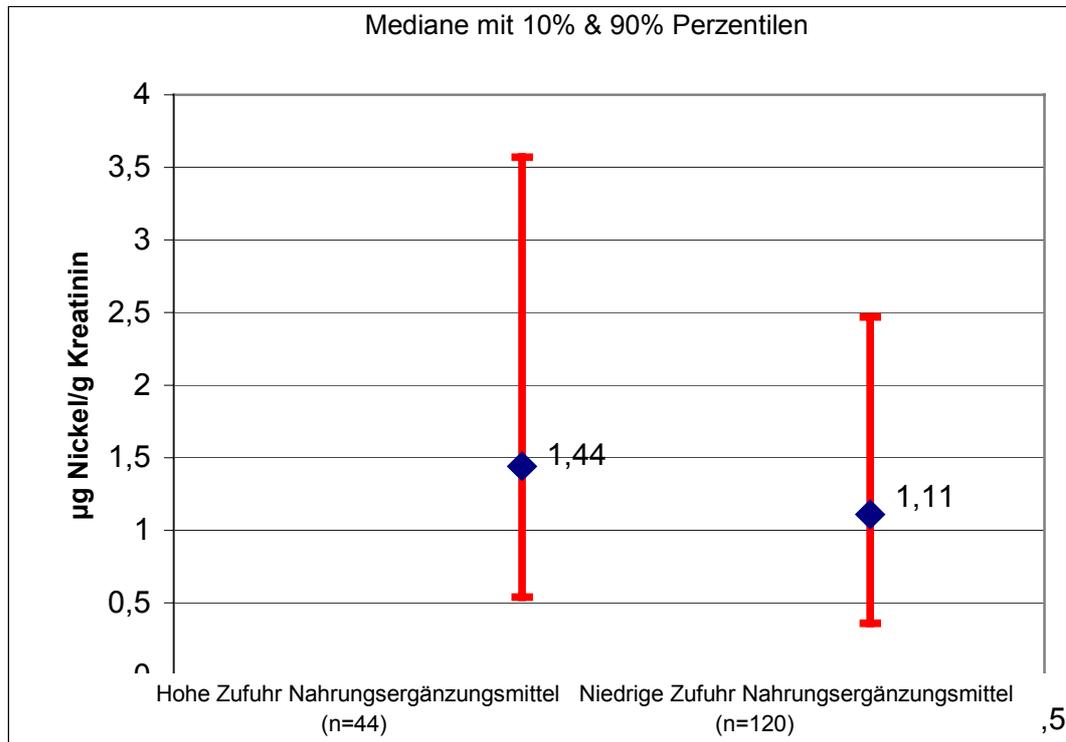
Tabelle15: Nickelkonzentration in Gruppe mit/ohne Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel

	Gruppe A n= 44		Gruppe B n= 120	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	1	1	0	0
Minimum	0.28	0.23	0.20	0.12
5% Perzentile	0.33	0.35	0.29	0.24
10% Perzentile	0.51	0.54	0.36	0.36
Median	1.32	1.44	1.16	1.11
90% Perzentile	3.50	3.57	2.78	2.47
95% Perzentile	5.62	9.64	3.74	2.87
Maximum	6.62	10.45	10.10	6.00
Arith. Mittelwert	1.69	2.10	1.46	1.26
Standardabweichung	1.36	1.26	1.31	0.90
Geom. Mittelwert	1.31	1.48*	1.08	0.99*

*T-Test p=0,006

Man sieht einen gewissen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Für Probandinnen aus der „Gruppe A“ mit häufiger/regelmäßiger Zufuhr an Nahrungsergänzungsmitteln liegt die 95% Perzentile bei 9,64 µg/g Kreatinin. In der „Gruppe B“ (geringe Zufuhr von Nahrungsergänzungsmitteln) liegt die 95% Perzentile bei 2,87 µg/g Kreatinin; also um etwa einen Faktor 3 niedriger. Die geometrischen Mittelwerte der beiden Gruppen sind statistisch signifikant unterschiedlich.

Abbildung 3: Nickelkonzentration mit/ohne Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel



7.3.2.3 Benutzung unterschiedlichen Küchengeschirrs

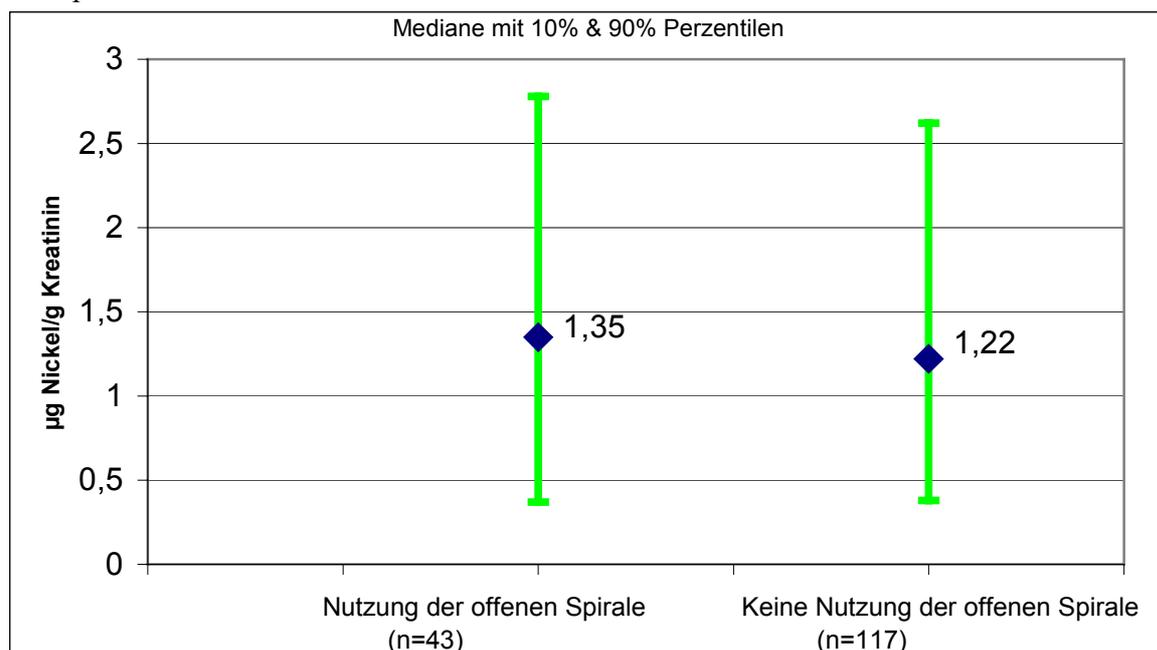
Bei der Benutzung eines Wasserkochers mit einer offenen Heizspirale vermutet man, dass eventuell zusätzliche Nickelionen aus dem edelstahlhaltigen Heizstab in das erhitzte Wasser abgegeben werden könnten. Wenn man die Nickelwerte in der „Gruppe Ho“ mit Benutzung des Wasserkochers mit einer offenen Heizspirale, - also die exponierte Gruppe, mit der „Gruppe Hg“ ohne Benutzung derartigen Wasserkocher (Expositionspfad ist somit ausgeschlossen) miteinander vergleicht, sieht man, dass beide Gruppen ähnliche Kenngrößen zeigen. Ein Unterschied im T-Test-Vergleich der geometrischen Mittelwerte der beiden Gruppen ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 16: Nickelkonzentration mit/ohne Benutzung des Wasserkochers mit einer offenen Heizspirale

	Gruppe Ho n= 43		Gruppe Hg n= 117	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	0	0	1	1
Minimum	0.20	0.16	0.22	0.12
5% Perzentile	0.27	0.24	0.29	0.27
10% Perzentile	0.34	0.37	0.39	0.38
Median	1.50	1.35	1.09	1.22
90% Perzentile	3.02	2.78	2.65	2.62
95% Perzentile	3.66	3.04	4.02	3.57
Maximum	5.03	3.92	10.10	10.43
Arith. Mittelwert	1.69	1.41	1.46	1.52
Standardabweichung	1.07	0.84	1.43	1.62
Geom. Mittelwert	1.31	1.15*	1.07	1.09*

*T-Test p=0,684

Abbildung 4: Nickelkonzentration mit/ohne Benutzung des Wasserkochers mit einer offenen Heizspirale



Wir erwarten eine Nullexposition gegen Nickel (Ko) bei der ausschließlichen Benutzung von Kochtöpfen aus Emaille oder Glas und der Verwendung von Küchenutensilien aus Holz und Kunststoff. Wir haben die Gruppe Ko mit der Gruppe Kn verglichen. In der Gruppe Kn benutzt man Küchenutensilien aus anderen Materialien. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt: die 95% Perzentile der Gruppe Ko beträgt nur 67% der 95% Perzentile der Gruppe Kn. Das Maximum liegt in der Gruppe Ko um ca. einen Faktor 3,5 höher. Mittelwert, Median und geometrischer Mittelwert sind in etwa in beiden Gruppen vergleichbar. Die geometrischen Mittelwerte beider Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 17: Nickelkonzentration bei Benutzung verschiedener Küchenutensilien

	Gruppe Ko n= 15		Gruppe Kn n= 116	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	0	0	1	1
Minimum	0.22	0.22	0.20	0.16
5% Perzentile	0.22	0.22	0.31	0.26
10% Perzentile	0.23	0.37	0.41	0.47
Median	1.42	1.04	1.13	1.23
90% Perzentile	2.49	1.97	3.29	2.91
95% Perzentile	2.89	2.39	4.30	4.04
Maximum	2.89	2.39	10.10	10.43
Arith. Mittelwert	1.35	1.08	1.61	1.63
Standardabweichung	0.86	0.62	1.50	1.63
Geom. Mittelwert	1.00	0.90*	1.17	1.19*

*T -Test $p=0,153$

7.3.2.4 Einfluss des Trinkwassers/Stagnationswassers

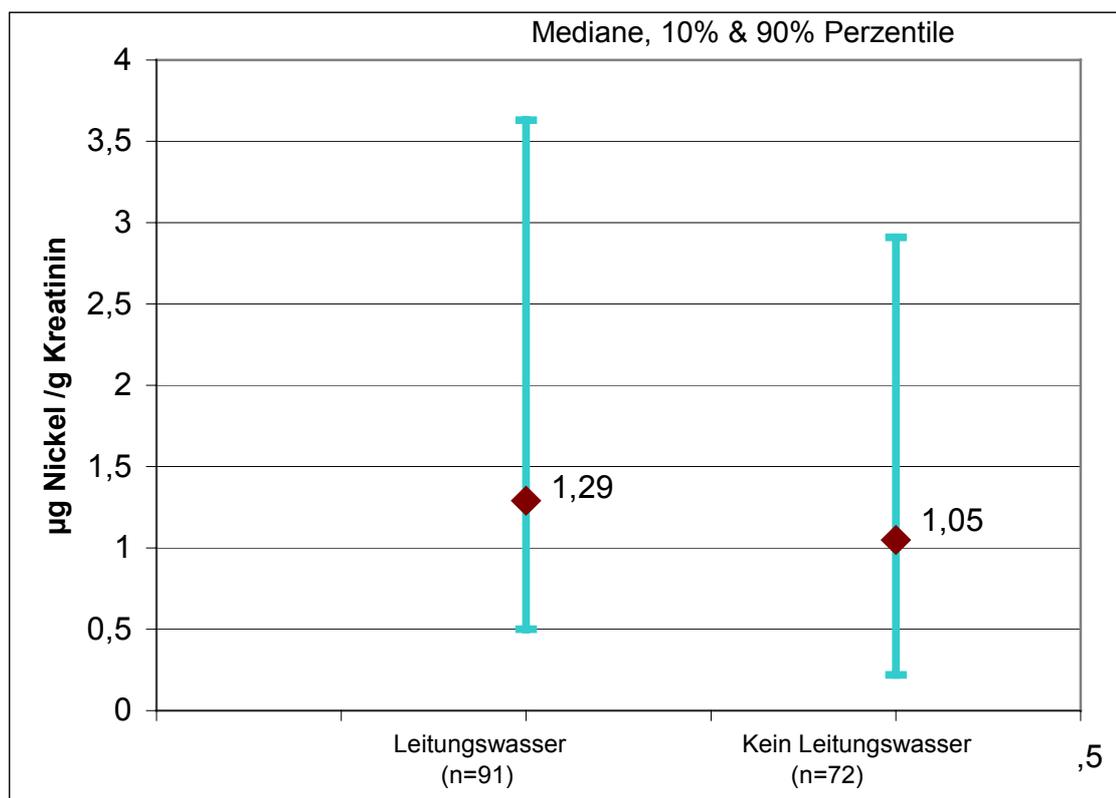
Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen geteilt: Gruppe mit hohem Trinkkonsum von Leitungswasser und Trinken ohne vorheriges Ablaufenlassen des Wassers (Stagnationswasser, täglich oder 2-6mal/Woche) (Gruppe Th) und Gruppe mit geringerer Zufuhr (1mal/Woche, 2-3mal/Monat, 1mal/Monat und nie) (Gruppe Tn) von Leitungswasser oder Probandinnen, die das Wasser vor dem Wasserkonsum ablaufen lassen. Wie man aus der Tabelle ablesen kann, unterscheiden sich die beiden Gruppen. In der Gruppe mit häufiger/regelmäßiger Zufuhr an Stagnationswasser haben 95% der Probandinnen Werte im Urin unter 3,63 µg/g Kreatinin. Bei geringerer Zufuhr von Stagnationswasser liegt die 95% Perzentile bei 2,91 µg/g Kreatinin; also um etwa einen Faktor 1,2 niedriger. Die geometrischen Mittelwerte der beiden Gruppen sind statistisch signifikant unterschiedlich.

Tabelle 18: Nickelkonzentration beim Trinken vom Stagnationswasser

	Gruppe Th n= 91		Gruppe Tn n= 72	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	0	0	1	1
Minimum	0.20	0.16	0.22	0.12
5% Perzentile	0.32	0.28	0.29	0.22
10% Perzentile	0.41	0.50	0.35	0.35
Median	1.22	1.29	1.18	1.05
90% Perzentile	3.08	2.87	2.58	2.49
95% Perzentile	4.36	3.63	3.64	2.91
Maximum	10.10	9.98	7.00	10.43
Arith. Mittelwert	1.64	1.62	1.37	1.30
Standardabweichung	1.49	1.49	1.09	1.36
Geom. Mittelwert	1.21	1.23*	1.06	0.96*

*T-Test $p=0,043$

Abbildung 5: Nickelkonzentration beim Trinken vom Stagnationswasser



7.3.3 Dermatologische Faktoren

7.3.3.1 Nickelkontaktdermatitis

In der Tabelle sind die statistische Kenngröße der Nickelgehalte von Gruppe I (mit Nickelkontaktdermatitis) und Gruppe II (ohne Nickelkontaktdermatitis) dargestellt. Der Minimalwert liegt bei Gruppe I (n= 42) bei 0,2 µg/l bzw. 0,12 µg Ni/g Kreatinin, bei Gruppe II (n= 123) bei 0,22 µg/l bzw. 0,22 µgNi/g Kreatinin. Das Maximum beträgt in Gruppe I 7 µg/l bzw. 4,73 µg Ni/g Kreatinin und in Gruppe II 10,10 µg/l bzw. 10,43 µg Ni/g Kreatinin. Die Medianwerte in beiden Gruppen sind vergleichbar. 95% der Probandinnen in Gruppe 1 liegen unter 4,88 µg/l bzw. 3,79 µg Ni/g Kreatinin. In Gruppe II war die 95% Perzentile niedriger als in Gruppe I (3,74 bzw. 3,03 µg Ni/g Kreatinin), obwohl der höchste Messwert in Gruppe 2 liegt. In Gruppe 1 überschritten 4 Probandinnen (9,5%), in Gruppe 29 Teilnehmerinnen (7,3%) den „Referenzwert“ der Human-Biomonitoring-Kommission des UBA (2001) von 3 µg/l.

