

**Nickel in Lebensmitteln**  
**- Ursache für Hautekzeme -**

**- Diplomarbeit -**

**Vorgelegt am 01.10.2005**

**von**

**Claudia Meints**

**Matr.- Nr. 1564252**

**Betreuung:**

**Frau Prof. Dr. Behr- Völtzer**

**Korreferat:**

**Herr Prof. Dr. Hamm**

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1</b>	<b>Einleitung und Eingrenzung der Thematik .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Nickel.....</b>	<b>8</b>
2.1	Geschichte und Vorkommen .....	8
2.2	Umweltmedizinische Bedeutung.....	8
2.3	Einflussfaktoren für Nickelanreicherung in Nahrungsmitteln.....	9
2.4	Nickelgehalt in Lebensmitteln (Deutschland).....	10
2.4.1	Nickelgehalt in Getreide.....	10
2.4.2	Nickelgehalt wichtiger Gemüsesorten.....	11
2.4.3	Nickelkonzentration in tierischen Lebensmitteln .....	12
2.4.4	Nickelkonzentration in handelsüblichen Fruchtsäften und –nektaren ..	12
2.5	Verzehrsgewohnheiten .....	13
2.6	Nickel in Trink- und Mineralwasser .....	15
2.7	Bioverfügbarkeit des Nickels .....	15
2.8	Resorption von Nickel aus Lebensmitteln und Getränken .....	16
2.9	Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung von Nickel im menschlichen Körper.....	18
<b>3</b>	<b>Das Exogene- allergische Kontaktekzem .....</b>	<b>20</b>
3.1	Entstehung und Symptomatik.....	20
3.2	Mechanismus der T- Zell- vermittelten Reaktion.....	21
<b>4</b>	<b>Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf orale Nickelallergie .....</b>	<b>23</b>
4.1	Diagnostischer Vorgang .....	23
4.2	Eliminationsdiät.....	23
4.3	Bestätigung durch Provokation.....	24

<b>5</b>	<b>Nickelarme Diät.....</b>	<b>25</b>
5.1	Versorgung mit kritischen Nährstoffen.....	25
5.2	Lebensmittelauswahl bei oraler Nickelallergie.....	26
5.3	Auswirkung einer nickelarmen Diät auf den Hautzustand von Nickelallergikern.....	28
<b>6</b>	<b>Evidenz basierte Medizin .....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>Kriterien zur Untersuchung von beispielhaft ausgewählten Nickelallergie- Studien .....</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>Studien .....</b>	<b>33</b>
8.1	Zusammenfassung von zwei Studien mit dem Schwerpunkt der Dosis-Abhängigkeit.....	35
8.1.1	Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study.....	35
8.1.2	Nickel dermatitis: The relation to oral nickel challenge .....	38
8.2	Flare- up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions.....	41
8.3	Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and/ or cobalt.....	45
8.4	Chronic allergic- like dermatopathies in nickel- sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts.....	48
8.5	Oral hyposensitization in nickel allergy .....	51
8.6	Perorale Nickelprovokation bei nichtdyshidrosiformen und dyshidrosiformen Nিকেলেkzem .....	54
8.7	Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element.....	57
<b>9</b>	<b>Zusammenfassende Diskussion der vorgestellten Studien....</b>	<b>60</b>
<b>10</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>64</b>
	<b>Abstract.....</b>	<b>66</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
	<b>Glossar .....</b>	<b>74</b>

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Hautreaktionen und generelle Symptome der Probanden nach oraler Provokation (Jensen et al., 2003) .....	37
Abbildung 2: Das Verhältnis von vorherigen Epikutantest Reaktionen und Ekzemschübe nach oraler Provokation hinsichtlich der Intensität der vorherigen Testreaktionen (Hindsen, 1999).....	43
Abbildung 3: Reaktionstypen bei positiver oraler Provokation (Roduner, 1987) .....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nickelgehalt in deutschen Getreide .....	11
Tabelle 2: Nickelgehalte in deutschen Brotsorten .....	11
Tabelle 3: Nickelkonzentration in wichtigen Gemüsesorten .....	11
Tabelle 4: Nickelkonzentrationen in tierischen Lebensmitteln .....	12
Tabelle 5: Nickelkonzentration in handelsüblichen Fruchtsäften und -nektaren .....	13

## Fortsetzung Tabellenverzeichnis

## Seite

Tabelle 6: Durchschnittliche Verzehrsmengen der Deutschen und die damit verbundene Nickelaufnahme .....	14
Tabelle 7: Durchschnittliche Trinkmenge der Deutschen und die damit verbundene Nickelaufnahme .....	14
Tabelle 8: Nickelgehalte im Plasma nach der Provokation von je 5 mg .....	17
Tabelle 9: Geeignete und ungeeignete Lebensmittel bei oraler Nickelallergie .....	26
Tabelle 10: Bewertung der publizierten Literatur nach Evidenzstufe und Härtegraden .....	31
Tabelle 11: Übersicht der recherchierten Studien zum Thema orale Nickelprovokation .....	33
Tabelle 12: Reaktionsmuster der oralen Nickelprovokation mit nickelempfindlichen Probanden (Gawkrödger et al., 1986) .....	39
Tabelle 13: Reaktionen der 144 Probanden nach oraler Provokation (Veien, 1987) .....	46

# 1 Einleitung und Eingrenzung der Thematik

## Einleitung

In Deutschland entstanden 1992 große Irritationen über nahrungsassoziiertes Nickel, was nicht erstaunlich ist, da im folgenden Jahr eine Nickelverordnung in Kraft treten sollte. Wurde Nickel bis dato eher mit Begriffen wie Schwermetall, Gift und Krebs in Verbindung gebracht, spielte nun auch der Ausdruck der sogenannten „Nickelallergie“ eine wichtige Rolle.

Tatsache ist, dass bis heute eine Sensibilisierung mit Nickel die häufigste Ursache von Kontaktsensibilisierung in Industrieländern ist. Die Ursachen für die Entstehung der verschiedenen Formen von Kontaktekzemen durch Modeschmuck und nickelhaltige Gebrauchsgegenstände sind weitestgehend bekannt.

Doch die Entwicklung des hämatogenes Kontaktekzems wirft auch nach langen Jahren der klinischen Forschung noch Fragen auf. Hierbei berichten Patienten über die Entwicklung von Hautekzemen an Stellen mit vorausgegangenem (oft zeitlich weit zurückliegenden) Kontakt nickelhaltiger Gegenstände oder Epikutantestungen, ohne dass ein nachvollziehbaren Expositionsrythmus mit nickelhaltigen Gegenständen zu erkennen wäre. Dieses Phänomen führte zur Vermutung, dass auch die tägliche Aufnahme des in Nahrungsmitteln und Trinkwasser enthaltenen Nickels das Aufflammen der Hautekzeme auslösen könne.

Da das Einhalten einer nickelarmen Diät bei vielen Patienten zu einer Abheilung bzw. Besserung der Hauterscheinungen führte, wurde Nickelallergikern oft pauschal zu dieser unterstützende Maßnahme geraten. Die Gefahr einer Mangelernährung während einer nickelarmen Diät und auch die individuellen Lebensumstände (häufige Reisen und Verzehr außer Haus) können die Durchführung einer nickelarmen Diät jedoch erschweren.

Die Ergebnisse verschiedener Studien der letzten 25 Jahre zeigten, dass das erneute Aufflammen von Hautekzemen bei Patienten mit Nickelallergie durch orale Nickelprovokation eintreten kann. Daraufhin haben sich viele Experten auf diese Ergebnisse gestützt und haben daraus die Schlussfolgerung gezogen, dass ebenso das durch Nahrungsmittel aufgenommene Nickel ein Auslöser für das erneute Aufflammen von Ekzemherden ist.

Mit dem genauen Eingehen auf verschiedene Studien mit Methoden, Design, Ergebnissen und abschließender Diskussion in Kapitel 8 und 9 soll die Frage geklärt werden, inwiefern die orale Nickelprovokation in den Studien mit der alltäglichen Nickelaufnahme aus Lebensmitteln und Trinkwasser vergleichbar ist und in welchem Maße schließlich die Resultate der Studien die Frage klären können, ob die Aufnahme von Nickel durch Nahrungsmittel ein Aufflammen vorausgegangener Hautekzeme auslösen kann und ob somit generell die Durchführung einer nickelarmen Diät bei der Diagnosestellung einer Nickelallergie sinnvoll ist.

### **Themeneingrenzung**

Nach der vorausgegangenen Einführung wird im Kapitel 2 das Metall Nickel vorgestellt und beschrieben. Hier liegt der Schwerpunkt auf das natürliche Vorkommen und der Gehalt in Lebensmitteln. Da über die Bioverfügbarkeit, die Resorption und Metabolismus von Nickel nur wenig bekannt ist, werden diese Mechanismen nur kurz angesprochen.

In Kapitel 3 folgt die Erläuterung des exogen allergischen Kontaktekzems, insbesondere der Entstehung und Symptomatik und der T- Zell vermittelten Reaktion.

Die diagnostischen Maßnahmen bei einer vermuteten Nickelallergie werden im 4. Kapitel behandelt.

Im 5. Kapitel wird die nickelarme Diät in Hinblick auf kritische Nährstoffe, Lebensmittelauswahl und Ernährungstherapie beschrieben.

Durch die Einteilung der Studien in Evidenzklassen wird dem Leser die Aussagekraft und die Gewichtung der Ergebnisse in Kapitel 6 verdeutlicht.

Da nicht alle Studien nach der evidenzbasierten Medizin klassifiziert werden können, hat die Verfasserin einen eigenen Kriterienkatalog erstellt, der in Kapitel 7 vorgestellt wird.

Im 8. Kapitel werden 8 Studien zur Thematik orale Nickelprovokation beschrieben und beurteilt, wobei eine allgemeine Diskussion der Ergebnisse im 9. Kapitel geführt und ein Fazit im Kapitel 10 gezogen wird.

## 2 Nickel

### 2.1 Geschichte und Vorkommen

Die Entdeckung des Metalls Nickel erfolgte im 18. Jahrhundert. Nickel ist ein silberweißes, magnetisches Metall, das vor allem zur Herstellung von Metall-Legierungen verwendet wird. Es wurde schon vor mehreren tausend Jahren in Nickel- Kupfer- Legierungen als Münzmetall verwendet, ohne dass man das Metall selbst kannte (Marquardt, H. in Lehrbuch der Toxikologie, 1994, S. 528).

Nickelionen können in verschiedenen Oxidationsstufen auftreten, wobei die weitaus häufigste (und auch stabilste) Oxidationsstufe als +2 (Ni [II]) in Form von Salzen (Ni [II] Cl<sub>2</sub> und Ni [II] SO<sub>4</sub>) auftritt (Artik et al., 2004, S. 1053).

Heutzutage findet Nickel in vielen Gebrauchsgegenständen Verwendung, sodass sich das Halbmetall zum häufigsten Auslöser von allergischen Kontaktekzemen in Mitteleuropa entwickelt hat. Häufige Nickelquellen in Deutschland sind Bedarfsgegenstände wie Silber-, Weißgold- und Modeschmuck, Reisverschlüsse, Brillengestelle, Knöpfe, Türgriffe, Geldstücke, Zahnersatz, medizinische und orthopädische Implantate, Kochgeschirr und schließlich auch Lebensmittel (Bedarfsgegenständeverordnung, 1992, überarbeitete Version 2004).

Der menschliche Körper enthält ca. 10 mg Nickel. Zur biologischen Rolle ist noch wenig bekannt, doch scheint es am Kohlenhydrat-Stoffwechsel beteiligt zu sein. Die Konzentration im Serum u. Harn beträgt ca. 2,5 mg/l, in den Haaren dagegen 220 mg/kg (Römpp kompakt Basislexikon Chemie, 1999, S. ).

### 2.2 Umweltmedizinische Bedeutung

Neben der Bedeutung des Nickels für die Herstellung von z.B. Bedarfsgegenständen besitzt dieses Metall auch im umweltmedizinischen Bereich eine große Bedeutung, die auf folgende Punkte beruht:

- Der sensibilisierenden Wirkung von Nickel und seine Verbindungen
- Der krebserzeugenden Wirkung von Nickel und seinen Verbindungen nach inhalativer Aufnahme



- Dem ubiquitären Auftreten des Nickels in der Umwelt und der unvermeidlichen Exposition des Menschen gegenüber diesem Element (Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung/ Gesundheitsschutz, 2001, S. 1243)

### 2.3 Einflussfaktoren für Nickelanreicherung in Nahrungsmitteln

Nickel ist ein natürlicher Bestandteil der Erdkruste und wird durch Verwitterungsvorgänge mobilisiert. Vom Boden gelangt das Metall über die Vegetation in die Nahrungskette. Der Nickelgehalt in Lebensmitteln ist von verschiedenen Faktoren abhängig:

- **Standort und Qualität der Böden:** Nickelreichere Pflanzen wachsen auf Verwitterungsböden des Rotliegenden Keupers, Synetis und Schiefer (z.B. im Harz), wobei wiederum auf Moor- und Torfböden (z.B. in Norddeutschland eher nickelärmere Pflanzen gedeihen. Die Böden in Nähe von Gewässern haben zudem einen höheren Gehalt an Nickel (Anke et al., 1995, S. 94).

Eine Versauerung der Böden erhöht die Schwermetallaufnahme erheblich. Durch Aufbesserung der Basenversorgung (Kalk) kann sie wesentlich erniedrigt werden.

Kontamination der Böden durch Abwässerschlämme und Düngemittel können ebenfalls eine Rolle bei der erhöhten Anreicherung von Nickel in Pflanzen spielen (Christensen, 1979, S. 239).

- **Pflanzenalter:**, die Nickelanreicherung ist umso höher, je älter die Pflanze ist
- **Verwendete Pflanzenteile:** die Randschichten der Pflanze haben einen hohen Nickelgehalt
- **Art der Lebensmittel:** Lebensmittel, wie Leguminosen, blattreiche Gemüsesorten, Kakao, Haferflocken und Nüsse reichern Nickel in großem Maße an
- **Genusmittel:** Tabak bzw. Zigarettenrauch kann große Mengen an Nickel enthalten

▪ **Art der Lagerung und Verarbeitung:**

- Für die Zubereitung von Säurehaltigen Speisen wie Spinat, Rhabarber oder Sauergemüse eignen sich nickelfreie Behältnisse aus Emaille, Glas, Glaskeramik oder Ton
- Der Nickelgehalt einzelner Gemüse- und Obstsorten kann durch Schälen reduziert werden (insb. bei Kartoffeln)
- Beim handgebrühten Kaffee lässt sich der Nickelgehalt- im Vergleich zur Kaffeemaschine- um das zehnfache reduzieren
- Konserven sind im Inneren mit einer Schutzschicht aus Epoxidharz überzogen, so dass keine Nickelionen herausgelöst werden können. Ein weißer Niederschlag auf dem Doseninhalt deutet auf eine Beschädigung der Dose und somit auf eine erhöhte Nickelbelastung hin
- Für die Heißwasserzubereitung eignen sich Heizkocher mit einer Heizplatte, im Gegensatz zu innen liegenden Heizspiralen. Beim Entkalken der Geräte kann der Nickelwert im Wasser auf mehrere hundert Mikrogramm ansteigen und sind somit für die nächsten 4- 5 Wasserfüllungen ungeeignet (Anke et al., 1995, S. 92- 94/ Werfel u. Reese, 2003, S. 49- 50).)

## **2.4 Nickelgehalt in Lebensmitteln (Deutschland)**

Die Angaben der Nickelgehalte in Lebensmitteln im folgenden Kapitel sind lediglich Durchschnittswerte und keine absoluten Werte, da die Nickelkonzentration einzelner Lebensmittel von unterschiedlichen äußeren Faktoren abhängig ist, die im vorherigen Kapitel geschildert werden.

### **2.4.1 Nickelgehalt in Getreide**

Nickel wird vorrangig in Maispflanzen in den Wurzeln, im Hafer direkt im Korn, in Weizen, Roggen und Gerste verstärkt in den Randschichten und im Keimling angereichert. Samen besitzen allgemein eine hohe Akkumulationsfähigkeit.

**Tab .1: Nickelgehalt in deutschen Getreiden (Souci- Fachmann-Kraut; 2004)**

**Tab. 2: Nickelgehalte in deutschen Brotsorten ( Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 421)**

Getreide	Nickelgehalt [µg/kg FS]	Brotsorte	Nickelgehalt [µg/kg FS]
Roggen	300	Ölsamenbrot	320
Gerste	280	Roggenvollkornbrot	300
Reis (unpoliert)	370	Weizenvollkornbrot	245
Mais	470	Roggentoastbrot	175
Weizen	130	Mischbrot (Weizen und Roggen)	170
Sorgumhirse	1700	Weizentoastbrot	75
Hafer	2100		

#### 2.4.2 Nickelgehalt wichtiger Gemüsesorten

Die anthropogenen Nickelkontaminationen in Obst und Gemüse sind zu vielfältig, um konkrete Angaben bezüglich der Nickelkontamination zu machen. Daher wurde eine Einteilung in Pflanzengruppen vorgenommen.

**Tab. 3: Nickelkonzentration in wichtigen Gemüsesorten (nach Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 422)**

Familie Brassicaceae 50- 1000 µg Nickel/kg FS	Familie Cichoriaceae 50- 1400 µg Nickel/kg FS	Familie Chenopodiaceae 120- 2990 µg Nickel/kg FS
Blumenkohl; Brokkoli;	Chicoree	Mangold
Grünkohl; Kohlrabi	Endivie *	Rote Beete
Radieschen; Rettich	Kopfsalat *	Spinat *
Rotkohl; Weißkohl; Wirsing	Schnittsalat *	
* Die angegebenen Maximalwerte beziehen sich i.d.R. auf die gekennzeichneten Gemüsesorten		

### 2.4.3 Nickelkonzentration in tierischen Lebensmitteln

Das durch die Nahrung aufgenommene Nickel wird schnell über die Niere des Tieres ausgeschieden. Deshalb weisen tierische Lebensmittel nur geringe Nickelkonzentrationen auf. Jedoch besteht während der Fleischverarbeitung durch die Zugabe von Ascorbinsäurederivate und Starterkulturen die Möglichkeit der Migration von Nickel aus Edelstahlbehältern (Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 421).

