

Indicator voor:

Nikkel (Ni, CAS: 7440-02-0)

Nikkel is een natuurlijk element dat o.m. voorkomt in de aardkorst, in meteorieten, in oceanbodems en in lava van vulkaanuitbarstingen.

Nikkel wordt gebruikt in combinatie met andere metalen, vooral voor productie van roestvrij staal. Daarnaast wordt het gebruikt in legeringen, o.a. met ijzer, koper, chroom en zink, voor de productie van munten, juwelen, warmtewisselaars, enz... In combinatie met chloor, zwavel en zuurstof worden nikkelcomponenten gemaakt voor toepassingen in batterijen, catalysatoren, kleurstoffen, enz...

Milieuvervuiling met nikkel komt voor in de buurt van industrieën die nikkel verwerken (o.a. productie van roestvrij staal, nikkel legeringen, nikkel componenten) of in de buurt van olie- of steenkoolcentrales en huisvuilverbrandingsovens. Nikkel kan zich binden aan luchtpartikels, kan zich neerzetten op de bodem en kan het drinkwater verontreinigen. Het accumuleert niet in de voedselketen.

Productievolume:

Totaal geproduceerd en geïmporteerd in de Europese Economische Zone: meer dan 100000 ton per jaar (<http://echa.europa.eu>)

Totaal Ni mijnontginning in EU in 2000: 25,2 Kt/jaar (INSG, 2001, 2002)

Nikkel metaalproductie in EU in 2000: 187,2 Kt Ni/jaar (INSG, 2001)

Gehalte primair Ni gebruik in verschillende sectoren in Europa in 2000 (Kt Ni) (Pariser, 2002):

Productie roestvrij staal 257,5

Staallegeringen 30,0

Non-ferro legeringen 58,4

Metaalgieterij 16,1

Plateren 18,0

Andere (Ni-batterijen, catalysatoren, chemicaliën) 21,8

Totaal 401,8

Wetgevend kader:

Richtlijn 2010/75/EU: Emissiegrenswaarden voor de som van nikkel en nikkelverbindingen:

Uit afvalverbrandingsinstallaties: 0,5 mg/Nm³

Voor lozing van afvalwater van reiniging van afgassen: 0,5mg/l

Richtlijn 2009/48/EC De migratielimiëten van nikkel uit speelgoed zijn voor volgende materialen:

- 75 mg /kg in droog, bros, poederachtig of flexibel speelgoedmateriaal
- 18,8 mg/kg in vloeibaar of kleverig speelgoedmateriaal
- 930 mg/kg in afgekrabd speelgoedmateriaal.

Richtlijn 2008/105/EC: Ni-norm voor alle oppervlaktewateren: 34µg/l

Deze normen mogen worden overschreden in mengzones in de directe omgeving van puntbronnen, zolang de rest van het oppervlaktewaterlichaam de norm haalt.

Richtlijn 2008/128/EC bepaalt gehalten aan Ni toegelaten in kleurstoffen voor toevoeging aan levensmiddelen.

Richtlijn 2008/84/EC bepaalt gehalten aan Ni toegelaten in levensmiddeladditieven, behalve zoetstoffen en kleurstoffen.

Richtlijn 2008/60/EC bepaalt gehalten aan Ni toegelaten in zoetstoffen voor toevoeging aan levensmiddelen.

VLAREBO 2008: Streefdoel nikkel in bodem: 16 mg/kg droge stof; in grondwater: 10 µg/l

Richtlijn 2004/107/EC Streefwaarde gehalte nikkel in PM10 fractie= 20ng/m³

Richtlijn 1999/45/EC gevaarlijke preparaten

Ni-bevattende legeringen worden beschouwd als preparaten. Legeringen die ≥ 1% nikkel bevatten worden geklasseerd als categorie 3 carcinogenen en als sensibiliserende stoffen.

Richtlijn 1998/83/EC limiet voor Ni in drinkwater: 20µg/l

Verordening (EG) 975/98 over de denominaties en technische specificaties van voor circulatie bestemde euromuntstukken

Richtlijn 91/157/EEC over batterijen en accumulatoren die bepaalde gevaarlijke stoffen bevatten.