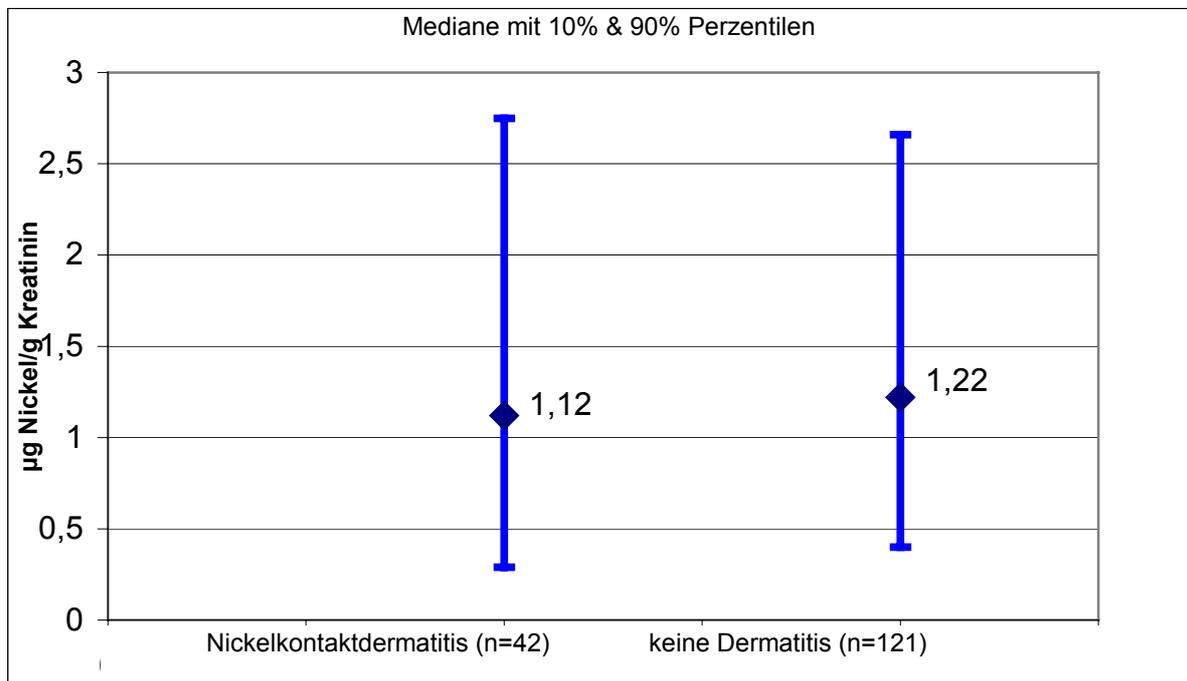
Tabelle 19: Nickelkonzentration bei den Patienten mit/ohne Nickelkontaktdermatitis

	Gruppe I n=42		Gruppe II n=121	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	0	0	1	1
Minimum	0.20	0.12	0.22	0.22
5% Perzentile	0.29	0.16	0.31	0.29
10% Perzentile	0.34	0.29	0.38	0.40
Median	1.22	1.12	1.14	1.22
90% Perzentile	3.09	2.75	2.79	2.66
95% Perzentile	4.88	3.79	3.74	3.03
Maximum	7.0	4.73	10.10	10.43
Arith. Mittelwert	1.62	1.36	1.48	1.52
Standardabweichung	1.34	1.00	1.33	1.56
Geom. Mittelwert	1.20	1.04*	1.11	1.13*

*T-Test $p=0.56$

Die geometrischen Mittelwerte sind fast identisch, so der T-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigt

Abbildung 6: Nickelkonzentration bei den Patienten mit/ohne Nickelkontaktdermatitis



7.3.3.2 Epikutantest

Im Rahmen der Studie wurde bei 14 Probandinnen (Gruppe III) ein Einfluss der Epikutantestung auf interne Nickelbelastung untersucht. Bei den Probandinnen haben wir die Nickelkonzentration im Urin vor Epikutantest, 2 Tage nach dem Test und 11 Tage nach dem Test bestimmt. In dieser Gruppe befanden sich Probandinnen sowohl mit Nickelkontaktdermatitis (n=2), als auch ohne Nickelkontaktdermatitis (n=12).

Tabelle 20: Nickelkonzentration im Urin bei Gruppe III

	Ni µg/l vor ECT	Ni µg/g Kreatinin vor ECT	Ni µg/l 2 Tage nach ECT	Ni µg/g Kreatinin 2 Tage nach ECT	Ni µg/l 11 Tage nach ECT	Ni µg/g Kreatinin 11 Tage nach ECT
N Gültig	14	14	14	13	11	14
N fehlend	0	0	0	1	3	0
Median	1.25	1.034	1.7	1.67	1.40	1.14
Minimum	0.25	0.497	0.25	0.50	0.25	0.32
Maximum	4.60	5.737	5.8	4.10	3.70	2.21

Wilcoxon – Test:

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin - m (µg) Ni/ m (g) Kreatinin	Negative Ränge 7 (a) Positive Ränge 7 (b) Bindungen 0 (c) Gesamt 14	7.43 7.57	52.00 53.00
Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest - m (µg) Ni/ l	Negative Ränge 5 (d) Positive Ränge 8 (e) Bindungen 1 (f) Gesamt 14	4.90 8.31	24.50 66.50
Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin - m (µg) Ni/ l	Negative Ränge 8 (g) Positive Ränge 6 (h) Bindungen 0 (i) Gesamt 14	7.57 7.17	62.00 43.00
Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest - Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest	Negative Ränge 6 (j) Positive Ränge 5 (k) Bindungen 0 (l) Gesamt 11	5.33 6.80	32.00 34.00
Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin- Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest	Negative Ränge 7 (m) Positive Ränge 6 (n) Bindungen 0 (o) Gesamt 13	5.29 9.00	37.00 54.00

- a. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $< m (\mu\text{g}) \text{ Ni} / m (\text{g}) \text{ Kreatinin}$
- b. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest $> m (\mu\text{g}) \text{ Ni} / m (\text{g}) \text{ Kreatinin}$
- c. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $= m (\mu\text{g}) \text{ Ni} / m (\text{g}) \text{ Kreatinin}$
- d. Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest $< m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$
- e. Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest $> m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$
- f. Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest $= m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$
- g. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $< m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$
- h. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $> m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$
- i. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $= m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$
- j. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest $<$ Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest
- k. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest $>$ Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest
- l. Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest $=$ Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest
- m. Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $<$ Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin
- n. Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $>$ Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin
- o. Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $=$ Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin

Statistik für Wilcoxon-Test:

	Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin - $m (\mu\text{g}) \text{ Ni} / m (\text{g}) \text{ Kreatinin}$	Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest - $m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$	Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin - $m (\mu\text{g}) \text{ Ni}$	Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest = Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest	Nickelkonzentration im Urin 2 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin $<$ Nickelkonzentration im Urin 11 Tage nach Epikutantest bezogen auf Kreatinin
Z	-0,031 (a)	-1,468 (a)	-0,596 (b)	-0,089 (a)	-0,594 (a)
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,975	0,142	0,551	0,929	0,552

- a. Basiert auf negativen Rängen.
- b. Basiert auf positiven Rängen

Univariate Statistiken für Nickelkonzentration im Urin bezogen auf Kreatinin vor und nach Epikutantest:

	Statistik	Standardfehler
Mittelwert	0,3245	0,33055
95% Konfidenzintervall	-0,3957 1,0447	
5% getrimmtes Mittel	0,1990	
Median	-0,1416	
Varianz	1,420	
Standardabweichung	1,19182	
Minimum	-0,69	
Spannweite	4,29	
Interquartilbereich	1,25	
Schiefe	1,956	0,616
Kurtosis	4,357	1,191
Maximum	3,60	

Die Ergebnisse des Wilcoxon-Testes zeigen keine statistische signifikanten Unterschiede der Nickelkonzentration bei den Probandinnen vor und nach Epikutantest. Trotzdem sieht man einen Anstieg der Nickelkonzentration 2 Tage nach Epikutantest. Die Erhöhung der Nickelkonzentration ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Abbildung 7: Nickelkonzentration vor Epikutantest und 2 Tage nach Epikutantest

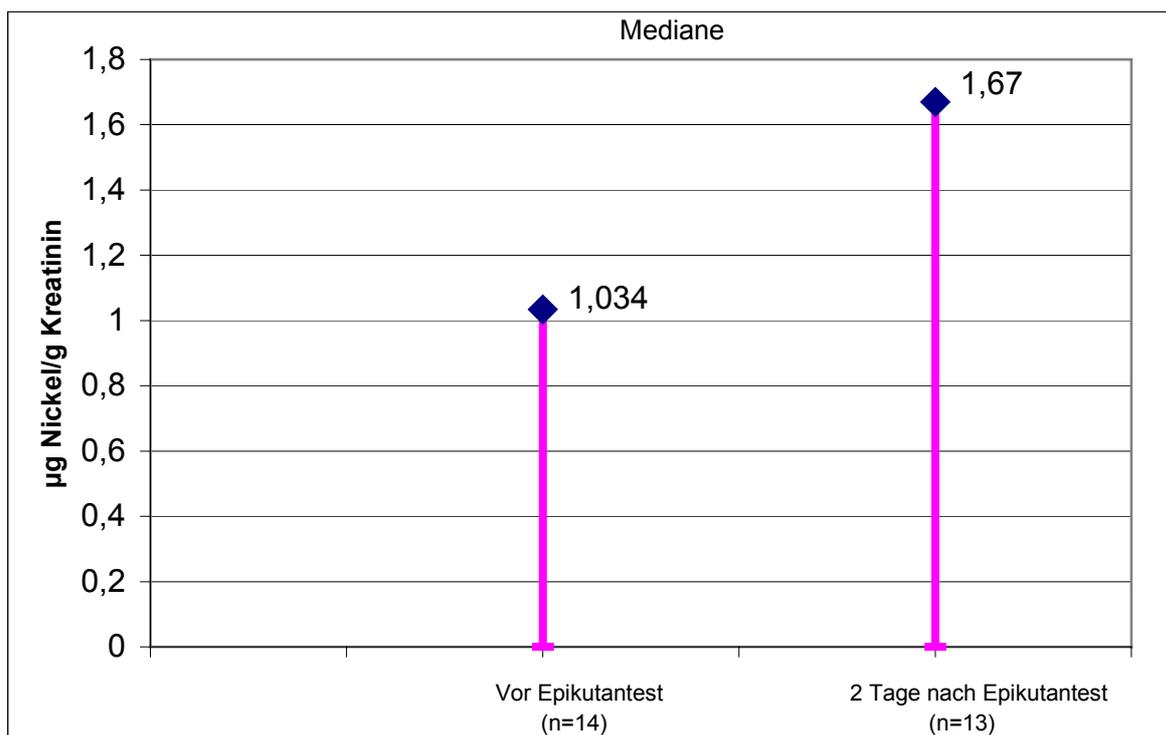
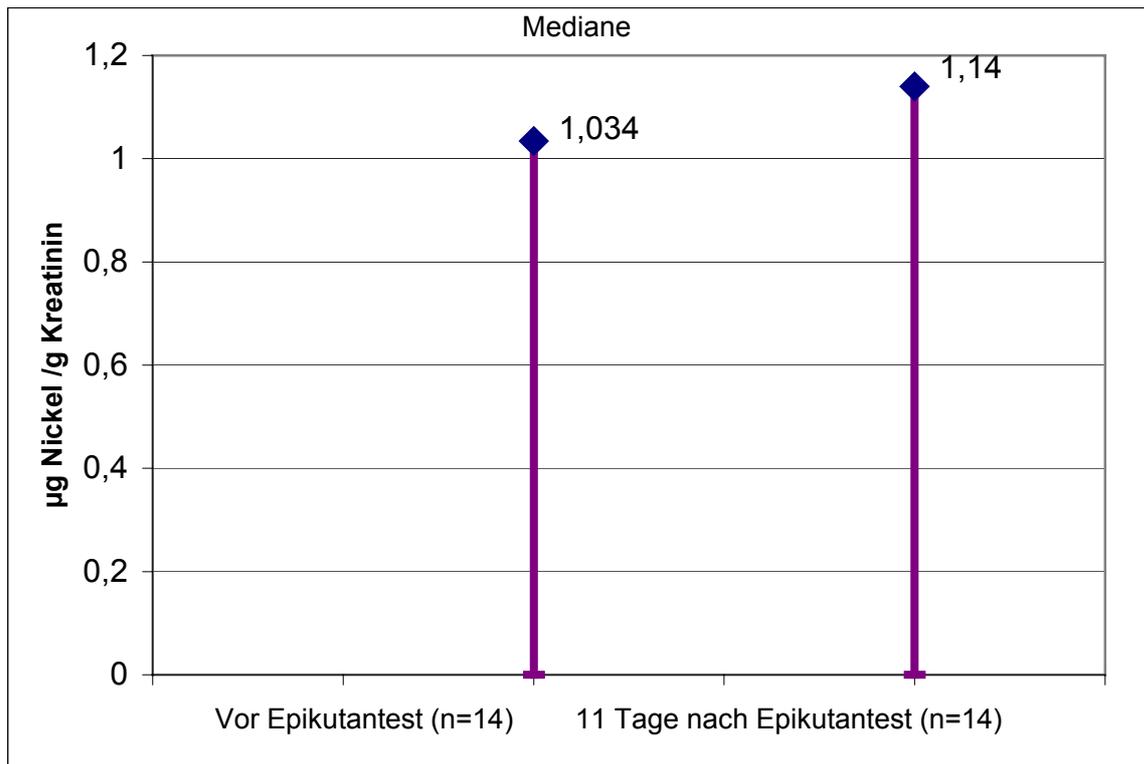


Abbildung 8: Nickelkonzentration vor Epikutantest und 11 Tage nach Epikutantest



7.3.3.3 Beschreibung des Kollektivs bezüglich Nickelkontaktdermatitis:

In der Tabelle 21 sind die anamnestischen Angaben (mögliche Auslösfaktoren, Verteilung in den Gruppen I und II) bezüglich Nickelkontaktdermatitis zusammengefasst.