**Tab. 4: Nickelkonzentrationen in tierischen Lebensmitteln**  
(Souci- Fachmann- Kraut, 2004)

Lebensmittel	µg Ni/kg (bzw. l) Frischsubstanz
Innereien (Rind und Schwein)	15- 190
Rindfleisch *	10- 190 (Durchschnitt 58)
Schweinefleisch *	10- 59 (Durchschnitt 51)
Geflügel	Durchschnitt 36
Hammelfleisch	Durchschnitt 20
Ei	77- 400 (Durchschnitt 91)
Milch	4.0- 60 (Durchschnitt 17)
* Muskelfleisch	

### 2.4.4 Nickelkonzentration in handelsüblichen Fruchtsäften und –nektaren

Es ist anzunehmen, dass die resorbierbare Schwermetallmenge mit der Ascorbinsäurekonzentration und anderen organischen Säuren korreliert. Diese Tatsache ist u.a. relevant für den Nickelgehalt von fruchtsäurehaltigen Getränken (diverse Säfte) da diese Säuren Nickel aus Edelstahl freisetzen können (Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 420).

**Tab. 5: Nickelkonzentration in handelsüblichen Fruchtsäften und -nektaren (nach Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 420)**

Getränk	Nickel (µg/l)	Nickelgehalt pro Glas (µg/200 ml)
Roter Traubensaft	40	8,0
Roter Diät- Multivitamin- 10- Frucht- Nektar	39	7,8
Sauerkirschnektar	38	7,6
Roter Johannisbeernektar	37	7,4
Schwarzer Johannisbeernektar	33	6,6
Apfelsaft I und II (Mittelwert)	28	5,6
Kirschnektar I und II (Mittelwert)	12,5	2,6

## 2.5 Verzehrsgewohnheiten

Zwar werden viele Lebensmittel in den folgenden Tabellen Nr. 6 und 7 nicht berücksichtigt, trotzdem lässt sich eine „typisch deutsche“ Linie in der Nahrungsaufnahme und somit auch der Nickelaufnahme erkennen.

Die tägliche Nickelaufnahme beläuft sich durch die aufgeführten Lebensmittel lt. Tabelle 6 und 7 auf 89,41 µg/Tag/Kopf (Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 419-424).

Andere Quellen gehen von einer täglichen Nickelzufuhr von durchschnittlich 170µg mit der Nahrung und 2 µg mit dem Trinkwasser (Artik et al., 2004, S. 1052), insgesamt 50 µg bis 200 µg (Ricciardi et al., 2001, S. 109), 150 µg für Frauen und 170 µg für Männer (Anke et al., 1995, S. 96) oder insgesamt 100 µg bis 800 µg (Abeck et al., 1993, S. 438) aus.

Selbst durch strenge, nickelarme Diäten kann die durchschnittliche tägliche Nickelaufnahme nur von 130 µg auf 70 µg gesenkt und bei einer Diät mit vorsätzlich hohen Nickelgehalt auf 250 µg erhöht werden (Burrows, 1992, S. 633).

**Tab. 6: Durchschnittliche Verzehrsmengen der Deutschen und die damit verbundene Nickelaufnahme (nach Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 423)**

Lebensmittel	g/Kopf/Tag	Nickelgehalt ( $\mu\text{g}/\text{Kopf}/\text{Tag}$ )
Vollkornbrot, Mischbrot, (Roggen und Weizen)	210	48,50
Kartoffeln	200	4,10
Milch	184	1,84
Schweinefleisch	110	4,40
Eier	39	2,85
Rindfleisch	35	2,24

**Tab. 7: Durchschnittliche Trinkmenge der Deutschen und die damit verbundene Nickelaufnahme (nach Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 423)**

Getränk	l/Kopf/Tag	Nickelgehalt ( $\mu\text{g}/\text{Kopf}/\text{Tag}$ ) = Durchschnittswerte
Kaffee	0,45	9,00
Bier	0,36	2,34
Mineral-, Quell- und Tafelwasser	0,26	2,60
Erfrischungsgetränke	0,24	2,16
Fruchtsaft- und Nektar	0,11	4,40
Wein (inkl. Wermut)	0,05	2,00
Tee, schwarz	0,07	2,52
Spirituosen	0,02	0,20
Schaumwein	0,01	0,26

Weitere Verzehrsstudien zeigen, dass über die Hälfte der Aufnahme auf Getreideprodukte, Kartoffeln, Gemüse und Obst zurückzuführen sind (Behr-Völtzer et al., 1997, S. 198).

## **2.6 Nickel in Trink- und Mineralwasser**

Der aktuelle Grenzwert für Nickel im Trink- und Mineralwasser liegt bei 50 µg pro Liter. Allerdings können die ersten Tropfen aus dem Wasserhahn, gerade am Morgen bis zu 1,3 mg pro Liter enthalten.. (Werfel u. Reese, 2003, S. 49- 50)

Der Gehalt an Nickel im Trinkwasser ist zudem abhängig von der Herkunft des Wassers, von Umweltbelastungen, von der Jahreszeit, der Bodennutzung, dem pH- Wert, der Bodentiefe der Wassergewinnung und von der Nickelmigration aus Trinkwasserleitungen (Bunselmeyer, Bergmann, 1998, S. 419/ WHO Guidelines for Drinking Water Quality, 2004, S. 4).

Die in Europa gemessenen Nickelkonzentrationen des Trinkwassers liegen im Allgemeinen unter 10 µg/Liter, im Rhein- Main- Gebiet sogar unter 7 µg/Liter (WHO Guidelines for Drinking Water Quality, 2004, S. 4).

## **2.7 Bioverfügbarkeit des Nickels**

Aussagen über die Bioverfügbarkeit von Nickel lassen sich nur bei Kenntnis der Bindung an organische Partner sowie über dessen chemische und physikalische Zustandsform in der Matrix Lebensmittel machen. Für den geringen Wissensstand auf diesem Gebiet sind große analytische Schwierigkeiten verantwortlich.

Größtenteils ausreichend untersucht wurde die Bindungsformen von Nickel in Getränken wie Kaffee, Rotwein und Tee und es konnten die Bindung an funktionelle Gruppen und die Stabilität der Bindung bestimmt werden, jedoch nicht die Bindung an definierte organische Bindungspartner. OH- Gruppen, aromatische NH- Gruppen und Carbonyl- Gruppen konnten als Bindungspartner des Nickels ermittelt werden. Solche Gruppierungen treten in Kaffee und Tee verstärkt in Form von Gerbstoffen wie Katechinen, Flavonolen, Kaffeesäure, Chinasäure usw. auf wobei besonders Tee die vielfache Menge des Nিকেleigengehalt binden kann (Scheller et al., 1988, S. 494 und Solomons et al., 1982, S. 46- 47).

Auch weitere Bestandteile der Nahrung (z.B. Ascorbinsäure) können die Bioverfügbarkeit von oral verabreichten Nickel reduzieren (Sundermann et al., 1989, S. 10).

Bereits im nativen Teegetränk besteht ein Gleichgewicht zwischen gebundenen und ungebundenen (freien) Nickel. Nach der allmählichen Zugabe von Nickel (als anorganisches Salz) stellt sich solange immer wieder ein Gleichgewicht ein, bis schließlich die Komplexfähigkeit des Tees erschöpft ist (Scheller et al., 1988, S. 494).

## 2.8 Resorption von Nickel aus Lebensmitteln und Getränken

Im Dünndarm wird Nickel aktiv und teilweise durch Diffusion resorbiert, wobei die aktive Resorption im Eisenmangel gesteigert und durch diätetisches Eisen und Kobalt gestört ist (Biesalski et al., 2004, S. 12).

Mit der Gabe von anorganischen Nickelsalzen (Nickelsulfat oder -chlorid) wird versucht, Hautreaktionen zur Absicherung der Diagnose „hämatogenes allergisches Kontaktekzem“ zu provozieren. Hierbei dient der Nickelanstieg im Blut nach erfolgreicher Provokation als Maß der Bioverfügbarkeit des Nickels. Die benötigten Nickelmengen von 2,5- 5 mg, die im Provokationstest verabreicht werden, liegen allerdings weit über der durchschnittlichen Menge an Nickel, die mit der Nahrung aufgenommen wird. Diese überhöhten Mengen müssen ebenfalls gegeben werden, um die Bioverfügbarkeit von Nickel überprüfen zu können und somit der Nickelplasmagehalt nach der Provokation deutlich über dem Nüchternplasmaspiegel liegt.

Im folgenden Provokationstest wurden jeweils 250 ml Kuhmilch, Orangensaft, Kaffee, Tee, Coca Cola und als Vergleichsmedium Trinkwasser (100 ml) 5mg Nickel (als 22,4 mg Nickelsulfathexahydrat) zugesetzt. Fünf gesunden Probanden wurden im Stundentakt Blutproben entnommen. In Tabelle 8 wurde der Nickelanstieg nach der Provokation mit Nickel im Trinkwasser gleich 100% gesetzt.

Zu beobachten war eine starke individuelle Schwankung in der Nickelresorption. Es wurden z.B. nach der Provokation mit Nickel (5mg) im Trinkwasser Nickelplasma- Konzentrationen von 80- 140 µg/l nach drei Stunden gemessen. Somit sind die in Tabelle 8 angegebenen Werte der durchschnittliche Nickelanstieg im Blutplasma.



Laut Messergebnis konnte zudem festgestellt werden, dass alle untersuchten Getränke über organische Bindungspartner verfügen, die Nickel binden können (Scheller et al., 1988, S. 494- 495).

**Tab. 8: Nickelgehalte im Plasma nach der Provokation von je 5 mg Nickel (nach Scheller et al., 19'88, S. 495)**

Wartezeit Getränk	1. Stunde % (µg/l)	2. Stunde % (µg/l)	3. Stunde % (µg/l)	4. Stunde % (µg/l)
Trinkwasser	100 (48)	100(73)	100 (81)	100 (53)
Kuhmilch	50	38	51	77
Orangensaft	31	45	51	96
Tee	50	56	46	79
Kaffee	42	45	42	70
Coca Cola	75	85	77	123

In einer weiteren Testreihe wurden zwei Testmahlzeiten jeweils 5 mg Nickel zugesetzt. Die erste Mahlzeit bestand aus 2 Scheiben Schinken, 2 Scheiben Weißbrot, Toast mit Margarine, 120 g Rührei und 250 ml Kaffee (aus 3 g Kaffeepulver). Die zweite Mahlzeit bestand aus 120 g schwarzen Bohnen, 120 g Maistortillas und 250 ml Kaffee mit 15 g Zucker gesüßt. Der ersten Mahlzeit wurde das Nickelsulfat zum Rührei und der zweiten Mahlzeit den Bohnen zugesetzt. Der Nickelanstieg im Plasma lag nicht signifikant über dem Nüchternplasmaspiegel, womit eine Resorption des verabreichten Nickel nicht nachgewiesen werden konnte. Weitere Ergebnisse zeigen, dass Ascorbinsäure und  $\text{Na}_2$  EDTA die Nickelresorption signifikant vermindern, wenn diese neben dem Nickel dem Trinkwasser zugesetzt werden. Die Annahme, dass Phytin die Nickelresorption vermindere, konnte nicht nachgewiesen werden (Scheller et al., 1998,S. 495).

Die resorbierbare Nickelmenge hängt beim Menschen im wesentlichen von drei Faktoren ab:

- von der unterschiedlichen Resorptionsfähigkeit des Individuums,
- von der unterschiedlichen Elementbindungsform des Nickels in der Matrix Lebensmittel,

- vom Nickelgesamtgehalt der Nahrung (Lauter, 1994, 472),
- die Rate der Magenentleerung und die Peristaltik des Intestinaltraktes (Nielsen et al., 1999, S. 67)

In keinem Fall ist die mit der Nahrung aufgenommene Menge an Nickel mit der tatsächlich resorbierten Nickelmenge gleichzusetzen (Lauter, 1994, S. 472).

Genauere Angaben zur resorbierbaren Menge an Nickel können also aufgrund der o.g. Gründe nicht gemacht werden. Man geht jedoch davon aus, dass ca. 1 % des Nickels aus Lebensmitteln vom Verdauungstrakt absorbiert werden kann (Nielsen et al., 1999, S. 67/ Sundermann et al., 1989, S. 10). Laut Biesalski et al. (2004, S. 12) wird Nickel aus wässriger Lösung bis etwa 30% und bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme nur noch bis zu 1% resorbiert

Im Gegensatz dazu wird ca. ein Viertel der Menge an Nickel intestinal aufgenommen, die nach nächtlichem Fasten durch Trinkwasser aufgenommen wurde (Sundermann et al., 1989, S. 10). In einer Untersuchung von Patriarca et al. (1997, S. 620) wurde jedoch eine höhere gastro- intestinale Nickelaufnahme von 6 % gemessen.

Allerdings wurde im Tierversuch bei Ratten beobachtet, dass entrahmte Milch und  $Zn^{2+}$  die Absorption von Nickel in isolierten Segmenten des Jejunum reduzieren (Sundermann et al., 1989, S. 10).

## **2.9 Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung von Nickel im menschlichen Körper**

Im menschlichen Plasma wird Nickel hauptsächlich an Albumin gebunden, geringere Anteile binden sich an Nickeloplasmin oder sie bilden Nickel- Histidin- oder Nickel- Histidin- Albumin- Komplexe. Die Nickelkonzentration im Serum kann in belasteten Gebieten 4,6 µg/l erreichen und liegt in Deutschland bei 2 µg/l.

Der Körper eines Erwachsenen enthält ca. 10 mg Nickel, wobei die höchste Nickelkonzentration in den Nieren, Leber und Lunge gefunden wurde. Unlösliche Nickelsalze werden teilweise in Lymphknoten, Leber und Nieren abgelagert. Beim metabolischen Abbau wird Nickelcarbonyl im Körper zu Nickel und Kohlenmonoxid abgebaut.

## Nickel

Freigesetztes Nickel findet sich zu 50% im Blut und den inneren Organen, zu 30% in Muskulatur und Fettgewebe und zu 15 % in Knochen und Bindegewebe.

Im menschlichen Organismus ist eine Nickelkumulation und somit eine mehr oder weniger schnell fortschreitende Steigerung der Konzentration an unterschiedlich gebundenem Nickel und Nickelsulfat gegeben, wenn z.B.: Nickel mehrfach kontinuierlich aufgenommen und/oder freigesetzt wird und die Ausscheidung langsamer erfolgt als die Aufnahme oder wenn die tägliche Dosis auf den Rest der früheren Belastung trifft.

Als eine logische Konsequenz ließe sich hieraus ableiten, dass bei chronischen Nickelekezemen die Menge an nahrungsassoziiertem Nickel soweit reduziert wird, um die individuelle Reizschwelle zu unterschreiten und eine Kumulation zu vermeiden (Lauter, 1994, S. 475).

Die Ausscheidung des Nickels geschieht im größten Maße über die Nieren (ca. 90%) und findet nur in geringem Maß über Galle und Darm, Speichel und Schweiß statt (Marquardt, H. in Lehrbuch der Toxikologie; 2004; S. 528- 529). Mit dem Urin werden etwa bis zu 4% und mit dem Stuhl etwa 9% des aufgenommenen Nickels ausgeschieden (Patriarca et al., 1997, S. 620).

Durch Studien konnte festgestellt werden, dass durch eine nickelarme Diät der Nickelpegel im Blut um die Hälfte und im Urin um ein Drittel und mehr gesenkt werden kann. Der Zusammenhang zwischen Nickelspiegel im Blut und einer Hypersensitivität auf Nickel ist aber noch unbekannt, denn die nickelbindenden Proteine in Serum und Blutzellen der nickelempfindlichen Patienten gleichen denen der gesunden Probanden (Gawkrodger et al., 1988, S. .454).

## **3 Das Exogene- allergische Kontaktekzem**

### **3.1 Entstehung und Symptomatik**

Durch wiederholten Kontakt mit Nickel(ionen) (auch als Legierung), sowie aufgrund der entsprechenden Disposition treten bei sensibilisierten Personen Beschwerden auf. Über die Verstoffwechslung des Nickels im menschlichen Organismus ist zwar wenig bekannt, jedoch fördern Schweißsekretion, Feuchtigkeit und saures Milieu den Transport von Nickel durch die Haut.

An Körperstellen direkten Kontakts mit nickelhaltigen Materialien kann es in der Frühphase zu perivaskulären Infiltrationen aus mononukleären Zellen kommen, später gefolgt von zunehmender Gewebsinfiltration begleitet von lokalem Juckreiz, Hautrötungen, und Entzündungen. Bei andauerndem Kontakt wird die betroffene Haut an den betroffenen Stellen dicker, lederartig, schuppig und zeigt tiefe Risse auf, wodurch die Schutzfunktion der Haut beeinträchtigt wird (Ring, J. in Angewandte Allergologie, 2004, S. 37- 38).

In der späteren Phase können bei hochgradiger Sensibilisierung Gefäßverschlüsse und zentrale Nekrosen auftreten (Jäger in Nahrungsallergien und –intoleranzen, 1998, S. 37- 39).

Die Diagnose des Kontaktekzems wird in der Praxis über die Anamnese und den Epikutantest gestellt, wobei die Testergebnisse auch falsch- negativ ausfallen können. Das bedeutet, dass der Test trotz bestehender Nickelallergie negativ ausfällt.

Zusätzlich zu den primären Symptomen kommt es bei einer Vielzahl von Betroffenen auch ohne direkten ortsgebundenen Kontakt zu Ekzemen. Hierbei spielt bei deren Auslösung der Transport der Nickelionen auf dem Blutwege eine wichtige Rolle. Diese Ekzeme werden häufig als hämatogene Kontaktekzeme bezeichnet und treten speziell bei Personen auf, die bereits durch einen längeren Kontakt mit Nickelionen sensibilisiert sind (Marquardt, H. in Lehrbuch der Toxikologie; 2004; S. 528- 529 und Ring, J. in Angewandte Allergologie; 2004; S. 203- 207).

