

# Die humane Nickelallergie – Vorkommen, Mechanismen, Produktsicherheit

## Human nickel allergy – Background, mechanisms, product safety

*Hermann-Josef Thierse, Andreas Luch*

### Abstract

Allergies are still increasing worldwide. Metal-containing products used by consumers in daily life contribute to the high prevalence of human nickel allergy or nickel-induced allergic contact dermatitis (ACD). Hence nickel-specific EU-Directives (i.e., 94/27/EC, 2004/96/EC), followed by REACH regulation (Regulation (EC) No 1907/2006), have limited possible exposures to nickel via restricting its migration from consumer products. Yet, nickel-specific type-IV allergic skin reactions (i.e., ACD) may still be triggered in human skin when consumers getting into contact with nickel-containing products that are not fully compliant to respective regulations. Possible products – amongst others – might be piercing materials, inexpensive jewelry, tattoo dyes, toys, or new mobile phones. The reactions induced in human skin include early innate danger signaling responses and the triggering of inflammatory pathways, including pattern recognition receptors (PRR) and adaptive nickel-specific polyclonal T cell activation. Genomic and metalloproteomic studies contribute to the identification of nickel-specific T cell epitopes and the characterization of intracellular processing, transport and nickel-specific signaling pathways. These mechanisms are now being partially elucidated, thus allowing for the development of novel and predictive *in vitro* assays to identify additional small and reactive low-molecular weight substances that might behave similar to the common contact allergen nickel.

### Zusammenfassung

Weltweit steigt die Zahl der Allergien an. Dabei sind industriell angefertigte, metallhaltige Verbraucherprodukte mitverantwortlich für das steigende Vorkommen der Nickelallergie, beziehungsweise der Nickel-induzierten Allergischen Kontaktdermatitis. Durch EU-Regelungen, wie der Nickel-Richtlinie und REACH-Verordnung, wird die Freisetzung von Nickel aus Produkten mit unmittelbarem und längerem Hautkontakt zwar begrenzt, jedoch können nickelhaltige Produkte, wie einige Piercing-Materialien, Schmuck, Tätowierfarben, Spielzeug oder Mobiltelefone, weiterhin mit dazu beitragen, eine T-Zell-abhängige Typ IV-Allergie in der menschlichen Haut auszulösen. Nach heutigem Wissensstand sind bei solchen kontaktallergischen Hautreaktionen auch bestimmte angeborene inflammatorische Signalwege beteiligt. Die Aufklärung dieser Krankheitsmechanismen trägt dazu bei, neue prädiktive Tests zu entwickeln, um niedermolekulare reaktive Substanzen, wie das am häufigsten vorkommende Kontaktallergen Nickel, frühzeitig zu erkennen.

## Einleitung

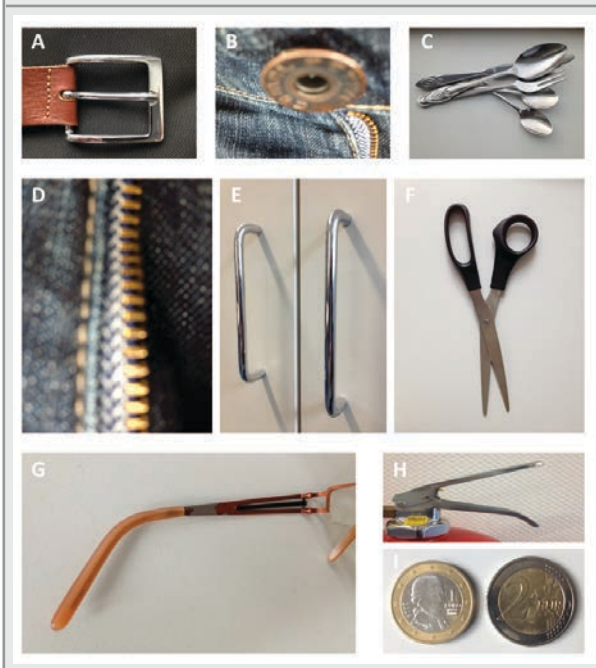
Humane Allergien haben in den vergangenen Jahren insbesondere in den Industrieländern stetig zugenommen und stellen weltweit eines der großen gesundheitlichen Probleme dar. Allein in Deutschland leiden circa 15–25 Prozent der Bevölkerung an einer Allergie. Bei der Hälfte aller Jugendlichen zeigen sich nachweisbare Sensibilisierungsanzeichen, sodass einige Autoren auch von der „Volkskrankheit Allergie“ sprechen (Ring 2010). Die World Allergy Organization (WAO) schätzt, dass heute circa 10–30 Prozent der Menschen in den westlichen Industrienationen von einer Allergie betroffen sind. Einige Autoren sprechen im Falle der USA bereits von einer Epidemie. Bemerkenswert

ist, dass sich ganz verschiedene Allergieformen am größten Organ des Menschen, und zwar der Haut, widerspiegeln. Das betrifft auch die Allergische Kontaktdermatitis (ACD) mit der sehr häufig auftretenden Nickelallergie, die durch nickelhaltige Materialien über Hautkontakt ausgelöst werden kann (**Abbildung 1**).

### **Folgen von allergischen Erkrankungen**

Allergien können auch weit jenseits der lebensbedrohlichen Reaktion eines Asthmaanfalls oder einer Anaphylaxie großes Leid hervorrufen, und zwar auch mit beachtlichen sozioökonomischen Folgen. So werden in Europa die Gesamtkosten auf über

**Abbildung 1: Gebrauchsgegenstände, die Nickel enthalten können: Gürtelschnalle (A), Jeansknopf (B), Besteck (C), Reißverschluss (D), Griff (E), Schere (F), Brillenbügel, der nach Abrieb Nickel freisetzt (G), Griff (H), Euro-Münzen (I). Quelle: BfR.**



29 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Marshall 2004), wobei in Deutschland für berufsbedingte Hauterkrankungen inklusive Allergien circa 1,8 Milliarden Euro pro Jahr anfallen (Ring 2010). Beispiele einer schweren allergischen Berufskrankheit sind allergische Hauterkrankungen im Friseurberuf gegenüber Nickel oder dem Haarfärbemittel p-Phenylendiamin (PPD) beziehungsweise bei medizinischem Fachpersonal gegenüber nickelhaltigem Operationsmaterial.

