

Faktoren und Wirkungsmechanismen beruflicher Kontaktallergien

G.A. Westphal und J. Bünger

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA)

Schlüsselwörter

Kontaktallergie –
Fremdstoffmetabolismus
– Entzündung – Danger
Theory

Key words

contact allergy –
xenobiotic metabolism –
inflammation – danger
theory

Die Erkrankung wird durch gewebsschädigende oder eine Reizwirkung begünstigt, die für das Immunsystem als Gefahrensignal wirken

Faktoren und Wirkungsmechanismen beruflicher Kontaktallergien

Die **Kontaktallergie** ist eine entzündliche Hauterkrankung, die durch Kontakt mit allergenhaltigen Produkten und Arbeitsstoffen entsteht. Die Erkrankung wird durch gewebsschädigende oder eine Reizwirkung begünstigt, die für das Immunsystem als Gefahrensignal wirken. Die grundlegenden Pathomechanismen werden besprochen und epidemiologische Studien vorgestellt, die als Zielsetzung hatten, die Kenntnisse dieser Pathomechanismen am Menschen zu vertiefen. Diese Studien untersuchen genetische Prädispositionsfaktoren des Fremdstoffmetabolismus, die eine Bildung von Proteinaddukten mit antigener Wirkung beeinflussen können, sowie Polymorphismen in Genen, die für entzündliche Botenstoffe codieren. Entgiftende Enzyme des Fremdstoffmetabolismus könnten protektiv gegen bestimmte Allergene wirken. Zudem könnten Varianten von Genen entzündlicher Botenstoffe eine besondere Entzündungsbereitschaft bedingen. Mit vertieften Kenntnissen wäre es möglich, Präventionsstrategien zu optimieren.

Factors and mechanisms of action of occupational contact allergies

Contact **allergy** is an inflammatory skin disease caused by contact with allergen-containing products and agents. The disease is favored by tissue damaging or irritating effects, which act as a danger signal for the immune system. The basic pathomechanisms are discussed, and epidemiological studies are presented with the aim to deepen the knowledge of these pathomechanisms in humans. For this purpose, genetic polymorphisms that can influence the formation of antigenic protein adducts as well as polymorphisms in genes coding for inflammatory messengers have been investigated. With in-depth knowledge, it would be possible to optimize prevention strategies.

Einleitung

Eine Allergie äußert sich als eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems mit entzündlichen Symptomen auf für gewöhnlich harmlose Stoffe. Allergene Arbeitsstoffe betreffen besonders häufig die Atemwege (antikörpervermittelte Typ I-Allergie; z.B. allergisches Asthma, allergische Rhinitis) und insbesondere auch die Haut (T-Zell-vermittelte Typ IV-Allergie; z.B. Kontaktallergie). Bei etwa 10 – 15% aller erwachsenen Asthmatiker besteht ein Bezug der Atembeschwerden zum Arbeitsplatz [16]. Dank intensiver Präventionsbemühungen in den letzten zwei Jahrzehnten sind die berufsbedingten Allergien stark rückläufig: Die Berufskrankheit (BK) „schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen“ (BK 5101), wozu das allergische Kontaktekzem zählt, wurde in 1995 noch in 2.232 Fällen anerkannt. In den darauffolgenden Jahren sank die Zahl der anerkannten Fälle jedoch kontinuierlich bis auf 578 in 2015. Der gleiche Trend zeigt sich für durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (BK 4301) mit 1.325 anerkannten Fällen in 1995 gegenüber 380 in 2015 [4].

Die Prävention von Allergien am Arbeitsplatz schien bislang nur eingeschränkt möglich, weil Allergene bereits bei extrem niedrigen Konzentrationen wirken. Dies gilt wahrscheinlich nur für das Auslösen einer vorhandenen Allergie (Elizitation). Um eine Allergie zu erwerben (Induktion; bzw. Sensibilisierungsphase), müssen wahrscheinlich erheblich höhere Expositionen bestehen. Während demnach für das Auslösen einer bestehenden Allergie (Asthmaanfall, Rhinitis oder eine Kontaktsensibilisierung) kaum ein Schwellenwert angegeben werden kann

Um allergen wirksam zu sein, müssen Haptene kovalent an körpereigene Proteine binden

oder aber ein sehr niedriger, wäre dies für deren Induktion (Sensibilisierung) möglich [5]. Die Meidung von Allergenen ist von großer Bedeutung, weil Allergien nicht heilbar sind und nur symptomatisch behandelt werden können. Die Alternative ist eine lebenslange Allergenkarrenz, die aber oft nur schwer umzusetzen ist. In der Arbeitswelt ist dies besonders bedeutsam, da eine Allergie gegen einen Arbeitsstoff zur Berufsaufgabe zwingen kann.

