Ausgabe: November 2015

Stand: Mai 2015

Nickelmetall
(CAS-Nr.: 7440-02-0)

1. AGW für A-Staub

Nickel-Metall: 6 µg Ni/m^3

Schwangerschaftsgruppe Y, Spitzenbegrenzung II(8)

Die Schwangerschaftsgruppe wird von löslichen Verbindungen übertragen. Die Spitzenbegrenzung ergibt sich aus der Eliminationshalbwertzeit aus der Lunge.

2. Stoffcharakterisierung

Nickelmetall:

Summenformel:	Ni
Molekulargewicht:	58.69 g/mol
CAS-Nr.:	7440-02-0
Schmelzpunkt:	1453 °C
Siedepunkt:	2832 °C
Dichte	8.91g/cm³

Zu Nickel und seinen Verbindungen existiert eine MAK-Dokumentation (MAK-Nickel 1972, 1990, 1995, 2001, 2006), sowie eine Bewertung des Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL, 2011), die einen Überblick über die Datenlage geben.

3. Toxikokinetik/Metabolismus

Darstellungen zur Toxikokinetik und Metabolismus von Ni-Metall und seinen anorganischen Verbindungen finden sich in der MAK-Begründung, sowie bei SCOEL (MAK, 2001; SCOEL 2011).

Das Nickelion wird als Toxikophor beim Ni-Metall betrachtet. Bei Ni-Metall kann das Ni-Partikel wie auch bei den schwerlöslichen Ni-Verbindungen durch Endozytose in die Zelle gelangen. Durch den niedrigeren pH-Wert in den Lysosomen können Ni-Ionen aus dem Metall gelöst und eine relativ hohe Konzentration an freiem Ni in der Zelle bedingen (im mmol/L-Bereich).

Nach Inhalation akkumuliert Ni-Metall in der Lunge und wird von alveolären Makrophagen phagozytiert. Die Halbwertzeit der Elimination aus der Lunge beträgt bei der Ratte 30-50 Tage (Goodman et al., 2011). Wie auch andere Ni-Verbindungen konnte auch für Ni-Metall eine gewisse Bioverfügbarkeit nachgewiesen werden. So waren in der Inhalationsstudie von NiPERA (2008) erhöhte Ni-Gehalte im Blut bei männlichen und weiblichen Tiere in Abhängigkeit von der Konzentration und der Expositionsdauer nachweisbar.

Der orale und dermale Zufuhrweg spielen für Ni-Metall eine untergeordnete Rolle. Die Haut stellt eine fast undurchdringliche Barriere dar.

4. Sensibilisierung

4.1 Hautsensibilisierung

Nickelbedingte Hautsensibilisierung ist in den meisten Fällen auf nickelhaltigen Schmuck aber auch auf Exposition am Arbeitsplatz gegenüber Nickelmetall zurückzuführen (MAK-Begründung 1971; 1995; Pesch et al. 2007). Hinsichtlich der allergenen Wirkung von Nickel ist vor allem das Kontaktekzem zu beachten. Hierbei handelt es sich um ein Kontaktekzem des Spättyps (Typ-IV-Sensibilisierung); sehr selten wurde auch eine Soforttypallergie beobachtet (van Kampen et al., 2003).

Tierexperimentelle Daten bestätigen, dass Ni-Metall und Nickelverbindungen sensibilisierendes Potential besitzen (SCOEL, 2011).

4.2 Atemwegssensibilisierung

Untersuchungen zur sensibilisierenden Atemwegssensibilisierung von Ni-Metall zeigen, dass Nickel eine IgE-vermittelte Atemwegssensibilisierung induzieren kann. Die wenigen vorhandenen Berichte geben Hinweise auf arbeitsplatzbezogenes Asthma. Beispielsweise lag die Häufigkeit von berufsbedingtem Asthma finnischer Edelstahlschweißer bei 0.9-2 pro 1000 Arbeitnehmer/Jahr.