### **Ursachen der Allergie: Genetische Disposition, Umweltfaktoren und Hygiene-Hypothese**

Als Ursachen der Allergiezunahme gelten nach aktuellem Stand der Forschung die genetische Prädisposition eines Menschen sowie Umweltfaktoren. Je nach Allergietyp, wie zum Beispiel Asthma, scheint der Anteil umweltbedingter Einflüsse bei der Entstehung der Erkrankung unterschiedlich zu sein (Adkinson 2003; Paul 2003; Murphy 2008). So wird etwa bei der Entstehung des allergischen Asthmas ein höherer Anteil genetischer Prädisposition angenommen als bei der humanen Kontaktallergie in der Haut (Ring 2010). Verantwortlich dafür scheinen unter anderem Einzelnukleotidaustausche in der DNA zu sein, die sogenannten SNPs (single nucleotide polymorphisms). Ein SNP ist eine Änderung der DNA-Sequenz durch den Austausch ei-

nes einzelnen Nukleotids. Diese Polymorphismen können individuell oder familiär gehäuft auftreten und ganz unterschiedliche Gene betreffen. SNPs werden zum Beispiel bei dem IgE-Rezeptor gefunden und determinieren hierüber dann die Pathophysiologie der allergischen Erkrankung mit (Sandford 1995). In diesem Forschungsfeld entsteht derzeit das neue vielversprechende interdisziplinäre Fachgebiet der sogenannten „Personalisierten Medizin“ (Kraft 2011; Matsui 2013). Für die Entstehung der Nickelallergie wurden bis heute noch keine entsprechenden SNPs nachgewiesen, auch wenn das Filaggrin-Gen und der TLR4-Rezeptor oder bestimmte Nickel-erkennende T-Zell-Rezeptoren diesbezüglich diskutiert werden (s. u.).

Folgende Beobachtungen sprechen für einen dominanten Einfluss von Umweltfaktoren bei der Entstehung von Allergien:

- 1) Bei einer Studie zwischen Ost- und Westdeutschen zeigte sich, dass die Ostdeutschen vermehrt an einer unspezifischen Bronchitis litten, wohingegen die Westdeutschen eher spezifische Heuschnupfen-Symptome und positive Hautreaktionen gegenüber luftgetragenen (aerogenen) Allergenen zeigten und auch öfter an Asthma litten (Nicolai 1997). Diese Unterschiede haben sich inzwischen weitgehend zugunsten der „westdeutschen Symptomatik“ aufgehoben (Ring 2010).
- 2) Die Anwesenheit von Stickoxiden in der Luft sowie das Rauchen während der Schwangerschaft und Stillzeit scheinen die Entstehung einer Allergie zu begünstigen (Schafer 1997; Studnicka 1997).
- 3) Unbelüftete Innenräume scheinen ein Mikroklima zu erzeugen, welches eine Allergieauslösung favorisiert (Warner 2000). Ob dieses auch mit der Keimbildung („Microbiota“) auf unserer Haut zusammenhängt, bedarf weiterer Untersuchungen (Grice 2011).
- 4) Weitere Studien stellten fest, dass für eine Allergie prädisponierte Kinder bereits zu ihrem Geburtszeitpunkt eine veränderte Immunantwort aufweisen. Pränatale, allergiebeeinflussende, wie plazental-fetale, immunologische Wechselwirkungen werden heute wissenschaftlich nicht mehr angezweifelt; auch nicht, dass weitere Umweltfaktoren wie Bakterien und Viren die Entstehung einer Allergie co-triggern: So wurde

beispielsweise auch eine negative Korrelation zu einer Allergieentstehung bei Personen mit einem positiven *Mycobacterium tuberculosis*-Test beschrieben (Shirakawa 1997), und auch virale Infektionen scheinen eine schützende Funktion bei der Allergieentstehung zu haben (Matricardi 1997). Ebenso scheint die Kindheit auf einem Bauernhof beziehungsweise das Vorhandensein von Haustieren vor Allergien zu schützen (Perzanowski 2002; von Mutius 2006). Diese Beobachtungen finden sich in der sogenannten Hygiene-Hypothese wieder, die verkürzt besagt, dass das Immunsystem in einem frühen Zeitfenster der Kindheit oder noch früher (prä-/perinatal), zum Beispiel durch Kontakt mit Mikroben oder Krankheitserregern, (epigenetisch) trainiert und getriggert werden muss, um später im Leben das betroffene Individuum vor Allergien zu schützen (Adkinson 2003; Michel 2013). Bemerkenswert in Bezug auf die Nickelallergie ist, dass viele Bakterien, auch jene auf der Haut, nickelhaltige Enzymsysteme (z. B. Urease) besitzen. So ist beispielsweise von *Helicobacter pylori*, einem Pathogen aus dem Magen des Menschen, bekannt, dass das humane Immunsystem besonders gut auf diese nickelhaltige und damit immunodominante Urease reagiert. Das bedeutet, dass andere nickelfreie pathogen-assoziierte Proteine weniger gut vom humanen Immunsystem erkannt werden.

### **Vorkommen**

Von über 2.000 bekannten Kontaktallergenen ist Nickel das häufigste Kontaktallergen des Menschen (Ring 2010; Schnuch 2012; Uter 2012). Allein in Europa sollen über 50 Millionen Personen betroffen sein, davon in Deutschland knapp zwei Millionen (Spiewak 2007; Martin 2011; Schnuch 2012). Warum ausgerechnet das Element Nickel solch ein hohes allergenes Potential besitzt, ist allerdings bis heute unklar. Jedoch hat die Industrialisierung mit dazu beigetragen, dass ein vermehrter Hautkontakt des Menschen zu Metallen wie Nickel, Cobalt und Chrom entstand und infolgedessen auch eine steigende Verbreitung der Metallallergie aufkam (Thyssen 2010).

### **Regulation und Produktsicherheit**

In den 1950er und -60er Jahren war das Tragen von metallischen Strumpfhalterungen bei Frauen von Bedeutung für das Auslösen einer Nickelallergie. Danach standen Jeansknöpfe und Reißverschlüs-

se im Vordergrund. In den 1980er Jahren kam das Piercing hinzu sowie das Tragen von nickelhaltigem Schmuck.