Richtlijn 76/69/EEC beperking op de marketing en gebruik van bepaalde gevaarlijke stoffen en preparaten. Deze reglementering is gebaseerd op de hoeveelheid nikkel die vrijkomt uit materialen, met een grenswaarde van 0,5 µg/cm²/week. Oorbellen, piercings, halssnoeren, ringen, armbanden, enkelbandjes, de rugzijde van uurwerken, riemen en bandjes, brilmonturen, knopen en nikkelbevattende materialen die in contact komen met de huid waren niet toegelaten indien meer nikkel vrijkomt dan de grenswaarde van 0,5 µg/cm²/week.

Richtlijn 67/548/EEC gevaarlijke stoffen
Nikkel is opgenomen in Annex I

Classificatie:

GHS

H351: verdacht van kankerverwekkende eigenschappen via inhalatie

H372: beschadigt het ademhalingsstelsel bij langdurige of herhaalde blootstelling via inademing

H317: kan allergische huidreactie veroorzaken.

H412: schadelijk voor het aquatisch ecosysteem met langdurige effecten



Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

De belangrijkste blootstelling aan nikkel vindt plaats via voedsel, behalve voor werknemers in nikkelerts verwerkende bedrijven, waar inademing van vervuilde lucht de grootste blootstelling kan zijn. Andere wegen zijn blootstelling aan met nikkel vervuild water, of het roken van tabak die nikkel bevat. Opname kan via huidcontact met aarde, water, maar van groter belang is huidcontact met metalen die nikkel bevatten of vernikkeld zijn, in de praktijk vaak roestvrij staal, munten en juwelen. Implantaten van nikkellegeringen kunnen ook nikkel vrijgeven. De gehalten nikkeliolen die vrijkomen van geldstukken zijn tot 100 keer hoger dan de vastgelegde grenzen voor het vrijkomen van nikkel van voorwerpen in nauw contact met de huid. (ECB, 2005)(ATSDR, 2005).

Dabeka en McKenzie (1995) toonden aan dat kookgerei uit roestvrij staal bijdragen tot hogere nikkelgehalten in klaargemaakte steak, rund- en varkenvlees, lam en gevogelte. Volgens de Council of Europe (2001) is de migratie van nikkel naar voedsel door gebruik van keukengerei uit roestvrij staal verwaarloosbaar is vergeleken met het van nature aanwezige nikkelgehalte in de voedingswaren. Met nikkel geplateerde voorwerpen zijn minder bestand tegen corrosie dan roestvrij staal en worden daarom niet veel gebruikt voor voorwerpen die in contact komen met voedsel en drank (Council of Europe, 2001).

Waterleidingsinstallaties kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de hoeveelheid nikkel in het drinkwater. Het vrijkomen van nikkel neemt toe met de ouderdom van de installatie en is ook gecorreleerd met de tijd gedurende welke het water stilstaat in de leidingen. (ECB, 2005)

(Hoog) blootgestelde groep:

Arbeiders in nikkelerts- of nikkelverwerkende nijverheden. (ATSDR, 2005)

Gevoelige groepen:

10-20% van de bevolking is gevoelig voor nikkel, een allergie die kan ontstaan ten gevolge van langdurig contact met voorwerpen die nikkel bevatten, zoals juwelen. Eens een persoon gevoelig is geworden, zal de allergie zich meestal uiten door uitslag op een plek van contact met nikkel, of in minder mate op een andere plek dan de contactplek. (ECB, 2005)(ATSDR, 2005)

Verwachte gezondheidseffecten:

Het meest voorkomende gevolg van contact met nikkel is een allergische reactie. Minder vaak komt het voor dat deze mensen astma vertonen na blootstelling, of dat mensen een allergische reactie vertonen na consumptie van voedsel of water, of inademing van stof die nikkel bevat. (ATSDR, 2005)