Die Atemwegssensibilisierung muss für Ni-Metall und alle Ni-Verbindungen angenommen werden, aus denen das Toxikophor (Ni-Ion) bioverfügbar wird (SCOEL, 2011; MAK 1995, van Kampen et al., 2003).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung

Es liegt eine chronische Studie mit inhalativer Zufuhr vor, die Nickel-Metall als Testsubstanz verwendete (von NiPERA (2008), s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Inhalationsstudie mit Ni-Metall

Testmaterial	Spezies	Konzentration [mg Ni/m^3]	Dauer	Kommentar	Literatur
Nickelmetall	Ratte Wistar	0; 0,1; 0,4; 1	104 Wochen (+ 6 Monate Nachbeobachtung)	Tumorinzidenz nicht sign. erhöht	NiPERA, 2008

In dieser Ni-Metall-Studie waren die Tumorinzidenzen im Vergleich zur Kontrolle nicht erhöht, sie bestätigte aber die Lunge als primäres Zielorgan der Nickeltoxizität. Neoplastische Veränderungen wurden nicht gefunden. Obwohl in der mittleren und oberen Dosisgruppe die Mortalität erhöht und die Körpergewichte erniedrigt waren, sind die beobachteten systemischen Effekte der Lungentoxizität nachgeordnet, so dass hier von einem primären lokalen Effekt ausgegangen werden kann. In Tabelle 2 sind nicht-neoplastische Lungenläsionen (Proteinose, alveoläre Histiozytose, chronische Entzündung, bronchio-alveoläre Hyperplasie) zusammengefasst. Die Tabelle entstand durch Zusammenfassung der Ergebnisse aller Tiere (Tiere, die während der Exposition oder während der Recovery-Periode gestorben sind und Tiere von der terminalen Tötung) (nach SCOEL, 2011). Die erwähnte chronische Entzündung, bestimmt über vorhandene mononukleäre Entzündungszellen sowie die Bildung einer erhöhten Menge Bindegewebe, beinhaltet die chronisch aktive Entzündung, die zusätzlich über vorhandene intraalveoläre Herde neutrophiler Zellen, gelegentlich mit intraalveolären Zelltrümmern, differenziert wurde. Aufgrund der hohen Nickeltoxizität musste die Exposition in der höchsten Dosisgruppe (1 mg Ni/m³) bereits nach etwas über einem Jahr beendet werden. Daher sind keine Befunde von Tieren dieser Dosisgruppe in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

Tabelle 2: Inhalationsstudie mit Ni-Metall; Lungenbefunde (addiert); NiPERA, 2008

	Männliche Tiere			Weibliche Tiere		
	mg Ni/m^3					
	0 (50 Tiere)	0.1 (50 Tiere)	0.4 (50 Tiere)	0 (50 Tiere)	0.1 (50 Tiere)	0.4 (54 Tiere)
Alveoläre Lungenproteinose						
Minimal	0	6	0	8	2	2
Mild	0	25	10	0	26	14
Moderat	0	19	15	0	18	16
Schwer	0	0	25	0	4	22
Alveoläre Histiozytose						
Minimal	26	13	8	20	5	20
Mild	2	30	19	6	36	20
Moderat	0	7	15	0	9	10

	Männliche Tiere			Weibliche Tiere		
	mg Ni/m^3					
	0 (50 Tiere)	0.1 (50 Tiere)	0.4 (50 Tiere)	0 (50 Tiere)	0.1 (50 Tiere)	0.4 (54 Tiere)
Schwer	0	0	2	0	0	0
Chronische Entzündung						
Minimal	13	20	8	14	7	16
Mild	1	23	11	2	28	6
Moderat	0	1	18	0	10	20
Schwer	0	0	4	0	0	3
Bronchioläre-alveoläre Hyperplasie						
Minimal	1	1	1	0	1	1
Mild	1	3	6	0	8	5
Moderat	1	3	5	0	6	2
Schwer	0	0	4	1	3	1
Bronchioläres Lymphknoten Infiltrat*	29	30	30	35	37	36
Minimal	4	8	7	2	11	7
Mild	0	12	11	0	13	11
Moderat	0	4	7	0	7	4
Schwer	0	0	2	0	1	0

Tabelle 3 zeigt die gleichen Effekte wie Tabelle 2, jedoch nur von den Tieren der Tötung am Ende der Studie. Aus beiden Tabellen ergibt sich eine dosisabhängige Verstärkung der Lungenläsionen. Ein NOAEC für lokale Effekte konnte in dieser Studie jedoch nicht bestimmt werden, da die Befunde, wenn auch mit verringertem Schweregrad, bis in die unterste Dosierung auftraten.