Die dänische Regierung hat bereits 1990 die Nickel-Freisetzung aus Bedarfsgegenständen begrenzt (Menne 1990; Thyssen 2010). 1994 folgte die Europäische Union mit der sogenannten Nickel-Richtlinie (Richtlinie 94/27/EG (EU 1994)). Darin heißt es zu Verbrauchersicherheit und Gesundheitsschutz, „dass die Anwesenheit von Nickel in bestimmten Gegenständen, die unmittelbar und länger mit der Haut in Berührung kommen, beim Menschen eine Empfindlichkeit gegenüber Nickel hervorrufen und zu allergischen Reaktionen führen kann. Daher sollte die Verwendung von Nickel in solchen Gegenständen begrenzt werden.“ Nickel und seine Verbindungen sind deshalb nicht zugelassen „in Stäben, die während der Epithelisation der beim Durchstechen verursachten Wunde in durchstochene Ohren oder andere durchstochene Körperteile eingeführt werden, und zwar unabhängig davon, ob die Stäbe später wieder entfernt werden; ausgenommen sind Stäbe, die homogen sind und deren Nickelkonzentration – ausgedrückt als Masse Nickel der Gesamtmasse – unter 0,05 % liegt“, ferner auch nicht „in Produkten, die unmittelbar und länger mit der Haut in Berührung kommen, wie zum Beispiel: – Ohrringen, – Halsketten, Armbändern und Ketten, Fußringen und Fingerringen, – Armbanduhrgehäusen, Uhrarmbändern und Spannern, – Nietknöpfen, Spangen, Nieten, Reißverschlüssen und Metallmarkierungen, wenn sie in Kleidungsstücken verwendet werden, sofern die Nickelfreisetzung von den Teilen dieser Produkte, die unmittelbar und länger mit der Haut in Berührung kommen, 0,5 µg/cm<sup>2</sup>/Woche übersteigt“ (EU 1994).

Da im Kontakt mit Blutplasma die Nickel-Freisetzungsraten von Gegenständen im Vergleich zu Schweiß stark erhöht ist, steigt zum Beispiel durch blutende Läsionen beim Piercing auch das potentielle Risiko, eine Nickelallergie auszulösen. Daher wurde der zugelassene Nickel-Freisetzungswert für „Erststecker“ beziehungsweise „Stäbe in jedweder Form“ nochmals in der EU-Richtlinie 2004/96/EG auf maximal 0,2 µg/cm<sup>2</sup> je Woche gesenkt (EU 2004; BfR 2008). Aufgrund großer interindividueller Unterschiede können einzelne sensibilisierte Personen aber bereits auf Nickel-Freisetzungsraten von „levels around 0,05 µg/cm<sup>2</sup>/week“ reagieren (Gawkrodger 1996; EU 2003). Diese Nickel-Frei-

Tabelle 1: Nickel-Grenzwerte.		
Nickel-Regulation	Nickel-Freisetzungsquelle	Referenz
0,5 µg Ni/cm <sup>2</sup> /Woche (Freisetzungsgrenzwert)	Begrenzung für Verbraucherprodukte mit direktem und längerem Hautkontakt, wie Schmuck, Piercing, Knöpfe, Reißverschlüsse etc.	EU 1994
0,2 µg Ni/cm <sup>2</sup> /Woche (Freisetzungsgrenzwert)	Begrenzung für Erststecker, Stäbe beim Piercing	EU 2004; EU 2006
0,5 µg Ni/cm <sup>2</sup> /Woche	Begrenzung für Spielzeug, nach REACH	BfR 2012; EU 2013
Nickel nicht erlaubt	Tätowiermittel	BfR 2013
Nickel-Freisetzung	Nickel-Freisetzungsquelle	Referenz
> 100 µg Ni/cm <sup>2</sup> /Woche	1- und 2 Euro-Münzen	Nestle 2002
96,1 µg Ni/cm <sup>2</sup> /Woche (Mittelwert)	Metall- und Modellbaukasten-Set (n=32)	Vieth 2013
20 µg Ni/cm <sup>2</sup> /Woche	Mobiltelefon (ab 2009 unter REACH) (Einzelfallbeispiel)	Jensen 2011
Nickel-Freisetzung	Nickel-Reaktivität	Referenz
0,05 µg/cm <sup>2</sup> /Woche (ca.)	Reaktion von sehr, sehr nickelreaktiven Personen (Einzelfallbeispiel)	Gawkrodger 1996; EU 2003

setzungsgrenzwerte finden sich nun auch in der REACH-Verordnung (EU 2006) wieder (**Tabelle 1**).

Um einen möglicherweise gefährdenden Hautkontakt bei Kindern zu vermeiden, ist der Nickel-Freisetzungsgrenzwert der REACH-Verordnung auch für entsprechendes Spielzeug anzuwenden (BfR 2012; EU 2013). Untersuchungen der Marktüberwachung haben gezeigt, dass dieser Grenzwert teilweise erheblich überschritten wird (Vieth 2013).

Nickel beziehungsweise seine Salze sind in Tätowiermitteln laut deutscher Tätowiermittelverordnung und Empfehlung des Europarates nicht als Inhaltstoffe erlaubt (BfR 2013). Auch Mobiltelefone, Headsets und Kinderkleidungsverschlüsse können im Einzelfall eine unerwartete Freisetzungsquelle von Nickel darstellen (Jensen 2011). Diese Daten zeigen, dass die Exposition der Verbraucher gegenüber Nickel einer kontinuierlichen und nachhaltigen Überwachung bedarf (Thyssen 2009a).