Folgende Symptome deuten auf die Diagnose einer hämatogene Streuung hin:

- Symmetrische, eruptive Dermatitis unklarer Genese
- Chronisch- rezidivierende vesikuläre Palmarekzeme- vesikuläre Effloreszenzen an Fingern und/ oder Fußsohlen
- Symmetrische (nummuläre) Ekzeme (v.a. auch an Hals, Nacken, Oberschenkel)
- Ellenbogen- Hyperkeratosen
- Augenlidekzeme
- Anogenitalekzeme (Bresser, 1992, S. 613 und Dou X. et al., 2003, S. 127)

Speziell orthopädische und chirurgische Implantate, Zahnersatzmaterialien und vorrangig als Hauptnickelquelle unsere Nahrungsmittel und Tabak gelten als permanent aktive Quellen und können somit als Auslöser bezeichnet werden.

In Fachkreisen wird das wiederkehrende Aufflackern von Ekzemherden an Hautpartien, an denen lange Zeit vorher einmal Kontakt zu nickelhaltigen Gebrauchsgegenständen bestanden hatte, als Flare- up Phänomen (Aufflamm- Phänomen) bezeichnet (insbes. das dyshidrosiforme Kontaktekzem). Es kann unter anderem durch stark nickelhaltige Nahrung immer wieder ausgelöst werden, allerdings nur bei starker Sensibilisierung und einem kleinen Teil der Patienten (weniger als 20%) (Behr- Völtzer et al., 2002, S. 82).

### **3.2 Mechanismus der T- Zell- vermittelten Reaktion**

Wie auch andere Metallionen, können auch Nickelionen selber keine allergische Reaktion auslösen, sondern bilden im menschlichen Organismus einen Nickelionen- Eiweiß- Komplex und werden dann als Allergen aktiv. Hierbei gelangt Nickel über den Blutweg (z.B. nach Aufnahme nickelhaltiger Lebensmittel) in die Haut und bindet vorzugsweise an die Aminosäure Histidin in körpereigenen Peptiden.

„Ein Teil dieser nun nickelhaltigen Peptide bindet wiederum an MCH- Klasse- II- Moleküle, die konstitutionell in der Haut auf Antigen präsentierenden Langerhans- Zellen oder dendritischen Zellen exprimiert werden. Nickel induziert außerdem unspezifisch die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, die bei der Auswanderung von Lymphozyten in der Haut von funktioneller Bedeutung sind. Nach der Sensibilisierungsphase kommt es bei erneutem Allergenkontakt zur „Booster“- Reaktion im regionalen Lymphknoten und zur Zunahme spezifischer T- Lymphozyten in der Zirkulation. Die Auswanderung in die Haut wird wahrscheinlich durch die Bindung zwischen sog. „Homingfaktoren“ auf ihren Membranen, wie dem „cutaneous lymphocyte antigen“ (CLA), und hochregulierten Adhäsionsmolekülen auf kutanen Gefäßen, wie dem „endothelial leukocyte adhesion molecule 1“ (ELAM-1), eingeleitet.

Dort treffen nickelspezifische Lymphozyten aufgrund der enorm großen Zelloberfläche der dendritischen Zellen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf den trimolekularen Komplex, bestehend aus Nickel- Peptid- MCH- Klasse- II- Protein, was zur Aktivierung der Zellen in situ führt“ (Werfel/Kapp in Praktische Allergologie, 1998, S. 26- 27).

Nickelempfindliche Patienten hatten im Bluttest nach der Verabreichung von Nickel eine verminderte Anzahl von Monozyten, T- und B- Lymphozyten und vor der oralen Nickelgabe ein höheres Serum Interleukin (IL)- 2 und Serum Interleukin (IL)- 5 als die gesunden, allergiefreien Testpersonen (Jensen et al., 2004, S 32). Diese Tatsache könnte darauf hinweisen, dass diese Subtypen der T- Zellen aus dem Blut in das periphere Gewebe migrieren und somit in die sichtbaren Hautreaktionen involviert sind (Jensen et al., 2004, S. 35- 36).

Allerdings verursacht Nickel keine gefährlichen Typ- I- Reaktionen, sondern stellt eine Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ IV dar, sodass ein absichtlicher Genuss von Speisen mit hohem Nickelgehalt in der Regel keine ernstesten Konsequenzen hat.

Das Maximum der Infiltration nach Allergenexposition liegt bei 48- 72 Stunden, was für die Beurteilung bei Epikutantestungen wichtig ist (Werfel/Kapp, in Praktische Allergologie, 1998, S. 26- 27).

## **4 Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf orale Nickelallergie**

### **4.1 Diagnostischer Vorgang**

Um den Verdacht einer Nickelallergie zu manifestieren und eine nachfolgende, erfolgreiche Therapie einleiten zu können, müssen im Vorhinein folgende diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden:

- 1) Befragung: Anamnese
- 2) in Vivo- Test: Epikutantest
- 3) diätische Maßnahmen: nickelarme Diät für 4- 6 Wochen (Eliminationsdiät)
- 4) Provokation: Double- Blind- Placebo- Controlled- Food- Challenge (DBPCFC)
- 5) Ergebnis: keine Diät oder nickelarme Kost je nach individueller Toleranz (DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“, DGE Info 5/2004, S. 68).

### **4.2 Eliminationsdiät**

Eliminationsdiäten sind heute ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik, falls Anamnese., Ernährungs- und Symptomtagebuch und durchgeführte Haut- bzw. Bluttests einen Verdacht auf Lebensmittelallergie ergeben haben. Die Eliminationsdiät ist der nächste Schritt in der Diagnostik, deren Durchführung notwendig ist, bevor eine Provokation mit dem verdächtigen Lebensmittel erfolgt. Eine diagnostische Diät und nachfolgende Provokation werden als Goldstandard der Diagnose bezeichnet, worauf nur in Einzelfällen verzichtet werden kann (DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“, DGE Info 5/2004, S. 67).

Die Wirksamkeit einer Eliminationsdiät konnte in verschiedenen klinischen Studien gezeigt werden. So konnte durch eine nickelarme Diät bei 59% der Untersuchten eine Besserung oder Abheilung der Hautirritationen, als auch bei den Patienten das Gefühl einer Langzeitbesserung der Symptome erreicht werden. Im Gegensatz dazu traten nach oraler Provokation mit 2,5 mg Nickel erneute Hautverschlechterungen auf.

Die orale Provokation kann also zwei Zielen dienlich sein: 1. als nützlicher diagnostischer test und 2. als Erziehungsmaßnahme für den Patienten (Bresser, 1992, S. 612).

### **4.3 Bestätigung durch Provokation**

Eine Verbesserung der Symptome unter Eliminationsdiät verfestigt noch nicht eindeutig den bestehenden Verdacht einer Nickelallergie. Erst eine Provokation bei gleichbleibender Symptomatik unter Eliminationsdiät erbringt den endgültigen Beweis. Bei Verschlechterung der Symptomatik unter Eliminationsdiät wird keine Provokation durchgeführt. Die Provokation sollte möglichst im doppel- blinden, placebo- kontrollierten Verfahren (DBPCFC) durchgeführt werden, wodurch die Interpretation des Provokationsergebnisses weitgehend objektiv gestaltet wird und eine Beeinflussung durch die eigene Erwartungshaltung sowohl auf Seiten des Patienten als auch auf Seiten des Arztes ausgeschlossen werden kann.

Erst diese positive Provokation bestätigt die Indikation für eine einschneidende therapeutische Diät (DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“, DGE Info 5/2004, S. 69- 70).



## 5 Nickelarme Diät

Eine nickelarme Diät wird, wie schon in Kapitel 4 erwähnt, ausschließlich bei nachgewiesener positiver oraler Provokation empfohlen.

Liegt eine oral auslösbare Nickelallergie vor, so ist die individuelle Toleranzschwelle, ab der Symptome auftreten, zu berücksichtigen. Daher kommt es nicht nur auf die Verzehrsmenge eines einzelnen Lebensmittels und dessen Nickelgehalt an, sondern auf die Summe des Nickelgehaltes aller verzehrten Lebensmittel (DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie, DGE Info 7/2004, S. 99).

Die Ernährungstherapie bei Nickelallergie soll zum Erhalt bzw. zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Der Kostaufbau findet auf Basis der nickelarmen Diät statt durch Elimination eindeutig nachgewiesener Auslöser bzw. Reduktion der Nickelgesamtzufuhr, die über dem individuellen Schwellenwert liegt. Ziel dieser Therapie ist die Berücksichtigung individueller Verträglichkeiten und die Sicherstellung und Kontrolle einer vollwertigen und bedarfsgerechten Ernährung (DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“, DGE Info 6/2004, S. 87).

Für den Betroffenen ist eine Berechnung und Reduktion des in der Nahrung enthaltenen Nickels sehr problematisch, da der Nickelgehalt der Lebensmittel von verschiedenen, von den Verbrauchern kaum zu berücksichtigen Faktoren abhängt (s. Kap. 2.3).

### 5.1 Versorgung mit kritischen Nährstoffen

Auch bei einer nickelarmen Diät wird der geschätzte Bedarf von 16 µg/4182 kJ des essentiellen Spurenelements Nickel gedeckt.

Durch die Einschränkung des Verzehrs von hochwertigen Vollkorngetreide- und Getreideprodukten, Gemüse und Kartoffeln ist die Versorgung mit Energie, Folsäure, Ballaststoffen, Magnesium, Kalium und β- Carotin gefährdet.

Die benötigte Energiezufuhr kann mit dem Verzehr von tierischen Lebensmitteln erfolgen und ist ernährungsphysiologisch nicht bedenklich. Besonders folsäurereiche Lebensmittel wie Brokkoli, Spinat, Spargel, Kohl, Innereien (Leber, Niere) und Hefe sind jedoch auch sehr nickelreich.

Somit sollten insbesondere Schwangere und Stillende bei der Folsäureversorgung auf Supplemente zurückgreifen.

Kritisch zu bewerten ist geringe Aufnahme von Ballaststoffen, die zu Obstipation führen kann. Bei einer Unverträglichkeit auf Vollkornprodukte kann zur ausreichenden Versorgung mit Ballaststoffen auf Laktose zurückgegriffen werden.

Eine mangelnde Versorgung von Magnesium, Kalium und  $\beta$ - Carotin kann mit der Gabe von Supplementen ausgeglichen werden (Behr- Völtzer et al., 1997, S. 199).

## 5.2 Lebensmittelauswahl bei oraler Nickelallergie

Nach der Feststellung der Diagnose eines durch orale Nickelaufnahme ausgelöstes Kontaktekzems wird als therapeutisches Instrument die Durchführung einer nickelarmen Diät eingesetzt. Hierbei werden Lebensmittel in der Ernährung reduziert, die Nickel besonders gut anreichern bzw. überdurchschnittlich zur Nickelaufnahme beitragen können. Außerdem wird die Nickelgesamtaufuhr mit der Nahrung verringert. Unterstützend zur Durchführung einer nickelarmen Diät können den Patienten Auflistungen über geeignete und ungeeignete Lebensmittel ausgehändigt werden, die die Nahrungsmittelauswahl vereinfachen.

**Tab. 9: Geeignete und ungeeignete Lebensmittel bei oraler Nickelallergie (Arbeitskreis Diätetik in der Allergologie in Werfel/ Reese, 2003, S. 51- 52)**

Lebensmittel	geeignet	ungeeignet
Getreide, Brot, Backwaren, Teigwaren, Reis	Brot ohne Samen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weizenmischbrot</li> <li>▪ Weizenbrot mit Weizenmehl (Typ405/550)</li> <li>▪ Roggenbrot mit Roggenmehl Typ 815</li> <li>▪ Kuchen und Gebäck aus Weizenmehl Typ 405- 550</li> <li>▪ Weizenstärke, -grieß</li> <li>▪ Kartoffelstärke</li> <li>▪ Helle Nudeln (Weizenmehl Typ 405-550)</li> <li>▪ Parboiled Reis</li> <li>▪ Reis (poliert)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vollkornbrot, -kekse</li> <li>▪ Getreidekörner</li> <li>▪ Keimlinge</li> <li>▪ Getreidevollkornflocken, Haferflocken insbes.</li> <li>▪ Buchweizen, Hirse</li> <li>▪ Amaranth</li> <li>▪ Mais</li> <li>▪ Kleie</li> <li>▪ Müsli</li> <li>▪ Cornflakes</li> <li>▪ Vollkornnudeln</li> </ul>

**Fortsetzung Tab. 9: Geeignete und ungeeignete Lebensmittel bei oraler Nickelallergie (Arbeitskreis Diätetik in der Allergologie in Werfel/ Reese, 2003, S. 51- 52)**

Gemüse, Hülsenfrüchte, Kartoffeln	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle nicht in Spalte 2 genannten Gemüse, frisch oder TK bevorzugen</li> <li>z.B. Aubergine, Chicoree, Feldsalat, Fenchel, Gurke, Kopfsalat, Kohlrabi, Kresse, Möhre, Paprika, Pilze, Porree, Radieschen, Rettich, Rote Beete, Rotkohl, Schnittbohnen, Sellerie, Spinat, Tomate, Weißkohl, Wirsingkohl, Zucchini, Zwiebeln</li> <li>▪ geschälte Kartoffeln</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hülsenfrüchte (Sojabohnen, Linsen, weiße Bohnen, Erbsen)</li> <li>▪ Sojaprodukte</li> <li>▪ Blumenkohl, Broccoli, Chinakohl</li> <li>▪ Petersilie</li> <li>▪ Säurehaltige Konservennahrung (Sauerkraut, Gurken, Tomaten)</li> <li>▪ Tomatenmark</li> <li>▪ Pellkartoffeln</li> </ul>
Fleisch, Wurstwaren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alle Fleischarten (frisch od. TK)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Innereien</li> <li>▪ Wurstwaren mit hohem Gehalt an Innereien (z.B.: Leber- und Blutwurst)</li> </ul>
Fisch, Krusten- und Schalentiere	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alle nicht in Spalt 2 genannten Fischarten (frisch od. TK) z.B.: Lachs, Forelle, Seelachs, Kabeljau</li> <li>▪ Krabben, Garnelen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hecht, Schleie</li> <li>▪ Muscheln</li> <li>▪ Hummer</li> </ul>
Nüsse, Erdnüsse, Samen		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle Nüsse</li> <li>▪ Erdnüsse, Pistazien</li> <li>▪ Ölsamen (Sonnenblumenkerne, Leinsamen, Mohn, Sesam)</li> </ul>
Obst	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obst frisch od. TK, geschält sowie Obstkonserven</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trockenobst</li> </ul>
Brotaufstriche	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marmelade</li> <li>▪ Honig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nuß- Nougatcreme</li> <li>▪ Erdnusscreme, Erdnussbutter</li> <li>▪ Vegetarische Brotaufstriche</li> </ul>
Süßwaren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weich- und Hartkaramel</li> <li>▪ Gummibären</li> <li>▪ Eis (außer Nuß-, Schokoladeneis)</li> <li>▪ Pudding, selbst gekocht</li> <li>▪ Reiswaffeln ohne Sesam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schokolade</li> <li>▪ Süßwaren mit Mandeln, Nüssen, Erdnüsse, Marzipan, Persipan, Nougat, Schokolade)</li> <li>▪ Müsli- Riegel</li> <li>▪ Lakritz</li> <li>▪ Nußeis, Schokoladeneis</li> </ul>
Getränke	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Max. 2 Tassen Kaffee</li> <li>▪ Max. 2 Tassen dünnen schwarzen Tee, Trinkwasser nach Ablauf der ersten Menge aus dem Wasserhahn</li> <li>▪ Mineralwasser</li> <li>▪ Fruchtsaft und Saftschorlen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kaffee aus der Kaffeemaschine</li> <li>▪ Starker schwarzer Tee aus losen Blättern</li> <li>▪ Kakao, Trinkschokolade</li> <li>▪ Gestandenes Wasser aus der Leitung</li> <li>▪ Alle alkoholischen Getränke insbes. Bier und Wein)</li> </ul>
Kochgeschirr	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abriebfestes und temperaturbeständiges Geschirr aus Email, Glas, und (Glas-) Keramik, Ton, Teflon oder Kunststoff</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Töpfe aus Chrom- Nickel- Stahl (Edelstahl), insbes. Bei älteren Töpfen und bei der Zubereitung säurereicher Speisen (Rhabarber, Spinat etc.)</li> </ul>

### **5.3 Auswirkung einer nickelarmen Diät auf den Hautzustand von Nickelallergikern**

Laut der Studie von Kaaber, Veien und Tjell (1978) zeigten 17 von 28 Probanden mit chronischer Nickeldermatitis und dyshidrosiformen Handekzem nach oraler Provokation mit 2.5 mg Nickel ein Aufflammen vorheriger Hautekzeme. Diese 17 Probanden führten eine 6- wöchige nickelarme Diät durch. Danach zeigten 9 Teilnehmer eine deutliche Verbesserung des Hautzustandes bzw. waren frei von Hautekzemen. Während der ersten 2- 4 Wochen nach Aufnahme der bisherigen normalen Kost verschlechterte sich bei 7 Probanden der Hautzustand wieder. Daraus wurde von den Betreibern der Studie gefolgert, dass eine Reduktion der Nickelaufnahme möglich ist und bei den Patienten mit der Diagnose des dyshidrosiformen Handekzems eine Verbesserung der Hautekzeme durch eine nickelarme Diät möglich ist.

In einer weiteren Studie von Veien, Hattel und Laurberg (1993) führten 90 Probanden mit Nickelempfindlichkeit, positivem Epikutantest auf Nickel und positiver Reaktion nach oraler Provokation mit 2.5 mg Nickel an einer 1- 2- monatigen nickelarmen Diät teil. 55 Probanden gaben nach der Diätphase Auskunft über deren Auswirkungen: 10 Teilnehmer beschrieben, dass die Dermatitis gänzlich abgeklungen ist, bzw. dass sich nur noch abgeschwächte Hautreaktionen zeigten. Bei 30 Teilnehmern zeigten sich deutlich schwächere und kleinere Ekzemherde. Auch hier zeigte sich, dass die Aktivität der Dermatitis durch eine nickelarme Diät reduziert werden kann. Jedoch profitieren die Patienten mit schwächerer Reaktion beim Epikutantest auf Nickel mehr von dieser diätetischen Maßnahme, als die Patienten mit einer stärkeren Reaktion beim Epikutantest auf Nickel.

In der letzten hier beschriebenen Studie von Veien, Hattel und Justesen (1985) nahmen 61 Probanden teil, die nach oraler Provokation mit 2.5 mg Nickel positive Hautreaktionen zeigten, allerdings einen negativen Epikutantest auf Nickel aufwiesen und 143 Probanden, die einen positiven Epikutantest auf Nickel aufwiesen. Nach einer 1- 2- monatigen nickelarmen Diät verbesserte sich der Hautzustand bzw. verschwanden die Hautekzeme gänzlich.