Tabelle 3: Inhalationsstudie mit Ni-Metall; NiPERA; 2008; Befunde am Ende der Nachbeobachtung

	Männliche Tiere			Weibliche Tiere		
	mg Ni/m^3					
	0	0.1	0.4	0	0.1	0.4
Alveoläre Lungenproteinose*	0	18	23	5	19	7
Minimal	0	0	0	5	1	1
Mild	0	10	7	0	7	3
Moderat	0	8	11	0	10	3
Schwer	0	0	5	0	1	0
Alveoläre Histiozytose*	14	18	23	13	19	7
Minimal	13	4	0	10	1	0
Mild	1	11	9	3	17	7
Moderat	0	3	12	0	1	0
Schwer	0	0	2	0	0	0

	Männliche Tiere			Weibliche Tiere		
	mg Ni/m^3					
	0	0.1	0.4	0	0.1	0.4
Chronische Entzündung*	6	18	23	8	18	7
Minimal	6	9	1	8	0	0
Mild	0	9	5	0	9	0
Moderat	0	0	13	0	9	6
Serve	0	0	4	0	0	1
Bronchioläre-alveoläre Hyperplasie*	3	3	13	1	13	4
Minimal	1	0	0	0	1	0
Mild	1	1	6	0	5	2
Moderat	1	2	3	0	4	1
Schwer	0	0	4	1	3	1
Bronchioläres Lymphknoten Infiltrat*	3	13	17	0	15	5
Minimal	3	4	3	0	2	0
Mild	0	5	8	0	7	2
Moderat	0	4	4	0	5	3
Schwer	0	0	2	0	1	0

*Anzahl der untersuchten Gewebe

6. Reproduktionstoxizität

Für Nickelmetall liegen keine Studien vor. Die Schwangerschaftsgruppe wird von löslichen Verbindungen übertragen.

7. Gentoxizität

7.1 Erfahrungen am Menschen

In Studien zu gentoxischen Effekten mit Nickelmetall wurde im Gegensatz zu Studien mit löslichen und unlöslichen Nickelverbindungen keine erhöhte Anzahl von Metaphasen mit Gaps in Lymphozyten nach inhalativer Exposition nachgewiesen (IARC, 1990). Bei metallischem Nickel wurden im Gegensatz zu Nickeloxid (bereits bei 0,77 mg/m³) und löslichen Nickelverbindungen (1,3 mg/m³) keine Chromosomenaberrationen beobachtet (SCOEL, 2011).

7.2 Daten *in vitro*

Metallisches Nickel führte zu positiven Ergebnissen im Transformationsassay mit Syrian hamster embryo (SHE) Zellen, Chromosomenaberrationen wurden in Humanlymphozyten jedoch nicht induziert (IARC, 1990).

7.3 Daten *in vivo*

Studien mit Ni-Metall liegen nicht vor.

8. Kanzerogenität

8.1 Erfahrungen am Menschen

Eine kanzerogene Wirkung von metallischem Nickel wird in den “IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100C, arsenic, metals, fibres, and dusts” (2012) im Tierversuch als hinreichend bewiesen erachtet. Beim Menschen wird eine kanzerogene Wirkung von Gemischen, die Nickelverbindungen und metallisches Nickel enthalten, als hinreichend bewiesen erachtet.
SCOEL (2011) stellt fest, dass "…Both water soluble and poorly water soluble, particulate nickel compounds are to be considered as carcinogenic in humans, whereas epidemiological studies on metallic nickel do not indicate a carcinogenic potential. However, epidemiological data alone are not considered sufficient to exclude any nickel species such as metallic nickel from further considerations, since there are no cohorts that have been exclusively exposed to one nickel species. …"
Grimsrud et al. (2002) differenzierten in einer epidemiologischen Studie die Nickelexposition in "wasserlösliche Nickelverbindungen", "Nickelsulfide", "Nickeloxide" und "metallisches