Tabelle 21: Beschreibung des Kollektivs bezüglich Nickelkontaktdermatitis

	Anzahl der Patienten	Gültige Angaben (%)	Anzahl der Faktoren	„Ausschlag“ beim Tragen	Verteilung in Gruppe I	Verteilung in Gruppe II	„Ausschlag“ in Gruppe I	„Ausschlag“ in Gruppe II
Pat. mit Ohringen/Ohrstecker	119	73.0	-	65 (54.6%)	34 (81%)	85 (70.2%)	32 (94%)	33 (38.8%)
Pat. ohne Ohringe/Ohrstecker	43	27.0	-	-	8 (19%)	35 (29.0%)	-	-
Pat. mit Modeschmuck	107	65.6	-	63 (55.2%)	27 (64.3%)	80 (65.6%)	27 (64.3%)	36 (45%)
Pat. ohne Modeschmuck	56	34.4	-	-	15 (35.7%)	42 (34.4%)	-	-
Pat. mit Piercings	28	17.0	1-15 Pat. 2-7 Pat. 4-1 Pat. 5-1 Pat. 6-1 Pat.	-	10 (23.8%)	18 (14.8%)	-	-
Pat. Ohne Piercings	135	83.0	-	-	32 (76.2%)	103 (85.2%)	-	-
Pat. mit Zahnprothesen	54	33.0	1-20 Pat. 2-15 Pat. 3-4 Pat. 4-5 Pat. 5-1 Pat. 6-4 Pat. 7-1 Pat. 8-2 Pat. 9-1 Pat. 11-1 Pat.	-	11 (26.2%)	43 (36%)	-	-
Pat. ohne Zahnprothesen	109	67.0	-	-	31 (73.8%)	79 (64%)	-	-
Pat. mit Metallimplantaten	6	3.6	1-1 Pat. 2-4 Pat. 3-1 Pat.	-	1 (2.4%)	5 (4.1%)	-	-
Pat. ohne Metallimplantate	158	96.4	-	-	41 (97.6%)	119 (95.9%)	-	-
Pat. mit „Ausschlag“ nach Münzkontakt	7	4.3	-	7 (4.3%)	4 (9.5%)	3 (2.5%)	4 (9.5%)	3 (2.5%)
Pat. mit „Ausschlag“ nach Kontakt mit Musikinstrumenten	0	0	-	-	-	-	-	-

7.3.3.4 Atopisches Ekzem

Häufigkeit der dermatologischen Diagnosen im Kollektiv:

Diagnose	Häufigkeit	Prozent
Dermatitis/Ekzem	40	24.4
Andere Form der Dermatitis	9	5.5
Atopische Dermatitis	19	11.6
Sonstige Konataktdermatitis	17	10.4
Rhinokonjunktivitis	5	3.0
Asthma	1	0.6
Sonstige Hauterkrankungen	12	7.3
Sonstige allergische Erkrankungen/Pseudoallergien	17	10.4
Fehlende Angaben	2	1.2
Nickelkontaktdermatitis	42	25.6
Gesamt	164	100

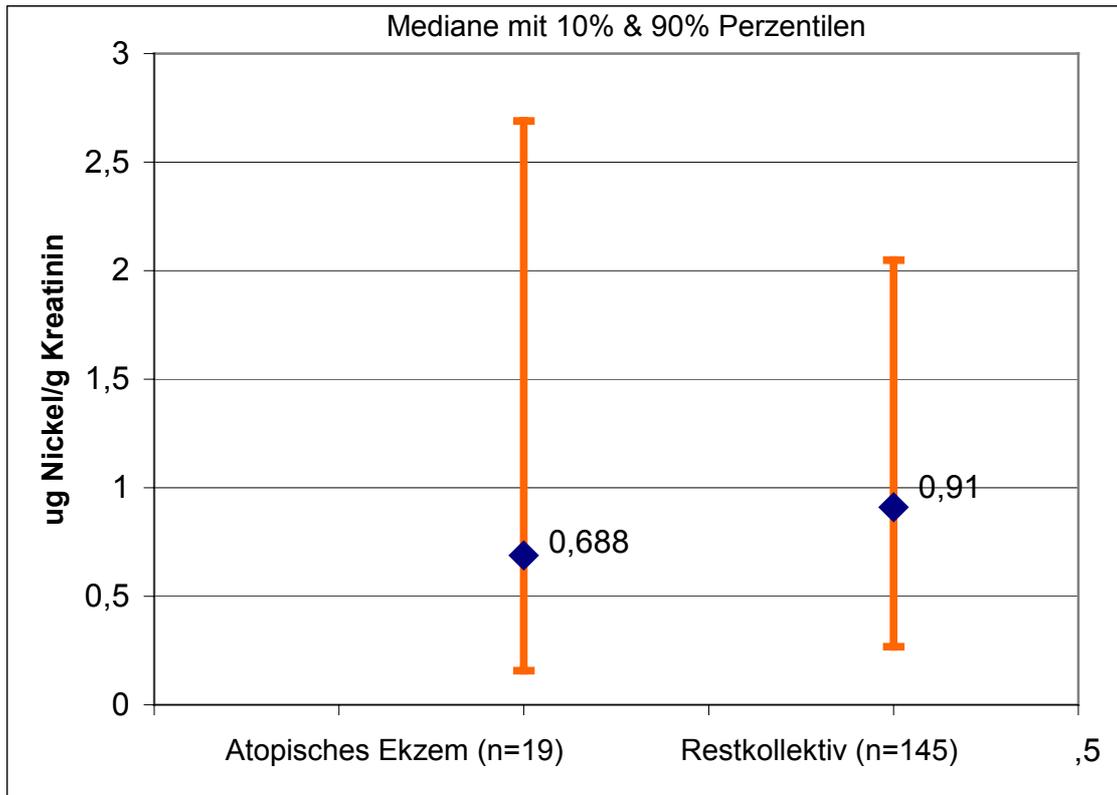
Tabelle 22: Nickelkonzentration im Urin bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zum Restkollektiv

	Patienten mit atopischem Ekzem n=19		Restkollektiv n=145	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	(µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin)
Fehlend	0	0	1	1
Minimum	0.25	0.16	0.25	0.138
5% Perzentile	0.25	0.116	0.25	0.205
10% Perzentile	0.25	0.157	0.25	0.286
Median	1.12	0.688	1.02	0.911
90% Perzentile	4.90	2.69	2.75	2.049
95% Perzentile	5.4	2.81	3.00	2.69
Maximum	5.4	2.81	10.4	8.27
Standardabweichung	1.46	0.854	1.015	1.087
Geom. Mittelwert	1.02	1.09*	1.15	1.13*

*T-Test p=0.208

Die geometrischen Mittelwerte sind fast identisch, so dass der T-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigt.

Abbildung 9: Nickelkonzentration im Urin bei Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zum Restkollektiv



7.3.4 Andere Faktoren:

Rauchen:

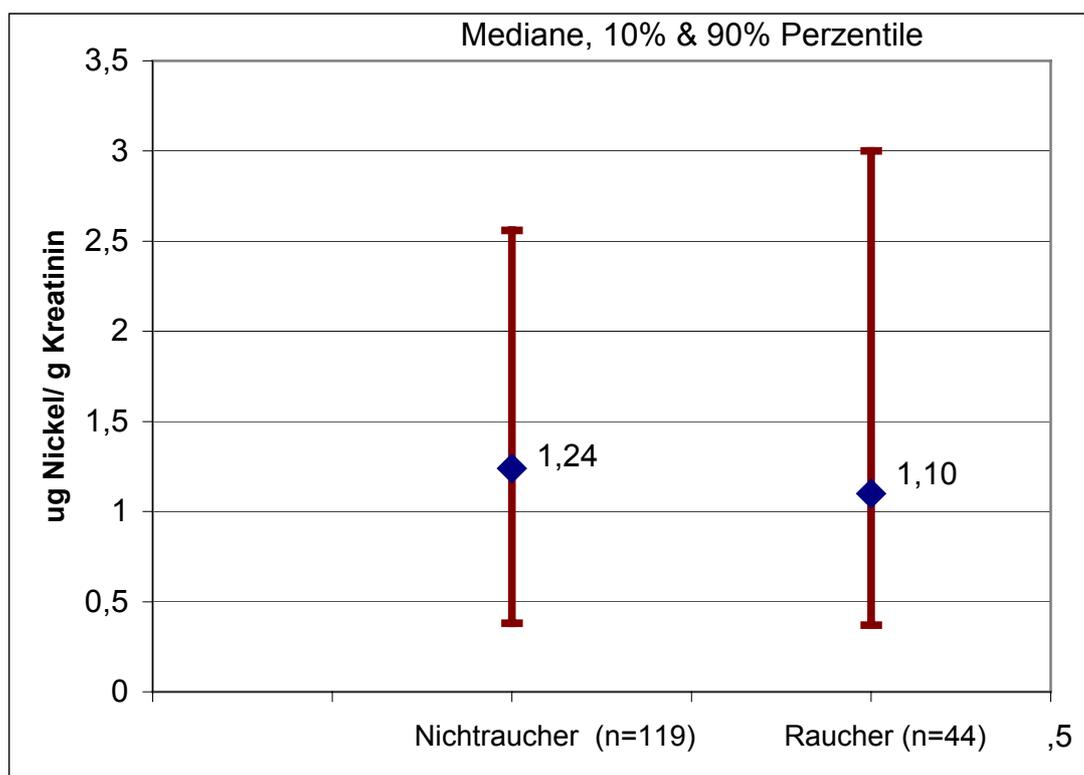
Es gibt keine wesentlichen Unterschiede in den statistischen Kenngrößen zwischen der Gruppe der Nichtraucher (0 Zigaretten/Tag) und der Gruppe der Raucher (mindestens 1 Zigarette/Tag)

Tabelle 23: Nickelgehalte im Urin bei Rauchern (R) und Nichtrauchern (NR)

	NR n= 119		R n= 44	
	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin	µg Ni/l	µg Ni/g Kreatinin
Fehlend	1	1	0	0
Minimum	0.22	0.12	0.20	0.16
5% Perzentile	0.29	0.24	0.30	0.27
10% Perzentile	0.38	0.38	0.37	0.37
Median	1.18	1.24	1.23	1.10
90% Perzentile	2.89	2.56	2.79	3.00
95% Perzentile	3.91	3.02	4.08	4.61
Maximum	10.10	9.88	7.00	10.45
Arith. Mittelwert	1.53	1.47	1.49	1.53
Standardabweichung	1.36	1.34	1.27	1.71
Geom. Mittelwert	1.14	1.11*	1.11	1.07*

* T-test p=0.777

Abbildung 10: Nickelgehalte im Urin bei Rauchern und Nichtrauchern



7.4 Multivariate Regression

In der Tabelle 24 sind die Ergebnisse der multivariaten Auswertung mittels linearer Regression dargestellt. Aus dieser multivariaten Analyse wird ermittelt, dass unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren weiterhin das Alter und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln den kreatininbezogenen Nickelgehalt im Urin beeinflussen. Der häufige Konsum von Stagnations-/Trinkwasser und die Zufuhr nickelreicher Lebensmittel, die in der bivariaten Analyse signifikant waren, hatten hier jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Nickelgehalt mehr.

Tabelle 24: Multivariate Auswertung der Einflussfaktoren

Einflussfaktor	Koeffizient für logarithmierte Werte (95% Konfidenzintervall)	Verhältnis der geometrischen Mittelwerte der nicht transformierten Werte	p-Wert
Rauchstatus Nichtraucher Raucher	-0,027 (-0.291 bis 0.236)	Referenz 0.97	0.839
Alter 18-30 Jahre 31-46 Jahre	0,31 (0.069 bis 0.552)	Referenz 1.36	0.012*
Nickeldermatitis Mit positivem Ni-Epikutantest Mit negativem Ni-Epikutantest	-0,068 (-0.038 bis 0.203)	Referenz 0.93	0.623
Epikutantest Vor Epikutantest Nach Epikutantes	0.021 (-0.014 bis 0.151)	Referenz 0.94	0.753
Atopisches Ekzem Mit Atopischem Ekzem Ohne Atopisches Ekzem	0.048 (-0.008 bis 0.110)	Referenz 0.98	0.712
Nahrungsmittel und Getränke Änderung je zusätzliches Nahrungsmittel	0,053 (-0.007 bis 0.113)	Referenz 1.05	0.082
Nahrungsergänzungsmittel Seltener Häufiger	0,344 (0.082 bis 0.606)	Referenz 1.41	0.010*
Nutzung eines Wasserkochers mit offener Spirale Nein Ja	0,013 (-0.117 bis 0.142)	Referenz 1.01	0.844
Nutzung von nickelhaltigen Küchenutensilien Nein Ja	-0,108 (-0.255 bis 0.039)	Referenz 0.90	0.15
Trinkwasser ohne Ablauf Selten Häufig	-0,16 (-0.080 bis 0.400)	Referenz 1.17	0.19

*statistisch signifikant mit $p < 0.05$

8. Diskussion

Unsere Studie wurde im Jahr 2005-2006 in Bayern, Deutschland durchgeführt. Insgesamt wurden 164 Probandinnen auf die Nickelausscheidung im Urin untersucht. Die Probandinnen wurden in drei Untergruppen eingeteilt:

Gruppe I: Patientinnen mit einer Nickelsensibilisierung (positiver Epikutantest) (40 Probandinnen)

Gruppe II: Patientinnen mit negativen Epikutantestergebnissen auf Nickel (110 Probandinnen)

Gruppe III: Patientinnen, bei denen ein Epikutantest noch nicht durchgeführt worden war (14 Probandinnen).

In Rahmen unserer Studie wurden zunächst zwei unterschiedliche Methoden zur Nickelbestimmung im Urin verglichen. Wir haben folgende Werte ermittelt: Bei der Messung nach LGL-Methode schwankte der Nickelgehalt im Urin in einem Bereich von 0,12 µg/g Kreatinin bis 8,21 µg/g Kreatinin. Bei der Messung nach IPASUM – Methode wurden Werte von 0,12 µg/g Kreatinin bis 10,42 µg/g Kreatinin bestimmt. Die Messergebnisse der LGL-Methode und IPASUM-Methode stimmten miteinander gut überein. In der statistischen Auswertung lag die 95% Perzentile bei IPASUM bei 3,88 µg/l bzw. 3,05 µg/g Kreatinin. Die 95% Perzentile des LGL ist um 0,34 µg Nickel/g Kreatinin niedriger als IPASUM-Wert.

Die Erkrankung an Nickelkontaktdermatitis zeigt keinen Einfluss auf die logarithmierten Nickelkonzentrationen im Urin. In den vergleichbaren Gruppen sieht man keinen signifikanten quantitativen Unterschied zwischen Probandinnen mit und ohne Nickelkontaktdermatitis.

Es wurde also festgestellt, dass Nickelkontaktdermatitis nicht mit einer aktuellen Erhöhung der internen Nickelbelastung (Zielvariable – Nickelausscheidung) einhergeht.

Die Probandinnen bei denen eine Diagnose „Atopisches Ekzem“ gestellt wurde, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Restkollektiv bei der Nickelausscheidung im Urin. Keinen signifikanten Einfluss hatte in unsere Studie ebenfalls die Exposition durch Rauchen und die Nutzung bestimmter Küchenmaterialien.

Die Hypothese, dass der Epikutantest einen deutlichen Einfluss auf die interne Nickelbelastung bei Patientinnen mit Nickelkontaktdermatitis im Vergleich zu den Patientinnen ohne Nickelkontaktdermatitis hat, lässt sich durch die vorliegenden Daten nicht bestätigen. Trotzdem kann man nicht ausschließen, dass der Epikutantest zu einem deutlichen Anstieg der Hautpenetration von Nickel bei Patienten mit Nickelkontaktdermatitis führt im Vergleich zu Patienten ohne Nickelkontaktdermatitis. Letztlich ist der Anteil des durch die Haut penetrierten

Nickels im Vergleich zu anderen Quellen gering. Um eine mögliche Änderung der Penetration zu untersuchen wäre es sinnvoll, Nickel beim Epikutantest zu markieren und mit geeigneten Methoden in der Haut nachzuweisen.

