Zeitschrift: Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und

Hygiene = Travaux de chimie alimentaire et d'hygiène

Herausgeber: Bundesamt für Gesundheit

Band: 78 (1987)

Heft: 3-4

Artikel: Vorkommen und toxikologische Bedeutung von Nickel in der Nahrung =

Occurrence and toxicological impact of nickel in food

Autor: Zimmerli, B. / Candrian, U. / Schlatter, Ch.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-982991

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 10.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Vorkommen und toxikologische Bedeutung von Nickel in der Nahrung*

Occurrence and Toxicological Impact of Nickel in Food

B. Zimmerli
Bundesamt für Gesundheitswesen, Bern

U. Candrian und Ch. Schlatter
Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich, Schwerzenbach

Einleitung

Die Mineral- und Spurenelementgehalte der Nahrung fanden in den beiden letzten Jahrzehnten zunehmendes Interesse. Obwohl noch viele Fragen ungeklärt sind, haben die Kenntnisse über die wichtigen Funktionen, die eine Vielzahl dieser Elemente im Organismus ausüben, bedeutend zugenommen (Ernährungsphysiologie). Andererseits sind die zivilisatorisch bedingten Immissionen gewisser, bereits in geringen Mengen toxisch wirkender Elemente (z. B. Quecksilber, Cadmium), die Mitte der 50er Jahren lokal zu schweren Gesundheitsschädigungen führten (Minamata- bzw. Itai-Itai-Krankheit), immer stärker ins Blickfeld der Öffentlichkeit gerückt (Umweltproblematik).

Das Schwermetall Nickel kommt natürlicherweise in der Litho- und Hydrosphäre und somit auch in Pflanzen und Organismen ubiquitär vor. Für Leguminosen wurde es als essentiell (lebensnotwendig) nachgewiesen. Es wird angenommen, dass Nickel auch für andere Pflanzen sowie für Mensch und Tier essentiell ist. Andererseits zeigt Nickel eine ausgesprochene Phytotoxizität, wohingegen die Warmblütertoxizität bei oraler Zufuhr allgemein als gering eingestuft wird. Bei inhalativer Exposition dagegen gelten gewisse, in Wasser schwerlösliche Nickelverbindungen (z. B. Nickeloxid, NiO und Nickelsubsulfid, Ni₃S₂) sowie Nickeltetracarbonyl als kanzerogen.

Unmittelbarer Anlass für die vorliegende Studie war einerseits die Frage nach der Beeinflussung der Nickelgehalte der Nahrung durch technologische Verfah-

* Diese Arbeit basiert auf einer im Auftrag des Bundesamtes für Gesundheitswesen verfassten Literaturstudie zur Toxikologie von oral zugeführtem Nickel. Obwohl zu gewissen Fragen gute Übersichtsartikel vorliegen, auf die auch Bezug genommen wurde, wird der Vollständigkeit halber in der Regel auch die Originalliteratur aufgeführt.

ren und Prozesse und andererseits wie Nickel, das heute als Umweltkontaminant betrachtet wird, aus der Sicht des präventiven Gesundheitsschutzes zu beurteilen ist.

Da aus der Umwelt stammende Kontaminanten bei allfällig auftretenden Problemen in den Lebensmitteln nicht auf einfache Art aus diesen entfernt werden können, ist es nötig, solche Stoffe möglichst frühzeitig bezüglich allfälliger künftiger Gesundheitsrisiken zu bewerten.

Bei der gesundheitlichen Bewertung von in der Natur vorkommenden Stoffen kann in der Regel nicht gleich vorgegangen werden wie bei den absichtlich im Lebensmittelsektor eingesetzten (z. B. Pflanzenschutzmittel). Fundierte tierexperimentelle Langzeituntersuchungen sind selten verfügbar. Andererseits stehen aber zum Teil häufig Daten aus dem Erfahrungsbereich des Menschen zur Verfügung, die es erlauben, weitgehend auf grosse Sicherheitsfaktoren, wie sie gemäss den heutigen Gepflogenheiten für nicht in der Natur vorkommende Stoffe angewendet werden, zu verzichten.

Es ist das Ziel dieser Arbeit, die zum Vorkommen von Nickel in der Nahrung und insbesondere die zu dessen Toxikologie verfügbaren Daten zusammenzustellen und kritisch zu bewerten, wobei schweizerische oder mitteleuropäische Verhältnisse im Vordergrund stehen.

Allgemeines

Chemisch gehört Nickel, zusammen mit biologisch wichtigen Elementen wie Mangan, Eisen, Kobalt, Kupfer und Zink, zur Gruppe der Übergangselemente (erste Übergangsreihe, 3d-Metalle); Elektronenkonfiguration des Elementes im Grundzustand: 3d⁸4s². Von Nickel sind die Oxidationsstufen -I, O, I, II, III und IV bekannt, wobei vor allem die Oxidationsstufe II (d⁸) von Bedeutung ist. Sehr häufige Koordinationszahlen von Nickel-II sind 4 (quadratisch planar, z. B. Ni(CN)₄²- oder tetraedrisch, z. B. NiCl₄²-) und 6 (oktaedrisch, z. B. Ni(NCS)₆⁴-) (1).

In den Mineralien kommt Nickel vor allem zusammen mit Schwefel, aber auch mit Arsen und Antimon vor (z. B. Rotnickelkies). Alle Nickelerze enthalten Kobalt und die meisten auch Kupfer und Blei. Wichtigstes Mineral für die Nikkelgewinnung ist Pentlandit, $(FeNi)_9S_8$. Elementares Nickel findet sich mit Eisen legiert in vielen Meteoren, und es wird angenommen, dass auch das Erdinnere beträchtliche Mengen enthält. Die mittlere Nickelkonzentration der kontinentalen Kruste beträgt etwa 45 μ g/g, diejenige der ozeanischen 144 μ g/g (1–3).

Die jährliche Welterzeugung an Nickel lag anfangs dieses Jahrhunderts bei 14 000 t, 1952 bei 142 000 t und 1975 bei 753 000 t (2, 4); sie dürfte inzwischen auf etwa 800 000 t angestiegen sein.

In der Bundesrepublik Deutschland lag der Nickelverbrauch 1974 bei rund 62 000 t (zusätzlich wurden 8500 t in Form von Verbindungen importiert), wobei sich schätzungsweise folgendes *Verbrauchsmuster* ergibt (5): 55% Stahlindustrie (Chromnickelstähle), 30% andere Legierungen, 9% galvanische Oberflächen (Korrosionsschutz) und 6% andere Verwendungen (z. B. Hydrierungskatalysator,

Nickel/Cadmium-Akkumulatoren). Historisch interessant ist, dass die Schweiz weltweit das erste Land war, das 1881 beschloss, für Münzen reines Nickel zu verwenden (6).

Der bisherige Gesamtverbrauch der Menschheit an Nickel wird auf 17 Millionen Tonnen und die entsprechenden *Emissionen* in die Atmosphäre auf insgesamt rund 1 Million Tonnen geschätzt (7). Die derzeitige anthropogene atmosphärische Emission wird mit 98 000 t/Jahr angegeben, wozu fossile Brennstoffe (Öl) etwa 40% beitragen (8). Aus den Daten einer anderen Arbeit (Emission 47 000 t/Jahr) berechnet sich dieser Anteil auf rund 50% (7). Kohle enthält im Mittel etwa 15 μ g/g Nickel (Bereich 1–70 μ g/g), Erdöl weist höhere Konzentrationen auf (4). Der atmosphärische Interferenzfaktor [(totale anthropogene Emission/totale natürliche Emission)·100] ist mit 350 etwa vergleichbar mit Vanadium und etwa 5mal (7– bzw. 100mal) geringer als für Cadmium (Zink bzw. Blei) (8).

Kritische Übersichten über die Analytik von Nickel in biologischen Materialien liegen vor (9, 10, 205). Grundsätzlich stellen sich die gleichen Probleme wie bei der Spurenbestimmung anderer chemischer Elemente, die vor allem bei absolut gesehen geringen Konzentrationen von Bedeutung sind (Kontaminationen, Interferenzen, Qualitätskontrolle usw.). Beispielsweise wurde festgestellt, dass die in den letzten zehn Jahren mitgeteilten Normalwerte für Nickel in Urin eine Tendenz zu niedrigeren Werten aufweisen (11).

Vorkommen in der Umwelt

Boden, Klärschlamm, Phytotoxizität

Die natürlichen Nickelkonzentrationen in Böden werden weltweit mit 5-500 µg/g, bei Anwesenheit von Serpentin mit bis zu 5000 µg/g angegeben (4).

In 35 wenig schwermetallbelasteten schweizerischen Oberböden (Mittelland

In 35 wenig schwermetallbelasteten schweizerischen Oberböden (Mittelland, Voralpen) wurden Konzentrationen im Bereich von $10-70 \,\mu\text{g/g}$ (Mittelwert 27,4 $\,\mu\text{g/g}$) gemessen (12), wobei im Mittel wohl etwa 60% des Totalgehaltes erfasst wurden* (13). Im gleichen Bereich (gleiche analytische Methode) liegen entsprechende Untersuchungen aus schweizerischen Spinatanbaugebieten (Mittelwert 23 $\,\mu\text{g/g}$, 94 Proben) (14). Aus Oberösterreich wurden Werte im Bereich von $1-57 \,\mu\text{g/g}$ mitgeteilt (15). Im Wallis wurden zum Teil höhere Konzentrationen bis 350 $\,\mu\text{g/g}$ festgestellt (16), ebenso in Serpentinböden bei Davos-Wolfgang (1650 m ü. M.): 500–1300 $\,\mu\text{g/g}$ (17).

Wesentlich für die Nickelgehalte der Pflanzen ist aber nicht der Totalgehalt des Bodens, sondern nur der pflanzenverfügbare («leichtlösliche») Anteil. Diesbezügliche schweizerische Messungen liegen derzeit nicht vor; es sind auch keine landwirtschaftlichen Böden mit eigentlichen Nickelkontaminationen bekannt

^{*} Anstatt Totalaufschluss einfachheitshalber: 10 g trockene Erde + 100 ml 2m HNO₃ (2 h, 100 °C).

(18). Die Richtwerte der neuen Verordnung über «Schadstoffe im Boden» lauten:

Totalgehalt 50 μ g/g*, löslicher Gehalt (NaNO₃-Auszug) 0,2 μ g/g (19).

In schweizerischem Klärschlamm scheinen die mittleren Nickelkonzentrationen seit 1971, wenn überhaupt, nur geringfügig abgenommen zu haben: 1971–1975 105 µg/g (Trockenmasse) (30), 1975/1976 108 µg/g (21) und 1980/81 88 µg/g (31); die Maximalwerte sind von rund 2000 auf 1000 µg/g zurückgegangen. Der Grenzwert gemäss Klärschlammverordnung beträgt 200 µg/g Trockenmasse (32). Die Nickelkonzentrationen von Müllkompost scheinen im Mittel etwa 3mal geringer zu sein als die von Klärschlamm (33). Die Rückhalterate von Nickel in mechanisch-biologischen Kläranlagen ist mit etwa 40% ähnlich wie für Cadmium (34). Die durch Klärschlamm bedingte Nickelfracht zu den landwirtschaftlich genutzten Böden der Schweiz wurde auf rund 10 t/Jahr geschätzt (31). Bezogen auf die mit Klärschlamm behandelten Flächen (10⁵ ha), wird eine mittlere jährliche Fracht von rund 100 g/ha berechnet, entsprechend etwa 30 µg/m²/Tag. Weitere Beiträge liefern die Deposition aus der Atmosphäre sowie die Dünger.

Untersuchungen von Bodenprofilen geben im allgemeinen derzeit keine Hinweise auf erhöhte Nickelgehalte in den obersten Bodenschichten, welche auf eine ins Gewicht fallende anthropogene Einwirkung schliessen liesse; im Gegensatz dazu stehen Blei und zum Teil Kupfer und Zink (12, 15). Auch in der Umgebung einer seit etwa 25 Jahren in Betrieb stehenden schweizerischen Kehrichtverbrennungsanlage wurden nur geringfügige Nickelanreicherungen in den Böden festgestellt (21). Im Gebiet einer ca. 80jährigen Abwasserberieselung enthielten die obersten Bodenschichten (0–24 cm) jedoch etwa 3mal mehr Nickel als unbehandelter Boden, wobei Profilanalysen bis zu einer Tiefe von 180 cm auch auf Verla-

gerungen hinweisen (24).

In den Niederlanden enthalten Polderböden, die 1957 eingedeicht wurden, nur wenig mehr Nickel als Polder, die 200 Jahre früher eingedeicht wurden; die Cadmium- und Quecksilberkonzentrationen liegen demgegenüber etwa 40mal höher (22). Der Boden eines waldbestandenen Hügels zeigte mit steigender Höhenlage deutlich ansteigende Nickelkonzentrationen, was einer vermehrten Trokkendeposition zugeschrieben wurde (23).

Infolge der relativ hohen natürlichen Nickelkonzentrationen (etwa im Vergleich zu Cadmium) kann ein allgemeiner anthropogener Konzentrationsanstieg

in den Böden derzeit nur schwer nachgewiesen werden.

Die Transferkoeffizienten (Konz. Pflanzentrockenmasse/Konz. trockene Erde) für Nickel liegen je nach Pflanze und Bodeneigenschaften grössenordnungsmässig im Bereich von 0,1–1; zum Vergleich Blei 0,01–0,1, Cadmium und Zink 1–10

(25).

Im Hinblick auf eine beginnende *Phytotoxität* (Ertragseinbussen) werden für besonders empfindliche Pflanzen kritische Nickelkonzentrationen von 20–30 μ g/g (Trockenmasse) angegeben (25), solche über 50 μ g/g gelten allgemein als phytotoxisch (26, 351). Im Fall von Spinat entspricht dies einer NaNO₃-löslichen Konzentration im Boden von 3,8 μ g/g (351). Bodenkonzentrationen von total 500–6500 μ g/g (Nähe einer während 60 Jahren betriebenen Nickelschmelzanlage) führten von drastischen Ertragseinbussen (Sellerie, Kopfsalat) bis zu unver-

käuflichen Produkten (Kohl, Radieschen), wobei Selleriekraut und Kohl bis zu

400 μg Nickel pro g Trockenmasse akkumulierten (27).

Bei Davos-Wolfgang wurden in einem Gebiet, das seit altersher als «Totalp» bekannt ist, in Pflanzenmaterialien Nickelkonzentrationen im Bereich von 11—32 μ g/g gemessen. Es scheint, dass der hohe Nickelgehalt der Böden (Serpentin) die Hauptursache für die Artenarmut und das geringe Pflanzenwachstum in diesem Gebiet darstellt (17).

Wasser und Sedimente

Für Gewässer werden Nickelkonzentrationen im Bereich von < 10-960 ng/ml angegeben, wobei Fliessgewässer meist stärker zivilisatorisch belastet sind als stehende Gewässer (4, 28). Die Konzentrationen im Meerwasser sind mit 0,1-0,5 ng/ml deutlich geringer (4); in Küstengewässern, z. B. des Mittelmeeres, wurden aber bis zu 10mal höhere Werte gemessen (37).

Schweizerische Einzelmessungen ergaben (1965): 5,3 ng/ml (Aare bei Würenlingen), 4,8 ng/ml (Grundwasser, Aaretal) und 2,4 ng/ml (Regenwasser) (29). In der Limmat bei Zürich wurde in den 70er Jahren ein Mittelwert von 6 ng/ml (ma-

ximal 18 ng/ml) gemessen (35).

Die Nickelkonzentrationen im *Trinkwasser* betragen in den USA im Mittel etwa 5 ng/ml (5). Ähnliche Werte (Median 7 ng/ml) werden für das Trinkwasser (künstliche Grundwasseranreicherung) der Stadt Essen (41) sowie für das Grundwasser des Zürcher Hardhofbrunnens (Mittel 6 ng/ml, Maximum 15 ng/ml) angegeben (35). Werte im gleichen Bereich waren für Dänemark publiziert worden, wurden jedoch später dank besserer Analytik etwa 10mal geringer beziffert, wobei zwei höhere Werte (13,3 und 16,5 ng/ml) einer Kontamination im Wasserverteilungssystem zugeschrieben wurden (42). Die EG-Richtlinien geben für Nickel in Trinkwasser einen Grenzwert von 50 ng/ml (5).

Im unbeeinflussten Abwasser der Stadt Biel wurden bei Trockenwetter Konzentrationsmittelwerte (24-h-Mischproben) von 10-60 ng/ml und im Abwasser einer Abfallbehandlungsanlage 195 ng/ml gemessen; gegen 75% der Nickelfracht scheint industrieller Herkunft zu sein (34). Die Nickelfracht aus Haushaltsabwässern wird in verschiedenen Studien auf etwa 2 g pro Einwohner und Jahr geschätzt (34). Es liegen Hinweise vor, dass phosphathaltige Waschmittel, welche im Mittel etwa 4 µg Nickel/g enthalten (aus dem Rohstoff Phosphatgestein stammend), mit 14-18% zur Nickelfracht von Haushaltabwässern beitragen (36).

In den Sedimenten des Lake Erie sind die Nickelkonzentrationen seit dem Zweiten Weltkrieg von etwa 40 μ g/g kontinuierlich auf gegen 90 μ g/g angestiegen (37). Demgegenüber zeigen Sedimente des Genfersees ab etwa den 40er Jahren, im Gegensatz zu Quecksilber, Cadmium, Blei und Kupfer, nur einen undeutlich erkennbaren Anstieg der Konzentrationswerte gegenüber früheren Jahrhunderten. Immerhin wird geschätzt, dass die insgesamt in den obersten 5 cm Sediment (ab etwa 1950) enthaltene Nickelmenge zu rund 45% anthropogener Herkunft ist (38). In den Sedimenten des Bodensees sind die Nickelkonzentrationen

von etwa 85 μ g/g (Ende letztes Jahrhundert) auf etwa 110 μ g/g in diesem Jahrhundert angestiegen (40). Entsprechende Untersuchungen im Murtensee lassen einen Anstieg der Nickelfracht in der Neuzeit nicht ausschliessen (39).

Atmosphäre

Die Nickelkonzentrationen im Schwebestaub der *Luft* werden allgemein mit 6–60 ng/m³ angegeben, wobei für ländliche Verhältnisse etwa 10 ng/m³ und für städtische etwa 20 ng/m³ als typisch betrachtet werden (4, 5). – In der Arktis wurden rund 0,03 ng/m³ gemessen (37). – Für deutsche Verhältnisse werden die nachstehenden, etwas geringeren Werte angegeben: 3,8 ng/m³ (Reinluftgebiet), 9,5–13,2 ng/m³ (Karlsruhe, Mannheim, München) und 23,5 ng/m³ (Ulm); die entsprechenden Konzentrationen im Staub betragen 125–890 µg/g (43). Etwa vergleichbare Luftkonzentrationen wurden für die Schweiz mitgeteilt: 3 ng/m³ (Montreux), 10 ng/m³ (Yverdon) und 10–42 ng/m³ (Lausanne) (48). Höhere Nikkelkonzentrationen von 100–240 ng/m³ wurden in stark industrialisierten Gebieten (Stahlwerke) gemessen (4, 5, 46).

Die Messergebnisse an Orten mit unterschiedlichen Verkehrsdichten erwekken den Eindruck eines eher geringen Einflusses des Strassenverkehrs auf die Nikkelkonzentrationen in der Luft (im Gegensatz zu denjenigen von Blei, Brom,

Chrom oder Kupfer) (43, 48).

Die nasse Deposition von Nickel aus der Atmosphäre wurde für Deutschland wie folgt angegeben: $2,4-4,2~\mu g/m^2/Tag$ (ländliche Gebiete), $5-8~\mu g/m^2/Tag$ (Hamburg, Frankfurt, Essen) und $22~\mu g/m^2/Tag$ (Goslar) (44). Etwa 80% des Nikkels liegen dabei gelöst vor (46). Für ein Stadtgebiet (Südhessen) lassen sich Totaldepositionen (nass und trocken) von $7,2~\mu g/m^2/Tag$ (August, mittlerer täglicher Niederschlag 1 mm) bis $31~\mu g/m^2/Tag$ (Juni–Juli, mittlerer täglicher Niederschlag 4,2 mm) berechnen (45). Für ozeanische Gebiete werden für die Totaldeposition Jahresmittelwerte von $0,2~\mu g/m^2/Tag$, für ein Waldgebiet von $30-40~\mu g/m^2/Tag$ (37) und für ein stark industrialisiertes Gebiet mit Stahlwerken von $240~\mu g/m^2/Tag$ angegeben (46). Der Anteil der trockenen Deposition an der Totaldeposition wurde auf etwa 50% geschätzt (37, 46), wobei die Depositionsgeschwindigkeit (trocken) zu 2-10~mm/s berechnet wurde (46, 47).

Nahrung

Einzelne Lebensmittel

Im Vergleich zu anderen Schwermetallen liegen zu Nickel relativ wenig neuere Analysendaten vor. In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurde die Literatur von 1969–1982 zusammengefasst (49). In Tabelle 1 sind die Ergebnisse summarisch dargestellt.

Die Nickelkonzentrationen der Lebensmittel liegen im allgemeinen unterhalb 0,5 μ g/g. Lebensmittel tierischer Herkunft zeigen in der Regel geringere Konzentrationen ($\leq 0,1\,\mu$ g/g) als solche pflanzlicher Herkunft. Dies kann auch für Austern zutreffen: Für 2–3 Tage gewässerte Proben aus wenig oder unbelasteten Gewässern Südafrikas wurden Mittelwerte im Bereich von 0,01–0,3 μ g/g (typisch ca. 0,05 μ g/g) mitgeteilt (50). Höhere Mittelwerte (Südkarolina), bis zu 5 μ g/g (typisch ca. 1 μ g/g) (50, 51), könnten auf zivilisatorische Belastungen deuten. Miesmuscheln aus dem Golf von Triest zeigten einen Mittelwert von 0,95 μ g/g (Bereich 0,4–2,3 μ g/g, n = 45) (52), solche aus Griechenland einen etwa 4mal niedrigeren (53).

Tabelle 1. Übersicht über die Nickelgehalte einzelner Lebensmittel¹

Mittelwertbereiche (frisch) (μg/g)	Lebensmittel
0,01-0,03	Mineral- und Trinkwasser, Milch und Milchprodukte (Joghurt, Rahm), Bier, Kaffeeaufguss, Südfrüchte (Zitrus, Bananen), Äpfel, Trauben, Fleisch (Rind, Schwein)
0,03-0,10	Nieren, Leber (Rind, Schwein), Hühner, Fisch, Käse, Butter, Eier, Zucker, Teeaufguss, Wein, Sauerkraut, Wurzelgemüse (Karotten, Knollensellerie, Randen), Tomaten, Gurken, Zwiebeln, Fruchtsäfte, Erdbeeren
0,10-0,5	Roggen- und Weizenmehle ² (Brote), Reis ³ , Margarine ⁴ , Frucht- konserven, Kartoffeln ⁵ , Kohlarten (Weiss- und Rotkabis, Blumen- kohl, Brokkoli), Pilze, Rhabarber, Birnen, Pflaumen, Kopfsalat, Spinat ⁶ , Bohnen (frisch, gefroren, Konserven), Honig, Sonnen- blumenkerne (71)
0,5 -1,0	Vollkornbrot, Milchschokolade, Pistazien, kandierte Früchte
> 1,0	Haferflocken, Buchweizen, Nüsse, Kakao, Schwarzteeblätter, Soja und Sojaprodukte, dunkle Schokolade, Trockengemüse (z. B. Samen von Hülsenfrüchten), Spirulina ⁷

¹ In Anlehnung an Literatur 49 und 66.

