

Aus der Abteilung für Experimentelle Zahnheilkunde
der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Allgemeine Eigenschaften, Verwendung und Pathophysiologie
der Elemente Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän
und die potentiellen Gefahren bei deren Verwendung in der Zahnmedizin**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elham Andabili-Barthel

aus Teheran

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 | ABSTRAKT | 4 |
| 2 | EINFÜHRUNG | 7 |
| 2.1 | EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG | 7 |
| 2.2 | LITERATURÜBERSICHT ZUR PROBLEMATIK DER BIOKOMPATIBILITÄT, KORROSION, TOXIZITÄT UND ALLERGIE | 9 |
| 2.2.1 | Biokompatibilität..... | 9 |
| 2.2.2 | Korrosion | 13 |
| 2.2.3 | Toxizität..... | 19 |
| 2.2.4 | Allergie..... | 28 |
| 3 | MATERIAL UND METHODEN | 39 |
| 4 | ERGEBNISSE | 42 |
| 4.1 | NICKEL..... | 42 |
| 4.1.1 | Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Nickel | 42 |
| 4.1.2 | Physiologische und pathologische Bedeutung von Nickel für den menschlichen Organismus | 47 |
| 4.2 | CHROM..... | 62 |
| 4.2.1 | Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Chrom | 62 |
| 4.2.2 | Physiologische und pathologische Bedeutung von Chrom für den Menschen | 66 |
| 4.3 | KOBALT | 79 |
| 4.3.1 | Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Kobalt | 79 |
| 4.3.2 | Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Kobalt für den Menschen | 80 |
| 4.4 | MOLYBDÄN | 84 |
| 4.4.1 | Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Molybdän..... | 84 |
| 4.4.2 | Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Molybdän für den Menschen | 86 |
| 4.5 | POTENTIELLE GESUNDHEITSGEFÄHRDUNG DURCH NICKEL, CHROM, KOBALT UND MOLYBDÄN BEI DEREN VERWENDUNG IN DER ZAHNMEDIZIN | 88 |
| 4.5.1 | In vitro-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen..... | 88 |
| 4.5.2 | In vivo-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen | 93 |
| 4.5.3 | Zyotoxizität und Genotoxizität kieferorthopädischer Apparaturen..... | 96 |
| 4.5.4 | Allergisches Potential von nickelhaltigen Dentallegierungen | 100 |
| 5 | DISKUSSION | 102 |
| 6 | LITERATURVERZEICHNIS | 112 |
| 7 | ANHANG | 139 |

| | | |
|-----------|-----------------------------------------------|------------|
| 7.1 | VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN..... | 139 |
| 7.2 | VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN..... | 140 |
| 8 | EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG..... | 143 |
| 9 | LEBENS LAUF..... | 144 |
| 10 | DANKSAGUNG..... | 145 |

1 Abstrakt

Einleitung: Für zahnmedizinische Restaurationen und Apparaturen werden heute vermehrt edelmetallreduzierte und Nichtedelmetalllegierungen mit Nickel, Chrom, Kobalt und/oder Molybdän verwendet. Besonders in der Kieferorthopädie ist deren Biokompatibilität von Interesse, da sie lange in situ verbleiben und durch Korrosionsprozesse eventuell systemisch oder lokal schädigende Metallionen freigesetzt werden. Daher sollte eine umfassende Literaturübersicht zum Kenntnisstand über die Eigenschaften der Metalle im Kontext der Zahnmedizin sowie eine Auswertung von relevanten Studien zu den Risiken nickel-, chrom-, kobalt- und molybdänhaltiger Materialien vorgenommen werden.

Methodik: Es wurde eine systematische Literaturrecherche und -auswertung wissenschaftlicher Publikationen zu den Elementen Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän durchgeführt. Im einleitenden Teil wurden die Prinzipien der Biokompatibilität, Allergie, Toxizität, Korrosion sowie der Aufnahme, Resorption und Verteilung der Metalle im Organismus dargestellt. Im Ergebnisteil wurde für jedes der vier untersuchten Elemente die Literatur zu Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung sowie zu dessen physiologischer und pathologischer Bedeutung umfassend ausgewertet. Darüber hinaus wurde eine deskriptive Auswertung von In vitro- und In vivo-Studien zur Metallfreisetzung aus festsitzenden kieferorthopädischen Geräten und zur Zytotoxizität beziehungsweise Genotoxizität der Metallionen vorgenommen.

Ergebnisse: Die Studienlage zu einer potenziellen Gesundheitsgefährdung durch Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän in zahnmedizinischen Apparaturen ist – besonders für Kobalt und Molybdän – sehr unvollständig. Insgesamt sind die bis dato publizierten Studien zur Metallfreisetzung und Zytotoxizität/Genotoxizität aufgrund einer Vielzahl unterschiedlicher Designs, Endpunkte und Testmethoden nicht oder nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichbar.

Es ist unbestritten, dass aus Restaurationen und Apparaturen im Zeitverlauf Metallionen freigesetzt werden. Eine Reihe Studien stellte fest, dass die Metallfreisetzung in der ersten Woche nach dem Einsetzen festsitzender Apparaturen besonders hoch ist und danach reduziert wird. Andere Autoren konnten dies nicht bestätigen und beobachteten auch nach einer jahrelangen Tragedauer noch Metallfreisetzungen, besonders aus rostfreiem Stahl. Die Menge dieser Ionen scheint jedoch zu gering zu sein, um systemisch toxisch zu wirken. Versuche zum Nachweis eines Einflusses der Metallionen auf die Lebensfähigkeit von oralen Mukosazellen oder auf permanente DNA-Schädigungen lieferten widersprüchliche Ergebnisse.

Die sehr häufig zu beobachtende Nickelallergie scheint durch in Dentallegierungen enthaltenes Nickel nicht ausgelöst zu werden. Eine allergische Reaktion bei gegenüber Nickel bereits

sensibilisierten Patienten ist jedoch nicht vollständig auszuschließen. Für Chrom, Kobalt und Molybdän ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein Allergierisiko.

Schlussfolgerungen: Eine systemische Schädigung der Elemente Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän kann nicht mit völliger Sicherheit ausgeschlossen werden. Jedoch ergibt sich keine wissenschaftliche Evidenz für eine Gesundheitsgefährdung bei Verwendung dieser Elemente in kieferorthopädischen Apparaturen.

Ein erhöhtes Allergierisiko kann für solche Patienten bestehen, die bereits gegenüber Nickel sensibilisiert sind.

Abstract

General properties, usage and pathophysiology of the elements nickel, chromium, cobalt and molybdenum and the potential risks by their usage in dentistry

Introduction: Nowadays, low and non precious metal alloys with nickel, chromium, cobalt and/or molybdenum are frequently used for dental restorations and appliances. Their biocompatibility is of special concern in orthodontics because they remain in situ for a long time and may release potentially local and systemic damaging metal ions by corrosion. Hence, the object of this comprehensive literature review was the present state of knowledge about the metals' properties in the context of dentistry as well as an analysis of relevant studies on the risks of nickel, chromium, cobalt and molybdenum containing dental materials.

Methods: The literature was searched systematically for scientific publications on the elements nickel, chrom, cobalt and molybdenum. The introducing part of the analysis described the principles of biocompatibility, allergy, toxicity and corrosion as well as the metal resorption and distribution in the organism. In the results section the literature on occurrence, properties and usage of the four metals and their physiologic and pathologic significance was analysed. Additionally in vitro- and in vivo-studies on the release of metal ions from fixed orthodontic appliances and on the cytotoxicity and genotoxicity of metal ions were evaluated descriptively.

Results: Current data to potential adverse health effects of nickel, chromium, cobalt and molybdenum in dental appliances are inadequate. A comparison of the published studies on metal ion release and cytotoxicity/genotoxicity is limited or impossible due to different designs, endpoints and test methods.

There is general agreement that restorations and appliances release metal ions over time. Some studies state that the ion release is high in the first week following the insertion of fixed appliances and decreases thereafter. In contrast, other studies observe metal ion release after years of wearing, especially in orthodontic appliances made of stainless steel. However, in total the quantity of ions may be too low to cause systemic toxic effects. Trials to confirm an influence of metal ions on the viability of oral mucosal cells or on persistent DNA damage provided conflicted results.

Nickel containing dental alloys may not cause the widespread nickel allergy, but there may be allergic reactions in nickel sensitized patients. There may be no immanent allergy risk for chromium, cobalt and molybdenum.

Conclusions: Systemic harmful effects of nickel, chromium, cobalt and molybdenum cannot be ruled out completely. But there is no scientific evidence for adverse health effects by the usage of these elements in orthodontic appliances.

There may be an increased allergy risk for nickel sensitised patients.

2 Einführung

2.1 Einleitung und Problemstellung

Das Thema der Bioverträglichkeit dentaler bzw. kieferorthopädischer Materialien gewann in den letzten Jahren immer mehr öffentliches Interesse. Aufgrund eines gesteigerten Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung stellen Patienten dem Zahnarzt immer öfter die Frage, inwieweit bei körperfremden Werkstoffen oder Materialien mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden kann. Nach den derzeitigen Kenntnissen beträgt das Risiko für eine Gesundheitsschädigung durch zahnärztliche Materialien weniger als ein Prozent und ist damit als relativ gering anzusehen (Stahle, 2000).

Der Zahnarzt bringt allerdings wie kaum ein anderer Arzt eine Vielzahl von Fremdmaterialien in den Körper eines Patienten ein. Außerdem kommen ständig neue Produkte oder Materialien auf den Markt und deren Vielfalt ist inzwischen kaum noch überschaubar. Dabei geben die Hersteller meistens nur Verarbeitungshinweise für diese Produkte an, wie sie jedoch im Körper wirken, erfahren die Patienten und Zahnärzte unter Umständen erst nach Jahren. Die genaue Kenntnis der Wirkungen und Nebenwirkungen dentaler Materialien ist jedoch enorm wichtig, zumal die Häufigkeit chronischer Erkrankungen stetig ansteigt und davon auszugehen ist, dass prinzipiell jedes körperfremde Material, welches in die Mundhöhle eines Patienten gegeben wird, unerwünschte biologische Reaktionen auslösen kann (Klötzer, 1988; 1989; Klötzer und Reuling, 1990; Bickel, 1998). Dabei können im Zusammenhang mit zahnärztlichen Materialien elektrochemische oder lichenoide Veränderungen (Buser et al., 1992; Visser, 1997; Bickel, 1998; Stahle, 2000) auftreten. Darüber hinaus kann es zu allergischen Reaktionen, vor allem des Typs IV, aber auch des Typs I kommen (Koch et al., 1973; Meyron, 1983; Moffa et al., 1983; Barkin et al., 1984; Burrows, 1984; Menné und Burrows, 1984; Jones et al., 1986; Klötzer, 1986; Schwickerath und Merk, 1987; Klötzer und Reuling, 1990; Bickel, 1998; Stahle, 2000). Auch lokale und/oder systemische toxische Effekte sowie kanzerogene Wirkungen sind möglich (Klötzer, 1985; 1986; Newman, 1986; Welker und Neupert, 1986; Klötzer und Reuling, 1990; Schweinsberg, 1994; Sundby und Dahl, 1994; Bratel et al., 1997a; Bratel et al., 1997b; Langworth et al., 1997; Beck et al., 1998; Stahle, 2000).

Im Rahmen der allgemeinen Kostensenkung werden als Alternative zu den teureren Edelmetalllegierungen heute vermehrt edelmetallreduzierte und Nichtedelmetalllegierungen verwendet. Diese enthalten häufig Metalle, wie beispielsweise Chrom, Kobalt, Molybdän und/oder Nickel, denen eine größere Schadwirkung für das Gewebe nachgesagt wird als für Edelmetalllegierungen. Besonders im Bereich der Kieferorthopädie sind die Materialeigenschaften der verwendeten Drähte z.B. bei Multibandapparaturen von Interesse, da sie lange Zeit in situ verbleiben, die eingesetzten Legierungen im Milieu der Mundhöhle Korrosionsprozessen unterliegen und hierdurch Metallionen freigesetzt und systemisch oder

lokal wirksam werden können. Die Biokompatibilität der Materialien ist daher von großer Bedeutung für deren sichere Anwendung besonders im Hinblick auf zytotoxische, mutagene und allergene Effekte (Kusy, 2000; House et al., 2008; Pillai et al., 2013). Jedoch sind die Kenntnisse zu unerwünschten Wirkungen dieser Metalle bei der Anwendung in der zahnärztlichen Praxis bislang lückenhaft. Daher ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand der bis dato publizierten Literatur einerseits einen umfassenden Überblick über den Kenntnisstand zu den Eigenschaften der Elemente im Kontext der Zahnmedizin zu geben und andererseits durch eine Auswertung von in vitro- und in vivo-Studien die Einschätzung zu erleichtern, welche Risiken bei der Verwendung nickel-, kobalt-, chrom- und molybdänhaltiger Materialien zu erwarten sind.

2.2 Literaturübersicht zur Problematik der Biokompatibilität, Korrosion, Toxizität und Allergie

2.2.1 Biokompatibilität

Definition

Werkstoffe oder Materialien, die in der Human- oder Zahnmedizin zur Diagnostik, Therapie und zum Ersatz körpereigenen Gewebes eingesetzt werden und dabei in unmittelbarem Kontakt mit dem Körper kommen, werden als Biomaterialien bezeichnet (Klötzer und Reuling, 1990). Im zahnärztlichen Bereich wird eine Fülle völlig verschiedenartiger Biomaterialien, wie beispielsweise technische Werkstoffe und Arzneimittel (Pharmaka) oder auch Kombinationen beider Stoffgruppen, kurzzeitig oder für den permanenten Verbleib in die Mundhöhle des Patienten eingebracht. Es handelt sich in der Regel um körperfremde Substanzen, bei denen Wechselwirkungen mit dem menschlichen Organismus erfolgen (Schmalz und Brechenmacher, 2005) und die allergische oder auch toxische Reaktionen auslösen können (Klötzer und Reuling, 1990; Fuhr, 1996; Bickel, 1998; Staehle, 2000; Heintzenberg, 2002; Schmalz und Brechenmacher, 2005).

Noch vor einigen Jahren wurden zahnärztliche Materialien hauptsächlich im Hinblick auf ihre physikalischen Eigenschaften (wie Bruch- und Biegefestigkeit, Abrasionsverhalten oder Farbstabilität) untersucht. In letzter Zeit werden zunehmend jedoch auch Untersuchungen zu ihrer Biokompatibilität (auch als Bioverträglichkeit oder als biologische Verträglichkeit bezeichnet) durchgeführt. Zu den Gründen hierfür zählen zunehmend kritischere Diskussionen in den Massenmedien und eine damit einhergehende Verunsicherung über die biologische Verträglichkeit zahnärztlicher Materialien, sowohl bei den Patienten als auch beim Behandler. So stellt sich für den Behandler die Materialauswahl oft als sehr schwierig dar, zumal ständig neue Produkte mit häufig nur unzureichenden Angaben zu Inhaltsstoffen, Wirkungen oder Nebenwirkungen auf den Markt kommen (Bengel, 1998; Bickel, 1998; Hofmann, 2003; Schmalz und Brechenmacher, 2005).

Eine Einigung über eine allgemeingültige Definition der Biokompatibilität erfolgte bislang noch nicht (Schmalz und Brechenmacher, 2005). Nach WOLF (1990) ist Biokompatibilität die Summe aller Prozesse, die an der Grenzfläche eines Biomaterials und seiner biologischen Umgebung stattfinden. Dabei umfasst sie sowohl Veränderungen am Material als auch Reaktionen des Organismus auf das Material.

Heute wird Biokompatibilität auch als Fehlen von solchen Materialeigenschaften definiert, die Gewebe und Organe beziehungsweise deren Träger durch sensibilisierend toxische, kanzerogene, mutagene oder teratogene Effekte schädigen können (Spangberg und Langeland,

1973; Welker und Neupert, 1975; Kawahara, 1982; Klötzer, 1988; Klötzer und Reuling, 1990) (ISO 1984, DIN-Fachnormenausschuss Dental 1986). Wie KLÖTZER (1988) sowie KLÖTZER und REULING (1990) betonen, kann mittels In-vitro-Tests nicht die Biokompatibilität an sich, sondern lediglich die akute lokale Toxizität zahnärztlicher Materialien „mit ... eingeschränkter Relevanz bestimmt oder ausgeschlossen werden“. Die systemische Toxizität oder spezifische lokale Toxizität sowie auch die Allergenität können damit in der Regel nicht erfasst werden.

Heute noch maßgeblich ist überdies die Definition der Biokompatibilität, die auf der „Consensus Conference on Definition in Biomaterials“ (1986) von der Europäischen Gesellschaft für Biowerkstoffe beschrieben wurde als die Fähigkeit eines Materials, bei einer spezifischen Anwendung eine angemessene Wirtsantwort auszulösen. Ein biokompatibler Werkstoff muss demnach nicht vollständig inert sein, ausschlaggebend ist vielmehr, dass er vom Organismus angemessen toleriert wird. Die Anforderungen an diese Angemessenheit wird durch bestimmte Richtlinien geregelt, wie beispielsweise die Medical Device Directive 93/42/ECC (MDD, Tabelle 1) beziehungsweise deren deutsche Entsprechung, das Medizinproduktegesetz (MPG) oder das Chemikaliengesetz sowie arzneimittelrechtliche Vorschriften.

Tabelle 1: Klassifizierung der Medizinprodukte nach dem MDD („Medical Device Directive“) 93/42 der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) (modifiziert nach Schmalz und Brechenmacher, 2005)

| Klasse | Produkte | Beispiele |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasse I | <ul style="list-style-type: none"> – Nicht-invasive Produkte – Invasive Produkte, die vorübergehend Kontakt mit dem Körper (z. B. beim Einbringen in die Mundhöhle) haben – Wiederverwendbare Instrumente | <ul style="list-style-type: none"> – Heftpflaster – Bissregistriermaterialien oder Abformwerkstoffe |
| Klasse II a | <ul style="list-style-type: none"> – Invasive Produkte, die länger in Kontakt mit dem Körper stehen – Nicht-invasive Produkte für Körperflüssigkeiten und -Gewebe – Aktive therapeutische Produkte – Aktive diagnostische Produkte | <ul style="list-style-type: none"> – Fissurenversiegler oder Füllungswerkstoffe – Spritzen für Infusionspumpen – zahnärztliche Handstücke – Geräte zur Bestimmung der Pulpavitalität |
| Klasse II b | <ul style="list-style-type: none"> – Implantate – Aktive therapeutische Geräte mit potenziellem Risiko | <ul style="list-style-type: none"> – Dentalimplantate – Elektrokauter |
| Klasse III | <ul style="list-style-type: none"> – Produkte mit Arzneimittelwirkung – Ionisierende Strahlen | <ul style="list-style-type: none"> – Wurzelkanalfüllungsmaterialien bzw. Pulpenüberkappungsmaterialien |

Die Anforderungen und die Art der Prüfungen richten sich nach der Klasse, in die das Medizinprodukt eingruppiert wird (Tabelle 1). Dabei ist im Gegensatz zu den Produkten mit so genanntem erhöhtem Risikopotenzial der Klasse II b (beispielsweise Dentalimplantaten) oder der

Klasse III, die zusätzliche Arzneistoffe enthalten (beispielsweise Wurzelkanalfüllungsmaterialien), für die Klasse II a-Produkte (zu denen die meisten zahnärztliche Werkstoffe zählen) eine klinische Prüfung nicht zwingend vorgeschrieben, außer wenn die klinische Beurteilung die erforderlichen Informationen nicht geben kann.

Erfüllt ein Medizinprodukt die Anforderungen der MDD beziehungsweise MPG, erhält wird es auf der Verpackung mit „CE“ (Conformity Assessment) als gekennzeichnet. Eine vierstellige Nummer unter der CE-Kennzeichnung weist darauf hin, ob es sich um ein Produkt der Klassen II oder III handelt. Ist dagegen keine Nummer unter der CE-Kennzeichnung angeführt, handelt es sich um ein Produkt der Klasse I (Schmalz und Brechenmacher, 2005).

Während bei Produkten der Klasse I der Hersteller das Konformitätsbewertungsverfahren selbstverantwortlich durchführen kann, ist bei Medizinprodukten der Klassen II und III eine außerbetriebliche Prüfinstanz („Benannte Stelle“ in Deutschland beispielsweise der TÜV [Technische Überwachungsverein]) einzuschalten. Bei Klasse IIa-Produkten kann der Hersteller auch sich selbst oder eines seiner Produkte von der benannten Stelle zertifizieren lassen und darf anschließend das CE-Zeichen selbst aufbringen. Bemerkenswerterweise wird dieses Verfahren von vielen Herstellern zahnärztlicher Werkstoffe der Klasse IIa präferiert (Schmalz, 1995; Wachenhausen, 2002; Schmalz und Brechenmacher, 2005).

Normen

Normen nehmen heute als Ordnungsinstrumente eine wichtige Stellung ein und sollen beispielsweise den Verbraucher und die Umwelt schützen. Sie legen bestimmte Mindestanforderungen an die Qualität gewisser Produkte fest und werden von Herstellern, Anwendern und vor allem auch von den vorgegebenen Regeln der Wissenschaft erstellt (Deutsches Institut für Normung, 1994; Viohl, 2000; Schmalz und Brechenmacher, 2005).

Es existieren zahlreiche verschiedene Normen bezüglich der Zusammensetzung, Verarbeitung oder physikalisch/chemischen Eigenschaften zahnmedizinischer Werkstoffe. Man unterscheidet so genannte horizontale Normen für alle Medizinprodukte, semi-horizontale für bestimmte Produktgruppen (beispielsweise für zahnärztliche Werkstoffe) und vertikale Normen für einzelne Werkstoffe (wie etwa Amalgam) (Schmalz und Brechenmacher, 2005).

Einige wichtige internationale Normen der International Organization for Standardization (ISO), die in der Regel von CEN (Comité Européenne de Normalisation) oder DIN (Deutsches Institut für Normung) übernommen wurden, seien wie folgt angeführt (Schmalz und Brechenmacher, 2005):

- ISO 10993 – Biologische Beurteilung von Medizinprodukten (International Organization for Standardization, 1998):

Hierunter wird eine Serie von Normen zusammengefasst, die z. T. von ISO und CEN herausgegeben wird. Sie gilt in der Mehrzahl für den gesamten Bereich der Medizinprodukte (horizontale Norm). Dabei beschreibt Teil 1 dieser Richtlinien die Auswahl der zweckmäßigen Testverfahren, wohingegen die nachfolgenden Teile sich mit verschiedenen Methoden der Verträglichkeitsprüfung befassen.

- ISO 7405 – Präklinische Beurteilung der Biokompatibilität von Medizinprodukten der Zahnheilkunde-Prüfverfahren (International Organization for Standardization, 1997):

Hierbei handelt es sich um eine Norm speziell für die Gruppe zahnärztlicher Werkstoffe (semi-horizontale Norm). Sie ergänzt die horizontale Normen-Serie ISO 10993, wobei das Schwergewicht der ISO 7405 bei den Prüfverfahren liegt.

- ISO 14971 Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte (Christ, 2000; International Organization for Standardization, 2000):

In dieser Norm werden die Richtlinien für das allgemeine Vorgehen in Bezug auf das Risikomanagement (einschließlich Risikoanalyse) dargestellt. Dabei erfolgt eine spezifische Beurteilung der Werkstoffe hinsichtlich ihrer vorgesehenen Anwendung, Zusammensetzung, Löslichkeit und Schädigungs-möglichkeiten.

Das Ergebnis einer Risikoanalyse kann entweder die Festlegung der noch durchzuführenden Untersuchungen oder die Entscheidung sein, ob ein Risiko akzeptabel ist oder nicht, bzw. unter welchen Einschränkungen (beispielsweise bei speziellen Indikationen) es noch akzeptabel ist.

- ISO 14155-1 – Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen (ISO 14155-1):

Nach dieser Norm wird die klinische Prüfung an Versuchspersonen verstanden, die erfolgt, um die Sicherheit und Leistungsfähigkeit eines bestimmten Medizinproduktes unter normalen Anwendungsbedingungen zu untersuchen. Die Prüfung ist in einem detaillierten Prüfplan (ISO 14155-2) festgelegt. Überdies werden Zuständigkeiten, Verantwortlichkeiten und der prinzipielle Ablauf einer klinischen Prüfung beschrieben.

Die Marktzulassung der zahnärztlichen Klasse IIa-Werkstoffe ist jedoch nicht unbedingt an die Durchführung einer klinischen Prüfung gemäß ISO 14155 gebunden. Darüber hinaus finden nach § 23 MPG auch die Regelungen für die klinische Prüfung keine Anwendung bei Medizinprodukten, die bereits die CE-Kennzeichnung tragen dürfen.

Bemerkenswert sind darüber hinaus die auf europäischer Ebene erstellten „Harmonisierten Normen“, die von der EU-Kommission nach einem bestimmten Verfahren in Auftrag gegeben und nach Anerkennung im Amtsblatt der EU veröffentlicht werden. Harmonisierte Normen sind verbindlich und von den EU-Ländern zu übernehmen. Vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung werden diese Normen im Bundesanzeiger bekannt gegeben (§ 3 Nr.18 MPG). Für zahnärztliche Werkstoffe wurden sie über eine Sammelnorm (EN 1641) harmonisiert, in der eine Vielzahl zahnärztlicher Einzelnormen (wie beispielsweise die ISO 7405) zusammengestellt sind (European Committee for Standardization, 1996; International Organization for Standardization, 1997).

Neben den Normen bestehen eine Reihe von Prüfrichtlinien, wie etwa die „OECD-Guidelines for Testing of Chemicals“. Sie beinhalten anerkannte Testmethoden, beispielsweise zur Bestimmung der Allergenität, der akuten und chronischen Toxizität, beziehungsweise der Teratogenität, der Mutagenität oder der Kanzerogenität. Die OECD-Guidelines wurde teilweise in die Normenserie ISO 10993 aufgenommen, bei der in jeweils gegebenen Fällen auf Tests nach OECD hingewiesen wird (International Organization for Standardization, 1998; Schmalz und Brechenmacher, 2005).

2.2.2 Korrosion

Definition

In Zusammenhang mit der Prüfung metallischer Werkstoffe ist die Korrosion (lat. Corrosio, Zerstörung von Materialien/Werkstoffen) von großer Bedeutung. Unter diesem Begriff werden Reaktionen zwischen einem metallischen Werkstoff und seiner Umgebung zusammengefasst, aus denen funktionsmindernde Veränderungen der Werkstoffeigenschaften oder eine Zerstörung des Werkstoffes resultieren. Ein Korrosionsschaden führt zum Versagen eines Bauteils oder eines ganzen Systems. Korrosion ist eine elektrochemische Reaktion, die durch chemische oder physikalische Parameter beeinflusst werden kann. Zumeist erfolgt die von der Phasengrenze ausgehende Zerstörung eines metallischen Werkstoffes, besonders auch bei dentalen Legierungen, durch elektrochemische Reaktion des metallischen Werkstoffes mit seiner Umgebung (Speckhardt und Gugau, 2001).

Im Gegensatz zur Korrosion wird unter Korrosionsbeständigkeit die Widerstandsfähigkeit eines Werkstoffes gegenüber Korrosion verstanden.

Korrosionsarten

Es können prinzipiell zwei Korrosionsarten unterschieden werden (Weißbach, 1998): Die äußere oder atmosphärische Korrosion ist relativ häufig und wird durch Oxidation des metallischen Werkstoffes oder Abtrag von der Phasengrenze des Werkstoffes verursacht. Ihre Geschwindigkeit ist von der Diffusion der reagierenden Stoffe durch die Deckschicht abhängig. Dagegen erfolgt die innere Korrosion durch Diffusion von Atomen in das Werkstoffinnere oder Reaktionen mit Bestandteilen der Legierung oder des Metalles. Beispielsweise kommt es durch Oxidation, Nitridbildung, Schwefelung, Aufkohlung oder absorbierten Wasserstoff zur Bildung von Karbiden oder Metallhydriden mit resultierender Versprödung oder Rissbildung des Metalls.

Als weitere Reaktionen der Korrosion sind außerdem bekannt (Weißbach, 1998; Hornbogen und Warlimont, 2001; Speckhardt und Gugau, 2001):

- Die **elektrochemische Korrosion**, bei der der metallische Werkstoff durch ein Medium mit elektrolytischer Leitfähigkeit beziehungsweise durch einen wässrigen Elektrolyten korrodiert. Dabei kann ein Wasserfilm auf der Werkstoffoberfläche oder auch der in der Mundhöhle befindliche Speichel einen derartigen Elektrolyten darstellen, welcher zur elektrochemischen Reaktion führt. Die Korrosionsgeschwindigkeit hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab, wie vom Metall, von den Elektrolyten und der Konzentration an enthaltenen Ionen und dem sich daraus ergebenden elektrischen Potential.
- An **chemischen Korrosionen** unterscheidet man die **Sauerstoffkorrosion** durch Reaktionen mit Sauerstoff in Verbindung mit Feuchtigkeit. Bei fehlendem Sauerstoff beziehungsweise nur beim Vorhandensein von Feuchtigkeit findet eine Wasserstoffkorrosion statt. Wenn die chemische Korrosion im Inneren des Metalls stattfindet und von außen zunächst nicht erkannt wird, spricht man von einer **Wasserstoffversprödung oder Materialermüdung**. Dabei tritt Wasser in das Metall ein, infolgedessen das Metall korrodiert bzw. spröde wird. Schließlich kann es durch eine Ansiedlung von Bakterien auf der obersten Metallschicht zu einer bakteriellen Korrosion kommen.
- **Physikalische oder metallphysikalische Korrosionen** sind sehr selten und spielen bei Dentallegierungen keine Rolle. Hier ereignen sich Veränderungen durch physikalische Vorgänge im Inneren des Werkstoffes, beispielsweise Legierungsbildungen von eingedrungenem Flüssigmetall wie Quecksilber mit Inhaltsstoffen des Werkstoffes bei Rissbildung oder anderen Werkstoffschädigungen.

Grundlagen der elektrochemischen Reaktion

Große Bedeutung bei dentalen metallischen Werkstoffen besitzt, wie oben erwähnt, die elektrochemische Korrosion. Voraussetzung hierfür ist die Ausbildung eines Korrosionssystems,

bestehend aus einem Korrosionselement (Werkstoff) mit einer anodischen und einer kathodischen Fläche und einem Medium (Elektrolyt). Das den Werkstoff angreifende Medium, also die in Ionen dissoziierte Elektrolytlösung, nimmt die Ionen des korrodierenden Metalls auf (Hornbogen und Warlimont, 2001; Speckhardt und Gugau, 2001).

Nicht nur Salze, sondern auch reine Metalle können Ionen abgeben, wenn sie in einen Elektrolyten gegeben werden. Ein Teil der dabei in Lösung gegangenen positiv geladenen Metallionen tritt mit den Anionen des Elektrolyten in Verbindung, während der andere Teil die jetzt negativ geladene Metalloberfläche (bedingt durch die im Metallgitter zurückgebliebenen negativ geladenen Elektronen) mit einer dünnen Hülle umgibt (Lindner, 1969).

Der metallische Werkstoff wird umso negativer aufgeladen, je mehr sich positive Metallionen lösen. Es entsteht ein elektrisches Potential an der Grenzfläche zwischen Elektrolyt und Metall. Weiteren Ionen wird es dadurch zunehmend erschwert, das Metall zu verlassen. Die entstandene Spannungsdifferenz fördert die Rückreaktion der Metallionen aus dem Elektrolyten und deren Einbau in das Metallgitter. Dabei stellt sich ein für jedes Metall charakteristisches Gleichgewichtspotential ein, da sich ein dynamisches Gleichgewicht einstellt (Lindner, 1969; Striezel, 1991; Körber und Ludwig, 1993; Marxkors und Meiners, 1993; Speckhardt und Gugau, 2001). Diese Anordnung zwischen einem Metall (bzw. Elektrode) und einem Elektrolyten, bei der es zu den beschriebenen Reaktionen kommt, wird auch als galvanisches Halbelement bezeichnet (Marxkors und Meiners, 1993).

Bei einer Kombination zweier Metalle (Halbelemente) wird von einem galvanischen Element (oder einer galvanischen Zelle) gesprochen. Hierbei wird das sogenannte unedlere Metall (die Anode) angegriffen und das edlere Metall (die Kathode) hingegen verschont (Marxkors und Meiners, 1993).

Die Auflösung des unedlen Metalles (Anode) beginnt an der Oberfläche, wobei zwischen den beiden Elektroden ein Stromfluss stattfindet. Die Anodenreaktion stellt dabei im Allgemeinen eine Oxidation dar, indem Elektronen abgegeben werden. Bei der Kathodenreaktion handelt es sich dagegen um eine Reduktion, d. h. es werden Elektronen aufgenommen. Bei der relativ seltenen Wasserstoffkorrosion, bei der ein hohes Angebot an Wasserstoff-Ionen erforderlich ist, kommt es zur kathodischen Wasserstoffentwicklung und dagegen bei der häufigeren Sauerstoffkorrosion zur kathodischen Hydroxidionenbildung.

Die Potentialdifferenz (= Spannung) zwischen einem Metall und Elektrolyten kann nicht direkt gemessen werden. Es kommen für die Messung zwei Elektroden zum Einsatz, wobei als Bezugselektrode herkömmlicherweise die Wasserstoffelektrode angewandt wird. Meistens handelt es sich um die Kalomelektrode, bestehend aus einem Platinblech, das bei 25 °C in einer einnormalen Salzsäure von Wasserstoffgas umspült wird. Es werden jedoch auch andere

Bezugselektroden □ in der Laborpraxis verwandt, wie die Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl)-Elektrode mit bekanntem Elektrodenpotential. Um dabei ein Vermischen der Elektrolyte und somit eine Veränderung der Normalbedingungen ausreichend lang zu verzögern, befinden sich die Elektrolyte in getrennten Gefäßen, die über eine sogenannte Verbindungsbrücke miteinander verbunden sind (Marxkors und Meiners, 1993; Hornbogen und Warlimont, 2001; Speckhardt und Gugau, 2001; Bargel, 2004).

Die Korrosionsneigung eines Metalls wird fernerhin durch seine Position in der elektrochemischen Spannungsreihe bestimmt: Je niedriger das Normalpotential ist, desto leichter ist der Übergang in den ionisierten Zustand und desto unedler ist das Metall (Lindner, 1969; Striezel, 1991; Marxkors und Meiners, 1993) (Abbildung 1).

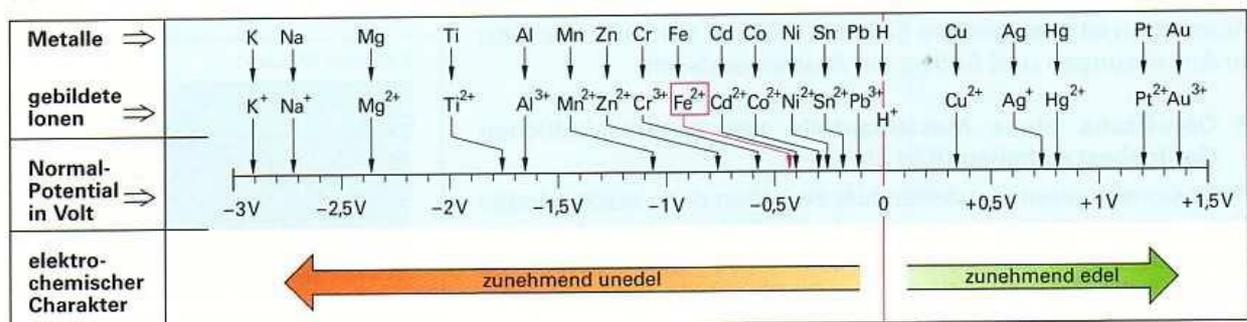


Abbildung 1: Elektrochemische Spannungsreihe der Metalle (Marxkors und Meiners, 1993)

Angriffsformen der Korrosion

In der Mundhöhle wird im Allgemeinen zwischen einem gleichmäßigen und lokalen (ungleichmäßigen) Korrosionsangriff unterschieden. Dabei kommt es bei der gleichmäßigen Korrosion zu einem ebenmäßigen Materialabtrag mit einem überall annähernd gleich großen Materialdickenverlust. Als lokale (ungleichmäßige) Korrosion wird dagegen eine auf bestimmte Stellen konzentrierte Korrosion bezeichnet, wie beispielsweise die Kontaktkorrosion, selektive Korrosion, interkristalline Korrosion, transkristalline Risse, Spaltkorrosion und Lochfraßkorrosion (Schatt und Worch, 2003).

Bei den häufig auftretenden **Lochfraßkorrosionen**, d. h. lochartigen Korrosionsmulden kommt es an einzelnen, voneinander isolierten Stellen der Metalloberfläche zu Korrosionsangriffen. Sie treten vor allem bei mit Schutzschicht überzogenen Metallen auf, die isolierte korrosionsaktive Stellen beispielsweise aufgrund eines Kontaktes mit Elektrolyten (bzw. Speichel) aufweisen.

Bei einem Kontakt verschiedener metallischer Werkstoffe mit unterschiedlicher Stellung in der elektrochemischen Spannungsreihe besteht grundsätzlich die Gefahr, dass sich eine **Kontaktkorrosion** (galvanische Korrosion) entwickelt. Dabei nimmt die Korrosion eines der Metalle unter folgenden Bedingungen zu: 1. indem sich eine Potentialdifferenz bei gleichzeitiger Benetzung mit einem Elektrolyten bildet, die zu anodischer Auflösung des unedleren Metalls führt, 2. mit steigender Leitfähigkeit des Elektrolyten, 3. mit dem Flächenverhältnis, wobei sich ein hoher Quotient Fläche der Anode/Fläche der Kathode günstig auswirkt.

Bei einer **Spaltkorrosion** handelt es sich um einen Korrosionsangriff in engen Spalten, in denen sich Elektrolytenflüssigkeit gesammelt hat. Da in diesen Spalten kein ständiger Flüssigkeitsaustausch stattfindet, kommt es zu einer Sauerstoffverarmung und Veränderungen der Elektrolytzusammensetzung mit einem Abfall des pH-Wertes.

Unter einer **selektiven Korrosion** versteht man die Herauslösung bestimmter Metallbestandteile aus einer Legierung, wobei der edlere Metallbestandteil meist als poröses Skelett zurück bleibt. Die selektive Korrosion kann sowohl bei mehrphasigen als auch bei einphasigen Legierungen stattfinden. Sonderformen der selektiven Korrosion sind außerdem die **interkristallinen Korrosionsrisse** und die **transkristallinen Korrosionsrisse**. Bei der interkristallinen Korrosion erfolgt ein Korrosionsangriff entlang der Korngrenzen, wobei es zum Kornzerfall kommt. Sie entstehen entweder durch höhere Energie an den Korngrenzen oder durch einen inhomogenen Gefügebau. Im Gegensatz dazu kommt es zu transkristallinen Rissen entlang der Gleitebenen aufgrund plastischer Verformungen (Bargel, 2004).

Von **Passivierung** wird gesprochen, wenn sich auf der Oberfläche des Metalls durch die Reaktionsprodukte gebildete oxidische Schichten (sogenannte Passivierungsschichten) bilden und hiermit der Korrosionsfortschritt behindert wird (Schatt und Worch, 2003).

Aufnahme, Resorption und Verteilung im Körper

Die Aufnahme beziehungsweise Resorption von Metallen kann je nach physikalischem Zustand und mechanischer Beanspruchung oder Korrosion auf verschiedenen Wegen erfolgen, beispielsweise über die Haut oder Schleimhaut (Atmungsorgane, Magen-Darm-Trakt) oder aus Geweben (Exsudate, intramuskulär oder subkutan injizierte Arzneimittel) in die Blut- oder Lymphbahn. Sie kann auch im Rahmen aktiver und passiver Vorgänge zur Rückgewinnung (Reabsorption, Rückresorption) aus dem Primärharn der Nierentubuli in die peritubulären Kapillaren erfolgen (Abbildung 2). So können sich aus zahnärztlichen metallischen Werkstoffen durch Abrieb oder Korrosion unterschiedlich große Partikel lösen und über die Atmung, durch Schlucken und über die Haut/Schleimhaut in die Lunge, den Magen-Darm-Trakt und ins Blut gelangen (Hubler und Hubler, 1983; Klötzer, 1991). Über das Blut verteilen sich diese Partikel

dann im restlichen Organismus, wobei sie an Plasmaproteine gebunden oder über spezifische Transportsysteme weiter verteilt werden. Ihre Verteilung und Akkumulation in Geweben und Organen ist dabei von der Durchblutung der einzelnen Organe und der Permeabilität der Gefäße und Zellwände wie auch von der Menge der im Plasma in diffusionsfähiger Form vorliegenden Metallverbindungen abhängig. Zudem besteht eine Beziehung zwischen der Resorption eines Fremdkörpers und Alter, Geschlecht und gesundheitlichem Zustand. Bei Akkumulation der Metallpartikel kann es zu allergischen oder toxischen Reaktionen kommen (Merritt et al., 1984; Reuling, 1989; Ewers und Schliepköter, 1994).

Die Ausscheidung der Fremdkörper erfolgt über den renalen, hepato- oder gastrointestinalen Weg (Reuling, 1989).

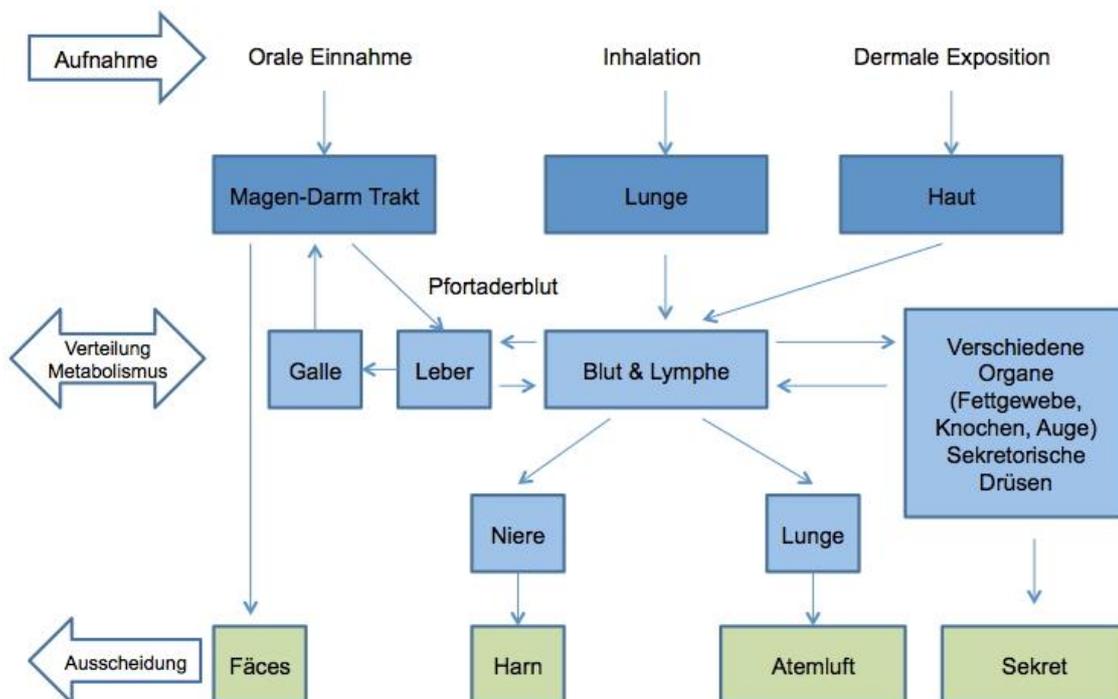


Abbildung 2: Aufnahme, Resorption und Verteilung im Körper (eigene Abbildung)

2.2.3 Toxizität

Definition

Unter dem Begriff Toxizität versteht man eine giftige, von der Dosis, Einwirkhäufigkeit und -dauer sowie der Exposition abhängige, gesundheitsschädigende Eigenschaft chemischer Stoffe oder physikalischer Faktoren. Bei der Exposition handelt es sich um die Art der Aufnahme des schädigenden Stoffes, wobei eine dermale, eine orale oder inhalative, eine intravenöse, intramuskuläre oder intraperitoneale Aufnahme des Stoffes unterschieden wird. Weitere Unterteilungen betreffen die Ausdehnung der Schädwirkung (systemisch vs. lokal) oder die Zeitspanne bis zum Auftreten von Symptomen (akut vs. chronisch). Außerdem differenziert man nach dem Organ oder Gewebe, welches am empfindlichsten auf das Toxin reagiert, beispielsweise zwischen Zytotoxizität, Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität oder Hämatoxizität (Braun und Arning, 2006; Pschyrembel, 2007):

Nach der Klassifikation der ICD-10 (WHO-Version 2006) werden toxische Wirkungen bestimmter Stoffe voneinander unterschieden (ICD-10, 2006).

Tabelle 2: Klassifikation toxischer Wirkungen verschiedener Stoffe nach ICD-10 (ICD-10, 2006)

| Kennung | Toxische Wirkungen |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T36 | Vergiftung durch systemisch wirkende Antibiotika |
| T37 | Vergiftung durch sonstige systemisch wirkende Antiinfektiva und Antiparasitika |
| T38 | Vergiftung durch Hormone und deren synthetische Ersatzstoffe und Antagonisten, anderenorts nicht klassifiziert |
| T39 | Vergiftung durch nichtopioidhaltige Analgetika, Antipyretika und Antirheumatika |
| T40 | Vergiftung durch Betäubungsmittel und Psychodysleptika (Halluzinogene) |
| T41 | Vergiftung durch Anästhetika und therapeutische Gase |
| T42 | Vergiftung durch Antiepileptika, Sedativa, Hypnotika und Antiparkinsonmittel |
| T43 | Vergiftung durch psychotrope Substanzen, anderenorts nicht klassifiziert |
| T44 | Vergiftung durch primär auf das autonome Nervensystem wirkende Arzneimittel |
| T45 | Vergiftung durch primär systemisch und auf das Blut wirkende Mittel, anderenorts nicht klassifiziert |
| T46 | Vergiftung durch primär auf das Herz-Kreislaufsystem wirkende Mittel |
| T47 | Vergiftung durch primär auf den Magen-Darmtrakt wirkende Mittel |
| T48 | Vergiftung durch primär auf die glatte Muskulatur, die Skelettmuskulatur und das Atmungssystem wirkende Mittel |
| T49 | Vergiftung durch primär auf Haut und Schleimhäute wirkende und in der Augen-, der Hals-Nasen-Ohren- und der Zahnheilkunde angewendete Mittel zur topischen Anwendung |
| T50 | Vergiftung durch Diuretika und sonstige und nicht näher bezeichnete Arzneimittel, Drogen und biologisch aktive Substanzen |
| T51 | Toxische Wirkung von Alkohol |
| T52 | Toxische Wirkung von organischen Lösungsmitteln |
| T53 | Toxische Wirkung von halogenierten aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen |
| T54 | Toxische Wirkung von ätzenden Substanzen |
| T55 | Toxische Wirkung von Seifen und Detergenzien |

| Kennung | Toxische Wirkungen |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| T56 | Toxische Wirkung von Metallen |
| T57 | Toxische Wirkung von sonstigen anorganischen Substanzen |
| T58 | Toxische Wirkung von Kohlenmonoxid |
| T59 | Toxische Wirkung sonstiger Gase, Dämpfe oder sonstigen Rauches |
| T60 | Toxische Wirkung von Schädlingsbekämpfungsmitteln (Pestiziden) |
| T61 | Toxische Wirkung schädlicher Substanzen, die mit essbaren Meerestieren aufgenommen wurden |
| T62 | Toxische Wirkung sonstiger schädlicher Substanzen, die mit der Nahrung aufgenommen wurden |
| T63 | Toxische Wirkung durch Kontakt mit giftigen Tieren |
| T64 | Toxische Wirkung von Aflatoxin und sonstigem Mykotoxin in kontaminierten Lebensmitteln |
| T65 | Toxische Wirkung sonstiger und nicht näher bezeichneter Substanzen |

Unterschieden werden ferner Organtoxizität, Karzinogenität (Kanzerogenität, Onkogenität), Mutagenität und Teratogenität. Dabei wirken mutagene Stoffe toxisch auf die DNA, indem sie dort Veränderungen auslösen. Kanzerogen sind solche Stoffe, die Krebs erzeugen. Führt ein Toxin in der pränatalen Phase zu Missbildungen, wird es als Teratogen klassifiziert. Es gibt auch Toxine, die auf fast alle Gewebe bzw. Organe eine toxische Wirkung ausüben und zudem noch mutagen sowie kanzerogen wirken (wie beispielsweise Mykotoxine wie Aflatoxine und Citrinin (Kück et al., 2009)).

Lokale Reaktion

Lokal wirkende Stoffe schädigen den Körper am Ort der Einwirkung, ohne dass sie resorbiert werden. So können chemische Stoffe (beispielsweise konzentrierte Säuren, Laugen oder Gase wie beispielsweise Chlor, Ammoniak, Phosgen, Ozon und auch aggressive Haushaltsreiniger, organische Lösungsmittel und Textilchemikalien beim Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut zu Brennen, Rötung bis hin zu schweren Läsionen der Haut oder Schleimhaut führen (Lohs et al., 2009)).

In der Zahnmedizin ist die Ursache lokal toxischer Reaktionen häufig eine erhöhte Freisetzung metallischer Komponenten aus einer Dentallegierung beispielsweise aufgrund von Verarbeitungsfehlern bei der Herstellung der Restauration (Gießen, Löten, Verblenden) oder bei nicht korrosionsfesten Restaurationen (Schatt und Worch, 2003; Marxkors et al., 2008). Dabei können freigesetzte Substanzen aus zahnärztlichen Werkstoffen auf benachbarte Gewebe wie Gingiva, Mundschleimhaut, Pulpa oder Alveolarknochen lokal toxisch wirken und über die Ausschüttung von proinflammatorischen Entzündungsmediatoren eine Entzündung oder Nekrose auslösen (Abbildung 3 und Abbildung 4) (Schmalz und Brechenmacher, 2005).