Signifikante Einflussfaktoren auf die Nickelausscheidung sind dagegen das **Alter** und die Einnahme von **Nahrungsergänzungsmitteln**. Die Zufuhr von Trinkwasser, das ohne Abfließen lassen getrunken wird (Stagnationswasser) und von nickelreichen Lebensmitteln waren in der bivariaten Regression statistisch signifikante Einflussfaktoren, die sich aber in der multivariaten Analyse verloren.

8.1 Zwei Labor-Methoden: LGL und IPASUM

Die Bestimmung der Nickelgehalte im Urin mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) ist das weltweit praktizierte Verfahren. Bei der Ermittlung der Nickelkonzentrationen mittels AAS kommt es oft zu methodischen Differenzen (ASTDR 2005). Eine große Bedeutung haben die unterschiedlichen Urinkomponenten (z. B. Säure, Wasserstoffperoxid), welche die Ergebnisse der Verfahren stark beeinflussen können.

Von Mundt-Becker und Angerer (1981) wurden als Variabilitätskoeffizienten der Serienbestimmung von Nickellösungen in Harn mittels Graphitrohr-AAS, die Konzentrationen zwischen 0,7 µg/l und 26 µg/l enthielten, zwischen 2,3 und 9,5% bestimmt.

In unserer Arbeit wurden nicht nur zwei verschiedene Bestimmungsmethoden eingesetzt, sondern auch multiple persönliche unterschiedliche Verhaltensweisen der Probandinnen bei der Uringewinnung berücksichtigt (Spontanurin versus Morgenurin, Urinabnahme zu unterschiedlichen Tageszeiten usw.), was natürlich ein wesentliches Hindernis für die Auswertungen und Vergleiche war. Um die zu untersuchenden Einflussfaktoren wie Rauchstatus, Nickelkontaktdermatitis etc. dennoch erfassen zu können, wurden für die Probandinnen Untersuchungen mit beiden Verfahren durchgeführt und die Untersuchungsergebnisse der beiden Messungen getrennt ausgewertet.

Bei der Auswertung haben wir festgestellt, dass es eine große individuelle Streuung der Messwerte bei den untersuchten Probandinnen gibt. Bei der LGL-Methode lagen die Nickelkonzentrationen von <0,5 µg/l bis 6,40 µg/l und bei der IPASUM-Methode von 0,20 µg/l bis 10,10 µg/l. Eine ähnliche Streuung ist in der Literatur berechnet und beschrieben worden (Christensen et al. 1981; Menné et al. 1978; Santucci et al. 1994; Smith-Sivertsen et al. 1998).

Im Jahr 1990 berichteten Angerer und Lehnert, dass der Nickelkonzentrationsbereich für

beruflich nicht mit Nickel exponierte Personen bei von 0,1 bis 13,3 µg/l liegt. Gemäß den Untersuchungen aus Deutschland (Nordrhein-Westfalen) schwanken die Messwerte bei Kindern zwischen 0,3 µg/l und 15,07 µg/l und bei Erwachsenen zwischen <0,3 µg/l und 12,44 µg/l (LFU NRW 2004).

Unsere Ergebnisse folgen erst nach einer logarithmischen Transformation (natürlicher Logarithmus) einer Normalverteilung. Ähnliche Ergebnisse wurden in Bremen (Jöckel et al. 1996), in Nordrhein Westfalen (LFU NRW 2004) und Italien (Alimonte et al. 2000) festgestellt.

8.2. Alter und andere individuelle Faktoren

Der Einfluss des Alters auf die Nickelausscheidung wurde bis jetzt nur in wenigen Arbeiten untersucht. In der Arbeit von Wegner et al. (2004) wurde bei der Allgemeinbevölkerung (Büroangestellte) *keine* Altersabhängigkeit der Nickelausscheidung im Urin festgestellt. Hindsén et al. (1994) beschrieb, dass es bei allergologischen Patientinnen (keine weitere Definierung) einen statistisch signifikanten Unterschied der Nickelgehalte im Urin gibt. Mit zunehmendem Alter *sinke* der Nickelgehalt.

In der Untersuchung von Smith-Sivertsen et al. (1998) zeigt sich eine Verringerung der Nickelausscheidung im Urin mit steigendem Alter. In dieser Studie haben die Autoren ihre Ergebnisse auf Kreatinin nicht adjustiert.

In der umweltmedizinischen Untersuchung (2004) in Nordrhein-Westfalen wurde festgestellt, dass es mit zunehmendem Alter der Probanden eine sinkende Tendenz der Nickelausscheidung gibt. Bei Kindern (ohne Angabe des Alters und Geschlecht) lag die 95% Perzentile bei 8,79-10,22 µg/g Kreatinin (je nach Untersuchungsort) und bei den Müttern der Kinder nur bei 4,42 - 5,39 µg/g Kreatinin.

In der Untersuchung von Jöckel et al. (1996) sieht man im Gegensatz zu o.g. Quellen eine *Erhöhung* der Nickelkonzentrationen im Urin bei Frauen mit zunehmenden Alter.

Auch in der Studie von Ohashi et al. (2006) wurde nachgewiesen, dass im Urin die Gehalte der Metalle Kupfer, Nickel und Mangan mit *Erhöhung* des Alters ansteigen. Auch unsere Ergebnisse zeigen, dass die Nickelbelastung (Zielvariable Nickelausscheidung) bei den Frauen mit zunehmendem Alter ansteigt. Der Unterschied zu den Daten der anderen Studien ist wahrscheinlich durch die Stichprobengröße bedingt.

In der Tabelle 25 werden die Ergebnisse unserer Arbeit (Bestimmung bei IPASUM) mit einer Auswahl von Literaturdaten verglichen. Als Literaturdaten haben wir nicht nur deutsche Kollektive gewählt, sondern auch Kollektive aus anderen europäischen und nicht europäischen Ländern.

Der für die Altersgruppe der 38- bis 46-Jährigen ermittelte kreatininbezogene Median und die 95% Perzentile sind vergleichbar mit den in Bremen festgestellten Werten bei weiblichen Probandinnen der Normalbevölkerung in einem Alter unter 50 Jahren (Jöckel et al. 1996). Mit den Kenngrößen (Median, 95% Perzentile) bei weiblichen Probandinnen in Nordrhein Westfalen können unsere (IPASUM) Ergebnisse ebenfalls verglichen werden.

Von Angerer und Lehnert (1990) und Wegner et al. (2004) werden um 40 bis 50% niedrigere Mediane bei männlichen Probanden bzw. Probanden beiderlei Geschlechts beschrieben.

Unsere Werte sind vergleichbar mit den Werten, die im Rahmen der Untersuchung in Norwegen bestimmt wurden (Smith-Sievertsen et al. 1998).

Von Christensen et al. (1999) wird bei dänischen Patienten mit einer Nickelkontaktdermatitis und Kontrollpersonen, bei denen keine weiteren Angaben außer dem Alter und dem negativen Ergebnis im Nickelepikutantest gemacht werden, Mediane und arithmetrische Mittelwerte ($\mu\text{g/l}$) angegeben werden, die sich in den beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheiden. Im Vergleich zu unseren Kenngrößen liegen diese Werte um ca. einen Faktor 2 niedriger.

Kristiansen et al. (1997) berichtet bei Patienten über einen Median von $0,88 \mu\text{g/l}$.

Von Boscolo et al. (2000) wird bei Patienten mit atopischem Ekzem und nicht atopischen Kontrollpersonen Mediane in der Größenordnung von $10 \mu\text{g/l}$ berichtet. Diese Werte liegen ca. um den Faktor 10 höher, verglichen mit unseren Ergebnissen.

Hindsén et al. (1994) haben eine kleine Zahl schwedischer Ekzempatientinnen untersucht. Beispielsweise hatte eine Gruppe aus Atopikerinnen (mit Dermatitis) einen arithmetrischen Mittelwert von $3,93 \pm 2,17$. Bei Nickelallergikerinnen, die an einem dyshidrotische Kontaktekzem mit Blasenbildung (Pompholyx) litten, wurde ein arithmetrische Mittelwert von $3,35 \pm 1,41$ festgestellt. Diese Werte lagen ca. um den Faktor 2 höher, im Vergleich zu unseren Messungen.

Nach Horng et al. (2003) wurde ein ca. 2,8-fach höherer arithmetischer Mittelwert in der chinesischen Bevölkerung ermittelt.

In einem umfangreichen Kollektiv japanischer Frauen wurde ein vergleichbarer geometrischer Mittelwert bzw. ein um 40% höherer kreatininbezogener Median im Vergleich zu unseren Werten festgestellt (Osahi et al. 2006).

Nach den Angaben der Human-Biomonitoring-Kommission des UBA (2001) liegen die Nickelwerte im Urin bei der deutschen Allgemeinbevölkerung unter 3 µg/l. In unserer Arbeit ist die 95% Perzentile 3,77 µg/l bei 18-30-jährigen Probandinnen bzw. 3,98 µg/l bei 31-46-jährigen Probandinnen. Die von uns ermittelte Werte haben diesen Wert des UBA (2001) leicht überstiegen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Kenngröße der Nickelausscheidung, die im Rahmen unserer Arbeit entstand, mit anderen Autoren in Deutschland vergleichbar ist. In anderen Ländern sieht man einen deutlichen Unterschied zu unseren Werten. Aufgrund der detaillierten Fragebögen, statistisch signifikanten Auswertung und Studiendesign ist unsere Arbeit eine der genauesten Studien bei der Untersuchung der internen Nickelbelastung (Nickelausscheidung) und ihrer Einflussfaktoren. Die Methode der Nickelbestimmung (Atomabsorbtionsspektrometrie) ist bei anderen Studien ähnlich.

Unsere Arbeit unterscheidet sich im wesentlichen von anderen Studien dadurch, dass unsere Gruppen der Probandinnen nach dem Kriterium „Alter“ verteilt sind. Nach der Auswertung der Ergebnisse lässt sich feststellen, dass das Alter tatsächlich einen signifikanten Einfluss auf die interne Nickelbelastung hat. Beim Vergleich der Studien in Tab. 25 ist daher jeweils die Altersangabe von besonders Relevanz. Im Gegensatz zu anderen Studien haben wir als Material die Nickelbestimmung im Morgenurin durchgeführt mit der zusätzlichen Bestimmung des Kreatinins. Alle Werte wurden auf Kreatinin bezogen. Durch diese Verbesserung im Studiendesign ist es möglich die Bestimmungsfehler in der präanalytischen Phase zu vermeiden. Die Nickelbestimmung im Urin wurde mit Hilfe von zwei Methoden durchgeführt. Eine Bestimmungsgrenze liegt bei 02 µg/l (IPASUM).

Die Absicherung der Ergebnisse erfolgt durch die Anwendung verschiedener statistischer Analysemethoden. Hervorzuheben sei hier insbesondere die bivariate Analyse und die Regressionsanalyse.

Tabelle 25: Nickelkonzentration im Urin im Vergleich zu anderen Studien

Literatur	Patienten (n) und (n<Bestimmungsgrenze)	Geschlecht	Alter	Material	Methode der Nickelbestimmung und Nachweisgrenze ($\mu\text{g/l}$)	Kollektiv	Geometr. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin)	Arithm. Mittelwert \pm Standardabweichung in $\mu\text{g/l}$ bzw. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	95% Perzentile in $\mu\text{g/l}$ bzw. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	Median $\mu\text{g/l}$ bzw. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin
Eigene Werte (IPASUM)	99 (0)	W	18-30	Morgenerurin	GAAS 0.1	Patienten	0.96	1.44 \pm 1.45 (1.31 \pm 1.23)	3.77 (3.44)	1.08 (1.10)
Eigene Werte (IPASUM)	64 (0)	W	31-46	Morgenerurin	GAAS 0.1	Patienten	1.37	1.65 \pm 1.12 (1.75 \pm 1.69)	3.98 (3.05)	1.40 (1.39)
Jöckel et al. 1996	30 (4)	W	<50	Spontanurin und Morgenerurin	AAS 0.4	Allgemeinbevölkerung	1.19	?	6.20 (3.20)	1.60 (1.33)
LfU Nordrhein-Westfalen	218 (2)	W	21-51	Morgenerurin	AAS 0.3	Allgemeinbevölkerung	1.49	2.48 (2.08)	7.28 (4.92)	1.83 (1.38)
Angerer und Lehnert 1990	123 (?)	W+m	?	Urin	GAAS 0.1	Allgemeinbevölkerung	?	0.9 \pm 1.4	2.2	0.6
Wegner et al. (2004)	100 (?)	M	Durchschnittlich 46	Urin	AAS 0.2	Allgemeinbevölkerung	?	?	?	(0.77)
Christensen et al. (1999)	35 (?)	W+m	23-68	Spontanurin	ETAAS 0.11	Patienten mit Nickelkontaktdermatitis	?	0.77 \pm 1.07	?	0.53
Christensen et al. (1999)	30 (?)	W+m	22-52	Spontanurin	ETAAS 0.11	Kontrolle?	?	0.88 \pm 1.33	?	0.55
Boscolo et al. (2000)	23 (?)	W	19-49	Urin	ETAAS (?)	Patienten mit Atopie und Urtikaria	?	?	?	10.8
Hidsen et al. (1994)	12-mit Atopie 10-mit Nickelallergie 10-mit Dermatitis (keine Atopie) (?)	W	19-43 26-73 23-54	24St.-Urin	GFAAS 0.29	Patienten	?	3.93 \pm 2.17 3.35 \pm 1.41 2.94 – bei 1 Prob., andere unter BG	?	?
Boscolo et al. (2000)	23 (?)	W	19-49	Urin	AAS (?)	Allgemeinbevölkerung	?	?	?	10.2
Kristiansen et al. (1997)	118 (?)	W+m	40-70	Urin	ETAAS 0.12	Patienten	?	1.06 \pm 1.06	3.05	0.88
Smith-Sivertsen et al. (1997)	902 (?)	W+m	18-69	Urin	GFASS 0.5	Allgemeinbevölkerung	?	0.9 \pm 1.0	?	0.6
Smith-Sivertsen et al. (1998)	1204 – in zwei Städten (?)	W+m	18-69	Urin	GFASS 0.5	Allgemeinbevölkerung	?	0.9 1.4	? (0.6)	1.2

Tabelle 25: Nickelkonzentration im Urin im Vergleich zu anderen Studien										
Literatur	Patienten (n) und (n<Bestimmungsgrenze)	Geschlecht	Alter	Material	Methode der Nickelbestimmung und Nachweisgrenze ($\mu\text{g/l}$)	Kollektiv	Geometr. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin)	Arithm. Mittelwert \pm Standardabweichung in $\mu\text{g/l}$ bzw. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	95% Perzentile in $\mu\text{g/l}$ bzw. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin	Median $\mu\text{g/l}$ bzw. $\mu\text{g/g}$ Kreatinin
Odland et al. (1999)	128 – Norwegen 137 - Russland (?)	W	17-40 - Norwege n 14-44 - Russland	Urin	GAAS 0.58	Allgemeinbevölkerung	?	?	6.20 (3.20)	0.29 – Norwegen 4.99 – Russland
Hopfer et al. (1989)	65 (?)	W+m	?	24-Stunden Urin	AAS ?	Allgemeinbevölkerung	?	(1.5 \pm 2.27)	?	?
Horng et al. (2003)	63 (?)	M	?	Urin	GFASS ?	Allgemeinbevölkerung	?	4.56 \pm 2.27	?	?
Ohashi et al. (2006)	1000 (33)	W	20-81	Spontanurin	GFASS 0.2	Allgemeinbevölkerung	?	1.8 \pm 2.53	?	2.20 (1.83)

GFAAS – Graphitrohrfenatomabsorbtiionsspektrometrie

ETASS- elektrothermische Atomabsorbtiionsspektrometrie

AAS – Atomabsorbtiionsspektrometrie

8.3 Einflussfaktoren auf Interne Nickelbelastung (Nickelausscheidung)

Im Rahmen dieser Arbeit haben wir neben dem Alter der Probandinnen folgende in der Literatur beschriebene Gruppen von Einflussfaktoren untersucht:

- Ernährungsfaktoren
- Dermatologische Faktoren
- Andere Faktoren: Rauchen

Aufgrund des Studiendesigns haben wir den Einfluss des Geschlechts auf die Nickelausscheidung im Urin nicht getestet. Die Einnahme von Medikamenten, die Resorption im Magen-Darm-Trakt oder die Ausscheidung von Nickel im Urin beeinflussen können, war ein Ausschlusskriterium für unsere Studie, weil zu erwarten war, dass die Häufigkeit der Einnahme im Kollektiv (junge Frauen) gering ist.