Die allergische Kontaktallergie

Die allergische Kontaktallergie ist eine entzündliche Hauterkrankung, die durch allergenhaltige Produkte und Arbeitsstoffe (z.B. Kühlschmierstoffe, Metalle – insbesondere Nickel, technische Öle und Fette, Kunst- und Beschichtungsstoffe wie Epoxidharze oder Acrylate) [3] ausgelöst und unterhalten wird. Es wird geschätzt, dass ca. ein Drittel aller Kontaktallergien beruflich bedingt sind.

Als Voraussetzung für eine allergene Wirkung müssen die Stoffe zunächst in den Körper gelangen und zudem eine gewisse Größe überschreiten. Bei chemischen Kontaktallergenen handelt es sich allerdings in aller Regel um niedermolekulare Stoffe. Wenn sie eine gewisse Fettlöslichkeit aufweisen, können sie leicht in die Haut eindringen. Sie sind allerdings zu klein, um vom Immunsystem erkannt zu werden [15] und werden deshalb auch als Haptene (unvollständige Allergene) bezeichnet. Um allergen wirksam zu sein, müssen sie kovalent an körpereigene Proteine binden [10]. Das chemisch veränderte Protein, bzw. der Hapten-Proteinkomplex, wird von Immunzellen – in der Haut sind es die dendritischen Zellen – über spezielle Rezeptoren als fremd erkannt, aufgenommen und prozessiert. Diese Prozessierung umfasst im Wesentlichen den Verdau des Hapten-Proteinkomplex zu Peptiden und die Bindung des Produkts an einen Rezeptor (Major Histocompatibility Complex-Klasse-II-Proteinkomplex) [6]. Der MHC-Klasse-II-Proteinkomplex mit dem modifizierten Proteinfragment gelangt schließlich an die Zelloberfläche. Diese „Antigen präsentierenden Zellen“ werden nun von antigenspezi-

fischen Immunzellen (T-Zellen) mittels des T-Zell-Antigen-Rezeptor (TCR-CD3)-Komplexes erkannt [1]. Durch die Bindung des MHC-Klasse-II-Proteinkomplexes an den TCR-CD3 werden die T-Zellen zur Teilung und Reifung aktiviert, sodass beim nächsten Kontakt mit dem Allergen sehr viele antigenspezifische, gereifte T-Zellen vorhanden sind. Dies führt dann zu einer extrem verstärkten Reaktion. An diesem Vorgang sind verschiedene Zelltypen des Immunsystems beteiligt, die über ein Netz von hemmenden und bahnenden Botenstoffen wechselseitig reguliert werden [7].

Diese Kenntnisse zu den Pathomechanismen von Allergien stammen überwiegend aus tierexperimentellen Studien. Die Möglichkeiten mechanistischer Untersuchungen am Menschen sind aus ethischen Gründen limitiert. Daher lässt sich oft nur indirekt nachvollziehen, ob diese Wirkmechanismen auf den Menschen übertragbar sind. Eine Möglichkeit, die Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen zu überprüfen, sind genetische Assoziationsstudien. Tatsächlich deuten klassische Familien- und Zwillingsstudien aber auch tierexperimentelle Untersuchungen auf eine erbliche Veranlagung für das allergische Kontaktekzem hin. Warum aber bestimmte Personen besonders empfindlich auf Kontaktallergene reagieren, ist nicht vollständig verstanden [19]. Diese besondere Empfindlichkeit kann einzelne Allergene betreffen, Gruppen chemisch ähnlicher Allergene oder eine allgemein erhöhte Empfindlichkeit für Kontakt-sensibilisierungen.