## Mechanismen der humanen Nickelallergie

### Prävalenz und Genetik

In der Bevölkerung ist die Prävalenz bei der Nickelallergie seit Jahren sehr hoch und liegt bei den Frauen bei circa 17 Prozent und bei den Männern bei 3 Prozent. Sinkende Zahlen finden sich in Dänemark, steigende Zahlen in den USA (Thyssen 2009a; Thyssen 2009b; Thyssen 2010). Der Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) spricht je nach Alter auch in Deutschland von einem leichten Rückgang Nickel-reaktiver Personen (Schnuch

2013; Schnuch 2012; Uter 2012). Dieser Rückgang wird den eingeführten Restriktionen zugeschrieben. Ein Blick auf die Daten des IVDK zeigt, dass, ab der Wirksamkeit der EU-Richtlinie 2004/96/EG, also ab 2005/2006 bis 2011/2012, ein altersabhängiger Trend bei den gegenüber Nickel sensibilisierten Frauen zu beobachten ist. Generell zeigt sich ein abfallender Trend bei den Patientinnen, insbesondere bei den jüngeren, jedoch nicht in der Altersgruppe der 45- bis 60-Jährigen. In der Gruppe der 31- bis 44-Jährigen und 61- bis 99-Jährigen zeigte sich ebenso ein Abfall in der Frequenz der positiv Getesteten, jedoch seit 2009/10 wieder ein leichter Anstieg (Schnuch 2012; Schnuch 2013). Ob dieses mit langjährig persistierenden Nickel-Ionen in der Haut erklärbar ist, oder vielleicht doch eher durch einen Neukontakt, bleibt zu klären. Auffällig ist die überproportionale Nickelallergie-Häufigkeit bei Frauen. Dieses wird partiell dadurch erklärt, dass Frauen den Nickel-Ionen vermehrt ausgesetzt sind, sei es durch Schmuck, Piercing oder durch Feuchtbereich-Arbeiten im Haushalt (nickelhaltige Töpfe etc.), und sie auf diese Weise eher Kontakt zu nickelhaltigen Produkten haben (Ring 2010).

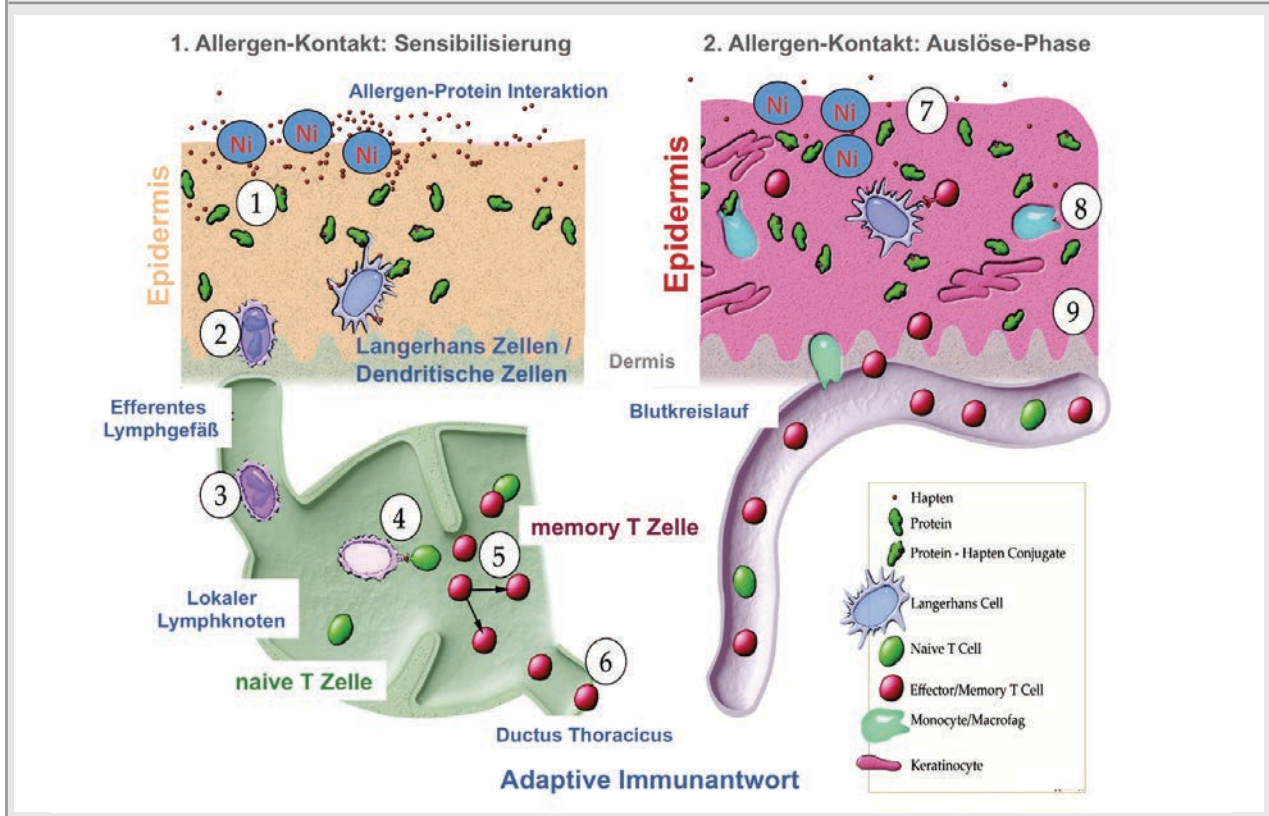
Daten genetischer Studien, auch von Zwillingen, lassen keinen eindeutigen Schluss auf eine Prädisposition zur Nickelallergie zu.

### Klassische Mechanismen der humanen Nickelallergie

In der klinischen Praxis wird die Nickelallergie der Antikörper-unabhängigen, T-Zell-vermittelten Typ IV-Allergie zugeordnet. Diese Form der Allergie ist nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen



Abbildung 2: Modell der humanen Nickelallergie in der Haut. Modifiziert nach Karlberg, 2008. Quelle: BfR



durch folgende molekulare Schritte gekennzeichnet (**Abbildung 2**):

Nach Haut-Penetration bindet klassischerweise die niedermolekulare (<500 Dalton), oftmals elektrophile, nicht-immunogene Substanz an ein körpereigenes Protein und wird dadurch vom Immunsystem erkannt (Martin 2006; Martin 2010; Martin 2012; Peiser 2012a; Peiser 2012b). Diese sogenannte „Haptenisierung“ gehört zu den Schlüsselereignissen der ACD. Innovative proteomische Studien zu Nickel-Protein-Interaktionen zeigten unter anderem eine Bindung an sogenannte Hitzeschockproteine (HSP) (Heiss 2005; Martin 2006; Thierse 2008). Diese früh induzierbaren, inflammatorischen „Danger“-Moleküle ko-regulieren die Immunantwort (Matzinger 1994; Matzinger 2002; Seong 2004). Auch Nickel reguliert deren Expression in der Haut (Carroll 2000). Neuere *in vitro*-Tests zur Identifizierung von potentiell allergenen Substanzen versuchen diesen Schritt der Proteinbindung zu imitieren und messbar zu machen (Gerberick 2004; Gerberick 2009; Dietz 2013).