8.3.1 Ernährungsfaktoren

Bis heute wird Nahrung als Hauptexpositionsquelle für Nickel in der einschlägigen Literatur beschrieben. Es gab bisher noch keine Projekte, die eine orale Aufnahme von Nickel in Relation zum *tatsächlichen Nickelgehalt in Nahrungsmitteln* erfasst und die interne Nickelbelastung der Probanden parallel dazu untersucht. Mit Forschungen aus diesem Gebiet könnte man den Anteil der Nahrungsmittel bezüglich Nickelaufnahme bzw. Nickelausscheidung feststellen.

Im Rahmen der Untersuchung von Kristiansen et al. (1997) wurde festgestellt, dass es eine statistisch signifikante Erhöhung der Nickelkonzentration (mg/l) bei häufigem Verzehr von Hafergrütze gibt.

Christensen et al. (1999) berichtet über einen Zusammenhang der Nickelkonzentrationen im Plasma und dem Verzehr nickelreicher Lebensmittel.

Das Landesumweltamt Nordrhein Westfalen hat in Untersuchungen (2004) Ernährungsgewohnheiten bez. Obst, Gemüse, tierischer Lebensmittel, Vollwertkost, vegetarische Kost mittels *Fragebogen* erfasst. Es wurde ein positiver Einfluss auf die Nickelkonzentration im Urin (volumenbezogen) festgestellt. Beim Verzehr von Vollkornbrot (erwachsene Frauen, 21-51 LJ) waren die volumenbezogenen Nickelkonzentrationen in der multivariaten Analyse signifikant erhöht.

Im Rahmen unserer Arbeit stellten wir eine Abhängigkeit der Nickelkonzentration von der Häufigkeit des Verzehrs nickelreicher Lebensmittel fest. Man sieht einen tendenziellen bzw.

geometrischen Anstieg der Mittelwerte ab 6 Lebensmitteln und mehr. Wir haben alkoholische Getränke wie z.B. Bier und Wein in die Auswertung mit einbezogen, da auch diese zur Nickelaufnahme beitragen. Wird die Zahl der Lebensmittel gegen die logarithmierten Nickelgehalte im Urin aufgetragen, so verdeutlicht sich der Anstieg der Urinkonzentrationen mit der steigenden Zahl der Lebensmittel. In der bivariaten Analyse sind die Ergebnisse statistisch signifikant. Dieser Effekt wird allerdings in der multivariaten Analyse nicht mehr festgestellt. Wir vermuten, dass die anderen bedeutsamen Nickelquellen (z.B. Nahrungsergänzungsmittel) und das Alter einen stärkeren Einfluss auf interne Nickelbelastung haben. Für unsere Studie haben wir Fragebögen verwendet, in welchen die Einnahme der Nahrungsergänzungsmittel separat von der anderen Ernährung abgefragt wurde. Deswegen konnten wir den Einfluss der einzelnen Nickelquellen feststellen. Unsere Studie zeigt, dass der Einfluss der nickelreichen Ernährung eine untergeordnete Bedeutung im Vergleich zum Alter der Probandinnen hat.

In der Literatur vermuten einige Autoren, dass Nahrungsergänzungsmittel eine Erhöhung der Gesamtnickelbelastung verursachen können (Schaller 1994; EFSA 2005). Eine genauere Untersuchung über den Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln wurde bis jetzt nicht publiziert.

In unserer Arbeit ist nach einer Befragung die Häufigkeit des Verzehrs von bestimmten Nahrungsergänzungsmitteln (z.B. Algenpräparate, Mineralien-Kapseln) in der bivariaten als auch multivariaten Analyse ein statistisch signifikanter Einflussfaktor.

Bestimmte chemische Prozesse (z.B. Säuren fördern die Freisetzung von Nickel bei der Erwärmung) geben Anlass zu Vermutungen, dass die Benutzung von nickelhaltigen Materialien bei der Nahrungszubereitung zu einer Erhöhung der gesamten internen Nickelbelastung führen kann (EFSA 2005). Es gibt noch keine Studien, die einen Einfluss dieses Faktors untersucht haben.

In unserer Arbeit haben wir weder durch eine bivariate, noch durch multivariate Analyse, einen Einfluss der Zusatzbelastung über eine Migration von Nickelionen aus nickelhaltigen Materialien in der Küche festgestellt.

In der Literatur wird darüber hinaus diskutiert, ob es beim Trinken von Leitungswasser, ohne vorher eine bestimmte Menge ablaufen zu lassen (Stagnationswasser), zu einer Erhöhung der internen Nickelbelastung kommt (Behr-Völtzer et al. 2006; UBA 2001; Roskamp und Kölle 2003).

Aufgrund des Wasserstaus in den Leitungsrohren kommt es zu einer erhöhten Adsorption ans Wasser der Nickelionen, deswegen weist die erste Wassermenge, die aus der Leitung fließt (Stagnationswasser), einen wesentlich höheren Nickelgehalt auf.

In der Untersuchung des Landesumweltamtes Nordrhein-Westfalen (NRW) wurde der Nickelgehalt im Leitungswasser zusammen mit der Nickelausscheidung im Urin bei Schulkindern und Frauen bestimmt. Der Einfluss des Nickelgehalts im Leitungswasser auf die kreatininbezogenen Uringehalte wurde in einer multivariaten Auswertung bei Kindern festgestellt (NRW 2004). Bei den Frauen wurde dieser Einflussfaktor nicht berichtet.

In unserer bivariaten Analyse war der Konsum vom Leitungswasser ohne vorher eine bestimmte Menge ablaufen zu lassen, ein statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die nachgewiesenen Uringehalte. In der multivariaten Regression ist der Einfluss statistisch nicht signifikant.

Man kann davon ausgehen, dass auch hier der Faktor „Alter“ einen stärkeren Einfluss auf die interne Nickelbelastung hat als Stagnationswasser. Eine zusätzliche Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln erwartet man auch bei Erwachsenen mehr als bei Kindern. Diese Faktoren gemeinsam und/oder getrennt haben einen statistisch signifikanten Einfluss auf die interne Nickelbelastung.

8.3.2 Dermatologische Faktoren

Bisher wurden nur einzelne Untersuchungen an dermatologischen Patienten durchgeführt. In der Untersuchung von Hindsén et al. (1994) wurden nüchterne Patienten mit Nickelkontaktdermatitis, Patienten mit Atopie und Patienten ohne Atopie mit oral verabreichtem Nickelsulfat exponiert. Die Uringehalte waren bei den Atopikern signifikant erhöht. Die Probandinnen in dieser Studie (insgesamt 32) waren nach dem Alter in Untergruppen nicht verteilt.

Adreassi et al. (1998) untersuchte die Nickelausscheidung im Morgenurin von Frauen im nüchternen Zustand. Eingeschlossen wurden 15 Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren (nickelsensibilisiert) und 10 Frauen im Alter von 23 bis 40 Jahren (ohne Nickelsensibilisierung). Alle Frauen hielten vier Tage lang eine nickelarme Diät ein, vor und nach oraler Provokation mit 10 mg Nickelsulfat. Das Ergebnis zeigte keinen Unterschied der Nickelkonzentration im Urin vor und nach der Provokation bei den untersuchten Frauen.

In der Arbeit von Di Gioacchino et al. (2000) stellte sich ebenfalls keine Beeinflussung der Nickelgehalte im Urin durch Sensibilisierung gegen Nickel heraus.

Boscolo et al. (2000) konnten keine unterschiedlichen Nickelgehalte im Urin zwischen Atopikern und Nichtatopikern finden.

Im Rahmen unserer Arbeit stellten wir fest, dass eine durch Epikutantest nachgewiesene Nickelsensibilisierung sowie Atopie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der internen Nickelbelastung (aktuelle Nickelausscheidung) aufweist. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass eine Durchführung des Epikutantestes auch keinen bedeutsamen Einfluss auf die Nickelausscheidung bei Patientinnen mit und ohne Nickelsensibilisierung hat. Diese Daten stimmen mit dem Modell der Nickelpenetration durch der Haut von Tanjo et al. (2001) gut überein, weil die Nickelpenetration durch die Haut quantitativ gering ist.

Diese Befunde schließen jedoch nicht aus, dass während der Nickelsensibilisierung in der Vergangenheit eine erhöhte Nickelaufnahme systemisch oder durch die Haut stattgefunden hat. Diese erhöhte Nickelaufnahme könnte zur Nickelsensibilisierung einen Beitrag geleistet haben, der aktuell nicht nachweisbar wäre.

8.3.3 Andere Faktoren: Rauchen

In unserer Arbeit wurden 42 Probandinnen untersucht, die sich als „Raucherinnen“ bezeichneten. Bei der Mehrzahl der Raucherinnen liegt der Zigarettenkonsum unter 15 Zigaretten pro Tag, deswegen können wir solche Raucherinnen nicht als starke Raucherinnen einstufen (durchschnittlicher Zigarettenkonsum für eine Raucherin: 14/Tag (Statistisches Bundesamt, 2007)). Unsere Ergebnisse zeigen, dass moderates Rauchen keinen Einfluss auf die Nickelausscheidung hat. Man findet keinen statistischen Zusammenhang zwischen Rauchen und erhöhter interner Nickelbelastung. Unsere Daten stimmen mit den Ergebnissen von Torjussen et al (2003), Smith-Sivertsen et al. (1998), Jöckel et al. (1996) und Wegner et al. (2004) gut überein.

Nach den Abschätzungen von Jöckel et al. (1996) bringt Rauchen nur ein geringe durchschnittliche Nickelzusatzbelastung von 0,45 µg im Vergleich zur oralen Nickelgesamtaufnahme von ca. 90 µg pro Person und Tag. Auch eine Untersuchung von Torjussen et al. (2003), Counts und Tewes (2006) mit Rauchmaschinen und verschiedenen untersuchten Zigarettenarten sprechen hierfür.

Eine Untersuchung von Stojanović et al. (2004) hat hingegen gezeigt, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in der internen Nickelbelastung von Rauchern und Nichtrauchern gegeben kann: Bei Rauchern lagen die gemessenen Werte zwischen unter 0,01 µg/l bis 8,2 µg/l, bei Nichtrauchern wurden nur Konzentrationen von unter 0,01 bis 4,6 µg/l gemessen. Leider haben die Autoren keine Angaben zur Anzahl der gerauchten Zigaretten/Raucher und deren Alter gemacht.

8.4 Ausblick und weitere Untersuchungen

Einige der in unserer Studie untersuchten Zusammenhänge könnten in separaten Studien direkt experimentell zugänglich sein. So könnte z.B. eine Nickelmarkierung mit radioaktiven Isotopen bei Epikutantestung helfen, eine genaue Penetrationsrate durch die Haut bei den nickelsensibilisierten und nicht nickelsensibilisierten Personen zu bestimmen.

In einer repräsentativen Erhebung der deutschen Allgemeinbevölkerung (Umweltsurvey) sollte der Faktor „Alter“ endgültig geklärt werden, da die bisher publizierten Ergebnisse nicht eindeutig zeigen, ob die Uringehalte mit zunehmendem Alter ansteigen oder fallen. Es sollte im Rahmen dieser Untersuchung auch geklärt werden, ob die Konzentration von 3 µg/l der Human-Biomonitoring-Kommission des UBA (2001) heute tatsächlich die 95% Perzentile der Allgemeinbevölkerung (sogenannter Referenzwert) darstellt. Forschungsbedarf besteht zur Aufklärung der Höhe des Einflusses der Ernährung und der Zufuhr von Nahrungsergänzungsmitteln.

9. Zusammenfassung

Interne Nickelbelastung und Nickelbiomonitoring

Wir haben insgesamt 169 Probandinnen im Alter von 18 bis 46 Jahren für die Studie rekrutiert, davon gingen 164 Probandinnen in die Auswertung ein. Bei 26% der Probandinnen war der Epikutantest auf Nickel deutlich positiv (++ und +++) und 74% hatten ein negatives Ergebnis des Epikutantests. Im Kollektiv haben 42 Probandinnen (25,6%) geraucht. Starke Raucherinnen mit mehr als 35 Zigaretten waren nicht im Kollektiv vertreten. Bei 11,6 % der Probandinnen wurde die Diagnose atopisches Ekzem gestellt, bei 3.0% Rhinokonjunktivitis, bei 0.6% allergisches Asthma bronchiale. Untersucht wurde der Einfluss von Nickelsensibilisierung, Epikutantest, atopischem Ekzem, der Ernährung mit bestimmten nickelreichen Lebensmitteln, des Rauchens und der Häufigkeit der Einnahme bestimmter Nahrungsergänzungsmittel bzw. die Verwendung nickelhaltigen Küchengeschirrs, auf die interne Nickelbelastung.

Die Methode der Nickelbestimmung im Urin wurde als Standardmethode (IPASUM) etabliert. Als 95% Perzentile wurde bei den Probandinnen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren ein Wert von 3,77 µg/l bzw. 3,98 µg/l im Alter zwischen 31 und 46 Jahren festgestellt. In der Untersuchung wurde beobachtet, dass die Nickelgehalte im Urin individuell sehr variabel sind. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass die 95%-Perzentile der internen Belastung des Kollektivs deutlich über 3 µg/l (Referenzwert der Human-Biomonitoring-Kommission) liegt. Als Einflussfaktoren spielen Lifestylefaktoren wie die Verzehrsgewohnheiten von nickelreichen und nickelarmen Lebensmitteln und die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln eine maßgebliche Rolle. Auch Leitungswasser kann, wenn es häufig direkt ohne vorheriges Abfließen getrunken wird, zur oralen Gesamtbelastung beitragen. Diese Faktoren müssen unbedingt bei der Nickelbestimmung im Urin begleitend anamnestisch erhoben werden. Patienten, die eine nickelarme Diät einhalten müssen, sollten auf diese potentiellen Quellen explizit aufmerksam gemacht werden. Moderates Rauchen scheint dagegen einen geringen Beitrag zur Gesamtbelastung zu leisten. Allergologische Patienten zeigen Nickelkonzentrationen, die in der Allgemeinbevölkerung üblicherweise bestimmt werden. Das Vorliegen einer Nickelsensibilisierung beeinflusst den aktuellen Uringehalt nicht. Auch atopisches Ekzem und Durchführung vom Epikutantestungen haben keinen bedeutsamen Einfluss auf die Nickelausscheidung. Bei Untersuchungen im Kollektiv ist die Altersabhängigkeit zu berücksichtigen.