Abbildung 3: Entzündung der Gingiva in Kontakt mit einer Aufbrennlegierung (nach Schmalz und Brechenmacher, 2005)



Abbildung 4: Pulpanekrose nach Applikation von Kunststofffüllungen (nach Schmalz und Brechenmacher, 2005)

Systemische Reaktion

Systemisch toxische Reaktionen können sowohl zu Schädigungen oder zum Versagen einzelner Gewebe oder Organe (organotrope Toxizität, selektive Organtoxizität) als auch zu Gewebe- oder Organschädigungen im ganzen Körper und zu Fehlbildungen in der pränatalen Phase führen (Marxkors et al., 2008; Kück et al., 2009). Bislang wurden nur wenigen Untersuchungen zu

toxischen Schäden des Organismus und daraus resultierenden Erkrankungen durchgeführt. Es konnte aber gezeigt werden, dass viele Chemikalien nicht nur durch additive Wirkung sondern bei Mehr- oder Vielfachbelastung auch synergistisch zu Schädigungen führen, sogar bei subtoxischen Konzentrationen (Ashford und Miller, 1998).

Mutagene beziehungsweise kanzerogene Substanzen wirken direkt oder indirekt durch Umwandlung in reaktionsfähige Metaboliten im Stoffwechsel oder durch die Entstehung von Radikalen. Hierdurch kommt es zu Veränderungen der DNA mit resultierenden Störungen der DNA-Reparatur oder der DNA-Konformation oder einer veränderten Genexpression (Herz, 1995). Beispielsweise können organische Stoffe (aromatische und chlorierte Kohlenwasserstoffe, Nitroverbindungen) nach ihrer Aufnahme in den Körper wieder in ihre aktive Form umgewandelt und in einem Organ angereichert werden. In der Folge entstehen DNA-Mutationen und Tumorerkrankungen (Lewin, 1992; Wirth und Gloxhuber, 1994; Vohr, 2010). Eine mögliche Erklärung für die karzinogene Wirkung von Metallen, vor allem von Cadmium und anderen Schwermetallen, aber auch von Nickel und Chrom, ist außerdem, dass die Metalle zu einer erhöhten Produktion von reaktivem Sauerstoff führen, der seinerseits die DNA angreifen kann und damit zur Tumorentstehung beiträgt (Lewin, 1992; Wirth und Gloxhuber, 1994; Vohr, 2010). Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass Chemikalien, Arzneimittel oder auch Metalle die Permeabilität der Bluthirnschranke erhöhen, und daraus erhöhte Konzentrationen dieser Stoffe im Hirnstamm resultieren (Jaumann, 2000).

Auch aus zahnärztlichen Werkstoffen können Fremdstoffe freigesetzt werden, die durch Verschlucken, Inhalation oder auf dem dermalen Wege in den Organismus gelangen und nach Resorption zumeist über die Blutbahn zu anderen Organen transportiert werden. Bei entsprechend hohen Konzentrationen des Fremdstoffes werden Organe geschädigt (Schmalz und Brechenmacher, 2005; Marxkors et al., 2008).

Immer wieder wird in der Presse berichtet, dass zahnärztliche Werkstoffe wie Amalgam, Kompositwerkstoffe und Dentallegierungen angeblich unerwünschte oder chronisch toxische Wirkungen auf den Gesamtorganismus haben können (Schmalz und Brechenmacher, 2005). Nach den bisher in der Fachliteratur publizierten Untersuchungen wurde ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Gesundheitsschäden und den dafür verantwortlich gemachten zahnärztlichen Werkstoffen jedoch bislang nicht eindeutig festgestellt (Schmalz und Brechenmacher, 2005; Marxkors et al., 2008). Die Konzentration der aus Dentalwerkstoffen freigesetzten Substanzen scheint selbst unter ungünstigen Bedingungen, wie etwa einer ungenügenden Korrosionsfestigkeit und/oder der Aufnahme zusätzlicher Mengen beispielsweise von metallischen Elementen mit der Nahrung nicht ausreichend zu sein, um systemtoxische Effekte hervorzurufen (Marxkors et al., 2008). Um definitive Aussagen machen zu können, sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich.

Toxikologische Nachweismethoden

Im Zusammenhang mit der Biokompatibilität zahnärztlicher Werkstoffe, besonders Metalle, wird in den letzten Jahren zunehmend auch die toxikologische Prüfung durchgeführt. Im Einzelnen interessieren die akute und chronische Toxizität, die Mutagenität und Teratogenität, Organtoxizitäten sowie mutagene und karzinogene Wirkungen.

Grundlage der experimentellen Toxikologie waren lange Zeit In vivo-Toxizitätsprüfungen am Tiermodell, während heute meist In vitro-Untersuchungen an isolierten Organen, Geweben, isolierten Zellen beziehungsweise Zellkomponenten oder auch an Bakteriensystemen durchgeführt werden (Aktories et al., 2005; Schmalz und Brechenmacher, 2005; Aktories et al., 2009; Reichl, 2009).

Beispielsweise sind folgende In-vitro-Tests gebräuchlich: Der Ames-Test weist mutagen wirkende Substanzen mithilfe genetisch modifizierter Bakteriensysteme nach (Ames, 1971; Ames et al., 1973; Ames et al., 1975; International Organization for Standardization, 1998; OECD, 1998). Der Neutralrot-Test oder die Trypanblau-Färbung dienen der Bestimmung der direkten lokalen, akuten und unspezifischen Zytotoxizität. Während vitale Zellen in der Lage sind, den Farbstoff auszuschließen und im mikroskopischen Bild hell erscheinen, nehmen tote Zellen den Farbstoff auf und sind daher von lebenden Zellen zu unterscheiden (Visser et al., 1999; Schmalz und Brechenmacher, 2005; Reichl, 2009). Mit dem MTT-Test wird die lokale, akute oder unspezifische Zytotoxizität von Legierungen auf indirektem Wege geprüft. Hierzu werden Prüfkörper in einem Zellkulturmedium inkubiert und in Verdünnungsreihen auf Mikrotiterplatten inkubiert. Durch Messungen der Aktivität bestimmter Enzyme kann im Vergleich mit einer Negativkontrolle eine etwa vorhandene Inhibition der Zellproliferation nachgewiesen werden (Kasugai et al., 1990; Wataha et al., 1992).

Der Komet-Assay ist eine Einzelzellelektrophorese und wird zum Nachweis von DNA-Schäden verwendet. Prinzipiell ist intakte DNA hochgeordnet und entfernt sich in der Agarose-Matrix nicht weit vom Kern, während beschädigte DNA, d.h. DNA-Fragmente im elektrischen Feld zur Kathode wandern. Typisch ist eine Zusammenlagerung kleiner Bruchstücke zu einer charakteristischen Form („Komet“), deren Fluoreszenz gemessen wird. Grundlage der Messparameter ist die Unterteilung der zellulären DNA in Kopf und Schweif. Der Kopf entspricht der DNA, die sich innerhalb der Kavität befindet, in der die Einzelzelle eingebettet war, also nicht bzw. kaum gewanderte DNA. Im Schweif befindet sich die DNS, die aus der Agarosekavität aufgrund von negativer Ladung und größerer Fragmentierung im elektrischen Feld zur Anode gewandert ist. Als typische Messgrößen werden neben der reinen Zählung der Kometen z.B. der prozentuale DNA-Anteil im Schweif, die Schweiflänge sowie das Produkt aus DNA-Anteil und Schweiflänge („Olive-Moment“) verwendet. Das Ausmaß der DNA-Schädigung steigt mit zunehmendem Anstieg dieser Messgrößen (Olive und Banath, 2006). Neben der quantitativen

Auswertung können auch qualitative Aspekte beim Komet-Assay berücksichtigt werden: Beispielsweise werden 50 Zellen ausgewählt und visuell in fünf Kategorien von 0 bis 4 eingeteilt; hierbei entspricht die Klasse 0 keiner Schädigung und die Klasse 4 der maximalen Schädigung. Aus der Klassifizierung jeder Zelle summiert sich der sogenannte „Damage Index“ (DI), der dementsprechend für 50 Zellen Werte zwischen 0 und 200 einnehmen kann (Hartmann et al., 2003).

Ein weiterer Test zum Nachweis der Genotoxizität ist der sogenannte Mikronukleus-Test, der sich auch für abgeschilferte, nicht kultivierte Zellen eignet. Hierbei werden durch Anfärbung Chromosomen beziehungsweise Chromosomenfragmente sichtbar, die außerhalb des eigentlichen Zellkerns liegen und durch Chromosomenbrüche oder Schäden des Spindelapparates entstanden sind (Stich et al., 1992; Hayashi, 2016).

Zur Testung der Kanzerogenität oder Mutagenität wurden auch Testsysteme entwickelt, bei denen Mutationen durch den Verlust der Aktivität bestimmter Enzyme erkannt werden können, wie beispielsweise der HG-PRT (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase)-Test (Lang und Reimann, 1993). Darüber hinaus wurden zur Verbesserung der Simulation klinischer Prüfungen bei Zytotoxizitätsprüfungen verschiedene Systeme entwickelt, um Dentin in Zellkultursysteme zu integrieren („Dentin-Barriere-Test“). Bei dieser Testmethode wird zwischen Zellen und dem zu testenden Werkstoff eine Dentinscheibe eingebracht. Vorteil dieses Tests ist, dass in bestimmten Fällen Tierversuche vermieden werden können (Hanks et al., 1988).

Dennoch lassen sich einige Wirkungen, beispielsweise in Bezug auf den Metabolismus oder auf den Kreislauf, das Verhalten einer Substanz im Körper sowie Langzeitwirkungen nicht genau in In vitro-Tests ermitteln, so dass tierexperimentelle Untersuchungen unvermeidbar sind. Das Tierschutzgesetz regelt grundsätzlich die Zulassung von Tierversuchen: „Tierversuche, die dem Tier Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen, es in schwere Angst versetzen oder sein Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigen können, sind auf das unerlässliche Maß zu beschränken... Den Tieren dürfen Schmerzen, Leiden oder Schäden nur zugefügt werden, soweit sie für den verfolgten Zweck unvermeidlich sind...“ (Art. 13 Abs. 1 Tierschutzgesetz [TSchG], Änderung vom 22. März 1991). Vor der Entscheidung für einen Tierversuch sollten daher sorgfältige Analysen der Testsubstanz mit verhaltenstoxikologischen und labormedizinischen Methoden oder In-vitro-Tests durchgeführt werden.

Die Toxizitätsrichtlinie regelt die Dosierung und Dauer der Verabreichung einer Testsubstanz. Z. B. erfolgen akute Toxizitätstests in der Regel mit steigenden Dosen einer Substanz bei einmaliger Verabreichung, wobei die potenzielle Giftwirkung zumeist innerhalb von 5 Tagen beurteilt wird. Die Testdauer bei einer möglichen chronischen Toxizität richtet sich nach der erwarteten Exposition des Menschen und beträgt 6 Monate für ein Antibiotikum und mindestens 2 Jahre für ein potenzielles Karzinogen. Die Bestimmung potenziell teratogener Stoffe beinhaltet

in der Regel eine Giftexposition von trächtigen Versuchstieren im ersten Trimester (Toxizitätsrichtlinie 1995).

Ein in der älteren Literatur häufig zu findendes Ergebnis solcher Prüfungen in die Angabe der letalen Dosis. So gibt die LD₅₀ an, welche Einzeldosis einer Substanz erforderlich ist, um 50 % der Tiere einer Versuchstiergruppe zu töten. Für aussagekräftige Ergebnisse sind allerdings viele Tiere erforderlich: Es werden > 400 Tiere benötigt, um eine ± 20 % Genauigkeit zu erzielen (Reichl, 2009). Außerdem wird die Reproduzierbarkeit der Tests durch zahlreiche Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Stamm der Tiere beeinflusst, und die Ergebnisse sind nicht zwingend auf den Menschen übertragbar (Zbinden und Flury-Roversi, 1981; Stephens, 1989; Fano, 1997). Daher wurde der LD₅₀-Test im Jahre 2002 aus den Test-Richtlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) gestrichen (OECD, 2002). Als alternatives Vorgehen wird angegeben, Tierversuche mit kleinen Tierzahlen im „Limit-Test“ durchzuführen, d. h. ein Test mit einer bestimmten Höchstdosierung und, wenn keine Toxizität nachweisbar ist, auf eine Prüfung mit kleineren Dosen zu verzichten. In modifizierter Form ist außerdem eine Einteilung in die drei EG-Giftklassen mindergiftig, giftig und sehr giftig nach Versuchen an 25 Tieren möglich (Reichl, 2009).

Ein weiteres In vivo-Testsystem ist der Irritationstest nach Draize, bei dem die zu testende Substanz auf die Haut oder in den Bindehautsack eines Kaninchenauges aufgetragen wird. Die Beurteilung erfolgt anhand einer Punktskala aus fünf Schweregraden in Abhängigkeit von der Bildung von Rötungen, Quaddeln oder Blasen sowie der Tränenproduktion, Hornhauttrübung, Irisreaktionen, Bindehautinfiltrationen oder Nekrosen (Reichl, 2009). Aber auch die Ergebnisse dieser Tests sind nur schwer auf den Menschen übertragbar (Sharpe, 1985; Langley und Fisher, 1995; Fano, 1997). Als Ergänzung oder ggf. Ersatz wird der HET-CAM-Test empfohlen (Reichl, 2009). Dieser Hühnerei-Test (HET) wird an der Chorion-Allantois-Membran (CAM) von etwa neun Tage bebrüteten Eiern durchgeführt. Der Hühnerembryo hat zu diesem Zeitpunkt noch keine Schmerzempfindung, aber es zeigen sich nach dem Aufbringen der Testsubstanz ggf. Blutungen oder Nekrosen der Blutgefäße und/oder des Eiklars (Luepke, 1985; 1997).

Weitere tierexperimentelle Modelle werden zum Nachweise der Teratogenität eingesetzt, beispielsweise „Whole Embryo Culture“-Test an trächtigen Ratten oder Mäusen (Piersma et al., 2004; Flick und Klug, 2006). Derartige Tierversuche zur Bestimmung von Teratogenen gelten als nicht zuverlässig. Nach einer Literaturlauswertung, in der die Ergebnisse von Tierversuchen mit 1396 verschiedenen Substanzen analysiert wurden, hätte fast die Hälfte der für den Menschen bekannterweise unschädlichen Substanzen als schädlich eingestuft werden müssen. Außerdem fanden sich bei fast einem Drittel der geprüften Substanzen beim Einsatz unterschiedlicher Tierspezies widersprüchliche Resultate (Bailey et al., 2005). Ergebnisse, die sich aus In-vitro-Tests an embryonalen Stammzellen oder Ganz-Embryo-Kulturen ableiten, sind dagegen offenbar

wesentlich aussagekräftiger und kostengünstiger als Teratogenitätsprüfungen an Tieren. Es ist zu erwarten, dass zukünftige Fortschritte bei der Verwendung menschlicher Zellkulturen eine In-vitro-Einschätzung u. a. der Teratogenität weiter verbessern werden.

Kenngößen und Grenzwerte

Mit Hilfe der Risikobewertung chemischer Substanzen soll die für den Menschen vertretbare tägliche Aufnahmemenge von Fremdstoffen aus toxikologischer Sicht bestimmt werden.

Dabei werden die Grenzwerte von nationalen und internationalen Gremien erstellt. Häufig werden folgende Referenzwerte angegeben (Chapman et al., 1996; Crane und Newman, 2000; Dekant et al., 2004; Schmalz und Brechenmacher, 2005; OECD, 2006):

- BMD (Benchmark Dosis) – die gerade noch wirksame Dosis einer Substanz, bei der noch keine schädliche Wirkung auftritt.
- NOEL (No Observed Effect Level) - höchste Expositionskonzentration oder Dosierung eines Stoffes, bei der es innerhalb eines Versuchszeitraumes gegenüber den Kontrollen zu keiner signifikanten Zunahme in der Häufigkeit von Wirkungen gekommen ist.
- NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) - höchste Expositionskonzentration oder Dosierung eines Stoffes, bei der innerhalb eines Versuchszeitraumes gegenüber den Kontrollen keine signifikante Zunahme in der Häufigkeit von schädlichen Wirkungen nachzuweisen ist.
- LOEL (Lowest Observed Effect Level) - niedrigste Expositionskonzentration oder Dosierung eines Stoffes, bei der sich innerhalb eines Versuchszeitraumes gegenüber den Kontrollen eine signifikant messbare Wirkung zeigt.
- LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) - niedrigste Expositionskonzentration oder Dosierung eines Stoffes, bei der sich innerhalb eines Versuchszeitraumes gegenüber den Kontrollen eine signifikant messbare schädliche Wirkung zeigt.
- MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) - höchste zulässige Konzentration eines (gasförmigen) Stoffes (Gas, Dampf oder Schwebstoffe) in der Luft am Arbeitsplatz, die auch bei wiederholter bzw. langfristiger Exposition (täglich 8 Stunden/ wöchentlich 40 Stunden), nicht zu einer Gesundheitsschädigung von Beschäftigten führt.
- STEL (Short Term Exposure Level) - die Luftkonzentration eines Stoffes, der Beschäftigte bestimmter Berufsgruppen für eine Zeitdauer bis zu ca. 15 Minuten ausgesetzt werden können, ohne dass es zur Beeinträchtigung der Gesundheit kommt.
- TI (Tolerable Intake oder tolerable Aufnahme) - Höchstmenge eines Stoffes, die in den menschlichen Organismus gelangen kann, ohne gesundheitliche Schäden zu verursachen.

- TDI (Tolerable Daily Intake oder tägliche tolerable Aufnahme) - Dosis einer Substanz, die bei lebenslanger täglicher Einnahme keine gesundheitlichen Auswirkungen hat.
- TWI (Tolerable Weekly Intake oder wöchentliche tolerable Aufnahme) - Menge eines Stoffes, die wöchentlich ohne nachteilige gesundheitliche Folgen aufgenommen werden darf.

Neben der Zahlenangabe der Grenzwerte werden die Ergebnisse toxikologischer Prüfungen zur Verdeutlichung der Dosisabhängigkeit der Wirkung häufig in Dosis-Wirkungs-Kurven dargestellt (Abbildung 5).

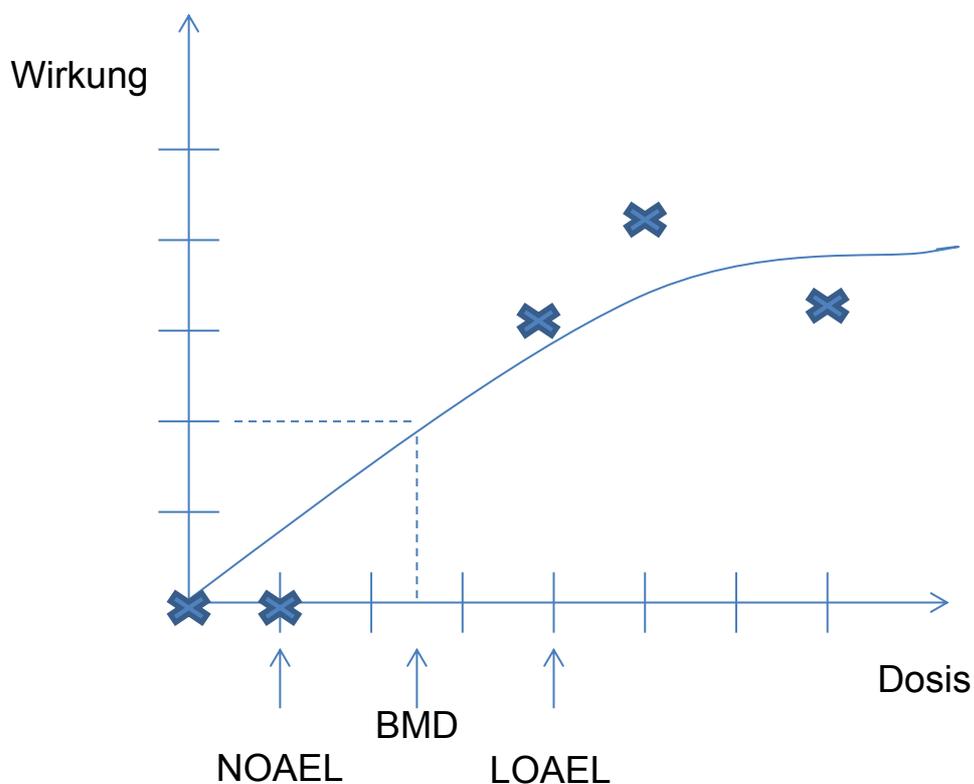


Abbildung 5: Dosis-Wirkungs-Kurve (BMD = Benchmark Dosis, LOAEL = Lowest Observed Effect Level, NOAEL = No Observed Adverse Effect Level)

2.2.4 Allergie

Definition und Entstehung

Unter einer Allergie ist eine Änderung der Reaktionsfähigkeit im Sinne einer krankmachenden Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems gegenüber körperfremden, nicht-infektiösen, in der Regel harmlosen Stoffen, die meist aus der Umwelt stammen, zu verstehen (Coombs und Gell, 1968; Reuter, 2004; Pschyrembel, 2007). Beim ersten Kontakt mit einem Allergen kommt es zunächst zu einer Sensibilisierung des Organismus, bei der klinische Symptome noch nicht auftreten. Eine Allergie manifestiert sich erst, wenn ein wiederholter und dauerhafter Kontakt mit dem Allergen und zudem eine verstärkte Reaktionsbereitschaft vorliegen.

Wie OPREE bereits 1979 feststellte, liegen genetisch bedingt bei 22 % der Bevölkerung mäßig erhöhte und bei 2 % stark erhöhte IgE-Serumkonzentrationen vor, was ein entsprechend höheres Risiko für eine Allergie beinhaltet (Oprea, 1979). Andere Autoren bestätigen, dass Atopiker (d. h. zu Allergien neigende Menschen) in der Regel empfindlicher als Nicht-Atopiker auf Fremdstoffe reagieren und häufiger eine Allergie, besonders vom Soforttyp (Typ I der Überempfindlichkeitsreaktionen), ausbilden (Voorhorst, 1962; Coombs und Gell, 1968; Oprea, 1979; Voigtländer, 1995; Murken und Cleve, 1996; Sandford et al., 1996; Diel et al., 1998; Diel et al., 1999; Skadhauge et al., 1999; Karp et al., 2000; Skoner, 2001; Leung und Bieber, 2003).

Bei der Prägung des Immunsystems handelt es sich jedoch um einen dynamischen Prozess, der jederzeit im Laufe des Lebens gestört werden kann, wie auch die Zunahme allergischer Erkrankungen in den letzten Jahren zeigt (Wright et al., 1994; Schafer et al., 1996; Schultz Larsen et al., 1996; Meltzer, 1997; Skoner, 2001; Leung und Bieber, 2003). Die Entwicklung einer Allergie wird von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst: Ausbildung und Zusammensetzung der Darmflora, übermäßige Hygiene, Infektionskrankheiten, Ernährung, Schimmelpilzexpositionen, psychosoziale Parameter und vor allem auch Umweltbelastungen. So wurden besonders in den letzten 200 Jahren Millionen neuartiger chemischer Substanzen produziert, deren Auswirkungen auf den Menschen noch weitgehend unbekannt sind. Zu verschiedenen chemischen Substanzen in unserer Atemluft kommt eine Vielzahl anderer Chemikalien hinzu, die beispielsweise Nahrungsmitteln, Waschmitteln und Kosmetika zugesetzt sind. Erwähnt sei außerdem der steigende Medikamentenkonsum sowie die Vielzahl neuartiger chemischer Stoffe oder Materialien, die heute in der Medizin und Zahnmedizin zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden (Diel et al., 1981; Wright et al., 1994; Voigtländer, 1995; Schafer et al., 1996; Schultz Larsen et al., 1996; Meltzer, 1997; Diel et al., 1998; Diel et al., 1999; Ashford und Miller, 2000; Diel, 2000; Jaumann, 2000; Singer, 2000; Skoner, 2001; Kappert und Fitjer, 2002; Leung und Bieber, 2003). Durch die gleichzeitige Belastung mit vielen Stoffen oder unspezifischen Umweltbelastungen ist es in der Regel sehr schwierig, die tatsächliche allergene Ursache oder das Allergen zu identifizieren.

Definition der Allergene

Allergene sind allergieauslösende Substanzen beziehungsweise Antigene, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden und eine überschießende Immunantwort verursachen.

Allergene mit geeigneten Bindungsdomänen für die im Körper gebildeten Antikörper weisen nur Makromoleküle (vor allem makromolekulare Eiweißstoffe, aber auch Lipide, Glykoside) mit einer Größe von etwa 1000 D und mehr (auch sogenannte Vollantigene) auf. Aber auch niedermolekulare Substanzen oder Stoffe können allergen oder pseudoallergen wirken, wenn sie Komplexe mit hinreichender Molekülgröße bilden oder als Hapten an körpereigene Makromoleküle (Carrier) binden oder nach chemischer Modifikation von der Immunabwehr als fremd erkannt werden. Hauptsächlich sind dies Kontaktallergene, die zu der Zell-Zell vermittelten Typ IV-Reaktion führen (Keller, 1977; Diel et al., 1981; Fuchs und Gronemeyer, 1990; Bergmann und Fuhr, 1994; Fuchs, 1995; Fuhr, 1996; Diel et al., 1998; Diel et al., 1999; Reuter, 2004; Pschyrembel, 2007).

Einteilung

Die Einteilung der Überempfindlichkeitsreaktionen erfolgt bis heute grundsätzlich nach der Klassifikation von COOMBS und GELL (1968) in vier verschiedene Typen (Tabelle 3), die im Folgenden beschrieben werden (Coombs und Gell, 1968; de Weck, 1979; Fuchs, 1988; Fuchs und Gronemeyer, 1990; Vercelli, 1993; Bergmann und Fuhr, 1994; Voigtländer, 1995; Fuhr, 1996; Hopken et al., 1997; Reuter, 2004; Pschyrembel, 2007):

Tabelle 3: Einteilung der allergischen Überempfindlichkeitsreaktion (nach Coombs und Gell, 1968)

| Typ | Mechanismus | Reaktionszeit | Klinisches Bild |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frühtyp (humorale Allergie) | | | |
| Typ I (Soforttyp, anaphylaktischer Typ) | Freisetzung von Histamin u. a. Mediatoren aus Basophilen und Mastzellen, Vermittler: IgE | Sekunden bis Minuten, evtl. zweite, sog. verzögerte Reaktion nach 4-6 Std. | Allergisches Asthma, allergische Rhinitis, allergische Konjunktivitis, allergische Urtikaria, Angioödem, anaphylaktischer Schock |
| Typ II (Zytotoxischer Typ) | Antikörper bilden mit Antigenen auf Zellmembranen Immunkomplexe; durch Aktivierung von Komplement oder von zytotoxischen Killerzellen kommt es zur Zytolyse körpereigener Zellen. Vermittler: IgG evtl. auch IgM | Wenige Minuten bis 12 Stunden | Allergisch bedingte hämolytische Anämie, allergische Agranulozytose und Thrombozytopenie, Agranulozytose bestimmte Transfusionszwischenfälle |
| Typ III (Immunkomplextyp, Arthus-Typ) | Bildung gewebeständiger oder zirkulierender Immunkomplexe aus präzipitierenden Antikörpern und Antigenen, lösen über eine Aktivierung von Komplementen lokale Entzündungsprozesse aus, Vermittler: IgG | Maximale Reaktion nach 6-12 Stunden | Allergische Vaskulitis, Serumkrankheiten, exogen-allergische Alveolitis, allergische bronchopulmonale Aspergillose |
| Spättyp (zellvermittelte Allergie) | | | |
| Typ IV (verzögerter Typ) | Antigensensibilisierte T-Lymphozyten setzen bei erneutem Antigenkontakt Lymphokine frei, die zur Aktivierung und Proliferation von Makrophagen und mononuklearen Zellen sowie deren Wanderung an den Ort der Antigenbelastung führen, (Infiltration und Entzündungsreaktion) | 12-72 Stunden | Allergisches Kontaktekzem, Tuberkulinreaktion, Transplantatabstoßung, persistierende granulomatöse Reaktion |

Typ I-Allergie (Früh- bzw. Sofortreaktion oder anaphylaktische Reaktion):

Die Typ I-Allergie wird durch Proteine, Polysaccharide oder Medikamente und andere chemische Verbindungen hervorgerufen. Die Reaktionszeit beträgt dabei in der Regel Sekunden bis Minuten. Eine zweite Reaktion kann eventuell nach vier bis sechs Sekunden erfolgen.

Sie beruht auf einer Bildung von IgE-Antikörpern und der hiermit verbundenen Bildung und Freisetzung von verschiedenen Mediatoren (vor allem Histamin, aber auch Heparin, Prostaglandine, Leukotriene oder plättchenaktivierender Faktor) aus Gewebemastzellen und basophilen Leukozyten. Nach dem Allergenkontakt werden nach Aktivierung eine Kaskade (Makrophage – T-Helferzelle – IgE-Helferzelle – B-Lymphozyt – Plasmazelle) vermehrt IgE-Antikörper produziert. Diese binden mit ihrem Fc-Stück über einen Rezeptor an die Membran von Mediatorzellen, d. h. im Blut an zirkulierende Basophile, in Schleimhäuten an Mukosa-Mastzellen, in Gewebe und Außenhaut an reguläre Mastzellen oder Langerhans'sche Zellen.

Histamin, ein vor allem in Mastzellen sowie basophilen und eosinophilen Granulozyten gebildetes biogenes Amin, spielt eine zentrale Rolle als Mediator. Seine Wirkung wird nach Freisetzung über Histaminrezeptoren, vorwiegend über H₁-Rezeptoren, am Zielgewebe vermittelt. Es verursacht in der frühen Phase folgende Sofortwirkungen, die zu den in Klammern ergänzten Symptomen führen: Kontraktionen der glatten Muskulatur besonders in den Bronchien und im Magen-Darm-Trakt (Bronchospasmus und Koliken) sowie auch in den großen Gefäßen und im Uterus, Endothelkontraktionen bei Kapillaren und Venolen, Dilatation der Kapillaren oder der peripheren Gefäße (Erythem oder Hyperämie bzw. Hautrötungen und Quaddelbildung), Blutdruckabfall und Steigerung der Kapillar- oder Gefäßpermeabilität (eventuell erhöhte Schleimsekretion und Ödembildung), Hypersekretion der Schleimhäute (Rhinitis), Wirkung auf sensible Nervenenden (Schmerzen und Juckreiz), sowie Adrenalinausschüttung. Wirkungen über H₂-Rezeptoren sind zudem folgende: Beteiligung an der Dilatation kleiner Gefäße und der Koronargefäße, positiv inotrope und chronotrope Wirkung (mit Tachykardie), Stimulation der Magensäuresekretion.

Bei Atopikern besteht eine genetische Disposition zur überschießenden Bildung von Gesamt-IgE und allergiespezifischen IgE sowie zu deren Fixierung besonders an Mastzellen und basophilen Granulozyten der Haut und Schleimhaut. Zudem scheint eine verminderte Aktivität der T-Suppressorzellen und eine HLA-assoziierte allergische Reaktionsbereitschaft zu bestehen. Andererseits werden als mögliche Ursachen für eine erworbene Allergie vom Typ I eine starke Allergenexposition (sogenannte aufgezwungene Allergie), eine erhöhte Permeabilität der Haut- und Schleimhautbarriere aufgrund bakterieller und viraler Infekte oder chemischer und physikalischer Irritation angegeben. Möglich ist auch eine veränderte Reaktionsbereitschaft von Mastzellen, Monozyten, basophilen und eosinophilen Granulozyten (besonders bei einem chronischen Verlauf der Typ I-Allergie) sowie auch psychische Faktoren.

Typ II-Allergie (zytotoxische Reaktion):

Bei diesem Allergietyp werden antigenträgende Zellen entweder zugeführt (beispielsweise Blutgruppenantigene bei Transfusionen) oder durch Anlagerung von Fremdstoffen (häufig durch Medikamente) gebildet.

Sie entsteht durch die Bildung von Immunkomplexen mit den zellwandständigen Antigenen und zirkulierenden IgG- sowie vermutlich auch IgM-Antikörpern. Durch Komplement-Aktivierung oder zytotoxische Killerzellen kommt es nach sechs bis zwölf Stunden liegen.

Typ III-Allergie (Immunkomplex-Reaktion, Arthus-Reaktion):

Sie entsteht durch die Bildung von zirkulierenden Immunkomplexen aus Antikörpern (IgG, IgM) und Antigenen (wie beispielsweise durch Streptokokken, Schimmelpilze oder durch Gabe von artfremden Serumproteinen, Arzneimitteln und anderen antigenen Substanzen). Durch die Immunkomplexablagerung in Kapillaren werden Komplementfaktoren, insbesondere C3a und C5a, aktiviert und damit die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten sowie Mastzellen bewirkt. Die Immunkomplexe können jedoch von den phagozytierenden Granulozyten nur schwer eliminiert werden, so dass durch die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und gewebeschädigenden Enzymen, wie beispielsweise Elastase, Kollagenase und Myeloperoxidase, eine ausgeprägte entzündliche Reaktion hervorgerufen wird, deren Folge eine erhebliche Gewebeerstörung sein kann. Folglich kann man auch bei dieser Reaktion von einem zytotoxischen Phänomen sprechen, wobei die Schädigung der Zellen sekundär erfolgt. Die Reaktionszeit beträgt dabei ca. sechs bis zwölf Stunden.

Typ IV-Allergie (zellvermittelte Allergie, verzögerte Reaktion, epikutane ekzematöse Kontaktreaktion, intradermale Tuberkulinreaktion):

Dieser Allergietyp erfolgt ohne Beteiligung humoraler Antikörper. Er beruht auf einer Aktivierung, Vermehrung und Differenzierung von T-Lymphozyten gegenüber einem Antigen, bei dem es sich meistens um einfache niedermolekulare chemische Substanzen handelt. Dabei kommt es bei einem erneuten Kontakt mit dem Antigen zu Reaktionen mit einer Freisetzung von Lymphokinen aus spezifisch sensibilisierten oder aktivierten T-Lymphozyten. Hierdurch wird eine Aktivierung und Proliferation von Makrophagen sowie mononukleären Zellen bewirkt, die zum Ort der Antigenbelastung wandern. Dies führt zur Infiltration und damit zu Entzündungsreaktionen.

Zur Symptomatik kommt es in etwa zwölf Stunden, wobei das Maximum 24 bis 72 Stunden nach dem Antigenkontakt erreicht ist (Coombs und Gell, 1968).

Darüber hinaus existieren verschiedene Formen von Spätreaktionen, wobei zwischen dem Typ IVa und IVb unterschieden wird: Bei der Typ IVa-Reaktion entfalten die T-Lymphozyten mit dem Oberflächenmarker CD8 eine direkte zytotoxische Wirkung. Dagegen entsteht die Typ IVb-Reaktion infolge einer durch die T-Lymphozyten mit dem Oberflächenmarker CD4 vermittelten Aktivierung von Makrophagen.

Die molekularen Mechanismen der Typ IV-Reaktionen sind in ihren Einzelheiten jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt worden.

Die vier dargestellten Allergietypen verlaufen nicht isoliert, sondern können teilweise auch parallel bestehen oder ineinander übergehen. Beispielsweise trifft man häufig sowohl Komponenten der Typ I- als auch der Typ IV-Allergie gemeinsam an. Hiermit wird deutlich, dass die Klassifikation nach COOMBS und GELL (1968) wie auch neuere Klassifikationen zwar eine sinnvolle Unterteilung zum Verständnis der beteiligten Mechanismen darstellen, aber den komplexen immunregulatorischen Reaktionsabläufen nur bedingt gerecht werden.

Überdies sollte beachtet werden, dass auch pseudoallergische Reaktionen auftreten können, deren Symptome klinisch von denen einer Allergie kaum zu unterscheiden sind. Sie entstehen beispielsweise nach dem Genuss histaminreicher Nahrungsmittel wie Käse, Fisch oder Rotwein oder im Rahmen von Arzneimittelreaktionen.

Von einer Allergie sind außerdem Autoimmunerkrankungen abzugrenzen, die durch Arzneimittel und auch durch andere Substanzen oder Faktoren hervorgerufen werden. Diese führen zur Veränderung körpereigener Makromoleküle und regen damit die Bildung von Antikörpern an.

Weiterhin sind nicht allergisch bedingte Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber erhöhten, toxischen Fremdstoffbelastungen oder physikalischen/chemischen Eigenschaften eines Stoffes oder Materials abzugrenzen.

Wegen der teilweise unspezifischen Symptome ist die Diagnose einer Allergie nicht unproblematisch. Bei begründetem Verdacht, wie beispielsweise Rötungen oder Schwellungen in der Mundhöhle unklarer Genese nach dem Zahnarztbesuch, sollte konsiliarisch ein Dermatologie oder Allergologe hinzugezogen werden (Fuchs, 1994; 1995; Schnuch et al., 2001).

Klinische Bilder und Symptome

Allergische Reaktionen sind vielfältig und können von Rötungen, Juckreiz, Nesselfieber, Quincke-Ödem und Heuschnupfen bis hin zu Kopfschmerzen, Asthmaanfällen und einem tödlich verlaufenden Schock reichen.

In der Regel treten die Symptome einer allergischen Reaktion zunächst bei den mit dem Allergen in Kontakt gekommenen Körperregionen auf. Beispiele lösen in der Luft vorhandene Allergene eine allergische Reaktion an Nase, Augen und Atemwegen aus, bestimmte Nahrungsmittel führen zu Reaktionen des Magen-Darm-Traktes oder Kontaktallergene zu Reaktionen der Haut oder der Schleimhäute.

Systemische Reaktionen treten vor allem dann auf, wenn das Allergen in gewissen Mengen resorbiert wird oder parenteral durch Insektenstiche, Bluttransfusionen oder Arzneimittel in den Körper gelangt (Coombs und Gell, 1968; Keller, 1977; Bergmann und Fuhr, 1994; Voigtländer, 1995; Fuhr, 1996; Sandford et al., 1996; Schafer et al., 1996; Schultz Larsen et al., 1996; Meltzer, 1997; Diel et al., 1998; Diel et al., 1999; Skadhauge et al., 1999; Karp et al., 2000; Skoner, 2001; Leung und Bieber, 2003).

Krankheitsbilder der Typ I-Allergie sind im Wesentlichen das allergische Asthma bronchiale, die allergische Konjunktivitis, die Rhinitis (Rhinopathia allergica bzw. sogenannter allergischer Schnupfen), Urtikaria (Nessel- oder Quaddelsucht), die Neurodermatitis beziehungsweise atopische Dermatitis, das Angioödem, Magen-Darm-Beschwerden und der anaphylaktische Schock Sekunden bis Minuten nach dem Allergenkontakt (siehe auch Abbildung 6 bis Abbildung 8).



Abbildung 6: Allergische Konjunktivitis (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)



Abbildung 7: Quincke-Ödem (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)



Abbildung 8: Urtikaria (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)

Typ 1-Reaktionen können in folgende vier Schweregrade eingeteilt werden (Schwenzer, 2000; Pschyrembel, 2007):

1. Urtikaria (Nesselsucht, Nesselfieber)
2. Veränderungen der Hämodynamik (Pulsbeschleunigung, Blutdruckabfall), akute Atemnot (Angioödem), Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, generalisierte Urtikaria
3. Juckreiz, Schwellungen an Lidern, Lippen, Händen und Füßen (Quinke-Ödem), Schock, Spasmen (Bronchien, Uterus), Urtikaria mit Schleimhautsymptomen
4. Anaphylaktischer Schock

Zu den häufigsten Krankheitsbildern der Typ II-Allergie zählen die hämolytische oder aplastische Anämie, Thrombozytopenie und Granulozytopenie (bzw. Agranulozytose) sowie auch Transfusionszwischenfälle.

Zur Typ 3-Allergie gehören die Arthus-Reaktion oder Serumkrankheit, die zwei klassischen Modellen einer Immunkomplexreaktion entsprechen. Die Arthus-Reaktion hat dabei ihre maximale Ausprägung als lokale Reaktion nach vier bis zwölf Stunden mit Ödembildung und Hämorrhagie sowie eventuell mit Ulzeration und Nekrose infolge einer Thrombosierung der Blutgefäße.

Eine Serumkrankheit stellt hingegen eine generalisierte Typ III-Reaktion dar, die etwa zwischen dem 6. und 14. Tag nach erstmaliger Antigenexposition gegenüber artfremden (Serum-)Proteinen, Arzneimitteln und anderen antigen wirkenden chemischen Substanzen auftritt. Als Symptome treten Fieber, Lymphknotenschwellung, lokale Rötung, Ödembildung und weiterhin Vaskulitis, Arthritis, entzündliche Erkrankung der Nieren, Entzündungen an den Häuten, beispielsweise Perikarditis, Pleuritis und Peritonitis sowie generalisierte Urtikaria auf. Krankheitsbilder können außerdem eine exogen allergische Alveolitis sowie eine bronchopulmonale Aspergillose sein.

Typ IV-Reaktionen umfassen Kontaktekzeme wie Erytheme, Ödeme, Papulovesikel und nässende Erosionen, die nach erneutem Kontakt mit dem Allergen auftreten. Allergene die zu einer Typ IV-Reaktion führen sind beispielsweise Duftstoffe, Thiurame, Formaldehyd, Perubalsam, Kolophonium, Parabene, Konservierungsstoffe, Wollwachsalkohole, Epoxidharz, Benzocain, Neomycin, p-Phenylendiamin, Pflanzeninhaltsstoffe wie Latexproteine, außerdem Nickelsulfate, Kobaltchlorid, Kaliumdichromat und auch gebräuchliche dentale Restaurationsmaterialien (beispielsweise Amalgam, Gussmetalle, Komposit-Kunststoffe) (siehe Abbildung 9 bis Abbildung 12).



Abbildung 9: Allergische Kontaktdermatitis nach Kontakt mit Komposit-Kunststoff an der Fingerkuppe (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)



Abbildung 10: Allergische Reaktionen von Typ IV nach Nickelexposition (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)



Abbildung 11: Persistierendes periorales und labiales Ekzem bei einer kiefer-orthopädischen Patientin (mit CuNiTi-Drähten) (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)

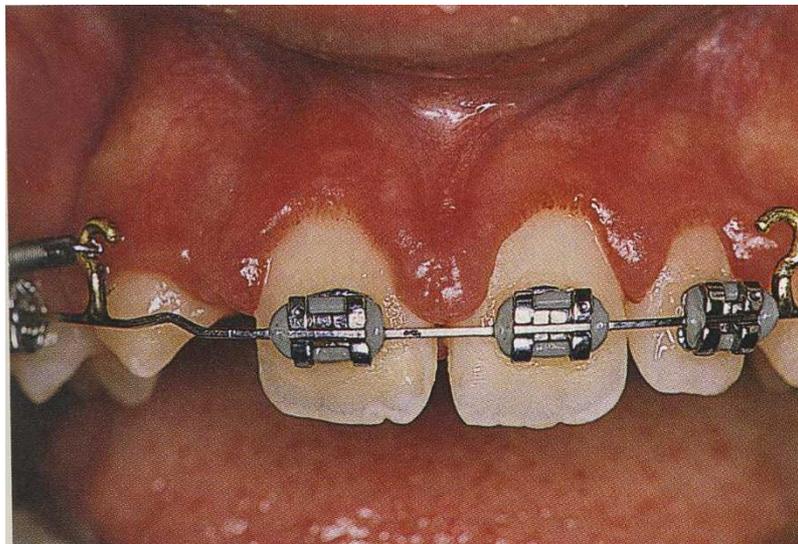


Abbildung 12: Ausgeprägte Gingivitis bei einem kieferorthopädischen Patienten mit nickelhaltiger Apparatur. Diagnose bei Nickel-positivem Patch-Test (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)

Auch bei Transplantatabstoßungen und bei granulomatösen Gewebereaktionen sowie bei manchen Infektionskrankheiten können Typ IV-Reaktionen auftreten (Coombs und Gell, 1968; Keller, 1977; Bergmann und Fuhr, 1994; Voigtländer, 1995; Fuhr, 1996; Sandford et al., 1996; Schafer et al., 1996; Schultz Larsen et al., 1996; Meltzer, 1997; Diel et al., 1998; Diel et al., 1999; Skadhauge et al., 1999; Karp et al., 2000; Skoner, 2001; Leung und Bieber, 2003; Reuter, 2004; Pschyrembel, 2007).

3 Material und Methoden

Für die Darstellung der allgemeinen Eigenschaften, Verwendung und Pathophysiologie der hier relevanten Elemente Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän (Kapitel 4.1 bis 4.4) erfolgte zunächst eine Einarbeitung in die Thematik mit Hilfe einiger Lehrbücher der Chemie und Werkstoffkunde (Greenwood und Earnshaw, 1990; Körber und Ludwig, 1993; Hornbogen und Warlimont, 2001; Schatt und Worch, 2003; Bargel, 2004; Dekant et al., 2004; Briehl, 2008; Marxkors et al., 2008) sowie der Internetpräsenzen verschiedener Industriegesellschaften und Institutionen. Beispielsweise waren auf folgenden Homepages wertvolle Informationen zu den untersuchten chemischen Elementen und Verweise auf vertiefende Literatur zu finden:

- Nickel: Nickel Institute – www.nickelinstitute.org,
- Chrom: International Chromium Development Association (ICDA) - www.icdacr.com
- Kobalt: Cobalt Development Institute – www.thecd.com
- Molybdän: International Molybdenum Association – www.imoa.info

In der medizinischen Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) wurden durch Eingabe der MeSH-Suchbegriffe „nickel“, „chromium“, „cobalt“ oder „molybdenum“ in Kombination mit verschiedenen Unterkategorien wie beispielsweise „chemistry“, „history“, „immunology“, „isolation and purification“, „metabolism“, „pharmacokinetics“, „physiology“, „poisoning“ oder „toxicity“ sowie in Verbindung mit den Begriffen „dental alloys“, „dental materials“, „dental materials (pharmacological action“ und „biomedical and dental materials“ zahlreiche Publikationen aufgefunden und deren Abstracts auf ihre Relevanz für die vorliegende Arbeit durchgesehen. Darüber hinaus wurden zusätzliche Veröffentlichungen über die Funktion „related articles“ aufgefunden.

Für die Auswertung klinisch-experimenteller Studien zur möglichen Toxizität der Elemente (Kapitel 4.5) wurde ein Suchalgorithmus aufgestellt, mit dessen Hilfe 96 Publikationen aufgefunden wurden:

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| #1 | german[Language] OR english[Language] AND ("2003"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) | 12.769.379 |
| #2 | dental alloys OR orthodontic treatment OR orthodontic appliances | 60.582 |
| #3 | chromium OR cobalt OR molybdenum OR nickel | 129.371 |
| #4 | corrosion OR metal ion release | 34.503 |
| #5 | genotox* OR mutag* OR cytotox* OR toxicity OR DNA damage OR allergy | 1.392.464 |
| #6 | #1 AND #2 AND #3 AND #4 OR #5 | 96 |

Bei der Durchsicht der Abstracts wurde deutlich, dass sich für die hier interessierende Fragestellung einerseits In vitro-Studien eignen, die die Metallionenfreisetzung aus kieferorthopädischen Geräten nach Lagerung in künstlichem Speichel oder angereicherten Kulturmedien quantifizieren und analysieren. Diesbezüglich konnten acht Studien eingeschlossen werden.

Auf die verbleibenden 88 Abstracts wurde an Einschlusskriterien angewendet, dass es sich um klinisch-experimentelle Studien mit Patienten beziehungsweise mit von Patienten stammenden Zellen handelte und die Studien in Anlehnung an die PICOS-Systematik (P = Population, I = Intervention, C = Control/Comparator, O = Outcome, S = Study design) darüber hinaus folgende Kriterien erfüllten:

P = Beschreibung der Patientenkohorte bzw. im Fall experimenteller oder In vitro-Studien Beschreibung des Untersuchungsmaterials (z.B. orale Mukosazellen)

I = Beschreibung der durchgeführten Tests

C = Beschreibung einer internen oder externen Kontrolle

O = Quantifizierung der Testergebnisse

S = Beschreibung des Studiendesigns

Die Abstracts erfüllten bei 51 von 88 Publikationen die Kriterien nicht, die verbleibenden 37 Veröffentlichungen wurden, falls möglich, direkt als Volltext geladen und ansonsten über den

Dokumentenlieferdienst subito-doc.de bestellt. Nach Durchsicht der Volltexte erfüllten weitere 22 Texte die Einschlusskriterien nicht und 15 Studien konnten ausgewertet werden.

Die folgende Übersicht (Tabelle 4) nennt zusammenfassend die eingeschlossenen Studien nach der ausgewerteten Fragestellung.

Tabelle 4: Übersicht über eingeschlossene Studien zur Metallfreisetzung und Zytotoxizität/Genotoxizität

| Autoren | In vitro-Studie zur Metallfreisetzung | In vivo-Studie zur Metallfreisetzung | In vivo-Studie zur Zytotoxizität/Genotoxizität |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| (Gursoy et al., 2005) | X | | |
| (Kuhta et al., 2009) | X | | |
| (Sfondrini et al., 2009) | X | | |
| (Bhaskar und Subba Reddy, 2010) | X | | |
| (Sfondrini et al., 2010) | X | | |
| (Ortiz et al., 2011) | X | | |
| (Mikulewicz et al., 2012) | X | | |
| (Goncalves et al., 2014) | X | | |
| (Faccioni et al., 2003) | | X | X |
| (Amini et al., 2008) | | X | |
| (Fernandez-Minano et al., 2011) | | X | X |
| (Hafez et al., 2011) | | X | X |
| (Natarajan et al., 2011) | | X | X |
| (Amini et al., 2012a) | | X | |
| (Amini et al., 2012b) | | X | |
| (Dwivedi et al., 2015) | | X | |
| (Westphalen et al., 2008) | | | X |
| (Angelier et al., 2011) | | | X |
| (Heravi et al., 2013) | | | X |

Die Auswertung der Literatur erfolgte in narrativ-deskriptiver Form.