Gelingt es, genetische Varianten zu identifizieren, die die Erkrankung beeinflussen, erlaubt das mechanistische Rückschlüsse. Eine Voraussetzung hierzu ist die Identifikation genetischer Varianten, die starke funktionale Unterschiede bedingen; bis hin zum Funktionsverlust. Ein Beispiel hierfür ist die Untersuchung von Defizienzen fremdstoffmetabolisierender Enzyme mit Einfluss auf die Entgiftung von kontaktsensibilisierenden Stoffen.

Die Aktivierung von Haptenen

Um an ein Protein zu binden, muss das Allergen – ähnlich wie alkylierende Muta-

Um das Immunsystem zu aktivieren, sind daher mindestens zwei Auslöser nötig

gene – eine gewisse chemische Reaktivität aufweisen [10]. Nicht reaktive Substanzen können durch den körpereigenen Metabolismus zu reaktiven Metaboliten umgewandelt werden [13]. Allerdings kann dieser Fremdstoffmetabolismus auch eine schützende Funktion haben, indem reaktive Substanzen inaktiviert werden. Letzteres geschieht vornehmlich durch Konjugationsreaktionen: beispielsweise durch die Bindung an Glutathion (GSH). Ein solcher protektiver Effekt gegen einen sensibilisierenden Stoff wurde beim Menschen erstmals an Patienten nachgewiesen mit Kontaktsensibilisierung gegen Thiomersal: Thiomersal wurde als Konservierungsmittel eingesetzt; unter anderem in Impfstoffen und Kontaktlinsenpflegemitteln. Wegen ungewollter Reaktionen wird die Substanz heute nur noch in Einzelfällen in Impfstoffen eingesetzt. Neben der konservierenden Wirkung könnte die Substanz durch ihre starke Reizwirkung auch adjuvant wirken und so die Wirksamkeit von Impfstoffen unterstützen. Das konservierende Wirkprinzip der Substanz ist die Freisetzung des hoch toxischen Ethylquecksilbers nach Hydrolyse. Als zweites Produkt wird Thio-salizylsäure freigesetzt. Betrachtet man diesen stark toxischen Wirkungsmechanismus, wünscht man sich elegantere Lösungen für die Konservierung von Impfstoffen; zumal die Substanz in Zellkulturen chromosomale Schädigungen hervorruft [21].

Genetische Varianten fremdstoffmetabolisierender Enzyme

Beide Hydrolyseprodukte sind theoretisch gute Substrate für Glutathion-S-Transferasen (GST); besonders für GSTT1, die reaktive, elektrophile Substrate mit 1 – 2 C-Atomen inaktiviert und GSTM1, die monozyklische elektrophile Substrate inaktiviert. Beide Enzyme werden von einem Teil der Menschen nicht gebildet: 15 – 20% aller Menschen sind defizient für GSTT1 und 50% für GSTM1. Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, dass Individuen, die diese Enzyme bilden, signifikant weniger empfindlich für Sensibilisierungen gegen Thiomersal waren [25]. Auf enzymatischer Ebene konnten die direkten Interaktionen

von Thiomersal mit GSTT1 nachgewiesen werden [14]. Diese Studien zeigen also, dass auch beim Menschen Substanzen eine gewisse Reaktivität aufweisen müssen, um als Haptene allergen wirksam zu werden. Nicht reaktive Substanzen können durch den körpereigenen Metabolismus aktiviert aber auch wieder entgiftet werden.