Nickel". Die Studie von Grimsrud (2002) stellt somit – auch wenn sich die Expositionsbereiche in der Industrie überschneiden – die Studie dar, die eine Aussage zum kanzerogenen Potential verschiedener Nickelverbindungen macht. Diese Studie eignet sich aber nicht zweifelsfrei zur Ableitung einer ERB. So wird in einer Publikation von Heller et al. (2009) die von Grimsrud et al. (2002) verwendete Expositionsabschätzung bzw. Job-Exposure Matrix dahingehend kritisiert, dass neben Expositionen gegenüber unlöslichen Nickel-Verbindungen, Expositionen gegenüber Arsen, Schwefelsäurenebeln und Rauchen unzureichend berücksichtigt worden sind und daher die von Grimsrud berechneten Risiken somit überschätzt wurden. Grimsrud und Andersen (2010) haben sich gegen diese Kritik ausgesprochen. Die Expositionen gegenüber Arsen waren in Kristiansand seit 1955 quasi eliminiert und das Rauchverhalten wurde seit Anfang der 80er Jahre berücksichtigt. Schwefelsäurekoexpositionen seien nicht relevant, da Schwefelsäure zu Larynxtumoren führen müsste. Unabhängig davon ist eine klare Unterscheidung der Effekte der verschiedenen Nickelverbindungen aufgrund miteinander korrelierender Expositionen nur schwer möglich.

8.2 Tierexperimentelle Daten

Zu Nickelmetall liegen sowohl Inhalations- sowie intratracheale Instillations- und Intraperitonealstudien vor. Nach intraperitonealer Injektion wurde eine signifikante und dosisabhängige Erhöhung der Rate an lokalen Tumoren festgestellt. Bei der höchsten Dosierung von 25 x 25 mg waren über 70% der Tiere betroffen (Pott et al., 1987, 1992). Intratracheale Instillation von Nickelpulver induzierte maligne Tumore in Wistar Ratten, die in der Kontrolle nicht auftraten (Pott et al., 1987). Dieser Befund muss höchstwahrscheinlich ganz wesentlich dem Partikeleffekt des schwerlöslichen Ni-Pulvers zugeordnet werden. Nach inhalativer Administration wurde keine Erhöhung der Lungentumorinzidenz in weiblichen und männlichen Wistar Ratten gefunden. Gleichwohl war eine signifikante expositionsbedingte Erhöhung von Phäochromozytomen der Medulla der Nebennierenrinde sowie eine Erhöhung von Adenomen und Karzinomen des Kortex (signifikant nur bei den weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe mit 13% betroffener Tiere) der Nebennierenrinde zu beobachten (NiPERA, 2008; Oller et al., 2008). Aufgrund der besonders langen Versuchszeit von 30 Monaten (24 Monaten nach OECD-Guideline 451) liegen keine historischen Kontrolldaten vor, die allein ausreichen würden, um die erhöhte Inzidenz an Phäochromozytomen bzw. der Tumore des Kortex zu erklären. Hinsichtlich der Kortextumore liegt die Inzidenz der historischen Kontrolldaten nach 24 Monaten bei weiblichen Wistar Ratten höher als bei männlichen, nämlich bei 0-10% (historische Kontrolldaten für Charles River Wistar der BASF vor 2008), so dass es wahrscheinlich erscheint, dass die Erhöhung der Tumorinzidenzen hier alters- und nicht behandlungsbedingt war. Ein Zusammenhang zwischen der Lungentoxizität und Phäochromozytomen ist bereits beschrieben worden (Ozaki, 2002), so dass dieser Befund vermutlich einer systemischen Hypoxämie nachgeordnet ist. Hinzu kommt, dass beim Vorliegen einer direkten Kausalität von Nickelionen und Induzierung von Phäochromozytomen zu erwarten gewesen wäre, dass derselbe Befund auch in einer Inhalationsstudie und einer Oralstudie mit Nickelsulfat (NTP, 1996a) auftritt, bei der die Bioverfügbarkeit von Nickelionen wesentlich höher war.