4 Ergebnisse

4.1 Nickel

4.1.1 Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Nickel

Entdeckung und Vorkommen

Nickel (Ni) ist schon etwa 3400 vor Christi eingesetzt worden. So bestehen Bronzefunde aus dem Gebiet des heutigen Syrien bis zu 2 % aus Nickel. Chinesische Schriften belegen, dass „weißes Kupfer“ oder „Neusilber“ zwischen 1700 und 1400 vor Christi in Nickel-Kupfer-Legierung (Pakfeng) als Gebrauchsmaterial verwendet wurde. Auch antike Münzen enthalten Kupfer und Nickel (Römpp et al., 1998).

Der Name des Elements stammt vermutlich aus dem Erzgebirge. Bergleute entdeckten vor mehr als 300 Jahren in der Gegend von Annaberg rötliches Erz und hielten es zunächst für Kupfer. Als sie ihren Irrtum erkannten, bezeichneten sie ihren Fund als „Kupfer-Nickeln-Erz“, ein von Berggeistern („Nickeln“) verhextes Kupfererz. AXEL CRONSTEDT, der Nickel als Erster darstellte, bezeichnete es 1754 mit dem schwedischen Begriff „kopparnickel“, KupfERNickel (Westermann et al., 1975; Römpp et al., 1998; Holleman et al., 2007). Anhand reiner Nickelproben konnte RICHTER Anfang des 19. Jahrhunderts die physikalischen Eigenschaften dieses Metalls schon mit großer Genauigkeit bestimmen (Greenwood und Earnshaw, 1990). Die erste Münze aus reinem Nickel wurde im Jahre 1881 hergestellt (Auer et al., 2001).

Der Anteil von Nickel in der obersten Erdkruste wird auf rund 0,01 % geschätzt und steht hinsichtlich seiner Häufigkeit an 24. Stelle zwischen Rubidium und Zink (Römpp et al., 1998). Auf der Erdoberfläche ist Nickel gewöhnlich an Arsen, Antimon, Kieselsäure oder Schwefel gebunden. Für die technische Nickelgewinnung sind vor allem das Garnierit, ein Nickel-Magnesium-Silikat mit der chemischen Formel $(\text{Ni,Mg})_3(\text{OH})_4[\text{Si}_2\text{O}_5]$, und Nickelmagnetkies von Bedeutung. Bei Letzterem handelt es sich um Aggregate aus kupferhaltigem Pyrrhotin (Magnetkies) mit der chemischen Formel CuFeS_2 und Pentlandit (Eisennickelkies) mit der chemischen Zusammensetzung $(\text{Ni,Fe})_9\text{S}_8$ (Westermann et al., 1975; Römpp et al., 1998; Korbel und Novák, 2002; Okrusch und Matthes, 2005; Holleman et al., 2007).

Weitere Nickel-Mineralien sind beispielsweise folgende (Westermann et al., 1975; Korbek und Novák, 2002; Okrusch und Matthes, 2005):

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| NiS | Millerit (Gelbnickelkies, Nickelblende, Haarkies, Nickelkies) |
| NiAs | Rotnickelkies (Arsennickel, Kupfernicket, Nickelit) |
| NiAs ₂ | Weißnickelkies |
| NiAsS | Arsennickelkies |
| NiSbS | Ullmannit |

Die wichtigsten Nickelvorkommen finden sich insbesondere im Sudbury-Becken in Kanada, aber auch in Russland, Skandinavien, Simbabwe und Australien (Holleman et al., 2007).

Eigenschaften

Nickel ist ein metallisches Element in der 10. Gruppe des Periodensystems mit der Ordnungszahl 28 und dem chemischen Symbol Ni. Das silberweiße Metall ist zäh bis dehnbar und lässt sich ziehen, walzen, schweißen sowie schmieden und ist leicht polierbar. Es ist schwach ferromagnetisch bis rund 370 °C und hat eine elektrische Leitfähigkeit von etwa $14,6 \cdot 10^6 / \text{Sm}$ und eine Wärmeleitfähigkeit von etwa $90,7 \text{ W}/(\text{mK})$ bei 300 Kelvin (27 °C) sowie eine Dichte von $8,908 \text{ g}/\text{cm}^3$. Sein Schmelzpunkt liegt bei rund 1450 °C und sein Siedepunkt bei 2730 °C (Westermann et al., 1975; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007).

Beim weichgeglühten Nickel beträgt die Zugfestigkeit 400 MPa und beim gehärteten Metall 700 bis 800 MPa (Römpf et al., 1998).

Reines Nickel ist relativ widerstandsfähig gegen Luft und Wasser (Passivierung) sowie nichtoxidierende Säuren und Alkalihydroxiden bis zu 400 °C. In verdünnter Salpetersäure ist es leicht löslich, wohingegen es in konzentrierter Salpetersäure wegen Passivierung nicht angegriffen wird.

In seinen Verbindungen tritt Nickel hauptsächlich in der Oxidationsstufe +2 auf, gelegentlich kommen auch die Stufen -1, 0, +1, +3 und +4 vor (Westermann et al., 1975; Römpf et al., 1998):

- 0 Beispiel : Nickeltetracarbonyl $\text{Ni}(\text{CO})_4$
- +1 Beispiel : Kaliumtricyanonickolat(I) $\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_3]$
- +3 Beispiel : Nickel(III) - oxidhydrat $\text{Ni}_2\text{O}_3 \cdot n \text{H}_2\text{O}$ und
- +4 Beispiel : Nickel(IV) - oxid NiO_2

Verwendung

Jährlich werden weltweit mehr als eine Million Tonnen Nickel verarbeitet. Die Einsatzbereiche für Nickel und Nickellegierungen sind dabei mannigfaltig. Nur knapp 10 % der jährlich gewonnenen Gesamtmenge werden als reines Nickel eingesetzt, beispielsweise im Rahmen der Herstellung von CDs und DVDs, wiederaufladbaren Batterien oder Katalysatoren. Dagegen werden 90 % des Nickels in über 3000 bekannten, unterschiedlichen Nickellegierungen und legierten Edelmetallen verarbeitet (Abbildung 13). Die derzeit zehn vorherrschenden Endanwendungen nickelhaltiger Legierungen und Chemikalien sind aus Abbildung 14 zu ersehen. Nickellegierungen sind in unzähligen alltäglichen Gebrauchsgegenständen und Spezialanfertigungen zu finden, wie folgende (naturgemäß unvollständige) Aufzählung: Uhren, Brillengestelle, Modeschmuck, Münzen [Ein- und Zwei-Euro-Stücke], Druckknöpfe, Reißverschlüsse, Türgriffe, Scheren, Kochgeschirr, Essbesteck, Küchengeräte, Schüsseln, Konservendosen, Glühlampen, Mobiltelefone, Computer, Laborgeräten, chirurgische Instrumente und Gerätschaften bis hin zu Blitzableiterspitzen, Pumpen und Rohrleitungen (wie etwa für Trink- oder Meerwasser sowie für Erdöl), Heizungsanlagen, Maschinen auch für die Verarbeitung von Lebensmitteln, Außen- und Innengestaltung von Gebäuden, Einbauteile für Brücken, Sonnenenergie- oder Windkraftanlagen, Anlagen zur Produktion von Treibstoffethanol und anderen chemischen Anlagen, Aufzüge, Automobile, Personenwaggons für den Schienenverkehr, Flugzeuge, Schiffe und Raketen (Westermann et al., 1975; Ameling und Brill, 1998; Diekmann und Finke, 2001; Holleman et al., 2007; Jakstat und Klinke, 2008).

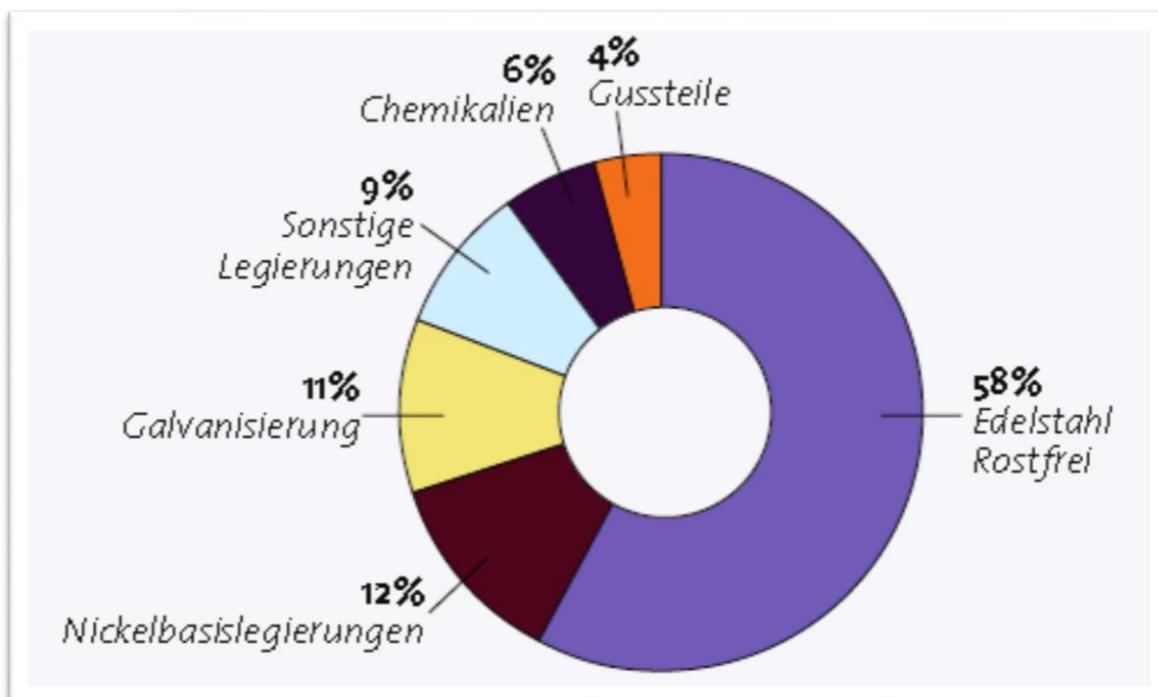


Abbildung 13: Erstanwendungen von Nickel (<http://www.nickelinstitute.org>, Stand 2015)

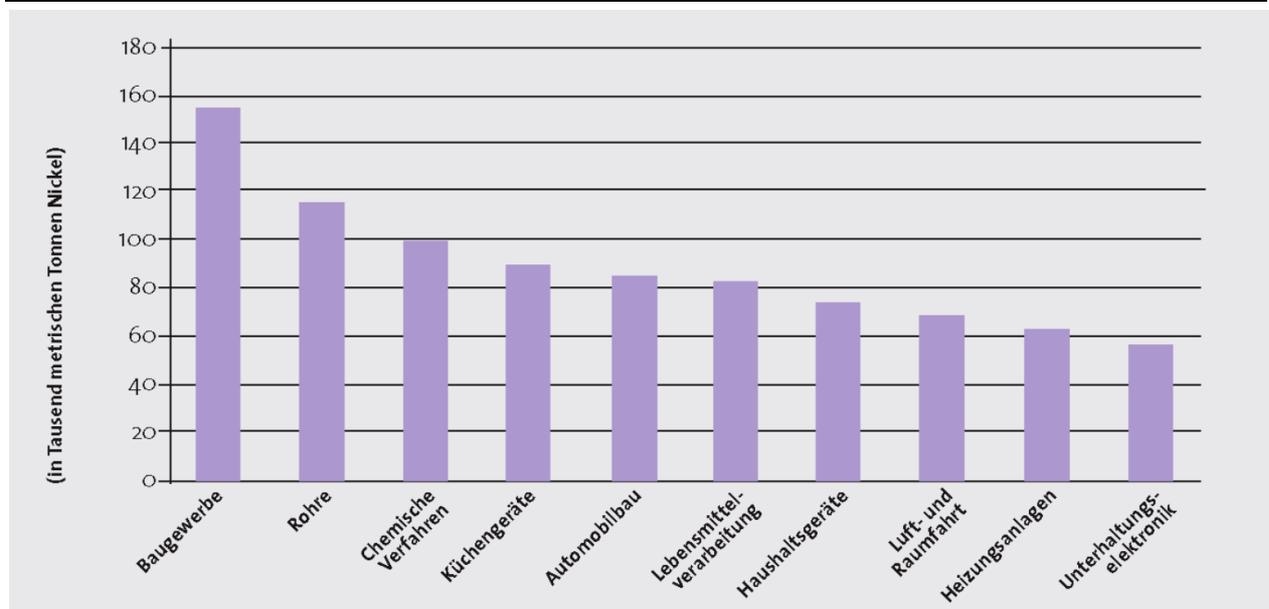


Abbildung 14: Die 10 häufigsten Endanwendungen von Nickel im Jahr 2007
(<http://www.nickelinstitute.org>, Stand 2015)

Hauptlegierungselemente von Nickel-Basislegierungen, die einen hohen Nickelgehalt von 65 bis 80 % aufweisen, sind Eisen (Fe), Chrom (Cr), Molybdän (Mo) und Kupfer (Cu). Die Korrosionsbeständigkeit und Festigkeitseigenschaften eines Stahls oder einer Legierung können neben dem Zusatz von Nickel besonders durch Zulegierungen von Chrom und Molybdän oder auch Kupfer erheblich erhöht werden. Die höhere Korrosionsbeständigkeit wird dabei vor allem auf eine stärkere Ausbildung stabiler passiver Oberflächenschichten, d. h. auf eine verstärkte Passivierung zurückgeführt. Hierfür ist – besonders in Bezug auf die Beständigkeit gegenüber Loch- und Spaltkorrosionen – vor allem der Chrom- und/oder Molybdängehalt entscheidend, wobei Molybdän bereits bei relativ geringen Legierungsanteilen die Korrosionsresistenz erhöhen kann (Anik und Dorn, 1983; Ameling und Brill, 1998; DVS-Merkblatt 0601, 1998; Diekmann und Finke, 2001; Holtz, 2001).

Nickel-Molybdän-Legierungen mit hohem Mo-Gehalt zeichnen sich außerdem durch eine sehr hohe Warmfestigkeit sowie durch eine gegenüber reduzierend wirkenden Angriffsmitteln einschließlich gegen chloridhaltige Wässer relativ hohe Korrosionsresistenz aus. Sie kommen daher auch dort zum Einsatz, wo die Beständigkeit austenitischer Nickel-Chrom-Stähle nicht ausreicht. Nickel-Molybdän-Legierungen neigen jedoch auch wie Nickel-Chrom-(Molybdän)-Legierungen zur Heißrissbildung. Die Porenanfälligkeit ist stärker als die der Nickel-Chrom-Legierungen (Anik und Dorn, 1983; Holtz, 2001).

Legierungen mit zugesetztem Kupfer weisen ebenfalls eine erhöhte Festigkeit, auch bei hohen Temperaturen, auf. Zudem vermindert Kupfer den Korrosionsabtrag der Legierung in reduzierenden Medien, schützt jedoch nicht vor Spaltkorrosionen, wie etwa in chloridhaltigen

Wässern. Weitere Festigkeitssteigerungen und eine Erhöhung der Beständigkeit können darüber hinaus außer durch einen Chrom- und Molybdän-Zusatz durch Beimengungen von ebenfalls mischkristallverfestigendem Kobalt und Wolfram oder von ausscheidungshärtendem Titan und Niob erreicht werden. In Bezug auf Nickel gilt im Übrigen, dass mit zunehmendem Gehalt die Passivierung erheblich erleichtert wird und dadurch die allgemeine Korrosionsbeständigkeit zunimmt. Nickel begünstigt außerdem die Erstarrung nach dem stabilen Eisen-Kohlenstoffsystem, indem es durch eine Verringerung der kritischen Abkühlgeschwindigkeit die Durchhärtung und Durchvergütung erhöht (Anik und Dorn, 1983; Ameling und Brill, 1998; DVS-Merkblatt 0601, 1998; Diekmann und Finke, 2001; Hübner, 2005).

Nickel-Basislegierungen werden nach AMELING und BRILL (1998) in folgende Kategorien eingeteilt (Abbildung 15):

- Standard-Legierungen (korrosions- und hitzebeständig)
- Super-Legierungen (korrosionsbeständig und hoch hitzebeständig)
- Legierungen mit speziellen physikalischen Eigenschaften (Heizleiter-/Widerstandswerkstoffe, Magnetwerkstoffe und Ausdehnungswerkstoffe)

Eine Unterteilung innerhalb dieser Gruppen erfolgt außerdem in Abhängigkeit vom Gehalt der enthaltenen Hauptlegierungselemente Kupfer, Chrom, Eisen und Molybdän.

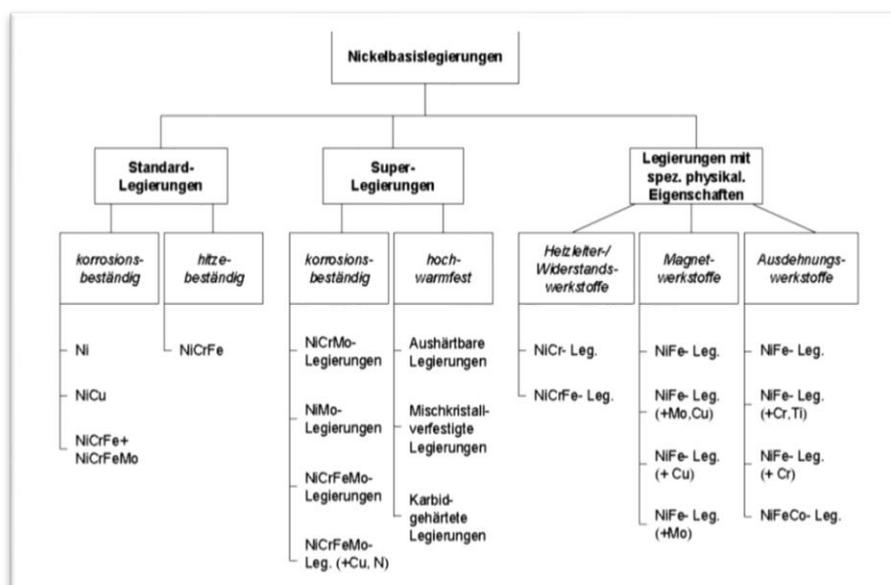


Abbildung 15: Einteilung industriell genutzter Nickel-Basislegierungen (nach Ameling und Brill, 1998)

4.1.2 Physiologische und pathologische Bedeutung von Nickel für den menschlichen Organismus

Biologische Bedeutung, Nickelbedarf und -aufnahme

Nickel gehört zu den essentiellen Spurenelementen des menschlichen Körpers. Nickel-II-Ionen aktivieren, wie auch andere zweiwertige Ionen, eine Reihe von Enzymen, beispielsweise alkalische Phosphatasen und Oxalacetatdecarboxylase, oder verstärken die Wirkung von Insulin (Belitz et al., 2007). Zudem scheint Nickel an der Replikation der DNA, am Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsel sowie an der Verwertung von Eisen beteiligt zu sein. Daher kann ein Nickelmangel zur Beeinträchtigung des Zitronensäurezyklus, zu einer verringerten Hämatopoese und einer Aktivitätsminderung vieler Enzyme führen. Außerdem die Wundheilung wird verzögert (Sunderman et al., 1986; Anke et al., 2000; Anke und Seifert, 2005; Belitz et al., 2007; Pschyrembel, 2007; Müller et al., 2008). Die biologischen Funktionen von Nickel sind allerdings bis heute noch weitgehend unerforscht.

Auch der tägliche Nickelbedarf konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Aktuell nimmt man einen normativen Nickelbedarf von 25-50 µg/Tag für Erwachsene an. Oft wird jedoch ein Vielfaches davon aufgenommen, wobei als gesundheitsgefährdende Nickelaufnahme eine Menge von ≥ 600 µg/Tag beim Erwachsenen geschätzt wird (Anke et al., 2000; Anke und Seifert, 2005; Müller et al., 2008). Als tolerabel oral zugeführte Nickeldosis werden von der European Food Safety Authority (EFSA, 2005) bis zu 8 µg/kg/Tag erachtet. Für gegen Nickel sensibilisierte Personen sollte die tolerable orale zugeführte Dosis jedoch nicht mehr als 4 µg/kg/Tag betragen (EFSA, 2005).

Vorwiegend wird Nickel oral über die Nahrung und Getränke aufgenommen. Bei einer oral auslösbaren Nickelallergie wird daher auch empfohlen, dass die Betroffenen nickelreiche Lebensmittel (mit mehr als 50 µg Nickel/100 g) nicht in größeren Mengen essen sollten. Zu den nickelreichen Lebensmitteln zählen verschiedene Getreidesorten und Süßgräser, Gemüse und Hülsenfrüchte, Ölsamen, Meeresfrüchte, tierische Innereien (insbesondere Rinderleber) sowie Nüsse, Mandeln, Schokolade und Getränke wie Kakao, schwarzer Tee und Kaffee (Veien und Andersen, 1986; Scheller et al., 1988; Bresser, 1992; Bunselmeyer und Bergmann, 1998; EFSA, 2005; Behr-Völtzer et al., 2006). Der Nickelgehalt der Lebensmittel kann dabei je nach Bodenbeschaffenheit des Anbaugebietes, Anwendung von nickelhaltigen Düngemitteln oder Futtermitteln sowie der Verarbeitung der Lebensmittel schwanken (Scheller et al., 1988; Bresser, 1992; Behr-Völtzer et al., 2006).

Die Angaben zur durchschnittlichen Nickelaufnahme über die Nahrung weichen teilweise sehr stark voneinander ab. So geben KAPPERT und FITJER (2002) eine orale tägliche Nickelaufnahme über die Nahrung von 300 bis 600 µg pro Person an. Nach Angaben anderer

Autoren liegt dagegen die tägliche Nickelaufnahme über die Nahrung durchschnittlich nur bei 130 bis 170 µg pro Person (Flyvholm et al., 1984; Ysart et al., 2000; Marzec, 2004). Für Deutschland stellten ANKE et al. (2000) im Jahr 1996 sogar eine rückläufige tägliche Aufnahmemenge über die Nahrung von durchschnittlich 90 µg Nickel/Person fest. Eine entsprechende durchschnittliche tägliche Aufnahmemenge wurde auch vom Umweltbundesamt (2001) angegeben. Allerdings wird auch angemerkt, dass die tägliche Aufnahmemenge durch den Verzehr besonders nickelreicher Lebensmittel bis auf 1000 µg Nickel ansteigen kann (UBA, 2001).

Auch über Trinkwasser wird Nickel aufgenommen (Anke et al., 2000; Ysart et al., 2000; UBA, 2001; Anke und Seifert, 2005; EFSA, 2005). Der Nickelgehalt des Trinkwassers wird jedoch durch die Herkunft des Wassers sowie auch durch die Trinkwasserleitung beeinflusst. In Deutschland liegt der Nickelgehalt im Trinkwasser zumeist bei etwa 10 µg/l. Allerdings wurden auch Werte bis zu 100 µg/l gemessen (Rosskamp und Kölle, 2003).

Aus diesen und weiteren in Tabelle 5 zusammengestellten Angaben wird deutlich, dass sich eine nickelfreie Ernährung nicht realisieren lässt. Ein längerfristiger Verzicht auf nickelreiche Lebensmittel ist darüber hinaus nicht sinnvoll, da er eine nicht ausreichende Versorgung u. a. mit Ballaststoffen, Folsäure, Magnesium und Kalium zur Folge haben kann (DGE, 2007; Hofmann, 2010) und es überdies, wie schon erwähnt, durch einen Nickelmangel zur Beeinträchtigung verschiedener biologischer Funktionen kommt.

Tabelle 5: Lebensmittel mit einem hohen Nickelgehalt (> 10 µg/100g)
(modifiziert nach Veien und Andersen, 1986; Bunselmeyer und Bergmann, 1998;
Behr-Völtzer et al., 2006)

| Lebensmittel | µg Ni/100g | Lebensmittel | µg Ni/100g |
|-----------------------------------------|------------|------------------------------------------|------------|
| Fisch: | | Getreide bzw. Süßgräser/Produkte: | |
| Austern | 19 | Weizenkorn | |
| Sardinen | 21 | Gerste | 34 |
| Heringe | 30 | Buchweizen | 50 |
| Hecht | 50 | Roggenkorn | 100 |
| Hummer | 66 | Hafer | 20-270 |
| Miesmuscheln | 30-120 | Mais | 210 |
| Steckmuscheln | 60-150 | Weizenbrot | 210 |
| Bücklinge | 170 | Roggenbrot | 13 |
| Pilgermuscheln | 340 | Weizenmehl, Typ 105 | 26 |
| | | Weizenvollkornbrot | 28 |
| | | | 130 |
| Milch/Milchprodukte: | | Obst: | |
| Magermilch | 15 | Äpfel | 11 |
| Kondensmagermilch | 15 | Preiselbeeren | 14 |
| Emmentaler | 20 | Birnen | 16 |
| Speisequark | 5-26 | Zitronen | 16 |
| Milch | 4.0- 60 | Pfirsiche | 17 |
| Schafsmilch | 23 | Aprikosen | 17 |
| Molkepulver | 80 | Bananen | 34 |
| Gouda | 89 | Hagebutten | 40 |
| Edamer | 89 | Mandarinen | 40 |
| Fleisch, Innereien und Ei: | | Getränke: | |
| Hammelfilet | 26 | Apfelsaft | 5-55 |
| Hammelleber | 26 | Kaffee geröstet | 77 |
| Schweineleber | 27 | Kaffeepulver | 96 |
| Rinderniere | 46 | Schwarzer Tee | 650 |
| Rinderleber | bis 480 | Kakaopulver | 1230 |
| Gemüse, Salat und Hülsenfrüchte: | | Pistazien, Mandeln und Nüsse: | |
| Aubergine | 11 | Pistazien | 80 |
| Kopfsalat | 12 | Mandeln | 130 |
| Erbsen, grün | 16 | Haselnuss, | 120 |
| Erbsen in Dosen | 16 | Walnuss | 130 |
| Bohnen in Dosen | 17 | Erdnuss | 160 |
| Zwiebeln | 21 | Pekannuss | 1500 |
| Gurke | 23 | | |
| Spinat | 23 | Schokolade: | |
| Tomaten | 23 | Milkschokolade | 150 |
| Weißkohl | 23 | Schokolade, milchfrei | 260 |
| Rotkohl | 24 | | |
| Pastinake | 25 | | |
| Kartoffeln | 26 | | |
| Blumenkohl | 30 | | |
| Grünkohl | 30 | | |
| Möhren | 30 | | |
| Broccoli | 50 | | |
| Petersilie | 75 | | |
| Sojamehl, vollfett | 110 | | |
| Wirsing | 160 | | |
| Bohnen, weiß | 280 | | |
| Erbsen, getrocknet | 310 | | |
| Linsen, getrocknet | 310 | | |
| Meerrettich | 310 | | |
| Sojabohnen | 700 | | |

Außer Lebensmitteln und Getränken tragen nickelhaltige Gebrauchsgegenstände zu einer Erhöhung der Nickelbelastung bei. Beispielsweise kann eine Nickelfreisetzung aus Kochgeschirr und Küchengeräten $< 100 \mu\text{g Ni pro kg Lebensmittel oder l Wasser}$ betragen (Vrochte et al., 1991; Griese, 1996; Selhorst et al., 1996; EFSA, 2005). Daher versucht man die Nickelbelastung durch Gebrauchsgegenstände zu senken. In einer aktuellen Analyse des Chemischen und Veterinäruntersuchungsamtes Stuttgart zeigte sich beispielhaft der Erfolg solcher Bemühungen: In einer ersten Versuchsreihe wurde im Jahr 2007 eine erhöhte Nickelkonzentration in Kaffee aus Kaffeefullautomaten und –padmaschinen festgestellt, die bei Folgeuntersuchungen 2011 und 2014 nicht mehr feststellbar war (CVUAS, 2014).

Verbindliche rechtliche Regelungen bezüglich der Höchstmengen von Nickel liegen bislang für die Abgabe von Nickel aus Gegenständen ebenso wie für die Höhe der Nickelkonzentration in Lebensmitteln weder auf nationaler noch auf EU-Ebene vor. Vor Kurzem hat sich aber der Europarat auf eine Leitlinie geeinigt, nach der von Gegenständen aus Metall maximal $0,1 \text{ mg Nickel auf } 1 \text{ l bzw. } 1 \text{ kg Lebensmittel}$ übergehen dürfen (CVUAS, 2014). Darüber hinaus finden sich onkrete Beschränkungsbedingungen für nickelhaltige Erzeugnisse in Anhang XVII, Eintrag 27, der REACH-Verordnung. Die Europäische Chemikalienverordnung REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) dient der Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe wie beispielsweise Nickel. Demnach dürfen sämtliche Stäbe, die in durchstochene Körperteile (z. B. Ohren, Bauchnabel) eingeführt werden, eine wöchentliche Nickelfreisetzungsrate von $0,2 \mu\text{g/cm}^2$ nicht überschreiten. Das Migrationslimit für Erzeugnisse, die für einen unmittelbaren und langfristigen Hautkontakt bestimmt sind (Schmuck, Accessoires, Verschlüsse, auch Mobiltelefone etc.), ist dagegen auf maximal $0,5 \mu\text{g/cm}^2$ und Woche begrenzt. Beschichtungen, die eine Nickelfreisetzung oberhalb dieses Grenzwertes verhindern, müssen eine Haltbarkeit von mindestens zwei Jahren bei normaler Verwendung aufweisen. Erfüllen Erzeugnisse diese Bedingungen nicht, dürfen Sie nicht in den Verkehr gebracht werden

Inhalative Expositionsquellen sind neben der Außenluft das Aktivrauchen und das Passivrauchen. TORJUSSEN et al. (2003) ermittelten im Tabak amerikanischer Zigaretten durchschnittlich $64 \mu\text{g Nickel/Zigarette}$. Untersuchungen mittels Rauchmaschine ergaben außerdem, dass bis zu $1,1 \%$ des Nickelgehaltes einer Zigarette beim Rauchen freigesetzt wird (Torjussen et al., 2003). SUNDERMANN et al. (1986) wie auch das UMWELTBUNDESAMT (UBA, 2001) berichten ferner, dass das Rauchen einer Packung Zigaretten (von etwa 20 Stück) zu einer zusätzlichen täglichen Aufnahme von etwa $4 \mu\text{g Nickel/Person}$ führt.

Die inhalative Nickel-Aufnahme durch die Außenluft wird bei üblichen Konzentrationen pro Tag auf etwa $0,1\text{-}1 \mu\text{g/Person}$ geschätzt (Schaller et al., 1994; HBM-UBA, 2001) und ist daher im Vergleich zur Nickelaufnahme durch die Nahrung kaum von Bedeutung. Andererseits können

aber atembare Stäube oder Aerosole von Nickelmetallen und schwerlöslichen Nickelverbindungen in der Luft, wie sie bei ihrer Herstellung oder Weiterverarbeitung auftreten können, gesundheitsgefährdend sein. Dabei galt vor Inkrafttreten der neuen Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) im Jahr 2005 ein Richtwert (bzw. eine Technische Richtkonzentration [TRK]) für Arbeitsplätze in Deutschland von $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Nickelstäube und seinen schwerlöslichen Verbindungen in der Luft sowie einer von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Nickel in Form von atembaren Tröpfchen (HBM-UBA, 2001; BMA, 2003). In der seit 2006 geltenden TRGS 900 finden sich dagegen keine Luftgrenzwerte mehr, lediglich im Anhang der GefStoffV ist Nickel aufgeführt.

Resorption, Verteilung und Elimination von Nickel

Die Resorption, Verteilung und Elimination von Nickel oder der Nickelverbindungen im Körper hängt von der Aufnahmequelle, Konzentration, Kristallform und -größe, der Oberflächenladung sowie der Wasserlöslichkeit und von den individuellen Gegebenheiten und dem Geschlecht eines Menschen ab (Christensen und Lagesson, 1981; Sunderman et al., 1986; Sunderman et al., 1988; Nielsen et al., 1990; Bunselmeyer und Bergmann, 1998; Nielsen et al., 1999a; Grabeklis und Skalny, 2003; Skalny und Demidov, 2003; Anke und Seifert, 2005; ATSDR, 2005; IFA, 2016).

Die Resorptionsrate von Nickel liegt bei einer inhalativen Aufnahme zwischen 20 bis 35 % (ATSDR, 2005).

Bei der oralen Aufnahme ist die Resorption von Nickel von der Art der Zufuhr abhängig. So beträgt die gastrointestinale Resorption von Nickel etwa 27 % bei einer Zufuhr aus wässrigen Lösungen und nur bis 6 %, wenn Nickel aus Nahrungsmitteln aufgenommen wird (Ho und Furst, 1973; Sunderman et al., 1986; Sunderman et al., 1988; Nielsen et al., 1990; Nielsen et al., 1999a; ATSDR, 2005; EFSA, 2005). Eine Verringerung der Resorptionsrate kann dabei beispielsweise durch gleichzeitige Vitamin-C-Zufuhr oder durch einen Zusatz von komplexierenden Agentien (EDTA-Derivate) herbeigeführt werden (IFA, 2016).

Bislang ist nicht bekannt, in welcher Höhe Nickel über die menschliche Haut beispielsweise aus nickelhaltigem Modeschmuck und Knöpfen etc. aufgenommen wird, da die Freisetzung durch verschiedene Faktoren, wie etwa die Schweißbildung, beeinflusst wird (Mushak, 1980). Entscheidend für die Aufnahme ist aber offenbar die Diffusion durch die Epidermis (Grandjean et al., 1989).

Nach Resorption werden Nickel oder Nickelverbindungen überwiegend im Plasma des Blutes transportiert, im Organismus verteilt und meist über die Niere ausgeschieden. Daneben ist eine Elimination auch über die Galle möglich. Zudem kann es besonders bei heißen Temperaturen

auch zu einer merklichen Ausscheidung mit dem Schweiß kommen. Nicht verstoffwechselte Nickelverbindungen werden nach oraler Aufnahme dagegen zum größten Teil über die Fäzes ausgeschieden (Sunderman et al., 1986; Sunderman et al., 1988; Schaller et al., 1994; Nielsen et al., 1999a; Anke und Seifert, 2005; ATSDR, 2005; IFA, 2016).

Erwähnt sei zudem, dass leichtlösliche Nickelverbindungen schneller resorbiert und eliminiert werden als schwerlösliche Nickelverbindungen. So stellten CHRISTENSEN und LAGESSON (1981) eine Eliminationshalbwertszeit von nur rund 11 Stunden nach oraler Aufnahme von leichtlöslichen Nickelverbindungen fest. SUNDERMAN et al. (1988) berichten außerdem über eine Halbwertszeit von 28 Stunden nach Verabreichung von Nickelsulfat mit Trinkwasser. Halbwertszeiten zwischen 19,9 und 26,7 Stunden nach oraler Aufnahme leichtlöslicher Nickelverbindungen ermittelten überdies NIELSEN et al. (1999a).

Bei hohen Nickel-Expositionen, wie etwa von Nickelsulfat und -dichlorid, kann ein Teil des Nickels in verschiedenen Geweben eingelagert und nach Beendigung der Exposition wieder daraus mobilisiert werden. Bei kurzzeitiger Exposition von niedrigen Nickel-Dosen ist dagegen keine Anreicherung zu erwarten (IFA, 2016).

Der Gesamtbestand an Nickel im menschlichen Körper beträgt etwa 5 bis 10 mg. Die größten Nickelmengen werden dabei im Skelett gespeichert, gefolgt von Kleinhirn, Niere und Leber (Groppel et al., 1984; Anke und Seifert, 2005) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Nickelgehalt verschiedener Körperteile von Frauen und Männern
(nach Anke und Seifert, 2005)

(n = 991; Angaben als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) in µg/kg
Trockenmasse; p = Signifikanzniveau)

| Organ | Frauen | | Männer | | p |
|-------------|--------|------|--------|-----|--------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| Rippe | 1796 | 1343 | 1262 | 792 | <0,001 |
| Kleinhirn | 643 | 325 | 618 | 352 | >0,05 |
| Nieren | 639 | 372 | 609 | 423 | >0,05 |
| Leber | 626 | 412 | 571 | 440 | >0,05 |
| Schilddrüse | 595 | 456 | 635 | 336 | >0,05 |
| Lunge | 485 | 231 | 555 | 288 | >0,05 |
| Hoden | - | - | 549 | 491 | - |
| Großhirn | 402 | 192 | 371 | 169 | >0,05 |
| Kopfhaar | 300 | 188 | 372 | 220 | >0,05 |
| Prostata | - | - | 320 | 164 | - |
| Pankreas | 284 | 134 | 300 | 223 | >0,05 |

Als Indikator für den Nickelstatus hat sich darüber hinaus das Haar sowohl beim Tier (Groppel et al., 1984) als auch beim Menschen (Anke und Seifert, 2005) erwiesen. So fand sich bei Beschäftigten (besonders bei Schmelzern) einer Nickelhütte mehr als eine 100fach höhere Nickelmenge im Kopfhaar im Vergleich zu Kontrollpersonen, während ein höherer Nickelgehalt in den Fäzes um das 19fache und im Urin nur um das 12fache festzustellen war (Anke und Seifert, 2005) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Nickelgehalt von Fäzes, Urin und Kopfhaar bei Beschäftigten einer Nickelhütte (nach Anke und Seifert, 2005)

| Parameter | Nickelstatus bei Kontrollpersonen | Nickelstatus bei Beschäftigten einer Nickelhütte | | | p |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------|-----------|--------|
| | | Verwaltung | Bäderwart/Schlosser | Schmelzer | |
| Fäzes, mg/kg Trockenmasse | 3,3 | 9 | 28 | 63 | <0,001 |
| Urin, µg/l | 8,2 | 58 | 92 | 99 | >0,05 |
| Kopfhaar µg/kg | 1 300 | 12 000 | 36 000 | 132 000 | <0,001 |

| Parameter | Nickel-Erhöhung um ein Vielfaches bei Beschäftigten einer Nickelhütte | | |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|
| | Verwaltung | Bäderwart/ Schlosser | Schmelzer |
| Fäzes, mg/kg Trockenmasse | 2,7 | 8,5 | 19 |
| Urin, µg/l | 7,1 | 11 | 12 |
| Kopfhaar µg/kg | 9,2 | 28 | 102 |

In diesem Zusammenhang sind Populationsstudien bemerkenswert, nach deren Ergebnis Mädchen und Frauen meistens signifikant mehr Nickel im Kopfhaar speichern als Jungen oder Männer (Eads und Lambdin, 1973; Grabeklis und Skalny, 2003; Skalny und Demidov, 2003). Dieses Ergebnis stellt auch insofern interessant, da von Nickelallergien häufiger Frauen als Männer betroffen sind.

Nickelallergie

Nickel ist Hauptverursacher der sogenannten allergischen Kontaktdermatitis, einer zellvermittelten Reaktion vom Spättyp bzw. Typ-IV-Reaktion. So betragen die Sensibilisierungsraten bei Patienten aus vier europäischen Regionen 19,7 bis 24,5 % (Uter et al., 2009). Daneben kann Nickel auch eine Kontakturtikaria und nach oraler Aufnahme bei sensibilisierten Personen Verdauungsbeschwerden verursachen sowie insbesondere bei hohen inhalativen Aufnahmen außerdem zu Atemwegserkrankungen wie etwa zur allergischen Rhinitis bis hin zum allergischem Asthma führen (McConnell et al., 1973; Block und Yeung, 1982; Malo

et al., 1982; Nieboer et al., 1984; Estlander et al., 1993; Sastre et al., 2001; van Kampen et al., 2003; Fernandez-Nieto et al., 2006; Cazzato et al., 2011; IFA, 2016). Hinweise auf die atemwegssensibilisierende Wirkung von Nickel und seinen Verbindungen stammen dabei jedoch überwiegend aus Fallberichten (McConnell et al., 1973; Block und Yeung, 1982; Malo et al., 1982; Nieboer et al., 1984; Estlander et al., 1993; Sastre et al., 2001; van Kampen et al., 2003; Fernandez-Nieto et al., 2006).

Nickelionen lösen selbst keine allergischen Reaktionen aus. Ein Nickelion ist, wie auch andere Metallionen, eine niedermolekulare Substanz bzw. ein Hapten, das erst nach Bindung an Proteine wie Serumalbumin oder Gewebeproteine zum Vollantigen wird. Dabei entsteht eine Kontaktallergie vom klassischen verzögerten Typ-IV (Spättyp), indem der Hapten-Carrier-Komplex von antigenpräsentierenden Zellen (APZ), besonders Langerhansschen Zellen der Epidermis, aufgenommen und zusammen mit MHC (Histocompatibility Complex)-II-Strukturen präsentiert wird. Dadurch erfolgt eine Aktivierung von CD4-positiven Th1-Lymphozyten, die bei erneutem Kontakt mit dem Antigen Zytokine freisetzen und weitere Zellen, wie etwa Neutrophile, Makrophagen und mononukleare Zellen) aktivieren und rekrutieren, infolgedessen es zu einer Entzündungsreaktion kommt (Sinigaglia, 1994; Janeway et al., 2004; Grevers und Röcken, 2008). Den chronisch-allergischen Typ-IV-Reaktionen scheint außerdem eine zellvermittelte eosinophile Hypersensitivität durch eine Aktivierung (über dendritische Zellen [DCs]) von CD4-positiven Th2-Lymphozyten und wahrscheinlich auch von CD8-positiven T-Zellen zugrunde zu liegen (Janeway et al., 2004; Jensen et al., 2004; Larche et al., 2006; Galli et al., 2008). CD8-positiv, zytotoxische T-Lymphozyten sind dabei Auslöser der durch die Gewebeschädigung charakterisierten zytotoxischen Typ-IV-Reaktion (Janeway et al., 2004). Die molekularen Mechanismen, die eine Nickelallergie oder andere Metallallergien auslösen, sind jedoch noch weitestgehend ungeklärt.

Häufig kommen Kreuzallergien vor: Bis zu mehr als 50 % der Patienten mit positiven Reaktionen auf Nickel im Epikutantest weisen auch eine Sensibilisierung gegenüber Palladiumsalzen auf (Schaffran et al., 1999; Khamaysi et al., 2006). Zudem kann eine Nickelallergie auch zusammen mit einer gekreuzten Sensibilisierung gegen Kobalt, Chrom oder Kupfer auftreten (Clark und Kunitsch, 1972; Cavielier und Fousserau, 1995; Khamaysi et al., 2006; IFA, 2016). Etwa ein Drittel aller Nickelallergiker sind auch gegenüber Kobaltchlorid sensibilisiert (Cavielier und Fousserau, 1995; Khamaysi et al., 2006). Seltener scheinen dagegen Koppelungsallergien von Nickel mit Kupfer und Chrom zu sein (Clark und Kunitsch, 1972; Cavielier und Fousserau, 1995).

Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass für die Sensibilisierung und die damit verbundene Auslösung der allergischen Kontaktdermatitis durch Nickel eine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Eine Rolle dabei spielt offenbar neben der Höhe der Nickelfreisetzung eines nickelhaltigen Gegenstandes die Dauer des Kontaktes mit diesem Material sowie der Zustand der epidermalen Barriere, das Geschlecht, Alter, die genetische

Prädisposition und die Art des Hautkontaktes (Anke et al., 2000; Jensen et al., 2002; Schnuch et al., 2002; Schnuch et al., 2004a; Schnuch et al., 2004b; Jensen et al., 2006). Bei stark sensibilisierten Personen können allerdings schon niedrige Nickelfreisetzungsraten bei direktem Hautkontakt mit nickelhaltigen Gegenständen zur Auslösung eines allergischen Kontaktekzems führen. So kam es im Rahmen von Patch-Tests bei 10-30 % der sensibilisierten Personen zu einer allergischen Kontaktdermatitis auch unterhalb einer Nickelfreisetzungsrate von $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$. In Einzelfällen kam es sogar bei Freisetzungsraten um $0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ zu einer allergischen Reaktion (LGC Report, 2003). Ein Schwellenwert für die Auslösung einer Kontaktallergie bei sensibilisierten Personen konnte aus den bisherigen Daten bislang jedoch noch nicht abgeleitet werden.

Altersbezogene Studien ergaben, dass die Prävalenz gegen Nickel sensibilisierter Personen mit dem Alter signifikant (37 % im Alter von ≤ 31 Jahren, 6 % im Alter von ≥ 58 Jahren) abnimmt (Heine et al., 2004; Schnuch et al., 2004a; Schnuch et al., 2004b). Ob die Alterung des Immunsystems für das im Alter geringere Risiko verantwortlich ist, kann bislang jedoch nur spekuliert werden (BfR, 2008). Als anfälliger für eine Nickelallergie gelten darüber hinaus Frauen (bis zu 20 %) gegenüber Männern (bis zu 10 %) (Uter et al., 2004; Uter et al., 2009; IFA, 2016).

In Deutschland wurden in einem Zeitraum von 1995 bis 2001 Sensibilisierungen gegenüber Nickel in der Altersgruppe 10-16 Jahren bei 20 % der Mädchen, aber nur 3 % der Jungen verzeichnet. Bei Kindern unter 10 Jahren waren die Sensibilisierungsraten bereits hoch, jedoch bei Mädchen (13,6 %) und Jungen (9,7 %) noch nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Schnuch et al., 2004a; Schnuch et al., 2004b). Der Grund für die hohen Sensibilisierungsraten schon im Kindes- und Jugendalter scheint vor allem bei Mädchen das Tragen von nickelhaltigem Schmuck, Piercings, Uhren, Metallknöpfen oder Nieten zu sein, wie zahlreiche Studien belegen (Nielsen und Menné, 1993; Foti et al., 2002; Jensen et al., 2002; Byer und Morrell, 2004; Casper et al., 2004; Schnuch et al., 2004a; Schnuch et al., 2004b; Jensen et al., 2006; BfR, 2008).

Aber auch das Spielen mit nickelhaltigem Spielzeug, beispielsweise mit Stabilbaukästen, elektrischen Modelleisenbahnen, Autos, Holzspielzeug mit nickelhaltigen Anbauteilen, Kuscheltieren und Puppen mit nickelhaltigen Accessoires usw. sind Expositionsquellen für Kinder. So ist es möglich, dass durch Abrieb, Beschädigung der Objektoberfläche, Materialverschleiß und -beschädigung sowie durch Schweißlösung Nickelionen freigesetzt werden, die bei lang andauerndem Kontakt zu einer Sensibilisierung oder bei bereits sensibilisierten Kindern zu einem allergischen Kontaktekzem führen können, wenn die individuelle Auslöseschwelle überschritten wird (Hindsen und Bruze, 1998; Nielsen et al., 1999b).

Bei Erwachsenen tritt eine allergische Kontaktdermatitis oft bei beruflicher Exposition auf. Gefährdet sind beispielsweise Kassierer und Kassiererinnen, die durch den täglichen Handkontakt mit Münzen, besonders mit den nickelhaltigen Ein- und Zwei-Euro-Münzen, bei

denen die Nickelexposition den Grenzwert der EU-Verordnung Nr. 1907/2006 ($0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pro Woche) um das 240- bis 320-Fache überschreiten kann und die demzufolge häufig unter Handekzemen leiden (Nestle et al., 2002).

Untersuchungen zum Nickelgehalt auf der Haut von Zeigefinger und Daumen (mittels induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektrometrie, ICP-MS) von jeweils fünf Angehörigen verschiedener Berufsgruppen ergaben erwartungsgemäß die stärkste Nickelbelastung bei Galvanisierern mit einem mittleren Wert von $1,82 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Ni. Danach folgten Kassierer(innen), Gastronomen und Büroangestellte mit jeweils mehr als $0,035 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Ni. Bei Pflegekräften und Zahnarzhelfer(innen) war der Nickelspiegel nur etwas geringer, wohingegen Friseure eine deutlich niedrigere Nickelkonzentration aufwiesen. Ein Wert von $0,035 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ scheint dabei einen kritischen Grenzwert darzustellen, der bei sensibilisierten Personen eine Nickeldermatitis auslösen oder bei wiederholter Exposition zu einer allergischen Nickeldermatitis führen kann. Allerdings sind Nickelkonzentrationen von mindestens $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ erforderlich, um bei einer einmaligen Exposition eine Kontaktallergie auszulösen (Gawkrodger et al., 2012).

Die meisten Untersuchungen erfolgten bislang bei Personen, die gegenüber Nickelsulfat exponiert waren. Dabei zeigten sich neben positiven Reaktionen im Haut-Pricktest in einigen Fällen auch arbeitsplatzbedingte Atemfunktionsstörungen in Form eines allergischen Asthmas und/oder einer allergischen Rhinitis im inhalativen Provokationstest mit Nickelsulfat (McConnell et al., 1973; Block und Yeung, 1982; Malo et al., 1982; Nieboer et al., 1984; Estlander et al., 1993; Sastre et al., 2001; van Kampen et al., 2003; Fernandez-Nieto et al., 2006; IFA, 2016). Bei einem Teil der Personen mit einem positiven inhalativen Provokationstest gelang außerdem der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Nickelsulfat (Malo et al., 1982; Nieboer et al., 1984; Estlander et al., 1993; Sastre et al., 2001; Fernandez-Nieto et al., 2006). Aber auch über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Nickelionen aus anderen Nickelverbindungen liegen Einzelfallbeschreibungen vor (Bright et al., 1997; De Hauteclocque et al., 2002; Cruz et al., 2006). Von der EU wurden Nickel und seine Verbindungen daher nicht nur als hautsensibilisierend (mit der Kennzeichnung R 43 bzw. H 317), sondern auch als atemwegssensibilisierend (Kennzeichnung mit R 42 bzw. H 334) eingestuft (BAuA, 2011).