³ Schweiz (67): $0,1-1,3 \mu g/g$, typisch $0,4 \mu g/g$.

⁵ Bundesrepublik Deutschland (70): Mittelwerte im Bereich von 0,03-0,06 μg/g.

6 Schweiz (14): $0.01-0.30 \,\mu\text{g/g}$, Mittel $0.03 \,\mu\text{g/g}$.

² Bundesrepublik Deutschland (68): Weizenkörner (1981–1983), Mittel 0,19 μ g/g (n = 808), Roggenkörner (1982–1983), Mittel 0,09 μ g/g (n = 98).

⁴ Schweiz (69): $0.05-0.6 \mu g/g$, Mittel $0.22 \mu g/g$ (n = 40); nach zusätzlicher Reinigung im Hydrierwerk alle Proben $< 0.03 \mu g/g$. Im Mittel etwa 10mal geringere Gehalte fanden sich in Speiseölen (Bereich $0.009-0.045 \mu g/g$ (119).

⁷ USA Marktproben (355): 2–15 μ g/g, Mittel 8,0 μ g/g (n=8) pro Trockenmasse.

Nickelkonzentrationen oberhalb von 0,5 µg/g werden in kakaohaltigen Produkten angetroffen: Kakaopulver 11-16 μg/g (55), kakaohaltige Instantpulver $1,7-3,8 \mu g/g$ (55), Bitterschokolade $2,9-5,8 \mu g/g$ (55), $1-3.2 \mu g/g$ (54, 55). Mit 2,9-8,2 $\mu g/g$ zeigen auch Schwarzteeblätter erhöhte Konzentrationen (56–58), wobei der Transfer in den Aufguss bei etwa 55% liegt (58, 59). Bekannt für relativ hohe Nickelkonzentrationen sind auch Nüsse: frische Erdnüsse aus den USA $< 0.2-14 \mu g/g$ (Mittel 2,0 $\mu g/g$, n = 320) (60), Walnüsse aus Spanien 1,2–4,7 μ g/g (Mittel 2,1 μ g/g, n = 14) (63) sowie weitere Nussarten im Bereich von 0,4-9,8 µg/g (Trockenmasse) (64), wobei türkische Haselnüsse mit etwa 25 µg/g (Trockenmasse) scheinbar die höchsten Werte ergeben (62). Für Sojabohnen aus den USA werden Werte im Bereich von 0,4–29 μg/g (Mittel 4.8 μ g/g n = 322) angegeben, für Tofu aus Japan solche von < 0.03- $0.45 \mu g/g$ (n = 5) (61), für luftgetrocknetes Sesam 1,1–1,7 $\mu g/g$ (n = 3) (61), für Biertrockenhefe rund 7 μ g/g (65) und für Sonnenblumenkerne 0,35–0,62 μ g/g (Mittel 0,46 μ g/g, n = 38, USA) (71). Die Nickelkonzentrationen von Instantkaffeepulver liegen im Bereich $0.2-2.8 \mu g/g$, diejenigen von Instantteepulver im Bereich 6–17 μ g/g (56, 66).

In der Nähe einer Nickelschmelzanlage gezogene Gemüse (Kopfsalat, Kohl, Petersilie, Mais) zeigten im Mittel etwa 4mal höhere Nickelkonzentrationen als solche aus dem Kontrollgebiet (72). In der Umgebung von Stahlwerken (1,1–5,1 km) gezogener Kopfsalat zeigte gegenüber normaler Handelsware einen mittleren Konzentrationsanstieg von maximal einem Faktor 60; Kohl, Karotten, Äp-

fel sowie Kartoffeln zeigten praktisch unveränderte Gehalte (73).

Klärschlammdüngung kann die Nickelkonzentrationen der Pflanzen ebenfalls erhöhen. In Gefässversuchen ergaben sich für Sojasamen pro kg und pro ha eingebrachtes Nickel Konzentrationserhöhungen von 1–2 μ g/g (353). Kartoffeln aus einem Boden, der während rund 5 Jahren relativ hohe Klärschlammgaben erhielt (geschätzte totale Nickelzufuhr 300 kg/ha) zeigten in der Rindenschicht, wo die Mineralstoffe angereichert sind, rund 12mal höhere Nickelkonzentrationen als die Kontrolle (354).

Gemäss der Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln (74) dürfen Margarine, Minarine und Speisefette nicht mehr als $0,2 \mu g/g$ und Bier

nicht mehr als $0,1 \mu g/g$ Nickel aufweisen.

Technologische Beeinflussung

Bei der Gewinnung, Herstellung, Verarbeitung, Lagerung, Verpackung und Zubereitung der Lebensmittel können die Nickelgehalte sowohl zu- als auch abnehmen.

Durch das Schälen wird Nickel aus dem Weizenkorn zu etwa 15% entfernt (Schälkleieanfall ca. 5%). Die Vermahlung führte bei den Mehltypen 405 und 550 zu einem etwa 50% niedrigeren Nickelgehalt im Vergleich zum Ausgangsweizen. Entsprechend waren die Kleien um etwa einen Faktor 3–5 angereicht (75). Das Schälen der Kartoffeln verminderte den Nickelgehalt um 40–50% (70). Bei der fabrikmässigen Verarbeitung von Austern nahm deren Nickelkonzentration,

je nach Verfahren, bis auf etwa die Hälfte ab (76). Kellereitechnische Behandlungen (wie Trubstoff-Verringerung, Kontakt mit Flaschenglas) erniedrigten die Nikkelkonzentrationen der Weine (79).

Durch das Würzen und die Zugabe von Zusatzstoffen stieg die Nickelkonzentration in Brühwurstbrät von $< 0.04 \mu g/g$ auf $0.24 \mu g/g$ an, wohingegen aus nikkelhaltigen Geräten (rostfreier Stahl enthält 8-13% Nickel) keine oder im Verhältnis unbedeutende Nickelspuren in das Brät übergingen (77). Eine deutliche Zunahme der Nickelkonzentrationen, bezogen auf die Kartoffeltrockenmasse, wurde auch bei Chips festgestellt (70). - Zugelassene Lebensmittelfarbstoffe (Indien) zeigten Nickelkonzentrationen im Bereich von 1,7-4 µg/g (78) bzw. (Schweiz) $0.8-25.7 \mu g/g$, typisch etwa $2 \mu g/g$ (121). – Während der Vermahlung von Rohkakao bis zur Kakaomasse stieg der Nickelgehalt, bezogen auf Rohkakaobohnen, um maximal 5% (81). In Dosen konservierte grüne Bohnen zeigten höhere Nickelkonzentrationen als das Ausgangsmaterial (82). Auch in einer anderen Arbeit wurde festgestellt, dass Konserven gegenüber Frischprodukten erhöhte Nickelkonzentrationen aufweisen (104). Erhöhte Nickelkonzentrationen im Wein wurden bewirkt durch: asbesthaltiges Filtermaterial, Kontakt mit nickelhaltigen Emailschichten und Edelstahl, insbesondere für reduktive Weine (SO2, Ascorbinsäure) und bei Anwesenheit von Schweissnähten (79). Die zunehmende Verwendung von Edelstahl in der Weinbereitung hat dazu geführt, dass seit etwa den 50er Jahren die mittleren Nickelkonzentrationen im Wein von rund 1 ng/ml auf etwa 50 ng/ml angestiegen sind (80). Die im Vergleich zu Früchten zum Teil relativ hohen Nickelgehalte (bis ca. 3 µg/g) von Pulpen (85) deuten ebenfalls auf einen Einfluss der Verarbeitung hin. Andererseits wurde die Nickelkonzentration von Joghurt bei Kontakt mit rostfreiem Stahl (5 °C, 7 Tage, pH = 3,8) nicht erhöht (85). Die Untersuchung von rund 300 emaillierten Koch- und Brattöpfen (4%ige Essigsäure, 24 h, 22 °C) ergab bei 95% aller Proben Nickelkonzentrationen von < 0,1 µg/ml (maximal 1 µg/ml) (86). Von 26 in Dänemark untersuchten Haushaltmixern gaben vier etwas mehr als 0,1 µg/ml Nickel an Essigsäure ab (87).

Pfannen aus rostfreiem Stahl können ebenfalls geringe Nickelmengen an das Kochgut abgeben. Fünfmaliges Kochen von 4%iger Essigsäure und anschliessendem Stehenlassen (55 min) ergab eine Nickelkonzentration von 0,5 μ g/g (0,12 mg/dm²); bei einem anderen Fabrikat wurden weniger als 0,3 μ g/g gefunden (83). Das einstündige Kochen (konstantes Volumen) von 0,1 molaren wässerigen Lösungen (etwa 1%ig) organischer Säuren als Chelatbildner ergab folgende Nikkelkonzentrationen: 0,25 μ g/g Äpfelsäure, 0,33 μ g/g Zitronensäure und 9,5 μ g/g Oxalsäure (84).

Um Grössenordnungen höhere Nickelmengen geben Pfannen mit Nickelbelägen (plattiert oder galvanisiert) ab* (Seite 353). Der Essigsäuremigrationstest (4%ig, 24 h, 20 °C) ergab Konzentrationen im Bereich von 70–90 μ g/g (18–30 mg/dm² Kontaktfläche, je nach Volumen) (83, 88), fünfminütiges Kochen und anschliessendes Stehenlassen (55 Minuten) von Weisswein, Orangensaft sowie Seven-Up ergaben Nickelkonzentrationen im Bereich von 9–26 μ g/g (2,4–6,3 mg/dm²) und für Essigsäure rund 135 μ g/g (33 mg/dm²) (83).

Entsprechende Untersuchungen um die Jahrhundertwende ergaben für das Kochgut Nickelkonzentrationen im Bereich von 10-130 μg/g (Sauerkraut) (91). Tägliches Kochen von Milch in einer Nickelpfanne (während eines Jahres) führte zu mittleren Konzentrationen von rund 6 µg/g, das Kochen von Rindfleisch zu einer solchen von rund 13 μ g/g (berechnet aus Gewichtsabnahme) (93). Das Stehenlassen frischer Milch in einem Nickelgefäss (8 Tage, Raumtemperatur) ergab eine Konzentration von 11 μ g/g (93). Neuere Untersuchungen mit modernen analytischen Verfahren bestätigen diese Ergebnisse weitgehend (88–90). Versuche mit nickelbelegten Kupferpfannen an pürierten Lebensmitteln (80 g + 40 g Wasser) und eher hohen Oberflächen/Volumen-Verhältnissen (1–1,6 cm²/cm³) ergaben bei einer Kochzeit von 20 Minuten folgende Nickelkonzentrationen: Leitungswasser $0.5-0.8 \mu g/g$, Kartoffeln etwa $4 \mu g/g$, Rotkohl $18-46 \mu g/g$, Spinat $23-31 \,\mu g/g$, Rhabarber $54-75 \,\mu g/g$. – Mit sinkendem pH-Wert und steigendem Oxalsäuregehalt des Kochgutes scheint die Nickelkonzentration anzusteigen (89, 90). – In einer anderen Studie wurden, ohne Angabe der Versuchsdetails, für Kartoffeln etwa 100mal und für Rotkohl etwa 300mal höhere Konzentrationen angegeben (92). Milch, aufgekocht, 5 Minuten heissgehalten und während 2 h abgekühlt, ergab eine Konzentration von rund 25 μg/g (ca. 3,4 mg/dm²), Kartoffeln (ohne Salzzugabe, 25 Minuten gekocht) zeigten eine Konzentration von rund $1 \mu g/g$ (Kochwasser $5 \mu g/g$), das 20minütige Kochen von Sauerkraut führte zu einer Nickelkonzentration von rund 65 μg/g (9 mg/dm²) und das blosse Aufwärmen (innerhalb 10 Minuten) zu einer solchen von $44 \mu g/g$ (6 mg/dm²) (88).

Anhand der vorliegenden modellmässigen Untersuchungen muss damit gerechnet werden, dass in solchen Pfannen zubereitete Speisen Nickelkonzentratio-

nen von durchschnittlich 10-20 μg/g aufweisen.

Bindungsformen

Es ist bekannt, dass die Bindungsform der chemischen Elemente in den Lebensmitteln sowie die Zusammensetzung der Nahrung die Bioverfügbarkeit im Organismus massgeblich beeinflussen. Beispielsweise wird die gastrointestinale Absorption von anorganischem Eisen durch gleichzeitige Gabe von Ascorbinsäu-

* Kupferpfannen sind in der Regel auf der Innenfläche verzinnt. Da Nickel im Vergleich zu Zinn dauerhafter ist und die Kleinbetriebe für Verzinnungen heute weitgehend verschwunden sind, sind im Verlauf des letzten Jahrzehntes die Zinnüberzüge häufig durch solche aus Nickel ersetzt worden, was gemäss Lebensmittelverordnung zulässig ist (Art. 458).

Der Marktanteil solcher Pfannen dürfte in der Schweiz zurzeit etwa 1% des Kochgeschirrmarktes betragen (in Frankreich etwa 5mal höher). Da die Reinigung von Kupferpfannen im praktischen Gebrauch relativ aufwendig ist, werden sie häufig nur zum Anrichten der Speisen oder zu Dekorationszwecken verwendet. Anhand des geschätzten Marktanteils sowie den vermutlichen Gebrauchsgewohnheiten kann angenommen werden, dass in etwa 0,1% der schweizerischen Haushaltungen gewisse Speisen regelmässig in nickelbelegten Kupferpfannen zubereitet werden.

re, Fleisch, Fisch oder Alkohol erhöht, durch Tee, Kaffee oder Phytat aber erniedrigt (94). Nickel zusammen mit Pyridinethion oral an trächtige Mäuse verabreicht, ergab deutlich höhere Gewebekonzentrationen (inkl. Fötus) als ohne diesen Stoff. Pyridinethion kann mit Nickel, ebenso wie Diethyldithiocarbamat, einen elektrisch neutralen, lipophilen Komplex bilden (95).

Nickelsulfat mit Kaffee, Tee, Orangensaft oder einer Mahlzeit zugeführt wird deutlich schlechter absorbiert als mit Coca Cola®, wie anhand der Plasmanickel-

konzentration bei Freiwilligen gezeigt werden konnte (96).

Wie auch bei anderen Schwermetallen ist über die Bindungsform von Nickel in den Lebensmitteln wenig Konkretes bekannt. Aus Weizenschrot lassen sich im neutralen pH-Bereich etwa 60% und im sauren (pH 2-4) 70-80% einer nickelhaltigen Verbindung (Molmasse etwa 1100 Dalton) extrahieren (97). In Trockenmilchpulver wurden in orientierenden Versuchen rund 23% des Gesamtnickels in

der Fettfraktion gefunden (98).

Nickel lässt sich aus Tee(Instant)- und Kaffeeaufgüssen (Instant und gemahlen) sowie aus Perlwein (Lambrusco) zu etwa 40% mit Essigsäureethylester extrahieren, wobei gut die Hälfte in stark gebundener Form vorliegt. Hingegen liessen sich in einem Schwarzteeaufguss (Blätter) nur 12% und aus gewöhnlichem Rotwein nur 6% des Nickels auf diese Weise extrahieren (59). Die Nickelmenge im Essigsäureethylesterextrakt dürfte durch die Menge der insgesamt extrahierten organischen Substanz bestimmt sein, die zur Bindung von Nickel befähigt ist. Mit abnehmender Polarität des Extraktionsmittels nimmt die extrahierbare Nickelmenge zum Teil deutlich ab, wie z. B. beim Perlwein: 36,4% (Essigsäureethylester), 12,1% (Chloroform), 8,6% (Methylisobutylketon) und < 5% (Diethylether). Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen der Essigsäureethylesterextrakte deuten darauf hin, dass das Nickel vor allem mit solchen Fraktionen assoziiert ist, die durch Stoffe mit vielen phenolischen OH-Gruppen, aromatischen NH-Gruppen und C=O-Gruppen charakterisiert sind (59).

Zufuhr

Die tägliche Nickelzufuhr wird von der Zusammensetzung der Nahrung stark beeinflusst (vgl. Tabelle 1). Nichtberuflich exponierte Personen erhalten Nickel zum überwiegenden Teil über die Nahrung zugeführt, wobei mehr als ²/₃ aus solcher pflanzlicher Herkunft (Cerealien, Gemüse) stammen. Der Beitrag der Luft zur Gesamtbelastung kann vernachlässigt werden. Bei starken Rauchern kann inhalativ zugeführtes Nickel merkbar zur Gesamtzufuhr beitragen.

In Tabelle 2 sind Resultate von Zufuhrstudien zusammengestellt. Die geschätzten mittleren Zufuhrmengen liegen im Bereich von 110–444 μ g/Tag. Ältere Schätzungen (Warenkorbmethode) aus den USA (107) geben Mittelwerte von 300–600 μ g/Tag, solche aus Schweden (zit. nach 96) im Mittel 750 μ g/Tag (Bereich 200–4460 μ g/Tag). Eine schweizerische Duplikatstudie aus dem Jahre 1972 (109) ergab mit 1000–13240 μ g/Tag (gewichtetes Mittel 4000 μ g/Person/Tag) sehr viel höhere Messwerte. Deutlich weniger ergaben Berechnungen der gleichen Au-

toren anhand von Tabellenwerken: $470-2510~\mu g/Person/Tag$ (Mittel 1140 $\mu g/Person/Tag$, gewichtet, 220 Personen aus 48 Haushaltungen) (109). Da die Messwerte verschiedene Regionen umfassten, dürften sie wohl eher auf methodische und analytische Probleme zurückzuführen sein als auf eine tatsächlich so viel höhere Nickelbelastung. Eine neuere schweizerische Studie, in welcher 40 Tagesrationen (ohne Zwischenverpflegungen und ohne zusätzlich servierte Getränke) aus vier Verpflegungsbetrieben untersucht wurden, ergab Mittelwerte im Bereich von 70-83 $\mu g/Tag$ (Personalrestaurant, Spital) und rund 140 $\mu g/Tag$ (vegetarisches Restaurant, Rekrutenschule), Gesamtmittelwert 110 $\mu g/Tag$. Werden Zuschläge für Zwischenverpflegungen und Getränke angebracht (30 g kakaohaltige Lebensmittel, ca. 2 $\mu g/g$; 10 g Hartschalenobst, ca. 2 $\mu g/g$; 300 ml Wein, ca. 0,05 $\mu g/g$), lässt sich eine mittlere Nickelzufuhr von etwa 200 $\mu g/Tag/Person$ abschätzen.

Tabelle 2. Übersicht über die Nickelzufuhr durch die Nahrung

Land ¹	Mitte (μg/Pers		Nickelzufuhr Bereich der Einzelwerte ³ (μg/Person/Tag)		
Dänemark (1984b)	150	(W)		(49)	
Finnland (1980b)	130	(W)		(66)	
Finnland (1981b)	125	(W)4		(106)	
Japan (1975/79a)	190	(W)	allemi <u>e</u> le	(61)	
Italien (1977b)	< 300	(D)	< 300 - 400	(103)	
Kanada (1970/72a)	444	(T)	347- 576 ⁵	(99, 100)	
Schweden (1979b)	428	(D)	94-1319	(101)	
Schweiz (1983a)	110	$(T)^6$	42- 307	(102)	
USA (1978b)	165	$(T)^6$	107- 176	(105)	
Vereinigtes Königreich (UK)	- 1				
(1974—81a)	250	$(T)^7$	205- 3345	(56)	

¹ In Klammern Jahr der Erhebung (a) bzw. Jahr der Publikation (b).

³ In Klammern Literatur.

⁵ Mittelwerte.

⁷ Gewichtet mit Anzahl Proben pro Jahr.

- Keine Angaben.

Kotuntersuchungen sind infolge der geringen gastrointestinalen Absorption von Nickel (< 10%) ebenfalls geeignet, um die Zufuhr via Nahrung abzuschätzen. Eine dänische Studie ergab einen Mittelwert von rund 200 μ g/Person/Tag (zit. nach 49), eine amerikanische einen solchen von 260 μ g/Person/Tag (Bereich 80–540 μ g/Tag, 10 Personen) (120) und eine italienische $< 300 \mu$ g/Person/Tag (103).

² In Klammern Art der Ermittlung: W = Warenkorb (Berechnung), T = Total diet (zubereitete Durchschnittsnahrung), D = Duplikate der Nahrung einzelner Individuen.

⁴ Kinder 9-13 Jahre.

⁶ Ohne Zwischenverpflegung und zusätzliche Getränke.

Aus neueren Messwerten (110), die unter strenger analytischer Qualitätssicherung ermittelt wurden (wahrscheinlicher Mittelwert 3 μ g/g) lässt sich, unter Zugrundelegung einer täglichen Kotausscheidung von rund 120 g (108), eine mittlere Ausscheidung von 360 μ g/Person/Tag berechnen. In guter Übereinstimmung zu diesen Daten wurden in einer Studie um die Jahrhundertwende mittlere Nickelausscheidungen im Bereich von 210–520 μ g/Person/Tag gemessen (93).

Anhand des vorliegenden Datenmaterials kann angenommen werden, dass die durchschnittliche Nickelzufuhr via Nahrung in den industrialisierten Ländern etwa 0,3 mg/Mensch/Tag beträgt. Die Internationale Strahlenschutzkommission (ICRP) rechnet mit einer Zufuhr von 0,4 mg/Person/Tag (108). Bei der ausschliesslichen Verwendung von nickelbelegtem Kochgeschirr dürfte die mittlere tägliche Nickelzufuhr auf etwa 10–15 mg ansteigen (0,8 kg Nahrung mit 10–20 µg/g), das heisst auf etwa das 40fache des Normalwertes. Das Resultat dieser Schätzung steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Kotuntersuchungen an drei Familien (zwölf Probanden), in welchen zur Nahrungszubereitung versuchsweise ausschliesslich Küchengeräte aus Nickel (ausgenommen Essund Trinkgefässe) verwendet wurden (93): Aus den vorliegenden Daten für die zehn Probanden im Alter von 6 bis 37 Jahren lässt sich über 3 Monate eine im Mittel auf etwa das 20fache gestiegene Nickelausscheidung im Kot berechnen – für zwei Kleinkinder im Alter von 1–1½ Jahren ergibt sich ein Anstieg auf etwa das 130fache.

Tabak enthält Nickel im Bereich von rund $1 \mu g/g$ bis gegen $10 \mu g/g$ (typisch ca. $4 \mu g/g$) (111, 112) oder mehr, falls von klärschlammgedüngtem Boden stammend (113). Zigaretten enthalten somit etwa $3 \mu g$ Nickel pro Zigarette, wovon, je nach Autor, 1–10% (filterfrei) in den Hauptstromrauch (113–115) und 10–40% in den Nebenstromrauch gelangen (116, 117). Es wurden keine Hinweise gefunden, dass im Hauptstromrauch signifikante Mengen von Nickeltetracarbonyl vorliegen, wie vermutet worden war (118). Beim Rauchen von 40 Zigaretten pro Tag werden schätzungsweise $10 \mu g$ Nickel inhaliert (5% Transfer). Wird angenommen, dass dieses Nickel 20mal besser absorbiert wird als oral zugeführtes, ist diese Menge einer täglichen Zufuhr via Nahrung von 200 μg äquivalent.

Metabolismus

Vorbemerkungen

Die Berechnung der täglichen Nickeldosen der Versuchstiere bei Verabreichung des Nickels mit dem Futter oder Trinkwasser erfolgte bei den in diesem und den folgenden Kapiteln zitierten Experimenten anhand der durchschnittlichen Aufnahmemengen der betreffenden Tierarten (123, 124). Der Nickelgehalt kommerziellen Futters für Versuchs- und Nutztiere liegt in der Grössenordnung von $0,1-3~\mu g/g$ (107, 126–128, 135, 138–140, 167, 268, 272, 280, 334).