Die Nickel-Protein-Komplexe werden von den Antigen-präsentierenden Zellen (APCs) internalisiert (Langerhans-Zellen in der Haut), wobei derzeit

eine wissenschaftliche Debatte um die Bedeutung der Langerhans-Zellen bei der Immunantwort und der Allergieentstehung geführt wird (Martin 2012; Romani 2012; Polak 2012).

Gleichzeitig werden in der Epidermis Keratinozyten aktiviert. Diese Zellen produzieren Cytokine und Chemokine, welche dazu beitragen, dass sich die APCs aus der Matrix lösen und in Richtung des lokalen Lymphknoten migrieren. Währenddessen erfolgt die Reifung der Zellen sowie die intrazelluläre Prozessierung der Nickel-Protein-Komplexe. Beides sind zentrale Elemente einer Haut-Sensibilisierung. Jedoch ist diese zelluläre Metall-Prozessierung bis heute unverstanden. Eine Möglichkeit könnte sein, dass in Haut und Schweiß vorhandenes Albuminprotein als Nickel-Albumin-Komplex daran mit beteiligt ist (Thierse 2004; Thierse 2005).

Im lokalen Lymphknoten erfolgt dann die „Präsentation“ des prozessierten Nickel-Peptid-Komplexes oder des Nickel-induzierten Epitopes. Bei der Nickelallergie wurden sowohl peptidunabhängige als auch peptidabhängige Nickel-Reaktionen gemessen. Als Reaktion auf die Präsentation erfolgt im lokalen Lymphknoten eine polyklonale Epitop-spezifische T-Zell-Aktivierung. Es entstehen reaktive

Klone, die sowohl durch Nickel-Salze (z. B. NiSO<sub>4</sub>) als auch durch Nickel-Protein-Komplexe aktiviert werden können (Thierse 2004; Heiss 2005).

Die im lokalen Lymphknoten gebildeten sogenannten „Effektor-Memory“-T-Zellen gelangen dann über das Blut in die Haut. Es handelt sich um CD4- und CD8-positive T-Zellen (CD4+, CD8+), und es wurden auch sogenannte T<sub>regs</sub> (regulatorische T-Zellen) und TH17-Zellen beschrieben (Cavani 2003; Pennino 2010; Martin 2011). In der Haut stehen diese Memory-T-Zellen danach für einen zweiten Allergen-/Haptenkontakt bereit.

Bei einem Zweitkontakt kommt es zu folgenden Reaktionen: Die Zell-/Gewebe-Reaktivierung führt zu einem neuen Cytokin-/Chemokin-Ausstoß, welcher weitere Zellen anlockt, zum Beispiel neutrophile Granulozyten. Auch dieses Ereignis der T-Zell-Reaktivierung versucht man *in vitro* zu simulieren, um Kontaktallergene zu identifizieren und entsprechende Tierversuche einzuschränken (Dietz 2010; Basketter 2012; Richter 2013). Nach circa 24 bis 48 Stunden erfolgt die DTH-Reaktion (Delayed-type hypersensitivity, DTH), eine Haut-Immunreaktion vom verzögerten Typ. Im Unterschied zum Nickel-Erstkontakt ist diese Reaktion differential-diagnostisch detektier- und semiquantifizierbar.

### **Neue Erkenntnisse und molekulare Konzepte bei der ACD**

Frühe angeborene inflammatorische Reaktionen triggern eine verzögerte erworbene Immunantwort im Rahmen einer Hautallergie mit. Hierzu gehört sicherlich auch das sogenannte Danger-Signaling, also die frühe Induktion von Signalmolekülen, die eine immunologische Gefahr widerspiegeln oder anzeigen. Darunter sind auch die bereits erwähnten Nickel-induzierten Hitzeschockproteine zu rechnen. Hierdurch entsteht ein spezifisches lokales „Microenvironment“, welches die spätere adaptive Immunantwort begünstigt (Matzinger 1994; Seong 2004). Heute findet sich dieses duale Konzept auch bei der ACD wieder. So spricht man auch von einem „dualen Effekt“ der Kontaktallergene, und zwar einem angeborenen inflammatorischen – manche sprechen von einem adjuvanten – Effekt oder dem Irritanz-Effekt und dem erworbenen (adaptiven) Effekt, der durch die Allergen-spezifischen T-Zellen vermittelt wird. Zu den molekularen Prozessen, die durch Kontaktallergene ausgelöst werden, gehören unter anderem die Aktivierung des NLRP3-Inflamosoms, die Bildung von reaktiven

Sauerstoffverbindungen, die Aktivierung des Keap1-Nrf2-Signalweges oder auch die Partizipation des Aryl-Hydrocarbon-Rezeptors, welcher auch an der Bildung von TH17-Zellen beteiligt ist (Martin 2012). Auch der Keap1-Nrf2-Signalweg wird aktuell dazu verwendet, einen neuen alternativen *in vitro*-Assay zu etablieren und ist bereits aufgrund seiner möglichen Bedeutung in der Regulation international zur Kenntnis genommen worden (Basketter 2008; Emter 2013).