Bei Personen mit einer ausgeprägten Nিকেlempfindlichkeit kann teilweise auch eine orale Nickelzufuhr über Lebensmittel mit hohem Nickelgehalt, die Benutzung von Edelstahl-Kochgeschirr und -Essbesteck und vereinzelt auch die Verwendung nickelhaltiger Dentallegierungen und kieferorthopädischer Apparaturen zu Hautreaktionen oder einer sogenannten systemischen Kontaktdermatitis (SCD) führen, d. h. dass die Hautreaktionen nicht nur in der Kontaktzone sondern auch im Bereich der Achselhöhle, Kniebeuge, inneren Schenkel, Augenlider, an den Fußsohlen oder Rumpf auftreten (Christensen und Möller, 1975; Lindsten und Kurol, 1997; Menné und Veien, 2001; Jensen et al., 2003; Jensen et al., 2004; Jensen et al.,

2006; Setcos et al., 2006; BfR, 2008). Dabei gelangt Nickel nach der oralen Aufnahme offenbar über den Blutweg in die Haut.

Bei nickelsensibilisierten Personen mit ekzematösen Hautveränderungen nach oraler Nickel-Exposition zeigte sich eine Abnahme bestimmter Blutlymphozyten-Fractionen, was dafür spricht, dass Memory-T-Lymphozyten aus dem Blut zu peripheren Geweben migrieren und an der Auslösung der Hautreaktionen beteiligt sind. Eine erhöhte Konzentration des Interleukins IL-5 im Serum war bei nickelsensibilisierten Patienten mit einer Reaktion auf die Exposition zu finden, was auf eine Aktivierung von Typ 2-T-(Th2)-Lymphozyten hinweist (Jensen et al., 2004). In einigen Studien konnte darüber hinaus ein Nachweis dafür erbracht werden, dass es durch eine orale Nickelzufuhr dosisabhängig zur Exazerbation vorheriger nickelbedingter Kontaktekzeme und positiver Epikutantestreaktionen oder auch zu weitreichenden Hautreaktionen bei Personen je nach Intensität der bestehenden Sensibilisierung gegenüber Nickel kommen kann (Gawkrodger et al., 1986; Hindsen et al., 2001; Jensen et al., 2003; Jensen et al., 2006), wie beispielhaft Abbildung 16 belegt.

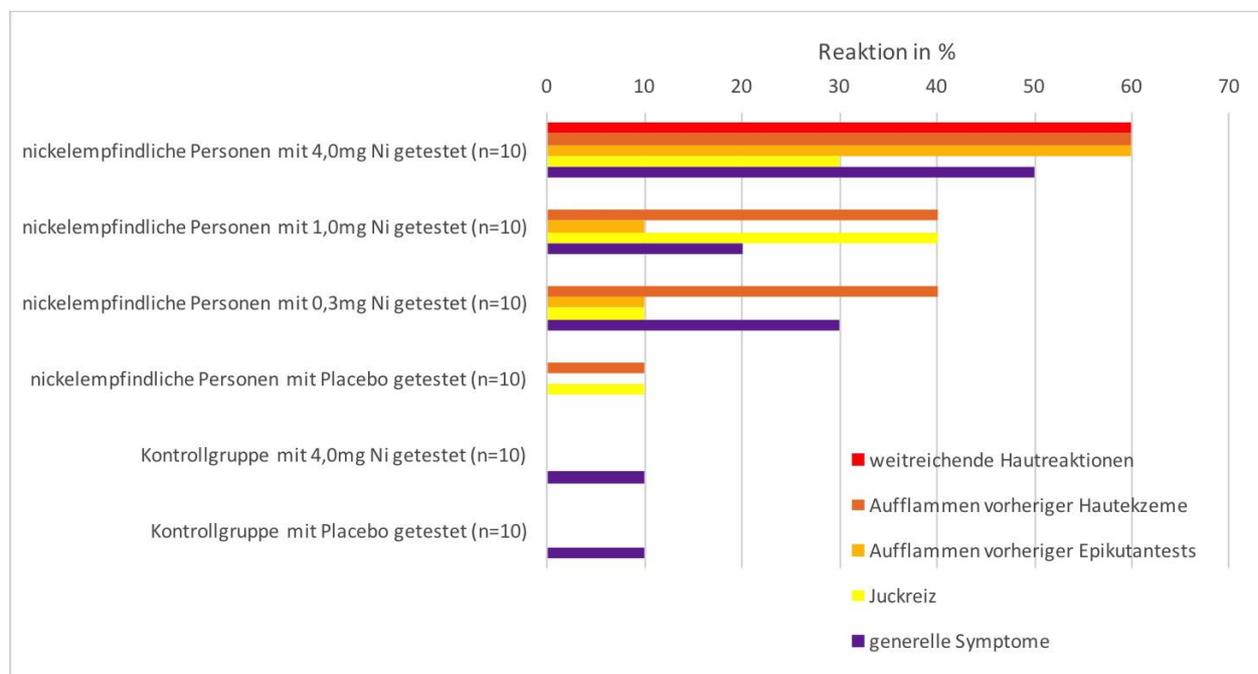


Abbildung 16: Hautreaktionen und generelle Symptome bei Probandinnen(en) nach oraler Provokation (nach Jensen et al., 2003)

Eine Studie gibt Hinweise darauf, dass sich sensibilisierte Personen möglicherweise an eine allmählich zunehmende Nickelzufuhr anzupassen vermögen, wohingegen die plötzliche Aufnahme einer hohen Nickeldosis bei den meisten sensibilisierten Personen „aufgrund einer fehlenden Anpassung“ Hautreaktionen hervorruft (Santucci et al., 1988). Weitere Studien, die

dieses bestätigen, liegen bislang allerdings nicht vor, und es kann daher nur spekuliert werden, ob eine Beeinflussung durch eine allmählich zunehmende orale Nickel-Exposition tatsächlich möglich ist. Allerdings haben Fallberichte und mehrere Studien gezeigt, dass eine nickelarme Diät zur Verbesserung oder auch vollständigen Abheilung nickelbedingter Ekzeme und zum Abklingen anderer nickelbedingter Beschwerden führen kann (Gawkrodger et al., 1988; Veien et al., 1993; Sharma, 2006; DGE, 2007; Hofmann, 2010). Der Erfolg einer nickelarmen Ernährung ist jedoch von vielen individuellen und noch unbekanntenen Faktoren abhängig und bedarf noch weiterer Studien.

Bei stark nickelsensibilisierten Personen kann es nach einer oralen Nickelaufnahme neben den beschriebenen ekzematösen Hautveränderungen auch zu verschiedensten anderen Symptomen kommen, wie etwa zu Migräne, Haarausfall, Müdigkeit, Schleimhautentzündungen sowie zu Atemwegs- und gastrointestinalen Beschwerden (Schiavino, 2005; Verna et al., 2005; Minciullo et al., 2006). Diese durch orale Nickelzufuhr ausgelösten Reaktionen werden heute auch als Nickelallergie-Syndrom (SNAS) bezeichnet (Verna et al., 2005; Minciullo et al., 2006; Cazzato et al., 2011). In diesem Zusammenhang wurde geprüft, ob das Nickelallergie-Syndrom auch als möglicher Auslöser eines Laktase-Defizits in Frage kommt. Es wurde postuliert, dass eine Nickelallergie-induzierte Entzündung der Darmschleimhaut zu einem Funktionsverlust der Bürstenzellen führt, die für die Bildung der Verdauungsenzyme einschließlich Laktase verantwortlich sind. Diese Hypothese bestätigte sich insofern, dass SNAS-Patienten statistisch signifikant häufiger positiv auf einen Laktose-Provokationstest reagierten. Weitere Studien hierzu fehlen bisher. Sollte sich aber bestätigen, dass Nickel nicht nur die äußere Haut sondern auch die inneren Schleimhäute reizt, wäre dies als erhöhtes Gesundheitsrisiko zu werten.

Toxische Reaktionen

Nickel oder Nickelverbindungen wirken zytotoxisch, mutagen bzw. karzinogen nur bei sehr hoher Exposition (IFA, 2016). An Arbeitsplätzen, an denen es zu einer Belastung durch Nickel und seinen Verbindungen kommt, steht die inhalative Aufnahme in Form von Stäuben und Aerosolen im Vordergrund. Dabei werden die inhalativ aufgenommenen Nickelstäube und Aerosole in Abhängigkeit von der Partikelgröße in Nase, Rachen, Kehlkopf und Trachealbronchialbaum deponiert. Ein Teil dieser Partikel wird außerdem wieder ausgeatmet, ein Teil gastrointestinal nach mukoziliärer Clearance aufgenommen und der Rest resorbiert, wobei die Geschwindigkeit der Resorption und Elimination von den physikalisch-chemischen Eigenschaften insbesondere der Wasserlöslichkeit, aber auch der Kristallform und -größe abhängt (Tossavainen et al., 1980; Sunderman et al., 1988; Costa, 1991; Anke und Seifert, 2005; ATSDR, 2005; IFA, 2016). Wie schon erwähnt, werden leichtlösliche im Gegensatz zu schwerlöslichen Nickelverbindungen schneller resorbiert und eliminiert.

Zwei Phasen der Elimination mit Dauern zwischen 30-50 Stunden und zwischen 30-120 Tagen fanden sich bei Arbeitern (beispielsweise Edelstahlschweißer oder Arbeiter in Hüttenbetrieben) mit einer hohen Exposition gegenüber schwerlöslichen Nickelverbindungen. Die schnellere Eliminationsphase könnte dabei darauf beruhen, dass an diesen Arbeitsplätzen auch leichtlösliche Nickelverbindungen aufgetreten sind, die vergleichsweise schnell ausgeschieden werden (Costa, 1991). Man fand bei Arbeitern mit einer vorwiegenden Exposition gegenüber leichtlöslichen Nickelverbindungen in einem Galvanikbetrieb Halbwertszeiten für die Elimination von Nickel im Urin zwischen 17-39 Stunden (Tossavainen et al., 1980). Diese Halbwertszeiten reichen aber offenbar auch aus, dass es bei häufiger Exposition über mehrere Arbeitstagen zu einer Nickelakkumulation im Körper kommt (Tola et al., 1979).

Nickel und schwerlösliche Nickelverbindungen wie Nickelsulfid, Nickelcarbonat und Nickeloxide gelten schon seit Langem als hochtoxisch und karzinogen. Bereits im Jahre 1971 wurden daher in Deutschland Nickel und schwerlösliche Nickelverbindungen als krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft (Henschler, 1971). International wurden in den 1990er Jahren Nickelverbindungen wegen einer erhöhten Lungenkrebssterblichkeit in Nickelraffinerien von der Internationalen Agency for Research on Cancer (IARC) als humankanzerogen (Gruppe 1) eingestuft, während metallisches Nickel und Schweißrauch dagegen als „möglicherweise krebserregend“ (Gruppe 2B) kategorisiert wurden (IARC, 1997).

Es ergaben aber auch mehrere Studien bei Arbeitern, die in Nickelraffinerien vorwiegend leichtlöslichen Nickelverbindungen ausgesetzt waren, dass auch hier vermehrt maligne Tumoren in den Nasenhöhlen, im Bronchialtrakt und in der Lunge auftraten (ICNCM, 1990; Karjalainen et al., 1992; Andersen et al., 1996; Anttila et al., 1998). Eine Auswertung mehrerer Kohortenstudien zeigte außerdem, dass es zu einer erhöhten Krebsrate der Atemwege/Sterblichkeitsrate ab 1 mg/m^3 bei löslichen Nickelverbindungen und ab 10 mg/m^3 bei sonstigen Nickelverbindungen kommt (ICNCM, 1990; Greim, 2001). Darüber hinaus löste eine längerfristige inhalative Exposition vorwiegend mit leichtlöslichen Nickelverbindungen wie Nickelsulfat-Aerosolen bei Arbeitern chronische Schädigungen besonders im oberen Atemtrakt aus: Rhinitiden mit einer Häufigkeit von 5,3 bis 16 %, Nasenseptumerosionen mit 13 %, Nasenperforationen mit 6,1 %, Nasenulzerationen mit 1,4 % sowie Hyposmien oder Anosmien mit 30,6 respektive 32,9 %. Eine systemisch toxische Wirkung wurde nach inhalativer monofaktorieller Nickerexposition bisher hingegen weder tierexperimentell nachgewiesen noch am Menschen beobachtet (IFA, 2016).

Aufgrund der Erkenntnis, dass auch leichtlösliche Nickelverbindungen wie Nickelchlorid, -sulfat und -acetate in Form atembare Aerosole hochtoxisch bzw. karzinogen wirken, wurden 2001 in Deutschland Nickel und Nickelverbindungen in atembaren Stäuben und Aerosolen (unabhängig von ihrer Löslichkeit) als kanzerogen für die Menschen (bzw. in Gruppe 1) eingestuft (Greim, 2001).

RICHARDSON und GANGOLLI (1992) leiteten aus inhalativen Studien an Kaninchen einen NOAEL-Wert für Nickel von $0,13 \text{ mg/m}^3$ im Hinblick auf chronische Schädigungen ab. Auch bei Beschäftigten mit einer langzeitigen Nickelexposition zeigte sich, dass durchschnittlich $0,13 \text{ mg/m}^3$ offenbar zu keinen erwähnenswerten chronischen Schädigungen führten (IFA, 2016). Studien zeigten fernerhin, dass nickelhaltige Legierungen nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko oder chronischen Schädigungen durch orale oder dermale Expositionswege assoziiert sind. Auch nickelhaltige Dentallegierungen stellen offenbar kein Risiko für den Patienten oder Mitglieder eines zahnärztlichen Teams dar (Setcos et al., 2006).

Bei einer oralen Aufnahme von Nickel-kontaminiertem Trinkwasser (mit einer Dosis von schätzungsweise 500 bis 2500 mg Nickel/Person) kam es jedoch bei den belasteten Beschäftigten zu akuten Vergiftungserscheinungen mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Durchfall, Husten und Kurzatmigkeit. Bei allen Personen verschwanden die Symptome aber nach etwa drei Tagen (Sunderman et al., 1988; IFA, 2016). Bei einem 2,5-jährigen Kind, das eine sehr hohe Nickeldosis von 15 g als kristalline Substanz oral aufnahm, trat bei Ankunft im Krankenhaus nach vier Stunden allerdings ein Herzstillstand ein (IFA, 2016).

Tierexperimente, aus denen Hinweise auf eine akute minimale letale oder toxische Nickeldosis abgeleitet werden könnten, sind bislang nicht vorhanden. Ebenso sind die Mechanismen, die zu akuten toxischen Reaktionen führen, bislang nicht bekannt (IFA, 2016). Zur kanzerogenen und genotoxischen Wirkung von Nickelionen stehen die Hypothesen zur Diskussion, dass sie verschiedene für die Reparatur von DNA-Schäden notwendige Enzyme hemmen, Mikrosatellit-Mutationen unterstützen und eine genetische Instabilität durch genomische Methylierung hervorzurufen bzw. eine erhöhte Zellproliferation durch epigenetische Mechanismen auslösen (Lee et al., 1998; Kasprzak und Bialkowski, 2000; Greim, 2001). Diskutiert wird außerdem eine oxidische Belastung, indem Nickel mit dem Hydroxid-Anion reagiert und sich durch weitere Reaktionen mit Hydroxyperoxiden hochreaktive Hydroxyradikale bilden. Zudem kommt es zu Lipidoxidationen, die zur weiteren oxidischen Belastung führen (Salnikow et al., 2000).

4.2 Chrom

4.2.1 Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Chrom

Entdeckung und Vorkommen

Mineralogen entdeckten Mitte des 18. Jahrhunderts im Ural ein neues Mineral, das sie wegen seiner roten Färbung Krokoiit (griechisch: krokos: Safranfarben) nannten. Die Verwendung dieses Minerals nahm wegen seiner Eignung als Farbpigment schnell zu, wobei ein aus Krokoiit hergestelltes Chromgelb unter dem Namen „Postgelb“ zur damaligen Modefarbe wurde.

Im Jahre 1797 gelang es dem Franzosen LOUIS-NICOLAS VAUQUELIN Chrom(III)-oxid (Cr_2O_3) aus Krokoiit und Salzsäure herzustellen. Im darauffolgenden Jahr gewann er durch Reduktion aus Chrom(III)-oxid mit Holzkohle elementares Chrom in unreiner Form. Die Darstellung von reinem Chrom gelang zum ersten Mal ROBERT WILHELM BUNSEN im Jahre 1854 durch die Elektrolyse von wässrigen Chromchloridlösungen. Im Jahre 1894 wurde reines Chrom vom Deutschen HANS GOLDSCHMIDT aluminothermisch gewonnen, was sich dann zur großtechnischen Herstellung eignete. Den Namen „Chrom“ (vom griechischen χρωμα, chroma, Farbe) erhielt das Element aufgrund der Farbenvielfalt, die es in seinen unterschiedlichen Verbindungen aufweist (Greenwood und Earnshaw, 1990; Katz und Salem, 1994; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007).

Chrom kommt ubiquitär in der Umwelt vor. Der Anteil von Chrom (Cr) in der obersten Erdkruste wird auf rund 0,02 % geschätzt. Die Häufigkeit ist mit Vanadium und Chlor vergleichbar. Chrom steht an Stelle 21 zwischen Zirkonium und Nickel in der Häufigkeitsliste der chemischen Elemente (Krauskopf, 1967; Greenwood und Earnshaw, 1990; Römpf et al., 1998).

In der Natur kommt Chrom in gediegener Form nur sehr selten und in sehr geringen Mengen etwa in Meteoriten vor. Überwiegend findet sich Chrom in der dreiwertigen Oxidationsstufe (Chrom(III)) und in geringerem Maße auch in der sechswertigen Oxidationsstufe (Chrom(VI)). Dreiwertiges Chrom liegt dabei unter natürlichen Bedingungen in vielen Mineralen, Gesteinen und Böden sowie in Gewässern vor. Sechswertiges Chrom ist dagegen meist anthropogenen Ursprungs und findet sich in der Natur nur in Form von Oxoverbindungen in tetraedrischer Konfiguration. Ein natürliches, aber weltweit sehr selten vorkommendes Chrom(VI)-haltiges Mineral ist Rotbleierz (PbCrO_4 , Krokoiit). Am weitesten verbreitet ist das Chrom(III)-haltige Mineral Chromeisenstein ($\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot \text{FeO}$ oder FeCr_2O_4), auch als Chromit bekannt mit einem Chromanteil von rund 50 %. Der Chromgehalt ist zwar in einigen anderen Mineralen, wie etwa in Ferchromid, höher, jedoch finden diese sich im Vergleich zu Chromeisenstein sehr viel seltener (Rohde et al., 1978; Bartlett und James, 1979; Gauglhofer, 1984; Stollenwerk und Grove, 1985; Nriagu und

Nieboer, 1988; Nriagu und Pacyna, 1988; Greenwood und Earnshaw, 1990; Merian, 1991; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007; Oze et al., 2007; Briehl, 2008).

Zur großtechnischen Gewinnung von Chrom wird daher in erster Linie Chromeisenstein verwendet (Greenwood und Earnshaw, 1990; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007; Briehl, 2008). Für die Produktion korrosionsbeständiger chromhaltiger Spezialstähle kommt vor allem Ferrochrom (eine Eisen-Chrom-Legierung mit ca. 1600 % Chrom) zum Einsatz, dessen Herstellung durch Reduktion von Chromeisenstein mit Kohle bei ca. 1600 °C erfolgt (Briehl, 2008).

Die Hauptvorkommen an Chromeisenstein liegen in Südafrika. Weitere Fundorte befinden sich unter anderen in Russland, in der Türkei, im Iran und in Finnland (Nriagu und Nieboer, 1988; Merian, 1991; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007).

Eigenschaften

Chrom ist ein zähes, dehnbares, antiferromagnetisches, silberweiß glänzendes und bei Verunreinigungen mit Wasserstoff oder Sauerstoff sehr hartes und sprödes Schwermetall. Es gehört zur VI. Nebengruppe (Chromgruppe) des Periodensystems mit der Ordnungszahl 24. Chrom hat eine elektrische Leitfähigkeit von etwa $7,75 \cdot 10^6 / \text{Sm}$, eine Wärmeleitfähigkeit von $94 \text{ W}/(\text{mK})$ bei $300 (27 \text{ °C})$ und eine Dichte von $7,1 \text{ g}/\text{cm}^3$. Der Schmelzpunkt liegt bei 1903 °C und der Siedepunkt bei etwa 2640 °C . Trotz seines negativen Standardpotenzials (von $E^\circ_{\text{Cr}/\text{Cr}^{3+}} = -0,74\text{V}$) besitzt Chrom eine außerordentliche Reaktionsträgheit und eine sehr gute Korrosionsbeständigkeit. In verdünnten nichtoxidierenden Säuren (besonders in Salzsäure oder auch Schwefelsäure) löst sich jedoch Chrom (bei einem Standardpotential von $-0,74\text{V}$ bis zu $-0,56 \text{ V}$) unter Bildung entsprechender Salze auf. Da bereits Luftsauerstoff die Oberfläche des Chroms verändert beziehungsweise es mit einer dünnen Oxidschicht überzieht, ist es gegen feuchte Luft- oder Wassereinwirkung und auch oxidierende Säuren (wie etwa Salpetersäure) beständig. Durch Salpetersäure wird die Oberfläche des Metalls zudem - aufgrund der Bildung einer Chrom(III)oxid-Schutzschicht - passiviert. Im passivierten Zustand von Chrom steigt sein Potential auf bis zu $+1,3 \text{ V}$, was dem eines Edelmetalls sehr nahe kommt. Bei einer derartigen Passivierung ist Chrom dann auch gegen andere Mineralsäuren inert. Wird diese Oxidschicht beschädigt, kann sich durch Kontakt mit der Luft spontan eine neue passivierende Schicht bilden. Die Passivierung kann aber (beispielsweise durch längeres Kochen mit Salz- oder Schwefelsäure) aufgehoben werden, wobei Chrom dann wieder mit kalten nichtoxidierenden Säuren reagiert (Gruhl, 1975; Römpf et al., 1998; Riedel, 2004; Holleman et al., 2007; Briehl, 2008).

Chrom kann in den Oxidationsstufen von -2 bis +6 auftreten. In Verbindungen kommt Chrom jedoch hauptsächlich in den Oxidations-/Wertigkeitsstufen +3 (beispielsweise in Chrom(III)-oxid $[\text{Cr}_2\text{O}_3]$, Chrom(III)-chlorid $[\text{CrCl}_3]$, Chrom(III)-sulfat, $[\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3]$) und +6 (beispielsweise in Chrom(VI)-oxid $[\text{CrO}_3]$, Chromylchlorid $[\text{CrO}_2\text{Cl}_2]$, Bleichromat $[\text{PbCrO}_4]$, Kaliumchromat $[\text{K}_2\text{CrO}_4]$, Kaliumdichromat $[\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7]$) oder auch +2 (beispielsweise in Chrom(II)-chlorid CrCl_2) vor. Verbindungen mit Chrom der Oxidationsstufen +1, +4 und +5 sind in Lösung sehr unbeständig. Bei Anwesenheit von Sauerstoff ist jedoch auch die Oxidationsstufe +2 des Chroms sehr instabil. So wird Chrom(II) aufgrund seiner stark reduzierenden Eigenschaften leicht zu Chrom(III) oxidiert. Sechswertiges Chrom (Cr(VI)) ist zwar beständiger, wird aber aufgrund seiner oxidierenden Wirkung insbesondere im sauren Milieu durch Metallionen mit niedrigen Oxidationsstufen (beispielsweise Mangan(II) oder Eisen(II)) und vielen organischen Verbindungen zu Chrom(III) reduziert. Die beständigste Oxidationsstufe des Chroms ist unter normalen Bedingungen +3 bzw. die dreiwertige Zustandsform von Chrom (Cr(III)). Chrom(III)-Verbindungen sind meist schwer löslich bzw. nur bei niedrigen pH-Werten löslich. Bei pH-Werten über 5 bis 6 fallen sie in der Regel als Chrom(III)-hydroxid aus. Besonders in alkalischer Lösung bzw. bei hohen pH-Werten über 9 kann Chrom(III) durch Sauerstoff und reaktionsfähige sauerstoffhaltige Verbindungen sowie Metalle in hohen Oxidationsstufen (wie etwa Blei(IV), Mangan(IV) und Mangan(VII)) jedoch auch zu Chrom(VI) oxidiert werden (Gruhl, 1975; Westermann et al., 1975; Bartlett und James, 1979; James und Bartlett, 1983; Gauglhofer, 1984; Katz und Salem, 1994; Römpf et al., 1998; Riedel, 2004; Dauderer, 2006; Holleman et al., 2007).

Darüber hinaus neigt Chrom(III) zur Bildung von stabilen Komplexen, wie etwa mit Sulfit (SO_3^{2-}), die auch bei pH-Werten über 9 stabil sind, wenn ein entsprechender Überschuss an Sulfit in der Lösung enthalten ist. Von Bedeutung sind außerdem Komplexe vom Hexaaminchrom(III)-Typ ($[\text{Cr}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$), die ebenfalls relativ stabil sind. Ein biologisch wichtiger organischer Chrom(III)-Komplex ist ferner der Glukosetoleranzfaktor (Gruhl, 1975; Westermann et al., 1975; Gauglhofer, 1984; Römpf et al., 1998; Riedel, 2004; Dauderer, 2006; Holleman et al., 2007).

Verwendung

Chrom und seine Verbindungen finden in der Industrie und im Gewerbe vielfältige Verwendung. Hauptsächlich kommt Chrom in der Metallindustrie als Legierungselement von Stählen zur Erhöhung der Zugfestigkeit, Härte, Warmfestigkeit bzw. Anlassbeständigkeit und vor allem auch zum Korrosionsschutz zum Einsatz. In Legierungen dient Chrom z. B. der die Herstellung von rost- und säurebeständigen Stählen beispielsweise für hochlegierte Chromnickelstähle zur Verwendung in sanitären Ausstattungen, Innenverkleidungen von Waschmaschinen und Geschirrspülmaschinen, Haushaltgeräten, Essbestecken und vielen anderen

Gebrauchsgegenständen und für spezielle Legierungen wie EMF-Legierungen, Kobalt-Chrom-Legierungen oder Nickel-Chrom-Legierungen, die in dentalen, kieferorthopädischen oder allgemeinmedizinischen Versorgungen angewendet werden (Westermann et al., 1975; Siebert, 1989; Boyle et al., 1993; Böhme, 2001; Kunzmann et al., 2005; Holleman et al., 2007; Mani et al., 2007; Briehl, 2008; Nef et al., 2009).

Wie bereits beschrieben, können Korrosionsbeständigkeit und Festigkeitseigenschaften eines Stahls oder einer Legierung durch Zulegierungen von Chrom und zudem von Molybdän sowie von Kupfer erheblich erhöht werden. In Bezug auf Dentallegierungen auf der Basis von Nickel oder Kobalt wird nach der DIN-Norm 13912 (1996) ein Mindest-Chromgehalt von 20 % postuliert. Es hat sich für Nickel-Chrom-Legierungen gezeigt, dass ein Chromgehalt von mindestens 20 % erforderlich ist, damit sie korrosionsresistent und dadurch biokompatibel werden (Gehre et al., 1990; Pfeiffer und Schwickerath, 1990; Schwickerath, 1990; Pfeiffer und Schwickerath, 1991; Geis-Gerstorfer und Passler, 1993; Pfeiffer und Schwickerath, 1994; Striezel und Görlitz, 1997). Für Kobaltlegierungen wird gefordert, dass der Chromgehalt mindestens 27 % betragen sollte, um eine ausreichende Korrosionsstabilität zu erreichen (Böhme, 2001).

Darüber hinaus werden Chromverbindungen zur Vergütung bzw. zum Inchromieren von Metalloberflächen und zum galvanischen Hart- und Glanzverchromen beziehungsweise bzw. zur Erzeugung dünner, metallischer Korrosionsschutzschichten von Eisen- und Stahlwerkstoffen und von anderen Metallen eingesetzt. In der chemischen Industrie werden sie überdies als Katalysator, Ätz-, Färbe- und Oxidationsmittel und in der Holzindustrie als Holzschutzmittel sowie in der Lederindustrie als Gerbmittel genutzt (Boyle et al., 1993; Holleman et al., 2007; Briehl, 2008).

Anzumerken ist, dass wegen der erheblichen Gesundheitsgefährdung durch Chromatierverfahren beziehungsweise die Erzeugung schwerlöslicher chromat- und dichromathaltiger Schutzschichten auf metallischen Werkstoffen in den letzten Jahren stark an Bedeutung verloren hat. Stark zurückgegangen ist wegen ihrer toxischen Wirkung unter anderem auch die Verwendung von Chromaten als Pigment (Briehl, 2008).

Chrom(VI)-Verbindungen dürfen überdies aufgrund ihrer Toxizität (Kapitel 0) nach der EU-Richtlinie über Elektrogeräte seit 2006 in der Elektroindustrie nicht mehr eingesetzt werden sowie gemäß der Änderung der EU-Richtlinie über Altfahrzeuge 2000/53/EG des Europäischen Parlaments vom 1.7.2005 seit dem 1.7.2007 nicht mehr in Korrosionsschutzschichten von Kraftfahrzeugen enthalten sein und seit dem 1.7.2008 ebenfalls für „mit Schrauben und Muttern befestigte Teile des Fahrzeuggestells“ nicht mehr verwendet werden..

4.2.2 Physiologische und pathologische Bedeutung von Chrom für den Menschen

Biologische Bedeutung, Bedarf und Aufnahme

Chrom ist in seiner dreiwertigen Form (Cr(III)) ein essenzielles Spurenelement, das dem Körper regelmäßig mit der Nahrung zugeführt werden muss (Anderson, 1998; Racek, 2003). Der Chrombedarf gesunder Erwachsener beträgt 30 bis 100 µg/Tag. Eine erhöhte Chromzufuhr von 200 µg/Tag wird bei Infektionen, Stress und starker körperlicher Belastung beispielsweise Leistungssportlern empfohlen (DGE, 2000).

Chrom(III) ist ein Kofaktor von Enzymen und Bestandteil des Chromodulin, welches auch als Glukosetoleranzfaktor (GTF) bezeichnet wird. Als erwiesen gilt, dass Chrom(III) eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Glukosestoffwechsels spielt. Dabei steuert es über den Glukosetoleranzfaktor, einen Chrom(III)-haltigen Peptidkomplex, die Bindung von Insulin an insulinspezifische Rezeptoren, womit die Insulinwirkung verstärkt und die Glukoseaufnahme und -verwertung in den Zellen beschleunigt wird. Die Bildung und Aktivität des Glukosetoleranzfaktors und die damit verbundene optimale Insulinwirkung ist von der Verfügbarkeit von Chrom(III) abhängig. Durch einen Chrommangel kann es so zu einer Reduzierung der Glukosetoleranz und zu Störungen der Glukoseverwertung kommen und ein Diabetes mellitus entstehen (Anderson, 1998; Racek, 2003; Vincent und Stallings, 2007). Darüber hinaus scheint Chrom für den Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel von Bedeutung zu sein beziehungsweise auch das Risiko für eine Arteriosklerose zu verringern. Diskutiert wird zudem ein günstiger Einfluss auf das Immunsystem sowie die Produktion des altershemmenden Hormons Dehydroepiandrosteron (DHEA) (Dauderer, 2006; Vincent und Stallings, 2007).

Über die Nahrung wird in der Regel Chrom(III) aufgenommen. „Biologisch aktives Chrom“ kommt vor allem in nicht raffiniertem Zuckerrohr- und Zuckerrübensaft, in Weizenkeimen, in schwarzem Pfeffer und Hefe sowie auch in tierischen Nahrungsmitteln, wie Leber und Käse, vor. Relativ wenig Chrom ist in Früchten enthalten (Dauderer, 2006). Der Chromgehalt der Nahrungsmittel hängt ebenfalls von der Bodenbeschaffenheit des Anbaugbietes sowie von den Chromkonzentrationen im Futtermittel und der Lagerung und Zubereitung der Lebensmittel ab. So kann beispielsweise die Chromkonzentration in der Nahrung ansteigen, wenn diese in Metall Dosen abgefüllt wird.

Im Wasser und in der Luft ist der Chromgehalt normalerweise niedrig beziehungsweise im Vergleich zur Chromaufnahme durch die Nahrung von geringerer Bedeutung. Allerdings kann sich der Chromgehalt des Wassers je nach Herkunft und der Luft und je nach Standort unterscheiden. So kann der Chrom (III)- und besonders auch der Chrom(VI)-Gehalt in der Umgebung Stahl-, Leder- und Chromat-herstellender und –verarbeitender Betriebe in Luft, Boden und Wasser ansteigen (Dauderer, 2006).

Ein Chrom-Mangel mit entsprechenden Störungen des Stoffwechsels wurde bisher allerdings nur bei künstlich ernährten Patienten beschrieben (Vincent und Stallings, 2007).

Insgesamt sind die genauen Wirkungsmechanismen von Chrom(III) noch nicht geklärt und seine Rolle im menschlichen Körper wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Resorption, Verteilung und Elimination von Chrom

Chrom kann über die Atemwege, die Haut und den Verdauungstrakt in den menschlichen Körper gelangen (Dauderer, 2006; IFA, 2016). Metallisches Chrom scheint nach oraler Aufnahme in Analogie zu anorganischen Chrom(III)-Verbindungen (beispielsweise Chrom(III)-oxid) oder anderen Metallen kaum resorbiert zu werden (CCOHS, 1993; IFA, 2016). Spezielle Angaben zur Resorption sowie zur Verstoffwechslung von metallischem Chrom liegen in der derzeit verfügbaren Literatur jedoch nicht vor.

Für Chrom(III)-Verbindungen liegt die Resorptionsrate, wenn es sich um anorganische Salze handelt, bei < 1 % (CCOHS, 1993; IFA, 2016). Nach Applikation von Chrom(III)-chlorid in Wasser wurden außerdem Resorptionsraten von nur 0,1 bis 0,24 % und nach Verabreichung von wasserlöslichem Chrom(III)-chlorid-hexahydrat ($\text{CrCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) von 0,1 bis 1,2 % bei Testpersonen ermittelt (Dauderer, 2006; IFA, 2016). Bei organischen Verbindungen kann die Resorptionsrate andererseits aber bis zu 25 % betragen. Die Resorption von Chrom(III) kann überdies durch Vitamin C, Vitamin B3, Oxalat (wie etwa in Rhabarber), Stärke und natürliche Chelatbildner gefördert werden. Phytinsäure (beispielsweise in Getreide) sowie Zink und Eisen hemmen hingegen die Chrom-Resorption. Eisen- und Zinkmangelzustände führen andererseits zu einer Erhöhung der Chrom-Resorption. Mit zunehmendem Alter nimmt die Resorption außerdem ab und damit auch die Konzentration von Chrom in den Geweben (Dauderer, 2006).

Die Resorption von Chrom findet gebunden an Aminosäuren über die Mukosazellen des Dünndarms, vornehmlich im Jejunum statt. Chrom(III) wird nach der Resorption im Blut überwiegend an Serumproteine wie Transferrin gebunden. Im Unterschied zu Chrom(VI) wird Chrom(III) praktisch nicht in Körperzellen aufgenommen. Zielorgane/-gewebe für Chrom(III) sind Leber, Milz und Knochenmark, aus denen es langsam wieder eliminiert wird. Der Chrom-Stoffwechsel, die Verteilung und Ausscheidung scheinen dabei durch Insulin gesteuert und durch bestimmte Erkrankungen, insbesondere Diabetes mellitus, beeinflusst zu werden (Richardson und Gangolli, 1992; Dauderer, 2006; IFA, 2016). In der Regel erfolgt die Chrom-Eliminierung aus den Geweben mit einer Halbwertszeit von drei Monaten (Dauderer, 2006).

Bisherige Kenntnisse zur Resorption und zum Metabolismus von Chrom(VI)-Verbindungen beruhen hauptsächlich auf Untersuchungen mit Chromaten. Dabei werden gut wasserlösliche

Chromate mit einer Rate von 1 bis 6 % resorbiert. Eine höhere Resorption ist bei Personen mit verminderter Reduktionskapazität im Magen-Darm-Trakt sowie unter Fastenbedingungen oder auch bei Aufnahme von ätzend wirkenden Chrom(VI)-Verbindungen wahrscheinlich. Resorbierte Chromat-Anionen können die Erythrozytenmembran über aktive Transportmechanismen sehr leicht passieren. Im Unterschied zu Chrom(III)-Ionen werden sie so zum überwiegenden Teil, zu etwa 80 %, in Erythrozyten akkumuliert. Das im Blutplasma verbleibende Chrom(VI) wird zum Teil in Leber und Niere und zum geringen Teil auch in Milz und Knochen transferiert. Reduktionen von Chrom(VI) zu Chrom(III) können überdies durch Speichel und Magensaft im Verdauungstrakt, durch Plasma und Erythrozyten im Blut, durch Leberzellen und durch Lungenflüssigkeit und -Makrophagen erfolgen. Das entstandene Chrom(III) wird dann an Proteine gebunden und eliminiert (Merian, 1991; Dauderer, 2006; IFA, 2016).

Nach oraler Aufnahme, besonders von Chrom(III)-Verbindungen oder auch metallischem Chrom, kann mit einer ca. 99 %igen Chrom-Ausscheidung mit den Fäzes gerechnet werden (Richardson und Gangolli 1992). Resorbiertes Chrom wird in dreiwertiger Form hingegen überwiegend, zu etwa 80 %, mit dem Harn eliminiert. Fast ausschließlich mit dem Harn wird Chrom darüber hinaus nach Inhalation ausgeschieden. Lediglich kleine Mengen werden via Galle über den Darm, via Schweiß über die Haut und in die Haare eliminiert. Analog zur Chromat-Exposition wurde bei Exposition gegenüber Chromtrioxid oder Chromsäurenebeln ein biphasischer Verlauf beobachtet, wobei nach initial schneller Elimination mit einer Halbwertszeit von ein bis zwei Tagen eine langsame Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von mehreren Wochen – wahrscheinlich aufgrund des Abbaus der Erythrozyten und der damit verbundenen Freisetzung des in den Erythrozyten gebundenen Chrom-Anteils – erfolgt (IUCLID-Datensätze, 1996; Dauderer, 2006; IFA, 2016).

Die Gefahr einer erhöhten inhalativen Aufnahme von gesundheitsgefährdenden Chrom(VI)-Verbindungen in Form von Stäuben/Aerosolen besteht vor allem im gewerblichen Bereich beispielsweise bei Arbeitern der Galvanikbranche und solcher Industriebetriebe, die Stahl oder Chromat herstellen und verarbeiten (Baetjer, 1950; Langard und Vigander, 1983; Davies et al., 1991; Katz und Salem, 1993; Korallus et al., 1993; Katz und Salem, 1994; Pastides et al., 1994; Luippold et al., 2003; IFA, 2016).

Bis zum Inkrafttreten der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) im Jahr 2005 galten in Deutschland am Arbeitsplatz Luftgrenzwerte für Chrom(VI)-Verbindungen beziehungsweise technische Richtkonzentrationen (TRK-Werte) berechnet als Chromtrioxid (CrO_3) von $0,1 \text{ mg/m}^3$ beim Lichtbogenhandschweißen mit umhüllten Stabelektroden und bei der Herstellung von löslichen Chrom(VI)-Verbindungen sowie von $0,05 \text{ mg/m}^3$ für die übrigen Bereiche. In der im Januar 2006 veröffentlichten Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900 (Arbeitsplatzgrenzwerte)

werden ebenso wie für Nickel und seine schwerlöslichen Verbindungen auch für Chrom(VI)-Verbindungen keine Grenzwerte mehr angegeben.

Das Ausmaß der Resorption der bei Inhalation aufgenommenen Chrommenge ist von der Wasserlöslichkeit der Partikel und Partikelgröße abhängig. So werden größere Partikel mit einem Durchmesser $> 5 \mu\text{m}$ hauptsächlich im Bereich der oberen Atemwege deponiert, wobei bei geringer Löslichkeit ein großer Teil mukoziliaren Reinigungsmechanismen unterliegt und durch Abschlucken in den Verdauungstrakt gelangt. Kleinere Partikel $< 2 \mu\text{m}$ können die Alveolen erreichen und dort teilweise resorbiert werden. Ein Teil der aufgenommenen Chrommenge kann jedoch auch langfristig im Lungengewebe gebunden bleiben. Bei Chromat-Exponierten waren teilweise noch Jahre nach Ende der Exposition erhöhte Chromgehalte in der Lunge zu finden (Air quality guidelines for Europe, 1987; IFA, 2016). Für in die Alveolen gelangten kleineren Partikel aus unlöslichen oder kaum löslichen Chrom(III)-Verbindungen sowie Chrommetall-Stäube wird überdies eine Entfernung über Phagozytosemechanismen angenommen (IFA, 2016). Um definitive Aussagen machen zu können, bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen.

Eine Hautpenetrationsfähigkeit konnte für wasserlösliche Chromate, Chromsäure oder Chromtrioxid mittels kinetischer Studien und aufgrund schwerer Intoxikationsfälle nach Hautkontakt belegt werden. Auch bei weniger gut löslichen Chrom(VI)-Verbindungen scheint es im Fall großflächiger Kontamination oder bei einer Einwirkung auf verletzte Haut zur Resorption akut toxisch wirkenden Chrom(VI)-Dosen zu kommen. Dagegen werden Chrom(III)-Verbindungen bereits in der Hornschicht durch Vernetzung gebunden, und sie können daher im Vergleich zu löslichen Chrom(VI)-Verbindungen die Haut wesentlich schlechter penetrieren (IFA, 2016). Keine Bedeutung wird außerdem der Aufnahme von metallischem Chrom über die Haut zugemessen (NIOSH OSHA, 1988; IFA, 2016). Kinetische Untersuchungen in diesen Zusammenhang fehlen jedoch ebenfalls.

Tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten deuten darauf hin, dass nach Implantation einer Chrom-Kobalt-Legierung unter physiologischen Bedingungen Chrom(VI)-Ionen in das Muskelgewebe freigesetzt werden können. Quantitative Angaben hierzu liegen allerdings nicht vor (IFA, 2016).

Insgesamt sind hinsichtlich der Mechanismen von Resorption, Verstoffwechslung, Transport und Ausscheidung der Chromverbindungen noch zahlreiche Fragen ungeklärt.

Allergische Reaktionen

Chrom scheint in metallischer Form keine Sensibilisierung zu induzieren beziehungsweise nicht allergen zu wirken. Von Bedeutung in Zusammenhang mit einer Chrom-Allergie sind offenbar besonders Chrom(VI)-Verbindungen sowie bei bereits gegen Chrom(VI) sensibilisierten

Personen auch Chrom(III)-Verbindungen (Burrows, 1984; Department of Health and Human Services, 2000; Hansen et al., 2003; Schnuch et al., 2004b; Dauderer, 2006; IFA, 2016). Studien in Bezug auf eine Chrom-Allergie wurden bisher jedoch hauptsächlich mit Chrom(VI)-Verbindungen durchgeführt (Department of Health and Human Services, 2000; Hansen et al., 2003; Hansen et al., 2006; BfR, 2007), und so scheint, dass Chrom(VI) durch sein hohes Oxidationspotential toxisch, mutagen bzw. karzinogen auf das menschliche Gewebe wirken kann.

Es ist aber schon seit Langem bekannt, dass sechswertiges Chrom (Cr(VI)) bei dermalen Exposition, offensichtlich bevorzugt bei vorgeschädigter Haut, zur Sensibilisierung führt und damit eine allergische Reaktion auslösen kann. Dabei äußert sich die allergische Reaktion hauptsächlich in Hautentzündungen (diffuser erythematöser Typ), die schnell in ein größerflächiges Ekzem übergehen können (IFA, 2016).

Eine retrospektive Auswertung anhand von Epikutantest-Daten, die vom Informationsverband Dermatologischer Kliniken (IVDK) von 9948 Patienten mit Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem im Jahre 2004 registriert wurden, ergab eine Sensibilisierungshäufigkeit gegenüber Chrom(VI) (eingesetzt als Kaliumdichromat) von 5,3 %. In der Rangfolge der häufigsten Kontaktallergene nahm Chrom(VI) als Kaliumdichromat den fünften Platz nach Nickelsulfat mit einer Sensibilisierungshäufigkeit von 17,2 %, Duftstoff-Mix (7,2 %), Perubalsam (6,7 %) und Kobaltchlorid (6,5 %) ein (Oppel und Schnuch, 2006). In einer Hochrechnung wurde für die Gesamtbevölkerung Deutschlands überdies eine Sensibilisierungsquote gegenüber Chrom(VI) von 0,6 % berechnet, was bei einer Bevölkerungszahl von 82 Millionen etwa 514.000 Fällen mit einer Chrom(VI)-Sensibilisierung entsprechen würde (Schnuch et al., 2004b).

In einigen Fällen wurde auch über allergische Reaktionen der Atemwege in Form asthmoider Beschwerden und Einzelfällen anaphylaktischer Reaktion mit Urtikaria, Angioödem und Bronchospasmus gegenüber Chrom(VI) berichtet. Darüber hinaus neigen Personen mit einer Chrom-Allergie zu Lichtdermatosen sowie zur Kreuzreaktivität gegenüber anderen Metallen wie Nickel und Kobalt (IFA, 2016).

Zu Sensibilisierungen und den hieraus resultierenden allergischen Reaktionen gegenüber Chrom(VI) kann es sowohl durch berufliche Exposition mit Chrom(VI)-haltigen Materialien als auch im privaten Bereich durch Chrom(VI)-haltige Produkte oder Bedarfs-/Gebrauchsgegenstände kommen.

Relativ häufig wurde im beruflichen Kontext eine allergische Kontaktdermatitis (bzw. Chromatallergie) bei Arbeitern im Baugewerbe durch mehrmonatigen Kontakt mit chromathaltigem Zement ausgelöst. Angaben zu Prävalenzen des berufsbedingten Chromatekzems bei Bauarbeitern, der „Zement-“ oder „Maurerkrätze“ umfassen einen Bereich

von 7 bis 30 %, wobei bei 70 bis 90 % der Betroffenen eine allergische und bei 10 bis 30 % eine irritativ-toxische Genese angenommen wurde (Laubstein und Monnich, 1985; Reifenstein et al., 1986; Avnstorp, 1989; Rosen und Freeman, 1992; Gründer et al., 1994; Roto et al., 1995).

Das allergische Chromatekzem weist überdies eine ausgeprägte Chronizität selbst nach Allergenmeidung und damit eine schlechte Prognose auf (Czarnecki, 1979; Burrows, 1981; Avnstorp, 1991). Um das Risiko für ein Chromatekzem zu begrenzen, wurde mit Inkrafttreten der Europäischen Richtlinie 2003/53/EG der zulässige Gehalt an löslichem Chrom(VI) (bzw. an Chromat) im Zement auf 2 mg/kg Zement entsprechend 2 ppm (part per billion) der Trockenmasse beschränkt.

Weitere mögliche berufsbedingte Sensibilisierungsquellen gegenüber Chrom(VI) sind beispielsweise Grundierungsfarben (wie etwa strontiumchromathaltige Primer in der Flugzeugindustrie), in der Galvanotechnik das Verchromen von anderen Metallen zum Korrosionsschutz, Korrosionsschutzmittel in Kühlflüssigkeiten, Druckfarben, Ätzlösungen oder Reinigungslösungen in der Druckindustrie, Beschleuniger bei Epoxidharz-Systemen, die Gerbung von Leder sowie Schweißrauche, die anscheinend auch atemwegssensibilisierend wirken (Burrows, 1984; Diepgen und Coenraads, 2000; Schnuch et al., 2004b).

Im privaten Bereich bestehen Sensibilisierungsmöglichkeiten durch den Kontakt mit Chrom(VI) Bedarfs-/Gebrauchsmitteln, wie etwa durch Farbmittel in Textilien wie beispielsweise in grünen (Uniform-Stoffen, Zündköpfe einiger Streichholzarten, Farben und Lacke, Holzschutzmittel sowie Lederwaren (Schnuch et al., 2004b; BfR, 2007).

Als wesentliche Ursache im privaten Bereich wird für eine Sensibilisierung gegenüber Chrom(VI) das Tragen von Lederwaren, besonders wenn diese in direktem Hautkontakt sind, wie beispielsweise bei Lederbändern für Armbanduhren, Lederhandschuhen, Unterbekleidung oder Kopfbedeckungen aus Leder und beim Barfußtragen von Lederschuhen gesehen (Department of Health and Human Services, 2000; Hansen et al., 2003; Schnuch et al., 2004b; Nardelli et al., 2005; Hansen et al., 2006; BfR, 2007). Die Ursache der Chrom(VI)-Belastung von Leder kann daran liegen, dass das beim Gerben von Leder eingesetzte Chrom(III)-Sulfat Verunreinigungen an Chrom(VI) aufweist oder Chrom(III)-Sulfat während des weiteren Verarbeitungsprozesses in wässrigem Medium (Neutralisation, Färben, Fetten, Nachgerben) zu Chrom(VI) oxidiert werden kann (BfR, 2007). Erwähnt in diesem Zusammenhang sei auch, dass im Gegensatz zur beruflichen Exposition bei Männern Chrom(VI)-Sensibilisierungen bei Frauen vor allem auf eine Lederexposition zurückgeführt werden (Schnuch et al., 2004b; Nardelli et al., 2005).

Untersuchungen mittels Epikutan-Titrationstests (Patch-Tests) ergaben Konzentrationen an Chrom(VI) von 0,001 % entsprechend 10 ppm bzw. 10 mg Chrom(VI)/l oder 10 mg Chrom

(VI)/kg, die bei 10 % der gegen Chrom(VI) sensibilisierten Testpersonen eine allergische Reaktion auslösen (Bagdon und Hazen, 1991).

Weitere Dosis-Wirkungs-Untersuchungen zeigten, dass die Grenzkonzentrationen (Minimal Eliciting Threshold [MET]-Concentration) von Chrom(VI), die bei 10 % Chrom-sensibilisierter Patienten ($MET_{10\%}$) eine allergische Reaktion auslösen, von 7-45 ppm reichen (Hansen et al., 2002). Als mögliche Erklärung für diese Unterschiede werden verschiedene Testsysteme sowie eine unterschiedliche Sensibilität der Testpersonen angegeben. Auch scheint die in den Test üblicherweise verwendete Inkubationszeit von 48 Stunden zur Erfassung allergischer Reaktionen auf Chrom(VI) nicht ausreichend zu sein.