Normale Serum- und Organkonzentrationen

Die Serumnickelkonzentrationen verschiedener Versuchstiere wie Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Katzen und Hunden liegen in der Grössenordnung von 2–5 ng/g. Kaninchen weisen etwas höhere Werte auf (7–10 ng/g) (122 zit. nach 125). Bei Nutztieren betragen die Konzentrationen ebenfalls 2–5 ng/g (122, 126). In den meisten Organen von Ratten (Leber, Nieren, Lungen, Pankreas, Hoden, Knochen, Muskulatur, Fettgewebe, Erythrozyten) wurden Nickelkonzentrationen von $< 0.1-0.5 \mu g/g$ bezogen auf das Feuchtgewicht bzw. $0.3-2.5 \mu g/g$ bezogen auf das Trockengewicht gemessen (127–134). Etwas höhere Werte wurden in der Milz und im Herz gefunden (127, 128, 130, 131, 134).

Ähnliche Konzentrationen wie bei Ratten wurden auch in den Organen von Mäusen (135, 136), Hühnern (137), Schweinen (126), Ziegen (72, 138), Kälbern (139) und Stieren (140) nachgewiesen. Die bei Ratten beobachteten relativ hohen Konzentrationen in der Milz und im Herz wurden bei den anderen Tierarten

nicht festgestellt.

Kinetik nach parenteraler Applikation

Verteilung: In Versuchen mit 63 Nickelchlorid konnte an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen nachgewiesen werden, dass Nickel(II) nach parenteraler Applikation im Körper weit verteilt wird (141-149, 338). Während in den Nieren schon kurz nach der Applikation hohe Radioaktivitäten gemessen wurden, korrelierte die Aktivität in anderen Organen bei Mäusen bis sieben Stunden (148), bei Ratten bis 16 Stunden nach der Injektion (142) mit ihrem Blutgehalt. Eine Nickelspeicherung in Organen nach Normalisierung der Blutwerte wurde von verschiedenen Autoren lediglich in den Lungen, den Nieren und der Hypophyse übereinstimmend nachgewiesen (141, 142, 144–148, 349). Die Bestimmung der absoluten Nickelkonzentrationen in mehreren Rattenorganen nach zweiwöchiger intraperitonealer Injektion von 3 mg oder 6 mg Ni(II)/kg KG und Tag ergab eine weniger als dreifache bzw. wenig mehr als vierfache durchschnittliche Erhöhung. Die Zunahme war in den Knochen am ausgeprägtesten (130). Im Blut wird Nickel(II) zum grössten Teil an Albumin und Nickeloplasmin (ein alpha2-Makroglobulin) gebunden. Ultrafiltrierbare Nickelkomplexe machen nur einen kleinen Teil des gesamten Nickel(II) aus (122, 148, zit. nach 150, 245). Intrazellulär wird Nickel(II) in vivo in erster Linie an niedermolekulare Zellbestandteile gebunden (151-153, zit. nach 245). In vitro und in vivo konnte aber auch eine Bindung an Proteine und Nukleinsäuren nachgewiesen werden (149, 152, 154-157, 338, zit. nach 245). Die Induktion von Metallothionein in der Leber und den Nieren von Mäusen und Ratten ist nur gering und erst bei einer Dosierung ab 5 mg Ni(II)/kg KG feststellbar (151, 158-161, 349). Die Bindung von Nikkel(II) an dieses Protein kann zudem nur in vitro (162, 350), nicht aber in vivo nachgewiesen werden (154, 162, zit. nach 160).

Elimination: Die Ausscheidung von Nickel, parenteral als ⁶³Nickelchlorid appliziert, erfolgt zum grössten Teil schnell über die Nieren (142, 144, 163, 164). Es bestehen Hinweise darauf, dass die Elimination aus zwei verschiedenen Kompartimenten mit Halbwertszeiten von einigen Stunden bzw. einigen Tagen erfolgt (164, zit. nach 177). Die früher beobachtete Ausnahme, dass nach intraperitonealer Injektion Nickel(II) in erster Linie über den Gastrointestinaltrakt eliminiert wird (141, 147), konnte neuerdings nicht bestätigt werden (349).

Ferner konnte bei Mäusen und Ratten die Plazentagängigkeit (145–147, 165, 166), bei Mäusen auch der Übertritt von Nickel(II) in die Milch (145) nachgewie-

sen werden.

Kinetik nach peroraler Applikation

Absorption und Elimination: Aus quantitativen Nickelbestimmungen im Kot und Urin wurde gefolgert, dass bei Tieren die gastrointestinale Absorption nur einige Prozente beträgt und dass die Ausscheidung des absorbierten Nickel(II) hauptsächlich über den Urin erfolgt (129, 139, 167, zit. nach 168, 348). Da die gastrointestinale Elimination über die Galle tatsächlich nur minimal ist (139), dürfte diese Folgerung zutreffen. Auch die autoradiographische Untersuchung von Mäusen, denen ⁶³Nickelchlorid peroral verabreicht worden war, ergab eine nur minimale intestinale Nickelabsorption (148). Hayman et al. (337) konnten zeigen, dass die Geschwindigkeit und das Ausmass der Absorption von der Löslichkeit

der verwendeten Nickelform abhängt.

Verteilung: Die Zunahme der Nickelkonzentration in den Organen nach der Gabe von Nickel(II) mit dem Futter oder Trinkwasser wurde vor allem bei Ratten untersucht. Dabei zeigte es sich, dass die Art des verwendeten Nickelsalzes lediglich bei extrem hoher Dosierung eine Rolle spielt. Die zweiwöchige bis lebenslange Verabreichung von Nickel(II) in täglichen Mengen von ca. 0,4 bis > 100 mg/kg KG bewirkte in den Nieren und der Milz bereits nach kurzer Zeit erhöhte Nickelkonzentrationen. Sie überstiegen aber lediglich bei sehr hoher Dosierung 20 bzw. 10 µg/g in der Feuchtsubstanz (127, 169). Über den ganzen erwähnten Dosisbereich wurden in der Leber, den Lungen, dem Herz, den Hoden, den Knochen und im Fettgewebe sowie bei niedriger Dosierung auch in den Nieren und der Milz keine Nickelkonzentrationen $> 3,3 \mu g/g$ in der Feuchtsubstanz und $> 7.2 \mu g/g$ in der Trockensubstanz gemessen (127–129, 131, 169, 352). Werte im gleichen Rahmen wurden auch in Versuchen mit Mäusen (135, 136), Hunden (129) und Nutztieren (126, 137, 138, 139) erhalten. Wesentlich höhere Nickelkonzentrationen wurden bisher lediglich in den älteren Arbeiten von Phatak und Patwardhan (170, 171) nachgewiesen. Berücksichtigt man alle vorliegenden Daten, so lässt sich ein NOEL (No Observable Effect Level) für die signifikante Zunahme (p < 0,05) der Organnickelkonzentrationen bei langfristiger, peroraler Verabreichung von täglich 2-10 mg Ni(II)/kg KG abschätzen. Dies stimmt überein mit einer Beobachtung von O'Dell et al. (139) bei Kälbern. Die Autoren fanden, dass die Nickelkonzentrationen in den Organen erst bei täglichen Dosen > 10 mg Ni(II)/kg KG bedeutend, im Vergleich zu niedriger Dosierung exponentionell,

zunehmen. Sie schlossen daraus, dass der Nickel(II)metabolismus durch einen homöostatischen Mechanismus reguliert wird, der bei hohen Nickel(II)dosen überlastet wird (siehe auch 137).

Diese und die bereits erwähnten Daten aus Versuchen mit parenteraler Applikation lassen eine Akkumulation von Nickel(II) im tierischen Organismus als unwahrscheinlich erscheinen. So konnte von drei verschiedenen Arbeitsgruppen (136, 138, 170, 171), die die Nickelkonzentrationen während langfristigen Versuchen überwachten, keine Zunahme mit der Versuchsdauer gefunden werden.

Die Plazentatätigkeit von peroral verabreichtem Nickel(II) wurde bei Ziegen (138) und Mäusen (172) nachgewiesen. Nickel ist auch in der normalen Schweinemilch (0,15 μ g/g (167)) und in der Kuhmilch ($\leq 0,03 \mu$ g/g) enthalten. Die zusätzliche Nickel(II)gabe (täglich ca. 3 mg/kg KG) führte aber bei Kühen nicht zu einer Zunahme der Nickelkonzentrationen in der Milch (173).

Mensch

Absorption und Elimination

Aufgrund von Tierversuchen (siehe Abschnitt Versuchstier) und Kotbestimmungen beim Menschen wird die Nickelabsorption aus der Nahrung auf 1–5% geschätzt (120). Unter nicht näher spezifizierten Einnahmebedingungen schieden Probanden im Urin innert 24 bis 72 Stunden nach der Applikation 0,4–7,7% einer peroralen Nickelsulfatdosis aus (177, 179). Bei Einnahme auf nüchternen Magen wurden bis zu 20% der Dosis im Urin gefunden (174). Anhand von Plasmanickelbestimmungen wiesen Solomons et al. (178) nach, dass die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Absorption zusätzlicher Nickelgaben hemmt. Feste Nahrung unterdrückte eine Zunahme der Plasmanickelkonzentrationen vollständig. Gesamthaft gesehen dürfte die Nickelabsorption aus der Nahrung also in der Grössenordnung von etwa 1% liegen.

Die maximalen Nickelkonzentrationen im Blut werden zwei bis drei Stunden nach der Einnahme (von Nickelsulfat) gemessen (174, 176, 177). Die Nickelkonzentrationen im Urin scheinen den Serumkonzentrationen proportional zu sein (177). Die Nieren sind vermutlich das wichtigste Organ für die Nickelelimination (174, 175, 177, 179, 180). Die Bestimmung der Nickelausscheidung mit der Galle steht für den Menschen allerdings noch aus. Jedenfalls erfolgt die Elimination von absorbiertem Nickel über die Nieren rasch und effektiv mit einer Halbwertszeit von ca. elf Stunden (177, 181). Bei niereninsuffizienten Personen betrug dieser Parameter etwa vierzig Stunden (182). Im Normalfall werden täglich $< 0,5-20 \mu g$ Nickel mit dem Urin ausgeschieden (120, 176, 177, 183, zit. nach 184). Die Elimination von Nickel mit den Haaren und über die Haut (Abschilferung) und, ausser unter extremen Umweltbedingungen, mit dem Schweiss dürfte von untergeordneter Bedeutung sein (vgl. Tabelle 3).

Verteilung im Körper und Konzentration in Körperflüssigkeiten

In der Tabelle 3 sind die normalen Konzentrationen von Nickel in menschlichen Körperflüssigkeiten, im Kot und in den Haaren, aufgeführt. Die angegebenen Serumwerte beruhen auf neuesten Veröffentlichungen. Ältere Werte sind, vermutlich aus methodischen Gründen, höher (120, 174, 176, 177, 183, 193, zit. nach 125, 181, 184, 197, 198). Im Vollblut und im Blutplasma werden etwa gleich hohe Konzentrationen wie im Serum gemessen (175, 177, 189, 194, 199, 200, zit. nach 125, 197). Neugeborene haben die gleichen Serumkonzentrationen wie ihre Mütter (193). Von den Normwerten abweichende Serumnickelkonzentrationen wurden bei zahlreichen akuten und chronischen Erkrankungen gefunden (188–191, zit. nach 184, 197). Wie bei Versuchstieren ist Nickel(II) im Blut zum grössten Teil an Proteine gebunden. Der ultrafiltrierbare Anteil ist demgegenüber nur klein (338, 339, zit. nach 184, 339, 348).

Tabelle 3. Normale Nickelkonzentrationen in menschlichen Körperflüssigkeiten, im Kot und in den Haaren (in Klammern Literaturangaben)

Serum	< 0,1- 2,5 ng/g	(188–192)
Speichel	< 0.1- 4.5 ng/g	(150, 189, zit. nach 168)
Schweiss	< 10 -> 200 ng/g	(120, 176, zit. nach 125)
Milch	nachgewiesen	(125)
Urin	< 0,1- 40 ng/g	(150, 120, 175, 180, 181, 192—194, zit. nach 195)
Kot	2 100 - 4 400 ng/g	bezogen auf die Feuchtsubstanz (120)
	11 000 -19 000 ng/g	bezogen auf die Trockensubstanz (120)
Haare	100 - 5000 ng/g	(120, 175, 196)

Die in Tabelle 3 zitierten Autoren stellten beträchtliche interindividuelle Unterschiede der Nickelkonzentrationen in den aufgeführten Körperflüssigkeiten fest. Daneben wurden aber auch oft grosse intraindividuelle Schwankungen beobachtet (175, 176, 194, 199). Es muss daher jeweils ein relativ grosser Konzentrationsbereich als normal angesehen werden. Dies trifft übrigens auch für die Organkonzentrationen zu (siehe Tabelle 4).

Eine Abhängigkeit von der Umweltkontamination durch Nickel (ca. 1 ng/g vs 200 ng/g Nickel im Trinkwasser) wurde für die Serumnickelkonzentrationen (2,6 ng/g vs 4,6 ng/g) und die tägliche Nickelausscheidung mit dem Urin (2,5 μ g vs 7,9 μ g) nachgewiesen (183). Die Umweltkontamination hat dagegen, ausser bei Nickelarbeitern mit hoher Nickelbelastung (175), keinen Einfluss auf die Nickelkonzentrationen in den Haaren (28). Ebenso findet in den Haaren keine Nickelakumulation mit zunehmendem Alter statt (196).

In Tabelle 4 sind die normalen Nickelkonzentrationen in einigen wichtigen Organen aufgeführt. Vereinzelte Daten liegen auch für andere Organe vor. Im

Hirn (202, 204, zit. nach 181, 184, 197), Intestinum (107), den Tonsillen (125), in der Nasenschleimhaut (205), der Aorta (181, 184, 197), im Pankreas (202, zit. nach 181), der Prostata (204, zit. nach 181), den Hoden (204), den Ovarien (202, zit. nach 181), in weiblichem Brustgewebe (346) und in der Plazenta (28) wurden ähnliche Nickelkonzentrationen wie in den in Tabelle 4 aufgeführten Organen gemessen. In den Zähnen Neugeborener wurden um die 20 µg/g Nickel (bezogen auf die Trockensubstanz) gefunden (206). Bis zu 180 μg/g Nickel enthält die Asche der Haut (125). Sie soll ca. 18% der gesamten im Körper enthaltenen Nikkelmenge von 10-20 mg enthalten (168, 184, 107, 207). Von einem anderen Autor wurde der Nickelgehalt des Körpers allerdings auf lediglich 0,5 mg geschätzt (203). In den Knochen wurden in der Feuchtsubstanz bis 1,3 μ g/g (168, 28), in der Trockensubstanz bis 3,4 μ g/g (72, 204) und in der Asche bis 148 μ g/g Nickel (208) nachgewiesen. In ganzen Embryonen wurden in der Trockensubstanz 1,0-5,0 µg/g (72, 204), in ihren Lebern, Nieren, Lungen, Hirnen, Herzen, Muskeln und Knochen 0,04-2,8 μg/g Nickel (209) gefunden. In den ganzen Embryonen und in ihren Nieren wurde im Verlauf der embryonalen Entwicklung eine Abnahme der Nickelkonzentrationen festgestellt. Bei verschiedenen Krankheiten wurden teils normale (202), teils veränderte Nickelorgankonzentrationen (346, zit. nach 184, 197) gefunden.

Tabelle 4. Normale Nickelkonzentrationen in menschlichen Organen

Organ	μg/g Feuchtsubstanz	Nickel bezogen au Trockensubstanz	f die Asche	Literatur	
Leber	< 0,01-0,6	< 0,04-1,2	bis 45*	136, 72, 202–204, 107, zit. nach 168, 28, 203	
Nieren	< 0,01-0,8	< 0,25-1,6	bis 35**	135, 136, 72, 195, 202, 204, 107, zit. nach 195, 28	
Lungen	< 0,01-0,6	< 0,01-1,1	< 5-60	136, 195, 202, 204, 107, zit. nach 125, 168, 181, 184, 195, 28, 203, 204	
Herz	< 0,05	< 0,03-0,7	< 5	136, 204, zit. nach 168, 181, 184, 28, 203	
Milz	< 0,05-0,5		< 5	136, zit. nach 181, 184, 28	

^{*} Bern: ca. $7 \mu g/g$ in der Asche (107).

Die Umweltkontamination mit Nickel hat keinen Einfluss auf die Nickelkonzentrationen in zahlreichen Organen (202, 204). Für die Lungen sind die Daten allerdings widersprüchlich, Eine geringe Erhöhung auf etwa 2 μ g/g Nickel in der Trockensubstanz kann bei erhöhter Belastung nicht ausgeschlossen werden (202, 204). Eine Nickelakkumulation mit dem Alter konnte für zahlreiche Organe aus-

^{**} Bern: ca. $11 \mu g/g$ in der Asche (107).

geschlossen werden (195, 202, 204, 107, 208, zit. nach 197). Mehrere Untersuchungen belegen sogar, dass die Nickelkonzentrationen in der Jugend höher sind als mit zunehmendem Alter (72, 204, 107, 208, zit. nach 197). Lediglich in den Lungen wurde eine schwache altersabhängige Akkumulation von etwa 10 auf ca. $35 \mu g/g$ Nickel in der Asche festgestellt (107). Die Signifikanz dieser Zunahme ist allerdings fraglich. Zudem konnte die Akkumulation von anderen Autoren nicht bestätigt werden (202, 204).

Kinetikdaten und Organkonzentrationen bei Exposition am Arbeitsplatz

Die Untersuchung von Nickelarbeitern mit einer hohen Nickelexposition durch die Atemluft ergibt Anhaltspunkte für die Akkumulation von Nickel im menschlichen Organismus. Neben der Aufnahme über die Lungen kann bei diesen Personen auch mit Nickelingestion durch verschluckten Schleim und kontaminiertes Essen gerechnet werden (177, 340). Prinzipiell muss bei der Beurteilung der Daten zwischen Arbeitern mit Kontakt zu in Wasser löslichen oder in Wasser schwerlöslichen bzw. unlöslichen Nickelverbindungen unterschieden werden (ohne Berücksichtigung der organischen Verbindungen von Nickel).

Untersuchungen ergaben für beide Expositionsarten in der Regel nur geringe Erhöhungen der Plasmanickelkonzentrationen (Durchschnittswerte bis etwa 10 ng/g bei grossen interindividuellen Schwankungen (175, 194, 213)). Die Urinkonzentrationen unterscheiden sich bei beiden Gruppen ebenfalls nicht. Sie lagen in den meisten Fällen unter 100 ng/g. Die tägliche Nickelausscheidung betrug bis etwa 40 μ g (150, 175, 194, 210, 212–214). Während bei der Exposition mit löslichen Nickelverbindungen die Plasma- und Urinwerte direkt von Parametern wie der Arbeitszeit und der Nickelkonzentration in der Luft abhängen (175, 194, zit. nach 177), ist dies bei den schwerlöslichen Verbindungen zumindest umstritten (194, 210, 212, 340). Bei Beendigung der Exposition (Aufgabe der Arbeit, Schutzmassnahmen) wurde ein Abfall der Plasma- und Urinkonzentrationen nachgewiesen (175, 192, 194, 212, 213). Erfolgte die Belastung in Form von löslichen Verbindungen, waren die Werte innert Wochen bis Monaten wieder im Normalbereich (175, 192, 194, 213). Dagegen können bei schwerlöslichen Verbindungen die Urinkonzentrationen noch nach Jahren signifikant höher sein als bei den Kontrollen (192, 213). Dies ist nicht weiter überraschend, konnte doch in Tierversuchen nachgewiesen werden, dass schwerlösliche im Gegensatz zu leichtlöslichen Nickelpartikeln nur sehr langsam aus der Lunge eliminiert werden (215-217). Eingeatmete schwerlösliche Nickelverbindungen können daher in der Lunge akkumulieren (72, 211, zit. nach 125). In anderen Organen kommt es jedoch nicht zu einer Erhöhung der Nickelkonzentrationen (72).

Lebensnotwendiges Spurenelement

Für Leguminosen ist Nickel(II) als Bestandteil des Enzyms Urease ein essentielles Spurenelement. Vermutlich benötigen aber auch andere höhere Pflanzen

Nickel(II) (218). Zahlreiche Daten zur Essentialität von Nickel(II) für Pflanzen, niedere Lebewesen und verschiedene Tierspezies wurden von mehreren Autoren zusammengefasst (28, 197, 219–221, 352). Daraus ergibt sich, dass Nickel(II) mit grösster Wahrscheinlichkeit für Tiere ein essentielles Element ist. Seine physiologische Rolle im Organismus ist allerdings noch nicht bekannt. Als Mangelerscheinungen können bei Tieren beispielsweise Wachstumsretardierung und Anämie auftreten. Aus den Ergebnissen der Tierversuche wurde für den Menschen ein hypothetischer täglicher Nickelbedarf von 50–75 µg abgeschätzt. Die natürliche Nickelzufuhr beträgt ein Mehrfaches dieser Menge. Nickelmangelerscheinungen wurden beim Menschen bis jetzt nicht beobachtet.

Toxikologie

Akute und subakute Toxizität

Letale Dosis und unspezifische Wirkungen

Die perorale akute Toxizität von Nickel und Nickelsalzen ist bei Versuchstieren gering. Je nach Verbindung betragen die LD₅₀-Werte 100 bis mehr als 1000 mg Nickelsalz/kg KG. Nach parenteraler Applikation liegen sie in der Grössenordnung von 5 bis mehr als 100 mg Nickelsalz/kg KG (28, 125, 222, 223, 349). Symptome einer peroralen, akuten Vergiftung sind gastrointestinale Irritationen. Zeichen einer parenteralen Intoxikation sind ebenfalls gastrointestinale Reizungen, ausserdem neurologische Erscheinungen und Ödeme (125, 184). Wiederholte Ingestion hoher Dosen führt rasch zu Gewichtsverlust oder bei Jungtieren auch lediglich zu verminderter Gewichtszunahme (126, 169, 224, 225, 342).

Akute perorale Nickelintoxikationen bei Erwachsenen sind bisher nicht beschrieben worden. In einem massiven Vergiftungsfall (182), verursacht durch eine Hämodialyselösung mit 0,25 µg/g Nickel, wurden bei mehreren Patienten Plasmanickelspiegel bis etwa 3 µg/g gemessen. Damit verbunden waren unspezifische Vergiftungssymptome wie Brechreiz, Erbrechen, Schwäche und Kopfschmerzen. Folgende Werte blieben normal: Elektrolyte, Phosphor, Glukose, Plasmahämoglobin (alle Parameter im Blut), Muskelenzyme und die Leberfunktion. Nach Absetzen der Dialyseflüssigkeit verschwanden die Vergiftungssymptome schnell. Ähnliche Symptome werden auch nach der akuten Inhalation von schwerlöslichen Nickelverbindungen beobachtet (28).

Zielorgane

Die Hinweise auf Zielorgane der toxischen Wirkungen von Nickel, die sich aus akuten und subakuten Tierversuchen ergeben, sind recht spärlich. Wichtig für die Beurteilung dieser Versuche sind neben der Applikationsroute die physikalisch-chemischen Eigenschaften der verwendeten Nickelverbindungen, speziell

deren Löslichkeit in Körperflüssigkeiten (226). Diese wirken sich vor allem bei parenteraler, aber auch bei hochdosierter peroraler Applikation aus. Überlebt ein Versuchstier eine hohe Nickeldosis, so erholt es sich in der Regel dank der effektiven Ausscheidung (siehe Abschnitt Versuchstier) schnell (227). Eine Ausnahme ist die intrarenale Injektion gewisser unlöslicher Nickelverbindungen (siehe Ab-

schnitt Subchronische Toxizität und Kanzerogenität).