Als ein mutmaßlicher Auslöser der Verschlimmerung der Hautekzeme nannten 36 Probanden Schwitzen, 28 Probanden psychologischer Stress und 13 Probandinnen die Menstruation.

5 Jahre nach der Durchführung der nickelarmen Diät beantworteten 150 Teilnehmer einen Fragebogen, aus denen hervorging, dass 90 Probanden in der nachfolgenden Zeit diese diätetische Maßnahme in regelmäßigen Abständen weitergeführt haben, von denen 88 Teilnehmer eine positive Langzeitwirkung in Bezug auf die Verbesserung oder Abheilung der Ekzemherde empfanden.

Allerdings trat eine Ungereimtheit bei der Auswertung der Ergebnisse auf, da 117 Probanden angeblich konkret die Lebensmittel benennen konnten, welche eine Verschlimmerung der Dermatitis hervorgerufen haben. Da sich die gesamte Menge der Nickelaufnahme aus der Summe der aufgenommenen Nahrungsmittel und deren Nickelgehalt zusammensetzt ist es unwahrscheinlich, dass bei dem Verzehr einzelner Lebensmittel eine Verschlechterung der Ekzemherde auftritt. Dies könnte nur der Fall sein, wenn ein bestimmtes nickelreiches Nahrungsmittel in außergewöhnlich großer Menge verzehrt wird.

Abschließend kann aus diesen Ergebnissen lediglich gefolgert werden, dass eine nickelarme Diät in bestimmten Fällen und bei bestimmter (noch nicht weiter geklärt) Diagnosestellung durchaus zur Verbesserung oder auch vollständigen Abheilung von Nিকেlekzemen führen kann. Eine pauschale Empfehlung zur Durchführung dieser diätetischen Maßnahme kann jedoch nicht gegeben werden, weil deren Erfolg von vielen individuellen und unbekanntem Faktoren abhängt, deren Aufklärung noch weitere Forschung bedarf.

## 6 Evidenz basierte Medizin

Die evidenzbasierte Medizin setzt sich das Ziel, die Qualität der veröffentlichten medizinischen Daten zu bewerten und damit auch zu verbessern und dient damit dem Patienten, dem einzelnen Arzt, der einzelnen Forschungseinrichtung und der Gesundheitspolitik als wichtiges Instrument zur Qualitätssicherung. In der Anwendung der evidenzbasierten Medizin zur Bewertung von medizinischen Studien soll gewährleistet werden, dass diese Studien eine wissenschaftlich-empirische Basis haben. Gleichzeitig soll mit Hilfe der evidenzbasierten Medizin die Aussagekraft medizinischer Studien eingeordnet werden und künftiger Forschungsbedarf festgestellt werden (DGE- info, 2002, S. 134).

Zu der evidenzbasierten Medizin gehören seit Mitte der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts in Deutschland auch Leitlinien (auch *clinical practice guidelines*), die unter Zuhilfenahme der evidenzbasierten Medizin hergestellt wurden. Solche Leitlinien gibt es mittlerweile für zahlreiche medizinische Bereiche. Die Aktivitäten dieser unterschiedlichen Leitlinienprogramme werden von der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) und von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) koordiniert.

Kriterien der evidenzbasierten Medizin:

Die Leitlinienprogramme der evidenzbasierten Medizin haben Kriterien für die Wichtigkeit und Aussagekraft medizinischer Studien entwickelt. Es gibt Evidenzstufen von Ia bis IV und Härtegrade von A bis C, so dass wissenschaftliche Literatur bezüglich ihrer Aussagekraft detailliert bewertet werden kann (s. Tab.10).

Zur Bewertung der medizinischen Leitlinien gibt es in Deutschland eine Checkliste, mit der die methodische Qualität von Leitlinien untersucht werden kann (ÄZQ). Diese Checkliste orientiert sich an vergleichbaren Instrumenten aus den USA und dem Vereinigten Königreich ([www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)).

**Tab. 10: Bewertung der publizierten Literatur nach Evidenzstufe und Härtegraden** (<http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap01einfuehrung/kap05recherche/view#kommentare>; 03.03.2005)

Stufe	Evidenz- Typ	Härtegrad
la	Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien	A
lb	Mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie	aus klinischer Sicht erstrangig
IIa	Mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie, nicht randomisiert	B
IIb	Mindestens eine gut angelegte, nicht kontrollierte, nicht randomisierte klinische Studie, z.B. Reihenuntersuchungen, Kohortenstudien	aus Klinischer Sicht
III	Eine gut angelegte, nicht experimentelle, deskriptive Studie, z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, und Fall- Kontroll- Studien	Sicht zweitrangig
IV	Berichte der Expertenausschüsse oder Expertenmeinungen und/ oder klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten	C aus klinischer Sicht drittrangig

Diese Einteilung in Evidenzstufen und Härtegrade ermöglicht dem Suchenden eine einfache und schnelle Isolation von für ihn relevanter Literatur. Hierbei hat die Stufe Ia die größte Aussagekraft und die Stufe IV die geringste. Empfehlungen, die erfahrungsgemäß für den klinischen Ablauf unabdingbar sind, erhalten den höchsten Härtegrad (A), auch wenn die für sie verfügbare externe Evidenz nicht ausreichend vorhanden ist. Eine Interventionsstudie, für die die Evidenzstufe Ia oder Ib vorliegt, kann trotzdem den niedrigsten Härtegrad erhalten, wenn die klinische Bedeutung geringfügig ist (<http://www.cochrane.de/ccbackg.htm>; 03.03.2005).

## **7 Kriterien zur Untersuchung von beispielhaft ausgewählten Nickelallergie- Studien**

Das Kapitel 6 befasst sich mit der evidenzbasierten Medizin, nach der die Aussagekraft von medizinischen Studien klassifiziert werden kann. Die evidenzbasierte Medizin schreibt keine Mindestanzahl an Probanden vor. Trotzdem ist es aus statistischen Gründen unwahrscheinlich, dass bei einem häufig verbreiteten Erkrankungsbild wie das Aufflammen früherer Ekzemherde durch orale Nickelaufnahme eine geringe Probandenanzahl den Kriterien der evidenzbasierten Medizin in irgendeiner Weise genügen könnte. Aus diesen Gründen behielt es sich die Verfasserin vor, einen eigenen Kriterienkatalog abzuleiten:

- Gegenstand der Studie (ist die Fragestellung trivial oder sinnvoll)
- Studiendesign (Verblindung, Randomisierung etc.)
- Anzahl der Teilnehmer
- Gruppenstruktur
- Vorerkrankungen (möglicher Einfluss auf das Ergebnis)
- Nebenbedingungen (Zeitpunkt der Einnahme der Supplemente, zusätzliche Diätmaßnahmen usw.)

Für eine wissenschaftliche Studie ist es wichtig, dass diese unter anderem doppelblind und im besten Fall randomisiert durchgeführt wird, um eventuelle äußere Faktoren zu minimieren. Neben einem entsprechenden Zeitraum ist darauf zu achten, dass die Gruppenstruktur möglichst homogen ist, um Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Dazu zählen auch eventuelle Erkrankungen der Probanden. Die Nebenbedingungen der Studie ist für die Kontrollierbarkeit von Bedeutung; wird sie im Rahmen eines Klinikaufenthaltes durchgeführt oder führen die Probanden außerhalb eigenständig Protokoll.



## 8 Studien

Im folgenden Kapitel werden 8 Studien zum Thema „Orale Nickelaufnahme als mögliche Ursache für Hautekzeme“ vorgestellt und anhand des von der Verfasserin erstellten Kriterienkataloges ausgewertet.

Um an aktuelle, dem Thema entsprechende Studien zu gelangen, wurde eine Studienrecherche über die Datenbanken „Medline“, „Pubmed“ sowie über das Online- Fachzeitschriftenprogramm der Ärztlichen Zentralbibliothek Hamburg durchgeführt.

Als Suchbegriffe dienten: Oral nickel challenge, oral provocation nickel, flare- up phenomenon, systemic contact dermatitis, nickel allergy, nickel dermatitis, double-blind study nickel, low- nickel- diet und dyhidrosis and nickel. Folgende Studien konnten auf diesem Wege ausfindig gemacht werden:

**Tab. 11: Übersicht der recherchierten Studien zum Thema orale Nickelprovokation**

Studie	Design	Verabreichte Nickelmenge	Anzahl der Teilnehmer	Eignung für Studienauswertung
Andreassi et al., 1998	Keine Angabe	10.0 mg	15 Kranke 10 gesunde	Keine Eignung *1; 2
Antico/ Soana, 1999	DBPC	Täglich 2.23 oder 4.47 mg	112	Eignung, s. Studienbeschreibung Kap. 8
Di Gioacchino et al., 2000	DBPC	10.0 mg	18	Keine Eignung *2; 3
Gawkrodger et al., 1986	DBPC randomisiert	0,4 mg, 2,5 mg oder 5,6 mg	26 kranke	Eignung, s. Studienbeschreibung Kap. 8
Hindsen et al., 2001	DBPC randomisiert	1.0 mg oder 3.0 mg	30 kranke	Eignung, s. Studienbeschreibung Kap. 8
Jensen et al., 2004	DBPC	4.0 mg	33 kranke 19 gesunde	Keine Eignung *2
Jensen et al., 2003	DBPC, randomisiert	4.0 mg, 1.0 mg, 0.3 mg	40 kranke 20 gesunde	Eignung, s. Studienbeschreibung Kap. 8
Kaaber et al., 1978	Keine Angabe	2.5 mg	28 kranke	Keine Eignung *1; 3
Möller et al., 1999	DB, double-dummy, parallel group	2.5 mg	28	Keine Eignung *2; 3
Nielsen et al., 1990	SB cross- over	5.6 mg	12 kranke	Keine Eignung *2; 3; 4
Roduner et al., 1987	DBPC cross- over	2.5 mg	19 kranke	Eignung, s. Studienbeschreibung Kap. 8
Santucci et al., 1988	Keine Angabe	0.67- 2.24 mg	25 kranke	Eingeschränkte Eignung wegen fraglichem Studiendesign; s. Studienbeschreibung Kap. 8

**Fortsetzung Tab. 11: Übersicht der recherchierten Studien zum Thema orale Nickelprovokation**

Studie	Design	Verabreichte Nickelmenge	Anzahl der Teilnehmer	Eignung für Studienauswertung
Sjörvall et al., 1987	DBPC	5.0 mg einmal/ Woche für 6 Wochen	24	Eignung, s. Studien- beschreibung Kap. 8
Veien et al., 1987	DBPC randomisiert	2.5 mg	146	Eignung, s. Studien- beschreibung Kap. 8
Veien et al., 1985	Keine Angabe	2.5 mg	299, davon 29 Nickelallergiker	Keine Eignung *1; 2; 3
Veien et al., 1993	DB	2.5 mg	216	Keine Eignung *2; 3
Veien et al., 1979	Keine Angabe	4.0 mg	8	Keine Eignung *1; 2; 3
<p><b>*1: das Design ist fraglich</b>  <b>*2. die Untersuchung ist nicht relevant für die Fragestellung</b>  <b>*3. die Ergebnisse sind nicht ausreichend aufgeführt</b>  <b>*4. die Teilnehmerzahl ist zu gering</b></p>				

Die folgenden bewerteten Studien stammen aus dem Zeitraum 1986- 2003. Diese große Zeitspanne ist mit der Tatsache begründet, dass die Auswahl an geeigneten und aussagekräftigen Studien zu dieser Thematik sehr begrenzt ist und nur so eine sinnvolle Bewertung und Betrachtung durchzuführen war.

## **8.1 Zusammenfassung von zwei Studien mit dem Schwerpunkt der Dosis- Abhängigkeit**

Bei den folgenden zwei Studien liegt der Schwerpunkt der Untersuchungen darauf, die Abhängigkeit zwischen der Höhe der Dosis des oral aufgenommenen Nickels und der daraus resultierenden Hautreaktionen bei nickelempfindlichen Patienten zu untersuchen. Deshalb wurde bei diesen zwei Studien eine gemeinsame kritische Bewertung am Ende des Kapitels 8.1 vorgenommen.

### **8.1.1 Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study**

Jensen, C.S.; Menne, T.; Lisby, S.; Kristiansen, J.; Veien, N.K.; 2003

#### **Design der Studie:**

Die Studie wurde doppel- blind, placebo- kontrolliert durchgeführt. Die Teilnehmer wurden in Gruppen mit gesunden und nickelempfindlichen Patienten eingeteilt, die einmalig unterschiedliche Dosen an Nickelsulfat bzw. ein Placebo erhielten.

#### **Teilnehmer:**

An der Studie nahmen 40 Probanden (39 Frauen und 1 Mann) im Alter zwischen 22 und 68 Jahren (Durchschnittsalter liegt bei 39,55 Jahren), die empfindlich auf Nickel reagieren und eine positive Reaktion im Nickelepikutantest zeigten und 20 gesunde Probanden (19 Frauen und 1 Mann) im Alter zwischen 29 und 56 Jahren (Durchschnittsalter liegt bei 44,2 Jahren), die weder Nickelempfindlichkeit noch positiven Nickelepikutantest zeigten, teil.

### **Durchführung der Studie:**

Ein Monat vor der oralen Provokation mit Nickelsulfat wurden an allen 60 Teilnehmern Epikutantests durchgeführt. Diese wurden für zwei Tage aufgetragen und nach insgesamt drei Tagen nach den Leitlinien der International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) bewertet. Um des weiteren mögliche Spätreaktionen registrieren zu können, wurden die Teilnehmer dazu angehalten, die Testareale in den folgenden 7 Tagen zu beobachten und Reaktionen zu melden. Es wurden allerdings keine Spätreaktionen gemeldet.

Für die orale Provokation wurden die 40 nickelsensitiven Teilnehmer randomisiert in 4 Gruppen eingeteilt, die je eine Laktosekapsel mit entweder einem Nickelgehalt von 0.3, 1.0 oder 4.0 mg oder lediglich eine Laktosekapsel als Placebo eingenommen haben. Die Dosis von 0.3 mg Nickel wurde ausgewählt, da diese im etwa der täglichen Aufnahme mit normalen Kost entspricht und die Dosis von 1.0 mg Nickel, da diese der maximalen Aufnahme mit normaler Kost entspricht.

Die 20 gesunden Teilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die entweder 4.0 mg Nickel oder ein Placebo erhielten.

Die Kapseln wurden den Teilnehmern morgens nach einer 12- stündigen Fastenphase verabreicht. Des weiteren wurden keine diätetischen Maßnahmen durchgeführt und die Nickelaufnahme der zusätzlich aufgenommenen Lebensmittel wurde somit nicht berücksichtigt.

### **Auswertung der Hautreaktionen:**

Ein Tag nach der oralen Provokation wurde der Zustand der Hautareale, auf denen zuvor die Epikutantests angelegt wurden, nach den Leitlinien der ICDRG ausgewertet. Folgende Hautreaktionen wurden als positiv gewertet:

- Ausgedehnte klinische Reaktionen, inklusive große oder kleine Ausschläge an vorher unberührter Haut, wie etwa eine Dermatitis der Ellen- und Kniebeugen und Hauteruptionen ähnlich einer Vaskulitis
- Das Aufflammen vorheriger Ekzemherde der Kontaktdermatitis
- Das Aufflammen einer Hautreaktion an Stellen mit vorherigen positiven Epikutantests mit Nickel

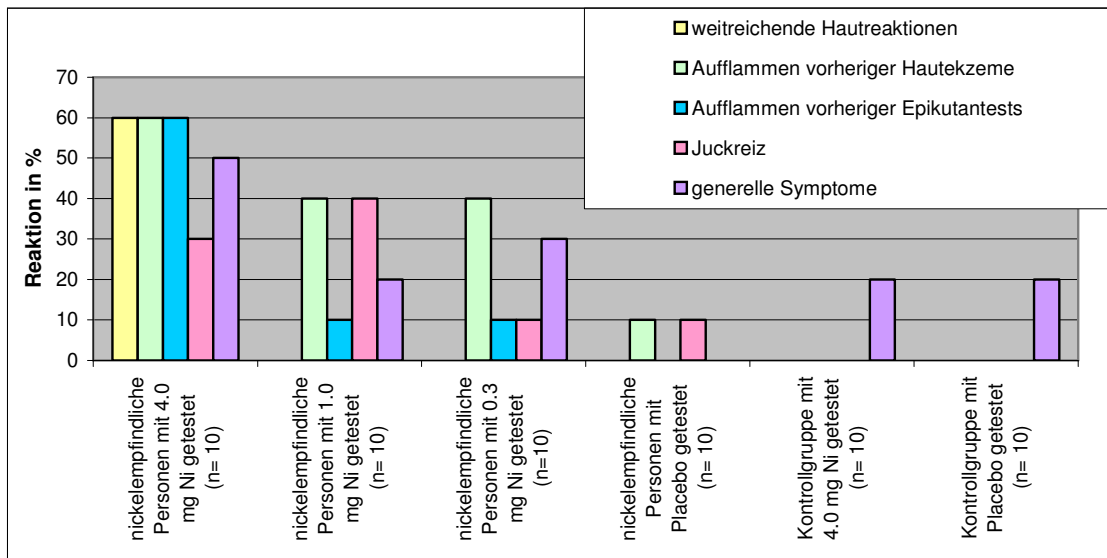
Zusätzlich wurden Reaktionen wie Jucken, Kopfschmerzen, Schwindel und metallischer Geschmack berücksichtigt und aufgezeichnet.

**Ergebnisse:**

7 der 10 nickelempfindlichen Probanden zeigten klinische Hautreaktionen nach der oralen Provokation mit 4.0 mg Nickelsulfat, 4 Probanden reagierten auf 1.0 mg Nickelsulfat und 4 Probanden zeigten Reaktionen auf 0.3 mg und ein nickelempfindlicher Proband reagierte auf das Placebo.

Signifikante, weitläufige Hautreaktionen wurden ausschließlich in der Gruppe der nickelempfindlichen Probanden beobachtet, die mit 4 mg Nickelsulfat provoziert wurden. In dieser Gruppe wurden ebenfalls die häufigsten Hautreaktionen in Arealen vorheriger Dermatitis und vorausgegangenen Nickelepikutantests verzeichnet.