In der MAK-Begründung (1995) wird von der Bildung örtlicher Sarkome nach Injektion und Implantation von metallischem Ni-Pulver in die Pleurahöhle, Muskelgewebe, Bindegewebe und Knochen berichtet.

In einer inhalativen Kanzerogenitätsstudie mit Ni-Metall konnten keine Lungentumoren nachgewiesen werden (NiPERA, 2008).

9. Ableitung des Grenzwertes

Die Ableitung für Ni-Metall erfolgt auf der Basis für entzündliche Prozesse in der Lunge als Endpunkt einer chronischen Exposition durch Inhalation (NiPERA, 2008; Oller et al., 2008). Allerdings wurde in dieser Inhalationsstudie keine NOAEC, sondern nur eine LOAEC ermittelt. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Inhalationsstudie mit $NiSO_4$ (NTP, 1996a), bei der eine NOAEC nachgewiesen werden konnte, wurde für Ni-Metall eine NOAEC abgeschätzt. Ausgehend von dieser NOAEC für Ni-Metall wurde der AGW auf Basis des HEC-Konzeptes (HEC: human equivalent concentration) gemäß Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz abgeleitet.

10. NOAEC-Ableitung für Ni-Metall aus vorhandenen Studien und Berechnung des AGW

In der Studie mit metallischem Nickel (NiPERA, 2008) wurden die Ratten gegenüber 0,1; 0,4 oder 1 mg Ni/m^3 exponiert. Da lokale Effekte am Respirationstrakt bis in die unterste Dosierung mit Ni-Metall feststellbar waren, konnte in dieser Studie die NOAEC nicht bestimmt werden. Anhand der in Tabelle 2 und 3 zusammengefassten Lungenläsionen (S. 7, Toxizität nach wiederholter Belastung) lässt sich feststellen, dass bei allen gezeigten Läsionen in der Studie mit Nickelmetall ein teils deutlicher Rückgang des Schweregrads von der mittleren zur niedrigen Dosierung zu beobachten ist. Insbesondere bei der Histiozytose und der chronischen Entzündung finden sich in der niedrigen Dosierung fast nur noch milde und minimale Effekte mit vergleichsweise hohen Inzidenzen in der Kontrolle. Auch die alveoläre Lungenproteinose hat sich von größtenteils schweren auf eher moderate und milde Effekte verbessert. Trotzdem sind noch nahezu alle untersuchten Tiere von den Befunden betroffen. Dieser Befund ähnelt den Ergebnissen der Inhalationsstudie mit Ni-Sulfat (NTP, 1996a). Wistar Ratten wurden in dieser NTP-Studie gegenüber 0,027-0,11 mg Ni/m^3 exponiert. In dieser Studie waren, wie auch in der NiPERA-Studie mit Ni-Metall, keine erhöhten Tumorinzidenzen im Vergleich zur Kontrolle gefunden worden. Bei Konzentrationen ≥ 0,056 mg Ni/m^3 $NiSO_4$ wurden bei der Ratte eine chronische Entzündungsreaktion, Makrophagenhyperplasie, alveoläre Proteinose und Fibrose beobachtet; diese Befunde entsprechen denjenigen der Ni-Metall-Studie. In der oberen $NiSO_4$-Dosisgruppe (0,11 mg Ni/m^3), die etwa der niedrigsten Dosierung der Studie mit Nickelmetall entspricht, waren diese Befunde in nahezu allen Tieren zu beobachten. In der untersten $NiSO_4$-Dosisgruppe (0,027 mg Ni/m^3), die lediglich um den Faktor 3 unter der Dosierung von 0,11 mg Ni/m^3 liegt, waren diese Effekte nicht länger evident bzw. die Veränderung nicht mehr statistisch signifikant zur Kontrolle.
In Anbetracht der Rückläufigkeit der Befunde in der Studie mit Nickelmetall in Verbindung mit dem Vergleich der Dosisabhängigkeit derselben Befunde in der Nickelsulfatstudie scheint es wahrscheinlich, dass eine weitere, ebenfalls um den Faktor 3 niedrigere Dosisgruppe wie beim Ni-Sulfat, in der Nickelmetallstudie auch zu einer NOAEC geführt hätte.
Dieser Überlegung folgend wurde für mit Nickelmetall mit einem Faktor von 3 von der LOAEC auf die NOAEC extrapoliert.