Die einmalige intraperitoneale Injektion von Nickel in Mengen ab 1 mg/kg KG als Nickelchlorid bewirkte bei Ratten und Kaninchen Protein- und Aminoazidurie (228-230). Die Ursache ist vermutlich eine Schädigung der Nierentubuli mit einer Beeinträchtigung von Reabsorptionsprozessen (229, 349, zit. nach 229). Die wiederholte subkutane Injektion von 20 mg Ni/kg KG als Nickelsulfat führte bei Ratten zu vorübergehenden morphologischen Myokardveränderungen (232). Die intravenöse Injektion von Nickelchlorid hatte bei Katzen schwere Störungen der Herzerregbarkeit und -leitfähigkeit zur Folge (227). Die Beeinflussung der Herzökonomie durch Nickel(II) wurde auch von einer ungarischen Arbeitsgruppe untersucht (233-237 und von Sunderman (238) zitierte, weitere Arbeiten dieser Gruppe). In vitro kam es am perfundierten Rattenherz und an Herzarterien von Katzen bei Nickelkonzentrationen von 60 ng/g zu einem erhöhten arteriellen Widerstand und zu einer verminderten Kontraktilität. Bei In-vivo-Versuchen an Hunden wurde am unter Narkose freigelegten Herz bereits nach der intravenösen Applikation von einigen µg Ni(II)/kg KG eine Verschlechterung der Herzökonomie festgestellt. Ob Versuche unter derartigen Bedingungen als relevante In-vivo-Versuche bezeichnet werden können, ist allerdings fraglich. Zudem wurden bereits bei den Kontrollen Serumnickelwerte, die um den Faktor 30 über den Normalwerten lagen, gemessen.

Ferner bewirkten intratestikulär oder subkutan injizierte, wasserlösliche Nikkelverbindungen in Mengen ab 2,3 mg Ni(II)/kg KG bei Ratten vorübergehende morphologische Veränderungen in den Hoden und Störungen der Spermatogenese (239, 240). Die intravenöse Injektion tödlicher Mengen von Nickelchlorid führte bei Kaninchen im Pankreas zur Zerstörung der alpha-Zellen und zur Schädigung der beta-Zellen (241). In der Leber wurden hauptsächlich biochemische Veränderungen beobachtet (siehe unten). Die subakute Verfütterung von täglich mehr als 40 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid an Ratten hatte eine Zunahme der Protein- und Harnstoffkonzentrationen in der Leber zur Folge (169, 225). Die wiederholte intraperitoneale Injektion von 10 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid bewirkte keine morphologischen Veränderungen in der Rattenleber (134).

Beeinflussung biochemischer Parameter

1. Mineral- und Spurenelemente

Die über dieses Gebiet vorliegende, umfangreiche Literatur wurde 1980 von Nielsen zusammengefasst (242). Wie andere Metalle auch, kann Nickel(II) im tierischen Organismus mit zahlreichen Elementen (Na, Mg, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn, I) kompetitiv oder nichtkompetitiv interagieren. Kürzlich konnte auch eine Interaktion mit Selen nachgewiesen werden (243). Diese Interaktionen wur-

den aber hauptsächlich an In-vitro-Systemen, daneben auch in Defizienz- und chronischen Versuchen beobachtet (242). Akute und subakute Versuche mit löslichen Nickelverbindungen liegen nur vereinzelt vor. Bei Ratten und Mäusen wurden Veränderungen von Elementkonzentrationen in Organen und im Blut nach mindestens einmaliger Injektion (intraperitoneal oder subkutan) von 10–20 mg Ni(II)/kg KG gesehen (153, 232, 244, zit. nach 153, siehe auch 349). Pereral waren Mengen über 40 mg Ni(II)/kg KG notwendig (169, 225). Bei wiederholter subkutaner oder einmaliger intravenöser Injektion können Effekte schon bei 0,5 mg Ni(II)/kg KG auftreten (243, zit. nach 153). Der grösste Teil der im folgenden aufgeführten Veränderungen von biochemischen Parametern durch Nikkel(II) beruhen zumindest teilweise auf solchen Interaktionen.

2. Enzyme

Aktivitätsänderungen durch Nickel(II) wurden bisher bei über 50 Enzymen beschrieben. 1979 wurde die entsprechende Literatur von Nielsen zusammengefasst (242). Effekte bei akuter und subakuter Applikation wurden aber nur vereinzelt publiziert. Die Nickeldosen, als Nickelchlorid parenteral oder peroral verabreicht, betrugen mehr als 40 mg Ni/kg KG (169, 225, 246, 247, zit. nach 227). Relativ gut untersucht ist aber die Beeinflussung des Häm-Metabolismus. Wie andere Schwermetalle auch führt Nickel(II) (vor allem in den Nieren und der Leber) zur Abnahme der Häm-Konzentrationen. Die Ursachen sind die Hemmung der Häm-Synthese und die Induktion des Häm-Abbaus. Die vorhandene Literatur wurde 1980 von Maines (248) zusammengefasst und im Hinblick auf die Beeinflussung des Metabolismus von polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen diskutiert (siehe auch 249, 250, 263). Nickelchlorid, intraperitoneal oder subkutan, und Nickelsubsulfid, intrarenal appliziert, hatten bei Ratten in der Leber ab 7 mg Ni/kg KG, in den Nieren ab 3,5 mg Ni/kg KG negative Effekte auf den Häm-Metabolismus (151, 251, 252, 262). Durch Nickel(II)dosen in der gleichen Grössenordnung wird ausserdem eine weitere Detoxifikationsmöglichkeit des Körpers, das Glutathionsystem, gestört (151, 153, 251, zit. nach 248).

3. Kohlenhydratstoffwechsel

Die intraperitoneale oder intravenöse Injektion von Nickelchlorid, -sulfat oder -azetat bei Hühnern, Kaninchen und Ratten hatte eine Verminderung der Glukosetoleranz und Hyperglykämie zur Folge. Mengen zwischen 1 und 8 mg Ni/kg KG erwiesen sich als effektiv (144, 241, 244, 253–255, 349). Zur Erklärung dieser Wirkung wurden verschiedene Mechanismen diskutiert: Interaktion von Nickel(II) mit der Glukokortikoid-, der Glukagon- oder der Insulinfreisetzung (144, 150, 253–257).

4. Serumproteine und -lipide

In einem Versuch bewirkten Nickelmengen über 40 mg/kg KG als Nickelchlorid eine Erhöhung der Serumproteine (169, 225). Eine Erniedrigung von Lipid-komponenten des Blutes wurde bei Kaninchen nach der intravenösen Injektion von 2,5 mg Ni/kg KG als Nickelglutamat und bei Hühnern nach der intraperito-

nealen Injektion von 4,5 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid beobachtet (253, 258). Dagegen hatten 2,8 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid intraperitoneal appliziert bei Ratten keine diesbezüglichen Effekte (144).

5. Geformte Blutbestandteile

Eine Zunahme des Hämatokrits bedingt durch eine Zunahme der Erythrozytenzahl wurde nach der subakuten Ingestion von täglich mehr als 40 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid bei Ratten festgestellt. Die intravenöse Injektion von 2,5 mg Ni/kg KG als Nickelglutamat bei Kaninchen hatte keinen Einfluss auf die Blutgerinnung (258). Dagegen bewirkten 5 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid bei Kaninchen subkutan injiziert eine Hemmung der Thrombozytenaggregation (259).

6. Hormone

Eine Interaktion von Nickel(II) mit Hypothalamus- und Hypophysenhormonen wurde bisher nur in vitro beobachtet (256, 260, 261).

Subchronische und chronische Toxizität

Beeinflussung des Gewichts

In der Tabelle 5 sind die Arbeiten, in denen die Wirkung von Nickel(II) auf das Wachstum junger Tiere untersucht wurde, zusammengefasst. Vereinzelt wurde auch der Einfluss auf das Gewicht adulter Tiere bestimmt. Die Aufnahme von täglich um die 10 mg Ni/kg KG als Carbonat, als Fettsäuresalz oder in elementarer Form während 24 Wochen hatte bei Affen (Macacus sinicus) keinen Gewichtsverlust zur Folge (170). Ebenso blieben täglich etwa 3 mg Ni/kg KG als Nickelkarbonat, während sechs Wochen verabreicht, bei Kühen ohne Wirkung. Trotz den zum Teil beträchtlichen Unterschieden lässt sich aus den Daten in der Tabelle 5 ein NOEL bezüglich des Wachstums von um die 5 mg Ni(II)/kg KG und Tag bei peroraler Nickelaufnahme mit der Nahrung ableiten. Die erwähnten Differenzen sind wohl wie folgt zu erklären: 1. Unterschiedliche Löslichkeit der verwendeten Nickelsalze. Aus chemischen Gründen dürfte dies aber bei niedrigerer Dosierung belanglos sein. 2. Speziesunterschiede (129, 272, zit. nach 127). 3. Zusammensetzung der Diät (137). 4. Geschlechtsunterschiede (266). Die stark abweichenden Resultate der zwei in der Tabelle 5 aufgeführten russischen Arbeiten (265, zit. nach 222) lassen sich damit allerdings nicht erklären*. Chernen'kii und Smirnova (265) applizieren die gesamte tägliche Nickelmenge als Einzeldosis per Magensonde. Vermutlich führte dies zu einer höheren Absorption und einer stärkeren Wirkung als die Verabreichung mit der Nahrung (siehe auch 178). Im Gegensatz zu den anderen zitierten Autoren war trotz vermindertem Wachstum

^{*} Eine kritische Beurteilung dieser Arbeiten war nicht möglich, da sie nicht im Original eingesehen werden konnten.

Tabelle 5. Beeinflussung des Wachstums anhand der Gewichtsentwicklung durch peroral verabreichte Nickelsalze

Nickelversorgung der Kontrolltiere: $0,1-1,0 \mu g/g$ im Futter entsprechend $5-90 \mu g$ Ni/kg KG und Tag (je nach Spezies). Nickelbedarf (z. B. Ratten): 2,5 µg Ni/kg KG und Tag (131, 133, 72 und Nickel als lebensnotwendiges Spurenelement zitierte Literatur).

a) Maximaldosen, bei denen keine Wachstumsretardierung auftrat (Versuche, in denen mehrere Dosierungen geprüft wurden).

Tierart	Versuchsdauer Verwendetes Nickelsalz		Höchste Dosierung ohne Wachstumshemmung (mg Ni/kg KG und Tag)	Literatur	
Ratten	3 Wochen	Chlorid*	ca. 20	352	
	6 Wochen	Azetat*	ca. 5	127	
	8 Wochen	Karbonat*	> 50	170	
	8 Wochen	Fettsäuresalz*	> 50	170	
	8 Wochen	Ni-Katalysator*	> 50	170	
	8 Wochen	Pektinat*	> 20	264	
	10 Wochen	Chlorid*	> 5	133	
	13 Wochen	Chlorid**	0,12	265	
	2 Jahre	Sulfat*	ca. 5	129	
Mäuse	4 Wochen	Azetat*	ca. 200	266	
Kaninchen	12 Wochen	Nitrat*	< 0,6	zit. nach 222	
Hunde	2 Jahre	Sulfat*	ca. 20	129	
Hühner	3 Wochen	Chlorid*	< 30	137	
	4 Wochen	Azetat*	ca. 40	267	
	4 Wochen	Sulfat*	ca. 40	267	
Ferkel	6 Wochen	Chlorid (?)*	ca. 25	132	
	7 Wochen	Chlorid*	> 2,5	126	
Kälber	8 Wochen	Karbonat*	ca. 8	139, 268	

b) Beeinflussung des Wachstums bei bestimmten Dosierungen (Versuche, in denen nur eine Dosierung geprüft wurde; Irrtumswahrscheinlichkeit i. a. < 5%).

Tierart	Versuchsdauer	Verwendetes Nickelsalz	mg kg I	Nickel pro KG und Tag	Beeinflussung des Wachstums	Literatur
Ratten	3 Wochen	Chlorid*	ca.	90	Hemmung	269
	3 Wochen	Sulfat*		150	Hemmung	347
	4 Wochen	Sulfat***		7,6	Kein Effekt	343
	5 Wochen	Chlorid (?)*	ca.	1	Kein Effekt	131
	4 Monate	Chlorid***	ca.	11	Hemmung	144
	7 Monate	Azetat*	>	25	Hemmung	270
	16 Monate	Ni-Katalysator*	ca.	12	Kein Effekt	171
	lebenslang	Azetat (?)***	ca.	0,35	Förderung****	128
Mäuse	lebenslang	Azetat***	ca.	0,5	Kein Effekt	135, 136,
						271
Lämmer	4- 7 Wochen	Chlorid*	ca.	0,2	Förderung*****	272
Stiere	4- 6 Wochen	Chlorid*	ca.	0,2	Kein Effekt	272
	16-42 Wochen	Sulfat*	ca.	0,1	Kein Effekt	140

^{* =} im Futter *** = im Trinkwasser

^{***** =} nur bei niedrigem

^{** =} Intubation **** = im Alter vermindertes Gewicht Proteingehalt der Nahrung

die Futteraufnahme der Ratten in den Versuchen von Chernen'kii und Smirnova (265) normal. Inwieweit aber eine verminderte Futteraufnahme und -verwertung für die Wachstumshemmung, die auch bei Nickeldefizienz auftritt (siehe im Kapitel Nickel als lebensnotwendiges Spurenelement zitierte Literatur), verantwortlich ist, wird diskutiert und ist umstritten (129, 139, 224, 266–268, 270).

Zielorgane und Mortalität

Die lebenslange Verabreichung von Nickel(II) mit dem Trinkwasser an Ratten und Mäuse in niedriger Dosierung (täglich ca. 0,35 mg Ni/kg KG bzw. ca. 0,5 mg Ni/kg KG) hatte keinen Einfluss auf die Mortalität und die Lebenserwartung (128, 135, 136, 271). Die Todesursachen entsprachen denjenigen in den Kontroll-

gruppen (128, 136).

Die Bestimmung des relativen Gewichts und die histologische Untersuchung folgender Organe ergab für verschiedene Tierarten keine Hinweise auf eine Schädigung durch tägliche Nickelmengen von bis zu 20 mg/kg KG (lösliche Nikkel(II)salze mit dem Futter verabreicht): Leber, Nieren, Lungen, Herz, Milz, Hirn, Gastrointestinaltrakt, Gallenblase, Knochenmark, Pankreas und Hoden (126, 129, 136, 144, 265, 268). Gewichtsveränderungen und unspezifische Zellschäden wurden erst bei Dosierungen über 20 mg Ni(II)/kg KG in der Leber, den Nieren, den Lungen, dem Herz, der Milz, dem Knochenmark und im Pankreas gefunden (129, 270, 347). Vermutlich bedingt durch eine bessere Resorption wurden nach der Verabreichung mit dem Trinkwasser oder mittels Magensonde bereits bei täglichen Mengen ab 5 mg Ni(II)/kg KG Veränderungen in der Leber, den Nieren und den Hoden festgestellt (144, 274). Nach intraperitonealer oder subkutaner Applikation wurden Schäden in der Leber, den Nieren, dem Herz und den Hoden bei Dosierungen von 0,2-3 mg Ni(II)/kg KG und Tag nachgewiesen (239, 240, 275). Einen Spezialfall stellt die intrarenale Injektion von Nikkelsubsulfid dar. Sieben Wochen nach der einmaligen Injektion von 3,7 mg Ni/ kg KG wurden bei Ratten weitgehende arteriosklerotische Gefässläsionen, ohne dass jedoch der Blutdruck verändert gewesen wäre, gefunden (231). Vereinzelt und im Gegensatz zur überwiegenden Zahl der Beobachtungen wurden bei der histologischen Untersuchung Veränderungen bei peroralen Nickeldosen unter 1 mg Ni(II)/kg KG und Tag nachgewiesen (128, 268). Dazu ist auch die bereits erwähnte russische Arbeit zu zählen (zit. nach 222).

Beeinflussung biochemischer Parameter

1. Mineral- und Spurenelemente

In mehreren längerfristigen Versuchen konnte gezeigt werden, dass Nickel(II), peroral verabreicht, in täglichen Mengen ab etwa 0,2 mg/kg KG die Verteilung zahlreicher Elemente (Ca, Cr, Mn, Fe, Co, Cu, Zn) beeinflussen kann (126–128, 137, 244, 272, 276, 277). Interessante Versuche wurden von *Nielsen* et al. (133) veröffentlicht. Die Autoren wiesen nach, dass derartige Effekte über den ganzen Be-

reich möglicher Nickelwirkungen – von unzureichenden ($< 2 \mu g \text{ Ni(II)/kg KG}$ und Tag) bis toxischen Mengen (ca. 5 mg Ni(II)/kg KG und Tag) – auftreten. Dass auch die Versorgung mit anderen Elementen einen Einfluss hat, konnte für Cu, Zn und Fe nachgewiesen werden (133, 341, 342). Beispielsweise konnte Nikkel(II) bei mangelhafter Eisenversorgung in einer Dosierung von 1 mg/kg KG und Tag die entsprechenden Defizienzsymptome sogar mildern (133, siehe auch 349). Die vielfältigen Interaktionsmöglichkeiten von Nickel(II) lassen sich durch die Tatsache erklären, dass dieses Metall je nach Art der Liganden oktaedrische Komplexe mit der Koordinationszahl 6 oder tetraedrische oder planare mit der Koordinationszahl 4 bilden kann (242, 285). Es ist daher anzunehmen, dass die Beeinflussung von biochemischen Parametern auf diesen Eigenschaften von Nickel(II) beruht. Da solche Veränderungen vermutlich also auf kompetitiven Interaktionen von Nickel(II) mit anderen Elementen beruhen, können sie natürlich schon bei sehr geringen zusätzlichen Nickelmengen in der Nahrung auftreten. Derartige, meist minimale Abweichungen können von den jeweiligen Kontrollen statistisch signifikant verschieden sein, ohne aber ausserhalb des im allgemeinen recht breiten physiologischen Normbereichs zu liegen. Eine wichtige Rolle spielt dann auch der Gehalt der Nahrung an anderen Mineral- und Spurenelementen und an organischen Liganden.

2. Enzyme

Die mehrwöchige Verabreichung von Nickel(II) mit dem Futter in täglichen Mengen von etwa 25 bis um die 200 mg/kg KG bewirkte bei Nagern Aktivitätsänderungen von zahlreichen Enzymen im Serum und verschiedenen Organen (127, 266, 269, 347). Zum Teil wurden aber auch normale Aktivitäten gemessen (127, 266, 347). Kein Effekt auf diverse Lebermonooxygenasen hatte bei Ratten auch die vierwöchige Verabreichung von täglich 7,6 mg Ni(II)/kg KG mit dem Trinkwasser (343). Ratten, die während mehreren Monaten täglich ca. 11 mg Ni(II)/kg KG mit dem Trinkwasser erhielten, hatten in der Leber normale Glukose-6-phosphatase-Werte (144). 5 mg Ni(II)/kg KG hatten unter ähnlichen Versuchsbedingungen eine nicht signifikante Erniedrigung der Blutkatalase und der Succinatdehydrogenase in Lymphozyten zur Folge (278). Eine nicht dosisabhängige Erniederigung der Blutkatalase wurde auch nach der Intubation von täglich 0,06-0,3 mg Ni(II)/kg KG beobachtet (265). Bei Nutztieren wurden geringe Aktivitätsänderungen der Urease im Gastrointestinaltrakt und von Serumenzymen (Alkalische Phosphatase, Transaminasen) nach der mehrwöchigen Verabreichung von Nickel(II) in täglichen Mengen von 0,1–0,3 mg/kg KG beobachtet (126, 140, 272). Enzymveränderungen in Rattenorganen wurden ebenfalls nach mehrmonatiger intraperitonealer Nickel(II)applikation nachgewiesen (275).

3. Kohlenhydratstoffwechsel

Die mehrmonatige Verabreichung von Nickel(II) in täglichen Mengen von 5-10 mg/kg KG mit dem Trinkwasser an Ratten hatte je nach Autor andere Effekte auf den Kohlehydratstoffwechsel: normale Serumglucose- und Leberglykogen-

werte (144), milde Hypoglykämie und erhöhte Glucosekonzentrationen im Pankreas und auch der Leber (244), Intensivierung von Dekarboxylierungsprozessen (0,5 mg Ni(II)/kg KG und Tag waren ohne Effekt) (278), erhöhte Insulinsekretion des isolierten Pankreas nach Glukosestimulus (2,5 mg Ni(II)/kg KG und Tag waren ohne Effekt) (132). Bei Kaninchen bewirkte die orale Gabe von täglich 0,5 mg Ni(II)/kg KG während fünf Monaten eine milde Hyperglykämie. Die Galaktosetoleranz war normal. Die Glykogenkonzentration in der Leber war erniedrigt, diejenige in der Muskulatur leicht erhöht (279). Ähnlich widersprüchliche Resultate (jeweils nur geringe Abweichungen von den Kontrollwerten) ergab die mehrwöchige Verabreichung von täglich 0,2–2,5 mg Ni(II)/kg KG an junge Nutztiere (126, 272).

4. Serumlipide und -proteine, Stickstoff

Eine Abnahme der Serumlipide (in erster Linie von Cholesterol) wurde bei Ratten nach der mehrmonatigen Verabreichung von täglich etwa 11 mg Ni(II)/kg KG festgestellt (144). Eine Abnahme des Serumcholesterols, allerdings lediglich bei männlichen Tieren, trat auch bei der lebenslangen Gabe von täglich ca. 0,25 mg Ni(II)/kg KG auf (280). Bei Ferkeln hatten täglich 2,5 mg Ni(II)/kg KG mit dem Futter verabreicht keinen Einfluss auf die Serumproteine (126). Keine Veränderung des Ceruloplasmins wurde bei Ratten nach täglichen etwa 50 mg Ni(II)/kg KG gefunden (127). Spears et al. (272) stellten bei Lämmern und jungen Stieren dagegen schon bei täglich etwa 0,2 mg Ni(II)/kg KG im Futter Veränderungen der Serumproteinkonzentrationen, die aber auch stark vom Proteingehalt der Nahrung beeinflusst wurden, fest.

Geringe Veränderungen des Harnstoff-N wurden im Dosisbereich von 0,2-2,5 mg Ni(II)/kg KG und Tag bei Lämmern, jungen Stieren und ganz jungen Ferkeln, nicht aber bei etwas älteren Tieren und Ratten nachgewiesen (126, 128, 272).

5. Geformte Blutbestandteile, Hämoglobin

Bei Ratten, Hunden, Affen, Hühnern und Ferkeln wurden bei Dosierungen bis zu täglich 100 mg Ni(II)/kg KG in Form löslicher Nickelverbindungen keine grossen Veränderungen der Blutbildung festgestellt (126, 129, 137, 170, 265). Allfällige geringe Abweichungen deuteten auf eine hypochrome Anämie (127, 129, 137, 265). Die Leukozytenzahlen wurden nicht beeinflusst (126, 129, 170, 265). Nielsen et al. (133) untersuchten die Beeinflussung des Blutbildes durch Nickel(II) genauer. Ihre Resultate deuten darauf hin, dass die sowohl bei Nickeldefizienz (< 2 μg Ni(II)/kg KG/Tag) als auch bei toxischen Nickelmengen (5 mg Ni(II)/kg KG/Tag) auftretende hypochrome Anämie auf der Interaktion mit Eisen beruht. Mittlere Nickelmengen (0,25–2,5 mg Ni(II)/kg KG und Tag) hatten bei mangelhafter Eisenversorgung einen stimulierenden Effekt auf die Hämatopoese. Damit übereinstimmende Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren veröffentlicht (278).