Genomics- und Proteomics-Technologien tragen dazu bei, potentiell Allergen-spezifische Signalwege zu identifizieren. So hat nicht nur das EU-Projekt „Sens-it-iv“ (<http://www.sens-it-iv.eu>) mit dazu beigetragen, neuartige systembiologische Ansätze zu wählen, um das molekulare Grundverständnis der ACD zu verbessern und Voraussetzungen zu schaffen, welche die Entwicklung neuer Assays unterstützen (Martin 2010). Dazu gehören die *in vitro*-Assays GARD und Vitosens, aber auch Chemikalien-spezifische proteomische Profile (Thierse 2012; Johansson 2013). Bei dem genomischen und proteomischen Datenvergleich zeigte das Metall Nickel allerdings oftmals ein deutlich anderes zelluläres Reaktionsmuster als die anderen getesteten kovalent reagierenden Kontaktallergene. Bezogen auf die Nickel-spezifische T-Zell-Reaktivität ergeben sich daher weiterhin zahlreiche offene Fragen. Dies betrifft zum Beispiel Fragen nach den T-Zellepitopen, auch wenn es hier in Bezug auf Nickel einige Fortschritte gab (Yin 2012). Neue metallspezifische Epitope wurden kürzlich auch von Beryllium beschrieben, wobei dieses Leichtmetall unterhalb des MHC-gebundenen Peptides komplexierte (Keystone 2014). Erstaunlicherweise haben sich in diesem Fall neue Selbst-Peptid-Epitope ausgebildet, wie sie auch schon für „kryptische Gold-Epitope“ diskutiert wurden (Griem 1995; Dai 2010; Falta 2010; Falta 2013).

Bei zahlreichen immunologischen Fragestellungen und experimentellen Immunmodellen hat sich gezeigt, dass ein neu entdeckter Zelltypus von großer Relevanz ist, und zwar die angeborenen lymphoiden Zellen (Scanlon 2012). Inwieweit diese nicht nur die Immunität des Darmes, sondern auch die der Lunge und in der allergischen humanen Haut mit beeinflussen, ist eine sehr spannende aktuelle Frage, deren Klärung weiterer Forschungsanstrengungen bedarf (Keystone 2014). Weitere wichtige und in der Forschung zu adressierende Aspekte der Nickelallergie sind die individuelle Ernährung, die

Verteilung von Nickel im Körper (Aufnahme und Sekretion) und die Rolle des Microbioms in Bezug auf die Kontaktallergie, einerseits aus Sicht der bakteriellen Besiedlung der Haut und andererseits systemisch aus Sicht der Besiedlung des Darmes mit indirektem Einfluss auf die Haut.

## Fazit

Allergien stellen ein sehr ernst zu nehmendes und steigendes Gesundheitsproblem dar. Nickel ist ein natürliches, ubiquitär vorkommendes Metall. In den industrialisierten, modernen Gesellschaften ist es Bestandteil unzähliger Produkte. Diese Produkte können zum Beispiel Arbeitswerkzeuge sein oder alltägliche Verbrauchergegenstände sowie Bestandteile von Hautkontaktmaterialien (wie Jeansknöpfe, Uhrarmbänder oder Gürtel/Verbandsschnallen) oder auch Kontaminanten von Tätowierfarben. Da Nickel das häufigste ACD-auslösende humane Kontaktallergen darstellt, ist es erforderlich den Kontakt mit dem Metall zu begrenzen. Zahlreiche Berufsgruppen sind von einer Nickelallergie betroffen. Die EU hat entsprechende Richtlinien zur Begrenzung des Nickel-Kontaktes durch bestimmte Verbraucherprodukte erlassen. Ältere Richtlinien werden heute unter REACH fortgeführt. Aktualisierungen schließen neuere Nickel-Quellen mit ein, zum Beispiel Mobiltelefone oder Spielzeug. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat in den vergangenen Jahren zu unterschiedlichen nickelhaltigen Produkten Stellung bezogen (u. a. Spielzeug, Tattoo, Duftkerzen). Es ist abzusehen, dass auch in Zukunft entsprechende Produktanalysen und Nickel-spezifische Restriktionen erforderlich sein werden. Darüber hinaus wird es notwendig sein, das Grundverständnis zur Allergieentstehung zu verbessern und diesbezüglich weitere molekulare, proteomische und genomische Forschungsanstrengungen zu unternehmen. Diese werden auch dazu beitragen können, neue und dringend benötigte prädiktive *in vitro*-Assays zu entwickeln. Auch nach dem erfolgreichen „Sens-it-iv“-Projekt (<http://www.Sens-it-iv.eu>) stecken solche Bemühungen in der EU noch immer in den Kinderschuhen (Basketter 2008; Basketter 2012; Basketter 2013).

## Literatur

Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW et al. (2003): Middleton's Allergy: Principles and Practice. Philadelphia, Pennsylvania, USA, Mosby.

Basketter D, Alepee N, Casati S et al. (2013): Skin sensitisation--moving forward with non-animal testing strategies for regulatory purposes in the EU. In: Regul Toxicol Pharmacol 67(3): 531–535.

Basketter DA, Clewell H, Kimber I et al. (2012): A roadmap for the development of alternative (non-animal) methods for systemic toxicity testing - t4 report\*. In: ALTEX 29(1): 3–91.

Basketter DA (2008): Nonanimal alternatives for skin sensitization: a step forward? In: Toxicol Sci 102(1): 1–2.

BfR (2013): Nickel in Tätowiermitteln kann Allergien auslösen. Stellungnahme 012. Bundesinstitut für Risikobewertung. <http://www.bfr.bund.de>.

BfR (2012): Kontaktallergene in Spielzeug: Gesundheitliche Bewertung von Nickel und Duftstoffen. Stellungnahme 010. Bundesinstitut für Risikobewertung. <http://www.bfr.bund.de>.

BfR (2008): Piercing kann zur Sensibilisierung gegenüber Nickel führen. Stellungnahme 046. Bundesinstitut für Risikobewertung. <http://www.bfr.bund.de>.

Carroll S, Wood EJ (2000): Exposure of human keratinocytes and fibroblasts in vitro to nickel sulphate ions induces synthesis of stress proteins Hsp72 and Hsp90. In: Acta Derm Venereol 80(2): 94–97.

Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C et al. (2003): Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. In: J Immunol 171(11): 5760–5768.

Dai S, Murphy GA, Crawford F et al. (2010): Crystal structure of HLA-DP2 and implications for chronic beryllium disease. In: Proc Natl Acad Sci U S A 107(16): 7425–7430.

Dietz L, Kinzebach S, Ohnesorge S et al. (2013): Proteomic allergen-peptide/protein interaction assay for the identification of human skin sensitizers. In: Toxicol In Vitro 27(3): 1157–1162.