In einer Untersuchung von HANSEN et al. (2003), in welcher die MET-Konzentration bei 18 Chrom(VI)-sensibilisierten Patienten ermittelt und dabei die Reaktionen nach 2, 3 und 7 Tagen erfasst wurden, fand sich ein $MET_{10\%}$ -Wert für Chrom(VI) von nur 1 ppm. Bei 50 % der Patienten ($MET_{50\%}$) kam es zur allergischen Reaktion bei 5 ppm. Zudem zeigte sich, dass auch Chrom(III) bei Chrom(VI)-sensibilisierten Patienten schon in niedrigen Konzentrationen (mit einem $MET_{10\%}$ -Wert von 6 ppm) eine allergische Reaktion auslöst (Hansen et al., 2003).

Auch Chrom(III)-Verbindungen können eine allergische Kontaktdermatitis bei Chrom-sensibilisierten Patienten auslösen. In einer Studie an 2211 Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, bei welchen ein Patch-Test mit 0,5 % Kaliumdichromat und 13 % Chrom(III)-chlorid durchgeführt wurde, zeigten 71 (3,2 %) der Patienten eine positive Reaktion auf die Chrom(VI)-Verbindung, von denen 31 Patienten auch positiv auf die Chrom(III)-Verbindung reagierten. Von den Chrom(VI)-negativen Patienten hatte jedoch keiner eine positive Reaktion auf Chrom(III) (Hansen et al., 2006).

Sensibilisierungen, die von Chrom(III)-Verbindungen ausgehen, sind jedoch nicht auszuschließen. Bisher ebenfalls noch nicht geklärt ist, ob oder inwieweit auch metallisches Chrom von Metalloberflächen oder chromhaltige Legierungen allergische Reaktionen bei gegenüber Chrom(VI) sensibilisierten Personen hervorrufen oder selbst auch eine Sensibilisierung induzieren können (IFA, 2016).

Die Unterschiede bezüglich der Sensibilisierung und Auslösung einer allergischen Reaktion zwischen Chrom(VI)- und Chrom(III)-Verbindungen werden damit erklärt, dass Chrom(VI)-Verbindungen im Vergleich zu Chrom(III)-Verbindungen in der Regel besser löslich und membran- bzw. zellgängig sind (Bagdon und Hazen, 1991; DFG, 2012; IFA, 2016). Noch nicht eindeutig geklärt werden konnte aber gleichfalls die Frage, ob Chrom(VI) als solches auch sensibilisierend wirkt. Man geht aber davon aus, dass in vivo durch Reduktion von Chrom(VI) in den Zellen Chrom(III) gebildet wird und mit Proteinen Komplexe bildet, welche die Sensibilisierung auslösen (Nardelli et al., 2005; IFA, 2016).

Toxische Reaktionen

Chromvergiftungen kommen fast ausschließlich im gewerblichen Bereich und zwar besonders bei Beschäftigten der Stahl-, Galvanik-, Chemie-, Leder- und Baubranche vor, wobei sie vornehmlich durch Chrom(VI)-Verbindungen verursacht werden. Metallisches Chrom und dreiwertige Chrom(III)-Verbindungen scheinen dagegen relativ unbedenklich zu sein (IFA, 2016).

So konnte in tierexperimentellen Untersuchungen an Kaninchenaugen über ein Jahr eine hohe Gewebeerträglichkeit für metallisches Chrom festgestellt werden (Grant und Schuman, 1993).

Chrom(III)-Salze sind bis zu mehr als 100mal weniger toxisch als Chrom(VI)-Verbindungen (Katz und Salem, 1993; 1994; ASTM, 2002). Im Tierversuch an Ratten und Mäusen war eine nur geringe orale Toxizität außerdem für Chrom(III)-Salze mit LD₅₀-Werten von 1870-3300 mg/kg Körpergewicht festzustellen, die die orale Toxizität von Chrom(VI)-Verbindungen (in Form von Natriumchromat) mit LD₅₀-Werten von 50-100 mg/kg Körpergewicht deutlich unterschritt (Katz und Salem, 1994; IFA, 2016). Keine toxische Wirkung war überdies bei Verabreichung von 25 mg/l Chrom(III)-chlorid im Trinkwasser von Ratten über einen Zeitraum von zwei Jahren zu verzeichnen (Richardson und Gangolli, 1992). Beim Menschen hat die Aufnahme von bis zu 350 g Chrom(III)-sulfat offenbar noch keine toxische Wirkung (Gauglhofer, 1984), während eine einmalige Aufnahme von 0,5-1,0 g Kaliumdichromat oder von 1,0-2,0 g Chromsäure schon letal sein kann (Gauglhofer, 1984; Moeschlin, 1986).

Orale Intoxikationen wurden relativ häufig durch Alkalichromate sowie auch Chromsäure verursacht. Dabei kam es zu schweren lokalen und resorptiven Wirkungen, wie zu Reiz- und Ätzwirkungen in Mund/Rachen/Speiseröhre, Übelkeit, Leibschmerzen, (blutiges) Erbrechen, Kollaps/Schock, blutigen Durchfällen, Schädigung des Blutes in Form einer Koagulopathie, Hämolyse oder Anämie, schweren Nierenfunktionsstörungen bis zum akuten Nierenversagen, in einigen Fällen auch zu Leberschäden oder neurologischen Symptomen (Lewin, 1992; IFA, 2016). Bei Autopsien fanden sich zudem Schädigungen des Verdauungstraktes, wie etwa hämorrhagische Gastroenteritiden, sowie der Niere als tubuläre Nekrosen und teilweise auch des Herzens. Ähnliche resorptive Wirkungen sind bei oraler Aufnahme auch von säurelöslichen Chrom(VI)-Verbindungen wahrscheinlich. Über Intoxikationen bei vergleichbarer oraler Aufnahme von Chrom(III)-Verbindungen oder metallischem Chrom wurden hingegen nicht berichtet (IFA, 2016).

Dass Chrom(VI)-Verbindungen zu Hautreizungen/-entzündungen, Verätzungen oder auch Geschwüren führen können, ist schon seit Langem bekannt (Katz und Salem, 1993; 1994; IFA, 2016). Typische runde oder ovale Hautgeschwüre mit starrem Rand („Chromulzera“), die nicht

oder nur wenig schmerzen aber eine langsame Heilungstendenz aufweisen, traten dabei sehr häufig bei gegenüber Chromsäure oder gut wasserlöslichen Chromaten beruflich exponierten Personen vor allem beim Vorliegen kleiner Hautläsionen und Schrunden auf. In mehreren Fällen kam es durch großflächigen Hautkontakt mit Chromtrioxid bzw. Chromsäure oder heißen Chromatlösungen oder infolge einer Einwirkung von Chromsäure oder Chromaten auf Wunden auch zu allgemeinen Vergiftungen, die besonders mit schweren Nierenschädigungen assoziiert waren. Bei den heute stark reduzierten Expositionsmöglichkeiten werden jedoch derartige Schädigungen nur noch selten beobachtet (IFA, 2016).

Persistierende Schädigungen der Augen besonders Schwellung und Trübung der Hornhaut werden ebenfalls vor allem durch Chromtrioxid beziehungsweise durch Chromsäure sowie Alkali- und Ammoniumchromate bei Augenkontakt verursacht. Aber auch Chrom(III)-Verbindungen, wie etwa Chromsulfat, können eine augenreizende Wirkung haben (Grant und Schuman, 1993).

Überdies kann auch die Einwirkung schwerlöslicher Chromverbindungen auf Wunden Gewebsschädigungen zur Folge haben, wobei zudem die Gefahr der Resorption besteht, wenn diese Verbindungen gelöst in Säuren vorliegen (IFA, 2016).

Bei inhalativer Exposition von Chrom(VI)-Verbindungen können schon geringe Konzentrationen Reizungen an der Nasenschleimhaut auslösen, die bei längerfristiger Exposition zu atrophischen Gewebsschädigungen oder einer Perforation der Nasenscheidewand bzw. zu einer Rhinitis atrophicans führen können. Zudem kann sie zu Entzündungen/Schleimhautschäden im Mund-Rachen-Raum und zu Atemwegserkrankungen (wie etwa chronischen Bronchitiden) führen. Relativ häufig wurden dabei Schleimhautschäden bei Exposition gegenüber Chromsäurenebeln (besonders bei Beschäftigten in galvanotechnischen Betrieben) sowie auch bei Exposition gegenüber Chromaten einschließlich des gering wasserlöslichen Zinkchromats, teilweise schon nach kurzer Zeit, festgestellt. Nach Schätzungen können schon Chrom(VI)-Konzentrationen von $>0,1 \text{ mg/m}^3$ Schleimhautschädigungen verursachen. Hohe Expositionen gegenüber löslichen Chromaten oder Chromsäurenebeln reizen auch die tieferen Atemwege und können zu Schädigungen der Lunge (wie etwa einem Ödem oder einer Pneumonie) führen. Zudem wurden in einigen Fällen auch Schädigungen im Verdauungstrakt (speziell Ulcera) und vereinzelt auch chronische Nierenschädigungen und Leberfunktionsstörungen beobachtet (IFA, 2016).

Der IDLHs-(Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations)-Wert ist ein Referenzwert für die Maximalkonzentration eines Stoffes in der Luft, bei der es zu schweren Schäden kommen kann, wenn sich der betroffene Arbeitnehmer nicht innerhalb von 30 min aus der Expositionszone entfernt. Diese wurde für Chromate und Chromsäure auf $15 \text{ mg Chrom(VI)/m}^3$ geschätzt (NIOSH IDLHs, 1994).

Durch Chrom(III) wird im Unterschied zu Chrom(VI) keine Schädigung der Nasenschleimhaut hervorgerufen (IFA, 2016). Ausgegangen wird jedoch von Reizeffekten der Atemwege bei Exposition gegenüber Chrom(III)-Aerosolen (Marquardt und Schäfer, 1994). Entzündungen an Bronchien und Alveolen fanden sich im Tierversuch an Ratten, die über neun Monate täglich drei Stunden gegenüber $0,6 \text{ mg Chrom(III)/m}^3$ exponiert wurden (Richardson und Gangolli, 1992). Valide Untersuchungen zur inhalativen Toxizität von Chrom(III)-Verbindungen beim Menschen fehlen allerdings, so dass eine definitive Aussage im Zusammenhang hiermit nicht möglich ist.

Der IDLH-Wert für Chrom(III)-Salze wurde aber vorsichtshalber bei $25 \text{ mg Chrom(III)/m}^3$ festgelegt (NIOSH IDLHs, 1994).

Als wenig wahrscheinlich gilt, dass innerhalb von 30 min irreversibel schädigende Dosen an Chrommetall-Stäuben oder -Dämpfen aufgenommen werden können. Zudem wird davon ausgegangen, dass metallisches Chrom keine Lungengerüsterkrankungen in Form von Pneumokoniosen oder Fibrosen verursacht. Noch nicht geklärt ist jedoch die Frage, ob metallisches Chrom für die Ausbildung einer „Hartmetall-Lunge“ bei Schweißern mitverantwortlich ist (IFA, 2016).

Karzinogene Wirkung

Metallisches Chrom und dreiwertige Chromverbindungen gelten weder als erbgutschädigend noch als krebserzeugend. Sechswertiges Chrom ist jedoch zellgängig und chemisch sehr reaktiv, so dass es auch menschliches Erbgut verändern und zu Krebs führen kann (IFA, 2016). Eine entscheidende Rolle scheinen die bei der intrazellulären Reduktion von Chrom(VI) auftretenden Sauerstoffradikale zu spielen. Hierdurch kann der Zellkern geschädigt werden und es kann zu Veränderungen der DNA bzw. des Erbguts durch Wechselwirkungen intermediärer reaktiver Folgeprodukte bei der Reduktion von Chrom(VI) zu Chrom(III) oder auch durch eine komplexe Bindung von Chrom(III) an die DNA kommen. Diese Veränderungen können unter anderem eine Störung der DNA-Reparatur und Signaltransduktion sowie ein unkontrolliertes Zellwachstum verursachen (Katz und Salem, 1993; Casadevall und Kortenkamp, 1994; Katz und Salem, 1994; Xu et al., 1994; ASTM, 2002; O'Hara et al., 2007).

Von einer karzinogenen Wirkung beim Menschen wird vor allem bei längerfristigen inhalativ aufgenommenen Chrom(VI)-Verbindungen ausgegangen. So traten Lungen- bzw. Bronchialkarzinome gehäuft bei Beschäftigten der chromproduzierenden, -pigmentherstellenden und -verarbeitenden Industrie auf (Baetjer, 1950; Langard und Vigander, 1983; Davies et al., 1991; Katz und Salem, 1993; Korallus et al., 1993; Katz und Salem, 1994; Luippold et al., 2003). BAETJER (1950) fand beispielsweise ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei

Arbeitern in einer chromatproduzierenden Firma um den Faktor 28. Nach technischen Umstellungen und Verbesserungen der Betriebshygiene in der Chromatproduktion sind die früher hohen Erkrankungsraten an Lungen- bzw. Bronchialkarzinomen jedoch deutlich zurückgegangen (Davies et al., 1991; Katz und Salem, 1993; Korallus et al., 1993; Katz und Salem, 1994; Pastides et al., 1994; Luippold et al., 2005). Beispielsweise wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie an Beschäftigten der größten chromatproduzierenden Fabrik in den Vereinigten Staaten „Castle Hayne, North Carolina“ belegt, dass seit der Inbetriebnahme einer neuen Chromatproduktionsanlage im Jahre 1971 bei Luftmesswerten unterhalb einer Konzentration von $0,1 \text{ mg/m}^3$ kein erhöhtes Mortalitäts- oder Krebsrisiko mehr bestand (Pastides et al., 1994).

Für Mitarbeiter, die aus älteren Produktionsanlagen mit höheren Expositionswerten übernommen worden waren, bestand dagegen ein erhöhtes Mortalitäts- und Krebsrisiko (Pastides et al., 1994). Für 493 Arbeiter der Chromatproduktion in Painesville/USA wurde darüber hinaus ein 2,66fach erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, ermittelt. Unterhalb einer Exposition von $1,0 \text{ mg/m}^3$ -Jahre beziehungsweise einer erheblichen Expositionsminderung sank das Lungenkrebsrisiko deutlich ab (Luippold et al., 2003; Luippold et al., 2005).

Auch in deutschen chromatproduzierenden Fabriken war nach einer Umstellung im Produktionsprozess keine statistisch signifikant erhöhte Krebs- und Mortalitätsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr zu verzeichnen (Korallus et al., 1993; Birk et al., 2006). So berichten KORALLUS et al. (1993), dass vor der Produktionsumstellung in zwei chromatproduzierenden Fabriken in den Jahren 1958 und 1964 432 von 739 Arbeitern verstarben, davon 66 wegen eines Bronchialkarzinoms. Demgegenüber kam es nach der Produktionsumstellung bis Dezember 1988 nur noch zu 9 Todesfällen wegen Lungenkrebs bei 678 erstmals exponierten Arbeitern. Dies entspricht einer Senkung der standardisierten Mortalitätsrate (SMR) für Lungenkrebs von 2,27 auf 1,26 (Korallus et al., 1993). In einer weiteren Follow-up-Studie von 1958 bis 1998 fand sich nach Umstellung der Chromatproduktion in zwei deutschen Betrieben ebenfalls eine leicht erhöhte SMR der Lungenkrebssterblichkeit von 1,48 gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Chrombestimmungen im Urin ergaben außerdem nur in der höchsten Belastungskategorie (mehr als $200 \text{ } \mu\text{g/L}$ -Jahre) ein signifikant erhöhtes Risiko bezüglich der Lungenkrebssterblichkeit (SMR) mit 2,09 (Birk et al., 2006).

Ein erhöhtes Krebsrisiko durch Chrom(VI)-Verbindungen (Chromate und/oder Chromtrioxid) kann - ohne Lüftungstechnische Schutzmaßnahmen - fernerhin beim thermischen Spritzen mit hoch chromhaltigen Spritzzusätzen, Plasmaschmelzschneiden mit Druckluft oder Laserstrahlschneiden von hochlegiertem Stahl (wie etwa Chrom-Nickel-Stahl) sowie beim Lichtbogenhandschweißen mit umhüllten Stabelektroden von Chrom-Nickel-Stahl und auch beim Schutzgasschweißen mit hochlegierten Fülldrähten gegeben sein (Fachausschuss-Informationsblatt Nr. 036, 2008).

Wie eine Metaanalyse von 60 Studien ergab, ist das Lungenkrebsrisiko bei Schweißern gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 1,26 erhöht (Ambroise et al., 2006). Eine präzise Zuordnung des Krebsrisikos zu Chrom(VI) oder eine Dosis-Wirkungs-Beziehung im Zusammenhang zwischen dem im Schweißrauch vorhandenen Chrom(VI)-Verbindungen und der Entwicklung von Lungenkrebs, konnte jedoch nicht erbracht werden. So sind beispielsweise Schweißer auch durch Nickel und Asbest sowie andere Partikel belastet. Zur Klärung der Chromeffekte sollten daher auch Co-Expositionen bzw. ihr Zusammenwirken näher untersucht werden.

Auch sollte die Frage bei Exposition gegenüber Kombinationen verschiedener Chromverbindungen sowie ihre Löslichkeit und Wirkungsmechanismen in Bezug auf die Kanzerogenität weiter abgeklärt werden. Zudem sollten im Hinblick auf die Bewertung der Chromeffekte auch Lebensstilfaktoren, wie etwa Rauchen, eingehender berücksichtigt werden. Es gibt bisher nur wenige Studien, bei denen eine Rauchadjustierung vorgenommen wurde. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist die Meta-Analyse Raucher-kontrollierter Studien von COLE und RODU (2005), wonach ein Risiko für die Lungenkrebssterblichkeit bei Arbeitern der chromverarbeitenden Industrie - ausgedrückt als SMR - von insgesamt 1,4 und nur noch ein minimal erhöhtes Krebssterblichkeitsrisiko von 1,12 nach Korrektur für das Rauchen festzustellen war.

Wie schon erwähnt, werden in der im Januar 2006 veröffentlichten Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS 900, 2013) (Arbeitsplatzgrenzwerte) für Chrom(VI)-Verbindungen keine Luftgrenzwerte in Bezug auf ein erhöhtes Gesundheitsrisiko mehr angegeben. Außerdem werden in der im Juli 2005 publizierte TRGS 905 (Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe) keine Angaben mehr zur Einstufung der Kanzerogenität von Chrom gemacht (TRGS 905, 2008). Anstelle dessen gilt die Europäische Richtlinie RL 67/548/2008 im Anhang I. Danach werden Zinkchromate und Chromtrioxid beim Menschen als krebserzeugend eingestuft (Tabelle 8). Alle weiteren Chrom(VI)-Verbindungen (wie etwa Kalium-, Natrium-, Calcium- und Strontiumchromat), ausgenommen die in Wasser praktisch unlöslichen Chromverbindungen wie Blei- oder Bariumchromat sollten in Form von Stäuben oder Aerosolen als karzinogen für den Menschen angesehen werden oder wegen im Tierversuch erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis geben (Anhang I der EU-Richtlinie RL 67/548/2008). Ein Grenzwert für Chrom(VI)-Verbindungen wird allerdings auch in der EU-Richtlinie nicht angegeben.

Tabelle 8: Karzinogene Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen (nach Anhang I der EU-Richtlinie RL 67/548/2008)

| Schadstoff | Kategorie* |
|------------|------------|
|------------|------------|

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Zinkchromat | 1 |
| Zinkkaliumchromat | 1 |
| Chromtrioxid | 1 |
| Chrom(VI)-Verbindungen (einatembare Fraktion, ausgenommen die in Wasser praktisch unlöslichen, wie etwa Blei- oder Bariumchromat) | 2 |
| Bleichromat | 3 |

*Kategorie 1: Stoffe, die beim Menschen bekanntermaßen krebserzeugend wirken.

Kategorie 2: Stoffe, die (wie im Tierversuch nachgewiesen wurde) auch als krebserzeugend für die Menschen angesehen werden sollten.

Kategorie 3: Stoffe, die wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zu Besorgnis geben.

Bemerkenswert ist fernerhin, dass in Tierversuchen z. T. reproduktionstoxische Effekte nach hohen Chrom(VI)-Dosen von >57 mg/kg/Tag feststellbar waren. Hinweise in dieser Hinsicht gibt es jedoch bislang nicht für den Menschen (Marquardt und Schäfer, 1994; IFA, 2016).

4.3 Kobalt

4.3.1 Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Kobalt

Entdeckung und Vorkommen

Der Überlieferung nach wurden Kobaltfunde häufig mit Silber- oder Kupfererzen verwechselt. Da sie sich jedoch schlecht verarbeiten ließen, beim Erhitzen üble Gerüche verströmten und (durch Arsengehalt) atemwegsreizend waren, erschienen sie den Bergleuten des Mittelalters als verhext und wurden mit dem lateinischen Spottnamen „cobaltum“ (= Kobold) bezeichnet. Eine Isolierung und Darstellung des Kobalts gelang im Jahr 1735 dem schwedischen Chemiker GEORG BRANDT (CDI, 2015).

Kobalt ist ein seltenes Element und nimmt bezüglich der Häufigkeit seines Vorkommens in der Erdkruste mit 0,004 % die 30. Stelle ein (Greenwood und Earnshaw, 1990; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007). Als reines Element kommt Kobalt nur im Erdkern und in Meteoriten vor. In der Natur findet es sich als mineralisches Spurenelement in den meisten Böden und ist immer mit Nickel, Kupfer, Silber, Eisen oder Uran vergesellschaftet. Wegen des gemeinsamen Vorkommens mit Eisen wird es, wie Nickel, als siderophiles Element bezeichnet. Durch Verwitterungen können sich Kobalterze im Boden anreichern; Beispiele für wichtige Kobalterze sind Cobaltit (CoAsS , „Kobaltglanz“), Linneit ($\text{Co}^{2+}\text{Co}_2^{3+}\text{S}_4$, „Kobaltkies“), Siegenit ($[\text{Co},\text{Ni}]_3\text{S}_4$, „Kobaltnickelkies“), Erythrin ($[\text{Co}_3[\text{AsO}_4]_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$, „Kobaltblüte“), Asbolan („Erdkobalt“), Skutterudit (CoAs_3 , „Speiskobalt“) und Heterogenit (CoOOH) (Greenwood und Earnshaw, 1990; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007).

Die größten Erzlager- und -abbaugebiete befinden sich im Kongo und in Sambia, Kanada, Marokko, Kuba, Russland, Australien und den USA. Kobalt wird überwiegend aus den dort geförderten Nickel- und Kupfererzen gewonnen. Riesige Kobaltvorkommen von schätzungsweise etwa 120 Millionen Tonnen werden in der Erdkruste der Böden des Atlantischen, Pazifischen und Indischen Ozeans vermutet (CDI, 2015).

Eigenschaften

Das chemische Element Kobalt (Cobalt) wird mit dem Elementsymbol Co und der Ordnungszahl 27 bezeichnet. Es ist ein ferromagnetisches Übergangselement aus der 9. Gruppe („Cobaltgruppe“) des Periodensystems und hat eine Atommasse von 58,93. Das stahlgraue Element ist sehr zäh mit einer Dichte von $8,89 \text{ g/cm}^3$. Kobalt hat eine hohe elektrische Leitfähigkeit von $16,7 \times 10^6 \text{ A/(V} \cdot \text{m)}$ und Wärmeleitfähigkeit von $100 \text{ W/m} \cdot \text{K}$. Temperaturabhängig tritt Kobalt in zwei Formen auf: Unterhalb von $400 \text{ }^\circ\text{C}$ besitzt es eine sehr

dichte, hexagonale Kristallstruktur. Im Gegensatz zu diesem α -Kobalt weist das β -Kobalt eine kubisch-flächenzentrierte Form auf und ist weniger stabil (Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007; CDI, 2015).

Kobalt verhält sich chemisch ähnlich wie Nickel. Es ist an der Luft durch Passivierung beständig und wird nur von oxidierend wirkenden Säuren gelöst. Es kommt in den Oxidationsstufen +II und +III vor, in Verbindungen mit anderen Elementen sind jedoch auch alle Oxidationsstufen zwischen –I bis +V vertreten.

Neben dem natürlich vorkommenden ^{59}Co sind zahlreiche weitere Isotope des Kobalt bekannt. Hiervon hat das künstlich hergestellte, instabile ^{60}Co als Gammastrahlungsquelle Bedeutung und wird zur Sterilisierung beziehungsweise Konservierung von Lebensmitteln, zur Durchstrahlungsprüfung im Rahmen der Materialprüfung sowie zur Radiotherapie von Karzinomen („Kobaltkanone“) eingesetzt (CDC, 2015).

Verwendung

Am ältesten und bekanntesten ist die Verwendung von Kobalt-Oxiden, -Sulfaten, -Hydroxiden und -Carbonaten zur Herstellung hitzefester Farben und Pigmente, die bis heute beispielsweise zur Bemalung von Porzellan und Keramik dienen („Kobaltblau“). In Form des Cobaltaluminats (CoAl_2O_4) wird Kobalt zur Herstellung von blauem Glas eingesetzt. In der modernen Industrie finden sich mannigfaltige metallurgische Einsatzmöglichkeiten für Kobalt als Legierungsbestandteil zur Erhöhung der Korrosions-, Verschleiß- und Warmfestigkeit. Beispiele hierfür sind Superlegierungen, hitzeresistente Ummantelungen, Schnellarbeitsstahl, Hartmetall-Sinterwerkstoffe, Diamantwerkzeuge und magnetische Legierungen. Darüber hinaus wird es in der chemischen Industrie als Sikkativ für Farben, Lacke und Holzfirnisse, als Katalysator bei der Herstellung von Batterien oder zur Verbesserung der magnetischen Eigenschaften bei magnetischen Datenträgern verwendet (CDI, 2015).

4.3.2 Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Kobalt für den Menschen

Biologische Bedeutung, Bedarf und Aufnahme

Kobalt zählt zu den essentiellen Spurenelementen. Es kommt im Organismus als Zentralatom der sogenannten Cobalamine vor. Das Cyanocobalamin ist als Vitamin B12 bekannt. Es ist selbst biologisch inaktiv und wird vom Körper in das biologisch aktive Adenosylcobalamin (auch: Coenzym B12, Extrinsic factor) umgewandelt, welches als Kofaktor in Rahmen des

Aminosäurestoffwechsel an zwei wesentlichen enzymatischen Reaktionen beteiligt ist: Methionin-Synthase und Methylmalonyl-CoA-Mutase (Herrmann et al., 2000). Diese Reaktionen sind essenzieller Bestandteil der Methylgruppenübertragung und der Zellteilung, d. h. dass Vitamin B12 unverzichtbar für die Hämatopoese, die Myelinsynthese und die Synthese epithelialer Gewebe sowie wichtiger Bestandteil des Fettsäure-, Kohlenhydrat- und Nucleinsäurestoffwechsels ist.

Ein klinischer Vitamin B12-Mangel manifestiert sich in hämatologischen (perniziöse Anämie, hyperchrome makrozytäre Anämie, Panzytopenie) und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie der funikulären Myelose, Neuropathien, kognitiven Störungen, Depressionen und Demenz (Kuzminski et al., 1998; Herrmann und Obeid, 2008). Bedingt durch Störungen des Methioninstoffwechsels, die zu einer Hyperhomocysteinämie führen, wird auch eine Mitbeteiligung an der Arterioskleroseentstehung diskutiert (Herrmann und Obeid, 2008).

Da der menschliche Organismus Vitamin B12 nicht selbst synthetisieren kann, muss es mit der Nahrung zugeführt werden. Der tägliche Mindestbedarf wird für Erwachsene mit 2,4 µg angegeben und ist bei schwangeren Frauen auf bis zu 6 µg erhöht (Institute of Medicine, 1998). Die Leber von Erwachsenen kann bis zu 5000 µg Vitamin B12 speichern und daher eine Unterversorgung über Jahre ausgleichen. Da eine solche Reserve bei Säuglingen fehlt, tritt eine Unterversorgung hier wesentlich eher zutage. Im ersten Lebensjahr werden täglich 0,8 µg Vitamin B12 benötigt und der Bedarf steigt allmählich an. Gefährdet sind Säuglinge, die von sich vegan ernährenden Frauen gestillt werden. Hier kann ohne Supplementierung der Frauen ein Vitamin B12-Mangel in der Muttermilch schon in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres der Kinder hämatologische oder neurologische Symptome auslösen (Institute of Medicine, 1998).

Nahrungsquellen für die Aufnahme von Kobalt beziehungsweise Cyanocobalamin stellen nahezu ausschließlich Lebensmittel tierischer Herkunft dar. Im Jahr 1926 entdeckten MINOT und MURPHY, dass man die perniziöse Anämie durch den Verzehr großer Mengen Leber behandeln kann. Den höchsten Cobalamingehalt besitzt Kalbleber mit 60 µg/100 g, gefolgt von Schweineleber (40 µg/100 g), Schweineniere und Hühnerleber (20 µg/100 g), Hering und Makrele (8,5-9 µg/100 g), Rindfleisch und Thunfisch (5 µg/100 g) sowie Eiern (2,0 µg/100 g) und Kuhmilch (0,4 µg/100 g) (Römpf et al., 1998; Belitz et al., 2007). Dabei nehmen fleischfressende Tiere Kobalt/Cobalamine ebenfalls durch fleischliche Nahrung auf. Pflanzenfresser sollen ihren Bedarf durch symbiotische Mikroorganismen der Darmflora decken (Domke et al., 2004). Als pflanzliche Quelle für den Menschen soll die Koreanische Rotalge („Nori“) in Frage kommen und der tägliche Konsum von 4 g dieser Algen den Bedarf decken. Allerdings beruht diese Aussage auf den Ergebnisse lediglich einer In vitro-Verdauungssimulationsstudie (Watanabe et al., 2014).

Resorption, Verteilung und Elimination von Kobalt

Vitamin B12 aus der Nahrung wird im Magen durch Pepsin und Salzsäure aufgeschlossen. Es lagert sich an R-Binder-Proteine (Haptocorrine) an und wird im intestinalen Lumen in einem pH-abhängigen Prozess auf den Intrinsic Factor übertragen. Im unteren Ileum bindet der Komplex aus Intrinsic Factor und Vitamin B12 an Rezeptoren auf der Membranoberfläche der Enterozyten und wird dann durch die Ileummembran transferiert. In den Darmzellen wird Vitamin B12 freigesetzt, auf Transcobalamin übertragen und gelangt als Holotranscobalamin in die Blutbahn, wo es bis zu seiner zellulären Aufnahme zirkuliert. Maximal 30 % des zirkulierenden Vitamin B12 sind an Transcobalamin gebunden, welches das metabolisch aktive Vitamin B12 darstellt. Überschüssiges Vitamin B12 wird an Haptocorrin gebunden und zur Leber transportiert (Herrmann und Obeid, 2008).

Aus der Leber wird das Vitamin kontinuierlich mit den Gallensäuren in den Dünndarm transportiert und dort aus dem Ileum mit Hilfe des Intrinsic Factors wieder aufgenommen. Häufige Ursachen eines Vitamin B12-Mangels sind daher nicht nur eine unzureichende Bedarfsdeckung aus der Nahrung sondern auch Störungen bei der Bildung des Intrinsic Factor (Herrmann und Obeid, 2008).

Neben dem organischen Kobalt, das sich im Rahmen des Vitamin B12-Stoffwechsels im Körper befindet, werden anorganische Kobaltionen mit der Atemluft, über die Haut und aus dem Wasser über das Verdauungssystem aufgenommen. In einem biokinetischen Modell zur Verteilung von Kobaltionen im Organismus wird postuliert, dass 94 % dieser Ionen in Leber, Nieren, Skelettsystem und andere Organe gelangen und 6 % im Blut zirkulieren (Leggett, 2008). Etwa 35 % der Kobaltionen unterliegen der kontinuierlichen Rezirkulation aus der Leber oder werden dort gespeichert, ca. 6 % befinden sich im Skelettsystem und der Rest wird über die Faeces oder den Urin ausgeschieden (Czarnek et al., 2015).

Allergische Reaktionen

Kobaltionen können allergische Typ IV-Reaktionen und Hypersensitivität auslösen (Czarnek et al., 2015). Allergische Hautreaktionen gegen Kobalt wurden gelegentlich bei Arbeitern der Schwermetallindustrie beschrieben. Bei häufigem Kontakt mit metallischem Kobalt oder Kobaltpulver kam es zu allergischen Dermatitiden (Filon et al., 2009). Auch wurde gezeigt, dass bei Arbeitern in Betrieben, in denen Kobaltlegierungen nassgeschliffen wurde, eine größere Disposition für eine allergische Alveolitis bestand. Das Risiko war höher als für Arbeiter in Bereichen, in denen eine höhere Belastung mit Kobaltionen bestand, aber das Metall trocken verarbeitet wurde (Patel et al., 2012).

Toxische Reaktionen

Das klassische Beispiel für toxische Reaktionen durch exzessive Kobaltaufnahme ist das „Biertrinkerherz“, eine Kardiomyopathie, die in den 1960er Jahren gehäuft in Kanada auftrat, nachdem die lokalen Brauereien dem Bier Kobalt(II)-sulfat als Schaumstabilisator zugesetzt hatten (Morin und Daniel, 1967). Beispielsweise wurden in einer Fallserie 28 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz beschrieben; fünf von ihnen entwickelten Kammerflimmern und –flattern und elf starben (McDermott et al., 1966). Auch bei Metallarbeitern wurden sowohl subklinische EKG-Veränderungen (Linna et al., 2004) als auch kobaltinduzierte Myokardschäden beschrieben (Kennedy et al., 1981; Jarvis et al., 1992). Pathogenetisch wird die Bindung des Kobalt an Sulfhydrylgruppen diskutiert, die zu Störungen der Oxidation im Krebszyklus, Schädigungen des transmembranen Transportsystems und einer chronischen Hemmung des Sympathikotonus führen soll (Morin und Daniel, 1967; Barceloux, 1999a).

Vor allem Arbeiter in Betrieben der Schwermetallindustrie, die Kobaltmetall und –legierungen produzieren oder verarbeiten, sind besonders für die Aufnahme von Kobalt exponiert. Aus Staub, Schweißrauch und Spänen kann die Lunge beträchtliche Mengen an Kobaltoxid absorbieren (Simonsen et al., 2012). Kobaltpartikel werden in Abhängigkeit von ihrer Größe entweder abgeschluckt oder sie gelangen über die Atemwege bis zu den Endothelzellen der Lunge. In epidemiologischen und klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine Exposition über zehn Jahre und länger Bronchialkarzinome verursachen kann (Patel et al., 2012; Smith et al., 2014). Außerdem führt die chronische Kobaltexposition zu Rhinitis, Asthma sowie Reizungen und Entzündungen der Atemwege (Patel et al., 2012).

In den letzten Jahren mehren sich Berichte über toxische Syndrome bei Patienten mit Hüftendoprothesen, die Kobaltlegierungen enthalten (Steens et al., 2006; Oldenburg et al., 2009; Rizzetti et al., 2009; Ikeda et al., 2010; Tower, 2010; Pazzaglia et al., 2011; Apostoli et al., 2013; Devlin et al., 2013). Ein definitiver kausaler Bezug zwischen den kobalthaltigen Prothesen und den Symptomen der Patienten konnte bislang nicht bewiesen werden; angesichts der Tatsache, dass beispielsweise in den USA jährlich 400.000 solcher Prothesen implantiert werden, sind Berichte über die Hüftprothesen-assoziierte Kobalttoxizität (prosthetic hip-associated cobalt toxicity, PHACT) dennoch besorgniserregend. Ursache der Vergiftungen soll ein Materialabrieb der korrespondierenden Prothesenoberflächen von Hüftgelenkkopf und –pfanne sein, der bei Verwendung der Kombination Metall-Metall besonders häufig, bei den Kombinationen Keramik-Keramik oder Metall-Polyethylen dagegen seltener ist. Zwischen 3 und 72 Monate nach der Implantation des Gelenkersatzes wurden in absteigender Häufigkeit folgende Symptome beschrieben: Hörverlust, kognitive Störungen, Parästhesien, Erblindung, Kopfschmerzen, Dysgeusie (metallischer Geschmack), Dyspnoe, Hautausschläge, Nagelveränderungen, Erschöpfung und Gewichtsverlust (Devlin et al., 2013).

Die Neurotoxizität von Kobalt wird kontrovers diskutiert und ihre möglichen Mechanismen sind ungeklärt. Angenommen werden Störungen der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung, eine Modulation der Neurotransmitter oder eine direkte Neuronenzytotoxizität (Catalani et al., 2012).

4.4 Molybdän

4.4.1 Vorkommen, Eigenschaften und Verwendung von Molybdän

Entdeckung und Vorkommen

Das am häufigsten vorkommende molybdänhaltige Mineral Molybdänsulfid („Molybdänglanz“, Molybdänit, MoS_2) wurde in früheren Zeiten gemeinsam mit Blei, Bleiglanz oder Graphit abgebaut und nicht hiervon unterschieden. Auf diese Weise wurde Molybdän schon früh unwissentlich verarbeitet; beispielsweise fand man es als Legierungsbestandteil in einem japanischen Schwert aus dem 14. Jahrhundert. Erst CARL WILHELM SCHEELE konnte 1778 durch Behandlung mit heißer Salpetersäure aus Molybdänglanz das weiße Molybdän(VI)-oxid (MoO_3 , Molybdäntrioxid, Wasserbleierde) gewinnen. Diese Oxid reduzierte PETER JACOB HJELM im Jahr 1781 mit Kohle chemisch zum elementaren Molybdän und benannte es nach dem griechischen Begriff „molybdos“ (bleiähnlich). Da elementares Molybdän plastisch verformbar ist und bereits bei Zutritt geringer Sauerstoffmenge spröde wird, wurde es zunächst nicht genutzt (Greenwood und Earnshaw, 1990; Römpf et al., 1998; Holleman et al., 2007).

Eine technische Verwendbarkeit von Molybdän wurde erst im späten 19. Jahrhundert erkannt, und man fand heraus, dass sich das Metall als Ersatz für Wolfram in verschiedenen Stahllegierungen eignet. Weil Molybdän nur halb so schwer ist wie Wolfram, wurde es zunächst bei der Herstellung von Panzerblechen verwendet. Als im Ersten Weltkrieg die gestiegene Nachfrage nach Wolfram zur Verknappung dieses Elements führte, wurden neue Abbaugelände erschlossen und Wolfram in hochfestem Stahl durch Molybdän ersetzt. Bald fanden sich auch neue zivile Verwendungsmöglichkeiten für Molybdän und es wurde allgemein als technischer Werkstoff akzeptiert (IMOA, 2015).

Molybdän kommt nicht als reines Metall sondern meistens als Molybdänit vor, welches als Nebenprodukt bei der Kupferherstellung anfällt. Das kompakte Metall wird durch verschiedene technische Prozesse wie Calcinieren, „rösten“ und verdichten gewonnen. Die größten Vorkommen finden sich in den Vereinigten Staaten, Chile, China, Kanada und Peru (Greenwood und Earnshaw, 1990; Römpf et al., 1998).

Eigenschaften

Das chemische Element Molybdän zählt zu den Übergangsmetallen und steht mit der Ordnungszahl 42 im Periodensystem in der 5. Periode beziehungsweise der 6. Nebengruppe, der Chromgruppe. Das silbrig glänzende, hochfeste, zähe und harte Metall besitzt mit 2623 °C einen hohen Schmelzpunkt beziehungsweise mit 4612 °C einen hohen Schmelzpunkt und hat paramagnetische Eigenschaften. Auch verfügt es über eine gute elektrische Leitfähigkeit von $18,2 \times 10^6 \text{ A/(V} \cdot \text{m)}$ und Wärmeleitfähigkeit von $139 \text{ W/m} \cdot \text{K}$. Von den 5 Oxidationsstufen II bis VI kommen am häufigsten Mo(IV) und Mo(VI) vor (Römpf et al., 1998).

Molybdän wird von reduzierenden Säuren (auch Flusssäure) nicht angegriffen und daher häufig bei der Herstellung säurebeständiger Edelstähle und Nickelwerkstoffe eingesetzt. Als lösliche Molybdänverbindungen sind Ammoniummolybdat, Ammoniumparamolybdat, Calciummolybdat, metallisches Molybdän und Molybdäntrioxid bekannt, als unlösliche Molybdänverbindungen Molybdändioxid und –disulfid (Barceloux, 1999b).

Verwendung

Weit überwiegend wird Molybdän in metallurgischen Anwendungsgebieten verwendet, beispielsweise bei der Herstellung von Edelstahl und Graugusslegierungen. Das Hinzufügen von Molybdän zu legiertem Stahl verbessert die Härte und Hitzebeständigkeit und verringert das Korrosionspotential der Legierungen. Wegen seiner großen Hitzebeständigkeit werden molybdänhaltige Legierungen auch für extreme Anwendungsgebiete aus der Luft- und Raumfahrt und in Gas- und Dampfturbinen eingesetzt (Barceloux, 1999b; IMO, 2015).

Molybdändisulfid besitzt eine Schichtstruktur und eignet sich daher als Schmiermittel und wird Schmierölen zugesetzt. Molybdänfolien finden Verwendung bei der Stromdurchführung durch Quarzglas beispielsweise in Halogenglühbirnen und in Katalysatoren (Barceloux, 1999b; IMO, 2015).

Auch Dünger für Gemüsepflanzen enthalten regelmäßig 2-6 ppm Molybdänsalze, da Molybdän nicht nur für Menschen und Tiere, sondern auch für Pflanzen essentiell ist (Barceloux, 1999b).

4.4.2 Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von Molybdän für den Menschen

Biologische Bedeutung, Bedarf und Aufnahme

Molybdän ist ein essentielles Spurenelement und als wesentlicher Bestandteil des aktiven Zentrums zahlreicher Enzyme an zahlreichen metabolischen Reaktionen der Kohlenstoff-, Stickstoff- und Schwefelstoffwechselzyklen beteiligt. Molybdänhaltige Enzyme katalysieren in der Hauptsache zwei Reaktionswege: 1. den Transfer von Sauerstoffatomen zu einem Elektronenpaar des Substrates oder von diesem hinweg (z. B. DMSO-Reduktase, Sulfitoxidase) oder 2. die oxidative Hydroxylierung von Aldehyden oder aromatischen Verbindungen (z. B. Xantinoxidase, Aldehyd-Oxireduktase) (Kisker et al., 1997). Diese Reaktionen regulieren beispielsweise den terminalen Abbau der Purine und die Harnsäurebildung (Schwarz et al., 2009).

In den menschlichen und tierischen Organismus wird Molybdän als MoO_4^{2-} aufgenommen und über Molybdän-Kofaktoren in die entsprechenden Enzyme eingebaut. Durch Wechsel zwischen den Oxidationsstufen IV, V und VI katalysiert das Molybdänatom Ein-Elektronen-Redoxreaktionen (Schwarz et al., 2009).

Die WHO empfiehlt als tägliche Mindestdosis die Aufnahme von 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht, die DGE nennt als Richtwerte für Jugendliche und Erwachsene 50-100 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (DGE, 2000). Normalerweise wird Molybdän in ausreichender Menge mit der Nahrung aufgenommen und Berichte über einen Molybdänmangel fehlen weitgehend. Als Nahrungsquellen mit hohem Molybdängehalt gelten oberirdisch wachsendes Pflanzenmaterial wie beispielsweise Hülsenfrüchte, Blattgemüse, Getreide und Kohlsorten und an tierischen Erzeugnissen Niere, Leber und Milch. Dagegen enthalten Früchte, Stiel- und Wurzelgemüse sowie Muskelfleisch nur wenig Molybdän (Rajagopalan, 1988).

In einer Kasuistik wird beschrieben, dass bei einem Patienten mit lange andauernder parenteraler Ernährung ohne Molybdän eine Aminosäurenintoleranz, Bewusstseinsstörungen, erhöhte Xanthin- und Sulfitkonzentrationen im Urin sowie erniedrigte Harnsäure- und Sulfatkonzentrationen im Urin auftraten, und dass sich alle beschriebenen Abnormalitäten nach der Zufuhr von täglich 160 μg Molybdän in kurzer Zeit normalisierten (Abumrad et al., 1981).

Resorption, Verteilung und Elimination von Molybdän

Im Magen-Darm-Trakt werden lösliche, aber nicht unlösliche Molybdänverbindungen rasch resorbiert. Die spärlichen Angaben zum Anteil des resorbierten Molybdän aus der Nahrung schwanken beträchtlich und reichen von 50 % bis 93 % (Wester, 1971; Turnlund et al., 1995). Im

Blut bindet Molybdän als Molybdat an α 2-Makroglobuline und teilweise auch an Rezeptoren auf der Erythrozytenmembran. Die höchsten Molybdänkonzentrationen im Organismus werden in Nieren und Leber gefunden, während Nebennieren und lange Röhrenknochen nur sehr geringe Molybdänkonzentration aufweisen (Barceloux, 1999b). Molybdän wird über die Nieren ausgeschieden und nur sehr wenig im Körper retiniert (Turnlund et al., 1995).

In einer Studie an gesunden Voluntären, denen täglich bis zu 1,5 mg Molybdän verabreicht wurde, konnte auch eine sehr geringe Exkretion über die Galle nachgewiesen werden. Wenn mit der Nahrung hohe Konzentrationen an Kupfer und Sulfat vorhanden sind, wird die Elimination von Molybdän forciert, indem sowohl die Transportproteine des Molybdän als auch eine tubuläre Reabsorption blockiert werden (Huisingh und Matrone, 1972). In diesen Ergebnissen spiegelt sich der Antagonismus zwischen Molybdän und Kupfer wider, der durch den Sulfatgehalt der Nahrung beeinflusst wird. Diese Zusammenhänge resultieren aus einer Reihe biochemischer und chemischer Reaktionen des Molybdän, die im Prinzip bekannt, im Detail aber noch aufklärungsbedürftig sind. Aus klinischer Sicht ist aber wichtig, dass eine erhöhte Molybdänaufnahme bei normaler Kupferaufnahme, insbesondere bei gleichzeitig erhöhtem Sulfatangebot, zu Symptomen eines Kupfermangels führen kann (IFA, 2016).

Allergische Reaktionen

Nach Angaben der GESTIS-Datenbank wurde in konventionellen Tests zur Augen- und Hautreizung, für die keine Detailangaben vorlagen, nur schwache Reizungen gesehen. Tierexperimentelle Sensibilisierungstests zeigten widersprüchliche Ergebnisse. Bei der chronischen Exposition ergab sich in einer relativ neuen Studie an Arbeitern aus der Molybdänproduktion eine hohe Inzidenz an Hautschädigungen (Dermatitiden, selten mit Übergang zu Ekzemen). Die Betroffenen reagierten im Epikutantest auf 20 %iges Ammoniummolybdat schwach positiv. Obwohl angeblich auch eine eindeutige Korrelation zwischen der Häufigkeit der entzündlichen Hautveränderungen (bedingt durch eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ) und dem Molybdän-Gehalt der einwirkenden Stäube bestand, wurden in diversen anderen Studien keine derartigen Befunde erhoben (IFA, 2016).

Toxische Reaktionen

Zur Toxizität von Molybdän fehlen ebenfalls belastbare Angaben. Akute inhalative Intoxikationen mit Stäuben von I.M. sind offenbar nicht bekannt geworden. Bei chronischer Exposition sind durch einen Antagonismus zu Kupfer Störungen des Mineralstoffwechsels, außerdem durch hohe

Staubbelastung Lungenschädigungen in Form einer Pneumokoniose möglich. Man geht aber im Allgemeinen von einer geringen Toxizität aus (IFA, 2016).

Für Molybdäntrioxid wurde aus Langzeit-Kanzerogenitätstests an Ratten und Mäusen der Verdacht (schwacher Hinweis) auf ein kanzerogenes Potential abgeleitet (IFA, 2016).

4.5 Potentielle Gesundheitsgefährdung durch Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän bei deren Verwendung in der Zahnmedizin

Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um herauszufinden, ob und welche Gefahren von metallischen Legierungen in Dentalmaterialien ausgehen. Üblicherweise werden solche Untersuchungen an in der Kieferorthopädie angewendeten, festsitzenden Apparaturen durchgeführt und als gängige Kriterien die Freisetzung metallischer Ionen sowie die Zytotoxizität, Genotoxizität und Immunogenität mit Hilfe verschiedener In vivo- und In vitro-Methoden analysiert.

4.5.1 In vitro-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen

Insgesamt konnten acht In vitro-Studien berücksichtigt werden, die die Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen unter verschiedenen Bedingungen untersuchten (Tabelle 9). Mit einer Ausnahme (Sfondrini et al., 2009) wurde in allen Studien die Nickelfreisetzung bestimmt, in sechs Studien die Chromfreisetzung (Gursoy et al., 2005; Kuhta et al., 2009; Bhaskar und Subba Reddy, 2010; Ortiz et al., 2011; Mikulewicz et al., 2012; Goncalves et al., 2014) und in jeweils zwei Studien die Kobalt- (Ortiz et al., 2011; Mikulewicz et al., 2012) und die Molybdänfreisetzung (Ortiz et al., 2011; Mikulewicz et al., 2012). Bis auf die Studien von ORTIZ et al. (2011) und GONCALVES et al. (2014), die ihre Proben in mit Serum angereichertem Kulturmedium inkubierten, verwendeten alle übrigen Studien künstlichen Speichel, um in vitro die Mundhöhlenbedingungen nachzuahmen. Nach unterschiedlich langer Verweildauer im jeweiligen Medium wurden mittels Atomabsorptionsspektromie oder verschiedenen Modifikationen der induktiv gekoppelten Massenspektrometrie die Metallionen quantifiziert.