Die genauen Testergebnisse werden in Abbildung 1 aufgeführt.



**Abb. 1: Hautreaktion und generelle Symptome der Probanden nach oraler Provokation (nach Jensen et al., 2003, S. 128)**

Die Probanden der Gruppe mit 4.0 mg Nickelsulfat zeigen somit, im Gegensatz zu den Provokationsgruppen mit 1.0 mg und 0.3 mg, die häufigsten Haut- und generelle Reaktionen.

## Studien

Die gesunden Probanden der Kontrollgruppe zeigten keinerlei Hautreaktion oder andere Symptome nach der oralen Provokation mit 4.0 mg Nickel.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Entstehung der nickelbedingten Hautreaktionen dosisabhängig ist.

### **8.1.2 Nickel dermatitis: The relation to oral nickel challenge**

Gawkrodger, D.J.; Cook, S.W.; Fell, G.S.; Hunter, J.A.A.; 1986

#### **Design der Studie:**

Diese Studie wurde randomisiert, doppel- blind, placebo- kontrolliert mit drei verschiedenen Dosen Nickelsulfat durchgeführt.

#### **Teilnehmer:**

26 Probanden (24 Frauen und 2 Männer) zwischen 19 und 67 Jahren (Durchschnittsalter von 39 Jahre) mit dyshidrosiformen Hautekzem und einem positiven Epikutantest auf Nickel nahmen an dieser Untersuchung teil.

#### **Durchführung:**

Die 26 Teilnehmer wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Die 10 Probanden der ersten Gruppe nahmen an zwei aufeinander folgenden Tagen von dem Frühstück entweder 0.4 mg Nickelsulfat oder ein Placebo ein und die 10 Probanden der zweiten Gruppe führten diesen Testlauf mit einer Nickeldosis von 2.5 mg und einem Placebo durch. In der zweiten Woche erhielten die Probanden (wieder an zwei aufeinander folgenden Tagen), die Nickelsulfat eingenommen haben ein Placebo und umgekehrt. Die 6 Probanden der dritten Gruppe nahmen einmalig eine Nickeldosis von 5.6 mg ein.

## Studien

Positive Testreaktionen wurden mit Anzeichen vorheriger Symptome (Verschlechterung mikrovesikulärer Handekzeme) und neuer physischer Symptome, wie ekzemartige oder erythemartige Hautausschläge definiert. Der alleinige Juckreiz wurde nicht als Reaktion gewertet.

### Ergebnisse:

Die einzelnen Ergebnisse der oralen Nickelprovokation werden in Tabelle 12 aufgeführt.

Bei einigen Probanden entwickelte sich ein Aufflammen früherer Ekzemherde, auch an Körperstellen mit Schmuckkontakt. Genereller Juckreiz trat bei insgesamt 3 Teilnehmern auf, wovon bei zweien auf eine lokale ekzemartige Reaktion geschlossen werden konnte. Bei 3 der 6 Probanden, die einmalig 5.6 mg Nickelsulfat einnahmen, konnte die Entwicklung eines masernähnlichen Erythems beobachtet werden, welches sich 12 Stunden nach Einnahme gebildet hat und zwischen 2 und 4 Tage sichtbar war. Diese Hautveränderung konnte auch bei einem Probanden, der 0.4 mg Nickel erhielt und bei einem Probanden, der anschließend ein Placebo einnahm, beobachtet werden.

**Tab. 12: Reaktionsmuster der oralen Nickelprovokation mit nickelempfindlichen Probanden (nach Gawkrödger et al., S. 36, 1986)**

Hautreaktion	Placebo (Anzahl= 26)	0.4 mg Nickel (Anzahl= 10)	2.5 mg Nickel (Anzahl = 10)	5.6 mg Nickel (Anzahl= 6)
Dyshidrosiformes Handekzem	7	3	3	6
Juckende, rote Handflächen	0	0	1	0
Ekzemschub in Epikutantest-Arealen	0	0	0	3
Ekzemschub in Arealen mit Schmuckkontakt	2	2	1	2
Toxisches Erythem	1	1	0	3
Keine Reaktion	16	5	5	0

Die Ergebnisse zeigen, dass das Aufflammen früherer Hautekzeme bei Patienten mit dyshidrosiformen Hautekzemen durchaus dosisabhängig ist.

Bei Verabreichung der Dosis von 0.4 mg Nickelsulfat, die mengenmäßig der täglichen Aufnahme durch Lebensmitteln sehr nahe kommt, zeigten zwar 50% der Probanden Hautreaktionen, doch dies konnte auch bei 38% der Probanden nach Einnahme von Placebo beobachtet werden.

### **Kritik (zwei Studien des Kapitels 9.1):**

Das Design dieser beiden Studien kann positiv bewertet werden, da durch dieses Verfahren (DBPC; teilweise randomisiert) eine Beeinflussungen von Probanden und durchführendem Organ der Studie ausgeschlossen werden konnten.

Die verabreichten Provokationsdosen von 1.0 mg bis 5.6 mg Nickelsulfat sind zwar zu hoch angesetzt und entsprechen nicht der täglichen Menge an Nickel, die durchschnittlich mit der Nahrung und Trinkwasser aufgenommen werden, doch die Fragestellung der Dosisabhängigkeit macht diese erhöhte Nickelmenge notwendig.

Allerdings wurde die Provokationsdosis durch die Tatsache, dass keine zusätzlichen diätetischen Maßnahmen durchgeführt wurden, auf nicht nachvollziehbare und errechenbare Art und Weise mit der Aufnahme von Nickel durch Lebensmittel und Trinkwasser erhöht. Die totale Menge der Nickelaufnahme während der Testphase ist also nicht auszumachen.

Die Auswahl der Probanden und die Diagnosestellung wurde nicht immer klar eingegrenzt. So wurden in der Studie 9.1.1 lediglich die ungenaue Diagnose der Nিকেlempfindlichkeit (mit positiven Nিকেlepikutantest) gestellt. Die Homogenität der Testgruppe in Bezug auf die Vorerkrankungen der Teilnehmer war nur in der Studie 9.1.2 (Handekzem mit positiven Epikutantest) gegeben.

In beiden Studien wurden klare Bewertungskriterien der Testergebnisse festgelegt, allerdings mussten in Studie 9.1.1 die Spätreaktionen von den Probanden abgelesen werden, was zu Verfälschung der Endergebnisse führen konnte, da die Bewertung von Hautreaktionen Schulung und Erfahrung erforderlich macht.



Die Absorption des Nickels in Form von Nickelsulfat (anorganisch), wie es in sämtlichen Studien zum Einsatz kommt, ist nicht notwendigerweise übereinstimmend und vergleichbar mit der Form des Nickels, die natürlicherweise in Lebensmitteln enthalten ist.

Auch sollte beachtet werden, dass die Absorption von Nickel aus Lebensmitteln sehr viel geringer ist, als bei der Gabe von Nickel als Supplement während oder nach einer Phase des Fastens. So trägt die Einnahme der Supplemente während einer Fastenphase (wie in Studie 9.1.1) zu einer Verfälschung der Testergebnisse bei.

### **8.2 Flare- up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions**

Hindsen, M.; Bruze, M.; Christensen, O. B.; 2001

#### **Ziel der Studie:**

Das Vorhaben dieser Studie war es, weitere Erkenntnisse über die Relevanz verschiedener Faktoren zu erhalten, wie z.B. der verabreichten Nickeldosis, Zeitintervall zwischen Epikutantest und oraler Nickelprovokation genauso wie den Grad der Nিকেlempfindlichkeit in Relation zum Aufflammen von Hautreaktionen. Die Tatsache, dass in dieser Untersuchung zwischen atopischen und nicht-atopischen Probanden unterschieden wurde, macht diese Studie für die Beantwortung der fraglichen Entstehung von Hautekzemen nach oraler Nickelaufnahme interessant.

#### **Design der Studie:**

Die Studie wurde doppel- blind- placebo- kontrolliert mit Randomisierung und in den Monaten Oktober bis Mai durchgeführt, um den Einfluss von ultravioletter Strahlung zu reduzieren.

**Teilnehmer:**

Die Studie wurde mit insgesamt 30 Frauen durchgeführt, die durch die standardisierten Epikutantestung des ICDRG als Nickelallergiker identifiziert wurden. Diese 30 Probandinnen wurden in zwei Gruppen mit unterschiedlicher Diagnosestellung eingeteilt:

1. 12 Probandinnen mit Atopie ( mit Beeinflussung der Haut) und dyshydrosiformen Handekzem (Pompholyx) im Alter zwischen 21 und 45 Jahren (Durchschnittsalter 34.5 Jahre)
2. 18 Probandinnen ohne Atopie und ohne Handekzem im Alter zwischen 21 und 44 Jahren (Durchschnittsalter 32.1 Jahre)

Eine Atopie wurde gemäß den Kriterien von Svensson, Edmann und Möller (1985) diagnostiziert. Ein Handekzem wurde mit wiederkehrenden vesikulären Ausschlägen an den Handflächen definiert.

**Durchführung:**

Als Voruntersuchung wurden 3 Nickelepikutantests auf der Unterseite des Rückens durchgeführt, die nach jeweils 48 Stunden entfernt wurden und nach weiteren 24 Stunden abgelesen und bewertet wurden. Die Wartezeit zwischen der Durchführung der einzelnen Tests betrug jeweils 2.5 Monate. Die Hautreaktionen wurden gemäß der Kriterien der ICDRG bewertet, wobei die Identität der Probanden und die Krankheitsgeschichte für den Prüfer nicht bekannt war.

Nach Auswertung des dritten Tests wurde eine Wartezeit von einem Monaten veranschlagt, nachdem die getesteten Hautareale abgeheilt waren, um danach einen oralen Provokationstest mit Nickelsulfat durchzuführen. Die 30 Probanden wurden randomisiert in 3 Gruppen eingeteilt: Die Probanden der Gruppe 1 erhielten je eine Placebokapsel, Gruppe 2 eine Laktulosekapsel mit 1.0 mg Nickelgehalt und Gruppe 3 eine Laktulosekapsel mit 3.0 mg Nickelgehalt. Die Probanden wurden dazu angehalten vor der Provokation von Mitternacht an bis eine Stunde nach Verabreichung der Testkapsel zu fasten. 24 Stunden nach der oralen Provokation wurde der Zustand der vorherigen Regionen der Epikutantests und andere lokale und systemische Reaktionen ausgewertet.

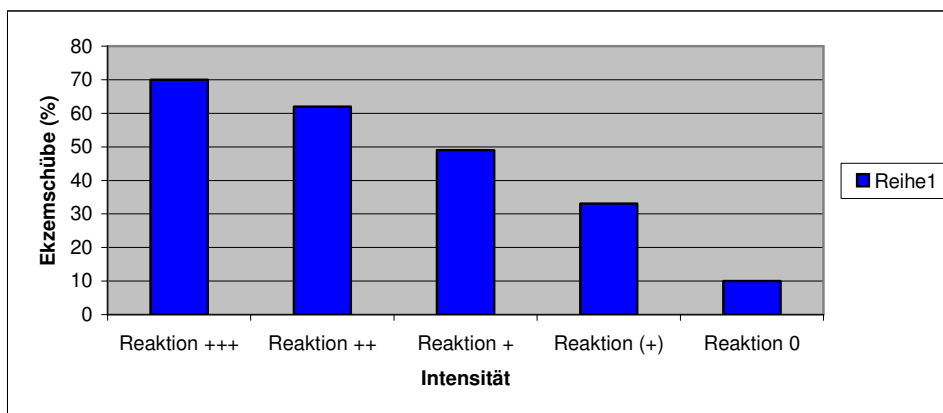
**Ergebnisse:**

Nach Auflösung der Gruppenverteilung stellte sich heraus, dass die Placebogabe, die 1.0 mg Nickelgabe und die 3.0 mg Nickelgabe auf jeweils 6 Probanden ohne Atopie und 4 Probanden mit Atopie fielen. In der Placebo- Gruppe wurden keine positiven Hautreaktionen verzeichnet, in der Gruppe mit 1 mg Nickel-Supplementierung zeigten zwei Probanden (ein Proband mit und ein Proband ohne Atopie) positive Hautreaktionen und in der Gruppe mit 3.0 mg Nickel-Supplementierung zeigten alle 10 Probanden (4 Probanden mit und 6 Probanden ohne Atopie) in mindestens einem Areal der vorherigen Nickelepikutantestung eine positive Reaktion.

Bei vielen Teilnehmern zeigten sich 24 Stunden nach der oralen Provokation eine ekzem- und urtikariaartige Hautveränderung an Stellen vorheriger Epikutantestarealen und vorheriger gesunder Hautarealen. Diese Art von Hautreaktionen wurden auch nach oraler Provokation mit Nickel laut Christensen et al. (1985) beobachtet.

Es konnte ein signifikanter Trend zwischen der ortsspezifischen Reaktion an Hautarealen vorheriger Epikutantests und der späteren ortsspezifischen Hautreaktion nach oraler Nickelprovokation ausgemacht werden.

Zusätzlich zeigte sich eine statistisch signifikante Wechselbeziehung zwischen der Intensität von vorherigen positiven Nickelepikutantests und der späteren Flare-up Reaktionen (s. Abb.2).



**Abb. 2:** Das Verhältnis von vorherigen Epikutantest- Reaktionen und Ekzemschübe nach oraler Provokation hinsichtlich der Intensität der vorherigen Testreaktionen (Hindsen, 1999, S. 15)

Somit konnte demonstriert werden, dass solche Exazerbationen sowohl dosis- und zeitabhängig als auch abhängig von der Intensität der vorherigen Epikutantests sind.

Die Vermutung, die aus vorherigen Untersuchungen hervorging, dass sich nach oraler Provokation bei atopische Patienten im Gegensatz zu nicht atopischen Patienten mehr, häufigere und stärkere Hautreaktionen zeigen, wurde durch diese Studie nicht bestätigt. Auch konnte nicht sichergestellt werden, dass eine Atopie generell Auswirkungen auf das Aufflammen früherer Hautausschläge hat.

### **Kritik:**

Im Gegensatz zu anderen Studien mit ähnlicher Thematik, wurde in dieser Studie die Problematik der atopischen Dermatitis mit eingebunden. In Fachkreisen wurde diese Diagnose seit längerer Zeit als ein wesentlicher Faktor zum Auslösen von Exazerbationen von Hautekzemen vermutet. Durch gewissenhafte Voruntersuchungen konnte das klinische Krankheitsbild der einzelnen Probanden klar eingegrenzt werden, wodurch für die Homogenität der Gruppe gewährleistet werden konnte. Auch das Design der Studie ist positiv zu bewerten, da eine Beeinflussung der Probanden und den Betreibern der Studie auf die Untersuchungsergebnisse ausgeschlossen werden kann.

Wie auch in den vorher beschriebenen Studie ist an dieser Studie negativ zu bewerten, dass die verabreicht Nickelmenge nicht der Menge der täglichen Nickelaufnahme entspricht, die durchschnittlich mit Lebensmitteln und Trinkwasser aufgenommen wird. Eine zusätzliche nickelarme bzw. nickelfreie Diät während der Testphase hätte klare Testbedingungen geschaffen und die absolut Nickelmenge hätte somit genau berechnet werden können. Auch wurden die Testsubstanzen während einer Fastenphase verabreicht, was zu einer verstärkten und schnelleren Absorption des Nickelsulfats führt.

Des weiteren wurden ausschließlich Hautreaktionen dokumentiert; das Auftreten von allgemeinen Symptomen, wie Jucken oder Kopfschmerzen wurden außen vor gelassen.

### **8.3 Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and/ or cobalt**

Veien, N.K.; Hattel, T.; Justesen, O.; Norholm, A.; 1987

#### **Ziel der Studie:**

Die folgende Studie soll in einem groß angelegtem Test mit 144 Probanden die Resultate einer oralen Provokation mit Nickel und Kobalt an Probanden mit Dermatitis und Verdacht auf systemische Dermatitis aufzeigen.

#### **Design der Studie:**

Die Studie wurde doppel- blind, placebo- kontrolliert an 144 Probanden mit positiven Epikutantest auf Nickel und/ oder Kobalt durchgeführt.

#### **Teilnehmer:**

Die Studie erfolgte an 144 Probanden mit positiven Epikutantest auf Nickel und/ oder Kobalt und bei denen eine systemische Ursache für deren Dermatitis vermutet wurde, entweder wegen der Morphologie der Dermatitis oder bei denen die Vermeidung des Allergens nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik führte. 131 dieser Probanden hatten einen positiven Epikutantest auf Nickel (97 davon alleinig auf Nickel, 34 auf Nickel und Kobalt).

#### **Durchführung der Studie:**

Vom 1. Mai 1983 bis zum 30. April 1986 nahmen die Probanden jeweils 1.) eine Einzeldosis von 2.5 mg Nickel, 2.) 1.0 mg Kobalt und 3.) ein Placebo ein. Die Supplemente wurden in Abständen von einer Woche verabreicht. Beim Aufflammen eines Hautekzems wurde die Einnahme so lange unterbrochen, bis dieses wieder vollständig abgeheilt war.

Eine Exacerbation der Hautausschläge innerhalb von 4 Tagen nach Einnahme wurden als positive Reaktion gewertet. Die Probanden selber notierten, ob sich eine Verschlimmerung der Dermatitis zeigte oder nicht.

**Ergebnisse:**

55 der 131 Probanden mit positiven Epikutantest auf Nickel zeigten nach oraler Provokation eine Rückkehr der Dermatitis, während 23 Probanden auf Placebo oder auf ein oder beide Metallsalze reagierten. Die ausführlichen Resultate können Tabelle 13 entnommen werden.

Die Exazerbation der Hauterkrankung zeigten sich oft 1- 2 Tage nach der oralen Provokation, waren in der Stärke und im Ausmaß ähnlich wie es die Probanden von vorherigen Reaktionen kannten und heilten nach etwa einer Woche vollständig ab.

Die meisten Hautreaktionen zeigten sich als vesikuläre und andere Handekzeme, sowie als Ekzeme am Rumpf und den Augenlidern.