Dietz L, Esser PR, Schmucker SS et al. (2010): Tracking human contact allergens: from mass spectrometric identification of peptide-bound reactive small chemicals to chemical-specific naive human T-cell priming. In: Toxicol Sci 117(2): 336–347.

Emter R, van der Veen JW, Adamson G et al. (2013): Gene expression changes induced by skin sensitizers in the KeratinoSens cell line: Discriminating Nrf2-dependent and Nrf2-independent events. In: Toxicol In Vitro 27(8): 2225–2232.

EU (2013): TSD explanatory guidance document (rev 1.7). Manual for all parties affected by Directive 2009/48/EC, commonly referred as the TSD (Toy Safety Directive). Guidance Document, Expert Group on Toy Safety 2013 / Rev 1.7 / 13/12/2013: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/toys/documents/directives/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/toys/documents/directives/index_en.htm).

EU (2006): Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG,



- 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission. Verordnung, Amtsblatt Nr. L 396 vom 30.12.2006, S. 1–851 1907/2006. <http://eur-lex.europa.eu/de/index.htm>.
- EU (2004): Richtlinie 2004/96/EG der Kommission vom 27. September 2004 zur Änderung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates vom 27. Juli 1976 hinsichtlich der Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung von Nickel für nach dem Durchstechen von Körperteilen eingeführte Erststecker zwecks Anpassung ihres Anhangs I an den technischen Fortschritt (Text von Bedeutung für den EWR). Richtlinie, Amtsblatt Nr. L 301 vom 28/09/2004 S. 0051 – 0052 2004/96/EG. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0096&qid=1412188050147&from=EN>.
- EU (2003): Opinion on the LGC's Report on "Risks of sensitisation of human to nickel by piercing post assemblies"(Final report 31 March 2003 - Contract No. EDT/FIF.2001592) Adopted by the CSTE during the 40th plenary meeting of 12-13 November 2003. Opinion Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment 2003/53/EG. [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/environmental\\_risks/opinions/sctee/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/opinions/sctee/index_en.htm).
- EU (1994): Richtlinie 94/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Juni 1994 zur zwölften Änderung der Richtlinie 76/769/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen. Richtlinie, Amtsblatt Nr. L 188 vom 22/07/1994 S. 0001 – 0002 94/27/EG. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:31994L0027&qid=1412188211437&from=EN>.
- Falta MT, Pinilla C, Mack DG et al. (2013): Identification of beryllium-dependent peptides recognized by CD4+ T cells in chronic beryllium disease. In: *J Exp Med* 210(7): 1403–1418.
- Falta MT, Bowerman NA, Dai S et al. (2010): Linking genetic susceptibility and T cell activation in beryllium-induced disease. In: *Proc Am Thorac Soc* 7(2): 126–129.
- Gawkrodger DJ (1996): Nickel dermatitis: how much nickel is safe? In: *Contact Dermatitis* 35(5): 267–271.
- Gerberick GF, Troutman JA, Foertsch LM et al. (2009): Investigation of peptide reactivity of pro-hapten skin sensitizers using a peroxidase-peroxide oxidation system. In: *Toxicol Sci* 112(1): 164–174.
- Gerberick GF, Vassallo JD, Bailey RE et al. (2004): Development of a peptide reactivity assay for screening contact allergens. In: *Toxicol Sci* 81(2): 332–343.
- Grice EA, Segre JA (2011): The skin microbiome. In: *Nat Rev Microbiol* 9(4): 244–253.
- Griem P, Gleichmann E (1995): Metal ion induced autoimmunity. In: *Curr Opin Immunol* 7(6): 831–838.
- Heiss K, Junkes C, Guerreiro N et al. (2005): Subproteomic analysis of metal-interacting proteins in human B cells. In: *Proteomics* 5(14): 3614–3622.
- Jensen CS, Johansen JD, Zachariae C et al. (2011): Excessive nickel release from mobile phones – a persistent cause of nickel allergy and dermatitis. In: *Contact Dermatitis* 65: 354–358.
- Johansson H, Albrekt AS, Borrebaeck CA et al. (2013): The GARD assay for assessment of chemical skin sensitizers. In: *Toxicol In Vitro* 27(3): 1163–1169.
- Karlberg AT, Bergström MA, Börje A et al. (2008): In: *Chem Res Toxicol* 21(1): 53–69.
- Keystone (2014): Keystone Symposium, Emerging Cytokine Networks and Inflammatory Diseases: Recent Advances in Basis and Translational Research and Therapeutic Treatments, Vancouver, Canada, January 17–22.
- Kraft M (2011): Asthma phenotypes and interleukin-13--moving closer to personalized medicine. In: *N Engl J Med* 365(12): 1141–1144.
- Marshall JB (2004): European Allergy White Paper – Allergic Diseases as a Public Health Problem in Europe. The UCB Institute of Allergy.
- Martin SF (2012): Allergic contact dermatitis: xenoinflammation of the skin. In: *Curr Opin Immunol* 24(6): 720–729.
- Martin SF, Esser PR, Weber FC et al. (2011): Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis. In: *Allergy* 66(9): 1152–1163.
- Martin SF, Esser PR, Schmucker S et al. (2010): T-cell recognition of chemicals, protein allergens and drugs: towards the development of in vitro assays. In: *Cell Mol Life Sci* 67(24): 4171–4184.
- Martin SF, Merfort I, Thierse HJ (2006): Interactions of chemicals and metal ions with proteins and role for immune responses. In: *Mini Rev Med Chem* 6(3): 247–255.
- Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L et al. (1997): Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. In: *BMJ* 314(7086): 999–1003.
- Matsui S (2013): Genomic biomarkers for personalized medicine: development and validation in clinical studies. In: *Comput Math Methods Med* 2013: 865980.
- Matzinger P (2002): The danger model: a renewed sense of self. In: *Science* 296: 301–305.
- Matzinger P (1994): Tolerance, danger, and the extended family. In: *Annu Rev Immunol* 12: 991–1045.
- Menne T, Rasmussen K (1990): Regulation of nickel exposure in Denmark. In: *Contact Dermatitis* 23(1): 57–58.
- Michel S, Busato F, Genuneit J et al. (2013): Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. In: *Allergy* 68(3): 355–364.
- Murphy K, Travers P, Walport M (2008): *Janeway's Immunobiology*. New York, Garland Science.
- Nestle F, Speidel H, Speidel M (2002): High nickel release from 1- and 2-euro coins. In: *Nature* 419: 132.
- Nicolai T (1997): Epidemiology of pollution-induced airway disease: urban/rural differences in East and West Germany. In: *Allergy* 52(38 Suppl): 26–29; discussion 35–26.
- Paul WE (2003): *Fundamental Immunology*. Philadelphia, PA 19106 USA, Lippincott Williams & Wilkins.
- Peiser M, Platzek T, Luch A (2012a): Bewertung des sensibilisierenden Potenzials von Stoffen in Kosmetika und Bedarfsgegenständen. Wie werden Inhaltsstoffe von