Mittels ICP-MS untersuchten ORTIZ et al. (2011), wieviel Metallionen sich nach 30-tägiger Inkubation von je 4 Bukkalröhrchen und 20 Brackets aus SS, Titan und nickelfreiem Material in angereichertem MEM-Medium angesammelt hatten. Als Kontrolle diente das reine Kulturmedium. Im Kulturmedium, in dem sich die Apparaturen aus rostfreiem Stahl befunden hatten, waren jeweils statistisch signifikant deutlich höhere Konzentrationen an Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän nachweisbar als in den übrigen Gruppen (Tabelle 11), und mit durchschnittlich

416,97 ± 133,43 µg/l wurden sehr hohe Nickelkonzentrationen gemessen. Die Metallionenkonzentrationen nach der Submersion von Titan-Apparaturen entsprachen etwa der Kontrollgruppe. Für die nickelfreien Apparaturen war seitens des Herstellers ein Metallgehalt u.a. von 16-20% Chrom, 1,8-2,5% Molybdän und ≤0,3% Nickel angegeben worden. Trotzdem wurden innerhalb von 30 Tagen nicht unbeträchtliche Mengen Nickel (5,79 ± 2,07 µg/l) im Kulturmedium aufgefunden. Die Studie von ORTIZ et al. (2011) ist die einzige der hier ausgewerteten Untersuchungen, in der Molybdän-Ionen nachgewiesen wurden. Wie bei den übrigen Metallen wurde Molybdän in signifikant größerer Menge aus SS-Apparaturen freigesetzt. Auch MIKULEWICZ et al. (2012), die Drähte, Bänder und Brackets aus SS 30 Tage in künstlichem Speichel inkubierten, hatten versucht, Molybdän mittels ICP-MS nachzuweisen, aber keine messbare Molybdän-Freisetzung beobachtet. In der letztgenannten Studie wurden nach 30 Tagen mit durchschnittlich 573 µg/l Nickel und 101 µg/l Chrom ebenfalls sehr hohe Ionen-Anreicherungen festgestellt.

Der Einfluss des pH-Wertes war ein Gegenstand der Untersuchung von KUHTA et al. (2009). Sie analysierten u.a. die Menge freigesetzten Nickels und Chroms aus Drahtbögen, die aus SS, NiTi oder Thermo NiTi angefertigt worden waren, nach 28-tägiger Lagerung in künstlichem Speichel mittels einer hochauflösenden ICP-MS. Zunächst wurde gezeigt, dass alle Apparaturen, unabhängig vom Material, Nickel und Chromionen in messbaren Mengen freisetzen (Tabelle 10). Die Ionenfreisetzung war in der ersten Woche der Immersion am ausgeprägtesten und nahm anschließend deutlich ab. Es wurde ein deutlicher Einfluss des pH-Wertes beobachtet: Eine Absenkung des pH von 6,75 auf 3,5 führte zu einer bis zu 100-fach stärkeren Ionenfreisetzung. Dabei war die Menge der Ionen vom Drahtmaterial abhängig, aber sie verhielt sich nicht proportional zum Metallgehalt des Drahtes. Die mittleren Nickel- und Chromkonzentrationen betragen am Tag 1 für den pH-Wert 3,5 bei rostfreiem Stahl 815,3 µg/l bzw. 913,7 µg/l, bei NiTi 835,1 µg/l bzw. 682,7 und bei Thermo NiTi 661,2 µg/l bzw. 644,0 µg/l. Im Zeitverlauf kam es zu einer deutlichen Reduzierung dieser Werte, jedoch waren unter dem Einfluss des pH-Wertes 3,5 die Nickel- und Chromkonzentrationen auch an Tag 28 immer noch um ein Vielfaches höher als bei Lagerung unter pH 6,75.

GURSOY et al. (2005) stellten fest, dass die Abgabe von Nickel und Chrom aus Brackets und Bögen nach 45 Tagen aus aufbereitetem rostfreiem Stahl und Nickel-Titan größer ist als aus neuem Material. Insgesamt liegen die von ihnen ermittelten Werte jedoch deutlich unter denjenigen der bisher zitierten Untersuchungen.

Auch SFONDRINI et al. (2009, 2010) untersuchten die Ionenfreisetzung aus Brackets (SS und SS recycled sowie nickelfrei) unter Berücksichtigung der Einflussgrößen pH-Wert, Material und Zeit über maximal 5 Tage. Demnach wurden bei einem pH-Wert von 4,2 mehr Chrom- und Nickelionen freigesetzt als bei den Werten 6,5 und 7,6, und die nachweisbare Menge beider

Metallionen stieg im Zeitverlauf an. Neue SS-Brackets setzten gegenüber Brackets aus aufbereitetem rostfreiem Stahl und nickelfreien Brackets im Mittel am meisten Chrom frei ($0,52 \mu\text{g/g}$ vs. $0,27 \mu\text{g/g}$ vs. $0,21 \pm 0,51 \mu\text{g/g}$) (Sfondrini et al., 2009). Deutlichere Unterschiede bestanden hinsichtlich der Freisetzung von Nickel: Hier wurden gemittelt über die ersten fünf Tage bei Brackets aus aufbereitetem SS $74,02 \pm 170,29 \mu\text{g/g}$ gemessen, bei Brackets aus neuem SS dagegen nur $7,14 \pm 20,82 \mu\text{g/g}$ und bei nickelfreien Brackets nur $0,03 \pm 0,06 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,0001$) (Sfondrini et al., 2010). BHASHAR und SUBBA-REDDY (2010) stellten bei einer längeren Testdauer allerdings fest, dass unabhängig vom Ausgangsmaterial die Nickel- und Chromfreisetzung in der ersten Woche ihr Maximum erreichte und danach deutlich rückläufig war. Alle genannten Autoren betonen, dass die gemessenen Ionenkonzentrationen weit unter der täglichen Aufnahme der Metalle mit der Nahrung lagen.

Als weitere Einflussgröße auf die Metallbelastung untersuchten GONCALVES et al. (2014) die Freisetzung von Nickel und Chrom aus SS-Drähten mit und ohne Silberlötung innerhalb von 24 Stunden Lagerung in angereichertem RPMI-Medium. Dabei wurde aus SS-Drähten ohne Silberlötung kein Chrom und deutlich weniger Nickel freigesetzt als aus SS-Drähten mit Silberlötung (Tabelle 9).

Tabelle 9: In vitro-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen

| Autoren | Design | Untersuchungs- material | Test | Ergebnisse |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Gursoy et al., 2005) | In vitro 45 Tage | Bögen (A) und Brackets (B) aus SS und NiTi 1. A neu + B neu 2. A recycled + B neu 3. A neu + B recycled 4. A recycled + B recycled | AAS Künstlicher Speichel pH 7, 37° | Nickel: 1. 10±6,3µg/l 2. 15±3,3µg/l 3. 20±6,5µg/l 4. 20±3,3µg/l Chrom: 1. 4,5±0,5µg/l 2. 4±0,7µg/l 3. 7,3±0,6µg/l 4. 7,5±0,6µg/l |
| (Kuhta et al., 2009) | In vitro 28 Tage | Drahtbögen aus SS, NiTi, Thermo NiTi | HR-ICP-MS/ Künstlicher Speichel, pH 6,75±0,15 pH 3,5±0,15 | s. Tabelle 10 |
| (Sfondrini et al., 2009) | In vitro Verlauf 15 Min., 1, 24, 48, 120 Stunden | Brackets: SS (1.) oder SS recycled (2.) oder nickelfrei (3.) | AAS, ICP-AES/ Künstlicher Speichel, pH 4,2; 6,5; 7,6 | Chrom: im Mittel 1. 0,52±1,083µg/g 2. 0,27±0,38µg/g 3. 0,21±0,51µg/g |
| (Bhaskar und Subba Reddy, 2010) | In vitro Verlauf 1, 7, 14, 21, 28 Tage | versch. Bänder, Drähte und Lückenhalter | AAS/Künstlicher Speichel | Nickel 4,95-7,78 ppm Chrom 1,70-4,54 ppm |
| (Sfondrini et al., 2010) | In vitro Verlauf 15 Min., 1, 24, 48, 120 Stunden | Brackets: SS (1.) oder SS recycled (2.) oder nickelfrei (3.) | AAS, ICP-AES/ Künstlicher Speichel, pH 4,2; 6,5; 7,6 | Nickel: im Mittel 1. 7,14±20,83µg/g 2. 74,02±170,29µg/g 3. 0,03±0,06µg/g |
| (Ortiz et al., 2011) | In vitro 30 Tage | Brackets und Bukkalaröhrchen 1. nur Medium 2. SS 3. Titan 4. nickelfrei | ICP-MS MEM-Medium + 15% Serum | s. Tabelle 11 |
| (Mikulewicz et al., 2012) | In vitro 30 Tage | Drähte, Bänder, Brackets aus SS | ICP-MS/ Künstlicher Speichel | Ni 573 µg/l Cr 101 µg/l Co 4 µg/l Mo < messbar |
| (Goncalves et al., 2014) | In vitro 24 Stunden | SS-Drähte mit (1.) und ohne (2.) Silberlötung | AAS RPMI-Medium + 10% Serum | Nickel: 1. 629±384 µg/l 2. 50±17 µg/l Chrom: 1. 59±31µg/l 2. 0±0 µg/l |

Tabelle 10: Tägliche Freisetzung von Nickel und Chrom aus unterschiedlichen kieferorthopädischen Drahtbögen bei verschiedenen pH-Werten (Kuhta et al., 2009)

| Material | Tag | Nickel ($\mu\text{g/l}$ pro Tag) | | Chrom ($\mu\text{g/l}$ pro Tag) | |
|-------------|-----|-----------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------|
| | | pH 6,75 | pH 3,5 | pH 6,75 | pH 3,5 |
| SS | 1 | 41,66 \pm 33,99 | 815,3 \pm 153,3 | 33,43 \pm 24,05 | 913,7 \pm 181,9 |
| | 7 | 10,21 \pm 2,68 | 439,9 \pm 94,7 | 3,83 \pm 1,93 | 282,2 \pm 63,3 |
| | 14 | 5,28 \pm 1,87 | 74,7 \pm 36,7 | 1,43 \pm 0,69 | 64,0 \pm 26,4 |
| | 28 | 3,84 \pm 0,86 | 116,7 \pm 4,6 | 0,70 \pm 0,10 | 89,4 \pm 11,9 |
| NiTi | 1 | 11,77 \pm 2,84 | 835,1 \pm 88,9 | 10,49 \pm 3,90 | 682,7 \pm 61,2 |
| | 7 | 10,83 \pm 3,49 | 459,5 \pm 82,2 | 3,30 \pm 0,95 | 281,9 \pm 71,7 |
| | 14 | 6,13 \pm 1,39 | 138,9 \pm 43,4 | 1,76 \pm 0,34 | 110,0 \pm 22,1 |
| | 28 | 3,38 \pm 1,67 | 61,9 \pm 25,6 | 1,06 \pm 0,21 | 43,9 \pm 8,7 |
| Thermo NiTi | 1 | 7,12 \pm 1,33 | 661,2 \pm 234,8 | 4,39 \pm 1,99 | 644,0 \pm 282,7 |
| | 7 | 7,26 \pm 1,10 | 454,0 \pm 83,6 | 2,10 \pm 0,84 | 289,4 \pm 53,3 |
| | 14 | 5,06 \pm 1,57 | 92,2 \pm 44,9 | 1,23 \pm 0,80 | 74,5 \pm 28,5 |
| | 28 | 2,33 \pm 0,77 | 37,3 \pm 5,9 | 0,40 \pm 0,15 | 28,0 \pm 5,5 |

Tabelle 11: Metallionenfreisetzung aus Brackets und Bukkalröhrchen nach 30tägiger Submersion in supplementierter MEM (Ortiz et al., 2011)

| | Kontrolle (a) | Rostfreier Stahl (b) | Titan (c) | Nickel-frei (d) |
|------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Nickel ($\mu\text{g/l}$) | 0 | 416,97 \pm 133,43 ^{a,c,d} | 0 | 5,79 \pm 2,07 |
| Chrom ($\mu\text{g/l}$) | 0,36 \pm 0,33 | 8,97 \pm 6,73 ^{a,c} | 0,06 \pm 0,07 | 0,91 \pm 0,28 |
| Kobalt ($\mu\text{g/l}$) | 0 | 1,38 \pm 1,25 ^{a,c,d} | 0,03 \pm 0,01 | 0 |
| Molybdän ($\mu\text{g/l}$) | 0,80 \pm 0,27 | 3,11 \pm 1,47 ^{a,c,d} | 0,11 \pm 0,07 | 0,60 \pm 0,21 |

4.5.2 In vivo-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen

An In vivo-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen konnten ebenfalls acht Studien ausgewertet werden. Hiervon wurde in drei Studien die Metallkonzentration im Speichel (Amini et al., 2012a; Amini et al., 2012b; Dwivedi et al., 2015) bestimmt. Die übrigen fünf Studien verwendeten Suspensionen aus oralen Mukosazellen, die nach mehrfacher Mundspülung zur Entfernung toter Zellen durch sorgfältiges, vorsichtiges Bürsten mit Interdentalbürsten gewonnen wurden. Zur Quantifizierung kamen die Graphitrohr-AAS oder die ICP-MS zum Einsatz. Die Nickelkonzentration wurde in allen Studien gemessen und bis auf eine Ausnahme (Faccioni et al., 2003) ebenfalls die Chromkonzentration (Tabelle 12). Die Freisetzung von Kobaltionen untersuchten drei Studien (Faccioni et al., 2003; Amini et al., 2008; Fernandez-Minano et al., 2011) und die Freisetzung von Molybdänionen lediglich die Studie von FERNANDEZ-MINANO et al. (2011). Ebenso wie bei der In vitro-Messung ist eine Auswertung der Studien wegen zahlreicher methodischer Abweichungen und Unterschieden im Studiendesign nur deskriptiv möglich.

FACCIONI et al. (2003) untersuchten den Nickel- und Kobaltgehalt in oralen Mukosazellen von 55 Patienten, die seit 2-4 Jahren festsitzende kieferorthopädische Geräte aus verschiedenen Materialien trugen. Sie verglichen die Ergebnisse mit Proben von 30 unbehandelten Kontrollpersonen und fanden heraus, dass die Nickel- und Kobaltkonzentrationen bei kieferorthopädisch behandelten Patienten 2,8 beziehungsweise 3,4 Mal so hoch ausfielen wie bei den Kontrollen, wobei der Unterschied zur Kontrolle allerdings nur für Nickel statistisch signifikant war. In einer vergleichbaren Studie war die Freisetzung von Metallionen aus kieferorthopädischen Apparaturen, die im Mittel 16 Monate getragen wurden, ebenfalls numerisch höher als bei unbehandelten Probanden. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nur in Bezug auf Nickel, während die Chrom- und Nickelgehalte in Proben von behandelten und unbehandelten Patienten nicht signifikant differierten (Amini et al., 2008).

Einen anderen Ansatz wählten FERNANDEZ-MINANO et al. (2011), die bereits vor der geplanten kieferorthopädischen Behandlung von 15 Patienten orale Mukosazellen entnahmen, per ICP-MS die Metallgehalte bestimmten und diese Werte als Kontrolle für die späteren Untersuchungen verwendeten. Dabei wiesen orale Mukosazellen, die 30 Tage in Kontakt mit Geräten aus Titan oder nickelfreiem Material waren, keine nachweisbaren Mengen Nickel, Kobalt und Molybdän, aber im Mittel $0,34 \pm 0,29 \mu\text{g/l}$ Chrom auf. Kieferorthopädische Geräte aus rostfreiem Stahl führten zu einer Nickelkonzentration von $0,04 \pm 0,07 \mu\text{g/l}$, die allerdings noch sehr weit unterhalb des Mittelwerts der Patienten vor der Behandlung lagen ($3,44 \pm 2,79 \mu\text{g/l}$).

In einer Longitudinalstudie konnten HAFEZ et al. (2011) zeigen, dass sowohl die Nickel- als auch die Chromkonzentration im Zeitverlauf nach 3 und 6 Monaten gegenüber dem Ausgangswert vor der kieferorthopädischen Behandlung kontinuierlich und statistisch signifikant zugenommen

hatte. Demgegenüber kam es bei den Proben der Kontrollgruppe zu keinen signifikanten Veränderungen verglichen mit den Ausgangswerten. Im Gegensatz hierzu konnten NATARAJAN et al. (2011) bei einem Vergleich der Werte zum Zeitpunkt des Debonding und 30 Tage danach für Nickel und Chrom keinen Unterschied zwischen kieferorthopädisch behandelten und unbehandelten Patienten feststellen.

Die Arbeitsgruppe AMINI untersuchte die Nickel- und Chromfreisetzung aus Stainless Steel-Geräten bei 28 Patienten im Vergleich zu deren unbehandelten Geschwistern. Hierbei war die mittlere Nickelkonzentration der Patienten statistisch signifikant höher als diejenige der Kontrollen, während sich die mittlere Chromkonzentration in beiden Gruppen nicht unterschied (Amini et al., 2012a). In einer weiteren Studie wählten sie bei 20 Patienten die Speichelkonzentrationen vor der Behandlung als Kontrolle für Nachbeobachtungen nach 6 und 12 Monaten. Nach 6 Monaten waren sowohl die Nickel- als auch die Chromgehalte angestiegen und nach 12 Monaten rückläufig. Der zeitliche Verlauf der Werte war allerdings nur für die Chromfreisetzung statistisch signifikant (Amini et al., 2012b).

Auch DWIWEDI et al. (2015) wählten eine Verlaufsuntersuchung als Versuchsdesign für ihre Studie an 13 Patienten mit kieferorthopädischen Apparaturen aus Nickel-Titan beziehungsweise rostfreiem Stahl. Im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der Behandlung waren 1 Woche nach Einsetzen der Geräte die Nickel- und Chromkonzentrationen sehr deutlich angestiegen. Nach einem Monat waren die mittleren Konzentrationen wieder zurückgegangen und blieben ab diesem Zeitpunkt auf dem jeweiligen Niveau, welches allerdings über dem Ausgangslevel lag.

Tabelle 12: In vivo-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen

| Autoren | Design | Patienten/Kontrolle | Test/Material | Ergebnisse |
|-------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Faccioni et al., 2003) | In vivo CT | 1. 55 Pat. mit KFO-App. aus SS, NiTi; 2-4 Jahre 2. 30 unbehandelte Kontrollen | ICP-MS orale Mukosazellen | Nickel 1. 2,521±1,764 ng/ml 2. 0,725±0,629 ng/ml p < 0,001 Kobalt 1. 0,568±0,403 ng/ml 2. 0,202±0,091 ng/ml n.s. |

| Autoren | Design | Patienten/Kontrolle | Test/Material | Ergebnisse |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Amini et al., 2008) | In vivo CT | 1. 30 Pat. mit KFO-App. aus SS, NiTi, i.D. 16 Monate 2. 30 unbehandelte Kontrollen | Graphitrohr-AAS orale Mukosazellen | Nickel 1. 21,74±11,41 ng/ml 2. 12,26±12,9 ng/ml p = 0,003 Chrom 1. 4,24±18,2 ng/ml 2. 3,46±1,65 ng/ml p = 0,09 Kobalt 1. 0,84±1,06 2. 0,44±0,74 ng/ml p = 0,1 |
| (Fernandez- Minano et al., 2011) | In vivo CT Verlauf: 1. vor KFO=Kontrolle 2. 30 Tage nach Bracket- zementierung | 1. 15 Pat. vor KFO-Behandlung 2. 5 Pat. SS 3. 5 Pat. Titan 4. 5 Pat. nickelfrei | ICP-MS orale Mukosazellen | Nickel 1. 3,44±2,79 µg/l 2. 0,04±0,07 µg/l 3. 0,00±0,00 µg/l 4. 0,00±0,00 µg/l Chrom 1. 0,00±0,00 µg/l 2. 0,00±0,00 µg/l 3. 0,00±0,00 µg/l 4. 0,34±0,29 µg/l Kobalt 1. 0,00±0,00 µg/l 2. 0,00±0,00 µg/l 3. 0,00±0,00 µg/l 4. 0,00±0,00 µg/l Molybdän 1. 0,13±0,15 µg/l 2. 0,00±0,00 µg/l 3. 0,00±0,00 µg/l 4. 0,00±0,00 µg/l |
| (Hafez et al., 2011) | In vivo CT Verlauf: vor (T0), 3 Mon. (T1) und 6 Mon. (T2) nach Bracket- zementierung | 28 Pat. mit KFO- App. aus 4 Material- kombinationen/ 18 unbehandelte Kontrollen (K) | Graphitrohr-AAS orale Mukosazellen | Nickel (ng/ml) [Kontrolle] T0: 0,52±0,31 [0,51±0,37] T1: 0,68±0,28 [0,58±0,28] T2: 0,78±0,91 [0,53±0,35] Chrom (ng/ml) [Kontrolle] T0: 0,30±0,26 [0,31±0,17] T1: 0,41±0,28 [0,29±0,16] T2: 0,58±0,26 [0,29±0,12] |
| (Natarajan et al., 2011) | In vivo CT Verlauf: a) Debonding b) 30 Tage nach Debonding | 1. 20 Pat. mit KFO-App. aus SS, NiTi; ≥18 Monate 2. 20 unbehandelte Kontrollen | ICP-MS orale Mukosazellen | Nickel 1a. 4,09±3,20 ng/ml 2a. 3,86±2,17 ng/ml n.s. 1b. 3,83±1,94 ng/ml 2b. 3,48±1,55 ng/ml n.s. Chrom 1a. 3,63±3,24 ng/ml 2a. 2,71±1,73 ng/ml n.s. 1b. 2,94±1,97 ng/ml 2b. 2,26±1,73 ng/ml n.s. |

| Autoren | Design | Patienten/Kontrolle | Test/Material | Ergebnisse |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Amini et al., 2012a) | In vivo CT | 28 Pat. mit KFO- App. aus SS/ 28 unbehandelte Geschwister (K) | AAS Speichel | Nickel Pat: 18,5±13,1 ng/ml K: 11,9±11,4 ng/ml p < 0,035 Chrom Pat: 2,6±1,6 ng/ml K: 2,2±1,6 ng/ml n.s. |
| (Amini et al., 2012b) | In vivo CT Verlauf 1. vor KFO- Behandlg. 2. nach 6 und 3. nach 12 Mo. | 20 Pat. mit KFO- App. aus SS/ K=vor KFO (=1.) | AAS Speichel | Nickel 1. 9,8±5,0 µg/l 2. 10,4±6,9 µg/l 3. 8,3±4,4 µg/l n.s. Chrom 1. 3,9±1,3 µg/l 2. 4,6±6,1 µg/l 3. 2,0±1,7 µg/l p = 0,004 |
| (Dwivedi et al., 2015) | In vivo CT Verlauf (1. vor KFO- Behandlg. 2. nach 1 Wo. 3. nach 1 Mo. 4. nach 3 Mo.) | 13 Pat. mit KFO- App. aus NiTi und SS K=vor KFO (=1.) | Graphitrohr-AAS Speichel | Nickel* 1. 1,2±0,7 µg/l 2. 6,8±1,37 µg/l 3. 3,4±1,67 µg/l 4. 3,1±1,3 µg/l Chrom* 1. 11,6±2,27 µg/l 2. 70,4±6,97 µg/l 3. 21,4±5,17 µg/l 4. 20,0±3,77 µg/l |

* Alle paarweisen Vergleiche waren statistisch signifikant mit Ausnahme der Zeitpunkte 3 und 4 sowohl für Nickel als auch für Chrom.

4.5.3 Zytotoxizität und Genotoxizität kieferorthopädischer Apparaturen

Es wurden 7 Studien eingeschlossen, die zytotoxische beziehungsweise genotoxische Auswirkungen von kieferorthopädischen Apparaturen auf orale Mukosazellen untersuchten (Tabelle 13). In vier dieser Studien (Faccioni et al., 2003; Fernandez-Minano et al., 2011; Hafez et al., 2011; Natarajan et al., 2011) war auch der Gehalt an hier interessierenden Metallen untersucht worden (vgl. Kapitel 4.5.2). Vier Studien analysierten DNA-Schädigungen mit Hilfe des Komet-Assay (Faccioni et al., 2003; Westphalen et al., 2008; Fernandez-Minano et al., 2011; Hafez et al., 2011), ebenfalls vier Studien prüften die Genotoxizität mittels Mikronukleus-Test (Westphalen et al., 2008; Angelieri et al., 2011; Natarajan et al., 2011; Heravi et al., 2013) und zwei Studien werteten die Viabilität von Zellen nach Trypanblau-Färbung aus (Faccioni et al., 2003; Hafez et al., 2011).

In den beiden letztgenannten Studien wurden zytotoxische Auswirkungen bei Trägern kieferorthopädischer Geräte gegenüber unbehandelten Probanden nachgewiesen. In der Untersuchung von HAFEZ et al. (2011) waren vor Beginn der kieferorthopädischen Behandlung 8,1% der ausgewerteten Zellen von Patienten lebensfähig und in einer unbehandelten Kontrolle nur 6,2% (Tabelle 14). Drei und sechs Monate nach der Bracketbefestigung hatte die Zellviabilität kontinuierlich bis auf durchschnittlich 4,5% abgenommen, ohne dass ein signifikanter Einfluss der Zeit nachgewiesen werden konnte. In der Kontrollgruppe hatte die Viabilität 3 Monate nach der Erstuntersuchung sogar noch signifikant auf 6,7% zugenommen ($p < 0,001$), um nach 6 Monaten auf 5,2% abzunehmen ($p > 0,05$).

Demgegenüber waren in der Studie von FACCONI et al. (2003), die ihre Untersuchung an Patienten nach zwei- bis vierjähriger kieferorthopädischer Behandlung und an unbehandelten Probanden durchführten, in der Gruppe mit KFO-Apparaturen im Mittel 50,4% der oralen Mukosazellen, in der Kontrollgruppe aber 73,43% lebensfähig ($p < 0,0001$). Auch die Zahl apoptotischer Zellen war in der Versuchsgruppe statistisch signifikant größer (Tabelle 13). Darüber hinaus wiesen die Autoren mittels Komet-Assay DNA-Schädigungen nach. Der Anteil an Kometen/100 Zellen betrug bei den Patienten 17,62%, bei den Kontrollen 11,43% ($p = 0,047$) (Faccioni et al., 2003). HAFEZ et al. (2015) beobachteten bei ihren Patienten im Zeitverlauf eine kontinuierliche und signifikante Reduzierung des Anteils an Zellen mit Kometen von anfänglich 46,71% auf 42,57% nach 6 Monaten, ohne dass hier eine statistische Signifikanz bestand, während in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Ausgangswert nach 3 Monaten eine vorübergehende signifikante Senkung stattgefunden hatte (Tabelle 14).

Eine andere Auswertungsmethode des Komet-Assay wählten FERNANDEZ-MINANO et al. (2011), die als Parameter für das Ausmaß der DNA-Schädigung das Olive-Moment, d.h. das Produkt aus dem DNA-Anteil der Kometen und deren Schweiflänge, verwendeten. Sie fanden das geringste mittlere Olive-Moment bei unbehandelten Patienten ($25,67 \pm 3,41$) und sehr hohe Werte bei Zellen, die sie 30 Minuten in H_2O_2 inkubiert hatten ($71,1 \pm 5,15$). Bei behandelten Patienten ergaben sich 30 Tage nach der Bracketzementierung deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom verwendeten Material. Während das mittlere Olive-Moment bei Patienten mit Titangeräten $42,6 \pm 8,93$ betrug und sich nicht signifikant von der Kontrolle unterschied, lagen die Werte von Patienten mit SS- ($69,36 \pm 11,68\%$) beziehungsweise nickelfreien Apparaturen ($68,41 \pm 26,3$) statistisch signifikant höher als bei der Kontrolle.

WESTPHALEN et al. (2008) werteten die Ergebnisse des Komet-Assays mit Hilfe eines Scores von 0 (= keine DNA-Schädigung) bis 4 (= maximale Schädigung) aus und fanden bei 20 Patienten mit KFO-Apparaturen aus rostfreiem Stahl vor der Behandlung einen mittleren Score von $1,5 \pm 1,05$ Punkten und 10 Tage nach Behandlungsbeginn von $2,5 \pm 3,08$ ($p > 0,05$). Mit Hilfe des Mikronukleus-Tests, den sie 30 Tage nach Behandlungsbeginn durchführten, konnten sie

dagegen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Ausgangsbefund nachweisen (25% vs. 0%, $p < 0,05$). Im Gegensatz hierzu traten in anderen Studien keine abweichenden Anteile an Zellen mit Mikronuklei vor sowie 3 und 6 Monate (Angelieri et al., 2011) beziehungsweise 9 Monate (Heravi et al., 2013) nach dem Anbringen festsitzender Zahnspangen aus rostfreiem Stahl und Nickel-Titan auf.

NATARAJAN et al. (2011) interessierte die Entwicklung nach Abschluss der kieferorthopädischen Behandlung. In ihren Proben, die zum Zeitpunkt des Debonding nach mindestens 18-monatigem Tragen einer festsitzenden Zahnspange aus SS und NiTi entnommen wurden, war die Anzahl an Mikronuklei pro 1000 Zellen mit durchschnittlich 259 ± 233 Mikronuklei hoch signifikant größer als bei unbehandelten Probanden mit 53 ± 51 Mikronuklei ($p < 0,0001$). Dreißig Tage nach dem Debonding war die Zahl der Mikronuklei deutlich zurückgegangen und unterschied sich nicht mehr signifikant von den Kontrollen.

Tabelle 13: Studien zum Einfluss kieferorthopädischer Apparaturen auf die Zytotoxizität und Genotoxizität oraler Mukosazellen

| Autoren | Patienten/ Kontrollen | Material/ Methodik | Ergebnisse |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Faccioni et al., 2003) | 1. 55 Pat. mit KFO-App. aus SS, NiTi, 2-4 Jahre 2. 30 unbehandelte Kontrollen | orale Mukosazellen /Trypanblaufärbung, Komet-Assay | Komet-Assay (% Kometen/100 Zellen) 1. $17,62 \pm 10,08$ 2. $11,43 \pm 6,58$ $p = 0,0047$ Apoptosis (pro 100 Zellen) 1. $3,15 \pm 4,93\%$ 2. $1,00 \pm 2,26\%$ $p = 0,021$ Lebensfähigkeit (pro 100 Zellen) 1. $50,40 \pm 13,55\%$ 2. $73,43 \pm 12,29\%$ $p = 0,0001$ |
| (Westphalen et al., 2008) | 20 Pat. mit KFO-App. aus SS | orale Mukosazellen Komet-Assay, Mikronukleus-Test | mittlere DNA-Schädigung*: vor KFO: $1,5 \pm 1,05$ 10 Tage nach KFO-Beginn: $2,5 \pm 3,08$ n.s. Anteil an Zellen mit Mikronuklei: vor KFO: 0% 30 Tage nach KFO-Beginn: 25% $p < 0,05$ |

| Autoren | Patienten/ Kontrollen | Material/ Methodik | Ergebnisse |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Fernandez- Minano et al., 2011) | 1. 15 Pat. vor KFO- Behandlung (= Kontrolle) 2-4: 30 Tage nach Bracket- zementierung: 2. 5 Pat.SS 3. 5 Pat. Titan 4. 5 Pat. nickelfrei 5. 1.000µM H ₂ O ₂ , 30 min | orale Mukosazellen Komet-Assay | Olive-Moment 1. 25,87±3,41 2. 69,36±11,68* 3. 42,6±8,93 4. 68,41±26,63* 5. 71,1±5,15 * p<0,05 vs. Kontrolle (1.) |
| (Hafez et al., 2011) | 28 Pat. mit KFO- App. aus 4 Material- kombinationen/ 18 unbehandelte Kontrollen (K) vor (T0), 3 Mon. (T1) und 6 Mon. (T2) nach Bracket- zementierung | orale Mukosazellen Trypanblaufärbung Komet-Assay | s. Tabelle 14 |
| (Natarajan et al., 2011) | 1. 20 Pat. mit KFO- App. aus SS, NiTi; ≥18 Monate 2. 20 unbehandelte Kontrollen a) Debonding b) 30 Tage nach Debonding | orale Mukosazellen Mikronukleus-Test | Anzahl Mikronuklei pro 1000 Zellen: 1a. 259±233 2a. 53±51 p < 0,0001 1b. 48±49 2b. 32±35 n.s. |
| (Angelieri et al., 2011) | 55 Pat. mit KFO- App. aus SS, NiTi | orale Mukosazellen Mikronukleus-Test | Anteil an Zellen mit Mikronuklei: vor KFO: 0,04% 3 Mon. nach KFO: 0,07% ≥ 6 Mon. nach KFO: 0,05% p>0,05 |
| (Heravi et al., 2013) | 25 Pat. mit KFO- App. aus SS, NiTi | orale Mukosazellen Mikronukleus-Test | Anteil an Zellen mit Mikronuklei: vor KFO: 1,06±0,57% 9 Mon. nach KFO: 0,92±6,37% p>0,05 |

* klassifiziert von 0 = keine Schädigung bis 4 = maximale Schädigung

Tabelle 14: Veränderung der DNA-Schädigung beziehungsweise Lebensfähigkeit oraler Mukosazellen bei Patienten vor (T0) sowie 3 (T1) und 6 (T2) Monate nach der Bracketzementierung sowie bei Kontrollen ohne KFO-Behandlung (Hafez et al., 2011)

| Parameter | Zeitpunkt | Patienten (n = 28) | p | Kontrolle (n = 18) | p |
|--------------------------|-----------|-----------------------|----------------------|-----------------------|------------------|
| % Zellen mit Kometen | T0 | 46,71±14,33% | | 37,1±11,1% | |
| | T1 | 45,71±17,80% | T1 vs. T0: n.s. | 27,4±10,4% | T1 vs. T0: <0,01 |
| | T2 | 42,57±10,34% | T2 vs. T0: n.s. | 40,2±7,6% | T2 vs. T0: n.s. |
| % lebensfähige Zellen | T0 | 8,1±6,1% | | 6,2±3,5% | |
| | T1 | 6,4±3,8% | T1 vs. T0: n.s. | 6,7±3,5% | T1 vs. T0: n.s. |
| | T2 | 4,5±2,8% | T2 vs. T0: < 0,01 | 5,2±3,7% | T2 vs. T0: n.s. |

4.5.4 Allergisches Potential von nickelhaltigen Dentallegierungen

Ein viel diskutiertes Thema ist die Frage, ob nickelhaltige Dentallegierungen zu allergischen Reaktionen führen. Bislang gibt es jedoch keine Beweise dafür, dass Patienten nur durch den Kontakt mit nickelhaltigen Restaurationen oder kieferorthopädischen Geräten gegenüber Nickel sensibilisiert werden. Es kann jedoch eine allergische Reaktion ausgelöst werden (ähnlich wie es auch bei Lebensmitteln der Fall sein kann), wenn zuvor eine Nickelsensibilisierung aufgrund eines extraoralen Kontakts erfolgt ist (Setcos et al., 2006).

Wie oben beschrieben, wurde in mehreren Studien stets eine geringere Freisetzung an Nickelmenen aus Dentallegierungen festgestellt als mit der Nahrung aufgenommen wurden. So traten allergische Reaktionen im Zusammenhang mit der Verwendung von dentalen Nickellegierungen bisher auch nur äußerst selten bei Patienten auf, die vor der Behandlung eine Nickelsensibilisierung aufwiesen (Lindsten und Kurol, 1997; Fernandez-Redondo et al., 1998; Schuster et al., 2004; Setcos et al., 2006).

Nach einer Umfrage von SCHUSTER et al. (2004) in hessischen kieferorthopädischen Praxen beträgt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten allergischer Reaktionen auf eine kieferorthopädische Behandlung weniger als 0,2 %. Erwähnt sei zudem die groß angelegte Studie von STAERKJAER und MENNÉ (1990), der zufolge bei 1085 Patientinnen kein

Zusammenhang zwischen dem Tragen von nickelhaltigen kieferorthopädischen Geräten und dem Auftreten von epidermalen Hautausschlägen sowie Mundschleimhaut-Veränderungen festzustellen war.

SPIECHOWICZ et al. (1984) berichten darüber hinaus über zehn Patienten mit einer langjährigen wiederkehrenden nickelallergischen Symptomatik, die mit einer nickelhaltigen Prothese (mit einem Nickelgehalt von 60 %) versorgt worden waren. Allergische Reaktionen wurden hierbei wiederum bei keinem der Patienten ausgelöst. Bei einem Patienten verschwand sogar ein langjährig bestehendes Handekzem und bei einem Patienten fiel der erneut durchgeführte Patchtest deutlich weniger intensiv aus als zu Beginn der Behandlung (Spiechowicz et al., 1984).

Eine retrospektive Studie von VAN HOOGSTRATEN et al. (1991) bei 2176 Patienten ergab überdies, dass Nickelallergien bei Trägern von Ohr-Piercings weniger häufig auftraten, wenn die Patienten zuvor kieferorthopädisch mit nickelhaltigen Zahnspangen behandelt worden waren. Zudem belegen auch andere Autoren, dass besonders ein frühzeitiger dentaler oraler Kontakt mit geringen freigesetzten Nickeldosen eine erhöhte Toleranz gegenüber diesem Metall zu bewirken scheint (Todd und Burrows, 1989; Setcos et al., 2006).

5 Diskussion

Sogenannte Nichtedelmetall- oder edelmetallfreie Legierungen (EMD) werden seit den 1980er Jahren als Alternative zu den kostenaufwändigeren Edelmetall-Legierungen (EM) vermehrt auch in der Zahnmedizin eingesetzt, beispielsweise für Kronen, Brücken und herausnehmbare Prothesen sowie kieferorthopädische Geräte.

Da die Legierungen meist mehrere Elemente enthalten, ist es im Hinblick auf die praktische Relevanz wenig sinnvoll, Schadwirkungen einzelner Elemente nur separat zu betrachten. Beispielsweise enthalten Dentallegierungen auf Nickelbasis, wie die Nickel-Chrom-Legierungen, bis zu 70 % Nickel und bis zu 30 % Chrom. Für die in der Mundhöhle freigesetzte Nickelmenge ist dabei nicht die in der Legierung enthaltene Nickelmenge maßgeblich. Entscheidend für die Korrosion und die damit verbundenen Freisetzung von Nickel ist vielmehr der Chromgehalt und die zugesetzte Molybdänmenge. So führt ein Chromgehalt von weniger als 15 % und ein Gehalt an Molybdän unter 4 % zu einer erhöhten Metallionenfreisetzung einschließlich Nickelionen, da die gebildete Passivierungsschicht nicht ausreicht, um eine Freisetzung der Legierungsbestandteile zu verhindern (Meyer, 1977; Oehmchen und Klötzer, 1984; Geis-Gerstorfer und Passler, 1993). Der Zusatz von Beryllium zur Legierung erhöht bereits in geringen Mengen die Ionenfreisetzung (Geis-Gerstorfer und Passler, 1993). Berylliumfreie Nickel-Chrom-Dentallegierungen mit einem Chromgehalt von mindestens 20 % und ein Molybdängehalt über 4 % sorgen jedoch für eine ausreichende Korrosionsresistenz bzw. haben eine ausreichende Mundbeständigkeit, wie vielfach belegt werden konnte (Gehre et al., 1990; Pfeiffer und Schwickerath, 1990; Schwickerath, 1990; Pfeiffer und Schwickerath, 1991; Geis-Gerstorfer und Passler, 1993; Pfeiffer und Schwickerath, 1994; Striezel und Görlitz, 1997). Nach elektrochemischen Untersuchungen von KUNZMANN et al. (2005) konnte die Korrosionsstabilität bei in der Zahnmedizin häufig angewandten Nickel-Basislegierungen noch weiter gesteigert werden.

Nickel-Titan (NiTi)-Legierungen werden in der Kieferorthopädie vor allem als elastische Drähte und auch für Verschlussclips der Speed-Brackets verwendet. NiTi-Drähte sind zumeist nur etwa ein Viertel so starr wie ein Stahldraht entsprechender Dicke. Nickel-Titan-Drähte werden deshalb häufig als erster und auch zweiter Draht bei festsitzenden Zahnspangen eingesetzt. Dabei bieten sie gegenüber Stahldrähten den Vorteil, dass während der Behandlung die auf den Zahn wirkende Spannung nahezu konstant bleibt, was im Gegensatz zu Stahldraht kein wiederholtes Nachstellen erfordert. Trotz ihres hohen Nickelgehalts von etwa 55 % haben sich Nickel-Titan-Drähte außerdem durch eine hohe Korrosionsbeständigkeit und hohe Bioverträglichkeit ausgezeichnet (Gil et al., 1996; Saburi, 1998; Schopf, 2000; Yeung et al., 2005). GIL et al. (1996) geben an, dass Nickel in Nickel-Titan-Legierungen in einem intermetallischen Gitter gebunden

ist, und daher nur in sehr geringer Menge, die weit unterhalb der täglichen Aufnahme von 200 bis 300 µg durch die Nahrung liegt, freigesetzt wird.

Im Dentalbereich wird Chrom zur Erhöhung der Korrosionsbeständigkeit und Festigkeitseigenschaften eines Stahls oder einer Legierung eingesetzt. In Bezug auf Dentallegierungen auf der Basis von Nickel oder Kobalt wird nach der DIN-Norm 13912 (1996) ein Mindest-Chromgehalt von 20 % postuliert, da dieser Anteil mindestens erforderlich ist, damit die Legierung korrosionsresistent und dadurch biokompatibel wird (Gehre et al., 1990; Pfeiffer und Schwickerath, 1990; Schwickerath, 1990; Pfeiffer und Schwickerath, 1991; Geis-Gerstorfer und Passler, 1993; Pfeiffer und Schwickerath, 1994; Striezel und Görlitz, 1997).

Untersuchungen zur Gewebeverträglichkeit chromhaltiger Dentallegierungen wurden bisher nicht durchgeführt, d. h. es liegen keine Angaben zu einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch chromhaltige Dentalliegierungen vor. Nach den Ergebnissen elektrochemischer Untersuchungen von KUNZMANN et al. (2005) besteht bei den in der Zahnheilkunde für verschiedene Zwecke verwendeten chromhaltigen Legierungen eine ausreichende Korrosionsstabilität aufgrund der raschen Ausbildung von Passivschichten. Man kann daher davon ausgehen, dass sich in der Mundhöhle keine toxischen beziehungsweise allergenen Chrom(VI)-Ionen bilden. Durch Korrosionsprozesse in der Mundhöhle entstehen bei chromhaltigen Legierungen allenfalls Verbindungen mit Chrom(III), die zudem noch sehr schwer löslich sind (Kunzmann et al., 2005).

Das Element Kobalt kommt bei zahnmedizinischen Anwendungsgebieten in Form der sogenannten Kobaltbasislegierungen beziehungsweise Kobalt-Chrom-Legierungen vor, in denen es das quantitativ dominierende Element neben Chrom und Molybdän darstellt. Traditionell werden Kobaltbasislegierungen für die Herstellung abnehmbarer Prothesengerüste („Modellgusslegierung“) und in Modifizierungen für verblendete und unverblendete festsitzende und abnehmbare Restaurationen verwendet (Duncanson, 1976; Lenz, 1998). In Kobaltbasislegierungen soll ein Kobaltanteil von 62-67 % eine besondere Härte und Festigkeit erzielen, während der Chromanteil von etwa 30 % durch Passivierung die Korrosionsbeständigkeit erhöht und der restliche Anteil von 4,5 %-6 % Molybdän der Stabilisierung des Gefüges dient und ebenfalls die Korrosionsbeständigkeit unterstützt. Die Legierung wird durch Molybdän darüber hinaus gegen eine Aufkohlung geschützt, indem es sich gegebenenfalls mit Kohlenstoff zu Molybdänkarbid verbindet (Lenz, 1998). Besonders wichtig für den zahnmedizinischen Bereich ist eine hohe Resistenz der Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen gegenüber elektrochemischer Auflösung in saurem Milieu, d. h. diese Legierungen sollen vor Spalt- und Biokorrosion geschützt sein, wenn beispielsweise bei einer Plaqueakkumulation der pH-Wert in der Mundhöhle sinkt (Ludwig, 1994; Lenz, 1998; Kappert und Fitjer, 2002).

Kobalt-Chrom-Legierungen sind sehr gewebefreundlich, da sie eine ausgeprägte Oberflächenpassivität aufweisen. Es existieren aber vereinzelt Fallberichte über lokale allergische Reaktionen bei Trägern von Zahnersatz aus Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen (Figgener, 1992; Lyzak et al., 1994). Beispielsweise wurden in einer Vergleichsstudie Patienten mit Lichen, Stomatitis und Stomatopyrosis in zwei Gruppen mit und ohne einen solchen Zahnersatz aufgeteilt und mittels Patch-Test untersucht. In der Gruppe der Patienten mit Zahnersatz waren allergische Reaktionen gegenüber Kobalt, Chrom und Molybdän häufiger als in der Gruppe ohne Zahnersatz (Mehulic et al., 2005). Es konnte allerdings kein schlüssiger Nachweis geführt werden, dass sich nach der Verwendung zahnmedizinischer Apparaturen oder Restaurationen auf Kobalt-Chrom-Basis allergische Reaktionen entwickeln. Auch eine vorhandene Nickelallergie stellt keine Kontraindikation für den Einsatz einer Kobalt-Chrom-Basislegierung dar (Setcos et al., 2006).

Metalllegierungen haben sich seit Jahrzehnten bei der Herstellung zahnmedizinischer Restaurationen und Prothesen sowie kieferorthopädischen Apparaturen bewährt, d. h. eine lange Verweildauer in der Mundhöhle ist erwünscht und für den geplanten Verwendungszweck unverzichtbar (Rosenstiel et al., 2006). Da sich hierdurch ein konstanter Kontakt mit der Mukosa, dem parodontalem Gewebe, dem Knochen und dem Speichel ergibt, müssen hohe Anforderungen an die chemischen und physikalischen Eigenschaften und die Biokompatibilität der Werkstoffe gestellt werden, damit für den Patienten eine hinreichende Sicherheit gewährleistet ist. Im Fokus dieser Anforderungen stehen Korrosionsvorgänge, da die Herauslösung von Metallionen für den Patienten eine potentielle Gesundheitsgefährdung darstellt (Soremark et al., 1968; Schmalz et al., 1997; Yamamoto et al., 1998; Schmalz und Garhammer, 2002). Mögliche Folgen können beispielsweise von Störungen des Geschmacksempfindens über Allergien, Verletzungen und Reizungen des Gewebes bis hin zu systemischen Vergiftungen reichen (Lucchetti et al., 2015).

Ein Schutz vor Korrosion ist im Mundhöhlenmilieu besonders schwierig zu realisieren, da zahlreiche Faktoren auf die Metalllegierungen einwirken, wie die Anwesenheit von Speichel, saure bakterielle Plaquebeläge und wechselnde pH-Werte und Temperaturen durch die Aufnahme von Speisen und Getränken sowie die Einnahme von Medikamenten (Frykholm et al., 1969; Samet et al., 1995; Yamamoto et al., 1998; Garhammer et al., 2004; Kuhta et al., 2009; McGinley et al., 2013). Außerdem werden die zu erwartenden Wechselwirkungen zwischen Metall und menschlichem Organismus durch die chemischen und physikalischen Eigenschaften und Zustandsformen des Metalls beziehungsweise der Legierung, die Konzentration und die Dauer des Kontakts beeinflusst (Yamamoto et al., 1998; Schmalz und Garhammer, 2002). Endgültige Aussagen zur Schadwirkung von Dentallegierungen werden außerdem dadurch erschwert, dass unbekannt ist, ab welcher Schwelle niedrige, aber chronische Metallionenkonzentrationen beispielsweise den Zellstoffwechsel oder die Zellmorphologie

verändern, entzündlich wirken oder sogar DNA-Instabilitäten auslösen können (Chua et al., 2013; Dubey et al., 2015).

Vor diesem Hintergrund gestaltete sich eine Auswertung publizierter Ergebnisse zur möglichen Schadwirkung der Metalle Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän in der Zahnmedizin sehr schwierig. Zwar wurden sehr viele Studien zur Thematik publiziert, ein direkter Vergleich der Ergebnisse wird jedoch dadurch erschwert, dass nahezu jede Studiengruppe ein anderes Versuchsdesign anwendet und sich die Studien in einer Fülle methodischer Details unterscheiden. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit sind hier beispielsweise die – meist geringen – Fallzahlen, die Materialauswahl, die Zusammenfassung von Materialien unterschiedlicher Hersteller und Chargen zu einer Gruppe, die Beobachtungsdauer, die Studienendpunkte und Detail-Fragestellungen und vor allem die verwendete Test- beziehungsweise Nachweis-Methodik bis hin zur Verwendung nicht vergleichbarer Einheiten zu nennen. Es ist daher dringend empfehlenswert, im Rahmen von Konsensuskonferenzen standardisierte Studienanforderungen für die Untersuchung der potenziellen Gesundheitsgefährdung durch zahnmedizinische Materialien (hier im Speziellen durch Metalle) zu etablieren.

Eine geplante Meta-Analyse publizierter Daten nach wissenschaftlich anerkannten Evidenzkriterien war aus den genannten Gründen mangels Vergleichbarkeit der einzelnen Studien nicht möglich und eine Auswertung konnte nur deskriptiv erfolgen. In Abhängigkeit von der Häufigkeit der in der Literatur beschriebenen Problemstellungen wurden als Hauptkriterien für die Auswertung die Metallfreisetzung der hier interessierenden Metallionen *in vitro* und *in vivo* sowie Ergebnisse zur Zytotoxizität und Genotoxizität der vier Metalle bei deren Verwendung in kieferorthopädischen Apparaturen gewählt.