Verschiedentlich wurde bei Ratten einige Wochen nach der einmaligen intrarenalen Injektion bestimmter unlöslicher, bei dieser Applikationsart karzinogener Nickelverbindungen wie Nickelsubsulfid eine ausgeprägte Erythrozytose festgestellt (231, 262, 281–284). Daneben kam es auch zu weitverbreiteten arteriosklerotischen Gefässläsionen (231). Die Langzeitinfusion von Nickelchlorid hatte dagegen keinen Einfluss auf die Erythrozytenzahl (282). Als Ursache der Erythrozytose wurde eine erhöhte Erythropoietinbildung nachgewiesen (283). Es wurde vermutet, dass die Expression des für Erythropoietin kodierenden Gens, bedingt durch eine beginnende neoplastische Transformation, erhöht wird (231).

6. Schilddrüsenfunktion

Bei Ratten, die mit dem Trinkwasser täglich 0,5 mg Ni(II)/kg KG erhielten, war nach einigen Monaten das Jodbindungsvermögen der Schilddrüse vermindert (278, zit. nach 227, 348). Eine entsprechende Tendenz wurde bereits bei $50 \,\mu g$ Ni(II)/kg KG beobachtet (278). Mit dieser Veränderung in der Schilddrüse war eine Tendenz zur Vergrösserung des Gehalts an proteingebundenem Jod im Plasma verbunden (278).

Erfahrungen beim Menschen

Russische Autoren (278) untersuchten den Gesundheitszustand von Personen, die in der Nähe einer Nickelverunreinigungsquelle lebten. Im Vergleich zu weiter entfernt lebenden Personen wurden, bei einer berechneten täglichen Nickelaufnahme von 1,8 mg (0,03 mg/kg KG), vermehrt Störungen der Magenfunktion (Hypoazidität) und Veränderungen des roten Blutbildes (Retikulozytose bei verringerter Erythrozytenzahl und verminderten Hämoglobinwerten) gefunden. Andere Ursachen dieser Unterschiede wurden allerdings nicht ausgeschlossen. Gitlitz et al. (228) berichteten, dass bei Personen, die regelmässig mit Nickel kontaminiertes Wasser tranken, Proteinurie aufgetreten sei. Dagegen wurde in Nordamerika bei der in der Nähe von Nickelminen lebenden Bevölkerung trotz hoher Nickelkonzentrationen im Trinkwasser keine Beeinträchtigung der Gesundheit festgestellt (183, 184).

Nickelallergie

Der Hautkontakt mit konzentrierten Nickellösungen führt zu einer toxischen Kontaktdermatitis. Diese Reaktion ist klinisch von der allergischen Kontaktdermatitis, die bei gewissen Personen bereits durch niedrige Nickelkonzentrationen ausgelöst werden kann, unterscheidbar (286). Dass Nickel(II) mit dem Immunsystem interagieren kann, wurde in zahlreichen In-vitro-Versuchen, in Tierversuchen und beim Menschen nachgewiesen (180, 287–291, 294, zit. nach 150, 290). Als Hauptursachen der Kontaktsensibilisierung mit Nickel gelten Modeschmuck und Kleiderbestandteile aus Nickel sowie, allerdings nicht unumstritten, nickelhaltige Detergentien (174, 286, 292, 305). Eine perorale Sensibilisierung ist dagegen sehr fraglich. Wahrscheinlicher ist in diesem Fall eine Toleranzentwicklung, die im Tierversuch für Nickel (291) und auch andere Kontaktallergene (293) nachge-

wiesen werden konnte. Beim Menschen wurde eine Toleranzentwicklung nach der Einnahme hoher Dosen des Kontaktallergens Dinitrochlorbenzol beobachtet

(293).

Aufgrund von Patch-Testen mit Nickelsulfat, deren Zuverlässigkeit aber zweifelhaft ist (125, 150, 286) und die vermutlich nicht selten falsch negativ ausfallen (295, 296), sind heute in der Bevölkerung industrialisierter Länder bis zu 6% der Männer und bis zu 15% der Frauen nickelsensitiv (297, zit. nach 168, 28, 291, 298). In den letzten Jahren wurde, auch in der Schweiz, eine Zunahme der Nikkelsensitivität festgestellt (292, 299, 300). Der höhere Anteil bei den Frauen ist vermutlich auf den häufigeren Kontakt mit Nickel zurückzuführen. Ein In-vitro-Versuch deutet aber darauf hin, dass möglicherweise die weiblichen Geschlechtshormone ebenfalls einen Einfluss haben (306, siehe auch 199, 307).

Das häufigste Symptom einer Nickelallergie sind Handekzeme (297, 301). Bei inhalativer Exposition wurden auch Asthmaanfälle beobachtet (302-304). Während genetische Faktoren auf die Ausbildung der Nickelsensitivität einen Einfluss haben, scheint dagegen die Entstehung eines Handekzems durch Umweltfaktoren bedingt zu sein (199, 298, 307). Zu den Umweltfaktoren ist neben nickelhaltigem Modeschmuck und Kleiderbestandteilen, ferner chirurgischen Instrumenten, Implantaten und Injektionsnadeln, auch die perorale Nickelexposition zu zählen (309-311, zit. nach 150, 286). In der Literatur sind zwei Fälle beschrieben, in denen es nach dem Verschlucken einer Nickelmünze zu Hauterscheinungen kam (312, 313). Perorale Expositionsversuche mit Nickelsulfat wurden verschiedentlich mit freiwilligen, nickelsensitiven Probanden und Probandinnen durchgeführt (174, 180, 186, 294, 296, 314-316). Während die Verabreichung von 0,5 mg Nickel(II) lediglich vereinzelt zu Hautreaktionen (Aufflammen alter Läsionen, Verschlechterung bestehender Ekzeme, Auftreten neuer Läsionen) führte, waren bei höheren Dosen zunehmend mehr Patienten betroffen. Bei einer Dosis von 5,6 mg Nickel(II) reagierten bis zu 100% der Probanden. Mit Ausnahme von Cronin et al. (174), die eine höhere Reaktivität feststellten, erhielten die erwähnten Autoren recht gut übereinstimmende Resultate. Cronin et al. (174) betonen in ihrer Arbeit, dass die Einnahme des Nickelsulfats nüchtern zusammen mit 100 ml Wasser erfolgte. Demgegenüber wurde das Nickelsulfat in den Versuchen von Roduner und Haudenschild (316, 318), die eine etwas geringere Reaktivität fanden (ca. 40% der Patientinnen, 2,5 mg Nickel(II)), zwischen den Mahlzeiten mit wenig Wasser eingenommen. Die übrigen Autoren machten keine diesbezüglichen Angaben. Berücksichtigt man ferner die im Kapitel Metabolismus bereits erwähnte Arbeit von Solomons et al. (178), kann man annehmen, dass in der Nahrung wesentlich höhere Nickelmengen vorliegen müssen, um bei nickelsensitiven Personen Hautreaktionen zu verursachen (siehe auch 187). So genügt in der Regel die Vermeidung von Hautkontakt mit Nickel, um eine klinische Verbesserung der Ekzeme zu erreichen. Die Beachtung einer nickelarmen Diät ist nur in wenigen schweren Spezialfällen notwendig (317, 318). Dass eine nickelarme Diät einen günstigen Einfluss auf die Aktivität von Nickelekzemen haben kann, wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen nachgewiesen (186, 295, 296, 319).

Die Daten zur Mutagenität und Kanzerogenität von Nickel(II) wurden von zahlreichen Autoren zusammengefasst und diskutiert (125, 207, 320–323, 344, 345). Während Mutagenitätsteste mit Bakterien, ausser mit Cornybacterium, negativ aussielen, wurden in anderen Systemen (z. B. Zelltransformationsteste, Nachweis von Chromosomenmutationen in Zellkulturen) positive Resultate erhalten. Aufgrund der erhöhten Inzidenz bei Nickelarbeitern gilt es heute als gesichert, dass gewisse, in Wasser schwerlösliche Nickel(II)salze (z. B. Nickelsubsulfid, Nickeloxid) Nasenhöhlen- und Lungenkrebs erzeugen können. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass schwerlösliche Nickel(II)verbindungen nach inhalativer Exposition oder parenteraler Injektion stärker kanzerogen wirken als wasserlösliche. Demgegenüber gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass Nickel(II) bei peroraler Exposition kanzerogen wirkt. Dies wird durch einige Tierversuche, in denen die Tumorrate überwacht wurde, bestätigt (128, 135, 136, 271). Ebenfalls keinen sicheren Hinweis auf im Trinkwasser enthaltenes Nickel als Ursache für Krebs ergab eine amerikanische Mortalitätsstudie (324).

Beeinträchtigung der Reproduktion

Embryotoxizität

Die Inkubation von präuterinen Embryonalstadien von Mäusen mit Nikkelchlorid hemmte deren Entwicklung (325–327). Die Reimplantation kurzfristig exponierter Morulastadien war aber gleich erfolgreich wie bei den Kontrollen (327). Die Injektion von Nickelchlorid in Hühnereier verminderte die Überlebensrate der Embryonen und reduzierte ihre Körpergrösse (328, 329).

Intraperitoneal trächtigen Mäusen injiziert, bewirkten Nickelmengen ab 1,2 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid vermindertes Wachstum und vermehrtes Absterben der Föten (166, 326). Ähnliche Effekte wurden bei Ratten nach intramuskulärer Injektion erst ab 12 mg Ni(II)/kg KG beobachtet (146). Bei Goldhamstern wurde eine erhöhte Resorptionsrate bei wiederholter intravenöser Injektion von Nickelazetat ab Mengen entsprechend 2,5 mg Ni/kg KG festgestellt (330). Die intraperitoneale Behandlung männlicher Mäuse mit mehr als 10 mg Ni/kg KG als Nickelchlorid oder Nickelnitrat hatte eine Erniedrigung der Anzahl befruchteter Eier und der Implantationen zur Folge (331–333).

Versuche zur Abklärung der Embryotoxizität von Nickelverbindungen nach peroraler Verabreichung wurden von drei Arbeitsgruppen mit Ratten durchgeführt (129, 334, 335). Bei weiblichen Ratten, die während sieben Monaten täglich etwa 0,5 mg Ni(II)/kg KG mit dem Trinkwasser erhielten, waren die Trächtigkeitsinduktion reduziert, das präimplantative Absterben und die Resorptionsrate erhöht (335). Schroeder und Mitchener (334), die täglich etwa 0,3 mg Ni(II)/kg KG während drei Generationen mit dem Trinkwasser an Ratten beider Geschlechter verabreichten, stellten ebenfalls embryotoxische Effekte fest. Während dem Ver-

such wurde eine zunehmende Reduktion der Wurfgrösse und eine zunehmende neonatale Letalität beobachtet. In der ersten Tochtergeneration war zudem eine beträchtliche Anzahl der Neugeborenen unterentwickelt. Zu diesem Versuch ist zu bemerken, dass das Trinkwasser deionisiert und die halbsynthetische Diät relativ arm an Spurenelementen war. Die Versorgung mit Chrom (0,16 μg/g) war sogar ausgesprochen unzureichend (271, 334). Eine dadurch erhöhte Nickeltoxizität ist nicht auszuschliessen. So ist beispielsweise bei mangelhafter Eisenversorgung der Nickeleffekt auf die Blutbildung ausgeprägter als bei ausreichender (133). Jedenfalls konnten Ambrose et al. (129) in einem Fütterungsversuch über drei Rattengenerationen die Resultate von Schroeder und Mitchener (334) in keiner Weise bestätigen. Im Dosisbereich von etwa 10-50 mg Ni(II)/kg KG und Tag stellten sie lediglich in der ersten Tochtergeneration eine erhöhte Anzahl Totgeburten fest. Bei 50 mg Ni(II)/kg KG war zudem das Gewicht beim Entwöhnen etwas erniedrigt. Zahlreiche andere Parameter (Wurfgrösse, Gewichtsentwicklung usw.) wurden nicht beeinflusst. Ebenfalls ergab die histopathologische Untersuchung der dritten Tochtergeneration keine Hinweise auf eine embryotoxische Aktivität von Nickel(II).

Teratogenität

Die Injektion von Nickelchlorid in Hühnereier führte lediglich bei der Behandlung von frühen Embryonalstadien zu Missbildungen (am Herzen) (328, 329, 336). Die intraperitoneale Injektion von Nickelchlorid bei trächtigen Mäusen hatte in Mengen ab 1,2 mg Ni/kg KG eine dosisabhängige Erhöhung der Missbildungsrate zur Folge (166, 326). In erster Linie war dabei das Skelett betroffen. Ebenfalls eine erhöhte Missbildungsrate wurde bei Goldhamstern nach der Injektion von 12,5 mg Ni/kg KG als Nickelazetat während der Trächtigkeit festgestellt (330). Dagegen war Nickelchlorid bei Ratten intramuskulär injiziert selbst in Mengen von bis zu 16 mg Ni/kg KG einmalig oder bis zu 2 mg Ni/kg KG wiederholt appliziert nicht teratogen (146). Ebenfalls keine teratogene Wirkungen von Nickel(II) wurden im bereits erwähnten Fütterungsversuch über drei Rattengenerationen von Ambrose et al. (129) gefunden (bis 50 mg Ni(II)/kg KG und Tag).

Beurteilung

Die tägliche Nickelzufuhr des Menschen beträgt je nach Ernährungsweise 0,1–1,3 mg (im Mittel ca. 5 μ g/kg KG/Tag). Der grösste Teil dieser Menge wird mit der festen Nahrung aufgenommen. Der Gehalt der Nahrung an Nickel kann durch die Verwendung von Kochutensilien aus Nickel ansteigen. Im Extremfall, bei ausschliesslicher Verwendung vernickelter Kupferpfannen, muss über eine längere Zeit gesehen mit einer durchschnittlichen täglichen Zufuhr von bis zu 10–15 mg Nickel (ca. 200 μ g/kg KG/Tag) gerechnet werden.

In der Nahrung enthaltenes Nickel wird zu etwa einem Prozent absorbiert. Werden zusätzliche Nickelmengen getrennt von den Mahlzeiten eingenommen, kann die Absorptionsrate wesentlich höher sein. Überschüssige Nickelmengen werden rasch über die Nieren ausgeschieden. Im Tierversuch wurde eine geringe Zunahme der Organkonzentrationen erst nach der peroralen Aufnahme von mehr als 2 mg Ni(II)/kg KG und Tag beobachtet. Zu einer Durchbrechung der offensichtlich homöostatischen Regulation des Nickel(II)metabolismus kam es dagegen erst bei täglich etwa 10 mg Ni(II)/kg KG. Eine Akkumulation von Nickel im menschlichen Körper kann aufgrund von Tierversuchen und Untersuchungen am Menschen ausgeschlossen werden.

Tierversuche mit meist parenteraler Applikation hoher Nickel(II)mengen zur Abklärung der akuten und subakuten Toxizität ergaben tubuläre Nierenschädigungen, Alterationen des Häm-Metabolismus und von Spurenelementkonzentrationen in Organen sowie Veränderungen von Blutparametern (Hyperglykämie, Hyperproteinämie, Hypolipidämie, Erythrozytose). Aus subchronischen und chronischen Versuchen mit peroraler Nickel(II)verabreichung bei zahlreichen Tierspezies kann ein NOEL für eine negative Beeinflussung des Wachstums von um die 5 mg Ni(II)/kg KG/Tag abgeleitet werden. Unspezifische Organveränderungen wurden bei Verabreichung mit dem Futter erst ab etwa 20 mg Ni(II)/kg KG/Tag nachgewiesen. Nach der Einnahme mit dem Trinkwasser traten solche Veränderungen bereits bei etwas niedrigeren Nickelmengen auf. Vermutlich bedingt durch eine kompetitive Interaktion verändert dagegen Nickel(II) bereits ab täglichen Mengen von etwa 0,2 mg/kg KG die Verteilung von zahlreichen Mineral- und Spurenelementen. Veränderungen in biochemischen Systemen (Enzymaktivitäten, Kohlehydratstoffwechsel, Lipidstoffwechsel, Hämatopoese, Schilddrüsenfunktion), die im Vergleich zu Kontrolltieren bei weniger als 1 mg Ni(II)/ kg KG/Tag nachweisbar waren, sind vermutlich ebenfalls darauf zurückzuführen. Da für die betreffenden Parameter der physiologische Normbereich in der Regel recht breit ist, dürfte ihre toxikologische Bedeutung aber untergeordnet sein. Die Untersuchung exponierter Bevölkerungsgruppen ergab zudem, dass eine Gefährdung der Gesundheit durch die perorale Aufnahme derartiger Nickelmengen unwahrscheinlich ist.

Demgegenüber ist bei wenigen, besonders stark nickelsensitiven Personen mit einer Verschlimmerung der Ekzeme bereits bei wenigen mg Nickel in der täglichen Nahrungsmenge zu rechnen. Die korrekte Betreuung dieser Patientengruppe dürfte aber in der Schweiz gesichert sein. So verfügen beispielsweise das Universitätsspital Zürich und das Inselspital Bern über Listen mit nickelarmen Nahrungsmitteln und den zu verwendenden Kochutensilien für die wenigen Patienten, bei denen eine Vermeidung von Hautkontakt mit Nickel zur Verbesserung der Ekzeme nicht ausreicht.

Eine kanzerogene Wirkung von Nickel bei peroraler Aufnahme ist aufgrund der vorliegenden Daten äusserst unwahrscheinlich. Mit embryotoxischen Effekten ist erst bei höherer Dosierung zu rechnen. Teratogene Wirkungen wurden bisher nur nach parenteraler Applikation gefunden. Die vorliegenden Daten belegen, dass beim Menschen gravierende toxische Nickelwirkungen bei der Aufnahme von täglich nicht mehr als 100 mg Nickel mit der Nahrung mit grosser Sicherheit nicht auftreten. Mit feinen biochemischen Veränderungen muss dagegen schon bei der Aufnahme von täglich einigen mg Nickel gerechnet werden. Dies ist insofern nicht überraschend, als Nickel als sehr wahrscheinlich essentielles Spurenelement im komplexen Zusammenwirken der verschiedenen Mineral- und Spurenelemente eine Rolle spielt. Eine Beeinträchtigung dieses Gleichgewichts, die von toxikologischer Bedeutung sein könnte, ist aber wegen der wirksamen Elimination von überschüssigem Nickel ebenfalls erst bei täglichen Nickelmengen über 100 mg wahrscheinlich. Der Vergleich der Nikkeldosis, bei der mit toxischen Effekten gerechnet werden muss, mit der täglichen, normalen Nickelaufnahme zeigt, dass ein Sicherheitsfaktor von einigen Hundert besteht. Vor diesem Hintergrund kann selbst die regelmässige Verwendung vernickelter Kupferpfannen zur Zubereitung der Speisen als unbedenklich bezeichnet werden.

Dank

Dem Bundesamt für Gesundheitswesen (Direktion: Prof. Dr. med. B. Roos) danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und Frau *U. Lengacher* (BAG) sowie Frau *I. Haus* (Institut für Toxikologie der Eidgenössischen Technischen Hochschule und der Universität Zürich) für die Reinschrift des Manuskriptes. Verschiedenen Mitarbeitern der Firmen Kuhn AG (Rikon-Tösstal), Spring AG (Eschlikon) und Sigg AG (Frauenfeld) danken wir für wertvolle Hinweise und Diskussionen.

Zusammenfassung

Anhand der Literatur wird eine Übersicht über das Vorkommen von Nickel in der Umwelt und der Nahrung gegeben, wobei schweizerische oder mitteleuropäische Verhältnisse im Vordergrund stehen; die Toxikologie von oral zugeführtem Nickel wird diskutiert und bewertet.

Die mittlere tägliche Nickelzufuhr beträgt für Erwachsene etwa 0,3 mg. Der grösste Teil stammt aus der festen Nahrung. Bei regelmässiger Verwendung von vernickeltem Kochgeschirr muss, über eine längere Zeit gesehen, im Mittel mit einer bis zu 50mal höheren täglichen Zufuhr gerechnet werden.

In der Nahrung enthaltenes Nickel wird nur geringfügig absorbiert. Überschüssige Nikkelmengen werden effizient über die Nieren ausgeschieden und eine Akkumulation im Körper ist wenig wahrscheinlich. Mit grosser Sicherheit werden bei einer täglichen Zufuhr von nicht mehr als 100 mg Nickel mit der Nahrung beim Menschen keine gravierenden toxikologischen Wirkungen auftreten. Der Vergleich der Nickeldosis, bei der mit toxischen Effekten gerechnet werden muss, mit der täglichen, normalen Aufnahme zeigt, dass ein Sicherheitsfaktor von einigen Hundert besteht.

Résumé

Un aperçu fondé sur des données bibliographiques de la présence du nickel dans l'environnement et les denrées alimentaires est donné, compte tenu en premier lieu de la situation telle qu'elle se présente en Suisse et en Europe. L'importance toxicologique de l'apport de nickel par voie orale est discutée et évaluée.

La dose journalière moyenne de nickel ingérée s'élève pour les adultes à env. 0,3 mg et provient principalement d'aliments solides. Si l'on considère un usage régulier, s'étendant sur une assez longue période, de casseroles nickelées, il faut admettre un apport journalier

moyen de nickel env. cinquante fois supérieur.

Le nickel contenu dans les aliments n'est que très peu absorbé. L'excès en est efficacement éliminé par les reins, et une accumulation de nickel dans l'organisme est très improbable. On peut donc admettre avec certitude qu'une ingestion journalière de nickel, ne dépassant pas 100 mg ne produira chez l'homme aucun effet toxicologique sérieux. La comparaison des doses de nickel revêtant une importance du point de vue toxicologique avec l'apport journalier normal par la voie alimentaire démontre qu'il existe un facteur de sécurité s'élevant à plusieurs fois cent.

Summary

Based on the literature a review is given on the occurrence of nickel in the environment and food. Attention is particularly paid to the situation in Switzerland and in Europe. The toxicological impact of nickel in food is discussed and a risk assessment for man is presented.

For adults the mean daily nickel intake is about 0,3 mg, most of it originates from solid food. It must be concluded that the regular use of nickel-plated cooking-pans will result in up to 50 times higher daily intakes, as far as the time-weighted mean is concerned.

The absorption of nickel from the diet is very low. An excess of nickel is efficaciously eliminated by the kidneys and accumulation in the human body is very unlikely. With high certainty daily intakes of not more than 100 mg nickel with the diet will not result in serious toxicological effects. Comparing nickel doses which cause toxicological effects with those of usual intake, shows that a safety factor of several hundreds exists.

Literatur

- 1. Cotton, F. A. und Wilkinson, G.: Anorganische Chemie, S. 820-834, Verlag Chemie, Weinheim 1967.
- 2. Henglein, F. A.: Grundriss der chemischen Technik, S. 448-450, Verlag Chemie, Weinheim 1959.
- 3. Wedepohl, U. H.: Die Zusammensetzung der oberen Erdkruste und der natürliche Kreislauf ausgewählter Metalle, Ressourcen. In: Merian, E. (Hrsg.), Metalle in der Umwelt, S. 1–10, Verlag Chemie, Weinheim 1984.
- 4. Bennett, B. G.: Exposure commitment assessment of environmental pollutants 1 (2). MARC-Report Nr. 25, p. 17-30, Chelsa College, London 1981.