Es ergibt sich für Nickelmetall eine abgeschätzte NOAEC von **0,03 mg Ni/m³.**

Berechnung des AGW:
Die deponierte Fraktion für Ratte und Mensch wurde anhand der Vorgaben des Leitfadens zur Quantifizierung stoffspezifischer Expositions-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz (Version

N10, Stand: 15.09.2013) mit der Software MPPD 2.11 (2009) berechnet. Es wurden folgende stoffspezifische Parameter für Nickel-Metall zugrunde gelegt:

Dichte 8,908 g/cm³
MMAD 1,8 µm
GSD ±2,4
NOAEC 0,03 mg/m³

Es ergibt sich ein Verhältnis der deponierten Fraktion in der Ratte zur deponierten Fraktion im Menschen (jeweils alveolärer und tracheobronchialer Bereich) von 0,4993. Das Gesamtprotokoll der MPPD-Berechnung befindet sich im Anhang.

Daraus wurde die HEC anhand folgender Gleichung gemäß Leitfaden berechnet:

$HEC/C_T = (AgV_T/AgV_H) \times (ELR_H/ELR_T) \times (NF_H/NF_T) \times (DF_T/DF_H)$

C_T Expositionskonzentration (entspricht NOAEC [mg/m³])
AgV gewichtetes tägliches Atemvolumen
ELR durchschnittliche Eliminationsrate (abhängig von der Clearancerate)
NF Normalisierungsfaktor (Bezugsgewebe)
DF Depositionsfraktion (Prozent/100)
T Tier (Ratte)
H Mensch

Mit
$AgV_T/AgV_H = 0{,}008$
$NF_H/NF_T = 150$

Im Standardansatz ergibt sich bei der Anwendung des HEC-Modells nach Leitfaden für schwer lösliche Stäube ein Faktor von 0,15 für die vergleichende Elimination (ELR_H/ELR_T). Es zeigte sich jedoch bei Vergleich von Nickelsulfat und Nickelmetall (siehe oben, Kapitel 10) in den chronischen Inhalationsstudien an der Ratte bei beiden Geschlechtern und ähnlicher Expositionshöhe eine ähnliche Entzündungswirkstärke. Dies muss bei der Ableitung berücksichtigt werden. Um bei gleichem POD auf einen vergleichbaren abgeleiteten Luftwert zu kommen, wird daher hier der Faktor von 1 für die Elimination im Speziesvergleich (ELR_H/ELR_T) herangezogen.

$HEC/C_T = 0{,}008 \times 1 \times 150 \times 0{,}4993 = 0{,}6$
$HEC = 0{,}6 \times 30\ \mu g\ Ni/m^3 \rightarrow 18\ \mu g\ Ni/m^3$

Es ergibt sich für **metallisches Nickel** auf der Basis der abgeschätzten NOAEC für die Ratte von 30 µg Ni/m³ ein **HEC-Wert von 18 µg/m³. Unter Verwendung eines reduzierten Variabilitätsfaktors von 3 ergibt sich ein AGW von 6,1 µg/m³.** Der reduzierte Variabilitätsfaktor ergibt sich über einen Analogieschluss zu löslichen Nickelverbindungen daraus, dass vergleichende Daten aus Inhalationsstudien mit wiederholter Applikation für Nickelchlorid beziehungsweise Nickelsulfat an Ratten, Mäusen und Kaninchen vorliegen (NTP 1996 a, b, c; Camner et al., 1984).

Da bei der Ableitung des AGWs auf die in den tierexperimentellen Inhalationsstudien verwendeten Partikelgrößenverteilungen von ca. 2 µm abgehoben wurde, gilt der AGW nur für A-Staub.

Literatur

Nickelmetall

DFG (1972, 1990, 1995, 2001, 2006): MAK-Dokumentation Nickel und Nickelverbindungen

Beyersmann D, Hartwig A (2008) Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanism, Arch Toxicol, 82, 492 - 512

Camner P, Casarett-Bruce M, Curstedt T, Jarstrand C, Wiernik A, Johansson A, Lundborg M, Robertson B (1984). Toxicology of nickel. IARC Sci Publ. (53):267-276.