Bij langdurige blootstelling aan hoge concentraties (vb. nikkelverwerkende nijverheden) kan chronische bronchitis en verminderde longfunctie voorkomen. Bij een geval van acute blootstelling aan nikkel door het drinken van heel zwaar vervuild water werden maagpijn en negatieve effecten op bloed en nieren vastgesteld. Nikkel kan ook long- en neuskanker veroorzaken, maar net zoals (ATSDR, 2005)

IARC (1997) klasseert nikkelverbindingen in groep 1: carcinogeen voor de mens. Inademing van verschillende nikkelcomponenten verhoogt het risico op long- en neuskanker. Metallisch nikkel klasseert IARC in groep 2B (mogelijk carcinogeen voor de mens). De European Commission Working Group of Specialized Experts in de domeinen carcinogeniciteit en mutageniciteit besloten dat nikkelsulfaat, nikkelchloride, nikkelnitraat en nikkelcarbonaat als kankerverwekkend voor de mens door inademing (Carc. Cat. 1, R49 "kan kanker veroorzaken bij inademing") (EC, 2004).

Kanker en andere zware effecten zijn enkel vastgesteld in arbeiders van bedrijven die nikkel of nikkelverbindingen verwerken of produceren waar op dat moment ontoereikende beschermingsmiddelen waren voorzien. Dergelijk grote blootstelling via het milieu is echter zeer onwaarschijnlijk. (ATSDR, 2005)

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

Uit (ECB, 2005)

Inhalatie

NOAEC voor acute inhalatie: 10200 mg/m³ (ECB, 2005)

LOAEC repeated dose toxicity voor longeffecten en accumulatie van Ni in de long :
1 mg/m³

Inhalatie NOAEC voor effecten op mannelijke voorplantingsorganen: 0,45 mg Ni/m³

Huidcontact

Empirische sensitisatie cut-off waarde: 0,5 µg/cm²/week

Empirische uitlokkings cut-off waarde 0,5 µg/cm²/week

Orale opname

Uitlokking sensitisatie LOAEL: 0,012 mg/kg lichaamsgewicht

Repeated dose toxicity NOAEL voor ontwikkeling van kanker: 2,2 mg/kg
lichaamsgewicht/dag

Repeated dose toxicity LOAEL: 6,7 mg/kg lichaamsgewicht/dag

Geschatte NOAEL fertiliteitsschade bij ratten: 2,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag

Geschatte NOAEL ontwikkelingstoxiciteit bij ratten: 1,1 mg/kg lichaamsgewicht/dag

Uit (ATSDR, 2005)

Minimal risk level (gebaseerd op LOAEL van chronische longontsteking van ratten):

blootstelling van intermediaire duur: 0,2 µg Ni/m³

blootstelling van lange duur: 0,09 µg/m³

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

De nikkelconcentratie is het hoogst in cacao (8,2-12 mg/kg), sojabonen (4,7-5,9 mg/kg), havermout (0,33-4,8 mg/kg), hazelnoten (0,66-2,3 mg/kg), amandelen (1,2-1,3 mg/kg) en groenten (EFSA, 2005). In het Verenigd Koninkrijk wordt de hoeveelheid opgenomen nikkel via het dagelijkse voedingspatroon geschat op 0,21 mg/dag (UK FSA, 2003). Het vrijkomen van nikkeliionen van roestvrij stalen kookpotten ligt in het algemeen lager dan 0,1 mg/kg (NiDI, 1994 uit Council of Europe, 2001). Wanneer een consumptie wordt verondersteld van 2L drinkwater per dag afkomstig van nikkel-vrijgevende waterkokers, komt dit voor een volwassen persoon van 60 kg overeen met een dosis van 0,004 mg/kg lichaamsgewicht/dag . Volgens ECB (2005) is 3 µg Ni/kg lichaamsgewicht/dag een aanneembare worst-case nikkelblootstelling via waterleidinginstallaties voor een volwassen persoon van 60 kg en een geschatte nikkel-afgave van 0,18 mg Ni/dag door de leidingen. Beroepsblootstelling via huidcontact met munten wordt geschat op 0,04 mg Ni/dag (gemiddeld) of 0,120 mg Ni/dag (worst-case) voor beide handen. (ECB, 2005)