- 5. Müller, G., Fischer, M. and Rosskamp, E.: A study of carcinogenic substances in water. WaBoLu Berichte Nr. 5. Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, S. 38-43, Dietrich Reimer Verlag, Berlin 1981.
- 6. Friend, J. N.: Man and the chemical elements, p. 295, Charles Griffin, London 1952.
- 7. Nriagu, J. O.: Global inventory of natural and anthropogenic emissions of trace metals in the atmosphere. Nature 279, 409-411 (1979).
- 8. Stumm, W. und Keller, L.: Chemische Prozesse in der Umwelt Die Bedeutung der Speziierung für die chemische Dynamik der Metalle in Gewässer, Böden und Atmosphäre. In: Merian, E. (Hrsg.), Metalle in der Umwelt, S. 21–33, Verlag Chemie, Weinheim 1984.
- 9. Stoeppler, M.: Analysis of nickel in biological materials and natural waters. In: Nriagu, J. O., Nickel in the environment, p. 661–821, John Wiley, New York 1980.
- 10. Sunderman Jr., F. W.: Nickel. In: Vercruysse, A. (ed.), Hazardous metals in human toxicology. Techniques and Instrumentation in analytical Chemistry 4, Part B, p. 279–306. Elsevier, Amsterdam 1984.
- 11. Heinrich, R. und Angerer, J.: Cobalt und Nickel in biologischem Material Analysenverfahren für physiologische und expositionsbedingte Konzentrationen. In: Welz, B. (Hrsg.), Fortschritte in der atomspektrometrischen Spurenanalytik 2, S. 159–170, Verlag Chemie, Weinheim 1986.
- 12. Häni, H., Gupta, S. und Siegenthaler, H.: Schwermetallgehalte einiger wenig belasteter typischer Böden der Schweiz. Landw. Forsch., Sonderheft 38, 314–323 (1982).
- 13. Aitang, H. and Häni, H.: Dissolving heavy metals from soil with acids in order to approximate total element content. Z. Pflanzenernähr. Bodenkund. 146, 481–493 (1983).
- 14. Palasthy, A.: Determination de quelques métaux lourds dans les échantillons de sols et d'épinard et leur signification dans le système d'analyse M-S-P. Schweiz. Landw. Forsch. 24, 65–78 (1985).
- 15. Aichberger, K.: Schwermetalle einiger Bodenprofile Oberösterreichs. Bodenkultur 31, 215–228 (1980).
- 16. Woodtli, R. et al.: Uromine-prospection pédogéochimique en Valais, unveröffentlicht; Zit. nach Häni, H. et al.: Bericht über die Belastung der Böden mit Schadstoffen in der Schweiz. Dez. 1984 (NFP 22), S. 12–13.
- 17. Sticher, H.: Schadstoffe im Boden: Wann können sie in die Nahrungskette gelangen? Schweiz. Landw. Forsch. 19, 267–279 (1980).
- 18. Häni, H.: Eidg. Forschungsanstalt für Agrikulturchemie und Umwelthygiene, Liebefeld-Bern, persönliche Mitteilung, 1987.
- 19. Eidgenössisches Departement des Innern: Verordnung über Schadstoffe im Boden vom 9. Juni 1986 (SR 814.12).
- 20. Furrer, O. J.: Landwirtschaftliche Verwertung von Klärschlamm: Probleme durch Industriegewässer. Textilveredelung 12, 244-247 (1977).
- 21. Quinche, J. P.: La contamination du sol par les métaux lourds aux environs d'une usine d'incinération des ordures ménagères. Bull. A. R. E. P. E. A. 20 (122), 22-27 (1984).
- 22. Vetter, H.: Schwermetalle in der Nahrungskette Belastungsgrenzen für Pflanzen. Landw. Forsch., Sonderheft 39, 12–27 (1983).
- 23. Glavac, V.: Die Abhängigkeit der Schwermetalldepositionen in Waldbeständen von der Höhenlage. Natur u. Landsch. 61, 43-47 (1986).
- 24. El Bassam, N.: Kontamination von Pflanzen, Böden und Grundwasser durch Schwermetalle aus Industrie- und Siedlungsabfällen. GWF-Wasser/Abwasser 123 (11), 539-549 (1982).

- 25. Kloke, A., Sauerbeck, D. R. and Vetter, H.: The contamination of plants and soils with heavy metals and the transport of metals in terrestrial food chains. In: Nriagu J. O. (ed.), Changing metal cycles and human health, p. 113-141, Dahlem Konferenzen, Springer Verlag, Berlin 1984.
- 26. Hofer, H. und Schütz, E.: Beitrag zur Ermittlung der pflanzenbaulichen Schadgrenze von Schwermetallen. Mitt. Schweiz. Landw. (3), 66-77 (1980).
- 27. Frank, R., Stonefield, K. I. and Suda, P.: Impact of nickel contamination on the production of vegetables on a organic soil, Ontario, Canada, 1980—1981. Sci. Total Environm. 26, 41—65 (1982).
- 28. Ohnesorge, F. K.: Duldbare Konzentrationen von Nickel in Trinkwasser. DVGW-Schriftenreihe Nr. 30 (1982).
- 29. Wyttenbach, A.: Bestimmung einiger Spurenelemente in Wasser durch Aktivierungsanalyse. Chimia 20, 119-121 (1966).
- 30. Furrer, O. J. und Roulet, M.: Gehalt an Nährstoffen und Mikroelementen in Klärschlamm aus schweizerischen Abwasserreinigungsanlagen. Landw. Forsch., Sonderheft 33/1, 206–209 (1977).
- 31. Furrer, O. J., Candinas, T. und Lischer, P.: Schwermetallgehalte der Klärschlämme in der Schweiz. Landw. Forsch., Sonderheft 39, 309-318 (1983).
- 32. Eidgenössisches Departement des Innern: Klärschlammverordnung vom 8. April 1981 (SR 814.225.23).
- 33. Furrer, O. J.: Schwermetalle in Müllkompost und in mit Kompost behandelten Böden. In: Die Verwendung von Müll- und Müllklärschlamm-Komposten in der Landwirtschaft, S. 4–11, Gottlieb-Duttwiler-Institut, Rüschlikon 1981.
- 34. Bundesamt für Umweltschutz: Schwermetalle in Abwasser, Schriftenreihe Umweltschutz Nr. 9, Bern 1983.
- 35. Borneff, J. und Borneff, M.: Untersuchungsergebnisse zur hygienischen Beurteilung des Grundwassers im Werk Hardhof. Gas-Wasser-Abwasser 61 (9), W58-W62 (1981).
- 36. Müller, G.: Schwermetalle in häufig in der Bundesrepublik Deutschland verwendeten Haushalts-Waschmitteln. Chemiker-Ztg. 109, 245-250 (1985).
- 37. Salomons, W. and Förster, U.: Metals in the hydrocycle, p. 113, 116, 122 (Deposition); p. 125 (Luft); p. 186 (Meerwasser); p. 245 (Sedimente), Springer Verlag, Berlin 1984.
- 38. Vernet, J. P. et Viel, M.: Métaux lourds dans les sédiments lacustres. In: Commission internationale pour la protection des eaux du Léman contre la pollution: Le Léman, synthèse 1957–1982, p. 227–238, Lausanne 1984.
- 39. Davaud, E.: Contribution à l'étude géochimique et sédimentologique de dépôt lacustres recents (lac de morât, Suisse), p. 66-71, Thèse Nr. 1745, Université de Genève, 1976.
- 40. Müller, G., Grimmer, G. and Böhnke, H.: Sedimentary record of heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons in Lake Constance. Naturwiss. 64, 427–431 (1977).
- 41. Koppe, P.: Zur Bedeutung des Nickels im Trinkwasser. GWF-Wasser/Abwasser 123 (10), 492-494 (1982).
- 42. Gammelgaard, B. and Andersen, J. R.: Nickel in tap water. Contact Dermatitis 12, 123 (1985).
- 43. Krivan, V. und Egger, U. P.: Multielementanalyse von Schwebestäuben der Stadt Ulm und Vergleich der Luftbelastung mit anderen Regionen. Z. Anal. Chem. 325, 41-49 (1986).
- 44. Nürnberg, H. W., Valenta, P., Nguyen, V. D., Gödde, M. and Urano de Carvalko: Studies on the deposition of acid and of ecotoxic heavy metals with percipitates from the atmosphere. Z. Anal. Chem. 317, 314–323 (1984).

- 45. Röber, H. M. und Höllwarth, M.: Untersuchungen zur Herkunft der Schwermetalle in kommunalen Abwässern. Haustech.-Bauphys.-Umwelttech.-Gesdh. Ing. 102 (3), 148–151 (1981).
- 46. Pattenden, N. J., Branson, J. R. and Fisher, E. M. R.: Trace element measurements in wet and dry deposition and airborne particulate at an urbane site. In: Georgii, H. W. and Pankrath, J. (eds.), Deposition of atmospheric pollutants, p. 173–184, D. Reidel Publ. Dordrecht (Holland) 1982.
- 47. Davidson, C. I.: Dry deposition of nickel from the atmosphere. In: Nriagu, J. O. (ed.), Nickel in the environment, p. 137–149, John Wiley, New York 1980.
- 48. Beaud, P., Rollier, H. et Ramuz, A.: Contamination des denrées alimentaires à l'étalage par la circulation automobile. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 73, 196–207 (1982).
- 49. Flyvholm, M.-A., Nielson, G. D. and Andersen, A.: Nickel content of food and estimation of dietary intake. Z. Lebensm. Unters. Forsch. 179, 427-431 (1984).
- 50. Watling, H. R. and Watling, R. J.: Metal concentrations in oysters from the southern African coast. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 28, 460-466 (1982).
- 51. Marcus, J. M. and Thompson, A. M.: Heavy metals in oyster tissue around three coastal marinas. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 36, 587-594 (1986).
- 52. Favretto, L. G. and Favretto, L.: Heavy metals of trace level in edible mussels (Mytilus galloprovincialis Lamarck) from the gulf of Trieste. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 179, 197–200 (1984).
- 53. Voutsinou-Taliadouri, F.: Monitoring of some metals in some marine organisms from the Saronikos Gulf. Journ. Etud. Pollut. Mar. Mediterr., 6th 1982, p. 329–333 (1983).
- 54. Ellen, G., van den Bosch-Tibbesma, G. and Douma, F. F.: Nickel content of various dutch foodstuffs. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 166, 145–147 (1978).
- 55. Knezevic, G.: Schwermetalle in Lebensmitteln. 4. Mitt.: Über den Gehalt an Nickel in Rohkakao und in Kakao-Halb- und Fertigprodukten. Dtsch. Lebensm. Rdsch. 81, 362—364 (1985).
- 56. Ministry of Agriculture Fisheries and Food: Survey of aluminium, antimony, chromium, cobalt, indium, nickel, thallium and tin in food. Food Surveillance Paper No 15, p. 45–56. Her Majesty's Stationary Office, London 1985.
- 57. Saleh, N. S.: Proton-induced X-ray emission analysis of tea leaves. J. Radioanal. Chem. 74, 191–196 (1982).
- 58. Tarafdar, S. A., Kahn, A. H. and Rahman, M.: Determination of trace elements in Bangladesh tea leaves. Agric. Biol. Chem. 49, 201–202 (1985); zit. nach FSTA 17 (9), 91 (1985).
- 59. Weber, G. and Schwedt, G.: Zur Analytik chemischer Bindungsformen von Nickelspuren in Kaffee, Tee und Rotwein mit chromatographischen und spektrometrischen Methoden. Anal. Chim. Acta 134, 81–92 (1982).
- 60. Wolnik, K. A., Fricke, F. L., Capar, S. G., Braude, G. L., Meyer, M. W., Satzger, R. D. and Kuennen, R. W.: Elements in raw agricultural crops in the United States. 2. Other elements in lettuce, peanuts, potatoes, soya beans, sweet corn and wheat. J. Agric. Food Chem. 31, 1244–1249 (1983).
- 61. Teraoka, H., Morii, F. and Kobayashi, J.: The concentration of 24 elements in foodstuffs and the estimate of their daily intake. J. Japanese Soc. Food Nutr. (Eikoto Skokuryol, Tokyo) 34 (3), 221–239 (1981).
- 62. Özdemir, M.: Elemental analysis of hazelnut kernels and shells by spark source mass spectrometry. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 180, 289–292 (1985).
- 63. Valls Palles, C. and Torija Isasa, M. E.: Minerals in walnuts: II. Juglans regia. Anales de Bromatologia 34, 53-58 (1983); zit. nach FSTA 16 (4), 110 (1984).

- 64. Furr, A. K., McDaniels, L. H., St. John, Jr. L. E., Gutenmann, W. H., Pakkala, I. S. and Lisk, D. J.: Elemental composition of tree nuts. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 21, 392-396 (1979).
- 65. Frey, S. W., DeWitt, W. G. and Bellomy, B. R.: Analysis of trace metals in beer by atomic absorption spectrometry. Proc. A. S. B. L. Congr., p. 172-176 (1966).
- 66. Koivistoinen, P. (ed.): Mineral element composition of Finnish foods: N, K, Ca, Mg, P, S, Fe, Cu, Mn, Zn, Mo, Co, Ni, Cr, F, Se, Si, Rb, Al, B, Br, Hg, As, Cd, Pb and ash. Acta Agric. Scand. Suppl. 22, 7–171 (1980).
- 67. Stutz, W.: Kantonales Laboratorium Basel-Landschaft, unveröffentlichte Resultate, 1981/83.
- 68. Ocker, H. D. und Brüggemann, J.: Rückstände an Pflanzenbehandlungsmitteln und Schwermetallgehalten in der deutschen Brotgetreideernte 1983. In: Jahresbericht 1984 der Bundesforschungsanstalt für Getreide- und Kartoffelverarbeitung, Detmold, S. D5—D7.
- 69. Kantonales Laboratorium Basel-Landschaft: Jahresbericht 1985, S. 38.
- 70. Ocker, H.-D., Brüggemann, J., Bergthaller, W. and Putz, B.: Schwermetallgehalte in Kartoffeln und Kartoffelerzeugnissen. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 179, 322-329 (1984).
- 71. Andersen, A. and Hansen, H. N.: High cadmium and nickel contents in sunflower kernels. Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 179, 399-400 (1984).
- 72. Anke, M., Groppel, B., Riedel, E. and Schneider, H.-J.: Plant and mammalian tissues as indicators of exposure to nickel. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds.), Nickel toxicology, p. 65–68. Academic Press, London/New York 1980.
- 73. Larsen, E. H. and Lund, L: Food contamination around industrial point sources 1982. Statens Levnedsmiddelinstitut, Københaven, Publikation nr. 101, Dez. 1984, p. 22–24, 39–40.
- 74. Eidgenössisches Departement des Innern: Verordnung über Fremd- und Inhaltsstoffe in Lebensmitteln vom 22. Febr. 1986 (SR 817.022).
- 75. Brüggemann, J., Ocker, H.-D. und Zwingelberg, H.: Müllereitechnische Möglichkeiten zur Entfernung toxischer Schwermetalle bei Weizen. Jahresbericht 1982 der Bundesforschungsanstalt für Getreide und Kartoffelverarbeitung, Detmold, S. D14-D15.
- 76. Lopez, A., Ward, D. R. and Williams, H. L.: Essential elements in oysters (crassostrea virginica) as affected by processing method. J. Food Sci. 48, 1680–1691 (1983).
- 77. Hecht, H. und Schramel, P.: Fleischwarenherstellung. Kontamination mit Nickel und anderen Elementen. Fleischwirtsch. 64, 1257–1260 (1984).
- 78. Khanna, S. K., Singh, G. B. and Hasan, M. Z.: Metal contaminants in various food colours. J. Sci. Food Agric. 27, 170-174 (1976).
- 79. Kehry, G. und Bergner, K.-G.: Untersuchung über den Nickelgehalt in Wein. Mitt. Klosterneuburg 35, 7–15 (1985).
- 80. Eschnauer, H.: Trace elements in must and wine: primary and secondary contents. Am. J. Vitic. 33 (4), 266-330 (1982).
- 81. Knezevic, G.: Einfluss der Vermahlung auf den Metallgehalt von Kakaoprodukten. Tätigkeitsbericht 1984 des Frauenhofer-Instituts für Lebensmitteltechnologie und Verpakkung, München, S. 36–37.
- 82. Lopez, A. and Williams, H. L.: Essential elements and cadmium and lead in fresh, canned, and frozen green beans (Phaseolus vulgaris L.). J. Food Sci. 50, 1152-1157 (1985).
- 83. Erard, M.: Bundesamt für Gesundheitswesen, unveröffentlichte Resultate 1979/80.
- 84. Brun, R.: Nickel in food: The role of stainless steel utensils. Contact Dermatitis 5, 43-45 (1979).

- 85. Koops, J., Klomp, H. and Westerbeck, D.: Spectrophotometric determination of nickel with furildioxime, with special reference to milk and milk products and to the release of nickel from stainless steel by acidic dairy products and by acid cleaning. Neth. Milk Dairy J. 36, 333–353 (1982).
- 86. Dömling, H. J. und Fecher, P.: Elementabgabe aus Bedarfsgegenständen mit silikatischen Oberflächen. Teil 1. Emailliertes Geschirr. Dtsch. Lebensm. Rdsch. 80, 48-50 (1984).
- 87. Rasmussen, G.: Release of metals (lead, cadmium, copper, zinc, nickel and chromium) from kitchen blenders. Statens Levnedmiddelinstitut, Søborg (DK), Publikation Nr. 88, 1984.
- 88. Etter, R. (Kantonales Laboratorium Zürich): Untersuchung einer nickelplattierten Kupferpfanne. Bericht vom 29. Mai 1984 zur Lebensmittelchemikerprüfung.
- 89. Rieder, K. (Kantonales Laboratorium Bern): Interne Berichte vom 3. April und 29. Mai 1984.
- 90. Kantonales Laboratorium Bern: In die Durchführung der Lebensmittelkontrolle. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 76, 385–387 (1985).
- 91. Monier-Williams, G. W.: Trace elements in food, p. 271-285, Chapman and Hall, London 1949.
- 92. Iliano, B. et de Plaen, P.: Migration de nickel dans les aliments à partir d'ustensiles de cuisine nicklés. Arch. Belges. méd., soc. hyg. méd., trav. méd. lég. 40, 353-364 (1982).
- 93. Drinker, K. R., Fairhall, L. T., Ray, G. B. and Drinker, C. K.: The hygienic significance of nickel. J. Industr. Hyg. 6, 307-356 (1924).
- 94. Fairweather Tait, S. J.: The availability of minerals in food, with particular reference to iron. J. Royal Soc. Health 103 (2), 74-77 (1983).
- 95. Jasmin, S. and Tjälve, H.: Effect of sodium pyridinethione on the uptake and distribution of nickel, cadmium and zinc in pregnant and non-pregnant mice. Toxicology 38, 327–350 (1986).
- 96. Solomons, N. W., Viteri, F., Shuler, T. R. and Nielsen, F. H.: Bioavailability of nickel in man: Effects of food and chemically defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. J. Nutr. 112, 39-50 (1982).
- 97. Brüggemann, J., Menzel, J. und Ocker, H.-D.: Untersuchungen über Bindungsformen von Schwermetallen in Weizen. Bericht über die 35. Tagung für Getreidechemie. Dtsch. Lebensm. Rdsch. 80, 281 (1984).
- 98. Meyer, A. und Neeb, R.: Bestimmung von Cobalt und Nickel in einigen biologischen Matrices. Vergleich Chelat-Gas-Chromatographie und Adsorptions-Voltammetrie. Z. Anal. Chem. 321, 235–241 (1985).
- 99. Kirkpatrick, D. C. and Coffin, D. E.: The trace metal content of representative Canadian diets in 1970 and 1971. J. Inst. Can. Sci. Technol. Aliment. 7, 56-58 (1974).
- 100. Kirkpatrick, D. C. and Coffin, D. E.: The trace metal content of representative Canadian diet in 1972. Can. J. Public Health 68, 162-164 (1977).
- 101. Abdulla, B. and Svensson, S.: Chromium and Nickel (Chapter 20). In: Borgström, B., Norden, A., Akersson, B., Abdulla, M. and Jägerstad, M. (eds.), Nutrition and old age. Scand. J. Gastroenterolg. 14, Suppl. 52, 176–180 (1979).
- 102. Knutti, R. und Zimmerli, B.: Untersuchung von Tagesrationen aus schweizerischen Verpflegungsbetrieben. III. Blei, Cadmium, Quecksilber, Nickel und Aluminium. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 76, 206–232 (1985).
- 103. Clemente, G. F., Rossi, L. C. and Santaroni, G. P.: Trace element intake an excretion in the italian population. J. Radioanal. Chem. 37, 549-558 (1977).
- 104. Thomas, B., Roughan, J. A. and Watters, E. D.: Cobalt, chromium and nickel content of some vegetable foodstuffs. J. Sci. Food Agric. 25, 771-776 (1974).

- 105. Myron, D. R., Zimmerman, T. J., Shuler, T. R., Klevay, L. M., Lee, D. E. and Nielsen, F. H.: Intake of nickel and vanadium by humans. A survey of selected diets. Am. J. Clin. Nutr. 31, 527-531 (1978).
- 106. Räsänen, L. and Nuurtamo, M.: Intakes of twenty-four mineral elements by Finnish rural children. J. Sci. Agric. Soc. Finland 53, 294-301 (1981).
- 107. Schroeder, H. A., Balassa, J. J. and Tipton, I. H.: Abnormal trace metals in man nickel. J. Chron. Dis. 15, 51–65 (1962).
- 108. ICRP: Report of the task group on reference man, p. 397 (Zufuhr), p. 353 (Fäces), Pergamon Press, Oxford 1975.
- 109. Schlettwein-Gsell, D. und Seiler, H.: Analysen und Berechnungen des Gehaltes der Nahrung an Kalium, Natrium, Calcium, Eisen, Magnesium, Kupfer, Zink, Nickel, Cobalt, Chrom, Mangan und Vanadium in Altersheimen und Familien. Mitt. Gebiete Lebensm. Hyg. 63, 188–206 (1972).
- 110. Stoeppler, M.: General analytical aspects of the determination of lead, cadmium and nickel in biological fluids. In: Facchetti, S. (ed.), Analytical techniques for heavy metals in biological fluids, p. 133-154, Elsevier, Amsterdam 1983.
- 111. Otteneder, H.: Schwermetall- und Pestizidrückstände in Tabak und Rauchkondensat handelsüblicher Zigaretten. Lebensmittelchem. Gerichtl. Chem. 37, 98 (1983).
- 112. Iskander, F. Y., Bauer, T. L. and Klein, D. E.: Determination of 28 elements in american cigarette tabacco by neutron-activation analysis. Analyst 111, 107–109 (1986).
- 113. Gutenmann, W. H., Bache, C. A., Lisk, D. J., Hoffmann, D., Adams, J. D. and Elfving, D. C.: Cadmium and nickel in smoke of cigarettes prepared form tabacco cultured on municipal sludge-amended soil. J. Toxicol. Environm. Health 10, 423-431 (1982).
- 114. Perinelli, M. A. and Carugno, N.: Determination of trace metals in cigarette smoke by flameless atomic absorption spectrometry. Beitr. Tabakforsch. 9 (4), 214–217 (1978).
- 115. Westcott, D. T. and Spincer, D.: The cadmium, nickel and lead content of tobacco and cigarette smoke. Beitr. Tabakforsch. 7 (4), 217–221 (1974).
- 116. Menden, E. E., Elia, V. J., Michael, L. W. and Petering, H. G.: Distribution of cadmium and nickel of tobacco during cigarette smoking. Environ. Sci. Technol. 6, 830-832 (1972).
- 117. Szadkowski, D., Schultze, H., Schaller, K.-H. und Lehnert, G.: Zur ökologischen Bedeutung des Schwermetallgehaltes von Zigaretten. Arch. Hyg. 153, 1–8 (1969).
- 118. Alexander, A. J., Goggin, P. L. and Cooke, M.: A fourier-transform infrared spectrometric study of the pyrosynthesis of nickel tetracarbonyl and iron pentacarbonyl by combustion of tobacco. Anal. Chim. Acta 151, 1–12 (1983).
- 119. Canton de Vaud: Rapport annuel sur le contrôle des denrées alimentaires et de divers objets usuels, p. 24 (1985).
- 120. Horak, E. and Sunderman, W. F., Jr.: Fecal nickel excretion by healthy adults. Clin. Chem. 19, 429-430 (1973).
- 121. Ramseier, C.: Zur Analytik der vollsynthetischen, in der Schweiz erlaubten Lebensmittelfarbstoffe, S. 49-52, Diss. Universität Basel, 1986.
- 122. Nomoto, S., McNeely, M. D. and Sunderman, F. W., Jr.: Isolation of a nickel alpha²-macroglobulin from rabbit serum. Biochem. 10, 1647-1651 (1971).
- 123. Spector, W. S.: Handbook of biological data, p. 230, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London 1956.
- 124. Van der Gulden, W. J. I., Van Hoojdonk, C. L., De Jong, P. und Kremer, A. K.: Versuchstiere und Versuchstiertechnik, Band 1, S. 166, Gesellschaft für Versuchstierkunde, Basel 1975.