Goodman JE, Prueitt RL, Thakali S, Oller AR (2011). The nickel ion bioavailability model of the carcinogenic potential of nickel-containing substances in the lung. Crit Rev Toxicol. 41(2): 142-174.

Grimsrud TK, Andersen A (2010). Evidence of carcinogenicity in humans of water-soluble nickel salts. J Occup Med Toxicol 5:7.

Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, Andersen A (2002). Exposure to different forms of Nickel and risk of lung cancer, Am J Epidemiol 156: 1123-1132.

Hartwig A, Mullenders LH, Schlepegrell R, Kasten U, Beyersmann D (1994) Nickel(II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells. Cancer Res 54: 4045– 4051

NiPERA (2008). A 24-month inhalation carcinogenicity study of metallic nickel (with a six-month post exposure senescence period) in Wistar rats. WIL-437003, 29. April 2008

NTP (1996a). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel sulfate hexahydrate in F344/N rates and B6C3F1 mice. TR 454, July 1996

NTP (1996b). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel oxide in F344/N rates and B6C3F1 mice. TR 451, July 1996

NTP (1996c). Toxicology and carcinogenesis studies of nickel subsulfid in F344/N rates and B6C3F1 mice. TR 453, July 1996

Mayer C, Klein RG, Wesch H, Schmezer P (1998). Nickel subsulfide is genotoxic in vitro but shows no mutagenic potential in respiratory tract tissues of BigBlueTM rats and MutaTM Mouse mice in vivo after inhalation. Mutat Res 420: 85–98

Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S-I, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M (1997). Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (Groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS-MMS. Mutat Res 389: 3–122.

Oller AR, Erexson G (2007) Lack of micronuclei formation in bone marrow of rats after repeated oral exposure to nickel sulfate hexahydrate. Mutat Res 626:102–110

Oller AR, Kirkpatrick DT, Radovsky A, Bates HK (2008). Inhalation carcinogenicity

study with nickel metal powder in Wistar rats. Toxicol Appl Pharmacol 2008;233(2):262-275.

Ottolenghi AD, Haseman JK, Payne WW, Falk HL, MacFarland HN (1974). Inhalation studies of nickel sulfide in pulmonary carcinogenesis of rats. J Natl Cancer Inst 54: 1165-1172.

Ozaki K, Haseman JK, Hailey JR, Mronpot RR, Nyska A (2002). Association of Adrenal Pheochromocytoma and Lung Pathology in Inhalation Studies with Particulate Compounds in the Male F344 Rat – The National Toxicology Program Experience. Toxicol Pathol 30 (2): 263-270.

Pesch B, Balindt P, Groß I, Weis T, Brüning T (2007) Nickel und seine Verbindungen. In: Handbuch der Arbeitsmedizin (Hrsg. Letzel S, Nowak D), ecomed, Landsberg.

Pott F, Ziem U, Reiffer F-J, Huth F, Ernst H, Mohr U (1987). Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. Exp Pathol (Jena) 32: 129–152.

Pott F, Rippe RM, Roller M, Csicsaky M, Rosenbruch M, Huth F (1992) Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection. in: Nieboer E, Nriagu JO (Eds) Nickel and human health: current perspectives, John Wiley and Sons, New York

Schwerdtle T, Seidel A, Hartwig A (2002) Effect of soluble and particulate nickel compounds on the formation and repair of stable benzo[a]pyrene DNA adducts in human lung cells. Carcinogenesis, 23, 47 – 53.