In die Analyse der Freisetzung von Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän aus zahnmedizinischen Geräten konnten im Rahmen der vorliegenden Untersuchung acht *In vitro*- und acht *In vivo*-Studien eingeschlossen werden. Für *In vitro*-Tests spricht die einfache Durchführung, das Fehlen ethischer Probleme, die Reproduzierbarkeit und die Eliminierung von Störfaktoren, die bei der Untersuchung von Patienten beispielsweise durch unterschiedliche individuelle kieferorthopädische und medizinische Grundvoraussetzungen oder Hygiene- und Lebensgewohnheiten eine Rolle spielen können (Chojnacka und Mikulewicz, 2014). Dagegen besitzen *In vivo*-Tests den Vorteil, dass sie die tatsächlichen Bedingungen widerspiegeln, d.h. die Materialien dem Einfluss des realen Mundhöhlenmilieus und der Biofilmbildung ausgesetzt sind. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die getesteten Materialien unter Laborbedingungen anders reagieren als unter klinischen Verhältnissen (Mikulewicz und Chojnacka, 2011).

Wie bereits beschrieben ist eine direkte Vergleichbarkeit der Studien mit Schwierigkeiten verbunden. Als Fazit aus den hier ausgewerteten acht *In vitro*-Studien kann dennoch abgeleitet werden, dass aus allen kieferorthopädischen Apparaturen Nickel und Chrom in messbaren

Mengen freigesetzt werden. Deren Menge fiel bei In vitro-Untersuchungen während der ersten 7 Tage am höchsten aus und nahm danach deutlich ab (Kuhta et al., 2009; Bhaskar und Subba Reddy, 2010). Man könnte annehmen, dass ein anfänglicher Ionenschub zu einer Sättigung der Lösung mit Metallionen führt. Dies hat sich allerdings nicht bestätigt, denn wenn die Immersionslösung regelmäßig gewechselt wurde, trat nach dem Wechsel kein erneuter Ionenanstieg auf (Kuhta et al., 2009). Vielmehr kann die beobachtete Kinetik der Metallfreisetzung durch die Bildung einer stabilen Oxidschicht auf den Prüfstücken erklärt werden, die die weitere Ionenentlassung verlangsamt (Huang et al., 2003; Eliades et al., 2004b). Diese Oxidschicht ist besonders ausgeprägt bei Titanoberflächen und sehr widerstandsfähig gegenüber Korrosion (Wataha, 2000), so dass auch aus Nickel-Titan-Apparaturen trotz deren hohem Nickelgehalt deutlich weniger Nickelionen freigesetzt werden als beispielsweise aus rostfreiem Stahl (Kuhta et al., 2009; Ortiz et al., 2011).

Die beschriebenen Unterschiede der Metallfreisetzung können durch zahlreiche weitere Einflussfaktoren verstärkt werden. Beispielsweise kommt es zu einer deutlich höheren Nickelbelastung bei der Verwendung von wiederaufbereitetem SS-Material (Gursoy et al., 2005; Sfondrini et al., 2010), da die Hitzeeinwirkung während des Wiederaufbereitungsprozesses die Korrosionsbeständigkeit des Materials beeinträchtigt (Martin-Camean et al., 2015). In noch stärkerem Maße gilt dies für den Einfluss von Säuren, die besonders bei rostfreiem Stahl den für den Korrosionswiderstand erforderlichen Oxidfilm massiv behindern (Huang et al., 2003). Wurden die Dentalmaterialien aus rostfreiem Stahl 28 Tage bei pH 3,5 gelagert, fielen die gemessenen Nickel- und Chromkonzentrationen teilweise mehr als 200 Mal höher aus als nach Lagerung bei pH 6,75. Bei beiden pH-Werten kam es im Zeitverlauf zu einer Reduzierung der Ionenfreisetzung, diese verlief jedoch gleichsinnig, so dass auch nach vier Wochen die Ionenkonzentration in saurem Milieu sehr deutlich höher war (Kuhta et al., 2009).

Den Elementen Kobalt und Molybdän wurde vergleichsweise wenig Aufmerksamkeit gewidmet und nur in zwei In vitro-Studien deren Konzentrationen gemessen (Ortiz et al., 2011; Mikulewicz et al., 2012). Diese fielen sehr gering aus und waren bei Molybdän teilweise unterhalb der Detektionsschwelle, allerdings wurden wiederum bei Geräten aus rostfreiem Stahl mehr Ionen freigesetzt als bei solchen aus nickelfreiem oder Nickel-Titan-Material.

Die in den In vitro-Studien beobachteten Ergebnisse zur Metallfreisetzung bestätigten sich in In vivo-Studien nur teilweise. Auch unter den in der Mundhöhle herrschenden Bedingungen kam es in der ersten Woche nach dem Einsetzen der kieferorthopädischen Geräte aus SS und NiTi zu messbaren Konzentrationsanstiegen von Nickel und Chrom im Speichel, die sich zwar im weiteren Verlauf nach ein und drei Monaten reduzierten, aber das Ausgangsniveau der Werte vor der kieferorthopädischen Behandlung nicht erreichten (Dwivedi et al., 2015). Dagegen fanden

AMINI et al. (2012b) nach sechsmonatigem Tragen von festsitzenden Zahnspangen aus rostfreiem Stahl noch höhere Nickel- und Chromkonzentrationen im Speichel als vor der kieferorthopädischen Behandlung, jedoch waren nach 12 Monaten die Werte so abgesunken, dass sie unterhalb der Ausgangslevel lagen. Durch die hohe Schwankungsbreite der Werte bei den 20 eingeschlossenen Patienten waren diese Trends allerdings nur für Chrom statistisch signifikant. Die gleiche Arbeitsgruppe beobachtete bei Patienten mit Apparaturen aus rostfreiem Stahl signifikant höhere Nickelwerte im Speichel als bei unbehandelten Geschwistern, nicht aber signifikant höhere Chromwerte (Amini et al., 2012a).

D.h., dass insgesamt die In vivo-Quantifizierung der Metallionen im Speichel zu widersprüchlichen Ergebnissen führte. Zumindest kann die Annahme, dass es nach einer anfänglich deutlichen Ionenentlassung zu einem Stillstand der Metallfreisetzung kommt (Kocadereli et al., 2000; Eliades et al., 2004a), anhand der Ergebnisse von In vivo-Studien nicht uneingeschränkt aufrechterhalten werden. Beim Versuch die Ergebnisse zu interpretieren, ist aber zu bedenken, dass die Bestimmung der Ionenkonzentration im Speichel eine Momentaufnahme darstellt, denn der Fluss und die Zusammensetzung des Speichels werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst, wie der Temperatur, Qualität und Quantität des Speichels, dem pH-Wert, den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Speisen und Getränke, dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten aber auch der Methode der Speichelgewinnung. Beispielsweise stammen bei der unstimulierten Speichelentnahme zwei Drittel des Speichels aus der Glandula submandibularis, während bei der stimulierten Speichelentnahme die Produktion aller Speicheldrüsen angeregt wird, so dass sich die Proben in Bezug auf den Proteingehalt unterscheiden können, welcher seinerseits durch Ionenbindungen die Menge nachweisbarer Ionen beeinflusst (Petoumenou, 2006).

Resultate, die bei der Metallbestimmung in oralen Mukosazellen erzielt wurden, könnten möglicherweise aussagekräftiger sein, denn die Zellen befinden sich in einem andauernden Kontakt mit den Dentalmaterialien, und die Auswertung der hier analysierten Studien deutet insgesamt auf eine langfristige Anreicherung der Ionen hin. So fanden beispielsweise FACCIONI et al. (2003) nach 2-4-jähriger Tragedauer von festsitzenden kieferorthopädischen Geräten aus SS und NiTi noch gegenüber unbehandelten Kontrollen erhöhte Nickel- sowie Kobaltwerte. Zumindest für Nickel konnten NATARAJAN et al. (2011) dies aber nicht bestätigen, denn in ihrer Studie fielen die Nickelkonzentrationen bei Patienten mit Apparaturen aus SS und NiTi nach mindestens 18 Monaten Tragedauer weder unterschiedlich gegenüber unbehandelten Kontrollen noch gegenüber einer Nachuntersuchung 30 Tage nach dem Debonding aus. Gleichsinnige Ergebnisse erzielten sie auch in Bezug auf Chrom.

Dagegen war bei Patienten, die im Durchschnitt seit 16 Monaten festsitzende Zahnspangen aus rostfreiem Stahl und Nickel-Titan trugen, die Nickelkonzentration in oralen Mukosazellen statistisch signifikant, die Chrom- und Kobaltkonzentration aber nur numerisch höher (Amini et al.,

2008). Und HAFEZ et al. (2011) fanden für Nickel und Chrom einen kontinuierlichen Anstieg in oralen Mukosazellen von den Ausgangswerten vor Behandlung über 3 und 6 Monate nach der Bracketzementierung, während die Ionenkonzentrationen in der Kontrollgruppe zu den drei Zeitpunkten nicht unterschiedlich ausfielen.

Insgesamt ergeben auch In vivo-Studien kein einheitliches Bild zur Metallionenfreisetzung aus kieferorthopädischen Apparaturen. Einige Autoren betonen, dass die Eignung oraler Mukosazellen als Matrix für die Analyse der Metallbelastung nicht ausreichend untersucht worden ist und fordern weitere Studien – vor allem über die gesamte Dauer der kieferorthopädischen Behandlung –, um zusätzliche Informationen zu gewinnen (Faccioni et al., 2003; Amini et al., 2008; Fernandez-Minano et al., 2011; Hafez et al., 2011; Natarajan et al., 2011). Auch Studien mit anderen Matrices wie beispielsweise menschlichem Haar (Mikulewicz et al., 2011; Martin-Camean et al., 2014; Mikulewicz et al., 2015) oder experimentellen In vivo-Modellen mit porcinen Haaren, Lungen, Nieren, Lebern oder Aortazellen (Mikulewicz et al., 2014) führten bislang zu keinen eindeutigen Resultaten.

Auf der Basis der In vitro und In vivo ermittelten quantitativen Metallionenfreisetzung ist es schwierig, Aussagen zur tatsächlichen Toxizität der hier untersuchten Metalle zu treffen. Studien, die direkt die Zytotoxizität und Genotoxizität untersuchen, können hier wertvolle Hinweise geben. Dabei beschreibt der Begriff Zytotoxizität eine Kaskade molekularer Vorgänge, welche mit der makromolekularen Synthese interferieren und eindeutig zu zellulären, funktionalen und strukturellen Zellschäden führen. Der Terminus Genotoxizität bezieht sich auf Schädigungen der DNA, Genmutationen, Chromosomenbrüche, Störungen der DNA-Reparaturleistung und Zelltransformationen (Hafez et al., 2011).

Beispielsweise lässt sich die Zytotoxizität durch eine Abnahme der Lebensfähigkeit von Zellen mit Hilfe der Trypanblau-Färbung darstellen. Auf diese Weise wurde in zwei Studien eine Reduzierung der Viabilität oraler Mukosazellen bei Trägern von festsitzenden Apparaturen gegenüber den jeweiligen Kontrollen festgestellt (Faccioni et al., 2003; Hafez et al., 2011). In beiden Studien war parallel die In vivo-Metallfreisetzung untersucht und eine erhöhte Nickel- (Faccioni et al., 2003; Hafez et al., 2011) beziehungsweise Chromfreisetzung (Hafez et al., 2011) festgestellt worden. Auffallend ist, dass in der Studie von HAFEZ et al. (2011) insgesamt sowohl bei Patienten als auch bei Probanden zu allen Zeitpunkten eine geringe Viabilität der Mukosazellen beobachtet wurde, die eine Zehnerpotenz unter den von FACCIONI et al. (2003) ermittelten Werten lag. Die Ursache hierfür mag in methodischen Unterschieden begründet sein, wobei auch andere Autoren bei normalen bukkalen Mukosazellen von einer nur geringen Lebensfähigkeit berichteten (Osswald et al., 2003; Proia et al., 2006), obwohl andere Studien einen sehr großen Anteil lebender Zellen beobachteten (Rojas et al., 1996; Faccioni et al., 2003). Diese Beobachtungen unterstützen die Bedenken gegenüber oralen Mukosalzellen als

Untersuchungsmaterial. Dennoch kann unabhängig hiervon aufgrund des in einzelnen Studien beschriebenen Verlaufs der Metallionenkonzentrationen ein Einfluss besonders von Nickel und Chrom auf die Zellviabilität nicht ausgeschlossen werden.

Als zytotoxische Veränderungen wurden beispielsweise Alterationen des Zellmetabolismus, des Verhältnisses zwischen Kern und Zytoplasma und eine Größenzunahme der Zellen bei gleichzeitigen Änderungen der Kernstruktur durch Bildung von Pyknosen und Vakuolen beschrieben (Kasacka et al., 2006; Pereira et al., 2009). Als weitere Folge sind Behinderungen der natürlichen Fähigkeit der Zelle zur Reparatur von DNA-Schäden zu nennen (Hafez et al., 2011). Es ist bekannt, dass Metallionen die DNA schädigen können, indem sie direkt auf die DNA einwirken oder die Replikation behindern (Danadevi et al., 2003). Indirekt wirken sie pathogen, indem sie beispielsweise die Entzündungskaskade in Gang setzen, die Schutzmechanismen gegenüber oxidativem Stress inhibieren, zur Schädigung der Zellmembranfette durch Bildung freier Radikale beitragen, den DNA-Reparaturmechanismus behindern und insgesamt die Mutationsrate erhöhen (Iarmarcovai et al., 2005).

Im Rahmen der hier durchgeführten Literaturlauswertung wurden DNA-Schäden mittels Komet-Assay und Mikronukleus-Test nachgewiesen. In der oben bereits erwähnten Studie beobachteten FACCIONI et al. (2003) bei ihren Patienten, die seit 2-4 Jahren kieferorthopädische Geräte trugen, gegenüber unbehandelten Kontrollen parallel zur Reduzierung der Zellviabilität einen signifikant höheren Anteil an Zellen mit Kometenbildung. Im Gegensatz hierzu ermittelten HAFEZ et al. (2011) in ihrer Verlaufsuntersuchung eine kontinuierliche, aber nicht signifikante Reduzierung des Anteils an Zellen mit Kometen vom Ausgangszeitpunkt über 3 Monate bis 6 Monate nach Beginn der KFO-Behandlung und sahen darin trotz einer Anreicherung von Metallionen in den Zellen eine Toleranzentwicklung oder stattgefundenene DNA-Reparaturvorgänge.

Einen besonderen Weg schlugen WESTPHALEN et al. (2008) ein, indem sie zehn Tage nach Beginn der KFO-Behandlung einen Komet-Assay und 30 Tage nach Beginn der KFO-Behandlung einen Mikronukleus-Test durchführten. Sie fanden beim Komet-Test keinen Hinweis auf genetische Veränderungen durch die von ihnen applizierten SS-Apparaturen, während im Mikronukleus-Test nach 30 Tagen 25% der Zellen Mikronuklei aufwiesen. Möglicherweise waren nach zehn Tagen erst geringe und reparable Schäden eingetreten, die im Komet-Test noch nicht erkennbar waren, während sich im Mikronukleus-Test spätere Folgeschäden, d.h. nicht reparable chromosomale Aberrationen, zeigten. In der Studie von NATARAJAN et al. (2011) wiesen im Rahmen des Debondings von festsitzenden Geräten aus SS oder NiTi nach über 18-monatiger Tragedauer ebenfalls 25% der Zellen Mikronuklei auf, aber 30 Tage später befand sich der Anteil an Mikronuklei wieder im Normalbereich, und die Autoren konnten auch keinen Zusammenhang

zwischen freigesetzten Nickel- und Chromkonzentrationen und genotoxischen Schäden ableiten, was der Hypothese von irreparablen DNA-Schäden widerspricht.

Als Fazit kann festgestellt werden, dass unklar bleibt, ob die unbestreitbar vorhandene Metallfreisetzung aus kieferorthopädischen Geräten tatsächlich gesundheitsschädlich ist. Übereinstimmend betonen die Autoren der hier ausgewerteten Studien, die Mengen der freigesetzten Ionen seien geringer als die üblicherweise mit der Nahrung aufgenommenen Mengen, so dass man nicht von einer Toxizität ausgehen könne. Allerdings werden die Ergebnisse nur selten dahingehend interpretiert, ob die Dentalmaterialien als klinisch relevante Quelle toxischer Spurenelemente anzusehen sind (Mikulewicz et al., 2012). Die Richtlinie des Europäischen Rates über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Rat der Europäischen Union, 1998) klassifiziert Nickel und Chrom als toxische Substanzen und nennt als maximal zulässige Konzentrationen im Trinkwasser 20 µg/l für Nickel und 50 µg/l für Chrom. Die WHO empfiehlt als maximale tägliche Aufnahme mit der Nahrung täglich 25-35 µg Nickel und 50-200 µg Chrom (WHO, 2000). Im Februar 2015 veröffentlichte die European Food Safe Authority (EFSA) ein wissenschaftliches Gutachten zu den Risiken für die menschliche Gesundheit durch Nickel in Lebensmitteln und im Trinkwasser und kam zu dem Schluss, dass die derzeitige chronische ernährungsbedingte Exposition gegenüber Nickel für die Allgemeinbevölkerung Bedenken aufwirft (EFSA, 2015). Selbst wenn beim einzelnen Patienten keine erhöhten Metallionenkonzentrationen bestimmter Elemente nachweisbar sind, bedeutet dies nicht, dass selbst sehr geringe, nicht-toxische Konzentrationen möglicherweise biologische Auswirkungen auf orale Mukosazellen haben können (Faccioni et al., 2003). Bis dato ist wenig bekannt über die Anreicherung der Metallionen und vor allem auch über synergistische Effekte zwischen den einzelnen Ionen. Da Metalle nicht biologisch abbaubar sind, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass über längere Zeit auch geringe Mengen an nicht utilisierbaren Metallionen möglicherweise zu einer schädlichen Gesamtdosis akkumulieren könnten, besonders wenn Vorbelastungen und/oder anderweitige zusätzliche externe Expositionen des Patienten vorliegen. Es erscheint vor dem Hintergrund der genannten Fakten ratsam, die Metallionenfreisetzung aus Dentalmaterialien so gering wie möglich zu halten, um die Belastung nicht weiter zu erhöhen. Jedoch ergibt sich aus der aktuell vorhandenen Literatur keine wissenschaftliche Evidenz für eine Gesundheitsgefährdung.

Zum Problem eventuell durch Dentallegierungen ausgelöster Allergien bleiben ebenfalls Fragen offen. Eine Sensibilisierung gegenüber Nickel scheint durch Dentallegierungen nicht möglich zu sein. Da nickelbedingte allergische Reaktionen dosisabhängig, bzw. bei sensibilisierten Personen bei Überschreitung des individuellen Schwellenwertes schon durch geringe Nickelmengen ausgelöst werden können, ist jedoch der Einsatz nickelhaltiger Dentallegierungen bei Allergikern weiterhin als kritisch zu betrachten. Obwohl durch Dentallegierungen in der Regel wesentlich geringere Nickelmengen aufgenommen werden als über die Nahrung und Getränke, kann unter

ungünstigen Bedingungen die Nickelaufnahme durch Dentallegierungen einen Teil der insgesamt inkorporierten Nickelmenge darstellen, der diesen Schwellenwert überschreitet. Ein allergisches Potential von Dentallegierungen, die Chrom, Kobalt und/oder Molybdän enthalten, ist bislang nicht bekannt. Die Verwendung dieser Legierungen scheint bei Patienten mit vorhandener Nickelallergie ungefährlich zu sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Abumrad NN, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS. Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *The American journal of clinical nutrition* 1981;34:2551-9.
2. Air quality guidelines for Europe. Who regional publications, european series no. 23. Copenhagen 1987:200-9.
3. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle pharmakologie und toxikologie. 9. ed. München, Jena: Urban und Fischer, 2005.
4. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und spezielle pharmakologie und toxikologie. 10. ed. München, Jena: Urban und Fischer, 2009.
5. Ambroise D, Wild P, Moulin JJ. Update of a meta-analysis on lung cancer and welding. *Scand J Work Environ Health* 2006;32:22-31.
6. Ameling D, Brill U. Eigenschaften und anwendungsbeispiele moderner nickelbasislegierungen. *Technische Mitteilungen Krupp* 1998;Heft 1:19-26.
7. Ames BN. The detection of chemical mutagens with enteric bacteria. In: Hollaender A, ed. *Chemical mutagens: Principles and methods for their detection*. 1 ed. New York: Plenum Press, 1971.
8. Ames BN, Lee FD, Durston WE. An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973;70:782-6.
9. Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat Res* 1975;31:347-64.
10. Amini F, Borzabadi Farahani A, Jafari A, Rabbani M. In vivo study of metal content of oral mucosa cells in patients with and without fixed orthodontic appliances. *Orthod Craniofac Res* 2008;11:51-6.
11. Amini F, Jafari A, Amini P, Sepasi S. Metal ion release from fixed orthodontic appliances - an in vivo study. *Eur J Orthod* 2012a;34:126-30.
12. Amini F, Rakhshan V, Mesgarzadeh N. Effects of long-term fixed orthodontic treatment on salivary nickel and chromium levels: A 1-year prospective cohort study. *Biological trace element research* 2012b;150:15-20.
13. Andersen A, Berge SR, Engeland A, Norseth T. Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup Environ Med* 1996;53:708-13.
14. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17:548-55.
15. Angelieri F, Carlin V, Martins RA, Ribeiro DA. Biomonitoring of mutagenicity and cytotoxicity in patients undergoing fixed orthodontic therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139:e399-404.

16. Anik S, Dorn L. Metallphysikalische vorgänge beim schweißen von nickelwerkstoffen - einfluß der werkstoffzusammensetzung. *Schweißen und Schneiden* 1983;35:445-50.
17. Anke M, Müller R, Trupschuch A et al. Intake of nickel in germany: Risk or normality. *J Trace Microprobe Techn* 2000;18:549-56.
18. Anke M, Seifert M. Nickel - ein für die flora, fauna und den mensche essentielles und toxisches element. In: Windisch W, Plitzner C, eds. *Experimentelle modelle der spurenelementforschung*. München: Herbert Utz Verlag, 2005.
19. Anttila A, Pukkala E, Aitio A, Rantanen T, Karjalainen S. Update of cancer incidence among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1998;71:245-50.
20. Apostoli P, Catalani S, Zaghini A et al. High doses of cobalt induce optic and auditory neuropathy. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft für Toxikologische Pathologie* 2013;65:719-27.
21. Ashford NA, Miller CS. *Chemical exposures: Low levels and high stakes*. New York: John Wiley Press, 1998.
22. Ashford NA, Miller CS. Die sozialen und politischen implikationen geringfügiger chemikalienexpositionen - folgen für die rechtsordnung und belange der patienten. Vortragsbeitrag (hier aus dem amerikanischen übersetzt) auf der tagung der spd-bundestagsfraktion, bonn, wasserwerk 9. Juni 1999. Herausgegeben von der fraktion der spd im deutschen bundestag durch kastner, s. Mdb, 2000.
23. ASTM. American society for testing and materials. standard guide for risk-based corrective action applied at petroleum release sites. *Astm e 1739-95 (environmental assessment and risk management standards)*, approved sept. 10, 1995. West Conshohocken, PA: ASTM International, 2002.
24. ATSDR. Agency for toxid substances and disease registry. Toxicological profile for nickel. 6. Potential for human exposure. 2005:205-62.
25. Auer E, Müller S, Slotta R. 250 jahre nickel. Vom "nickel" zum "euro". Verlag deutsches bergbau-museum, reihe veröffentlichungen aus dem deutschen bergbau-museum. Bochum, 2001.
26. Avnstorp C. Prevalence of cement eczema in denmark before and since addition of ferrous sulfate to danish cement. *Acta Derm Venereol* 1989;69:151-5.
27. Avnstorp C. Risk factors for cement eczema. *Contact Dermatitis* 1991;25:81-8.
28. Baetjer AM. Pulmonary carcinoma in chromate workers. li. Incidence on basis of hospital records. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1950;2:505-16.
29. Bagdon RE, Hazen RE. Skin permeation and cutaneous hypersensitivity as a basis for making risk assessments of chromium as a soil contaminant. *Environ Health Perspect* 1991;92:111-9.
30. Bailey J, Knight A, Balcombe J. The future of teratology research is in vitro. *Biogenic Amines* 2005;19:97-145.
31. Barceloux DG. Cobalt. *Journal of toxicology Clinical toxicology* 1999a;37:201-6.

32. Barceloux DG. Molybdenum. *Journal of toxicology Clinical toxicology* 1999b;37:231-7.
33. Bargel HJ. Werkstoffprüfung. In: Bargel HJ, Schulze G, eds. *Werkstoffkunde*. 8 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004.
34. Barkin ME, Boyd JP, Cohen S. Acute allergic reaction to eugenol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:441-2.
35. Bartlett RJ, James BR. Behavior of chromium in soils. Iii. Oxidation. *J Environ Qual* 1979;8:31-5.
36. BAuA. Bundesanstalt für arbeitsschutz und arbeitsmedizin (baua-www.Baua.De). Nickelverbindungen, wasserlösliche insbesondere ni-sulfat und ni-dichlorid. Begründung zu nickelverbindungen in trgs (technische regel für gefahrstoffe) 907, 1-3, ausgabe dezember 2011. 2011
37. Beck D, von Mühlendahl KE, Otto M, Helge H. Quecksilberexposition neugeborener und amalgamfüllungen der mütter. *Umweltmed Forsch Prax* 1998;3:130-4.
38. Behr-Völtzer C, Hamm M, Vieluf D, Ring J. *Mmt taschenbücher*. 3 ed. München: Urban & Vogel GmbH, 2006.
39. Belitz HD, Grosch W, Schieberle P. *Lehrbuch der lebensmittelchemie*. 7. Auflage. Berlin: Springer-Verlag, 2007.
40. Bengel W. Sturm auf die kavität. *Zahnärztl Mitt* 1998;88:10.
41. Bergmann KC, Fuhr U. Medikamentöse therapie allergisch bedingter erkrankungen. In: Rietbrock N, Staib AH, Loew D, eds. *Klinische pharmakologie ein leitfaden für die praxis*. 2 ed. Darmstadt: Steinkopff, 1994.
42. BfR. Bundesinstitut für risikobewertung. Bfr empfiehlt, allergie auslösendes chrom (vi) in lederprodukten streng zu begrenzen. Stellungnahme nr. 017/2007 des bfr vom 15. September 2006, aktualisiert am 24. Mai. 2007
43. BfR. Bundesinstitut für risikobewertung. Piercing kann zur sensibilisierung gegenüber nickel führen, stellungnahme nr. 046/2008 des bfr http://www.Bfr.Bund.De/cm/216/piercing_kann_zur_sensibilisierung_gegenueber_nickel_fuehren.Pdf (vom 10. Oktober 2008). 2008
44. Bhaskar V, Subba Reddy VV. Biodegradation of nickel and chromium from space maintainers: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2010;28:6-12.
45. Bickel M. Biokompatibilität - die verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen system. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1998;108:858-64.
46. Birk T, Mundt KA, Dell LD et al. Lung cancer mortality in the german chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006;48:426-33.
47. Block GT, Yeung M. Asthma induced by nickel. *JAMA* 1982;247:1600-2.
48. BMA. Bundesministerium für arbeit. Biologische arbeitsplatztoleranzwerte. Bat-werte. Trgs 903, . *BarbBI* 2003;Heft 1
49. Böhme U. Legierungen in der zahnheilkunde - zusammensetzung und unterschiede (1-4). Firma c. Hafner, pforzheim. *DZW Zahntechnik* 2001;11-14/01:3-9.

50. Boyle EH, Shields DJ, Wagner LA. Chromium availability in market economy countries and network flow analysis of world chromium supply. US Bureau of Mines Information Circular 1993:131 p.
51. Bratel J, Haraldson T, Meding B, Yontchev E, Ohman SC, Ottosson JO. Potential side effects of dental amalgam restorations. (i). An oral and medical investigation. *Eur J Oral Sci* 1997a;105:234-43.
52. Bratel J, Haraldson T, Ottosson JO. Potential side effects of dental amalgam restorations. (ii). No relation between mercury levels in the body and mental disorders. *Eur J Oral Sci* 1997b;105:244-50.
53. Braun J, Arning C. *Klinikleitfaden innere medizien*. 10 ed. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag, 2006.
54. Bresser H. Orale nickelprovokation und nickelarme diät. Indikation und praktische durchführung. *Hautarzt* 1992;43:610-5.
55. Briehl H. *Chemie der werkstoffe*. 2 ed. Wiesbaden: Teubner Verlag, 2008.
56. Bright P, Burge PS, O'Hickey SP, Gannon PF, Robertson AS, Boran A. Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax* 1997;52:28-32.
57. Bunselmeyer B, Bergmann KC. Nickelgehalte deutscher lebensmittel. *Allergo J* 1998;7:419-24.
58. Burrows D. Prognosis and factors influencing prognosis in industrial dermatitis. *Br J Dermatol* 1981;105 Suppl 21:65-70.
59. Burrows D. The dichromate problem. *Int J Dermatol* 1984;23:215-20.
60. Buser D, Lussi A, Altermatt HJ, Berthold H. Stomatologie. Amalgamassozierte lichenoide läsionen der mundschleimhaut. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1992;102:440-9.
61. Byer TT, Morrell DS. Periumbilical allergic contact dermatitis: Blue jeans or belt buckles? *Pediatr Dermatol* 2004;21:223-6.
62. Casadevall M, Kortenkamp A. The generation of apurinic/apyrimidinic sites in isolated DNA during the reduction of chromate by glutathione. *Carcinogenesis* 1994;15:407-9.
63. Casper C, Groth W, Hunzelmann N. Sarcoidal-type allergic contact granuloma: A rare complication of ear piercing. *Am J Dermatopathol* 2004;26:59-62.
64. Catalani S, Rizzetti MC, Padovani A, Apostoli P. Neurotoxicity of cobalt. *Human & experimental toxicology* 2012;31:421-37.
65. Cavielier C, Fousserau J. Kontaktallergie gegen metalle und deren salze. Teil ii: Nickel, kobalt, quecksilber und palladium. *Dermatosen* 1995;43:152-62.
66. Cazzato IA, Vadrucci E, Cammarota G, Minelli M, Gasbarrini A. Lactose intolerance in systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24:535-7.
67. CCOHS. Canadian center for occupational health and safety. datenbase cheminfo. Hamilton, ontario, 1993.

68. CDC. Radioisotope brief: Cobalt-60 (co-60): Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.bt.cdc.gov/radiation/isotopes/cobalt.asp> [12.12.2015], 2015.
69. CDI. About cobalt. [Www.Thecdi.Com](http://www.Thecdi.Com) [12.12.2015]. 2015
70. Chapman PF, Crane M, Wiles J, Noppert F, McIndoe E. Improving the quality of statistics in regulatory ecotoxicity tests. *Ecotoxicology* 1996;5:169-86.
71. Chojnacka K, Mikulewicz M. Modelling of cr and ni ions release during orthodontic treatment: In vitro and in vivo methods. *Environmental toxicology and pharmacology* 2014;38:932-7.
72. Christ OP. Iso/iec 14971 soll harmonisierte europäische norm werden. *Medizinprodukte J* 2000;7:7-8.
73. Christensen OB, Lagesson V. Nickel concentration of blood and urine after oral administration. *Ann Clin Lab Sci* 1981;11:119-25.
74. Christensen OB, Möller H. External and internal exposure to the antigen in the hand eczema of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1975;1:136-41.
75. Chua AC, Klopčič BR, Ho DS et al. Dietary iron enhances colonic inflammation and il-6/il-11-stat3 signaling promoting colonic tumor development in mice. *PLoS One* 2013;8:e78850.
76. Clark R, Kunitsch G. Statistische untersuchung zur frage der kreuzallergie bei metallsalzen. *Berufsdermatosen* 1972;20:222-38.
77. Cole P, Rodu B. Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: A series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;43:225-31.
78. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, eds. *Clinical aspects of immunology*. 2 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1968.
79. Costa M. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991;31:321-37.
80. Crane M, Newman MC. What level of effect is a no observed effect? *Environ Toxicol Chem* 2000;19:516-9.
81. Cruz MJ, Costa R, Marquilles E, Morell F, Munoz X. Occupational asthma caused by chromium and nickel. *Arch Bronconeumol* 2006;42:302-6.
82. CVUAS. Aktuelle untersuchungen zeigen: Alle getesteten kaffeepadmaschinen geben kein blei und kein nickel ab. Ein bericht aus unserem laboralltag. [Http://www.Cvuas.De/pub/beitrag.Asp?Subid=1&thema_id=9&id=1941&pdf=no&lang=de](http://www.Cvuas.De/pub/beitrag.Asp?Subid=1&thema_id=9&id=1941&pdf=no&lang=de) [10.10.2015]. 2014
83. Czarnecki N. Die persistenz der chromatallergie beim zementekzem. *Hautarzt* 1979;30:80-3.
84. Czarnek K, Terpilowska S, Siwicki AK. Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Central-European journal of immunology / Polish Society for Immunology and eleven other Central-European immunological societies* 2015;40:236-42.

85. Danadevi K, Rozati R, Saleha Banu B, Hanumanth Rao P, Grover P. DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology* 2003;187:183-93.
86. Dauderer M. Chrom. In: *Handbuch der umweltgifte, ausgabe 6: Ecomed medizin: Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, 2006.*
87. Davies JM, Easton DF, Bidstrup PL. Mortality from respiratory cancer and other causes in united kingdom chromate production workers. *Br J Ind Med* 1991;48:299-313.
88. De Hauteclouque C, Morisset M, Kanny G, Kohler C, Mouget B, Moneret-Vautrin DA. Occupational asthma due to hard metals hypersensitivity. *Rev Mal Respir* 2002;19:363-5.
89. de Weck A. Immunologische grundlagen und funktionelle pathologie der allergischen hautreaktionen. In: Werner M, Ruppert V, eds. *Praktische allergiediagnostik: Methoden des direkten allergennachweises.* 3 ed. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1979.
90. Dekant W, Vamvakas S, Popa-Henning H. *Toxikologie - eine einföhrung für chemiker, biologen und pharmazeuten.* München: Elsevier - Spektrum Akademischer Verlag, 2004.
91. Department of Health and Human Services. Public health service. Toxicological profile for chromium. Agency for toxic substances and disease registry, september. 2000
92. Deutsches Institut für Normung. Din 820: Normungsarbeit teil 1 grundsätze. Berlin 1994. 1994
93. Devlin JJ, Pomerleau AC, Brent J, Morgan BW, Deitchman S, Schwartz M. Clinical features, testing, and management of patients with suspected prosthetic hip-associated cobalt toxicity: A systematic review of cases. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology* 2013;9:405-15.
94. DFG. Deutsche forschungsgemeinschaft. mak- und bat-werte-liste. Senatskommission zur prüfung gesundheitsschädlicher arbeitsstoffe, mitteilung 48; vch. 2012
95. DGE. Deutsche gesellschaft für ernährung e.V. D-a-ch referenzwerte für die nährstoffzufuhr. 1. ed. Frankfurt am Main: Umschau Braus Verlag, 2000.
96. DGE. Deutsche gesellschaft für ernährung e.V. Arbeitsgruppe "diätetik in der allergologie". Ernährungstherapie bei lebensmittelunverträglichkeiten. Dgeinfo sonderausgabe. 9 ed, 2007.
97. Diekmann H, Finke M. Nickelbasiswerkstoffe - arten, eigenschaften, einsatzbereiche. Dvs-berichte band 211. Düsseldorf: DVS-Verlag GmbH, 2001.
98. Diel F. Allergiker reagieren empfindlicher auf stoffe, die bisher nicht als allergene gelten. Vortragsbeitrag auf der tagung der spd-bundestagsfraktion, bonn wasserwerk am 9. Juni 1999. Herausgegeben von der fraktion der spd im deutschen bundestag durch kastner, s., mdb, 2000. 2000
99. Diel F, Detscher M, Schock B, Ennis M. In vitro effects of the pyrethroid s-bioallethrin on lymphocytes and basophils from atopic and nonatopic subjects. *Allergy* 1998;53:1052-9.
100. Diel F, Horr B, Detscher M, Sosnovikova L, Borck H. Pyrethroids and the synergist piperonyl-butoxide (pbo) affect t-cells and basophils. *Inflamm Res* 1999;48 Suppl 1:S15-6.

101. Diel F, Neidhart B, Oprea W. Application of rat mast cell incubates as a possible short-time test for sensitizing occupational chemicals. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48:369-73.
102. Diepgen T, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, eds. *Handbook of occupational dermatology*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000.
103. DIN 13912. Dental-gußlegierungen, basis nickel, kobalt, eisen. 6 ed. Berlin: Beuth-Verlag, 1996.
104. Domke A, Großklaus R, Niemann B et al. Verwendung von vitaminen in lebensmitteln - toxikologische und ernährungsphysiologische aspekten. Berlin: Bundesinstitut für Risikobewertung, 2004.
105. Dubey A, Goswami M, Yadav K, Chaudhary D. Oxidative stress and nano-toxicity induced by tio₂ and zno on wag cell line. *PLoS One* 2015;10:e0127493.
106. Duncanson MG, Jr. Nonprecious metal alloys for fixed restorative dentistry. *Dental clinics of North America* 1976;20:423-33.
107. DVS-Merkblatt 0601. Schweißen von nickel und nickellegerungen. Düsseldorf: DVS-Verlag GmbH, 1998.
108. Dwivedi A, Tikku T, Khanna R, Maurya RP, Verma G, Murthy RC. Release of nickel and chromium ions in the saliva of patients with fixed orthodontic appliance: An in-vivo study. *National journal of maxillofacial surgery* 2015;6:62-6.
109. Eads EA, Lambdin CE. A survey of trace metals in human hair. *Environ Res* 1973;6:247-52.
110. EFSA. European food safety authority. Opinion of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to the upper intake of nickel. *EFSA J* 2005;146:1-21.
111. EFSA. Metalle als schadstoffe in lebensmitteln. [Http://www.Efsa.Europa.Eu/de/topics/topic/metals-contaminants-food](http://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/metals-contaminants-food) [01.06.2018]. 2015
112. Eliades T, Pratsinis H, Kletsas D, Eliades G, Makou M. Characterization and cytotoxicity of ions released from stainless steel and nickel-titanium orthodontic alloys. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004a;125:24-9.
113. Eliades T, Zinelis S, Papadopoulos MA, Eliades G, Athanasiou AE. Nickel content of as-received and retrieved niti and stainless steel archwires: Assessing the nickel release hypothesis. *The Angle orthodontist* 2004b;74:151-4.
114. Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, Keskinen H, Jolanki R. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:306-10.
115. European Committee for Standardization. En 1641 dentistry - medical devices for dentistry. Brüssel, 1996.
116. Ewers U, Schliepkötter HW. Aufnahme, verteilung und ausscheidung von metallen und metallverbindungen. In: Merian E, ed. *Metalle in der umwelt, verteilung, analytik und biologische relevanz*. Weinheim: Verlag Chemie, 1994.

117. Faccioni F, Franceschetti P, Cerpelloni M, Fracasso ME. In vivo study on metal release from fixed orthodontic appliances and DNA damage in oral mucosa cells. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003;124:687-93; discussion 93-4.
118. Fachausschuss-Informationsblatt Nr. 036. Ausgabe 11/2008, deutsche gesetzliche unfallversicherung, fachausschuss metall- und oberflächenbehandlung. 2008
119. Fano A. *Lethal laws: Animal testing, human health and environmental policy*. London: Zed Books, 1997.
120. Fernandez-Minano E, Ortiz C, Vicente A, Calvo JL, Ortiz AJ. Metallic ion content and damage to the DNA in oral mucosa cells of children with fixed orthodontic appliances. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* 2011;24:935-41.
121. Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnes J, Sastre J. Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:483-6.
122. Fernandez-Redondo V, Gomez-Centeno P, Toribio J. Chronic urticaria from a dental bridge. *Contact Dermatitis* 1998;38:178-9.
123. Figgenger L. [dental alloys and allergy. Case report]. *Dtsch Zahnarztl Z* 1992;47:33-5.
124. Filon FL, D'Agostin F, Crosera M, Adami G, Bovenzi M, Maina G. In vitro absorption of metal powders through intact and damaged human skin. *Toxicol In Vitro* 2009;23:574-9.
125. Flick B, Klug S. Whole embryo culture: An important tool in developmental toxicology today. *Curr Pharm Des* 2006;12:1467-88.
126. Flyvholm MA, Nielsen GD, Andersen A. Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Z Lebensm Unters Forsch* 1984;179:427-31.
127. Foti C, Amoruso A, Cassano N, Vena GA. Contact sensitization to nickel from rhodium-plated 'nickel-free' earrings. *Contact Dermatitis* 2002;46:309.
128. Frykholm KO, Frithiof L, Fernstrom AI, Moberger G, Blohm SG, Bjorn E. Allergy to copper derived from dental alloys as a possible cause of oral lesions of lichen planus. *Acta Derm Venereol* 1969;49:268-81.
129. Fuchs E. Allergische krankheiten (allergesen). In: Thomas L, ed. *Labor und diagnose, indikation und bewertung von laborbefunden für die medizinische diagnostik*. 3 ed. Marburg: Medizinische Verlagsgesellschaft, 1988.
130. Fuchs E, Gronemeyer W. Anaphylaktischer schock. In: *Manuale allergologicum*. München-Deisenhofen: S.V.I. Dustri, 1990.
131. Fuchs T. Amalgam-allergie-stellungnahme der deutschen kontaktallergiegruppe der deutschen dermatologischen gesellschaft. *Dermatosen* 1994;42:74.
132. Fuchs T. Richtige hauttestungen. *Dtsch Ärztebl* 1995;92:1324-5.
133. Fuhr E. Allergisch bedingte erkrankungen. In: Rietbrock N, Staib AH, Loew D, eds. *Klinische pharmakologie ein leitfaden für die praxis*. 3 ed. Darmstadt: Steinkopff, 1996.
134. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454:445-54.

135. Garhammer P, Hiller KA, Reitingner T, Schmalz G. Metal content of saliva of patients with and without metal restorations. *Clinical oral investigations* 2004;8:238-42.
136. Gauglhofer J. Chrom. In: Merian U, ed. *Metalle in der umwelt verteilung, analytik und biologische relevanz*. Weinheim: Verlag Chemie, 1984.
137. Gawkrödger DJ, Cook SW, Fell GS, Hunter JA. Nickel dermatitis: The reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol* 1986;115:33-8.
138. Gawkrödger DJ, McLeod CW, Dobson K. Nickel skin levels in different occupations and an estimate of the threshold for reacting to a single open application of nickel in nickel-allergic subjects. *Br J Dermatol* 2012;166:82-7.
139. Gawkrödger DJ, Shuttler IL, Delves HT. Nickel dermatitis and diet: Clinical improvement and a reduction in blood and urine nickel levels with a low-nickel diet. *Acta Derm Venereol* 1988;68:453-5.
140. Gehre G, Kroszewsky K, Dittrich H, Glombitza F. Die auslösung von legierungsbestandteilen aus ni/cr-legierungen durch bakterielle laugung. *Dtsch Zahnärztl Z* 1990;45:478-9.
141. Geis-Gerstorfer J, Passler K. Studies on the influence of be content on the corrosion behavior and mechanical properties of ni-25cr-10mo alloys. *Dent Mater* 1993;9:177-81.
142. Gil FX, Mareno JM, Planell JA, Mater F. Relevant aspects in the clinical applications of niti shape memory alloys. *J Mat Sci: Mat Med* 1996;7:403-6.
143. Goncalves TS, Menezes LM, Trindade C et al. Cytotoxicity and genotoxicity of orthodontic bands with or without silver soldered joints. *Mutation research Genetic toxicology and environmental mutagenesis* 2014;762:1-8.
144. Grabeklis AR, Skalny AV. Hair elemental content of teenagers: Influence of physiological and ecological factors. In: Ermidou-Pollet S, Pollet S, eds. *On trace elements in human: New perspectives*. Athens, Greece: Entypossis, 105 Mavromihali str, 2003.
145. Grandjean P, Nielson GD, Anderson O. Human nickel exposure and chemobiokinetics. In: Maibach HE, Menné T, eds. *Nickel and the skin: Immunology and toxicology*. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, 1989.
146. Grant WM, Schuman JS. *Toxicology of the eyes*. 4 ed. Springfield, Illinois: Charles C Thomas Publisher, 1993.
147. Greenwood NN, Earnshaw A. *Chemie der elemente*. 1 ed. Weinheim, Basel, Cambridge, New York: VCH, 1990.
148. Greim H. Nickel und nickelverbindungen. *Gesundheitsschädliche arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische begründungen von mak-werten*, 32. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH-Verlag, 2001.
149. Grevers G, Röcken M. *Taschenatlas allergologie*. Stuttgart: Georg Thieme-Verlag, 2008.
150. Griese E. *Untersuchungen zur schwermetallabgabe von kochtöpfen aus chrom-nickel-stählen*. Diplomarbeit, fh münster, fachbereich oecotrophologie, 1996.
151. Groppe B, Anke M, Krause U. Die auswirkungen einer oralen nickelbelastung durch den nickelgehalt verschiedener organe. *Mengen- und Spurenelemente* 1984;4:430-6.

152. Gruhl KH. Anorganische chemie. Leipzig: VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, 1975.
153. Gründer K, Lenzen P, Mayser P. Berufsekzeme an der universitäts-hautklinik gießen 1980-1989. *Dermatosen* 1994;42:100-6.
154. Gursoy S, Acar AG, Sesen C. Comparison of metal release from new and recycled bracket-archwire combinations. *The Angle orthodontist* 2005;75:92-4.
155. Hafez HS, Selim EM, Kamel Eid FH, Tawfik WA, Al-Ashkar EA, Mostafa YA. Cytotoxicity, genotoxicity, and metal release in patients with fixed orthodontic appliances: A longitudinal in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;140:298-308.
156. Hanks CT, Craig RG, Diehl ML, Pashley DH. Cytotoxicity of dental composites and other materials in a new in vitro device. *Journal of oral pathology* 1988;17:396-403.
157. Hansen MB, Johansen JD, Menne T. Chromium allergy: Significance of both cr(iii) and cr(vi). *Contact Dermatitis* 2003;49:206-12.
158. Hansen MB, Menne T, Johansen JD. Cr(iii) reactivity and foot dermatitis in cr(vi) positive patients. *Contact Dermatitis* 2006;54:140-4.
159. Hansen MB, Rydin S, Menne T, Duus Johansen J. Quantitative aspects of contact allergy to chromium and exposure to chrome-tanned leather. *Contact Dermatitis* 2002;47:127-34.
160. Hartmann A, Agurell E, Beevers C et al. Recommendations for conducting the in vivo alkaline comet assay. 4th international comet assay workshop. *Mutagenesis* 2003;18:45-51.
161. Hayashi M. The micronucleus test-most widely used in vivo genotoxicity test. *Genes Environ* 2016;38:18.
162. HBM-UBA. Nickel. Stellungnahme der kommission human-biomonitoring des umweltbundesamtes Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2001;44:12.
163. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Frequency of contact allergy in german children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: Results from the information network of departments of dermatology and the german contact dermatitis research group. *Contact Dermatitis* 2004;51:111-7.
164. Heintzenberg KH. Vergleich der mechanischen festigkeiten gelöteter und lasergeschweißter prüfkörper aus einer palladium-legierung nach chemischer belastung. Dissertation, freie universität berlin, 2002.
165. Henschler D. Nickel und nickelverbindungen. Gesundheitsschädliche arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische begründungen von mak-werten. 1 ed. Weinheim: VCH-Verlag, 1971.
166. Heravi F, Abbaszadegan MR, Merati M, Hasanzadeh N, Dadkhah E, Ahrari F. DNA damage in oral mucosa cells of patients with fixed orthodontic appliances. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)* 2013;10:494-500.
167. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin b12 deficiency. *Deutsches Arzteblatt international* 2008;105:680-5.

168. Herrmann W, Schorr H, Bodis M et al. Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *European journal of clinical investigation* 2000;30:1083-9.
169. Herz E. Maligne tumoren und paraneoplasien. In: Jung EG, ed. *Dermatologie*. 3 ed. Stuttgart: Hippokrates, 1995.
170. Hindsen M, Bruze M. The significance of previous contact dermatitis for elicitation of contact allergy to nickel. *Acta Derm Venereol* 1998;78:367-70.
171. Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:616-23.
172. Ho W, Furst A. Nickel excretion by rats following a single treatment. *Proc West Pharmacol Soc* 1973;16:245-8.
173. Hofmann K. Untersuchungen der zytotoxizität von zahnärztlichen werkstoffen mit hilfe des xtt-tetrazoliumreduktionstests ez4u an der humanen zelllinie u937. *Med. Diss. Jena*, 2003.
174. Hofmann L. Nickelallergie. *Ernährung im Fokus* 2010;3:124-7.
175. Holleman AF, Wiberg E, Wiberg N. *Lehrbuch der anorganischen chemie*. 102 ed. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 2007.
176. Holtz R. Die verwendung des kombinierten nd:Yag-laser-wig-verfahrens zum schweißen von nickelbasiswerkstoffen. *Dissertation, otto-von-guericke-universität. Magdeburg*, 2001.
177. Hopken UE, Lu B, Gerard NP, Gerard C. Impaired inflammatory responses in the reverse arthus reaction through genetic deletion of the c5a receptor. *J Exp Med* 1997;186:749-56.
178. Hornbogen E, Warlimont H. *Metallkunde - aufbau und eigenschaften von metallen und legierungen*. 4 ed. Berlin: Springer-Verlag, 2001.
179. House K, Sernetz F, Dymock D, Sandy JR, Ireland AJ. Corrosion of orthodontic appliances--should we care? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;133:584-92.
180. Huang HH, Chiu YH, Lee TH et al. Ion release from niti orthodontic wires in artificial saliva with various acidities. *Biomaterials* 2003;24:3585-92.
181. Hubler WR, Jr., Hubler WR, Sr. Dermatitis from a chromium dental plate. *Contact Dermatitis* 1983;9:377-83.
182. Hübner A. Untersuchungen über den einfluss und die wirkungen von stickstoffzusätzen im schutzgas auf das heißrissverhalten ausgewählter heißrissempfindlicher nickel-basiswerkstoffe. *Dissertation der fakultät für maschinenbau der otto-von-guericke-universität. Magdeburg*, 2005.
183. Huisingh J, Matrone G. Copper-molybdenum interactions with the sulfate-reducing system in rumen microorganisms. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)* 1972;139:518-21.
184. IARC. International agency for research on cancer. Chromium, nickel and welding. *1997;49:1-16*.