- 125. Stokinger, H. E.: Nickel. In: Clayton, G. D. and Clayton, F. E. (eds), Patty's industrial hygiene and toxicology, Vol. 2A, toxicology, third revised ed., p. 1820–1841. John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1981.
- 126. Spears, J. W., Jones, E. E., Samsell, L. J. and Armstrong, W. D.: Effect of dietary nickel on growth, urease activity, blood parameters and tissue mineral concentrations in the neonatal pig. J. Nutr. 114, 845–853 (1984).
- 127. Whanger, P. D.: Effects of dietary nickel on enzyme activities and mineral contents in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 25, 323-331 (1973).
- 128. Schroeder, H. A., Mitchener, M. and Nason, A. P.: Life-term effects of nickel in rats: survival, tumors, interactions with trace elements and tissue levels. J. Nutr. 104, 239–243 (1974).
- 129. Ambrose, A. M., Larson, P. S., Borzelleca, J. F. and Hennigar, G. R., Jr.: Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. J. Food Sci. Technol. 13, 181–187 (1976).
- 130. Mathur, A. K., Dikshith, T. S. S., Lal, M. M. and Tandon, S. K.: Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. Toxicology 10, 105-113 (1978).
- 131. Schnegg, A. und Kirchgessner, M.: Zur Essentialität des Nickels für das tierische Wachstum. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, S. 11–16. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 132. Torres, J. T., Ribas, B., Garcia, M. C. and Lobato, N.: Effect of the nickel ion on the endocrine pancreas secretion of rat. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, p. 101–106. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 133. Nielsen, F. H., Shuler, T. R., McLeod, T. G. and Zimmerman, T. J.: Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic and toxicologic mechanisms in the rat. J. Nutr. 114, 1280–1288 (1984).
- 134. Yawets, A., Alter, A. and Oron, U.: Biochemical and histological anomalies in the rat hepatic tissue following administration of bichromate and nickel in ionized form. To-xicology 33, 145–155 (1984).
- 135. Schroeder, H. A., Vinton, W. H., Jr. and Balassa, J. J.: Effect of chromium, cadmium and other trace metals on the growth and survival of mice. J. Nutr. 80, 39-47 (1963).
- 136. Schroeder, H. A., Balassa, J. J. and Vinton, W. H., Jr.: Chromium, lead, cadmium, nickel, and titanium in mice: effect on mortality, tumors and tissue levels. J. Nutr. 83, 239–250 (1964).
- 137. Ling, J. R. and Leach, R. M., Jr.: Studies on nickel metabolism: interaction with other mineral elements. Poultry Sci. 58, 591-596 (1979).
- 138. Anke, M., Grün, M. and Kronemann, H.: The capacity of different organs to indicate the nickel level. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, p. 237–244. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 139. O'Dell, G., Miller, W. J., Moore, S. L., King, W. A., Ellers, J. C. and Jurecek, H.: Effect of dietary nickel level on excretion and nickel content of tissues in male calves. J. Animal Sci. 32, 769-773 (1971).
- 140. Riedel, E., Anke, M., Schwarz, S., Regius, A., Szilagyi, M., Löhnert, H.-J., Flachowsky, G., Zenker, G. and Glös, S.: The influence of the nickel offer on growth and different biochemical parameters in fattening cattle. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, p. 55–61. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.

- 141. Wase, A. W., Goss, D. M. and Boyd, M. J.: The metabolism of nickel. I. Spatial and temporal distribution of Ni-63 in the mouse. Arch. Biochem. Biophys. 51, 1-4 (1954).
- 142. Smith, J. C. and Hackley, B.: Distribution and excretion of nickel-63 administered intravenously to rats. J. Nutr. 95, 541-546 (1968).
- 143. Parker, K. and Sunderman, F. W., Jr.: Distribution of [63]Ni in rabbit tissues following intravenous injection of [63]nickel chloride. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 7, 755–762 (1974).
- 144. Clary, J. J.: Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. Toxicol. Appl. Pharmacol. 31, 55-65 (1975).
- 145. Jacobsen, N., Alfheim, I. and Jonsen, J.: Nickel and strontium distribution in some mouse tissues passage through placenta and mammary glands. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 20, 571–584 (1978).
- 146. Sunderman, F. W., Jr., Shen, S. K., Mitchell, J. M., Allpass, P. R. and Damjanov, I.: Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 43, 381–390 (1978).
- 147. Olsen, I. and Jonsen, J.: Whole-body autoradiography of [63]Ni in mice throughout gestation. Toxicology 12, 165–172 (1979).
- 148. Oskarsson, A. and Tjälve, H.: An autoradiographic study on the distribution of [63]nikkel chloride in mice. Ann. Clin. Lab. Sci. 9, 47-59 (1979).
- 149. Herlant-Peers, M.-C., Hildebrand, H. F. and Kerckaert, J.-P.: In vitro and in vivo incorporation of 63-Ni[II] into lung and liver subcellular fractions of Balb/C mice. Carcinogenesis 4, 387–392 (1983).
- 150. Sunderman, F. W., Jr.: A review of the metabolism and toxicology of nickel. Ann. Clin. Lab. Sci. 7, 377-398 (1977).
- 151. Eaton, D. L., Stacey, N. H., Wong, K.-L. and Klaassen, C. D.: Dose-response effects of various metal ions on rat liver metallothionein, glutathione, heme oxygenase, and cytochrome P-450. Toxicol. Appl. Pharmacol. 55, 393-402 (1980).
- 152. Sunderman, F. W., Jr., Costa, E. R., Fraser, C., Hui, G., Levine, J. J. and Tse, T. P. H.: [63]nickel-constituents in renal cytosol of rats after injection of [63]nickel chloride. Ann. Clin. Lab. Sci. 11, 488–496 (1981).
- 153. Sunderman, F. W., Jr., Zaharia, O., Reid, M. C., Belliveau, J. F., O'Leary, G. P., Jr. and Griffin, H.: Effects of diethyldithiocarbamate and nickel chloride on glutathione and trace metal concentrations in rat liver. Toxicology 32, 11–21 (1984).
- 154. Oskarsson, A. and Tjälve, H.: Binding of [63]Ni by cellular constituents in some tissues of mice after the administration of [63]nickel chloride and [63]nickel carbonyl. Acta Pharmacol. Toxicol. 45, 306–314 (1979).
- 155. Ono, H., Wada, O. and Ono, T.: Distribution of trace metals in nuclei and nucleoli of normal and regenerating rat liver with special reference to the different behavior of nickel and chromium. J. Toxicol. Environ. Health 8, 947-957 (1981).
- 156. Harnett, P. B., Robinson, S. H., Swartzendruber, D. E. and Costa, M.: Comparison of protein, RNA, and DNA binding and cell-cycle-specific growth inhibitory effects of nikkel compounds in cultured cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 64, 20–30 (1982).
- 157. Ciccarelli, R. B. and Wetterhahn, K. E.: Nickel-bound chromatin, nucleic acids, and nuclear proteins from kidney and liver of rats treated with nickel carbonate in vivo. Cancer Res. 44, 3892–3897 (1984).
- 158. Piotrowski, J. K. and Szymanska, A.: Influence of certain metals on the level of metallothionein-like proteins in the liver and kidneys of rats. J. Toxicol. Environ. Health 1, 991–1002 (1976).

- 159. Maitani, R. and Suzuki, K. T.: Dose-dependent induction of metallothionein in kidneys of mice injected with indium and nickel ions. Chem. Pharm. Bull. 31, 979–984 (1983).
- 160. Sunderman, F. W., Jr. and Fraser, C. B.: Effects of nickel chloride and diethyldithiocarbamate on metallothionein in rat liver and kidney. Ann. Clin. Lab. Sci. 13, 489–495 (1983).
- 161. Tandon, S. K., Khandelwal, S. and Flora, S. J. S.: Role of nickel-induced renal metallothionein in protection against cadmium nephrotoxicity. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 397—408 (1984).
- 162. Webb, M.: Binding of cadmium ions by rat liver and kidney. Biochem. Pharmacol. 21, 2751–2765 (1972).
- 163. Sunderman, F. W., Jr. and Selin, C. E.: The metabolism of nickel-63 carbonyl. Toxicol. Appl. Pharmacol. 12, 207–218 (1968).
- 164. Onkelinx, C., Becker, J. and Sunderman, F. W., Jr.: Compartmental analysis of the metabolism of [63]Ni(II) in rats and rabbits. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 6, 663–676 (1973).
- 165. Lu, C.-C., Matsumoto, N. and Iijima, S.: Placental transfer of nickel chloride to fetuses in mice. Teratol. 14, 245 (1976).
- 166. Lu, C.-C., Matsumoto, N. and Iijima, S.: Teratogenic effects of nickel chloride on embryonic mice and its transfer to embryonic mice. Teratol. 19, 137–142 (1979).
- 167. Kirchgessner, M., Roth-Maier, D. A. und Spörl, R.: Spurenelementbilanzen (Cu, Zn, Ni und Mn) laktierender Sauen. Z. Tierphysiol. Tierernährg. Futtermittelkde 50, 230–239 (1983).
- 168. NAS (National Academy of Sciences): The contribution of drinking water to mineral nutrition in humans. In: Drinking water and health, Vol. III, p. 345-350. National Academy Press, Washington, D. C. 1980.
- 169. Schnegg, A. und Kirchgessner, M.: Zur Toxizität von alimentär verabreichtem Nickel. Landwirtsch. Forsch. 29, 177–185 (1976).
- 170. Phatak, S. S. and Patwardhan, V. N.: Toxicity of nickel. J. Sci. Industr. Res. 9B, 70-76 1950).
- 171. Phatak, S. S. and Patwardhan, V. N.: Toxicity of nickel accumulation of nickel in rats fed on nickel-containing and its elimination. J. Sci. Industr. Res. 11B, 173-176 (1952).
- 172. Jasmin, S. and Tjälve, H.: Effect of thiuram sulphides on the uptake and distribution of nickel in pregnant and nonpregnant mice. Toxicology 32, 297-313 (1984).
- 173. O'Dell, G., Miller, W. J., King, W. A., Ellers, J. C. and Jurecek, H.: Effect of nickel supplementation on production and composition of milk. J. Dairy Sci. 53, 1545–1548 (1970).
- 174. Cronin, E., Di Michiel, A. D. and Brown, S. S.: Oral challenge in nickel-sensitive women with hand eczema. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 149–152. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 175. Spruit, D. and Bongaarts, P. J. M.: Nickel content of plasma, urine and hair in contact dermatitis. Dermatologica 154, 291-300 (1977).
- 176. Christensen, O. B., Möller, H., Andrasko, L. and Lagesson, V.: Nickel concentration of blood, urine and sweat after oral administration. Contact Dermatitis 5, 312-316 (1979).
- 177. Christensen, O. B. and Lagesson, V.: Nickel concentration of blood and urine after oral administration. Ann. Clin. Lab. Sci. 11, 119-125 (1981).

- 178. Solomons, N. W., Viteri, F., Shuler, T. R. and 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, 39-50 (1982).
- 179. Menné, T., Mikkelsen, H. I. and Solgaard, P.: Nickel excretion in urine after oral administration. Contact Dermatitis 4, 106-108 (1978).
- 180. Veien, N. K., Svejgaard, E. and Menné, T.: In vitro lymphocyte transformation to nickel: a study of nickel-sensitive patients before and after epicutaneous and oral challenge with nickel. Acta Dermato-Venerol. 59, 447-451 (1979).
- 181. Mertz, D. P., Koschnick, R. und Wilk, G.: Renale Ausscheidungsbedingungen von Nikkel beim Menschen. Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8, 387-390 (1970).
- 182. Webster, J. D., Parker, T. F., Alfrey, A. C., Smythe, W. R., Kubo, H., Neal, G. and Hull, A. R.: Acute nickel intoxication by dialysis. Ann. Internal Med. 92, 631-633 (1980).
- 183. McNeely, M. D., Nechay, M. W. and Sunderman, F. W., Jr.: Measurements of nickel in serum and urine as indices of environmental exposure to nickel. Clin. Chem. 18, 992–995 (1972).
- 184. Nielsen, F. H., Reno, H. T., Tiffin, L. O. and Welch, R. M.: Nickel. In: National Academy of Sciences (ed.), Geochemistry and the environment, Vol. II, The relation of other selected trace elements to health and disease, p. 40–53. National Academy of Sciences, Washington, D. C. 1977.
- 185. Menné, T. and Thorboe, A.: Nickel dermatitis nickel excretion. Contact Dermatitis 2, 353-354 (1976).
- 186. Kaaber, K., Veien, N. K. and Tjell, J. C.: Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. Brit. J. Dermatol. 98, 197-201 (1978).
- 187. Jordan, W. P. and King, S. E.: Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. J. Amer. Acad. Dermatol. 1, 506-508 (1979).
- 188. Leach, C. N., Jr. Linden, J., Hopfer, S. M., Crisostomo, C. and Sunderman, F. W., Jr.: Serum nickel concentrations in patients with unstable angina and myocardial infarction. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 414-415 (1984).
- 189. Hopfer, S. M., Linden, J. V., Crisostomo, C., Catalnatto, F., Galen, M. and Sunderman, F. W., Jr.: Hypernickelemia in hemodialysis patients. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 412-413 (1984).
- 190. Savory, J., Brown, S., Bertholf, R., Ross, R., Savory, M. G. and Wills, M. R.: Serum and lymphocyte nickel and aluminium concentrations in patients with extracorporeal hemodialysis. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 413-414 (1984).
- 191. Drazniowsky, M., Channon, S. M., Parkinson, I. S., Ward, M. K. and Kerr, D. N. S.: Measurements of serum nickel in chronic renal failure. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 414 (1984).
- 192. Boysen, M., Solberg, L. A., Torjussen, W., Poppe, S. and Högetveit, A. C.: Histological changes, rhinoscopical findings and nickel concentration in plasma and urine in retired nickel workers. Acta Otolaryngol. 97, 105-115 (1984).
- 193. McNeely, M. D., Sunderman, F. W., Jr., Nechay, M. W. and Levine, H.: Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. Clin. Chem. 17, 1123–1128 (1971).
- 194. Högetveit, A. C. and Barton, R. T.: Preventive health program for nickel workers. J. Occup. Med. 18, 805-808 (1976).
- 195. Zober, A., Kick, K., Schaller, K. H., Schellmann, B. und Valentin, H.: Untersuchungen zum Nickel- und Chrom-Gehalt ausgewählter menschlicher Organe und Körperflüssigkeiten. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 179, 80-95 (1984).
- 196. Schroeder, H. A. and Nason, A. P.: Trace metals in human hair. J. Invest. Dermatol. 53, 71-78 (1969).

- 197. Nielsen, F. H.: Studies on the essentiality of nickel. In: Mertz, W. and Cornatzer W. E. (eds), Newer trace elements in nutrition, p. 215–253. Marcel Decker, Inc., New York 1971.
- 198. Versieck, J. and Cornelis, R.: Normal levels of trace elements in human blood plasma or serum. Anal. Chim. Acta 116, 217–254 (1980).
- 199. De Jongh, G. J., Spruit, D., Bongaarts, P. J. M. and Duller, P.: Factors influencing nickel dermatitis (I). Contact Dermatitis 4, 142-148 (1978).
- 200. Ostapczuk, P., Froning, M., Stoeppler, M. and Nürnberg, W.: Square wave voltametry a new approach for sensitive determination of nickel and cobalt in human samples. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 411 (1984).
- 201. Lombardi, P., Campolmi, P. and Sertoli, A.: Lichenoid dermatitis caused by nickel salts? Contact Dermatitis 9, 520-521 (1983).
- 202. Cumbrowski, J., Auermann, E., Jacobi, J., Guckler, A. und Raffke, W.: Der Nickelgehalt verschiedener Organe des Menschen unter ausgewählten Gesichtspunkten. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, S. 285–291. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 203. Bennett, B. G.: Exposure of man to environmental nickel an exposure commitment assessment. Sci. Total Environ. 22, 203–212 (1982).
- 204. Schneider, H.-J., Anke, M. and Klinger, G.: The nickel status of human beings. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, p. 277–283. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 205. Schaller, K.-H., Stoeppler, M. und Raithel, H. J.: Die analytische Bestimmung von Nickel in biologischen Matrizes Eine Zusammenfassung bisheriger Erkenntnisse und Erfahrungen. Staub Reinhalt. Luft. 42, 137–140 (1982).
- 206. Stack, M. V., Burkitt, A. J. and Nickless, G.: Trace metals in teeth at birth (1957–1963 and 1972–1973). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 16, 764–766 (1976).
- 207. Léonard, A., Gerber, G. B. and Jacquet, P.: Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of nickel. Mutat. Res. 87, 1-15 (1981).
- 208. Nusbaum, R. E., Butt, E. M., Gilmour, T. C. and DiDio, S.: Relation of air pollutants to trace metals in bone. Arch. Environ. Health 10, 227-232 (1965).
- 209. Casey, C. E. and Robinson, M. F.: Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium and lead in human foetal tissues. Brit. J. Nutr. 39, 639-646 (1978).
- 210. Aitio, A., Tossavainen, A., Gustafsson, T., Kiilunen, M., Haapa, K. and Jarvisalo, J.: Urinary excretion of nickel and chromium in workers at a steel foundry. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 415 (1984).
- 211. Andersen, I. and Högetveit, A. C.: Nickel content in lung samples of former nickel refinery workers. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 416–417 (1984).
- 212. Raithel, H. J., Schaller, K.-H. and Valentin, H.: Toxicological and occupational medical investigations concerning nickel-exposures in different industrial areas of the Federal Republic of Germany. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 422 (1984).
- 213. Boysen, M., Waksvik, H., Solberg, L. A., Reith, A. and Högetveit, A. C.: Histopathological follow-up studies and chromosome analysis in nickel workers. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 25–38. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 214. Sanford, W. E., Jusys, A. A., Stetsko, P. I. and Nieboer, E.: Adjustment of urinary nickel concentrations for rates of urine flow. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 423 (1984).

- 215. Wehner, A. P., Busch, R. H., Olson, R. J. and Craig, D. K.: Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamsters. Amer. Industr. Hyg. Assoc. J. 36, 801–810 (1975).
- 216. Williams, S. J., Holden, K. M. and Menzel, D. B.: Nickel chloride: kinetics of distribution in the rat lung. Pharmacologist 20, 276 (1978).
- 217. Kodama, Y., Tanaka, I., Matsuno, K., Horie, A. and Tsuchiya, K.: Pulmonary deposition and clearance of inhaled nickel oxide aerosol. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 404 (1984).
- 218. Eskew, D. L., Welch, R. M. and Cary, E. E.: Nickel: an essential micronutrient for legumes and possibly all higher plants. Science 222, 621-623 (1983).
- 219. Nielsen, F. H.: Newer trace elements and possible application in man. In: Prasad, A. S. and Oberleas, D. (eds), Trace elements in human health and disease, Vol. II, Essential and toxic elements, p. 379–399. Academic Press, New York, San Francisco, London 1976.
- 220. Underwood, E. J.: Trace elements in human and animal nutrition, Fourth edition, p. 159–169. Academic Press, New York, San Francisco, London 1977.
- 221. Prasad, A. S.: Trace elements and iron in human metabolism, p. 203-206. Plenum Medical Book Company, New York and London 1978.
- 222. Henschler, D.: Nickel und Nickelverbindungen, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, S. 1–7. Verlag Chemie, Weinheim 1973.
- 223. NAS (National Academy of Sciences): Mineral tolerance of domestic animals, p. 345-363. National Academy of Sciences, Washington D. C. 1980.
- 224. O'Dell, G., Miller, W. J., Moore, S. L. and King, W. A.: Effect of nickel as the chloride and the carbonate on palatability of cattle feed. J. Dairy Sci. 53, 1266-1269 (1970).
- 225. Kirchgessner, M., Schnegg, A. und Roth, F. X.: Zur Wirkung hoher alimentärer Nickel-Zulagen. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, S. 309–313. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 226. Lange, E., Mühlhausen, Ch. und Schütz, E.: Zu einigen umwelthygienischen Aspekten der Dynamik des Nickels. Z. Ges. Hyg. 26, 701-705 (1980).
- 227. Nielsen, F. H.: Nickel toxicity. In: Goyer, R. A. and Mehlman, M. A. (eds), Advances in modern toxicology. Vol. II, Toxicology of trace elements, p. 129–146. Hemisphere Publishing Corporation, Washington, London, and John Wiley and Sons, New York, London, Sydney, Toronto 1977.
- 228. Gitlitz, P. H., Sunderman, F. W., Jr. and Goldblatt, P. J.: Aminoaciduria and proteinuria in rats after a single intraperitoneal injection of Ni(II). Toxicol. Appl. Pharmacol. 34, 430-440 (1975).
- 229. Foulkes, E. C. and Blanck, S.: The selective action of nickel on tubule function in rabbit kidneys. Toxicology 33, 245-249 (1984).
- 230. Wang, X. P. and Foulkes, E. C.: Specifity of acute effects of Cd on renal function. Toxicology 30, 243-247 (1984).
- 231. Hopfer, S. M., Sunderman, F. W., Jr., McCully, K. S., Reid, M. C., Liber, C., Spears, J. R. and Serur, J.: Studies of the pathogenesis of arteriosclerosis induced in rats by intrarenal injection of a carcinogen, nickel subsulfide. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 355–365 (1984).
- 232. Bordas, F., Papilian, V. V. und Nagy, S.: Nickel sowie nickel- und kadmiuminduzierte Myokardveränderungen. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, S. 321–325. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.