Uit (ECB, 2005)

Typische en "reasonable worst case scenario" externe blootstelling drinkwater

	typical	RWC
CONCENTRATION ($\mu\text{g Ni/l}$)		
standard scenario: tap water	1.5	3.7
additional scenario: groundwater	2	8.8
WATER CONSUMPTION (l/day)		
children 1-2 years	0.5	0.63
adults	1.3	2.3
EXTERNAL EXPOSURE VIA DRINKING WATER ($\mu\text{g Ni/day}$)		
standard scenario: tap water		
children 1-2 years	0.8	2.3
adults	2.0	8.5
additional scenario: groundwater		
children 1-2 years	1	5.5
adults	2.6	20

Gemiddelde externe blootstelling aan nikkel via voeding voor verschillende Europese landen.

	year of the study	most recent study for Ni dietary intake (average)
Country		$\mu\text{g Ni/day}$
France	2000	94
Italy	1993	107
Sweden	1987	80
Greece	1990	94
Spain	2003	138
U.K.	1997	130
Denmark	2000-2003	152*
Poland	1990	149
Germany	1996	94
Average		115

Richtwaarden voor externe blootstelling:

Volgens beschikbare gegevens besluit (ECB, 2005) dat een nikkel afgavegrens van 0,5 $\mu\text{gNi}/\text{cm}^2/\text{week}$ voldoende is om niet-gevoelige personen te beschermen tegen sensitisatie bij langdurige en directe blootstelling van de huid aan nikkel en

nikkellegeringen. Volledige bescherming van nikkel-gevoelige personen is echter pas gegarandeerd bij lagere waarden.

WHO heeft een richtwaarde van 0,07 mg/l voor nikkel in drinkwater. (WHO, 2011)

Beroepsblootstelling (ATSDR, 2005):

-Metallisch nikkel

ACGIH Threshold Limit Value (TLV) 8-uur tijdsgemiddelde (8-u TWA) 1,5 mg/m^3

NIOSH recommended exposure limit (REL) (10-u TWA): 0,015 mg/m^3

OSHA permissible exposure limit (PEL) 1 mg/m^3 .

-oplosbare anorganische nikkelverbindingen

ACGIH Threshold Limit Value (TLV) 8-uur tijdsgemiddelde (8-u TWA) 0,1 mg/m^3

OSHA permissible exposure limit (PEL) 1 mg/m^3 .

-Nikkelcarbonyl

ACGIH Threshold Limit Value (TLV) 8-uur tijdsgemiddelde (8-u TWA) 0,05 ppm

NIOSH recommended exposure limit (REL) (10-u TWA): 0,001 ppm

OSHA permissible exposure limit (PEL) 0,007 mg/m^3 .

Richtwaarden voor interne blootstelling:

Voor blootstelling op de werkvloer werden richtwaarden vastgesteld: De Deutsche Forschungsgemeinschaft Exposure Equivalent (DFG-EKA) bedraagt 15-45 $\mu\text{g}/\text{l}$ in urine en de Finse Occupational Exposure Limit (F-OEL) bedraagt 76 $\mu\text{g}/\text{l}$ in urine. Deze waarden weerspiegelen concentraties waaraan personen dagelijks blootgesteld kunnen worden op de werkvloer, zonder dat er schadelijke gezondheidseffecten optreden (Lauwereys and Hoet 2001).

Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. LOAEL:

Er zijn aanwijzingen dat de Deense toepassing van de wet die de hoeveelheid vrijkomend nikkel uit voorwerpen in direct contact met de huid beperkt tot 0,5 $\mu\text{g Ni}/\text{cm}^2/\text{week}$ aanleiding geeft tot verminderd voorkomen van nikkel-sensitisatie bij jongeren alsook aanleiding geeft tot het voorkomen van eczeem bij nikkel-gevoelige personen. Niet alle nikkel-gevoelige personen zijn hiermee beschermd gezien



Nikkel

Zware metalen

legeringen met minder dan $0,5 \mu\text{g Ni/cm}^2/\text{week}$ een positieve huidreactie uitlokken bij < 30% van de personen met vroegere sensitisatie (LGC, 2003). (ECB, 2005)