**Tabelle 13: Reaktionen der 144 Probanden nach oraler Provokation (nach Veien et al., 1987, S. 323)**

Positiver Epikutantest auf	Ergebnisse der oralen Provokation					
	Ni (Ni u. Placebo)	Ni u. Co (Ni u. Co u. Placebo)	Co (Co u. Placebo)	Placebo	negativ	insgesamt
Nickel	31 (3)	8 (3)	8 (5)	8	31	86 (11)
Nickel u. Kobalt	4 (0)	5 (1)	10 (3)	0	11	30 (4)
Kobalt	1 (0)	1 (0)	7 (1)	0	3	12 (1)
<b>insgesamt</b>	36 (3)	14 (4)	25 (9)	8	40	128 (16)

Im Gegensatz zu anderen Untersuchungen mit gleicher Nickeldosis, wurden in dieser Studie häufigere Reaktionen auf Placebo verzeichnet. Der Grund für diese Diskrepanz der Ergebnisse kann die undifferenzierte Auswahl der Probanden mit unterschiedlichen Diagnosen sein.

**Kritik:**

Die Durchführung dieser Studie ist sehr interessant und positiv zu bewerten, weil hier eine große Anzahl an Probanden in die Untersuchung einbezogen wurden.

Leider wurde die Durchführung der Studie nicht genauer beschrieben. Deshalb bleibt fraglich, unter welchen Kriterien die Auswahl der Probanden erfolgte und ob Voruntersuchungen zur differenzierten Diagnostizierung der Hauterkrankung der einzelnen Probanden durchgeführt wurden. Es scheint, als wurden sämtliche Formen der Dermatitis mit einbezogen und in der Bewertung der Untersuchungsergebnisse nicht weiter unterschieden. Somit ist die Gruppenzusammensetzung sehr heterogen gestaltet, was negativ zu bewerten ist.

Auch wurde nicht genauer beschrieben, wann die Einnahme der Supplemente genau erfolgte; morgens im nüchternen Zustand, während oder nach einer Mahlzeit, usw. Diese Angabe ist wichtig, um die mögliche Absorption des Nickelsulfates zu bewerten. Fand die Einnahme nicht unter ärztlicher Aufsicht (oder Aufsicht von Fachpersonal) statt, ist die Gültigkeit der Ergebnisse durch Ungenauigkeiten (unregelmäßige Einnahme) fraglich.

Da zusätzlich keine nickelarme Diät durchgeführt wurde, steigt durch den Verzehr von Lebensmitteln und Trinkwasser die tägliche totale Menge Nickelaufnahme noch weiter an.

Wie im einzelnen die Auswertung der Hautreaktionen durchgeführt wurde, ist nicht weiter beschrieben. Falls diese vom Probanden selbst bewertet wurden, kann dies zu verfälschten Ergebnissen geführt haben. Die Kriterien für eine positive Hautreaktionen sind ebenso unbekannt.

## **8.4 Chronic allergic- like dermatopathies in nickel- sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts.**

Antico, A.; Soana, R.; 1999

### **Ziel der Studie:**

In dieser Studie sollen die Resultate einer Eliminationsdiät und eines oralen Provokationstests mit Nickelsulfat evaluiert werden, an der erwachsene Probanden, die an chronischer Urtikaria, Quincke- Ödem oder atopischer Dermatitis erkrankt sind und eine Sensibilisierung auf Nickelsalze entwickelt haben, teilnahmen.

### **Design der Studie:**

Die 112 Probanden nahmen nach einer 4- wöchigen nickelarmen Diät an einer doppel- blinden, placebo- kontrollierten oralen Provokation teil.

### **Teilnehmer:**

In diese Studie wurden 112 Probanden (106 Frauen und 6 Männer) im Alter von 16 bis 58 Jahre mit ausgedehnten allergischen Hauterkrankungen und positiven Epikutantest auf Nickel involviert. 41 Probanden litten unter chronischer Urtikaria mit oder ohne Quincke- Ödem bei 44 Probanden wurden Hauterkrankungen ähnlich einer atopischen Dermatitis diagnostiziert und 9 Probanden wiesen Symptome wie z.B. Juckreiz auf.

### Auswahl der Teilnehmer:

Folgende Kriterien in Bezug auf die Vorerkrankung der Probanden mussten erfüllt werden, um die Teilnahme an dieser Studie zu gewähren:

- Kein Verdacht auf atopische Erkrankung im eigenen Fall und in der Familie



- Negativer Hauttest auf folgende Inhalationsallergene: die meisten relevanten Pollen, Tierhaare (speziell jene, mit denen die Probanden jeweils Kontakt haben) und auf die komplette Serie von 24 Gruppen tierischer und vegetarischer Lebensmittel
- Negative IgE- Werte folgender Lebensmittelallergene: Milch, Eier, Kabeljau, Mehl, Hefe, Tomate, Erdnuss, Sojabohne, Walnuss, Apfel und auf andere Lebensmittel mit hohem allergenen Potential

### **Durchführung:**

Vor der oralen Nickelprovokation führten alle Probanden eine nickelarme Diät über 4 Wochen durch und alle lokalen Anwendungen mit Antihistaminika oder Steroiden wurden während dieser Diät eingestellt. Zu Beginn und am Ende der Diät wurde der Zustand der Haut, die Entwicklung von Hautveränderungen und subjektive Symptome (z.B. Juckreiz) dokumentiert. Die Probanden, bei denen sich nach 4- wöchiger Diät eine Verbesserung der Haut einstellte, nahmen an der nachfolgenden Provokation teil.

Die orale Provokation wurde mit zwei aufeinanderfolgenden Dosen von 2.23 mg und 4.47 mg Nickelsulfat durchgeführt, die morgens, direkt nach dem Frühstück eingenommen wurden (pro Tag eine Kapsel). In der gesamten Testphase erhielt jeder Proband zusätzlich mindestens drei Placebokapseln. Die Hautveränderungen (Zeit des Ausbruchs des Ekzems, die Stärke und Dauer der Veränderung) und subjektiven Symptome wurden vom Probanden täglich notiert.

### **Ergebnisse:**

Bei nur 44 der 112 Probanden führte die nickelarme Diät zur Verbesserung der Hautekzeme (davon 20 mit atopischen Hautveränderungen, 15 mit Urtikaria und 9 mit chronischen Hautekzemen). 43 dieser 44 Probanden reagierten positiv auf das oral aufgenommene Nickelsulfat (19 nach der Einnahme von 4.47 mg und 24 bereits nach der Einnahme von 2.23 mg). Bei 12 Teilnehmern zeigten sich nach Einnahme von 2.23 mg Nickelsulfat eine so starke Verschlechterung der Haut, dass ihnen nahegelegt wurde, den Test abzubrechen.

Bei 18 Probanden zeigten sich 3- 5 Stunden nach der Nickelaufnahme ein Aufflammen früherer Ekzeme (7 nach 2.23 mg, 5 nach 4.47 mg und 6 nach Einnahme beider Nickeldosen). Die restlichen Teilnehmerinnen reagierten mit leichtem bis starken Juckreiz und Urtikaria. Neben der Hautveränderung wurden ebenfalls subjektive Veränderungen wie Atembeschwerden und abdominelle Schmerzen verzeichnet.

### **Kritik:**

Das Design der Studie ist für diesen Fall der Pathogenese positiv zu bewerten. Auch die Auswahlkriterien der Probanden in Bezug auf Vorerkrankungen, wie Atopie und Allergien auf Tierhaare und Lebensmittel, erscheint sinnvoll, da somit eine Beeinflussung der Testergebnisse durch andere Erkrankungen vermieden werden konnte. Doch in Bezug auf die Diagnostik der Probanden ist diese Testgruppe sehr heterogen zusammengestellt, was die Gültigkeit und Verwertbarkeit der Ergebnisse in Frage stellt. Da die meisten Teilnehmer dieser Gruppe weder die Anzeichen einer allergischen Kontaktdermatitis zeigten noch die konkrete Diagnose hierfür gestellt wurde, können die hier genutzten Kriterien der Anamnese laut Antico und Soana nicht als geeignet für die Auswahl der Probanden mit einer möglichen Sensibilisierung durch Kontakt betrachtet werden.

Leider fehlen auch jegliche Angaben zur Form und Durchführung der vorausgegangenen nickelarmen Diät und machen deren Bewertung dadurch unmöglich.

Die Einnahme des Nickelsulfats fand direkt nach einer Mahlzeit statt und somit wurde eine realistischere Situation der Resorption des Metalls geschaffen, als bei der Aufnahme im nüchternen Zustand.

Da die Auswertung der Hautreaktionen durch die Probanden erfolgte, sind auch diese Ergebnisse fragwürdig, da eine genaue Bewertung nur durch geschultes Personal möglich ist.

Zwar zeigten 39% der Probanden nach der nickelarmen Diät eine Verbesserung der Hautekzeme und nach der oralen Provokation, bis auf einen Teilnehmer, eine Verschlechterung der Symptome, doch wurde auch hier die durchschnittliche Menge der täglichen Nickelaufnahme um ein Vielfaches überschritten.

Inwiefern die Einnahme dieser erhöhten Menge Nickelsulfat direkt nach Durchführung einer nickelarmen Diät das Aufflammen vorheriger Hautexzeme beeinflusst, ist fraglich und spiegelt nicht die tägliche Situation der Nickelaufnahme wieder.

## **8.5 Oral hyposensitization in nickel allergy**

Sjörvall, P.; Christensen, O.B.; Möller, H.; 1987

### **Ziel der Studie:**

In erster Linie war das Anliegen dieser Studie, die Hypersensitivität der Probanden durch die orale Verabreichung von Nickelsulfat zu vermindern. Die Tatsache, dass in dieser Studie Nickelsulfat in einer Dosis verabreicht wird, die der durchschnittlichen täglichen Menge der Nickelaufnahme nahe kommt und anschließende Flare- up Reaktionen beobachtet werden, machen diese Studie für die Thematik dieser Diplomarbeit interessant.

### **Design der Studie:**

Diese Studie wurde in zwei aufeinanderfolgende Teilstudien aufgeteilt, die jeweils doppel- blind, placebo- kontrolliert durchgeführt wurden.

### **Teilnehmer:**

An beiden Teilstudien nahmen jeweils 24 weibliche Probanden im Alter zwischen 15 und 63 Jahren (Durchschnittsalter 37 Jahre) mit einer Diagnose der allergischen Kontaktdermatitis auf Nickel teil.

**Durchführung:**

Drei Wochen bis eine Wochen vor Durchführung der oralen Nickelprovokation wurde ein Epikutantest auf dem Rücken für 48 Stunden angelegt und nach weiteren 24 Stunden abgelesen.

In Teilstudie 1 wurden die 24 Probandinnen randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt, die entweder 6 Wochen lang täglich 0.5 mg Nickel oder ein Placebo einnahmen.

In Teilstudie 2 wurden die 24 Probandinnen randomisiert in 2 Gruppen eingeteilt, die entweder 6 Wochen lang einmal die Woche 5.0 mg Nickel oder ein Placebo einnahmen. Während der Studie wurden die Symptome einer Hautveränderung von den Teilnehmerinnen beobachtet und protokolliert.

**Ergebnisse:**

Teilstudie 1:

Nachdem die Aufteilung der Gruppen entschlüsselt wurde, wurde offensichtlich, dass 13 Probandinnen Nickelsulfat und 11 Probandinnen ein Placebo eingenommen hatten. Zwei Teilnehmerinnen mussten von der Studie ausgeschlossen werden: eine Teilnehmerin, die Nickelsulfat einnahm, weil sich starke Flare- up Reaktionen der Kontaktdermatitis zeigten und eine Teilnehmerin, die Placebo einnahm, weil sich neurologische Symptome zeigten. Bei den verbleibenden 22 Probandinnen wurden keine Anzeichen des Aufflammens vorheriger Hautekzeme beobachtet.

Teilstudie 2:

In dieser Studie erhielten 12 Probandinnen Nickelsulfat und 12 Probandinnen ein Placebo. In der Nickelgruppe entwickelte sich bei einer Teilnehmerin nach Einnahme der dritten und vierten Dosis eine Urtikaria, 7 weitere Teilnehmerinnen entwickelten ein leichtes Aufflammen früherer Ekzemherde und 4 Teilnehmerinnen zeigten keine symptomatischen Veränderungen. In der Placebogruppe litten 2 Probandinnen nach der Einnahme unter diffusem Juckreiz, bei einer Probandin entwickelte sich nach der dritten Dosis eine Flare- up Reaktion ihrer dyshydrosiformen Handekzeme und die weiteren 9 Probandinnen zeigten keine symptomatischen Veränderungen.

## Studien

Interessant ist die unterschiedliche Häufigkeit der Entwicklung von Hautekzemen zwischen den beiden Teilstudien. Obwohl die tägliche Menge der Supplementierung von Nickelsulfat zwischen den Gruppen nur um ca. 0.2 mg abweicht (Teilgruppe 1: 0.5 mg Ni pro Tag/ Teilgruppe 2: 5.0 mg Ni pro Woche= entspricht ca. 0.7 mg Ni pro Tag), haben sich in der Teilgruppe 2 wesentlich häufiger Hautveränderungen gezeigt. Die Verabreichung der gesamten wöchentlichen Nickelmenge in einer Dosis hat also eine nachteiligere Wirkung auf die Entstehung von Flare- up Reaktionen als die tägliche Verabreichung der anteiligen Wochendosis.

### **Kritik:**

Das Design der Studie ist positiv zu bewerten, da Beeinflussungen der Testergebnisse durch Probanden oder durchführendes Organ der Studie ausgeschlossen werden kann.

Ebenso positiv anzusehen ist in Teilstudie 1 die Wahl der Nickelsulfatdosis, die mit 0.5 mg der durchschnittlichen täglichen Menge der Nickelaufnahme durch Lebensmittel und Trinkwasser sehr viel näher kommt, als die Dosis von 2.5 mg bis 5.6 mg, die in vielen anderen oralen Provokationen mit diesem Metall eingesetzt wurde. Allerdings wurden während der Dauer der Studie keine weiteren diätetischen Maßnahmen durchgeführt, wodurch die zusätzliche Nickelaufnahme durch Nahrungsmittel und Trinkwasser und somit die tatsächliche Aufnahme von Nickel nicht eindeutig bestimmt werden kann

Über die Vorerkrankungen der Probanden ist nichts Genaueres bekannt und die Diagnosestellung beschränkt sich auf die Aussage, dass eine Kontaktallergie auf Nickel besteht. Die Auswahlkriterien der Probanden sind somit sehr oberflächlich und undetailliert, was zu einer Heterogenität der Gruppenzusammenstellung geführt haben kann.

Die Dokumentation der Hautveränderungen wurde von den Probanden durchgeführt, was ebenfalls zur Verfälschung der Ergebnisse führen konnte, da die Testreaktionen oft für den Laien nicht eindeutig sind und nur von Fachpersonal korrekt zu bewerten sind.

## **8.6 Perorale Nickelprovokation bei nichtdyshidrosiformen und dyshidrosiformen Nিকেlekzem**

Roduner, J.; Hauschild- Falb, E.; Kunz, E.; Hunziker, T.; Krebs, A.; 1987

### **Ziel der Studie:**

In der folgenden Studie wurde der Frage der unterschiedlichen Provozierbarkeit zwischen nichtdyshidrosiformen und dyshidrosiformen Nিকেlekzem nachgegangen und soll stellvertretend für die Studien stehen, in denen eine Nickelmenge von 2.5 mg verabreicht wurde.

### **Design der Studie:**

Diese Studie wurde doppel- blind, placebo- kontrolliert im Cross- over- Verfahren durchgeführt.

### **Teilnehmer:**

19 Nickelallergikerinnen mit positiven Epikutantest auf 5.0 % Nickelsulfat wurden für diese Studie ausgewählt. Das Fehlen oder die Präsenz von Dyshidrosebläschen an den Händen entschied hierbei über die Zuteilung zur nichtdyshidrosiformen (in diesem Fall 7 Probandinnen) oder dyshidrosiformen Ekzemgruppe (in diesem Fall 12 Probandinnen). Weitere 10 gesunde Probandinnen mit negativen Epikutantest auf Nickelsulfat dienten als Kontrollgruppe.

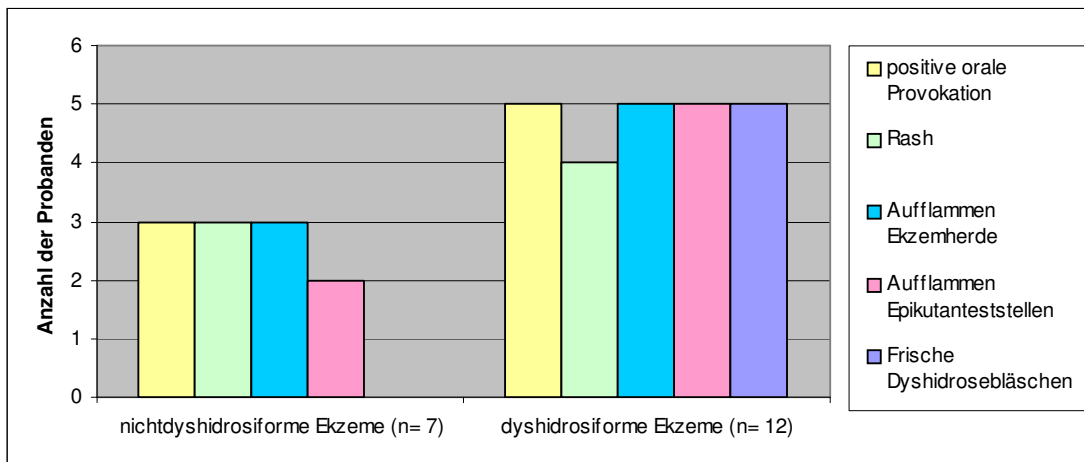
### **Durchführung:**

Zur Voruntersuchung wurde je ein Epikutantest auf Nickelsulfat und Kobaltchlorid für 48 Stunden angelegt und nach insgesamt 72 Stunden abgelesen.

Eine Woche nach Abschluss der Epikutantestung wurde die orale Provokation mit 2.5 mg Nickel durchgeführt. Die Probandinnen erhielten mit 14 Tagen Abstand nach zufälliger Auswahl entweder zuerst Placebo und anschließend Nickelsulfat oder umgekehrt. Der Zustand der Haut wurde vor der Provokation und jeweils 24 und 48 Stunden nach der Provokation klinisch beurteilt.