Die „Danger-Theorie“

Unser Immunsystem unterliegt einer komplexen „internen“ Kontrolle. Dies soll verhindern, dass harmlose oder körpereigene Stoffe starke Immunreaktionen auslösen, die den eigenen Organismus schädigen können – beispielsweise Autoimmunreaktionen. Um das Immunsystem zu aktivieren, sind daher mindestens zwei Auslöser nötig: Zunächst wird ein Stoff als „körperfremd“ erkannt. Nur für den Fall, dass ein zweites Gefahrensignal einwirkt, wird eine abwehrende Immunreaktion ausgelöst. Ohne dieses 2. Signal lernt das Immunsystem, den einwirkenden Stoff zu tolerieren. Daher werden auch zahlreiche, nichtpathogene Mikroorganismen (z.B. Darmbakterien) vom Körper nicht bekämpft. Gefahrensignale werden ausgelöst durch Faktoren, die zellulären Stress auslösen wie zum Beispiel eine Infektion, eine Verwundung oder ein schädigender Fremdstoff mit Reizwirkung – wie z.B. Thiomersal (s.o.). Diese grundlegende Regulierung des Immunsystems wird als „Danger Model“ bezeichnet und wurde erstmals von Polly Matzinger [11] beschrieben. Es bedeutet, dass ein Kontaktallergen wirksam ist, wenn es parallel zur Fähigkeit, Addukte an Proteinen zu bilden, eine gewebsschädigende oder eine Reizwirkung hat [17]. Dies macht man sich bei der Gewinnung von Antikörpern zunutze: Zusätzlich zu dem Protein, gegen das Antikörper gebildet werden sollen, wird dem Tier ein Adjuvans gegeben; beispielsweise bakterielle Zellwandbestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS). Dieses Adjuvans wirkt als das Gefahrensignal. Würde das Protein allein Toleranz auslösen, stellt das Adjuvans sicher, dass tatsächlich Antikörper gebildet werden. Umgekehrt kann tierexperimentell oder therapeutisch Toleranz wieder hergestellt werden, indem das Antigen

Ein Netzwerk hemmender und bahrender biochemischer Botenstoff ermöglicht den unterschiedlichen Abwehrzellen eine koordinierte Gefahrenabwehr

in sehr geringer Dosierung ohne paralleles Gefahrensignal gegeben wird (Desensibilisierung) [12].

Eine Substanz, von der kein eigenes Gefahrensignal ausgeht, kann demnach durch die parallele Einwirkung eines Reizstoffes allergen wirksam werden oder auch durch ein entzündliches Geschehen parallel zur Einwirkung; beispielsweise eine Infektion. Dies bedeutet, dass die Meidung von Reizwirkungen und Entzündungen protektiv gegen gering irritative Allergene wirken sollte.

Genetische Varianten entzündungsfördernder Botenstoffe

Ein Netzwerk hemmender und bahrender biochemischer Botenstoff ermöglicht den unterschiedlichen Abwehrzellen eine koordinierte Gefahrenabwehr. Erst wenn dieses Netzwerk – wie oben dargestellt beispielsweise durch ein Allergen – aus dem Gleichgewicht gebracht wird, erfolgt eine Immunreaktion [2]. Unterschiedlich aktive genetische Varianten dieser Botenstoffe könnten zu unterschiedlich starken Reaktionen führen und so die individuelle Empfindlichkeit beeinflussen. Genetische Varianten, die Reaktionen auf Allergene verstärken, sollten bei Erkrankten häufiger sein.

Da die Allergie auf einer physiologischen Immunreaktion beruht, kann praktisch jeder erkranken. Die meisten Personen, die an Kontaktallergien erkranken, tun dies, weil sie besonders häufig oder intensiv, oder gegenüber besonders starken Allergenen exponiert waren, beispielsweise am Arbeitsplatz. Aus verschiedenen Studien weiß man aber, dass Personen mit Sensibilisierungen gegen drei und mehr chemisch unterschiedliche Kontaktallergene, die im Folgenden als „Polysensibilisierte“ bezeichnet werden, besonders leicht und auch besonders schwer an Kontaktallergien erkranken. „Monosensibilisierte“ weisen dagegen nur Sensibilisierungen gegen ein oder zwei unterschiedliche Allergene auf und erkranken weniger schwer und auch weniger wahrscheinlich [19].

Wenn die „Danger Theorie“ auch für den Menschen gilt, würden entzündliche Vorgänge die Entwicklung einer Allergie fördern. Besonders aktive genetische Vari-

anten entzündungsfördernder Botenstoffe könnten ein Gefahrensignal verstärken und so Allergien begünstigen. In früheren Studien fanden sich tatsächlich Hinweise, dass unter Patienten mit Kontaktallergien gegen sogenannte para-Stoffe, wie beispielsweise das in schwarzen Haarfärbemitteln früher verwendete para-Phenylendiamin, aktivere genetische Varianten entzündungsfördernder Botenstoffe besonders häufig waren [18, 24].