Vrijkomen van nikkel in drinkwater via voedingscontactmaterialen (vb. waterkokers) (uit ECB, 2005):

Endpoint	NOAEL / LOAEL	Dose for 60 kg adult	MOS
Sensitisation (elicitation after oral challenge)	LOAEL: 0.012 mg Ni/kg	0.004 mg/kg bw/day	3
Repeated dose toxicity	NOAEL: 2.2 mg/kg bw/day (*)	0.004 mg/kg bw/day	550
Fertility	NOAEL: 2.2 mg/kg bw/day	0.004 mg/kg bw/day	550
Developmental toxicity	NOAEL: 1.1 mg/kg bw/day	0.004 mg/kg bw/day	275

(*) However slightly reduced body weight and survival

Vrijkomen van nikkel in drinkwater via kranen en leidingen (uit ECB, 2005):

Endpoint	NOAEL / LOAEL	Dose for 60 kg adult	MOS
Sensitisation (elicitation after oral challenge)	LOAEL: 0.012 mg Ni/kg	0.003 mg/kg bw/day	4
Repeated dose toxicity	NOAEL: 2.2 mg/kg bw/day (*)	0.003 mg/kg bw/day	733
Fertility	NOAEL: 2.2 mg/kg bw/day	0.003 mg/kg bw/day	733
Developmental toxicity	NOAEL: 1.1 mg/kg bw/day	0.003 mg/kg bw/day	367

(*) However slightly reduced body weight and survival

De lage MOS (Margin of Safety) voor sensitisatie reflecteert het feit dat patiënten met ernstige nikkel sensitisatie het risico lopen op symptomen veroorzaakt door een verscheidenheid aan dagelijkse blootstelling. Met uitzondering van patiënten met ernstige nikkel-gevoeligheid worden deze blootstellingen niet als zorgwekkend beschouwd.

Bij evaluatie van de MOS voor repeated dose toxicity moeten inter- en intraspecies verschillen in beschouwing worden genomen. Er wordt rekening gehouden met een factor 10 voor de extrapolatie van ratten naar mensen, een factor 10 voor verschillen in de populatie en een factor 3 voor de ernst van het effect (kanker). MOS-waarden onder 300 worden als zorgwekkend beschouwd. De MOS-waarde van respectievelijk 550 en 733 is niet zorgwekkend.

Bij evaluatie van de MOS voor fertiliteit moeten inter- en intraspecies verschillen in beschouwing worden genomen. Er wordt rekening gehouden met een factor 10 voor de extrapolatie van ratten naar mensen en een factor 10 voor verschillen in de populatie. MOSwaarden onder 100 worden als zorgwekkend beschouwd. De MOS-waarde van respectievelijk 550 en 733 is niet zorgwekkend.

Bij evaluatie van de MOS voor ontwikkelingstoxiciteit moeten inter- en intraspecies verschillen in beschouwing worden genomen. Er wordt rekening gehouden met een factor 10 voor de extrapolatie van ratten naar mensen, een factor 10 voor verschillen in de populatie en een factor 2-3 voor de ernst van het effect (verhoogde peri- en postnatale mortaliteit) bij slechts twee keer de NOAEL-dosis. MOS-waarden onder 200-300 worden als zorgwekkend beschouwd. De MOS-waarde van respectievelijk 275 en 367 is niet zorgwekkend. (ECB, 2005)



Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

- biologische pool die snel wordt geëlimineerd: halfwaardetijd van één tot enkele dagen
- lichaamsspool met tragere eliminatie-snelheid: halfwaardetijd van enkele maanden

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Nikkel dringt door de placentabarrière en wordt via moedermelk doorgegeven aan kinderen. De concentratie in moedermelk is echter niet hoger dan deze in melkpreparaten voor zuigelingen. (ATSDR, 2005) (Heseker, 2000) (ECB, 2005)

Matrix:

Door het lichaam geabsorbeerd nikkel wordt voornamelijk uitgescheiden via de urine (Heseker, 2000). Nikkel blijft ook achter in de longen en het neusslijmvlies kan nikkel vasthouden voor verschillende jaren (IARC, 1997). Nikkel kan worden gemeten in de urine, in volbloed of in serum. Al deze biomerkers geven een maat voor recente blootstelling (voorbijge dagen) aan oplosbaar nikkel.