**Ergebnisse:**

Zwischen den beiden Gruppen der Nickelektzeme bestand kein Unterschied in Bezug auf positiver Atopieanamnese und Ekzemdauer. 8 von 19 Teilnehmerinnen (3 Probandinnen mit nichtdyshidrosiformen und 5 Probandinnen mit dyshidrosiformen Ekzem) mit Nickelallergie zeigten eine positive Reaktion mit 2.5 mg Nickel. Alle 3 Patientinnen mit nichtdyshidrosiformen Ekzem entwickelten ekzematöse Herde an den typischen Nickelektzemlokalisierungen (Hände, Handgelenke, Ohrläppchen), von denen 2 Patientinnen ein Aufflammen eines Ekzems an der Stelle vorausgegangener Nickelepikutantests entwickelten. Bei 5 von 12 Probandinnen mit dyshidrosiformen Ekzemen trat ein Handekzem auf, flammten die Nickelepikutanteststellen auf und zeigten eine Verstärkung des Ekzems an den klassischen Nickelektzemlokalisierungen (s. Abb. 3).



**Abb. 3: Reaktionstypen bei positiver oraler Provokation (nach Roduner et al., 1987, S. 264)**

Keine der Kontrollpersonen zeigten eine positive Reaktion nach der oralen Provokation. Auch führte das Placebo weder bei den Nickelallergikern noch bei den Kontrollpersonen zu Reaktionen.

Laut Roduner kann durch diese Versuchsanordnung weder bewiesen noch ausgeschlossen werden, dass das dyshydrosiforme Nickelektzem durch orale Nickelaufnahme gefördert wird.

### **Kritik:**

Positiv zu bewerten ist sowohl das Design der Studie als auch die Testdurchführung mit einer Kontrollgruppe zur objektiven Gewinnung der Testergebnisse.

Für eine Homogenität der Gruppenstruktur konnte aufgrund der undifferenzierten Diagnosestellung der Vorerkrankungen der Probandinnen leider nicht gesorgt werden.

Die Genauigkeit der Testergebnisse der oralen Provokation wird durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Probandinnen das Ablesen und Bewerten der Hautveränderungen selbstständig durchführen mussten.

Fraglich bleiben die Umstände der Nickeleinnahme: erfolgte diese nach einer Fastenphase oder während einer Mahlzeit (diese Angabe ist für die Einschätzung der Nickelresorption relevant) und wurde das Supplement unter ärztlicher Aufsicht (und somit zuverlässig in Hinblick auf Einnahme und Einnahmezeitpunkt) verabreicht oder nicht? Hier hätten also Verfälschungen der Ergebnisse entstanden sein können.

Wie auch in den zuvor beschriebenen Studien wurde während der Testphase keine nickelarme Diät durchgeführt, was die tatsächliche Menge der Nickelaufnahme verfälscht und auf nicht nachvollziehbare Weise erhöht. Auch die Wahl der Höhe der Testdosis liegt weit über der physiologischen Nickeleinnahme und simuliert nicht die tägliche Praxis.



## **8.7 Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element**

Santucci, B.; Christaudo, A.; Cannistraci, C.; Picardo, M.; 1988

### **Ziel der Studie:**

In dieser Studie wurde versucht, die Auswirkungen einer täglichen Einnahme von Nickelsalz mit ständiger Zunahme der Nickelmenge an nickелеmpfindlichen Patienten zu erforschen und zu bewerten. Die Tatsache, dass in der Testphase mehrfach Nickelsupplemente verabreicht wurden, macht diese Studie für die Fragestellung dieser Diplomarbeit interessant.

### **Design der Studie:**

Zum genauen Design der Studie wurden von den Autoren keine Angaben gemacht.

### **Teilnehmer:**

An dieser Studie nahmen 25 Frauen teil, von denen 22 Probandinnen einen positiven Epikutantest auf ausschließlich Nickelsulfat und 3 Probandinnen zusätzlich einen positiven Epikutantest auf Kobaltchlorid aufwiesen. Zusätzlich wurden in einer Kontrollgruppe 5 gesunde Probandinnen getestet.

### **Durchführung:**

10 Tage nach Durchführung des Epikutantests nahmen die Probandinnen 10 mg Nickelsulfat ( $\text{NiSO}_4$ ) in Wasser aufgelöst ein (entspricht 2.24 mg Nickel) und die Reaktionen wurden während der nachfolgenden zwei Tage dokumentiert.

15 Tage nach der einmaligen oralen Provokation nahmen die Teilnehmerinnen einen Monat lang täglich 3 mg NiSO<sub>4</sub> (entspricht 0.67 mg Nickel/täglich), einen Monat lang 6 mg NiSO<sub>4</sub> (entspricht 1.34 mg Nickel/täglich) und einen Monat lang täglich 10 mg NiSO<sub>4</sub> (entspricht 2.24 mg Nickel/täglich) jeweils in wässriger Lösung ein. Die Einnahme erfolgte während einer Fastenphase, mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück.

### **Ergebnisse:**

Nach der ersten oralen Provokation mit 2.24 mg Nickel zeigten 3 Probandinnen keinerlei Reaktionen, bei 4 Probandinnen entwickelte sich ein intensiver Juckreiz, bei 2 Teilnehmerinnen konnte ein Aufflammen vorheriger Hautekzeme entdeckt werden und 16 Teilnehmerinnen wiesen ein Aufflammen vorheriger Hautekzeme und vorheriger Epikutantests auf. Die 5 gesunden Probandinnen der Kontrollgruppe zeigten keinerlei klinischen Reaktionen.

8 der nickelempfindlichen Probandinnen wurden im Verlauf der anschließenden dreimonatigen Testphase aus der Studie ausgeschlossen, da diese die Supplemente unregelmäßig eingenommen hatten. 3 Probandinnen mussten diesen Versuch nach dem 4., 8. und 15 Tag abbrechen, da sich der Zustand der Haut dramatisch verschlechtert hat. Die verbleibenden 14 Teilnehmerinnen konnten diesen Test ohne Probleme und ohne weitere Ekzemschübe beenden.

Im Gegensatz zur einmaligen Nickelaufnahme von 2.24 mg (28% der Teilnehmerinnen ohne Hautreaktion) blieben nach der dreimonatigen Testphase mit täglicher Einnahme von 0.67mg bis 2.24 mg Nickel weitaus mehr Probandinnen symptomfrei (82 % der Teilnehmerinnen ohne Hautreaktionen). Hieraus kann also gefolgert werden, dass die andauernde Nickeleinnahme zu einer Desensibilisierung führen kann.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stimmen mit denen laut Christensen et al. (1985) überein und zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der täglichen Nickelaufnahme und den nachfolgenden klinischen Symptomen besteht. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht einheitlich und hängt u.a. von der Art der Einnahme ab.

**Kritik:**

Der Gegenstand der Studie ist sehr interessant gestaltet und ist für die Fragestellung dieser Diplomarbeit geeignet, da hier eine orale Provokationen über eine längere Zeitdauer (hier sind es drei Monate) mit mehrmaliger und regelmäßiger Nickelgabe durchgeführt wurde. Langzeitstudien sind (auch auf dem Gebiet) eher unüblich, da sie mit hohem Aufwand und Kosten verbunden sind, weshalb auf einmalige Provokationen zurückgegriffen wird, die aber nicht immer aussagekräftig sind.

Leider ist das Design der Studie nicht genau beschrieben und somit kann über die eventuelle Beeinflussung der Probandinnen und den Betreibern dieser Studie nur spekuliert werden.

Fraglich bleibt auch, wer die Einnahme des Nickels kontrolliert hat und wie dies durchgeführt wurde. Falls die Verantwortung der regelmäßigen Einnahme bei den Probanden lag, konnte dies zur Verfälschung der Ergebnisse geführt haben.

Auch zum Schema der Bewertung der Hautreaktion und der weiteren Symptome werden keine Angaben gemacht. Somit ist auch nicht eindeutig geklärt, welche Symptome als positive Hautreaktion gewertet wurden. Durch wen und wie oft der Zustand der Haut während der dreimonatigen Nickeleinnahme überprüft und beurteilt wurde geht aus der Studienbeschreibung ebenfalls nicht hervor.

Die Struktur der Gruppe ist in Bezug auf die Vorerkrankungen der Probandinnen sehr heterogen gestaltet, da als Voruntersuchung lediglich ein Epikutantest auf Nickel und Kobalt durchgeführt wurde.

Wie auch in den vorher beschriebenen Studien wurde während der Verabreichung der Nickelsupplemente keine begleitende nickelarme Diät durchgeführt, sodass sich die totale Menge der täglichen Nickelaufnahme durch den Nickelgehalt der verzehrten Nahrungsmittel und Trinkwasser weiter erhöht.

Die Tatsache, dass das Nickelsulfat in wässriger Lösung und während einer Fastenphase eingenommen wurde, erhöht die Resorptionsmöglichkeit des Nickels im menschlichen Körper gegenüber der Resorption des gebundenen Nickels aus Lebensmitteln und verfälscht somit das Endergebnis.

## **9 Zusammenfassende Diskussion der vorgestellten Studien**

Zahlreiche Studien mit der Thematik der oralen Nickelprovokation schienen belegt zu haben, dass das hämatogene Kontaktekzem durch die Aufnahme von Nickel durch Nahrungsmittel ausgelöst werden kann.

Die Zielsetzung dieser Diplomarbeit bestand darin zu klären, inwiefern die Ergebnisse dieser Studien in Hinsicht auf die Gestaltung und Durchführung auf die tatsächliche tägliche Nickelaufnahme durch Nahrungsmittel bezogen werden kann. Indirekt soll somit auch geklärt werden, ob diese Studienergebnisse die Frage beantworten können, ob eine wie bisher empfohlene nickelarme Diät pauschal für jeden Nickelallergiker hilfreich sein soll.

Zu diesem Zweck wurden acht Studien mit der Thematik der oralen Nickelprovokation aus dem Zeitraum 1986- 2003 zur Beurteilung herangezogen, die mittels der Evidenzbasierten Medizin und einem von der Verfasserin entworfenen Kriterienkatalog beurteilt wurden.

### **Auswertung der Ergebnisse:**

Aus den Ergebnissen der Studien 8.1.1 und 8.1.2 lässt sich folgern, dass die Entstehung nickelbedingter Hautreaktionen (auch dyshydrosiforme) dosisabhängig ist. Noch genauer wird in Studie 8.2 beschrieben, dass die Exacerbation von nickelbedingten Hautausschlägen dosis- und zeitabhängig, sowie abhängig von der Intensität vorheriger Epikutantests ist.

Diese Resultate werden auch von der Schlussfolgerung der Studie 8.5 unterstrichen, dass eine unterschiedliche Häufigkeit bei dem Aufflammen vorheriger Ekzemherde bei der Gabe unterschiedlicher Nickeldosen besteht. Bei der Aufnahme der wöchentlichen Einzeldosis von 5.0 mg Nickel wurden mehr Ekzemschübe dokumentiert, als bei der kontinuierlichen täglichen Gabe von 0.5 mg Nickel, obwohl die durchschnittliche Menge der Nickelaufnahme in beiden Fällen nicht stark abweicht.

Weiterhin konnte im Dauertest der Studie 8.7 beobachtet werden, dass ein Zusammenhang zwischen der täglichen Nickelaufnahme und der nachfolgenden klinischen Symptome besteht. Hier wurde die einmalige Nickelgabe von 2.24 mg Nickel nur von 28 % der Teilnehmerinnen und nach dauerhafter täglicher Einnahme von 82% der Teilnehmerinnen toleriert. Hier tritt wahrscheinlich der Effekt der Desensibilisierung auf. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht einheitlich und hängt von der Art der Einnahme ab.

Laut der Ergebnisse der Studie 8.6 kann weder bewiesen noch ausgeschlossen werden, dass dyshidrosiforme Ekzeme durch die orale Nickelaufnahme gefördert werden, was in Diskrepanz mit den Resultaten des Kapitels 8.1 steht. Es lässt sich aber aus den Untersuchungsergebnissen von Prystupa et al. (2000, S. 277) folgern, dass Patienten mit dyshidrosiformen Handekzemen nicht empfindlicher auf kleine Provokationsdosen reagieren, als Patienten mit anderen Hauterkrankungen.

Studien, die die Häufigkeit von allergischer Nickel- Kontaktdermatitis unter atopischen Patienten im Gegensatz zu nicht- atopischen Patienten untersucht haben, geben widersprüchliche Ergebnisse. Beim Rückblick auf diverse Studien ist oft folgendes zu beobachten:

1. fehlende Definitionen und Differenzierung zwischen Atopie und atopische Dermatitis,
2. Kontrollgruppen, die heterogen oder unangemessen sind und Psoriatiker und andere dermatologische Patienten und Kinder beinhalten,
3. oft fehlende Informationen über irritierende Epikutantest- Reaktionen (Fedler/ Strömer, 1993, S. 65)

Patienten mit atopischer Dermatitis tragen kein höheres Risiko, eine Sensibilisierung auf Nickel zu erwerben, als gesunde Personen. Patienten, die an einer Psoriasis erkrankt sind zeigen weniger Epikutantest- Reaktionen als gesunde Personen. Atopiker mit oder ohne Dermatitis zeigen die gleiche Frequenz an allergischen Epikutantest- Reaktionen wie Psoriatiker und gesunde Probanden (Fedler/ Strömer, 1993, S. 69). Diese Aussage kann auch durch die Ergebnisse der Studie 8.2 bestärkt werden.

### **Beurteilung der Studiengestaltung:**

Sicherlich stellt die orale Provokation mit Nickelsulfat ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel dar, ist aber ebenso schwierig zu bewerten wie andere Untersuchungen mit diagnostischen Provokationen auch. Das entscheidende Problem besteht gewiss aber darin, dass es bestenfalls nur annähernd gelingt, einen natürlichen Dosis- Zeit- Quotienten bei den Untersuchungsergebnissen herzustellen. Es wird somit nicht gelingen, Untersuchungsbedingungen zu imitieren, die der Normalexposition entsprechen (Lauter, 1994,S. 473).

Hauptsächlich ist bei der oralen Provokation mit Nickel kritisch zu bewerten, dass ausschließlich Nickelsulfat verabreicht wurde, welches im löslichen Zustand physiologisch besser verfügbar ist, als der in Lebensmitteln natürlich vorhandene, unterschiedlich gebundene Nickelanteil. Auch wurden die Ergebnisse der meisten der hier analysierten Studien durch die Umstände verfälscht, dass 1.) das Nickelsulfat während einer mehrstündigen Fastenphase eingenommen wurde (nicht in Studie 8.4) und sich somit die Resorptionsrate des Nickels im menschlichen Körper erhöht und 2.) keine unterstützende (nickelarme) Diät durchgeführt wurde und sich somit die totale Menge der Nickelaufnahme durch den Verzehr von Lebensmitteln und Trinkwasser um einen unbestimmten Faktor erhöht hat. Das Führen eines Ernährungsprotokolls hätte Klarheit über die zusätzlich aufgenommene Nickelmenge schaffen können, wurde aber in keiner der untersuchten Studien eingesetzt.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die häufige Auswahl einer unphysiologisch hohen Provokationsdosis zwischen 1,0 mg und 5.6 mg Nickel, deren Notwendigkeit mit der Tatsache erklärt wird, bei einer vernünftigen Anzahl der nickelsensitiven Patienten eine reproduzierbare Dermatitis, ohne atypische klinische Reaktionen, wie ein Wiederaufflammen von alten Epikutantestherden, hervorzurufen. Jedoch sollten mit dieser Dosis Irritationen durch unspezifische Reize (z.B. externer Nickelkontakt, pseudoallergische Nahrungsmittelallergie) überdeckt werden (Bresser, 1992, S. 611). Allerdings wird durch diese erhöhte Nickelgabe keine realistische Untersuchungssituation geschaffen, wodurch von den Testergebnissen kaum Rückschlüsse auf das Aufflammen früherer Ekzemherde durch nahrungsassoziiertes Nickel gezogen werden können.

Weiterhin ist an der Testdurchführung der Studien 8.4 bis 8.5 negativ zu bewerten, dass die Dokumentation der Hautveränderungen von den Probanden durchgeführt wurde (bei Studie 8.3 und 8.7 ist fraglich, wer die Beurteilung durchgeführt hat). Diese Beurteilung sollte geschultem Personal überlassen werden, da eine zuverlässige Interpretation der Testergebnisse Erfahrung und medizinisches Fachwissen voraussetzt.

Auch die Interpretation der Endergebnisse eines Provokationstests sollten nicht unreflektiert verwertet werden. Vielmehr müssen Faktoren berücksichtigt werden, die diese Resultate bedingt haben:

- Da die Bioverfügbarkeit von Nickel stark variieren kann, muss mit falsch-negativen Ergebnissen gerechnet werden.
- Ebenso sind falsch- positive Ergebnisse, besonders beim Aufflackern von ehemaligen Epikutan- Testarealen möglich.
- Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Menge des Nickels, das die Haut erreicht, wie z.B. hoch nickelhaltiger Schweiß, Fasten (erhöht die Nickelabsorption) und evtl. die Mobilisierung des Nickels aus Gewebe.
- Individuelle Nickelsensitivität der Testpersonen (Bresser, 1992, S. 611).

Und letztlich sind bei der Bewertung der Reaktionen nicht unbedingt Rückschlüsse auf alle Bindungsformen von Nickel in Nahrungsmitteln zulässig (Lauter, 1994,S. 473).

Ein weiterer Faktor der zu Unsicherheiten in der Interpretation der Endergebnisse führt ist die Tatsache, dass in der Mehrheit der bewerteten Studien lediglich Voruntersuchungen in Form von Epikutantests auf Nickel durchgeführt wurden. Umfassendere anamnetische und diagnostische Maßnahmen wären notwendig gewesen, um die Vorerkrankungen der Probanden klar aufzuführen und eine homogen gestaltete Gruppenstruktur zu schaffen.

## 10 Fazit

Es ist relativ klar, dass das Aufflammen vorheriger nickelbedingter Ekzemherde dosisabhängig ist und dass auch die individuelle Sensibilität der Patienten, sowie die Aufnahme des Metalls eine große Rolle bei der Entstehung von Hautekzemen nach oraler Nickelaufnahme spielt (Burrows, 1992, S. 634). Einige Studien zeigten, dass bei nickelempfindlichen Patienten durch eine orale Provokation eine Exazerbation der vorherigen Ekzemherde, insbesondere vesikuläre Handekzeme, und ein Aufflammen vorherigen positiven Epikutantestareale ausgelöst werden kann (Gawkrodger et al., 1986; Cronin et al., 1980; Jordan et al., 1979).