10. Literaturverzeichnis

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
Toxicological Profile for Nickel. 6. Potential for Human Exposure (2005) 205-262
2. Angerer, J., Lehnert G.
Occupational chronic exposure to metals. II. Nickel exposure of stainless steel welders-
biological monitoring.
Int. Arch. Occup. Environ Health, 62 (1990) 7-10
3. Alimonte, A., Petrucci, F., Krachler, M., Bocca, B., Caroli, S.
Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from urban
area of Rome.
J. Environ Monitor, 2 (2000) 351-354
4. Anke, M., Trüpschuch, A., Arnhold, W., Illing-Günther, H., Müller, M., Gleis, M.,
Freytag, H., Bechstedt, U.
Die Auswirkungen einer Nickelbelastung bei Mensch und Tier.
In „Spurenelemente“, Lombeck, I., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart, 1997, 52-63
5. Anke, M., Trüpschuch, A., Dorn, W., Seifert, M., Pilz, K., Vormann, J., Schäfer, U.
Intake of nickel in Germany: risk or normality?
J. Trace and Microprobe Techniques, 18 (2000) 549-556
6. Andreassi, M., Di Gioacchino, M., Sabbioni, E., Pietra, R., Masci, S., Amerio, P.,
Bavazzano, P., Boscolo, P.
Serum and urine nickel in nickel-sensitized women: effects of oral challenge with
the metal.
Contact Dermatitis, 38 (1998) 5-8
7. Artik, S., Gleichmann, E., Ruzicka, R.
Tolerance induction towards nickel. From animal model to humans.
Hautarzt. 55 (2004) 1052-1059
8. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)
Analytische und diagnostische Arbeiten. Jahresbericht (2005)
9. Behr-Völtzer, C., Hamm, V., Vieluf, D., Ring, J.
Diätempfehlungen bei Nickelunverträglichkeit
In „Diät bei Nahrungsmittelallergien“ Urban & Vogel GmbH, München, 2002, 2.
Auflage
10. Behr-Völtzer, C., Hamm, M., Vieluf, D., Ring, J. (Hrsg.)
„MMT Taschenbücher“, Urban & Vogel GmbH, München, 2006, 3. Auflage, 87-95
11. Beyersmann D.
Metalle/Nickel.
In: „Handbuch der Umweltmedizin“, Wichmann, H.E.; Schlipkoeter, H-W., Füllgraf, G.
(Eds.), Ecomed, München 2005, 1-18
12. Bland, J.M., Altmann, D.G.
Applying the right statistics: analyses of measurement studies.
Ultrasound Obstet. Gynecol., 22 (2003) 85-93
13. Boscolo, P., Di Gioacchino, M., Sabbioni, E., Di Giacomo, F., Reale, M., Volpe, A.R.,
Di Sciascio, M.B., Conti, P., Giuliano, G
Lymphocyte subpopulations, cytokines and trace elements in asymptomatic atopic
women exposed to an urban environment.
Life Sciences 67 (2000) 119-126
14. Brasch, J., Schnuch, A., Uter, W.
Patch-test reaction patterns in patients with a predisposition to atopic dermatitis.
Contact Dermatitis, 49 (2003) 197-201

15. Braun-Falco, O., Plewig, G., Wollff, H.H., Burgdorf, W.H.C., Landthaler, M.
„Dermatologie und Venerologie“, Springer Verlag, Heidelberg, 2005,
16. Bresser, H.
Orale Nickelprovokation and nickelarme Diät.
Hautarzt, 43 (1992), 610-615
17. Bryld, L. E., Agner, T., Menné, T.
Relation between vesicular eruptions on the hands and tinea pedis, atopic dermatitis and nickel allergy.
Acta Derm. Venereol., 83 (2003) 186-188
18. Bryld, L. E., Hindsberger, C., Kyvik, K.O., Agner, T., Menné, T.
Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample.
Br. J. Dermatol. 149 (2003) 1214-1220.
19. Bryld, L. E., Hindsberger, C., Kyvik, K.O., Agner, T., Menné, T.
Genetic factors in nickel allergy evaluated in a population-based female twin sample.
J. Invest. Dermatol. 123 (2004) 1025-1029
20. Bunselmeyer, B., Bergmann, K.-Ch.
Nickelgehalte deutscher Lebensmittel.
Allergo J., 7 (1998) 419-424
21. Byer, T. T., Morrell, D.S.
Periumbilical allergic contact dermatitis: blue jeans or belt buckles?
Pediatr. Dermatol., 21 (2004) 223-226.
21. Casper, C., Groth W,
Sacroidal-Type Allergic Granuloma.
Am J. Dermatopathol., 26 (2004) 59-62
22. Chao, C.Y., Wong, K.K.:
Residential indoor PM10 and PM2.5 in Hong Kong and the elemental composition.
Atmospheric Environment 36 (2002) 265-277
23. Christensen, O.B., Möller, H., Andrasko, L., Lagesson, V.
Nickel concentration of blood, urine and sweat after oral administration.
Contact Dermatitis 5 (1979) 312-316
24. Counts, A. L., Miller, M.A., Khakhria, M.L., Strange, S.
Nickel allergy associated with a transpalatal arch appliance.
J. Orofac. Orthop. 63 (2002) 509-515.
25. Counts, M.E., Tewes, F.S.
Development of a commercial cigarette „market map“ comparison methodology for evaluating new or non-conventional cigarettes.
Regulatory Toxicology and Pharmacology, 46 (2006) 225-242
26. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE)
Weitere Spurenelemente. In Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr.
Umschau/Braus, Frankfurt, 2000, 206-207
27. Diepgen, T.L., Dickel, H., Becker, D., Geler, J., Mahler, V., Schmidt, A., Schwanitz, H.J., Skudlik, C. Wagner, E., Wehrmann, W., Weisshaar, E., Werfel, T., Blome, O.
Evidenzbasierte Beurteilung der Auswirkung von Typ-IV-Allergien bei der Minderung der Erwerbstätigkeit.
Hautarzt, 56 (2005) 207-223

28. Di Gioacchino, M., Boscolo, P., Cavalluci, E., Verna, N., di Stefano, F., Di Sciascio, M., Andreassi, M., Sabbioni, E., Angelucci, D., Conti, P.
Lymphocyte subset changes in blood and gastrointestinal mucos after oral nickel challenge in nickel-sensitized women.
Contact Dermatitis, 43 (2000) 206-211
29. Diamond, G.L.; Goodrum, P.E., Felter, S.P., Ruoff, W.L.
Gastrointestinal Absorption of Metals.
Drug and Chemical Toxicology, 21 (1998) 223-251
30. Draeger, H., Wu, X., Roelofs-Haarhuis, K., Gleichmann, E.
Nickel allergy versus nickel tolerance: can oral uptake of nickel protect from sensitization?
J. Environ Monit., 6 (2004) 146-150.
31. Eders, F., Przybilla, B., Ring, J., Burg, G., Braun-Falco, O.
Epikutantestung mit einer Standardreihe.
Hautarzt, 39 (1988) 779-786
32. European Food Safety Authority (EFSA)
Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Upper Intake Level of Nickel.
The EFSA Journal, 146 (2005) 1-21
33. Fedler, R., Strömer, K.
Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects.
Contact Dermatitis, 29 (1993) 65-69
34. Fernández-Nieto, M., Quirce, S., Carnés, J.
Occupational asthma due to chromium and nickel salts.
Int. Arch. Occup. Environ Health, 79 (2006) 483-486
35. Fleming, C. J., Burden, A.D., Forsyth, A.
The genetics of allergic contact hypersensitivity to nickel.
Contact Dermatitis, 41 (1999) 251-253.
36. Flyvholm, M.-A., Dalsgaard Nielsen, G., Andersen, A.
Nickel Content of Food and Estimation of Dietary Intake.
Z. Lebensm. Unters. Forsch., 179 (1984) 427-431
37. Foti, C., Amoroso, A., Cassano, N., Vena, G.A.
Contact sensitization to nickel from rhodiumplated 'nickel-free' earrings.
Contact Dermatitis, 46 (2002) 309
38. Government of Canada
Canadian Environmental Protection Act. Nickel and its Compounds.
Minister of Supply Services. Catalogue No. En40-215/43E., National Printers, Ottawa; 1994, 1-82
39. Greim, H.
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe- Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Nickel. 32. Ergl., , 1.-39 Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim, 2001
40. Greppi, A. L., Smith, D.C., Woodside, D.G.
Nickel hypersensitivity reactions in orthodontic patients. A literature review.
Univ. Tor. Dent. J. 3 (1989), 11-14.

41. Hecksteden, K., Stuck, K.B., Klimek, L., Laszig, R.
Relapsing facial erysipelas caused by nickel allergy. Significance of allergy diagnostics in ENT practice.
HNO, 53 (2005) 557-559
42. Heine, G., Schnuch, A., Uter, W., Worm, M.
Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group.
Contact Dermatitis 51 (2004) 111-117
43. Henke, U., Boehncke, W. H.
Eyelid dermatitis caused by an eyelash former.
Contact Dermatitis 53 (2005) 237
44. Hindsén, M., Christensen, O.B., Möller, H.
Nickel levels in Serum and Urine in Five Different Groups of Eczema Patients of Following Oral Ingestion of Nickel.
Acta Derm. Venerol., 74 (1994) 176-178
45. Horng, C.-J., Horng, P.-H., Hsu, J.W.
Simultaneous Determination of Urinary Cadmium, Cobalt, Lead and Nickel Concentrations in Steel Production Workers by Differential Pulse Stripping Voltammetry.
Arch. Environm. Health, 58, (2003) 104-110
46. Hostynek, I. J., Dreher, F., Pelosi, A., Anigbogu, A., Maibach, H.I.
Human Stratum Corneum Penetration by Nickel.
Acta Derm. Venerol., 212 (2001) 5-10
47. Hostynek, I. J.
Nickel-induced hypersensitivity: ethiology, immune reactions, prevention and therapy.
Arch. Dermatol. Res., 294 (2002) 249-267
48. International Agency for Research on Cancer (IARC)
Volume 49: Chromium, Nickel and Welding. (1997) 1-16
49. Jensen, C. S., Lisby, S., Baadsgaard O., VØlund, A., Menné, T.
Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation.
Br. J. Dermatol., 146 (2002) 636-642
50. Jäger, C., Jappe, U.
Manifestation einer Nickelallergie als Kontaktdermatitis auf Permant-Make-Up.
JDDG, 7 (2005) 527-529.
51. Jöckel, K.H., Merzenich, H., Jahn, I., Wolf, S., Hartwig, A., Beyersmann, D., Scholze, M., Timm, J.
Integrierter Ansatz zum Risikomonitoring auf der Basis eines hybriden Populationspanels.
Abschlußbericht, Essen, 1996, 1-270
52. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen (LfU NRW)
In „, Fachberichte LUA NRW 5“ Humanmedizinische Wirkungsuntersuchungen innerhalb kleinräumiger Belastungsareale mit umschriebenen Belastungsschwerpunkten (“Hot Spot” Untersuchungen)
Abschlussbericht und Anhang, 2004, Essen, 1-326 und A1-395
53. Johansson, J.D., Menné, T., Christophersen, J., Kaaber, K., Veine, N.
Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-1986 and 1997-98 with a special view to the effect of preventive strategies.
Br. J. Dermatol., 142 (2000) 490-495

54. Krstiansen, J., Christensen, J.M., Iversen, B.S., Sabbioni, E.
Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors.
Science of Total Environment 204, (1997) 147-160
55. Larsen, E.H., Andersen, N.L., MØller, A., Petersen, A., Mortensen, K., Petersen, J.:
Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark.
Food Additives and Contaminants, 19 (2002) 33-46
56. Lidén, C.
Legislative and preventive measures related to contact dermatitis.
Contact Dermatitis 44 (2001) 65-69
57. Lidén, C., Norberg, K.
Nickel on the Swedish market. Follow-up after implementation of the Nickel Directive.
Contact Dermatitis, 52 (2005) 29-35.
58. Loden, C.M., Sarnat, J.A.
Indoor-Outdoor Relationships and Infiltration Behavior of Elemental Components of Outdoor PM_{2.5} of Boston-Area Homes.
Aerosol Science and Technology 38, 2004; (S2): 91-104.
59. Machovcova, A., Dastychova, E., Kostalova, D., Vojtechovska, A., Smelkalova, J., Vaneckova, J., Vocilkova, A.
Common contact sensitizers in the Czech Republic. Patch test results in 12.058 patients with suspected contact dermatitis.
Contact Dermatitis 53 (2005) 162-166
60. Marinović-Kulišić, S., Lipozencic, J., Paštar, Z.
Contact allergy and sociodemographic characteristics.
Coll. Antropol., 30 (2006) 273-278.
61. Marzec, Z.
Alimentary chromium, nickel, and selenium intake of adults in poland estimated by analysis and calculations using the duplicate portion technique.
Nahrung, 48 (1994) 47-52
62. Massone, L., Anonide, A., Borghi, S., Isola, V.
Positive patch test reactions to nickel, cobalt, and potassium dichromate in a series of 576 patients.
Cutis, 47 (1991) 119-122
63. Menne, T., Mikkelsen, H.I., Solgaard, P.
Nickel excretion in urine after oral administration.
Contact Dermatitis, 4 (1978) 106-108
65. Menne, T.
Nickel allergy-reliability of patch test. Evaluated in female twins.
Dermatosen, 29 (1981) 156-160
66. Menné, T., Holm, N.V.
Hand eczema in nickel-sensitive female twins Genetic predisposition and environmental factors.
Contact Dermatitis, 9 (1983) 289-296
67. Menne, T.
Quantitative aspects of nickel dermatitis. Sensitization and eliciting threshold concentrations.
Sci. Total. Environ, 148 (1994) 275-281

68. Merzenich, H., Hartwig, A., Ahrens, W., Beyersmann, D., Schlepegrell, R., Scholze, M., Timm, J., Jöckel, K.H.
Biomonitoring on carcinogenic metals and oxidative DNA damage in a cross-sectional study.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 10 (2001) 515-22.
69. Minang, J. T., I. Areström, I., Zuber, B., Jönsson, G., Troye-Blomberg, M., Ahlborg, N.
Nickel-induced IL-10 down-regulates Th1- but not Th2-type cytokine responses to the contact allergen nickel.
Clin. Exp. Immunol. 143 (2006) 494-502
70. Mundt-Becker, W., Angerer, J.
Ein praxisgerechtes Atomabsorptionsspektrometrisches Verfahren zur Bestimmung von Nickel im Harn.
Int. Arch. Occup. Environ Health, 49 (1981) 187-192
71. Murherjee, A.B.
Nickel: a review of occurrence, uses, emissions and concentration in the environment in Finland.
Environ Rev., 6 (1998) 173-187
72. Nielsen, F.H.
How should Dietary Guidance Be Given for Mineral Elements with Beneficial Actions or Suspected of Being Essential?
J. Nutr., 126 (1996) 2377-2385
73. Nielsen, G. D., Jepsen, L.V., Jørgensen, P.J., Grandjean, P., Brandrup, F.
Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel.
Br. J. Dermatol., 122 (1990) 299-308.
74. Nielsen, N.H., Menné, T.
Nickel sensitization and ear piercing in an unselected Danish population.
Contact Dermatitis, 29(1993) 16-21
75. Odland, J.O., Nieboer, E., Romanova, N., Thomassen, Y., Norseth, T., Lund, E.
Urinary nickel concentrations and selected pregnancy outcomes in delivering women and their newborns among arctic populations of Norway and Russia.
J. Environ. Monitor, 1 (1999) 153-161
76. Ohasi, F., Fukui, Y., Takada, S., Moriguchi, J., Ezaki, T., Ikeda, M.
Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan.
Int. Arch. Occup. Environ Health, 89 (2006) 117-126
77. Omokhodion, F.O., Howard, J.M.
Trace elements in the sweat of acclimatized persons.
Clinica Chimica Acta, 231 (1994) 23-28
78. Richter, G.
Vergleich epidermaler Allergiequoten in alten und deutschen Bundesländern.
Dermatosen, 41 (1993) 217-219
79. Roskamp, E., Kölle, W.
Vorkommen, Bedeutung und Nachweis von Nickel.
In: „Die Trinkwasser-ordnung“ Grohmann, A., Hässelbarth, U., Schwertfeger, W. (Eds.). Erich Schmith Verlag, Berlin, 2003, 4. Auflage, 329-335
80. Rustemeyer, T., von Blomberg, T.M.
Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel.
Clin. Exp. Allergy 34 (2004) 1458-1466