Benodigd volume voor chemische analyse:

Bloed: 2ml
Urine: 2ml

Detectielimiet:

Bloed: VUB: contaminatie tijdens digestie
AML (tijdens 2^e steunpunt): 0.083 µg/l
Urine: VUB: 0,22 µg/l

Aanbevolen doelgroepen en matrix:

Volwassenen individuele urinestalen
Adolescenten individuele urinestalen

Vergelijkende metingen:

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	eenheid	jaar
14-15	Beide	Bloed	1,25	µg/l	'08-'09 ¹
14-15	Beide	Urine	2,58	µg/l	'08-'09 ¹
18-80	beide	urine	2,05 µg/l b	µg/l	2011 ^{2a}

^aBelgische waarden; ^bmediaan

¹FLEHS II Baeyens et al. (2014), ²(Hoet et al., 2013)

Internationale vergelijking:

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Waarde ^a	Jaar	Land
volwassenen	beide	Serum	2,6-7,5 µg/l	1988	55 landen ¹
volwassenen	beide	urine	2,5 µg/l	1988	55 landen ¹
volwassenen	beide	moedermelk	15,3 µg/l	1988	55 landen ¹
volwassenen	beide	haar	44 µg/kg	1988	55 landen ¹
volwassenen	beide	serum	0,2 µg/l	1998	USA ²
volwassenen	beide	urine	2,2 µg/l	990	Duitsland ³
volwassenen	beide	Lever	50 µg/kg	1987	USA ⁴
volwassenen	beide	Hersenen	44 µg/kg	1987	USA ⁴
volwassenen	beide	Nieren	62 µg/kg	1987	USA ⁴
volwassenen	beide	urine	≤2,0 µg/l	1994	⁵
volwassenen	beide	serum	≤0,3 µg/l	1994	⁵
6-10 jaar	beide	urine	0,20-1,23 µg/l	2000	Italië ⁶
volwassenen	beide	urine	3,0 µg/l	2004	6 landen ⁷
16-70	beide	urine	0,84 µg/l	1998	UK ⁸
18-74	beide	Urine	1,23 µg/l	'06-'07	Frankrijk ⁹
3-14	beide	Urine	1,30 µg/l ^b	<2006	Duitsland ¹⁰
Zwanger (16-40)	v	Bloed	2,2 µg/l	'05-'07	Canada ¹¹
13-15	beide	Bloed	0,92 µg/l	2009	Italië ¹²

^agemiddelde tenzij anders vermeld, ^bmediaan

¹(Iyengar and Woittiez, 1988), ²(Sundermand, 1989), ³(Angerer and Lehnert, 1990), ⁴(Rezuke et al., 1987), ⁵(Templeton et al., 1994), ⁶(Alimonti et al., 2000), ⁷(Wilhelm et al., 2004) ⁸(White & Sabbioni, 1998), ⁹(Fréry et al., 2011), ¹⁰(Schulz et al., 2009), ¹¹(Foster et al., 2012), ¹²(Pino et al., 2012)

Referenties

Alessandro Alimonti, Francesco Petrucci, Michael Krachler, Beatrice Bocca and Sergio Caroli (2000) Reference values for chromium, nickel and vanadium in urine of youngsters from the urban area of Rome. *J. Environ. Monit.* 2: 351-354

Angerer J and Lehnert G (1990) Occupational chronic exposure to metals II. Nickel exposure of stainless steel welders — biological monitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 62(1): 7-10.

ATSDR. (2005). TOXICOLOGICAL PROFILE FOR NICKEL

Baeyens, W., Vrijens, J., Gao, Y., Croes, K., Schoeters, G., Den Hond, E., ... Leermakers, M. (2014). Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007-2011). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*.