Allerdings scheinen Hautveränderungen und Ekzeme keine direkte Konsequenz der absorbierten Menge an Nickel (auch aus Lebensmitteln) zu sein. Die absorbierte Nickelmenge kann nicht direkt eine allergische Kontaktdermatitis auslösen. Es ist jedoch bekannt, dass viele Faktoren, z.B. Diät, Stress, Alter und Jahreszeitenwechsel den Nickelspiegel im Serum beeinflussen. (Di Giacchino et al., 2000).

Bei Patienten, bei denen eine Nahrungsmittelintoleranz oder -allergie vermutet wird, kann oft beobachtet werden, dass eine absolute Nahrungskarenz oder eine Beschränkung auf einige wenige Nahrungsmittel für eine gewisse Zeit zur Beschwerdefreiheit oder Besserung der Symptomatik führen kann. Allerdings kann eine solche Entwicklung bei jeder Umstellung der Ernährung immer wieder einmal beobachtet werden, ohne dass die Ursache für diesen angeblichen Erfolg in einer Intoleranz oder Allergie begründet sein müsste (Lauter, 1994, S. 472). Hier spielt vielleicht eher der psychische Effekt eine Rolle, dass der Patient sich durch die Durchführung einer nickelarmen Diät verstanden und ernst genommen fühlt und dadurch eine Besserung der klinischen Symptome auftritt.

Aufgrund der in Kapitel 9 aufgezeigten Defizite der diskutierten Studien können die Resultate dieser Untersuchungen nicht direkt auf die Alltagssituation von Nickelallergikern bezogen werden. Somit kann auch nicht pauschal gefolgert werden, dass das Aufflammen vorheriger Ekzemherde durch die Aufnahme von Nickel durch Lebensmittel ausgelöst werden kann und dass dieser Patientengruppe zur Verbesserung der nickelbedingten Hautekzeme eine nickelarme Diät dienlich ist.



## Fazit

Einigen Patienten, die eine starke Sensibilität auf Nickel entwickelt haben, kann mit einer nickelarmen Diät, bei der der Nickelgehalt durch praktikable Weise reduziert wird, sicherlich geholfen werden. Aber eine gänzlich nickelfreie Ernährung ist nicht möglich und auch eine nickelarme Diät sollte aufgrund einer drohenden Fehlernährung nur für einen begrenzten Zeitraum von 4- 8 Wochen durchgeführt werden.

Und auch Faktoren wie z.B. häufige Reisen und Verpflegung außer Haus können die Vermeidung oder die Verringerung des Verzehrs von nickelreichen Lebensmitteln erschweren, wenn nicht sogar unmöglich machen.

Damit aus den zukünftigen Studien gesicherte Ergebnisse gewonnen werden können, aus denen die Gestaltung einer sinnvollen Ernährungstherapie für Nickelallergiker abgeleitet werden kann, müssen realistischere Untersuchungsverhältnisse geschaffen werden. Dazu müssen einige Aspekte der allergischen Kontaktdermatitis weitergehend untersucht werden:

- zusätzliches Wissen über den Mechanismus,
- mögliche Anhaltspunkte über andere klinische Merkmale, die als Zeichen einer Sensibilisierung dienen können,
- die Standardisierung der zu verabreichenden Dosis während der oralen Provokation mit Nickel (Purello D`Ambrosio et al., 1998, S. 144- 145)

Auch sollten bei der oralen Provokation bessere Methoden entwickelt werden, um die chemische Bindung des Nickels in Nahrungsmitteln besser imitieren zu können und somit die Resorptionsunterschiede zum bisher verabreichten Nickelsulfat zu unterbinden. Von Seiten der Studienbetreiber wurden Provokationen mit Sojamilch vorgeschlagen, da Sojamilch unter anderem auch sehr reich an Nickel ist. Da jedoch kontrollierte Untersuchungen fehlen, ist eine einfach- oder doppelblinde Provokation mit Sojamilch schlecht möglich und es muss wir bisher auf die Provokation mit Nickelsulfat zurückgegriffen werden (Bresser, 1992, S. 611).

Solange also keine realistischeren Untersuchungsbedingungen geschaffen werden, können die Ergebnisse der Studien in der bisherigen Form 1.) nur begrenzt auf die Ernährungsempfehlungen für Nickelallergiker mit hämatogenem Kontaktekzem bezogen werden und 2.) nur Anhaltspunkte über das Aufflammen vorheriger Ekzemherde durch Nickelaufnahme aus Lebensmitteln liefern.

## **Abstract**

Nickel is one of the most common causes of allergic contact dermatitis throughout the world. The dermatitis caused by nickel contact allergy is usually easy to recognize.

But some authors noted that a considerable number of nickel- sensitive patients have dermatitis at sites other than those that have been in direct contact with nickel- plated items.

In recent years, particular attention has been paid to the influence of dietary nickel on the clinical course of nickel- induced dermatitis. In order to assess the role of systemic nickel in the clinical course of nickel dermatitis with a so- called endogenous pattern, several oral challenge trials have been carried out and many patients had shown flare- up reactions at sites of previous patch- tests or previous eczema. These results of the oral provocations with nickel lead the experts to the assumption that also the daily ingested nickel through food is able to cause these flare- up reactions and other cutaneous diseases in connection with nickel- sensitivity.

In analysing this theory, eight case studies between 1986 and 2003 are presented and evaluated.

The analysis shows that the designs of the oral provocations deviate from the normal daily intake of nickel through food because, e.g. inorganic nickel was administered, the amount of nickel often given isolated after fasting 8 to 12 hours was multiple higher than the average daily intake of nickel with food.

So the results of these case studies can` t sufficient answer the question if nickel, that is containing in food, can cause flare- up reactions and if all of nickel- sensitive patients can benefit from a low nickel diet. The release of this illness depends on many individual factors that were still not or only insufficient known.

## Literaturverzeichnis

### **Zeitschriftenaufsätze:**

**Abeck D., Traenckner I., Steinkraus V. et al.:** Chronic Urticaria Due to Nickel Intake. Acta Derm Venereol (Stockh) 73 (1993), S. 438- 439

**Andreassi M., Di Gioacchino m. et al.:** Serum and urine nickel in nickel sensitized women: Effects of oral challenge with the metal. Contact Dermatitis 38 (1998), S. 5- 8

**Anke M., Angelow L. et al:** The biological importance of nickel in the food chain. Fresenius J Anal Chem 352 (1995), S. 92- 96

**Antico A., Soana R.:** Chronic allergic- like dermatopathies in nickel- sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. Allergy and Asthma Proc., July- August 1999, Vol. 20, No. 4, S. 235- 242

**Artik S., Gleichmann E, Ruzicka T.:** Toleranzinduktion gegen Nickel. Der Hautarzt 11/ 2004, S. 1052- 1059

**Bedarfsgegenständeverordnung, 1992, überarbeitete Version 2004**

**Behr- Völtzer C., Hamm M., Vieluf D., Ring J.:** Diät bei Nahrungsmittelallergien und- intoleranzen. Urban & Vogel- Medien und Medizin, 2. Auflage München 2002

**Behr- Völtzer C., Hamm M., Vieluf, D. et al.:** Diättempfehlungen bei Nickelunverträglichkeit. Allergo Journal Vol. 6 4/97, S. 197- 203

### **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung/ Gesundheitsschutz:**

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Nickel; Stellungnahme der Kommission „Human- Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Nr. 44 (2001) 12, S. 1243- 1248

**Bresser H.:** Orale Nickelprovokation und nickelarme Diät. *Hautarzt* 43 (1992), S. 610- 615

**Bunselmeyer B., Bergmann K.:** Nickelgehalt deutscher Lebensmittel. *Allergo Journal* Vol. 7 8/98, S. 419- 424

**Burrows D.:** Is systemic nickel important? *Journal of the American Academy of Dermatology* 26 (1992), S. 632- 635

**Christensen O. B.:** Effect on growth and nickel content of cabbage plants watered with nickel solutions. *Contact Dermatitis* 5 (1979), S. 239- 243

**Christensen O.B., Beckstead J. et al.:** Patogenesis of orally inducted flare- up reactions at old patch sites in nickel allergy. *Acta Derm Venereol* 65 (1985), S. 298- 304

**Cronin E., di Michiel A. et al:** Oral nickel challenge in nickel- sensitive woman with hand eczema. *Ann Clin Lab Sci* 11 (1981), S. 91

**DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“:** Stellenwert von Diäten in der Diagnostik. *DGE Info* 5/2004, S. 67- 71

**DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“:** Ernährungstherapie bei Lebensmittelunverträglichkeiten Teil 1. *DGE Info* 6/2004, S. 83- 87

**DGE Arbeitsgruppe „Diätetik in der Allergologie“:** Ernährungstherapie bei Lebensmittelunverträglichkeiten Teil 2. *DGE Info* 7/2004, S. 99- 101

**DGE- info (Hrsg.):** Evidenz- basierte Leitlinien, (2002), Nr. 9, S. 134

**Di Gioacchino M., Boscolo P. et al.:** Lymphocyte subset changes in blood and gastrointestinal mucosa after oral nickel challenge in nickel- sensitized women. *Contact Dermatitis* 43 (2000), S. 206- 211

**Dou X., Liu L. et al.:** Nickel- elicited systemic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 48 (2003), S. 126- 129

**Fedler R., Strömer K.:** Nickel sensitivity in atopic, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis* 29 (1993), S. 65- 69

**Gawkrodger D.J., Cook S.W. et al.:** Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br Journal Dermatol* 115 (1986), S. 33- 38

**Gawkrodger D., Shuttler I. Et al:** Nickel dermatitis and diet: Clinical improvement and a reduction in blood and urine nickel levels with a low- nickel diet. *Acta Derm Venereol* 68 (1988), S. 453- 455

**Hindsen M.:** Clinical and experimental studies in nickel allergy. *Acta Dermato- Venereologica* (1999) Supplementum 204, S. 1- 22

**Hindsen M., Bruze M.:** Flare- up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reaction. *J Am Acad Dermatol* 44 (2001), S. 616- 623

**Jäger L., Wütherich B.:** Nahrungsmittelallergien und- intoleranzen. Gustav Fischer Verlag, 1. Auflage Ulm, Stuttgart, Jena, Lübeck 1998

**Jensen C.S., Menne T.:** Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose- response study. *Contact dermatitis* 49 (2003), S. 124- 132

**Jensen C. S., Lisby S. et al.:** Charakterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel- sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact dermatitis* 50 (2004), S. 31- 38

**Jordan W. P., King S. E.:** Nickel feeling in nickel- sensitive patients with hand eczema. *Journal of American Academy of Dermatology* Vol. 1 (1979), S. 506- 508

**Kaaber K., Veien N.K. et al:** Low nickel diet in the treatment of patients with chronic nickel dermatitis. *British Journal of Dermatology* 98 (1978), S. 197- 201

**Lauter H.:** Nickelallergie und Nickelkontaktekzeme. *Allergologie* 17 10/94, S. 470- 476

**Möller H., Ohlsson K.:** The flare- up reactions after systemic provocation in contact allergy to nickel and gold. *Contact Dermatitis* 40 (1999), S. 200- 204

**Möller H.:** Nickel dermatitis: problems solved and unsolved. *Contact Dermatitis* 23 (1990), S. 217- 220

**Nielsen G.D., Soderberg U. et al.:** Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. *Toxicology and Applied Pharmacology* 154 (1999), S. 67- 75

**Patriarca M., Lyon T., Fell G.:** Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope. *Am J Clin Nutr* Vol 66 (1997), S. 616- 621

**Prystupa K., Rudzki E.:** Oral tolerance of nickel in patients with dyshidrosis. *Contact Dermatitis* 42 (2000), S. 276- 277

**Purello D`Ambrosio F., Bagnato G. F., Guarneri B. et al.:** The role of nickel in foods exacerbating nickel contact dermatitis. *Allergy* 1998 53 (Suppl. 46), S. 143- 145

**Riccardi L., Gangemi S., Isola S. et al.:** Nickel allergy, a model of food cellular hypersensitivity? *Allergy* 2001 56 (Suppl. 67), S. 109- 112

**Roduner J., Haudenschild- Falb E., Kunz E. et al.:** Perorale Nickelprovokation bei nicht dyshidrosiformen und dyshidrosiformen Nickelekzem. *Hautarzt* 38 (1987), S. 262- 266

**Santucci B., Christaudo A. et al:** Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element. *Contact Dermatitis* 19 (1988), S. 202- 205

**Scheller R., Strahlmann B., Schwedt G.:** Lebensmittelchemische und – technologische Aspekte zur nickelarmen Ernährung bei endogen bedingten allergischen Kontaktekzemen. *Hautarzt* 39 (1988), S. 491- 497

**Sjörvall P., Christensen O. B.:** Oral sensitisation in nickel allergy. *Journal of American Academy of Dermatology* Vol. 17 (5) Part 1 (1987), S. 774- 778

**Solomons N. W., Viteri F. et al.:** Bioavailability of nickel in man: Effects of foods and chemically- defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *Journal of nutrition* Vol. 112 (1982), S. 39- 50

**Sundermann F., Hopfer S. et al:** Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Proc Soc Exp Biol Med* 191 (1989), S. 5- 11

**Svenson A., Edmann B., Möller H.:** Diagnostic tool for atopic dermatitis based on clinical criteria. *Acta Derm Venereol, Suppl.* 114 (1985), S. 33-40

**Veien N. K., Svejgaard E., Menne T.:** In vitro lymphocyte transformation to nickel: A study of nickel- sensitive patients before and after epicutaneous and oral challenge with nickel. *Acta Dermatovener* Vol. 59 (1979), S. 447- 451

**Veien N.K., Hattel T. et al.:** Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive tests to nickel and/ or cobalt. *Acta Derm Venereol* 67 (1987), S. 321- 325

**Veien N.K., Hattel T. et al:** Low nickel diet: An open, prospective trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 29 (1993), S. 1002- 1007

**Veien N. K., Hattel T. et al.:** Dietary treatment of nickel dermatitis. *Acta Derm Venereol* Vol. 65 (1985), S. 138- 142

**World Health Organization (WHO):** WHO Guidelines for Drinking- Water Quality, 2004

**Werfel T., Reese I.:** Zur Lebensmittelallergie: Diätvorschläge und Positionspapiere für Diagnostik und Therapie. DUSTRI- Verlag Dr. Karl Feistle, München- Deisenhofen 2003

### **Bücher:**

**Marquard H., Schäfer S.G.:** Lehrbuch der Toxikologie. Mannheim (BI- Wiss.- Verlag); 2004

**Ring J.:** Angewandte Allergologie. München (Urban & Vogel), 2004

**Heppt W., Bachert C.:** Praktische Allergologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1998

**Falbe J., Regitz M.:** Römpp kompakt Basislexikon Chemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1999

**Biesalski H. K., Fürst P., Kluthe R. et al.:** Ernährungsmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2004

**Pschyrembel klinisches Wörterbuch.** De Gruyter, Berlin, New York, 260. Auflage 2004

### **Internetquellen:**

- [www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap01einfuehrung/kap05recherche/view#kommentare](http://www.leitlinien.de/leitlinienqualitaet/manual/kap01einfuehrung/kap05recherche/view#kommentare) (03.03.2005)
- [www.cochrane.de/ccbackg.htm](http://www.cochrane.de/ccbackg.htm) (03.03.2005).
- [www.sfk-online.de](http://www.sfk-online.de) (10.08.- 30.08.2005)



## **Abkürzungsverzeichnis**

CLA	: Cutaneous lymphocyte antigen
ELAM- 1	: Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule- 1
ICDRG	: International Contact Dermatitis Research Group
DBPC (FC)	: Double- Blind- Placebo- Controlled (-Food- Challenge)
CPG	: Clinical Practice Guidelines
ÄZG	: Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung
AWMF	: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft

## Glossar

Adhäsion	(hämat.) Anhaftung der Thrombozyten an endothelfreien bzw. –fremden Flächen
„Booster“- Reaktion	Erinnerungsreaktion, beschleunigte sekundäre Immunantwort bei wiederholtem, nach einer Latenzzeit erfolgreichem Antigenkontakt
Dyshidrosis	akute Bildung juckender, sagokornartiger, praller Bläschen an den Handflächen, seltener an Fußsohlen
Effloreszens	sog. Hautblüten, Formen krankhafter Hautveränderungen
Erythem	entzündliche Rötung der Haut bedingt durch vermehrte Durchblutung
Exazerbation	Verschlimmerung, Steigerung, Wiederaufbrechen von Erkrankungen
Flare- up- Reaktion	Aufflammen vorheriger Ekzemherde durch erneuten Allergenkontakt
Hyperkeratosen	Verdickung der Hornschicht der Haut durch vermehrte Bildung von Hornzellen oder Verminderte Abstoßung
Mikrovesikulär	kleine, mit Flüssigkeit gefüllte Bläschen
Mononukleär	einkernige Zelle
Okklusion	Verschließung, Verschluss
Palmar	zur Handfläche gehörig
Perivaskulär	Lymphraum zwischen den Blutgefäßen des Zentralen Nervensystems und der Membrana gliae limitans perivaskularis
Psoriasis	Schuppenflechte, scharf begrenzte, erythematöse, mit silberweißen Schuppen bedeckte, teilweise juckenden Herde verschiedener Größe und Gestalt

## Glossar

Quincke- Ödem	angioneurotisches Ödem, häufig rezidivierend und v.a. im Gesicht auftretend
Randomisierung	Einteilung einer ausreichend großen Gruppe nach dem Zufallsprinzip, um unbewusste Befangenheit des Untersuchers auszuschließen und um bekannte und unbekannte Einflussfaktoren auf alle Gruppen gleich zu verteilen
Rezidivierend	Wiederauftreten einer Krankheit nach Abheilung
Urtikaria	flüchtige, stark juckende, schubweise aufschießende (exanthematische) Quaddeleruption (ringförmig, blasig oder großflächig)
Vaskulitis	entzündliche Reaktionen, die von der Wand der Blutgefäße ihren Ausgang nehmen, häufigste Form ist die Vaskulitis allergica