- Kosmetika und Bedarfsgegenständen heute und morgen in Europa getestet? In: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55(3): 373–379.
- Peiser M, Tralau T, Heidler J et al. (2012b): Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany. In: *Cell Mol Life Sci* 69(5): 763–781.
- Pennino D, Eyerich K, Scarponi C et al. (2010): IL-17 amplifies human contact hypersensitivity by licensing hapten nonspecific Th1 cells to kill autologous keratinocytes. In: *J Immunol* 184(9): 4880–4888.
- Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TA et al. (2002): Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. In: *Am J Respir Crit Care Med* 166(5): 696–702.
- Polak ME, Newell L, Taraban VY, Pickard C, Healy E, Friedmann PS, Al-Shamkhani A, Ardern-Jones MR (2012): In: *J Invest Dermatol* 132(6):1636–44.
- Richter A, Schmucker SS, Esser PR et al. (2013): Human T cell priming assay (hTCPA) for the identification of contact allergens based on naive T cells and DC--IFN-gamma and TNF-alpha readout. In: *Toxicol In Vitro* 27(3): 1180–1185.
- Ring J, Fuchs T, Schulz-Werninghaus G (2010): Weissbuch Allergie in Deutschland 2010. 2. Aufl.
- Romani N, Brunner PM, Stingl G (2012): Changing views of the role of Langerhans cells. In: *J Invest Dermatol* 132(3):872–881.
- Sandford AJ, Moffatt MF, Daniels SE et al. (1995): A genetic map of chromosome 11q, including the atopy locus. In: *Eur J Hum Genet* 3(3): 188–194.
- Scanlon ST, McKenzie AN (2012): Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. In: *Curr Opin Immunol* 24(6): 707–712.
- Schafer T, Ring J (1997): Epidemiology of allergic diseases. In: *Allergy* 52(38 Suppl): 14–22; discussion 35–36.
- Schnuch A, Schwitulla J (2013): Decrease in nickel allergy in women after the second EU nickel directive. In: *Contact Dermatitis* 69(4): 253–256.
- Schnuch A, Uter W, Lessmann H et al. (2012): Klinische Epidemiologie und Prävention der Kontaktallergien. Der Beitrag des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). In: Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 55(3): 329–337.
- Seong SY and Matzinger P (2004): Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. In: *Nat Rev Immunol* 4(6): 469–478.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S et al. (1997): The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. In: *Science* 275(5296): 77–79.
- Spiewak R, Pietowska J, Curzytek K (2007): Nickel: a unique allergen - from molecular structure to European legislation. In: *Expert Rev Clin Immunol* 3: 851–9.
- Studnicka M, Hackl E, Pischinger J et al. (1997): Traffic-related NO<sub>2</sub> and the prevalence of asthma and respiratory symptoms in seven year olds. In: *Eur Respir J* 10(10): 2275–2278.
- Thierse HJ, Budde P, Dietz L et al. (2012): Proteomic Identification of allergen-regulated proteins and allergen-protein interaction networks in assisting biomarker and assay development. Kerala, India, Transworld Research Network.
- Thierse HJ, Helm S and Pankert P (2008): Metalloproteomics in the molecular study of cell physiology and disease. In: *Methods Mol Biol* 425: 139–147.
- Thierse HJ, Gamerding K, Junkes C et al. (2005): T cell receptor (TCR) interaction with haptens: metal ions as non-classical haptens. In: *Toxicology* 209(2): 101–107.
- Thierse HJ, Moulon C, Allespach Y et al. (2004): Metal-protein complex-mediated transport and delivery of Ni<sup>2+</sup> to TCR/MHC contact sites in nickel-specific human T cell activation. In: *J Immunol* 172(3): 1926–1934.
- Thyssen JP, Menne T (2010): Metal allergy--a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. In: *Chem Res Toxicol* 23(2): 309–318.
- Thyssen JP, Johansen JD (2009a): Mobile phones are now covered by the European Union Nickel Directive. In: *Contact Dermatitis* 61(1): 56–57.
- Thyssen JP, Linneberg A, Menne T et al. (2009b): Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. In: *Br J Dermatol* 161(5): 1124–1129.
- Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC et al. (2012): Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007-2008. In: *Contact Dermatitis* 67(1): 9–19.
- Vieth B (2013): Nickelfreisetzung aus Spielzeug. In: Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2012. Bundesweiter Überwachungsplan 2012. Gemeinsamer Bericht des Bundes und der Länder. BVL-Report 8.2. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit: 31–33.
- von Mutius E, Schmid S, Group PS (2006): The PASTURE project: EU support for the improvement of knowledge about risk factors and preventive factors for atopy in Europe. In: *Allergy* 61(4): 407–413.
- Warner JA (2000): Controlling indoor allergens. In: *Pediatr Allergy Immunol* 11(4): 208–219.
- Yin L, Crawford F, Marrack P et al. (2012): T-cell receptor (TCR) interaction with peptides that mimic nickel offers insight into nickel contact allergy. In: *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(45): 18517–18522

(Abrufdatum für alle Internetadressen: 05.10.2014)

## Kontakt

PD Dr. Hermann-Josef Thierse  
Abteilung für Chemikalien- und Produktsicherheit  
Bundesinstitut für Risikobewertung  
Max-Dohrn-Str. 8–10  
10589 Berlin  
E-Mail: Hermann-Josef.Thierse[at]bfr.bund.de

[BfR]