Schwerdtle T, Hartwig A (2006) Bioavailability and genotoxicity of soluble and particulate nickel compounds in cultured human lung cells. Materials Science and Engineering Technology, 37, 521-525

SCOEL (2011), Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for nickel and inorganic nickel compounds *SCOEL/SUM/85* June 2011

Van Kampen V, Merget R, Brüning T (2003) Soforttypallergien auf Metallverbindungen - Nickel. Pneumologie, 57: 667-670

Anhang

Berechnung der HEC, Nickel-Metall (MPPD, Version 2.11, 2009)

a) Deposition beim Menschen

--> Lung morphometry <--
Number of segments: 110
Scaling tree by (TLC ---> FRC): 0,851
TLC = 5358,07 ml
FRC = 3300,00 ml
Scaling tree by ((1+TV/2FRC)^1/3): 1,050
Calculated FRC = 3300,00 ml
Lung (distal) volume = 3820,00 ml
Volume of conducting airways: 170,78 ml

-----> Breathing Parameters and Times <-------
Breathing Frequency: 20.0 #/min Tidal volume: 1040.0 ml
Nasopharryngeal dead space: 50.0 ml
--> Regional deposition <--

Inhalation time: 1,50 sec Exhalation time: 1,50 sec
Volumetric inhalation flow rate at trachea: 693.3333333333334 ml/sec
Volumetric exhalation flow rate at trachea: 693.3333333333334 ml/sec
Time spent in the head during inhalation: 0,072 sec
Time spent in the head during exhalation: 0,072 sec

--> Particle properties <--
Diameter: 1,800E+0 µm
Sigma_g (GSD): 2,400E+0
Mass density: 8.908 g/cm^3
Aerosol concentration: 0.03 mg/m^3

Inhalable fraction: 1,0000
Breathing route: normal augmenter

--> Inhalation <--
Inspiratory Fraction: 0.5

--> Pause <--
Pause Fraction: 0.0

Total head deposition fraction: 0,548
Total deposition fraction: 0,692

Lobe: Entire Lung
Number of segments: 110
Number of terminal airways (alveolar regions): 26624
Lobe volume: 3820,00 ml
Volume of conducting airways: 170,78 ml
Deposition fraction in conducting airways: 0,0375
Deposition fraction in alveolar region: 0,1066

**********Dosimetrics**********
Mass Deposition per Alveolus (µg): 6,845E-12
Mass Deposition per Macrophage (µg): 5,657E-13
Number of Particles per Alveolus: 6,625E-3
Number of Particles per Macrophage: 5,476E-4
Airway deposition fraction (TB + Alv): 0,1442

b) Deposition bei der Ratte

© 2009 by Applied Research Associates, Inc.
--> Lung morphometry <--
Number of segments: 24039
Scaling tree by (TLC ---> FRC): 0,664
TLC = 13,67 ml
FRC = 4,00 ml
Scaling tree by ((1+TV/2FRC)^1/3): 1,081
Calculated FRC = 3,66 ml
Lung (distal) volume = 4,67 ml
Volume of conducting airways: 0,45 ml

-----> Breathing Parameters and Times <-------
Breathing Frequency: 102.0 #/min Tidal volume: 2.1 ml
Nasopharryngeal dead space: 0.42 ml
--> Regional deposition <--

Inhalation time: 0,29 sec Exhalation time: 0,29 sec
Volumetric inhalation flow rate at trachea: 7.14 ml/sec
Volumetric exhalation flow rate at trachea: 7.14 ml/sec
Time spent in the head during inhalation: 0,059 sec
Time spent in the head during exhalation: 0,059 sec

--> Particle properties <--
Diameter: 1,800E+0 µm
Sigma_g (GSD): 2,400E+0
Mass density: 8.908 g/cm^3
Aerosol concentration: 0.03 mg/m^3

Inhalable fraction: 0,9974
Breathing route: nasal

--> Inhalation <--
Inspiratory Fraction: 0.5

--> Pause <--
Pause Fraction: 0.0

Total head deposition fraction: 0,441
Total deposition fraction: 0,514

Lobe: Entire Lung
Number of segments: 24039
Number of terminal airways (alveolar regions): 2404
Lobe volume: 4,67 ml
Volume of conducting airways: 0,43 ml
Deposition fraction in conducting airways: 0,0173
Deposition fraction in alveolar region: 0,0547

**********Dosimetrics**********
Mass Deposition per Alveolus (µg): 1,750E-13
Mass Deposition per Macrophage (µg): 1,167E-13
Number of Particles per Alveolus: 1,694E-4
Number of Particles per Macrophage: 1,130E-4
Airway deposition fraction (TB + Alv): 0,0720