- 233. Koller, A., Rubanyi, G., Ligeti, L. and Kovach, A. G. B.: Reduction of postocclusion reactive hyperemia by nickel ions in anesthetized dogs. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, S. 123—128. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 234. Kovach, A. G. B., Rubanyi, G., Ligeti, L. and Koller, A.: Reduction of coronary and hind limb blood flow and reactive hyperaemia in dogs caused by nickel chloride. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 137–140. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 235. Ligeti, L., Rubanyi, G., Koller, A. and Kovach, A. G. B.: Effect of nickel ions on hemodynamics, cardiac performance and coronary blood flow in anesthetized dogs. In: Anke, M., Schneider, H.-J. und Brückner, Chr. (Hrsg.), Nickel. 3. Spurenelementsymposium 1980, S. 117–122. Karl-Marx-Universität, Leipzig, und Friedrich-Schiller-Universität, Jena 1980.
- 236. Rubanyi, G. and Kovach, A. G. B.: Possible mechanism of coronary vasoconstriction induced by release of endogenous nickel. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 141–144. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 237. Rubanyi, G., Ligeti, L., Koller, A. and Kovach, A. G. B.: Possible role of nickel ions in the pathogenesis of ischemic coronary vasoconstriction in the dog heart. J. Mol. Cell Cardiol. 16, 533-546 (1984).
- 238. Sunderman, F. W., Jr.: Potential toxicity from nickel contamination of intravenous fluids. Ann. Clin. Lab. Sci. 13, 1–4 (1983).
- 239. Kamboj, V. P. and Kar, A. B.: Antitesticular effect of metallic and rare earth salts. J. Reprod. Fertil. 7, 21–28 (1964).
- 240. Hoey, M. J.: The effects of metallic salts on the histology and functioning of the rat testis. J. Reprod. Fertil. 12, 461–471 (1966).
- 241. Kadota, I. and Kurita, M.: Hyperglycemia and islet cell damage caused by nickelous chloride. Metabol. Clin. Exper. 4, 337-342 (1955).
- 242. Nielsen, F. H.: Interactions of nickel with essential minerals. In: Nriagu, J. O. (ed.), Nickel in the environment, p. 611–634. John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1980.
- 243. Naganuma, A., Tanaka, T., Maeda, K., Matsuda, R., Tabata-Hanyu, J. and Imura, N.: The interaction of selenium with various metals in vitro and in vivo. Toxicol. 29, 77—86 (1983).
- 244. Labato-Rodrigues, N., Barbosa-Novelli, E. L., Ribas-Ozonas, B., Sanchez-Reus, M. I. and Basagolti-Satrustegul, I.: Relationship between nickel ingestion and Ca, P, Mg, and glucose metabolism in rats. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 408 (1984).
- 245. Nielsen, F. H.: Nickel. In: Frieden, E. (ed.), Biochemistry of the essential ultratrace elements, p. 293-308. Plenum Publishing Corporation 1984.
- 246. Joo, F.: Effect of inhibition of adenosine triphosphatase activity on the fine structural organization of the brain capillaries. Nature 219, 1378–1379 (1968).
- 247. Sunderman, F. W., Jr., Zaharia, O. and Reid, M. C.: Lipid peroxidation induced by nik-kel chloride in rat liver and kidney. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 405-406 (1984).
- 248. Maines, M. D.: Nickel alterations of heme biosynthesis and degradation: implications for the oxidative metabolism of drugs and carcinogens. In: Nriagu, J. O. (ed.), Nickel in the environment, p. 547–568. John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1980.

- 249. Rivedal, E. and Sanner, T.: Synergistic effect on morphological transformation of hamster embryo cells by nickel sulphate and benz[a]pyrene. Cancer Lett. 8, 203–208 (1980).
- 250. Rivedal, E. and Sanner, T.: Metal salts as promoters of in vitro morphological transformation of hamster embryo cells initiated by benzo[a]pyrene. Cancer Res. 41, 2950–2953 (1981).
- 251. Maines, M. D. and Kappas, A.: Regulation of heme pathway enzymes and cellular glutathione content by metals that do not chelate with tetrapyrroles: blockade of metal effects by thiols. Proc. Natl. Acad. Sci. 74, 1875–1878 (1977).
- 252. Sunderman, F. W., Jr., Bibeau, L. M. and Reid, M. C.: Synergistic induction of microsomal heme oxygenase activity in rat liver and kidney by diethyldithiocarbamate and nickel chloride. Toxicol. Appl. Pharmacol. 71, 436-444 (1983).
- 253. Freeman, B. M. and Langslow, D. R.: Responses of plasma glucose, free fatty acids and glucagon to cobalt and nickel chlorides by Gallus domesticus. Comper. Biochem. Physiol. 46A, 427–436 (1973).
- 254. Horak, E. and Sunderman, F. W., Jr.: Effects of Ni(II), other divalent metal ions, and glucagon upon plasma glucose concentrations in normal, adrenalectomized and hypophysectomized rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32, 316–329 (1975).
- 255. Horak, E. and Sunderman, F. W., Jr.: Effects of Ni(II) upon plasma glucagon and glucose in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 33, 388–391 (1975).
- 256. Dormer, R. L., Kerbey, A. L., McPherson, M., Manley, S., Ashcroft, S. J. H., Schofield, G. and Randle, P. J.: The effect of nickel on secretory systems, studies on the release of amylase, insulin and growth hormone. Biochem. J. 140, 135-142 (1973).
- 257. Chaudhry, H. S.: Nickel toxicity on carbohydrate metabolism of a freshwater fish, Colisa fasciatus. Toxicol. Lett. 20, 115-121 (1984).
- 258. Fiedler, H. und Hoffmann, H.-D.: Über die Wirkung von Nickel(II)-L-glutamat und verschiedenen Kobaltkomplexen auf das Verhalten einiger Lipidkomponenten bei Kaninchen. Acta Biol. Med. Germ. 25, 389–398 (1970).
- 259. Fiedler, H. und Herrmann, I.: Veränderungen der Thrombozytenaggregation durch Verabreichung von Metallsalzen an Kaninchen. Folia Haematol. 96, 224–230 (1971).
- 260. LaBella, F., Dular, R., Vivian, S. and Queen, G.: Pituitary hormone releasing or inhibiting activity of metal ions present in hypothalamic extracts. Biochem. Biophys. Res. Commun. 52, 786-791 (1973).
- 261. LaBella, F. S., Dular, R., Lemon, P., Vivian, S. and Queen, G.: Prolactin secretion is specifically inhibited by nickel. Nature 245, 330-332 (1973).
- 262. Sunderman, F. W., Jr., Reid, M. C., Bineau, L. M. and Linden, J. V.: Nickel induction of microsomal heme oxygenase activity in rodents. Toxicol. Appl. Pharmacol. 68, 87-95 (1983).
- 263. Rivedal, E. and Sanner, T.: Evaluation of tumour promotors by the hamster embryo cell transformation assay. In: Bartsch, H., Armstrong, B. and Davis W. (eds), Host factors in human carcinogenesis, IARC Scientific Publications No. 39, p. 251–258. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1982.
- 264. Lloyd, A.: The influence of the ingestion of nickel pectinate upon growth of young rats. Amer. J. Digest. Dis. 6, 103 (1939).
- 265. Chernen'kii, I. K. and Smirnova, L. V.: Toxic effect of nickel administered perorally. Gig. Sanit. No. 8, 109-110 (1966) (Original russisch, englische Übersetzung).
- 266. Weber, C. W. and Reid, B. L.: Nickel toxicity in young growing mice. J. Anim. Sci. 28, 620-623 (1969).

- 267. Weber, C. W. and Reid, B. L.: Nickel toxicity in growing chicks. J. Nutr. 95, 612-616 (1968).
- 268. O'Dell, G. D., Miller, W. J., King, W. A., Moore, S. L. and Blackmon, D. M.: Nickel toxicity in the young bovine. J. Nutr. 100, 1447-1454 (1970).
- 269. Whitehouse, M. W., Staple, E. and Kritchevsky, D.: Oxidation of cholesterol by rat liver mitochondria: effect of metal ions. Arch. Biochem. Biophys. 87, 193–197 (1960).
- 270. Ashraf, M. and Sybers, H. D.: Lysis of pancreatic exocrine cells and other lesions in rats fed nickel acetate. Amer. J. Pathol. 74, 102a (1974).
- 271. Schroeder, H. A. and Mitchener, M.: Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. J. Nutr. 105, 452-458 (1975).
- 272. Spears, J. W., Hatfield, E. E. and Forbes, R. M.: Nickel for ruminants, II. Influence of dietary nickel on performance and metabolic parameters. J. Anim. Sci. 48, 649-657 (1979).
- 273. Anke, M., Hennig, A., Grün, M., Partschefeld, M., Groppel, B. und Lüdke, H.: Nickel ein essentielles Spurenelement. Arch. Tierernährung 27, 25–38 (1977).
- 274. Waltschewa, W., Slatewa, M. und Michailow, I.: Hodenveränderungen bei weissen Ratten durch chronische Verabreichung von Nickelsulfat. Exp. Pathol. 6, 116–120 (1972).
- 275. Mathur, A. K., Chandra, S. V., Behari, J. and Tandon, S. K.: Biochemical and morphological changes in some organs of rats in nickel intoxication. Arch. Toxicol. 37, 159–164 (1977).
- 276. Sanchez Reus, M. I., Bondia, S. Ribas, B. and Santos Ruiz, A.: Liver and pancreas concentrations of calcium and zinc after chronical nickel ingestion by the rat. Gen. Pharmacol. 12, A40 (1981).
- 277. Schroeder, H. A. and Nason, A. P.: Interactions of trace metals in rat tissues. Cadmium and nickel with zinc, chromium, copper, manganese. J. Nutr. 104, 167–177 (1974).
- 278. Sidorenko, G. I. und Izkowa, A. I.: Nickel als Faktor der Umweltverunreinigung. Z. Ges. Hyg. 21, 733-736 (1975).
- 279. Gordynya, R. I.: The influence of a food ration with nickel salts added on carbohydrate metabolism in test animals. Vopr. Ratsion. Pitan. No. 5, 167–170 (1969) (Original russisch, englische Übersetzung).
- 280. Schroeder, H. A., Mitchener, M. and Nason, A. P.: Influence of various sugars, chromium and other trace metals on serum cholesterol and glucose of rats. J. Nutr. 101, 247–257 (1971).
- 281. Hopfer, S. M., Sunderman, F. W., Jr., Fredrickson, T. N. and Morse, E. E.: Nickel-induced erythrocytosis: efficacies of nickel compounds and susceptibilities of rat strains. Ann. Clin. Lab. Sci. 8, 396–402 (1978).
- 282. Oskarsson, A., Reid, M. C. and Sunderman, F. W., Jr.: Comparison of the effects of cobalt chloride, nickel chloride and nickel subsulfide upon erythropoiesis in rats. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 133–136. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 283. Hopfer, S. M., Sunderman, F. W., Jr. and Goldwasser, E.: Radioimmunoassays of erythropoietin concentrations in serum and kidney extracts of rats with nickel subsulfide-induced erythrocytosis. Ann. Clin. Lab. Sci. 14, 407 (1984).
- 284. Sunderman, F. W., Jr., McCully, K. S. and Hopfer, S. M.: Association between erythrocytosis and renal cancers in rats following intrarenal injection of nickel compounds. Carcinogenesis 5, 1511–1517 (1984).

- 285. Nriagu, J. O.: Global cycle and properties of nickel. In: Nriagu, J. O. (ed.), Nickel in the environment, p. 1–26. John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1980.
- 286. Spruit, D., Bongaarts, P. J. M. and Malten, K. E.: Dermatological effects of nickel. In: Nriagu, J. O. (ed.), Nickel in the environment, p. 601–609. John Wiley and Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto 1980.
- 287. Jasmin, G.: Anaphylactoid edema induced in rats by nickel and cobalt salts. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 147, 289–292 (1974).
- 288. Graham, J. A., Gardner, D. E., Miller, F. J., Daniels, M. J. and Coffin, D. L.: Effect of nik-kel chloride on primary antibody production in the spleen. Environ. Health Persp. 12, 109–113 (1975).
- 289. Nordlind, K.: Stimulating effect of mercuric chloride and nickel sulfate on DNA synthesis of thymocytes and peripheral lymphoid cells from newborn guinea pigs. Int. Archs Allergy Appl. Immunol. 72, 177–179 (1983).
- 290. Nordlind, K. and Henze, A.: Stimulating effectof mercuric chloride and nickel sulfate on DNA synthesis of thymocytes and peripheral blood lymphocytes in children. Int. Archs Allergy Appl. Immunol. 73, 162–165 (1984).
- 291. Vreeburg, K. J. J., de Groot, K., von Blomberg, M. and Scheper, R. J.: Induction of immunological tolerance by oral administration of nickel and chromium. J. Dent. Res. 63, 124–128 (1984).
- 292. Heber, W.: Aphoristisches zur Nickelallergie und ihre Bedeutung bei berufsbedingten Hautkrankheiten im Laufe der letzten Jahrzehnte. Akt. Dermatol. 9, 161–164 (1983).
- 293. Lowney, E. D.: Supression of contact sensitization in man by prior feeding of antigen. J. Investig. Dermatol. 61, 90-93 (1973).
- 294. Sjöborg, S., Andersson, A. and Christensen, O. B.: The Langerhans cells in healed patch tests reactions, before and after oral administration of nickel. Acta Dermato-Venerol. Supl. 11, 1–20 (1984).
- 295. Veien, N. K., Hattel, T., Justesen, O. and Nörholm, A.: Oral challenge with metal salts, (I), Vesicular patch-test-negative hand eczema. Contact Dermatitis 9, 402-406 (1983).
- 296. Veien, N. K., Hattel, T., Justesen, O. and Nörholm, A.: Oral challenge with metal salts, (II), Various types of eczema. Contact Dermatitis 9, 407-410 (1983).
- 297. Peltonen, L.: Nickel sensitivity in the general population. Contact Dermatitis 5, 27-32 (1979).
- 298. Menné, T. and Holm, N. V.: Hand eczema in nickel-sensitive female twins. Contact Dermatitis 9, 289–296 (1983).
- 299. Foussereau, J.: Allergy to turpentine, lanolin and nickel in Strasbourg. Contact Dermatitis 4, 300 (1978).
- 300. Brun, R.: Evolution des facteurs d'eczéma de contact dans une population, épidémiologie 1975-1981. Dermatologica 165, 24-29 (1982).
- 301. Christensen, O. B. and Möller, H.: Nickel allergy and hand eczema. Contact Dermatitis 1, 129-135 (1975).
- 302. McConnell, L. H., Fink, J. N., Schlueter, D. P. and Schmidt, M. G.: Asthma caused by nik-kel sensitivity. Ann. Internal Med. 78, 888-890 (1973).
- 303. Block, G. T. and Yeung, M.: Asthma induced by nickel. J. Amer. Med. Assoc. 247, 1600-1602 (1982).
- 304. Novey, H. S., Habib, M. and Wells, I. D.: Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. J. Allergy Clin. Immunol. 72, 407-412 (1983).

- 305. Boss, A. and Menné, T.: Nickel sensitization from ear piercing. Contact Dermatitis 8, 211-213 (1982).
- 306. Silvennoinen-Kassinen, S., Isotalo, H. and Jakkula, H.: Estradiol enhances nickel-induced blast transformation. Contact Dermatitis 11, 260–261 (1984).
- 307. De Jongh, G. J. and Spruit, D.: Factors influencing nickel dermatitis (II). Contact Dermatitis 4, 149-156 (1978).
- 308. Malten, K. E. and Spruit, D.: The relative importance of various environmental exposures to nickel in causing contact hypersensitivity. Acta Dermato-Venerol. 49, 14–19 (1969).
- 309. Tilsley, D. A. and Rotstein, H.: Sensitivity caused by internal exposure to nickel, chrome and cobalt. Contact Dermatitis 6, 175-178 (1980).
- 310. Fernandez de Corres, L., Garrastazu, M. T., Soloeta, R. and Escayol, P.: Nickel contact dermatitis in a blood bank. Contact Dermatitis 8, 32-37 (1982).
- 311. Magnusson, B., Bergman, M., Bergman, B. and Söremark, R.: Nickel allergy and nickel-containing dental alloys. Scand. J. Dent. Res. 90, 163-167 (1982).
- 312. Boonk, W. J. and van Ketel, W. G.: Nickel dermatitis after swallowing a nickel coin (Dutch florin). Contact Dermatitis 5, 341-342 (1979).
- 313. Lacroix, J., Morin, C. L. and Collin, P.-P.: Nickel dermatitis from a foreign body in the stomach. J. Pediat. 95, 428-429 (1979).
- 314. Christensen, O. B. and Möller, H.: External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. Contact Dermatitis 1, 136-141 (1975).
- 315. Christensen, O. B., Lindström, C., Löfberg, H. and Möller, H.: Micromorphology and specificity of orally induced flare-up reactions in nickel-sensitive patients. Acta Dermato-Venerol. 61, 505-510 (1981).
- 316. Roduner, J., Haudenschild-Falb, E., Kunz, E., Hunziker, T. und Krebs, A.: Perorale Nickel-provokation bei nichtdyshidrosiformem und dyshidrosiformem Nickelekzem. Hautarzt 38, 262–266 (1987).
- 317. Wüthrich, B. (Allergiestation der Dermatologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich), persönliche Mitteilung an Ch. Schlatter und U. Candrian, Dezember 1984.
- 318. Haudenschild, E. (Dermatologische Abteilung des Inselspitals, Bern), persönliche Mitteilung an U. C., Februar 1985.
- 319. Rudzki, E. and Grzywa, Z.: Excerbation of nickel dermatitis by margarine. Contact Dermatitis 3, 344 (1977).
- 320. IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man, Vol. 11, Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics, p. 75–112. IARC, Lyon 1976.
- 321. Raithel, H.-J. und Schaller, K. H.: Zur Toxizität und Kanzerogenität von Nickel und seinen Verbindungen, Eine Übersicht zum derzeitigen Erkenntnisstand. Zbl. Bakteriol. Hyg. I. Abt. Orig. B, 173, 63-91 (1981).
- 322. Sunderman, F. W., Jr.: Recent research on nickel carcinogenesis. Environ. Health Persp. 40, 131-141 (1981).
- 323. Sunderman, F. W., Jr.: Recent progress in nickel carcinogenesis. Toxicol. Environ. Chem. 8, 235-252 (1984).
- 324. Berg, J. W.: Correlations between carcinogenic trace metals in water supplies and cancer mortality. Ann. New York Acad. Sci. 199, 249-264 (1972).
- 325. Storeng, R. and Jonsen, J.: Effect of nickel chloride and cadmium acetate on the development of preimplantation mouse embryos in vitro. Toxicology 17, 183-187 (1980).

- 326. Storeng, R. and Jonsen, J.: Nickel toxicity in early embryogenesis in mice. Toxicology 20, 45-51 (1981).
- 327. Storeng, R. and Jonsen, J.: Recovery of mouse embryos after short-term in vitro exposure to toxic nickel chloride. Toxicol. Lett. 20, 85-91 (1984).
- 328. Ridgway, L. P. and Karnofsky, D. A.: The effects of metals on the chick embryo: toxicity and production of abnormalities in development. Ann. New York Acad. Sci. 55, 203–215 (1952).
- 329. Gilani, S. H. and Marano, M.: Congenital abnormalities in nickel poisoning in chick embryos. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 9, 17-22 (1980).
- 330. Ferm, V. H.: The teratogenic effects of metals on mammalian embryos. Advances Teratol. 5, 51-75 (1972).
- 331. Deknudt, Gh. and Léonard, A.: Mutagenicity tests with nickel salts in the male mouse. Toxicology 25, 289-292 (1982).
- 332. Jacquet, P. and Mayence, A.: Application of the in vitro embryo culture to the study of the mutagenic effects of nickel in male germ cells. Toxicol. Lett. 11, 193-197 (1982).
- 333. Mayence, A. and Jacquet, P.: Studies, in vitro, on the pre-implantation lethality induced by treatment of male mice with nickel nitrate. Mutat. Res. 97, 242-243 (1982).
- 334. Schroeder, H. A. and Mitchener, M.: Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. Arch. Environ. Health 23, 102-106 (1971).
- 335. Nadeyenko, V. G. et al.: Embryotoxic effect of nickel entering organism with drinking water. Gig. Sanit. Nr. 6, 86-88 (1979) (Original russisch, englische Übersetzung).
- 336. Gilani, S. H.: The effect of nickel upon chick embryo cardiogenesis. Teratol. 25, 44A (1982).
- 337. Hayman, P. B., Goodgame, D. M. L. and Snook, R. D.: Studies of nickel absorption in rats using inductively coupled plasma atomic-emission spectrometry and liquid scintillation counting. Analyst 109, 1593-1595 (1984).
- 338. Sarkar, B.: Nickel in blood and kidney. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 81–84. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 339. Nomoto, S.: Fractionation and quantitative determination of alpha-2 macroglobulin-combined nickel in serum by affinity column chromatography. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 89–90. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 340. Adamsson, E., Lind, B., Nilsson, B. and Piscator, M.: Urinary and fecal elimination of nickel in relation to airborne nickel in a battery factory. In: Brown, S. S. and Sunderman, F. W., Jr. (eds), Nickel toxicology, p. 103-106. Academic Press, London, New York, Toronto, Sydney and San Francisco 1980.
- 341. Spears, J. W., Hatfield, E. E. and Forbes, R. M.: Nickel as a substitute for copper and zinc. Fed. Proc. 36, 1106 (1977).
- 342. Hill, C. H.: Studies of a nickel-zinc interaction in chicks. Fed. Proc. 36, 1106 (1977).
- 343. Kadiiska, M., Stoytchev, Ts. and Serbinova, E.: On the mechanism of the enzyme-inducing action of some heavy metal salts. Arch. Toxicol. 56, 167-169 (1985).
- 344. IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Suppl. 4, Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans, p. 167–170. IARC, Lyon 1982.
- 345. Hansen, K. and Stern, R. M.: A survey of metal-induced mutagenicity in vitro and in vivo. J. Amer. Coll. Toxicol. 3, 381-430 (1984).

- 346. Rizk, S. L. and Sky-Peck, H. H.: Comparison between concentrations of trace elements in normal and neoplastic human breast tissue. Cancer Res. 44, 5390-5394 (1984).
- 347. Chatterjee, K., Chakarborty, D., Majumdar, K., Bhattacharyya, A. and Chatterjee, G. C.: Biochemical studies on nickel toxicity in weanling rats influence of vitamin C supplementation. Internat. J. Vit. Nutr. Res. 49, 264—275 (1979).
- 348. Rechcigl, M., Jr. (ed.): CRC handbook series in nutrition and food, Section E: Nutritional disorders, Vol. I, Effect of nutient excesses and toxicities in animals and man, p. 329–336. CRC Press Inc., West Palm Beach, Florida 1978.
- 349. Waalkes, M. P., Kasprzak, K. S., Oshima, M. and Poirier, L. A.: Protective effects of zinc acetate toward the toxicity of nickelous acetate in rats. Toxicology 34, 29-41 (1985).
- 350. Waalkes, M. P., Harvey, M. J. and Klaassen, C. D.: Relative in vitro affinity of hepaatic metallothionein for metals. Toxicol. Lett. 20, 33-39 (1984).
- 351. Gupta, S. K., Häni, H., Santschi, E. and Stadelmann, F. X.: The effect of graded doses of nickel on the yield, the nickel content of lettuce and the soil respiration. Toxicol. Environm. Chem. 14, 1–10 (1987).
- 352. Kirchgessner, M., Reichelmayr-Lais, A. and Maier, R.: Ni retention and concentrations of Fe and Mn in tissues resulting from different Ni supply. In: Mills, C. F., Bremer, I. and Chesters, J. K. (eds), Trace elements in man and animals TEMA 5, p. 147—151. Commonwealth Agricultural Bureaux, Slough (UK) 1985.
- 353. Reddy, M. R. and Dunn, S. J.: Heavy-metal absorption by soybean on sewage sludge treated soil. J. Agric. Food Chem. 34, 750-753 (1986).
- 354. Mondy, N. I., Naylor, L. M. and Phillips, J. C.: Total glycoalkaloid and mineral content of potatoes grown in soils amended with sewage sludge. J. Agric. Food Chem. 32, 1256–1260 (1984).
- 355. Johnson, P. E. and Shubert, L. E.: Accumulation of mercury and other elements by Spirulina (cyanophyceae). Nutr. Rep. Intern. 34, 1063-1070 (1986).

Prof. Dr. Ch. Schlatter
Dr. U. Candrian
Institut für Toxikologie der ETH
und Universität Zürich
Schorenstrasse 16
CH-8603 Schwerzenbach

Dr. B. Zimmerli Bundesamt für Gesundheitswesen Abteilung Lebensmittelkontrolle Sektion Lebensmittel- und Radiochemie Postfach CH-3000 Bern 14