Um ein breiteres Spektrum von Allergenen abzubilden, wurden weitere Studien durchgeführt. In einer jüngeren Studie an mono- und polysensibilisierten Patienten mit Kontaktallergie wurden 15 Varianten in 13 Genen untersucht. Eines dieser Gene codiert für *CXCL11* (C-X-C Motiv Chemokin), einen biochemischen Botenstoff, der Entzündungszellen anlocken kann und auf diese Weise die lokale Reaktion auf Fremdstoffe oder Pathogene entscheidend beeinflusst. Eine Variante des *CXCL11* Gens war deutlich häufiger unter polysensibilisierten Patienten mit Kontaktallergie vertreten. Das Chancenverhältnis (auch Odds Ratio) als Schätzer für das Risiko betrug für diese Patientengruppe 8,47 mit einem 95% Konvidenzintervall von 1,84 – 39,02 ($p = 0,0015$). Mit anderen Worten: Träger dieser genetischen Variante haben ein etwa 8-fach höheres geschätztes Risiko, besonders stark von einer Kontaktallergie betroffen zu sein, bzw. erkranken besonders leicht [23].

Kontaktallergien gegen unterschiedliche Stoffgruppen, z.B. Metalle und Duftstoffe, können sich hinsichtlich des Einflusses varianter Gene unterscheiden. Zudem wirken sehr starke Allergene oder hohe Expositionen gegen Allergene weitgehend unabhängig von individueller Veranlagung. Daher wurde zusätzlich untersucht, ob genetische Varianten in unterschiedlichen Stoffgruppen unterschiedlich verteilt sind. Hierzu wurden in einem, gegenüber dem oben dargestellten etwas erweiterten Kollektiv [23], besonders häufige Allergene wie Duftstoffe und Nickel gesondert betrachtet. Tatsächlich ist der variante Genotyp des Botenstoffs *CXCL11* mit 5,3% besonders häufig unter Duftstoffsensibilisierten vertreten, im Vergleich zu 0,6% in dem Kontrollkollektiv und im Vergleich zu 3,1% unter Nickelsensibilisierten [22].

Interleukin-16 (IL-16) ist ebenfalls ein entzündungsfördernder Botenstoff. IL-16

Die bisherigen Untersuchungen bestätigen die Hypothese, dass die parallele Einwirkung eines Gefahrensignals – wie zellulärer Stress, Infektionen oder chemische Reizstoffe – und eines Allergens besonders wirksam sind

lässt sich nach Allergenexposition *in vitro* in dendritischen Zellen nachweisen, die aus Monozyten gewonnen wurden (MoDCs) [8] sowie im Stratum Corneum der menschlichen Haut nach Kontakt mit Allergenen, nicht aber nach Kontakt mit Irritantien [9]. Die hier untersuchte Variante des IL16-Gens weist eine leicht unterschiedliche Verteilung zwischen Kontrollpersonen und Personen mit Kontaktallergien auf, mit 75,2% und 71,5% Mono- und Polysensibilisierten und 65,5% unter den Kontrollpersonen, die ausschließlich Träger des Wildtyps sind. Wenn man jedoch unterschiedliche Gruppen von Allergenen auswertet, fällt auf, dass dieser Trend sich auf die Nickelsensibilisierungen beschränkt mit 82,3% Trägern des Wildtyps [22].

Wie diese Befunde mechanistisch zu deuten sind, ist allerdings noch unklar. Ein Unterschied in der Wirkung organischer und metallischer Allergene war allerdings zu vermuten, da manche Metalle – insbesondere Nickel und Beryllium – metallspezifische β -T-Zellrezeptoren aktivieren können, ohne dass eine Prozessierung notwendig ist [20]. Da zudem Metallionen eine starke Eigentoizizität haben, könnte der von ihnen ausgehende Entzündungsreiz so stark sein, dass individuelle Unterschiede in der Entzündungsneigung kaum Einfluss auf die allergische Reaktion haben.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Vier Schlüsselereignisse kennzeichnen die Pathogenese der Kontaktallergie: perkutane Penetration des Allergens, Proteinbindung, Entzündung und die Reifung der T-Zellen. Prädiktive In-vitro-Verfahren nutzen entsprechend diese Schlüsselereignisse als Endpunkte für die Untersuchung sensibilisierender Wirkungen. Für das vierte Schlüsselereignis, die Reifung der T-Zellen, existiert noch kein analoges In-vitro-Verfahren. Die Kenntnisse zum Pathomechanismus stammen jedoch überwiegend aus tierexperimentellen Studien. Hinweise auf die Übertragbarkeit auf den Menschen lassen sich aus genetischen Assoziationsstudien gewinnen. Voraussetzung hierzu sind genetische Mar-

ker, die starke individuelle Unterschiede in den entsprechenden Funktionen bedingen, und gut definierte Untersuchungsgruppen.