81. Santucci, B., Mann, F., Cannistraci, C., Cristaudo, A., Carpparella, R., Bolasco, A., Picardo, M.
Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after prolonged oral administration.
Contact Dermatitis, 30 (1994) 97-101
82. Schaller, K.-H., Raithel, H.-R., Angerer, J.
Nickel.
In: "Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry". Seiler, H.G., Sigel, A., Sigel, G. (Eds.), Marcel Dekker, New York, 1994, 505-518
83. Scheller, R., Strahlmann, B., Schwedt, G.
Lebensmittelchemische und -technologische Aspekte zur nickelarmen Ernährung bei endogen bedingten allergischen Kontaktekzemen.
Hautarzt 39 (1988) 491-497
84. Schneider, K., Kalberlah, K.
Nickel und Verbindungen. 10.Erg-Lfg. 2/2005.
In: „Gefährdungsabschätzung von Umweltstoffen“ Eikmann, T., Heinrich, E., Heinzow, B., Konietzka, R. (Eds.), Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2006; 1-36
85. Schnuch, A., Martin, V.
Epikutantest.
In: „Diagnostische Verfahren in der Dermatologie“ Korte, H.C., Sterry, W. (Eds).
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin-Wien, 1997, 99-113
86. Schnuch, A., Aberer, W., Agathos, M., Brasch, J., Frosch, P.J., Fuchs, Th., Richter, G.
Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergien.
Der Hautarzt, 10 (2001) 864-66
87. Schnuch, A., Geier, J., Lessmann, H., Uter, W.
Decrease in nickel sensitization in young patients-successful intervention through nickel exposure regulation? Results of IVDK
Hautarzt, 54 (2003) 626-632
88. Schnuch, A., Geier, J., Lessmann, H., Uter W.
Untersuchung zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich. Nickel. WaBoLu-Hefte, 2004, UBA, Berlin, 59-82
89. Schnuch, A.
Heritable and acquired factors influencing susceptibility to skin sensitization.
Toxicol. Letters, 2006, 29-164
90. Shiao, J. S., Sheu, H.-M., Chen, C.-J., Tsai, R.-J., Guo, Y.L
Prevalence and risk factors of occupational hand dermatoses in electronics workers.
Toxicol. Ind. Health, 20 (2004) 1-7
91. Skoet, R., Olsen, J., Mathiesen, B., Iversen, L., Duus Johansson, J., Agner, T.
A survey of occupational hand eczema in Denmark.
Contact Dermatitis, 51 (2004) 159-66
92. Smith-Sivertsen, T., Thomassen, Y., Lund, E., Norseth, T.
Human Nickel Exposure in an Area Polluted by Nickel Refining: The SØr-Varanger Study.
Archives of Environmental Health, 52 (1997) 464-471
93. Smith-Sivertsen, T., Tchachtchine, V., Lund, E., Bykov, V., Thomassen, Y., Norseth, T.
Urinary Nickel Excretion in Populations Living in the Proximity of Two Russian Nickel Refineries. A Norwegian-Russian Population-based Study.
Environ Health Perspect, 106 (1998) 503-511

94. Solomons, N.W., Vither, F., Shuler, T.R., Nielsen, F.H.
Bioavailability of Nickel in Man: Effects of Foods and Chemically-Defined Dietary
Constituents on the Absorption of Inorganic Nickel.
J. Nutr., 112, 1982, 39-50
95. Spiewak, R.
Allergische Kontaktdermatitis im Kindesalter.
Allergologie, 25 (2002) 374-81
96. Spruit, D.
Increased nickel absorption following indomethacin therapy.
Contact Dermatitis, 51, 1979, 62
97. Stojanovic, D., Nikić, D., Lazarević, K.
The level of nickel in smoker's blood and urine.
Cent. Eur. J. Public Health, 12, 2004, 187-189
98. Stelz, A., Lückel, S., Taschan, H.
Der Gehalt von Bieren an Kupfer, Nickel und Chrom.
Akt. Ernähr. Med., 18 (1993) 338-340
99. Straff, W., Schnuch A.
Umweltbedingte Kontaktallergien.
Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz, 49, 2006, 796-803
100. Sunderman, F. W., Aitio, A., Lindsay, G.M., Norseth, T.
Biological monitoring of nickel.
Toxicol. Ind. Health, 2 (1986), 17-78.
101. Tanojo, H., J. J. Hostynek, J. , Mountford, H.S., Maibach, H.
In Vitro Permeation of Nickel Salts Through Human Stratum Corneum.
Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.), 212 (2001) 19-23
102. Tomas, P., Gollwitzer, H., Maier, S., Rueff, F.
Osteosynthesis associated contact dermatitis with unusual perpetuation of hyperreactivity
in a nickel allergic patient.
Contact Dermatitis, 54 (2006) 222-225
103. Thierse, H.-J., Helm, S., Pankert, P
Krankheitsbezogene Protenomics- Allergen-Protein-Interaktion in der Allergieforschung
Biospektrum, 12 (2006) 512-514
104. Torjussen, W., Zachariasen, H., Andersen, I.
Cigarette smoking and nickel exposure.
J. Environ Monit., 5 (2003) 198-201.
105. Umweltbundesamt (UBA)
Nickel: Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des
Umweltbundesamtes.
Bundesgesundhbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz, 44 (2001) 1243-1252
106. Umweltbundesamt (UBA)
Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Normierung von Stoffgehalten im Urin –
Kreatinin.
Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz, 48 (2005) 16-18
107. Uter, W., Ludwig, A., Balda, B.-R., Schnuch, A., Phfahlberg, A., Schäfer, T., Wichmann,
H.-E., Ring, J
The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based
data.
J. Clin. Epidemiol., 57 (2004) 627-32

108. van der Burg, C. K., Bruynzeel, D.P., Vreedberg, J.J., von Blomberg, M.E., Scheper, R.J.
Hand eczema in hairdressers and nurses: a prospective study. I. Evaluation of atopy and nickel hypersensitivity at the start of apprenticeship.
Contact Dermatitis, 14 (1986) 275-279
109. van Kampen, V., Merget, R., Brüning, T.
Immediate type allergies due to metal – nickel.
Pneumologie, 57 (2003) 667-670
110. Veien, N. K., Andersen, M.R.
Nickel in Danish food.
Acta Derm. Venereol., 66 (1983) 502-509.
111. Veien, N.K., Menné, T.
Nickel Contact Allergy and a Nickel-Restricted Diet.
Semin. Dermatol., 9 (1990) 197-205
112. Veien, N. K., T. Hattel, T., Justesen, O., Nørholm, A.
Dietary restrictions in the treatment of adult patients with eczema.
Contact Dermatitis, 17 (1987) 223-228
113. Veien, N. K.
Restriction of nickel intake in the treatment of nickel-sensitive patients.
Curr. Probl. Dermatol., 20 (1991) 203-214
114. Werfel, Th., Reese, I.:
Allergologie. Zur Nahrungsmittelallergie. Diätvorschläge und Positionspapiere für Diagnostik und Therapie. Nickelarme Diät. Dustri-Verlag, München, 2003: 49-52
115. Ysart, G., Miller, P., Croasdale, M., Crews, H., Robb, P., Baxter, M., de L'Argy, Ch., Harrison, N.
1997 UK Total Diet Study-dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc.
Food Additives and Contaminants, 17 (2000) 775-786
116. Wegner, R., Radon, K., Heinrich-Ramm, R., Seemann, B., Riess, A., Koops, F., Poschadel, B., Szadkowski, D.
Biomonitoring results and cytogenetic markers among harbour workers with potential exposure to river silt aerosols.
Occup. Environ med., 61 (2004) 247-253
117. World Health Organisation (WHO)
Nickel. In: Guidelines for drinking water quality.
2.edition, 1996; Geneva, 308-313
118. World Health Organisation (WHO)
Nickel. Environmental Health Criteria 108.
International Programm on Chemical Safety., 1991, Geneva, 1-281

11. Anhang

- A1. Aufklärung
- A2. Fragebogen
- A3. Merkblatt für die Urinabnahme
- A4. Einwilligung

**Fragebogen zur
Nickelexposition zu Beginn der Studie**



Technische Universität
München

**Bayerisches Landesamt für Gesundheit und
Lebensmittelsicherheit
Sachgebiet Umweltmedizin**

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der TU München**

Im Auftrag des

Bayerischen Staatsministeriums für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein,
Technische Universität München (Dir.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring)
Biedersteiner Str. 29, 80802 München**

Sehr geehrte Probandin,

sehr geehrter Proband,

das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Dienststelle Oberschleißheim (Veterinärstraße 2, 85764 Oberschleißheim) und die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München (Biedersteiner Straße 29 , 80802 München) führen im Auftrag des bayerischen Umwelt- und Gesundheitsministeriums eine wissenschaftliche Studie zur internen Nickelbelastung der allgemeinen Bevölkerung und von Patienten mit Nickel-Kontaktdermatitis durch. Untersucht werden sollen vor allem junge Frauen im Alter zwischen 18 und 30 Jahren, die im Rahmen der allergologischen Diagnostik an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München eine Epikutantestung auf Nickel in den letzten drei Jahren erhalten haben oder im Jahr 2005 getestet werden. Als bedeutsamste Zufuhrquelle für Nickel gilt die Nahrung, wobei es nickelreiche Lebensmittel wie z.B. Nüsse, Schokolade und Vollkornprodukte und nickelarme Lebensmittel wie die meisten Fleischsorten, Obst und Gemüsesorten gibt. Auch Rauchen hat einen nicht unwesentlichen Anteil an der Nickelbelastung. Nickel ist das häufigste Kontaktallergen überhaupt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Nach einer vorausgegangenen Kontaktphase (Sensibilisierungsphase) gegen Nickel kann sich eine allergische Kontaktdermatitis entwickeln. Als mögliche Ursachen, die das Hautekzem auslösen können, werden die Aufnahme von Nickelverbindungen über die Lunge, der berufliche und private Kontakt mit nickelhaltigen Gegenständen oder Nickelsalzlösungen, Nickel in der Nahrung und im Trinkwasser wissenschaftlich diskutiert. Geringe Konzentrationen der aufgenommenen Nickelmengen werden über den Harn ausgeschieden. Über die Nickeluntersuchung im Urin kann die Belastung des Menschen gut charakterisiert werden. Die Höhe der Ausscheidung ist dabei altersabhängig. In diesem Projekt wollen wir folgende Fragen klären: Wie lassen sich die Streuungen der Nickelkonzentrationen im Urin bei großen Kollektiven erklären? Gibt es Unterschiede in der Ausscheidung von Nickel bei „Gesunden“ im Vergleich zu Patienten mit Nickelkontaktdermatitis?

An einer kleineren Untergruppe, die im Jahr 2005 den Epikutantest erhält, soll zudem zusätzlich geklärt werden, wie der Epikutantest die Ausscheidung von Nickel im Urin beeinflusst.

Wir bitten Sie herzlich, uns in diesem Forschungsprojekt zu unterstützen, indem Sie

- **uns eine Urinprobe bzw. zwei Urinproben, wenn Sie die Testung im Jahr 2005 erhalten, zur Verfügung stellen und**
- **den nachfolgenden Fragebogen ausfüllen.**

Ihre Teilnahme ist selbstverständlich freiwillig. Wenn Sie bei der Untersuchung nicht teilnehmen, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Ihre Einwilligung zur Teilnahme können Sie zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung durch schriftliche Mitteilung bei der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München zurücknehmen.

Der Urin wird am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit eingefroren und auf Nickel untersucht.

Die Untersuchungsergebnisse und die Informationen der Studienunterlagen unterliegen den datenschutzrechtlichen Vorschriften. Alle Angaben werden daher nur in pseudo-anonymisierter Form am Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit ausgewertet. Das bedeutet, dass Ihre persönlichen Daten wie Name, Adresse, Telefonnummer nur der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein bekannt sind und dem Landesamt nicht mitgeteilt werden. Die Ergebnisse der Untersuchung werden ohne jeden Personenbezug veröffentlicht. Wenn Sie Ihre Untersuchungsergebnisse erfahren wollen, erhalten Sie die Angaben selbstverständlich von Ihrem Ansprechpartner in der Klinik. Für Fragen steht Ihnen zudem Frau Dr. Schwegler (089/31560-268, Mittwoch 14-16 Uhr) vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Ulf Darsow
Zentrum für Allergie und Umwelt
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie der TU München

PD Dr. med. Hermann Fromme
Sachgebiet Umweltmedizin
Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens

Bitte nehmen Sie sich ein paar Minuten Zeit und lesen die Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens durch.

Wie wird es gemacht?

Bitte füllen Sie den Fragebogen aus, in dem Sie

- in das Kästchen ein Kreuz machen

Beispiel: **Ernähren Sie sich ausschließlich vegetarisch?**

ja nein keine Angabe

- Angaben in Druckbuchstaben auf der vorgegebenen Linie machen

Beispiel: **nach welcher Form des Vegetarismus haben Sie sich ernährt/ernähren Sie sich? (mehrere Antworten sind möglich)**

sonstige, welche? ovo-vegetarisch kein Fisch mit Ausnahme Lachs

- in den Feldern Zahlen eintragen

Beispiel: **Wie alt sind Sie?**

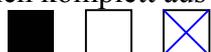
|_3_|_|5_| Jahre

Und noch eine Bitte:

Der Fragebogen wird mit der modernen Scanner-Technik ausgewertet. Im Prinzip kennen Sie diese Technik von der Supermarktkasse: Die Ware wird über einen Scanner gezogen, der die Information des Preisschildes automatisch „liest“. So ähnlich machen wir das mit dem Fragebogen. Damit das funktioniert, ist es sehr wichtig,

- dass Sie nur einen schwarzen Kugelschreiber verwenden.
Bitte keinen Bleistift und keinen Filzstift!
- dass Ihre Markierung innerhalb der Kästchen oder Linien bleibt
- dass Sie den Fragebogen nicht knicken oder beschädigen
- dass Sie die Pluszeichen, die Sie auf jeder Seite des Fragebogens sehen, nicht überschreiben oder beschädigen. Diese Pluszeichen sind Justierobjekte, die für das Einlesen mit dem Scanner benötigt werden.

Falls Sie sich beim Ausfüllen von Kästchen geirrt haben, füllen Sie bitte das falsch markierte Kästchen komplett aus und kreuzen das richtige Kästchen an:



Sie erleichtern uns dadurch sehr die Arbeit.

Vielen Dank!