Council of Europe (2001): Partial Agreement in the Social and Public Health Field. Council of Europe's Policy Statements concerning materials and articles intended to come into contact with food stuffs. Policy Statement concerning metals and alloys. Technical Document. Guidelines on metals and alloys used as food contact materials.

Dabeka RW, McKensie AD (1995): Survey of lead, cadmium, fluoride, nickel and cobalt in food composites and estimation of dietary intakes of these elements by Canadians in 1986 – 1988. *J.A.O.A.C.* 78: 897-909.

EC (European Commission) (2004). Working Group of Specialized Experts in the fields of Carcinogenicity and Mutagenicity. Nickel. Summary Record. European Chemicals Bureau.

ECB. (2005). (European Chemicals Bureau) EU Risk Assessment Report- Nickel. Retrieved December 17, 2014, from <http://echa.europa.eu/documents/10162/cefd8bc-2952-4c11-885f-342aac769b3>

EFSA (European Food Safety Agency) 2005 Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Nickel. Request EFSA-Q-2003-018. *The EFSA Journal* 146, 1-21.

Foster, W. G., Cheung, A. P., Davis, K., Graves, G., Jarrell, J., Leblanc, A., ... Van Oostdam, J. (2012). Circulating metals and persistent organic pollutant concentrations in Canadian and non-Canadian born primiparous women from five Canadian centres:

results of a pilot biomonitoring study. *The Science of the Total Environment*, 435-436, 326–36.

Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G, Guldner L. Exposition de la population française aux polluants de l'environnement – Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé – Premiers résultats. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, septembre 2010, 12 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr

Heseker H (2000). Nickel. Funktionen, Physiologie, Stoffwechsel und Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. *Ernährungs-Umschau* 47: 483-484.

Hoet, P., Jacquerye, C., Deumer, G., Lison, D., & Haufroid, V. (2013). Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 51(4), 839–849.

IARC (1997) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 49: Chromium, Nickel and Welding. Summary of data reported and evaluation.

Iyengar GV and Woittiez JRW (1988) Trace elements in human clinical specimens: Evaluation of literature data to identify reference values, *Clinical Chemistry* 34: 474.

INSG [International Nickel Study Group] (2001): INSG World Nickel Statistics, No. 11, November 2001.

LGC (2003): Risk of sensitisation of humans to nickel by piercing post assemblies. Final Report. Contract No. ETD/FIF,2001592 submitted by LGC Limited, Queen's Road, Teddington, Middlesex TW11 0LY, Great Britain. 31st. March 2003.

Menné T (1994): Quantitative aspects of nickel dermatitis. Sensitization and eliciting threshold concentrations. *Sci. Total Environ.* 148: 275-281.

NiDI [Nickel Development Institute] (1994): Status report. SR-0003.

Pariser HH (2002): Alloy Metals and Steel Market Research. Research carried out for NiDI.

Pino, A., Amato, A., Alimonti, A., Mattei, D., & Bocca, B. (2012). Human biomonitoring for metals in Italian urban adolescents: data from Latium Region. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 215(2), 185–90.

Rezuke WN, Knight JA, Sunderman FW (1987) Reference values for nickel concentrations in human tissues and bile. *Am J Indust Med* 11(4): 419-426.

Sunderman FW, Hopfer SM, Swift T, et al. 1989. Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses. *J Orthop Res* 7:307-315.

Schulz, C., Angerer, J., Ewers, U., Heudorf, U., & Wilhelm, M. (2009). Revised and new reference values for environmental pollutants in urine or blood of children in Germany derived from the German environmental survey on children 2003-2006 (GerES IV). *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 212(6), 637-47.

Templeton DM, Sunderman FW, Herber RF (1994) Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. *Science of The Total Environment* 148 (2-3): 243-251.

UK FSA [Food Standards Agency] (2003): Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. Expert Group on Vitamins and Minerals. Risk Assessment of Nickel. May 2003. Food Standards Agency, May 2003. ISBN 1- 904026-11-7. Available at:
<http://www.foodstandards.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>

White MA, Sabbioni E (1998) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *The science of the total environment* 216: 253-270.

WHO (2011) Guidelines for drinking-water quality fourth edition.