185. Iarmarcovai G, Sari-Minodier I, Chaspoul F et al. Risk assessment of welders using analysis of eight metals by icp-ms in blood and urine and DNA damage evaluation by the comet and micronucleus assays; influence of xrcc1 and xrcc3 polymorphisms. *Mutagenesis* 2005;20:425-32.
 186. ICD-10. Internationale statistische klassifikation der krankheiten und verwandter gesundheitsprobleme. 10. Revision. Version 2006. German modification. Who/dimdi. 2006
 187. ICNCM. International committee on nickel carcinogenesis in man. Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:1-82.
 188. IFA. Gestis-stoffdatenbank. Gefahrinformationssystem der deutschen gesetzlichen unfallversicherung. [Http://www.Dguv.De/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.Jsp](http://www.Dguv.De/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.Jsp) [letzter zugriff: 30.01.2016]. 2016
 189. Ikeda T, Takahashi K, Kabata T, Sakagoshi D, Tomita K, Yamada M. Polyneuropathy caused by cobalt-chromium metallosis after total hip replacement. *Muscle & nerve* 2010;42:140-3.
 190. IMOJA. Molybdenum & sustainability. International molybdenum association. [Www.Imoja.Info](http://www.Imoja.Info) [16.12.2015] 2015
 191. Institute of Medicine. The national academies collection: Reports funded by national institutes of health. In. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington (DC): National Academies Press (US)
- National Academy of Sciences., 1998.
192. International Organization for Standardization. Iso 7405: Dentistry - preclinical evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry. Test methods for dental materials. Geneva, 1997.
 193. International Organization for Standardization. Iso 10993: Biological evaluation of medical devices. Geneva, 1998.
 194. International Organization for Standardization. Iso 14971: Medical devices - application of risk management to medical devices. Geneva, 2000.
 195. IUCLID-Datensätze. European commission jrc, 1996.
 196. Jakstat HA, Klinke T. Zahnärztliche werkstoffe - ein arbeitsbuch. Norderstedt: Books on Demand GmbH, 2008.
 197. James BR, Bartlett RJ. Behaviour of chromium in soils: Vii. Adsorption and reduction of hexavalent forms. *J Environ Qual* 1983;12/2:177-81.
 198. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. The immune system in health and disease. Immunobiology. 5 ed. New York: Garland Publishing, 2004.
 199. Jarvis JQ, Hammond E, Meier R, Robinson C. Cobalt cardiomyopathy. A report of two cases from mineral assay laboratories and a review of the literature. *J Occup Med* 1992;34:620-6.

200. Jaumann MP. Umweltmedizin heute ist die prävention für morgen. Vortragsbeitrag auf der tagung der spd-bundestagsfraktion, bonn wasserwerk 9. Juni 1999. Herausgegeben von der fraktion der spd im deutschen bundestag durch kastner, s., mdb. 2000
201. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Volund A, Menne T. Decrease in nickel sensitization in a danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol* 2002;146:636-42.
202. Jensen CS, Lisby S, Larsen JK, Veien NK, Menne T. Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact Dermatitis* 2004;50:31-8.
203. Jensen CS, Menne T, Johansen JD. Systemic contact dermatitis after oral exposure to nickel: A review with a modified meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2006;54:79-86.
204. Jensen CS, Menne T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: A dose-response study. *Contact Dermatitis* 2003;49:124-32.
205. Jones TK, Hansen CA, Singer MT, Kessler HP. Dental implications of nickel hypersensitivity. *J Prosthet Dent* 1986;56:507-9.
206. Kappert HF, Fitjer LC. Kieferorthopädische werkstoffe - biokompatibilität der kieferorthopädischen materialien. In: Dietrich P, ed. Kieferorthopädie iii spezifische kieferorthopädische fragestellungen und interdisziplinäre aufgaben praxis der zahnheilkunde, bd 12. 4 ed. München, Jena: Urban & Fischer-Verlag, 2002.
207. Karjalainen S, Kerttula R, Pukkala E. Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;63:547-51.
208. Karp CL, Grupe A, Schadt E et al. Identification of complement factor 5 as a susceptibility locus for experimental allergic asthma. *Nat Immunol* 2000;1:221-6.
209. Kasacka I, Szarmach IJ, Buczko P, Tankiewicz A, Pawlak D. Preliminary evaluation of morphological parameters of the saliva in patients undergoing orthodontic treatment. *Adv Med Sci* 2006;51 Suppl 1:52-4.
210. Kasprzak KS, Bialkowski K. Inhibition of antimutagenic enzymes, 8-oxo-dgtpases, by carcinogenic metals. Recent developments. *J Inorg Biochem* 2000;79:231-6.
211. Kasugai S, Hasegawa N, Ogura H. A simple in vito cytotoxicity test using the mtt (3-(4,5)-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide) colorimetric assay: Analysis of eugenol toxicity on dental pulp cells (rpc-c2a). *Japanese journal of pharmacology* 1990;52:95-100.
212. Katz SA, Salem H. The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: A review. *J Appl Toxicol* 1993;13:217-24.
213. Katz SA, Salem H. The biological and environmental chemistry of chromium. New York: VCH-Verlag, 1994.
214. Kawahara H. Biological evaluation of dental materials, in vitro and in vivo. *J Dent Assoc S Afr* 1982;37:823-31.
215. Keller R. Immunologie und immunopathologie. Eine einföhrung. 1 ed. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1977.

216. Kennedy A, Dornan JD, King R. Fatal myocardial disease associated with industrial exposure to cobalt. *Lancet* 1981;1:412-4.
217. Khamaysi Z, Bergman R, Weltfreund S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis* 2006;55:216-8.
218. Kisker C, Schindelin H, Rees DC. Molybdenum-cofactor-containing enzymes: Structure and mechanism. *Annual review of biochemistry* 1997;66:233-67.
219. Klötzer WT. Biologische aspekte der korrosion. *Dtsch Zahnärztl Z* 1985;40:1141-5.
220. Klötzer WT. Welche risiken bestehen bei der verwendung neuartiger legierungen. *Quintessenz Zahnärztl Lit* 1986;37:1519-31.
221. Klötzer WT. Grenzen der biokompatibilitätstestung zahnärztlicher materialien in der zellkultur. *Quintessenz* 1988;12:2147-56.
222. Klötzer WT. Biokompatibilität zahnärztlicher materialien: Teil i. Substanzen mit dentinkontakt. *Dtsch Zahnärztl Z* 1989;44:822-5.
223. Klötzer WT. Metalle und legierungen - korrosion, toxikologie, sensibilisierende wirkung. Teil 1. Heft 5. *Zahnärztl Welt* 1991;100:300-7.
224. Klötzer WT, Reuling N. Biokompatibilität zahnärztlicher materialien. Teil ii. Materialien mit schleimhautkontakt. *Dtsch Zahnärztl Z* 1990;45:437-42.
225. Kocadereli L, Atac PA, Kale PS, Ozer D. Salivary nickel and chromium in patients with fixed orthodontic appliances. *The Angle orthodontist* 2000;70:431-4.
226. Koch G, Magnusson B, Nobreus N, Nyquist G, Soderholm G. Contact allergy to medicaments and materials used in dentistry. Iv. Sensitizing effect of eugenol-colophony in surgical dressing. *Odontol Revy* 1973;24:109-14.
227. Korallus U, Ulm K, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W. Bronchial carcinoma mortality in the german chromate-producing industry: The effects of process modification. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:171-8.
228. Korb P, Novák M. Mineralien enzyklopädie. Eggolsheim: Nebel-Verlag GmbH, 2002.
229. Körber K, Ludwig K. Zahnärztliche werkstoffkunde und technologie. 2 ed. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1993.
230. Krauskopf KB. Introduction to geochemistry. New York: McGraw Hill, 1967.
231. Kück U, Nowrousian M, Hoff B, Engh I, Reiß J. Schimmelpilze: Lebensweise, nutzen, schaden, bekämpfung. 3 ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009.
232. Kuhta M, Pavlin D, Slaj M, Varga S, Lapter-Varga M, Slaj M. Type of archwire and level of acidity: Effects on the release of metal ions from orthodontic appliances. *The Angle orthodontist* 2009;79:102-10.
233. Kunzmann D, Döring H, Rahm E, Holze R. Die korrosionsstabilität edelmetallfreier dentallegierungen. Nachhaltige verbesserungen bei den nickel-basis-legierungen. *Cib chemie in labor und biotechnik*, heft 1. 56 ed, 2005.

234. Kusy RP. Types of corrosion in removable appliances: Annotated cases and preventative measures. *Clin Orthod Res* 2000;3:230-9.
235. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
236. Lang R, Reimann R. Studies for a genotoxic potential of some endogenous and exogenous sex steroids. I. Communication: Examination for the induction of gene mutations using the ames salmonella/microsome test and the hprt test in v79 cells. *Environmental and molecular mutagenesis* 1993;21:272-304.
237. Langard S, Vigander T. Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *Br J Ind Med* 1983;40:71-4.
238. Langley G, Fisher G. New perspectives in cosmetic toxicology: Non-animal tier-testing strategies. London: International Fund for Animal Welfare, 1995.
239. Langworth S, Sallsten G, Barregard L, Cynkier I, Lind ML, Soderman E. Exposure to mercury vapor and impact on health in the dental profession in Sweden. *J Dent Res* 1997;76:1397-404.
240. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006;6:761-71.
241. Laubstein H, Monnich HT. Zur epidemiologie der berufsdermatosen (iv). *Dermatol Monatsschr* 1985;171:2-13.
242. Lee YW, Broday L, Costa M. Effects of nickel on DNA methyltransferase activity and genomic DNA methylation levels. *Mutat Res* 1998;415:213-8.
243. Leggett RW. The biokinetics of inorganic cobalt in the human body. *The Science of the total environment* 2008;389:259-69.
244. Lenz E. Dentallegierungen. In: Meiners H, Lehmann KM, eds. *Klinische Materialkunde für Zahnärzte*. München: Carl Hanser-Verlag, 1998.
245. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
246. Lewin L. Gifte und Vergiftungen - Lehrbuch der Toxikologie. Unveränderter Nachdruck. 6 ed. Heidelberg: Karl F. Haug-Verlag, 1992.
247. LGC Report. Risk of sensitisation of humans to nickel by piercing post assemblies. Final report, 31.03.2003, contract to etd/fif.2001592. 2003
248. Lindner H. *Lehrbuch der Physik*. 3 ed. Leipzig: VEB Fachbuchverlag, 1969.
249. Lindsten R, Kurol J. Orthodontic appliances in relation to nickel hypersensitivity. A review. *J Orofac Orthop* 1997;58:100-8.
250. Linna A, Oksa P, Groundstroem K et al. Exposure to cobalt in the production of cobalt and cobalt compounds and its effect on the heart. *Occup Environ Med* 2004;61:877-85.
251. Lohs KH, Elstner P, Stephan U. *Fachlexikon Toxikologie*. 4 ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009.

252. Lucchetti MC, Fratto G, Valeriani F et al. Cobalt-chromium alloys in dentistry: An evaluation of metal ion release. *J Prosthet Dent* 2015;114:602-8.
253. Ludwig K. Legierungen in der zahnärztlichen therapie. Teil v: Nem-legierungen. *Dentalspiegel* 1994;14:30-41.
254. Luepke NP. Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. *Food Chem Toxicol* 1985;23:287-91.
255. Luepke NP. Zeitung universität osnabrück: Legislative anerkennung des het-cam-tests in frankreich. 1997
256. Luippold RS, Mundt KA, Austin RP et al. Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med* 2003;60:451-7.
257. Luippold RS, Mundt KA, Dell LD, Birk T. Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among us chromate production employees. *J Occup Environ Med* 2005;47:381-5.
258. Lyzak WA, Flaitz CM, McGuckin RS, Eichmiller F, Brown RS. Diagnosis and treatment of an oral base-metal contact lesion following negative dermatologic patch tests. *Ann Allergy* 1994;73:161-5.
259. Malo JL, Cartier A, Doepner M, Nieboer E, Evans S, Dolovich J. Occupational asthma caused by nickel sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:55-9.
260. Mani G, Feldman MD, Patel D, Agrawal CM. Coronary stents: A materials perspective. *Biomaterials* 2007;28:1689-710.
261. Marquardt H, Schäfer SG. Lehrbuch der toxikologie. Mannheim: BI-Wissenschaftsverlag, 1994.
262. Martin-Camean A, Jos A, Mellado-Garcia P, Iglesias-Linares A, Solano E, Camean AM. In vitro and in vivo evidence of the cytotoxic and genotoxic effects of metal ions released by orthodontic appliances: A review. *Environmental toxicology and pharmacology* 2015;40:86-113.
263. Martin-Camean A, Molina-Villalba I, Jos A et al. Biomonitorization of chromium, copper, iron, manganese and nickel in scalp hair from orthodontic patients by atomic absorption spectrometry. *Environmental toxicology and pharmacology* 2014;37:759-71.
264. Marxkors R, Meiners H. Taschenbuch der zahnärztlichen werkstoffkunde. 4 ed. München: Hanser-Verlag, 1993.
265. Marxkors R, Meiners H, Geis-Gerstorfer J. Taschenbuch der zahnärztlichen werkstoffkunde, vom defekt zur restauration. 6 ed. Köln: Deutsche Zahnärzte-Verlag, 2008.
266. Marzec Z. Alimentary chromium, nickel, and selenium intake of adults in poland estimated by analysis and calculations using the duplicate portion technique. *Nahrung* 2004;48:47-52.
267. McConnell LH, Fink JN, Schlueter DP, Schmidt MG, Jr. Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med* 1973;78:888-90.

268. McDermott PH, Delaney RL, Egan JD, Sullivan JF. Myocardosis and cardiac failure in men. *Jama* 1966;198:253-6.
269. McGinley EL, Dowling AH, Moran GP, Fleming GJ. Influence of s. Mutans on base-metal dental casting alloy toxicity. *J Dent Res* 2013;92:92-7.
270. Mehulic M, Mehulic K, Kos P, Komar D, Katunaric M. Expression of contact allergy in undergoing prosthodontic therapy patients with oral diseases. *Minerva stomatologica* 2005;54:303-9.
271. Meltzer EO. The prevalence and medical and economic impact of allergic rhinitis in the united states. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S805-28.
272. Menné T, Burrows D. Contact sensitization to nickel, chromate and cobalt. Chicago: Proc. Workshop on biocompatibility of metals in dentistry, 1984.
273. Menné T, Veien NK. Systemic contact dermatitis. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Leppoittevin JP, eds. *Textbook of contact dermatitis*. 3 ed. Berlin: Springer-Verlag, 2001.
274. Merian E. *Metals and their compounds in the environments*. Weinheim: VCH Verlag, 1991.
275. Merritt K, Brown SA, Sharkey NA. The binding of metal salts and corrosion products to cells and proteins in vitro. *J Biomed Mater Res* 1984;18:1005-15.
276. Meyer JM. Corrosion resistance of nickel-chromium dental casting alloys. *Corrosion Sci* 1977;17:971.
277. Meyron S. Eugenol - the cytotoxic component of several zinc-oxide-eugenol preparations. *J Dent Res* 1983;66:860-5.
278. Mikulewicz M, Chojnacka K. Release of metal ions from orthodontic appliances by in vitro studies: A systematic literature review. *Biological trace element research* 2011;139:241-56.
279. Mikulewicz M, Chojnacka K, Wozniak B, Downarowicz P. Release of metal ions from orthodontic appliances: An in vitro study. *Biological trace element research* 2012;146:272-80.
280. Mikulewicz M, Chojnacka K, Zielinska A, Michalak I. Exposure to metals from orthodontic appliances by hair mineral analysis. *Environmental toxicology and pharmacology* 2011;32:10-6.
281. Mikulewicz M, Wolowiec P, Janeczek M, Gedrange T, Chojnacka K. The release of metal ions from orthodontic appliances animal tests. *The Angle orthodontist* 2014;84:673-9.
282. Mikulewicz M, Wolowiec P, Loster B, Chojnacka K. Metal ions released from fixed orthodontic appliance affect hair mineral content. *Biological trace element research* 2015;163:11-8.
283. Minciullo PL, Saija D, Trombetta D, Ricciardi L, Di Pasquale G, Gangemi S. Serum levels of sicam-1 in subjects affected by systemic nickel allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;16:109-13.
284. Moeschlin S. *Klinik und therapie der vergiftungen*. 7 ed. Stuttgart: Thieme-Verlag, 1986.

285. Moffa JP, Ellison JE, Hamilton JC. Incidence of nickel sensitivity in dental patients. *J Dent Res* 1983;62:Abstr. 271.
286. Morin Y, Daniel P. Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: Etiological considerations. *Canadian Medical Association journal* 1967;97:926-8.
287. Müller R, Stubenrauch M, Schilling C, Witte H, Anke M. Nickel - an essential and toxic element in the food chain of plants, animals and man. X. Symposium trace elements in the environment (koszalin-mielna). *Book of Abstracts* 2008:33-5.
288. Murken J, Cleve H. *Humangenetik*. 6 ed. Stuttgart: Enke-Verlag, 1996.
289. Mushak P. Metabolism and systemic toxicity of nickel. In: Nriagu JO, ed. *Nickel in the environment*. New York: John Wiley and Sons, 1980.
290. Nardelli A, Taveirne M, Drieghe J, Carbonez A, Degreef H, Goossens A. The relation between the localization of foot dermatitis and the causative allergens in shoes: A 13-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 2005;53:201-6.
291. Natarajan M, Padmanabhan S, Chitharanjan A, Narasimhan M. Evaluation of the genotoxic effects of fixed appliances on oral mucosal cells and the relationship to nickel and chromium concentrations: An in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;140:383-8.
292. Nef HM, Mollmann H, Weber M et al. Cobalt-chrome multi-link vision-stent implantation in diabetics and complex lesions: Results from the davinci-registry. *Clin Res Cardiol* 2009;98:731-7.
293. Nestle FO, Speidel H, Speidel MO. Metallurgy: High nickel release from 1- and 2-euro coins. *Nature* 2002;419:132.
294. Newman WM. The relationship of metals to the general health of the patient, the dentist and office staff. *Int Dent J* 1986;36:35-40.
295. Nieboer E, Evans SL, Dolovich J. Occupational asthma from nickel sensitivity: II. Factors influencing the interaction of Ni²⁺, HSA, and serum antibodies with nickel related specificity. *Br J Ind Med* 1984;41:56-63.
296. Nielsen GD, Jepsen LV, Jorgensen PJ, Grandjean P, Brandrup F. Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: Oral challenge with a diet naturally high in nickel. *Br J Dermatol* 1990;122:299-308.
297. Nielsen GD, Soderberg U, Jorgensen PJ et al. Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999a;154:67-75.
298. Nielsen NH, Menné T. Nickel sensitization and ear piercing in an unselected danish population. Glostrup allergy study. *Contact Dermatitis* 1993;29:16-21.
299. Nielsen NH, Menné T, Kristiansen J, Christensen JM, Borg L, Poulsen LK. Effects of repeated skin exposure to low nickel concentrations: A model for allergic contact dermatitis to nickel on the hands. *Br J Dermatol* 1999b;141:676-82.
300. NIOSH IDLHs. Documentation for immediately dangerous to life or health concentrations (IDLHs). U.S. Department of health and human service, Cincinnati, OH, 1994.

301. NIOSH OSHA. Occupational health guidelines for chemical hazards. Cincinnati, 1988.
302. Nriagu JO, Nieboer E. Chromium in the natural and human environments. Advances in environmental science and technology. 20 ed. New York: Wiley and Sons, 1988.
303. Nriagu JO, Pacyna JM. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature* 1988;333:134-9.
304. O'Hara KA, Vaghjiani RJ, Nemec AA, Klei LR, Barchowsky A. Cr(vi)-stimulated stat3 tyrosine phosphorylation and nuclear translocation in human airway epithelial cells requires I κ B. *Biochem J* 2007;402:261-9.
305. OECD. Guidelines for testing of chemicals. No. 471 (genetic toxicology: Bacterial reverse mutation test), ninth addendum to the oecd guidelines for testing of chemicals. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, 1998.
306. OECD. Guidelines for testing of chemicals. Paris: Organisation for Economic Cooperation and Development, 2002.
307. OECD. Current approaches in the statistical analysis of ecotoxicity data: A guidance to application. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, 2006.
308. Oehmchen A, Klötzer WT. Klinische nachuntersuchung von korrosionserscheinungen einer nem-legierung. *Dtsch Zahnärztl Z* 1984;39:828.
309. Okrusch M, Matthes S. Mineralogie: Eine einföhrung in die spezielle mineralogie, petrologie und lagerstättenkunde. 7 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2005.
310. Oldenburg M, Wegner R, Baur X. Severe cobalt intoxication due to prosthesis wear in repeated total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2009;24:825.e15-20.
311. Olive PL, Banath JP. The comet assay: A method to measure DNA damage in individual cells. *Nature protocols* 2006;1:23-9.
312. Oppel T, Schnuch A. Häufigste auslöser allergischer kontaktekzeme. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1584-9.
313. Oprea W. Pathogenese atopischer erkrankungen aus immunologischer sicht. Weinheim: Verlag Chemie, 1979.
314. Ortiz AJ, Fernandez E, Vicente A, Calvo JL, Ortiz C. Metallic ions released from stainless steel, nickel-free, and titanium orthodontic alloys: Toxicity and DNA damage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;140:e115-22.
315. Osswald K, Mittas A, Gleis M, Pool-Zobel BL. New revival of an old biomarker: Characterisation of buccal cells and determination of genetic damage in the isolated fraction of viable leucocytes. *Mutat Res* 2003;544:321-9.
316. Oze C, Bird DK, Fendorf S. Genesis of hexavalent chromium from natural sources in soil and groundwater. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:6544-9.
317. Pastides H, Austin R, Lemeshow S, Klar J, Mundt KA. A retrospective-cohort study of occupational exposure to hexavalent chromium. *Am J Ind Med* 1994;25:663-75.

318. Patel E, Lynch C, Ruff V, Reynolds M. Co-exposure to nickel and cobalt chloride enhances cytotoxicity and oxidative stress in human lung epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;258:367-75.
319. Pazzaglia UE, Apostoli P, Congiu T, Catalani S, Marchese M, Zarattini G. Cobalt, chromium and molybdenum ions kinetics in the human body: Data gained from a total hip replacement with massive third body wear of the head and neuropathy by cobalt intoxication. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2011;131:1299-308.
320. Pereira BR, Tanaka OM, Lima AA, Guariza-Filho O, Maruo H, Camargo ES. Metal and ceramic bracket effects on human buccal mucosa epithelial cells. *The Angle orthodontist* 2009;79:373-9.
321. Petoumenou E. Analyse der nickelionen-konzentration im speichel kieferorthopädisch behandelter patienten. *Med. Diss., universität bonn*, 2006.
322. Pfeiffer P, Schwickerath H. Nickellöslichkeit von dentallegierungen im speichel. *Dtsch Zahnärztl Z* 1990;45:492-4.
323. Pfeiffer P, Schwickerath H. Nickelabgabe von dentallegierungen in abhängigkeit vom ph-wert der korrosionslösung. *Dtsch Zahnärztl Z* 1991;46:753-6.
324. Pfeiffer P, Schwickerath H. Löslichkeit von gold- und nickellegierungen in derselben korrosionslösung. *Quintessenz Zahntech* 1994;20:743.
325. Piersma AH, Genschow E, Verhoef A et al. Validation of the postimplantation rat whole-embryo culture test in the international ecvam validation study on three in vitro embryotoxicity tests. *Altern Lab Anim* 2004;32:275-307.
326. Pillai AR, Gangadharan A, Gangadharan J, Kumar NV. Cytotoxic effects of the nickel release from the stainless steel brackets: An in vitro study. *J Pharm Bioallied Sci* 2013;5:S1-4.
327. Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MA, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer--a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1061-77.
328. Pschyrembel. *Klinisches wörterbuch* (bearbeitet von der wörterbuchredaktion des verlags). 261 ed. Berlin, New York: De Gruyter, 2007.
329. Racek J. Chromium as an essential element. *Cas Lek Cesk* 2003;142:335-9.
330. Rajagopalan KV. Molybdenum: An essential trace element in human nutrition. *Annual review of nutrition* 1988;8:401-27.
331. Rat der Europäischen Union. Richtlinie 98/83/eg des rates vom 3. November 1998 über die qualität von wasser für den menschlichen gebrauch. *Amtsblatt nr. L 220 vom 05.12.1998. S. 32-54. 1998*
332. Reichl FX. *Taschenatlas toxikologie*. 3 ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2009.
333. Reifenstein H, Luck H, Patzold M, Harms U. Zur häufigkeit des zementekzems bei der verarbeitung chromatarmen zemente. *Z Gesamte Hyg* 1986;32:559-60.

334. Reuling N. Biologische verträglichkeit von dentallegierungen. In: Siebert GK, ed. Dentallegierungen in der zahnärztlichen prothetik. München, Wien: Carl Hanser-Verlag, 1989.
335. Reuter P. Springer lexikon medizin. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004.
336. Richardson ML, Gangolli S. The dictionary of substances and their effects: Royal Society of Chemistry, 1992.
337. Riedel E. Anorganische chemie. 6 ed. Berlin: Walter de Gruyter, 2004.
338. Rizzetti MC, Liberini P, Zarattini G et al. Loss of sight and sound. Could it be the hip? Lancet 2009;373:1052.
339. Rohde G, Tischendorf G, Leonhardt J, Damaschun F. Study of crocoite occurrence in callenberg (saxony) germany. Z Angew Geol 1978;24:168-73.
340. Rojas E, Valverde M, Sordo M, Ostrosky-Wegman P. DNA damage in exfoliated buccal cells of smokers assessed by the single cell gel electrophoresis assay. Mutat Res 1996;370:115-20.
341. Römpp H, Falbe J, Regitz M. Römpp lexikon chemie. 10 ed. New York: Thieme-Verlag, 1998.
342. Rosen RH, Freeman S. Occupational contact dermatitis in new south wales. Australas J Dermatol 1992;33:1-10.
343. Rosenstiel SF, Land MF, Fujimoto J. Contemporary fixed prosthodontics. 4. Auflage. St. Louis: Elsevier, 2006.
344. Roskamp E, Kölle W. Vorkommen, bedeutung und nachweis von nickel. In: Grohmann A, Hässelbarth U, Schwertfeger W, eds. Die trinkwasserverordnung. 4 ed. Berlin: Erich Schmith Verlag, 2003.
345. Roto P, Saino H, Reunala T, Laippala P. Addition of ferrous sulfate to cement and risk of chromium dermatitis among construction workers. Contact Dermatitis 1995;33
346. Saburi T. Ti-ni shape memory alloys. In: Otsuka K, Wayman CM, eds. Shape memory materials. Cambridge, UK: Cambridge-University Press, 1998.
347. Salnikow K, Su W, Blagosklonny MV, Costa M. Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive oxygen species-independent mechanism. Cancer Res 2000;60:3375-8.
348. Samet N, Resheff B, Gelbard S, Stern N. A cad/cam system for the production of metal copings for porcelain-fused-to-metal restorations. J Prosthet Dent 1995;73:457-63.
349. Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996;153:1749-65.
350. Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M. Nickel sensitivity: Effects of prolonged oral intake of the element. Contact Dermatitis 1988;19:202-5.
351. Sastre J, Fernandez-Nieto M, Maranon F, Fernandez-Caldas E, Pelta R, Quirce S. Allergenic cross-reactivity between nickel and chromium salts in electroplating-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:650-1.

352. Schafer T, Vieluf D, Behrendt H, Kramer U, Ring J. Atopic eczema and other manifestations of atopy: Results of a study in east and west germany. *Allergy* 1996;51:532-9.
353. Schaffran RM, Storrs FJ, Schalock P. Prevalence of gold sensitivity in asymptomatic individuals with gold dental restorations. *Am J Contact Dermat* 1999;10:201-6.
354. Schaller KH, Raithel HR, Angerer J. Nickel. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel G, eds. *Handbook on metals in clinical and analytical chemistry*. New York: Marcel Dekker, 1994.
355. Schatt W, Worch H. *Werkstoffwissenschaft*. Weinheim: Wiley-VCH-Verlag, 2003.
356. Scheller R, Strahlmann B, Schwedt G. Lebensmittelchemische und -technologische aspekte zur nickelarmen ernährung bei endogen bedingten allergischen kontaktekzemen. *Hautarzt* 1988;39:491-7.
357. Schiavino D. Systemic nickel allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:7-9.
358. Schmalz G. Biological evaluation of medical devices: A review of eu regulations, with emphasis on in vitro screening for biocompatibility. Twelfth scandinavian cell toxicology congress. *ATLA* 1995;23:469-73.
359. Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, Hiller KA, Schweikl H. Epithelium-fibroblast co-culture for assessing mucosal irritancy of metals used in dentistry. *Eur J Oral Sci* 1997;105:86-91.
360. Schmalz G, Brechenmacher A. Gesetze und normen. In: Schmalz G, Arenholt-Bindslev D, eds. *Biokompatibilität zahnärztlicher werkstoffe*. 1 ed. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2005.
361. Schmalz G, Garhammer P. Biological interactions of dental cast alloys with oral tissues. *Dent Mater* 2002;18:396-406.
362. Schnuch A, Aberer W, Agathos M et al. Leitlinien der deutschen dermatologischen gesellschaft (ddg) zur durchführung des epikutantests mit kontaktallergenen. *Hautarzt* 2001;52:864-6.
363. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Uter W. Untersuchung zur verbreitung umweltbedingter kontaktallergien mit schwerpunkt im privaten bereich. Nickel. *WaBoLu-Hefte*, UBA, Berlin 2004a:59-82.
364. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Uter W, Arnold R, Mackiewicz M. Untersuchungen zur verbreitung umweltbedingter kontaktallergien mit schwerpunkt im privaten bereich. *Forschungsbericht* 299 61 219, uba-fb 000574. *WaBoLu-Hefte*, UBA, Berlin 2004b;01/04
365. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O. Epidemiology of contact allergy: An estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (ce-dur) approach. *Contact Dermatitis* 2002;47:32-9.
366. Schopf PM. Metallische werkstoffe. In: Schopf PM, ed. *Curriculum kieferorthopädie*, band ii. Berlin: Quintessenz, 2000.
367. Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north europe: An international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:760-4.

368. Schuster G, Reichle R, Bauer RR, Schopf PM. Allergies induced by orthodontic alloys: Incidence and impact on treatment. Results of a survey in private orthodontic offices in the federal state of hesse, germany. *J Orofac Orthop* 2004;65:48-59.
369. Schwarz G, Mendel RR, Ribbe MW. Molybdenum cofactors, enzymes and pathways. *Nature* 2009;460:839-47.
370. Schweinsberg F. Risk estimation of mercury intake from different sources. *Toxicol Lett* 1994;72:345-51.
371. Schwenzer N. Spezifische infektionen, pilzkrankungen, allergie. In: Schwenzer N, Ehrenfeld M, eds. *Allgemeine chirurgie*. 3 ed. New York: Thieme-Verlag, 2000.
372. Schwickerath H. Zur prüfung der löslichkeit von dentallegierungen. *Dtsch Zahnärztl Z* 1990;45:489-92.
373. Schwickerath H, Merk H. Allergische reaktionen auf zahnärztliche werkstoffe. *Zahnärztl Mitt* 1987;77:707-11.
374. Selhorst T, Strompen C, Büning-Pfaue H. Analytische rechnerische bewertung von ursachenfaktoren einer möglichen nickelmigration aus edelstahlkochtöpfen. *Dtsch Lebensmittelrundschau* 1996;92:4-9.
375. Setcos JC, Babaei-Mahani A, Silvio LD, Mjor IA, Wilson NH. The safety of nickel containing dental alloys. *Dent Mater* 2006;22:1163-8.
376. Sfondrini MF, Cacciafesta V, Maffia E et al. Chromium release from new stainless steel, recycled and nickel-free orthodontic brackets. *The Angle orthodontist* 2009;79:361-7.
377. Sfondrini MF, Cacciafesta V, Maffia E et al. Nickel release from new conventional stainless steel, recycled, and nickel-free orthodontic brackets: An in vitro study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;137:809-15.
378. Sharma AD. Disulfiram and low nickel diet in the management of hand eczema: A clinical study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:113-8.
379. Sharpe R. The draize test--motivations for change. *Food Chem Toxicol* 1985;23:139-43.
380. Siebert GK. *Dentallegierungen in der zahnärztlichen prothetik*. München, Wien: Carl Hanser-Verlag, 1989.
381. Simonsen LO, Harbak H, Bennekou P. Cobalt metabolism and toxicology--a brief update. *The Science of the total environment* 2012;432:210-5.
382. Singer R. Neurotoxizität alltagsüblicher chemischer substanzen. Vortragsbeitrag (hier aus dem amerikanischen übersetzt) auf tagung der spd-bundestagsfraktion, bonn, wasserwerk 9. Juni 1999. Herausgegeben von der fraktion der spd im deutschen bundestag durch kastner, s. Mdb. 2000
383. Sinigaglia F. The molecular basis of metal recognition by t cells. *J Invest Dermatol* 1994;102:398-401.
384. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: A population-based study of 11,688 danish twin pairs. *Eur Respir J* 1999;13:8-14.

385. Skalny AV, Demidov VA. Macro- and trace elements hair levels in east european population. In: Ermidou-Pollet S, Pollet S, eds. International symposium on trace elements in human: New perspectives. Athens, Greece: Entypossis, 105 Mavromihali str, 2003.
386. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S2-8.
387. Smith LJ, Holmes AL, Kandpal SK, Mason MD, Zheng T, Wise JP, Sr. The cytotoxicity and genotoxicity of soluble and particulate cobalt in human lung fibroblast cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014;278:259-65.
388. Soremark R, Wing K, Olsson K, Goldin J. Penetration of metallic ions from restorations into teeth. *J Prosthet Dent* 1968;20:531-40.
389. Spangberg L, Langeland K. Biologic effects of dental materials. 1. Toxicity of root canal filling materials on hela cells in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973;35:402-14.
390. Speckhardt H, Gugau M. Korrosion und korrosionsschutz von metallen. In: Dubbel, ed. Taschenbuch für den maschinenbau. 20 ed. Berlin: Springer-Verlag, 2001.
391. Spiechowicz E, Glantz PO, Axell T, Chmielewski W. Oral exposure to a nickel-containing dental alloy of persons with hypersensitive skin reactions to nickel. *Contact Dermatitis* 1984;10:206-11.
392. Staehle HJ. Unverträglichkeit gegenüber dentalmaterialien. Bei verdacht ist interdisziplinäre abstimmung erforderlich. *Dtsch Ärztebl* 2000;97:3344-51.
393. Staerkjaer L, Menne T. Nickel allergy and orthodontic treatment. *Eur J Orthod* 1990;12:284-9.
394. Steens W, von Foerster G, Katzer A. Severe cobalt poisoning with loss of sight after ceramic-metal pairing in a hip--a case report. *Acta orthopaedica* 2006;77:830-2.
395. Stephens M. Replacing animal experiments. In: Langley G, ed. Animal experimentation: The consensus changes. New York: Chapman and Hall, 1989.
396. Stich HF, Parida BB, Brunnemann KD. Localized formation of micronuclei in the oral mucosa and tobacco-specific nitrosamines in the saliva of "reverse" smokers, khaini-tobacco chewers and gudakhu users. *Int J Cancer* 1992;50:172-6.
397. Stollenwerk KG, Grove DB. Adsorption and desorption of hexavalent chromium in an alluvial aquifer near telluride. *Colorado J Environ Qual* 1985;14:150-5.
398. Striezel R. Bestimmung der korrosionsarten von zahnärztlichen gußlegierungen und amalgamen in künstlichem speichel. Dissertation, berlin. 1991
399. Striezel R, Görlitz P. In vitro-korrosion von nem-legierungen und titan. *Dent Lab* 1997;45:723.
400. Sundby J, Dahl JE. Are women in the workplace less fertile than women who are not employed? *J Women's Health* 1994;3:65-72.
401. Sunderman FW, Jr., Aitio A, Morgan LG, Norseth T. Biological monitoring of nickel. *Toxicol Ind Health* 1986;2:17-78.

402. Sunderman FW, Jr., Dingle B, Hopfer SM, Swift T. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *Am J Ind Med* 1988;14:257-66.
403. Todd DJ, Burrows D. Nickel allergy in relationship to previous oral and cutaneous nickel contact. *Ulster Med J* 1989;58:168-71.
404. Tola S, Kilpio J, Virtamo M. Urinary and plasma concentrations of nickel as indicators of exposure to nickel in an electroplating shop. *J Occup Med* 1979;21:184-8.
405. Torjussen W, Zachariassen H, Andersen I. Cigarette smoking and nickel exposure. *J Environ Monit* 2003;5:198-201.
406. Tossavainen A, Nurminen M, Mutanen P, Tola S. Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *Br J Ind Med* 1980;37:285-91.
407. Tower SS. Arthroprosthetic cobaltism: Neurological and cardiac manifestations in two patients with metal-on-metal arthroplasty: A case report. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2010;92:2847-51.
408. TRGS 900. Technische regeln für gefahrenstoffe. arbeitsplatzgrenzwerte. Ausgabe: Januar 2006 (barbbl. Heft 1/2006, s. 41-55), zuletzt geändert und ergänzt: April 2013 (gmbI nr. 17, 2013, s. 363-364). 2013
409. TRGS 905. Technische regeln für gefahrenstoffe. verzeichnis krebserzeugender, erbgut-verändernder oder fortpflanzungsgefährdender stoffe. Ausgabe: Juli 2006 (barbbl. Heft 7/2005, s. 68-78), zuletzt geändert und ergänzt: Juli 2008 (gmbI nr. 26, s. 528). 2008
410. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *The American journal of clinical nutrition* 1995;62:790-6.
411. UBA. Umweltbundesamt. Nickel: Stellungnahme der kommission "human-biomonitoring" des umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44:1243-52.
412. Uter W, Ludwig A, Balda BR et al. The prevalence of contact allergy differed between population-based and clinic-based data. *J Clin Epidemiol* 2004;57:627-32.
413. Uter W, Ramsch C, Aberer W et al. The european baseline series in 10 european countries, 2005/2006--results of the european surveillance system on contact allergies (essca). *Contact Dermatitis* 2009;61:31-8.
414. Van Hoogstraten IM, Andersen KE, Von Blomberg BM et al. Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin Exp Immunol* 1991;85:441-5.
415. van Kampen V, Merget R, Bruning T. Soforttypallergien auf metallverbindungen - nickel. *Pneumologie* 2003;57:667-70.
416. Veien NK, Andersen MR. Nickel in danish food. *Acta Derm Venereol* 1986;66:502-9.
417. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Low nickel diet: An open, prospective trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:1002-7.
418. Vercelli D. Regulation of ige synthesis. *Allergy Proc* 1993;14:413-6.

419. Verna N, Di Claudio F, Balatsinou L et al. Nickel systemic contact dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005;18:11-4.
420. Vincent JB, Stallings D. Chapter 1 - introduction: A history of chromium studies (1955-1995). In: Vincent JB, ed. *The nutritional biochemistry of chromium(iii)*. München: Elsevier, B.V., 2007.
421. Viohl J. Normen für zahnärztliche werkstoffe. In: Eichner K, Kappert HF, eds. *Zahnärztliche werkstoffe und ihre verarbeitung bd 1: Grundlagen und ihre verarbeitung*. 7 ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2000.
422. Visser H. Welche nebenwirkungen von amalgamfüllungen sind wissenschaftlich gesichert. *Der Freie Zahnarzt* 1997;39:36-40.
423. Visser H, Böning M, Grzyb G. In vitro zytotoxizität galliumhaltiger dentallegierungen. *Acta Med Dent Helv* 1999;4:102-6.
424. Vohr HW. *Toxikologie*, 2 bände. Weinheim: Wiley-VCH-Verlag, 2010.
425. Voigtländer V. Allergische krankheiten. In: Jung EG, ed. *Dermatologie*. 3 ed. Stuttgart: Hippokrates, 1995.
426. Voorhorst R. *Basic facts of allergy*. Leiden: Stenfert Kroese, 1962.
427. Vrochte H, Schatzke M, Dringenberg E, Wolwer-Rieck U, Buning-Pfaue H. Untersuchungen zur frage der nickelfreisetzung aus edelstahlkochtöpfen. *Z Ernährungswiss* 1991;30:181-91.
428. Wachenhausen H. Rechtliche voraussetzungen für klinische prüfungen. *Medizinprodukte J* 2002;9:80-6.
429. Wataha JC. Biocompatibility of dental casting alloys: A review. *J Prosthet Dent* 2000;83:223-34.
430. Wataha JC, Craig RG, Hanks CT. Precision of and new methods for testing in vitro alloy cytotoxicity. *Dent Mater* 1992;8:65-70.
431. Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin b(1)(2)-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients* 2014;6:1861-73.
432. Weißbach W. *Werkstoffkunde und werkstoffprüfung*. 12 ed: Vieweg-Verlag, 1998.
433. Welker D, Neupert G. Vergleichende in vitro-studie zellulärer reaktionen auf lösliche bestandteile von eba- und phosphat-zement. *Dtsch Zahnärztl Z* 1975;30:522-6.
434. Welker D, Neupert G. Verbesserte biokompatibilität von neueren alginat- und silikonabformwerkstoffen. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl* 1986;74:818-22.
435. Wester PO. Trace element balances in two cases of pancreatic insufficiency. *Acta medica Scandinavica* 1971;190:155-61.
436. Westermann K, Näser KH, Gruhl H. *Anorganische chemie*. 9 ed. Leipzig: VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, 1975.

437. Westphalen GH, Menezes LM, Pra D et al. In vivo determination of genotoxicity induced by metals from orthodontic appliances using micronucleus and comet assays. *Genetics and molecular research : GMR* 2008;7:1259-66.
438. WHO. Air quality guidelines for europe. Second edition. Who europe, kopenhagen. 2000
439. Wirth W, Gloxhuber C. *Toxikologie*. 5 ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 1994.
440. Wolf H. Biokompatibilität von biomaterialien. In: Klöcking HP, Güttner J, Wiezorek WD, eds. *Aktuelle probleme der toxikoloige bd 7: Zur toxikologie von biomaterialien*. Berlin: Verlag Gesundheit, 1990.
441. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
442. Xu J, Manning FC, Patierno SR. Preferential formation and repair of chromium-induced DNA adducts and DNA--protein crosslinks in nuclear matrix DNA. *Carcinogenesis* 1994;15:1443-50.
443. Yamamoto A, Honma R, Sumita M. Cytotoxicity evaluation of 43 metal salts using murine fibroblasts and osteoblastic cells. *J Biomed Mater Res* 1998;39:331-40.
444. Yeung KW, Poon RW, Liu XY et al. Investigation of nickel suppression and cytocompatibility of surface-treated nickel-titanium shape memory alloys by using plasma immersion ion implantation. *J Biomed Mater Res A* 2005;72:238-45.
445. Ysart G, Miller P, Croasdale M et al. 1997 uk total diet study--dietary exposures to aluminium, arsenic, cadmium, chromium, copper, lead, mercury, nickel, selenium, tin and zinc. *Food Addit Contam* 2000;17:775-86.
446. Zbinden G, Flury-Roversi M. Significance of the Id50-test for the toxicological evaluation of chemical substances. *Arch Toxicol* 1981;47:77-99.

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| AAS | Atomabsorptionsspektrometrie |
| ACA | Alkalischer Komet-Assay |
| App. | Apparaturen |
| Co | Kobalt |
| Cr | Chrom |
| CT | Kontrollierte Studie |
| DI | Damage Index |
| EFSA | European Food Safety Authority |
| HR-ICP/MS | Hochauflösende induktiv gekoppelte Massenspektrometrie |
| ICP-AES | Induktiv gekoppelte Plasma-Atomemissionsspektrometrie |
| ICP-MS | Induktiv gekoppelte Massenspektrometrie |
| K | Kontrolle |
| KFO | Kieferorthopädie, kieferorthopädisch |
| MN | Mikronukleus |
| Mo | Molybdän |
| Ni | Nickel |
| n.s. | nicht signifikant |
| p | Signifikanzniveau |
| Pat. | Patienten |

| | |
|------|------------------------------------------|
| ppb | part per billion |
| ppm | part per million |
| SS | rostfreier Stahl (Stainless Steel) |
| TBDT | Trypanblaufärbung (Trypan Blue Dye Test) |
| Ti | Titan |
| WHO | World Health Organization |

7.2 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

| | | |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: | Klassifizierung der Medizinprodukte nach dem MDD („Medical Device Directive“) 93/42 der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) (modifiziert nach Schmalz und Brechenmacher, 2005)..... | 10 |
| Tabelle 2: | Klassifikation toxischer Wirkungen verschiedener Stoffe nach ICD-10 (ICD-10, 2006) | 19 |
| Tabelle 3: | Einteilung der allergischen Überempfindlichkeitsreaktion (nach Coombs und Gell, 1968) | 30 |
| Tabelle 4: | Übersicht über eingeschlossene Studien zur Metallfreisetzung und Zytotoxizität/Genotoxizität..... | 41 |
| Tabelle 5: | Lebensmittel mit einem hohen Nickelgehalt (> 10 µg/100g) (modifiziert nach Veien und Andersen, 1986; Bunselmeyer und Bergmann, 1998; Behr-Völtzer et al., 2006) | 49 |
| Tabelle 6: | Nickelgehalt verschiedener Körperteile von Frauen und Männern (nach Anke und Seifert, 2005) | 53 |
| Tabelle 7: | Nickelgehalt von Fäzes, Urin und Kopfhaar bei Beschäftigten einer Nickelhütte (nach Anke und Seifert, 2005) | 54 |
| Tabelle 8: | Karzinogene Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen (nach Anhang I der EU-Richtlinie RL 67/548/2008) | 77 |

| | |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anhang | 141 |
| <hr/> | |
| Tabelle 9: | In vitro-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen..... 91 |
| Tabelle 10: | Tägliche Freisetzung von Nickel und Chrom aus unterschiedlichen kieferorthopädischen Drahtbögen bei verschiedenen pH-Werten (Kuhta et al., 2009) 92 |
| Tabelle 11: | Metallionenfreisetzung aus Brackets und Bukkalröhrchen nach 30tägiger Submersion in supplementierter MEM (Ortiz et al., 2011) 92 |
| Tabelle 12: | In vivo-Studien zur Metallfreisetzung aus orthodontischen Apparaturen 94 |
| Tabelle 13: | Studien zum Einfluss kieferorthopädischer Apparaturen auf die Zytotoxizität und Genotoxizität oraler Mukosazellen 98 |
| Tabelle 14: | Veränderung der DNA-Schädigung beziehungsweise Lebensfähigkeit oraler Mukosazellen bei Patienten vor (T0) sowie 3 (T1) und 6 (T2) Monate nach der Bracketzementierung sowie bei Kontrollen ohne KFO-Behandlung (Hafez et al., 2011) 100 |
| | |
| Abbildung 1: | Elektrochemische Spannungsreihe der Metalle (Marxkors und Meiners, 1993) . 16 |
| Abbildung 2: | Aufnahme, Resorption und Verteilung im Körper (eigene Abbildung) 18 |
| Abbildung 3: | Entzündung der Gingiva in Kontakt mit einer Aufbrennlegierung (nach Schmalz und Brechenmacher, 2005) 21 |
| Abbildung 4: | Pulpanekrose nach Applikation von Kunststofffüllungen (nach Schmalz und Brechenmacher, 2005) 21 |
| Abbildung 5: | Dosis-Wirkungs-Kurve (BMD = Benchmark Dosis, LOAEL = Lowest Observed Effect Level, NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) 27 |
| Abbildung 6: | Allergische Konjunktivitis (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005) 34 |
| Abbildung 7: | Quincke-Ödem (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)..... 35 |
| Abbildung 8: | Urtikaria (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005) 35 |
| Abbildung 9: | Allergische Kontaktdermatitis nach Kontakt mit Komposit-Kunststoff an der Fingerkuppe (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)..... 37 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 10: Allergische Reaktionen von Typ IV nach Nickelexposition (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005)..... | 37 |
| Abbildung 11: Persistierendes periorales und labiales Ekzem bei einer kiefer-orthopädischen Patientin (mit CuNiTi-Drähten) (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005) | 38 |
| Abbildung 12: Ausgeprägte Gingivitis bei einem kieferorthopädischen Patienten mit nickelhaltiger Apparatur. Diagnose bei Nickel-positivem Patch-Test (entnommen aus Schmalz und Brechenmacher, 2005) | 38 |
| Abbildung 13: Erstanwendungen von Nickel (http://www.nickelinstitute.org , Stand 2015) | 44 |
| Abbildung 14: Die 10 häufigsten Endanwendungen von Nickel im Jahr 2007 (http://www.nickelinstitute.org , Stand 2015) | 45 |
| Abbildung 15: Einteilung industriell genutzter Nickel-Basislegierungen (nach Ameling und Brill, 1998) | 46 |
| Abbildung 16: Hautreaktionen und generelle Symptome bei Probandinnen(en) nach oraler Provokation (nach Jensen et al., 2003)..... | 58 |

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Elham Andabili-Barthel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Allgemeine Eigenschaften, Verwendung und Pathophysiologie der Elemente Nickel, Chrom, Kobalt und Molybdän und die potentiellen Gefahren bei deren Verwendung in der Zahnmedizin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE –www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

.....

Datum

.....

Unterschrift

9 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

10 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn PD Dr. Strietzel für die Bereitstellung des Dissertationsthemas, seine professionellen und immer freundlichen Hilfestellungen und seine außerordentliche Geduld.

Besonderer Dank gilt auch der Firma BEGO und hier vor allem Herrn Dr. Michael Weiß und seiner Familie für ihre Unterstützung und allem aber für ihre Freundschaft.

Auch bei meiner Familie möchte ich mich an dieser Stelle für deren Vertrauen, Motivation und Unterstützung herzlichst bedanken.