**Liebe Probandin,
lieber Proband,**

zuerst bitten wir Sie einige Angaben zu Ihrer Person zu machen. Im zweiten Teil des Fragebogens folgen Fragen zu bekannten Ursachen, aus denen eine Nickelbelastung resultiert. Einige Fragen zielen auf die Beeinflussung der Nickelaufnahme durch den Stoffwechsel. Da die interne Belastung im Wesentlichen durch die Ernährung und das Rauchen bestimmt wird, werden sehr viele Fragen zu diesen Themenfeldern gestellt. Im letzten Teil des Fragebogens geht es um Ihren Gesundheitszustand.

Angaben zur Person

1. **Wie alt sind Sie?** |_|_| Jahre

2. **Wie schwer sind Sie?** |_|_|_| kg

3. **Wie groß sind Sie?** |_|_|_| cm

4. **In welchem Land sind Sie geboren?**

in Deutschland.....

in Griechenland.....

in Italien.....

im (ehem.) Jugoslawien.....

in der Türkei.....

in einem anderen Land.....

5. **Wenn Sie nicht in Deutschland geboren wurden, seit welchem Jahr leben Sie in Deutschland?**

seit |_|_|_|_| **Jahreszahl**

6. **Wo leben Sie derzeit?**

Gemeinde (unter 2.000 Einwohner, Dorfcharakter).....

Gemeinde (2.000- 4.999 EW).....

Gemeinde (5.000-19.999 EW).....

Stadt (20.000-99.999 EW).....

Großstadt (100.000 und mehr EW).....

7. Wie viele Personen leben ständig in Ihrem Haushalt (Sie selbst mitgezählt)

|_|_|_| Personen

davon wie viele

|_|_|_| Erwachsene

|_|_|_| Kinder

8. Welchen höchsten allgemein bildenden Schulabschluss haben Sie?

von der Schule abgegangen ohne Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)	<input type="checkbox"/>
Hauptschulabschluss (Volksschulabschluss)	<input type="checkbox"/>
Realschulabschluss (Mittlere Reife)	<input type="checkbox"/>
Abschluss der Polytechnischen Oberschule 10. Klasse	<input type="checkbox"/>
Fachhochschulreife	<input type="checkbox"/>
Allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife/Abitur (Gymnasium bzw. Erweiterte Oberschule (EOS))	<input type="checkbox"/>
Abschluss eines Studiums an einer Fachhochschule oder Universität	<input type="checkbox"/>
anderer Schulabschluss	<input type="checkbox"/>

9. Welche ärztliche Diagnose wurde bei Ihnen gestellt?

Atopisches Ekzem (Neurodermitis)	<input type="checkbox"/>
Allergische Rhinokonjunktivitis (Heuschnupfen)	<input type="checkbox"/>

Allergisches Asthma bronchiale	<input type="checkbox"/>
Sonstiges	<input type="checkbox"/>

10. Wurde bei mindestens einem Elternteil oder einem der Geschwister die ärztliche Diagnose „Nickelallergie“ gestellt?

ja nein weiß nicht

11. Welche der folgenden Angaben zur Erwerbstätigkeit trifft auf Sie zu?

Vollzeit-erwerbstätig mit einer wöchentlichen Arbeitszeit von 35 Stunden und mehr	<input type="checkbox"/>
Teilzeit-erwerbstätig mit einer wöchentlichen Arbeitszeit von 15 bis 34 Stunden	<input type="checkbox"/>
Teilzeit- oder stundenweise erwerbstätig mit einer wöchentlichen Arbeitszeit unter 15 Stunden	<input type="checkbox"/>
vorübergehende Freistellung, z.B. Erziehungsurlaub	<input type="checkbox"/>
Auszubildende(r)/Lehrling/Umschüler(in)	<input type="checkbox"/>
zur Zeit nicht erwerbstätig und arbeitssuchend (arbeitslos)	<input type="checkbox"/>
zur Zeit nicht erwerbstätig und nicht arbeitssuchend	<input type="checkbox"/>

12. Arbeiten Sie oder haben Sie in den letzten 7 Tagen in folgenden Branchen gearbeitet?

Stahlindustrie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Voltmetrie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Müllverbrennung/Abfallbeseitigung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Nickelraffinerie	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Metallherstellung/Batterieherstellung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Galvanisierung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Schrottverwertung	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Brandbekämpfung (z.B. Feuerwehr)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Dentallabor	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Berufsmusiker/in oder Musiklehrer/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Friseur/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Wirt/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Kellner/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Schneider/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Textilverarbeiter/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Verpacker/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Verkäufer/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
als Kassierer/in	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

13. Wie viel rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?

|_|_|_| Zigaretten / Tag

nur gelegentlich Zigaretten

Zigarren, Zigarillos, Pfeife

14. Sind Sie Passivrauch ausgesetzt?

Passivrauch: sie sind Nichtraucher, aber sie atmen z.B. zu Hause, am Arbeitsplatz oder in Gaststätten Rauch ein.

ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
-----------------------------	-------------------------------

wenn ja,

wie vielen Zigaretten entspricht das in etwa?

|_|_|_| Zigaretten / Tag

15. Haben Sie folgende Medikamente in den letzten 7 Tagen eingenommen?

(Mehrfachnennung möglich).

Wenn Sie nicht wissen, ob ihr Medikament unter eine der erwähnten Kategorien fällt, sehen Sie bitte in der beigefügten Arzneimittelliste nach.

1. Magen-Darm-Mittel

ja nein

2. Analgetika/Antirheumatika (Wirkstoff Indometacin)

ja nein

3. H1-Antihistaminika

ja nein

4. Diuretika

ja nein

16. Ernähren Sie sich im Moment ausschließlich vegetarisch oder haben Sie sich in den letzten drei Jahren ausschließlich vegetarisch ernährt?

ja nein keine Angabe

wenn ja,
nach welcher Form des Vegetarismus haben Sie sich ernährt/ernähren Sie sich?
(mehrere Antworten sind möglich)

ovo-vegetarisch (keine Milch, kein Fisch, aber Eier)

von |__|__|_|/|__|__|__|__|__|__| bis |__|__|_|/|__|__|__|__|__|
Monat Jahr Monat Jahr

lakto-vegetarisch
(keine Eier, kein Fisch)

von |__|__|_|/|__|__|__|__|__|__| bis |__|__|_|/|__|__|__|__|__|
Monat Jahr Monat Jahr

vegetarisch - aber mit Fisch

von |__|__|_|/|__|__|__|__|__|__| bis |__|__|_|/|__|__|__|__|__|
Monat Jahr Monat Jahr

vegan (keine Lebensmittel vom Tier)

von |__|__|_|/|__|__|__|__|__|__| bis |__|__|_|/|__|__|__|__|__|
Monat Jahr Monat Jahr

sonstige, welche? _____

von |__|__|_|/|__|__|__|__|__|__| bis |__|__|_|/|__|__|__|__|__|
Monat Jahr Monat Jahr

keine Angabe

17. Halten Sie im Moment oder hielten Sie in den letzten drei Jahren eine besondere Diät?

ja nein keine Angabe

wenn ja,
welche der folgenden Diäten halten Sie/ oder wie haben Sie in den letzten drei Jahren ernährt? (mehrere Antworten möglich)

kuhmilchfreie Ernährung

von |__|__|_|/|__|__|__|__|__|__| bis |__|__|_|/|__|__|__|__|__|
Monat Jahr Monat Jahr

hühnereifreie Ernährung

von |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

bis |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

fischfreie/meeresfrüchtefreie Ernährung

von |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

bis |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

vegetarisch (keine Lebensmittel vom Tier)

von |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

bis |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

sonstige, welche? _____

von |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

bis |__|__|/|__|__|__|__|
Monat Jahr

keine Angabe

18. Essen Sie folgende Lebensmittel aus irgendwelchen Gründen oder haben Sie in den letzten drei Jahren nicht gegessen?

ja nein keine Angabe

wenn ja,

a) meiden Sie folgende Lebensmittel? (mehrere Kreuze möglich)

- Brot, Gebäck, Kuchen aus Weizen- oder Roggenmehl
- Frühstückscerealien (Haferflocken, Cornflakes, Müsli mit Getreide)
- Sojamehl und Sojaprodukte (Sojafleisch, Tofu, Sojasoße, Sojamargarine)
- Kartoffeln und Kartoffelprodukte wie Chips, Pommes Frites etc.
- Wurzelgemüse wie Sellerie, Karotten, Rote Beete
- Schokolade/Schokoladenprodukte wie Nougat-Cremes, Pudding
- Obst/Obstsäfte
- Gemüse/Salat
- Sonstiges

b) wie lange meiden Sie diese Lebensmittel?

		Woche		Monat	oder seltener	
	<input type="checkbox"/>					

24. Benutzen Sie regelmäßig derzeit einen Wasserkocher mit einer offenen Heizspirale?

ja nein

25. Benutzen Sie in Ihrer Küche

a) Kochtöpfe ausschließlich aus Emaille oder Glas?

ja nein

b) Küchenutensilien (wie Kochlöffel, Schneebesen etc.) ausschließlich aus Holz oder Kunststoff?

ja nein

26. Tragen Sie Ohrringe/Ohrstecker (aus Silber, Gold, Platin)?

ja nein

wenn ja,

a) hatten Sie schon einmal Ausschlag/Juckreiz/Hautrötungen an den Stellen, an denen das Schmuckstück mit der Haut Kontakt hatte

ja nein

b) wenn ja, auf welches Material war der Schmuck?

27. Tragen Sie Modeschmuck (Ohrstecker,-ringe, Uhr, Ketten)?

ja nein

wenn ja,

hatten Sie schon einmal Ausschlag/Juckreiz/Hautrötungen an den Stellen, an denen das Schmuckstück mit der Haut Kontakt hatte

ja nein

28. Haben Sie „Piercings“ ?

ja nein

wenn ja, wie viele |__|__|

29. Hatten Sie Ausschläge/Rötungen/Hautreizungen an den Fingern, die nach dem Kontakt mit Geldmünzen wie z.B. Cent- oder Euromünzen aufgetreten sind?

ja nein

30. Hatten Sie Ausschläge/Rötungen/Hautreizungen auf der Nase oder im Bereich der Augen, die nach dem Tragen eines Brillengestells aus Metall aufgetreten sind?

ja nein

31. Haben Sie Zahnprothesen, -brücken, -spangen und -kronen aus Metall?

ja nein

wenn ja, wie viele |__|__|

32. Traten bei Ihnen Entzündungen der Mundschleimhaut oder der Lippe auf, die im

Zusammenhang mit diesen Zahnprothesen, -brücken, -spangen und Kronen aus Metall gebracht werden?

ja nein weiß nicht

33. Haben Sie Metallimplantate (z.B. Hüftendoprothese, Metallschienen)?

ja nein

wenn ja, wie viele

34. Traten bei Ihnen allergische Reaktionen im Wundbereich der Metallimplantate auf, die im Zusammenhang mit diesen Implantaten gebracht werden?

ja nein weiß nicht

35. Hatten Sie Ausschläge/Rötungen/Hautreizungen der Hautpartien, die mit einem Musikinstrument aus Metall (wie z.B. Trompete) in Berührung kam?

ja nein

36. Haben Sie in den letzten sieben Tagen stark geschwitzt (d.h. so viel Schweiß, dass sie sich umziehen mussten)?

ja nein

wenn ja, wie oft?

mehrmals täglich (z.B. bei Fieber)	einmal/Tag	1-2mal/ drei Tagen	weniger als 1mal/ drei Tagen	gar nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

37. Wie viele Stunden vor der Urinabgabe hatten Sie Ihre letzte Mahlzeit?

12-16 Stunden	8-11 Stunden	5-8 Stunden	4-1 Stunden	unter 1 Stunde	ich habe gerade gegessen
<input type="checkbox"/>					

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Merkblatt für die Urinabnahme

Sehr geehrte Probandin,

Sie haben zwei Urinbecher per Post erhalten bzw. sie wurden Ihnen mitgegeben.

- **Verwenden Sie bitte nur diese Uringefäße.**
- **Lassen Sie bitte die Becher verschlossen, bis Sie den Morgenurin abnehmen. Der beste Zeitpunkt dafür ist gleich nach dem Aufstehen. Spontanurin, der nicht morgens gewonnen wurde, ist für unsere Untersuchung ungeeignet.**
- **Gewinnen Sie bitte die Urinprobe erst an dem Tag, an dem der Urin bei Ihnen abgeholt wird.**
- **Lassen Sie bitte nach der Abnahme die Urinbecher nicht längere Zeit geöffnet stehen.**
- **Berühren Sie die Becher bitte innen nicht.**
- **Legen Sie die Deckel bitte mit Oberseite ab, damit kein Nickel aus Ihrer Umgebung eingetragen wird.**
- **Die Becher sollten mindestens zur Hälfte bis zwei Drittel gefüllt werden.**
- **Lassen Sie den Urin bei Zimmertemperatur stehen. Er muss nicht gekühlt werden, bis sie nach Vereinbarung des Termins von einem Mitarbeiter der Dermatologie bei Ihnen abgeholt wird.**

Vielen Dank für Ihre Mitwirkung!

Bitte dem Ansprechpartner/der Ansprechpartnerin an der **Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der TU München** zurückgeben !

Einwilligungserklärung zum Projekt „Nickeluntersuchung“

- ich bin damit einverstanden, dass das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) meinen Urin bei -20°C für den Zeitraum ca. 2 Monate aufbewahrt und auf Nickel untersucht.
- ich bin damit einverstanden, dass das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) meinen häuslichen Staubsaugerbeutel auf Nickel untersucht.
- ich bin damit einverstanden, dass das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit die Daten aus dem Fragebogen und die Untersuchungsergebnisse, die im Rahmen der Nickeluntersuchung erhoben wurden, in pseudonymisierter Form erfasst und auswertet.

Ich bin darüber unterrichtet,

- dass meine Teilnahme freiwillig ist, und mir aus einer Nichtteilnahme keinerlei Nachteile entstehen,
- dass ich meine Einwilligung jederzeit durch schriftliche Mitteilung an der **Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der TU München** zurückziehen kann.
- dass mein Name, meine Adresse und Telefonnummer nicht dem LGL mitgeteilt werden.

Name _____
(Vor- und Zuname)

Straße/Nr. _____

PLZ/Wohnort _____

Telefon _____

Ort, Datum

Unterschrift

12. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. H. Behrendt, Leiterin des Zentrum Allergie und Umwelt München (ZAUM) der Technischen Universität München und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, die mir die Möglichkeit gaben meine Dissertation in ihre Abteilungen zu erstellen, bedanken.

Ich möchte mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. U. Darsow recht herzlich für das Thema meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Er hat diese Arbeit mit seinen Ideen, seiner Geduld und Erfahrung und vielen fruchtbaren Diskussionen immer wieder vorangetrieben und hatte stets ein offenes Ohr für alle anfallenden Probleme.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Schwegler, die mit ihrer Betreuung und Engagement einen großen Anteil am Zustandekommen dieser Arbeit hat. Ohne ihre Anleitung wäre eine so zeitige Fertigstellung meiner Arbeit nicht vorstellbar gewesen.

Für eine ausgezeichnete Betreuung im Labor möchte ich mich bei Frau Grosch bedanken.

Für die Hilfe in statistischer Auswertung der Ergebnisse bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München.

Anschließend bedanke ich mich noch bei meiner Frau Oxana, meiner Tochter Julia und bei meinen Eltern, ohne deren Antreiben ich die Doktorarbeit erst gar nicht begonnen hätte.