Solche genetischen Einflüsse können abhängig von der chemischen Natur der Allergene sein. Tatsächlich wirken Nickel und andere Metalle grundsätzlich über einen anderen Mechanismus als organische Allergene. Der Forschungsansatz, Gruppen von chemisch verwandten Allergenen zu betrachten, scheint daher besonders geeignet zur Untersuchung der individuellen Empfindlichkeit.

Die bisherigen Untersuchungen bestätigen die Hypothese, dass die parallele Einwirkung eines Gefahrensignals – wie zellulärer Stress, Infektionen oder chemische Reizstoffe – und eines Allergens besonders wirksam sind. Präventive Maßnahmen müssen daher auf die Meidung von Allergenen und Reizstoffen zielen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Alarcón B, Swamy M, van Santen HM, Schamel WW. T-cell antigen-receptor stoichiometry: pre-clustering for sensitivity. *EMBO Rep.* 2006; 7: 490-495. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Ainscough JS, Frank Gerberick G, Dearman RJ, Kimber I. Danger, intracellular signaling, and the orchestration of dendritic cell function in skin sensitization. *J Immunotoxicol.* 2013; 10: 223-234. [CrossRef PubMed](#)
- [3] BGHM. BGI 658. Hrsg. Berufsgenossenschaft Holz und Metall. 2008. https://www.bghm.de/fileadmin/user_upload/Arbeitsschuetzer/Gesetze_Vorschriften/BG-Informationen/BGI_658.pdf.
- [4] DGUV Statistiken für die Praxis. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung. Bonifatius GmbH, Druck Buch Verlag, Paderborn. 2015.
- [5] Ezendam J, Vermeulen JP, de Klerk A, de Jong WH, van Loveren H. A quantitative approach to assess the potency of skin sensitizers in the elicitation phase. *Toxicology.* 2012; 299: 20-24. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Gefen T, Vaya J, Khatib S, Rapoport I, Lupo M, Barnea E, Admon A, Heller ED, Aizenshtein E, Pitcovski J. The effect of haptens on protein-carrier immunogenicity. *Immunology.* 2015; 144: 116-126. [CrossRef PubMed](#)

- [7] Grabbe S, Schwarz T. Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Am J Contact Dermat.* 1996; 7: 238-246. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Hitzler M, Bergert A, Luch A, Peiser M. Evaluation of selected biomarkers for the detection of chemical sensitization in human skin: a comparative study applying THP-1, MUTZ-3 and primary dendritic cells in culture. *Toxicol In Vitro.* 2013; 27: 1659-1669. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Koppes SA, Ljubojevic Hadzavdic S, Jakasa I, Franceschi N, Jurakić Tončić R, Marinović B, Brans R, Gibbs S, Frings-Dresen MHW, Rustemeyer T, Kezic S. Stratum corneum profiles of inflammatory mediators in patch test reactions to common contact allergens and sodium lauryl sulfate. *Br J Dermatol.* 2017; 176: 1533-1540. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds III. *J Exp Med.* 1936; 64: 717-721. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296: 301-305. [CrossRef PubMed](#)
- [12] McFadden JP, Basketter DA. Contact allergy, irritancy and „danger“. *Contact Dermat.* 2000; 42: 123-127. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Merk HF. Drug skin metabolites and allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 311-315. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Müller M, Westphal G, Vesper A, Büniger J, Hallier E. Inhibition of the human erythrocytic glutathione-S-transferase T1 (GST T1) by thimerosal. *Int J Hyg Environ Health.* 2001; 203: 479-481. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. Immunization. In: Lawrence E, ed. *Janeway's Immunobiology*, 8th edn. New York: Garland Science, 2012: 718-719.
- [16] Ochmann U, Nowak D. Wann soll der Pneumologe an ein Berufsasthma denken? *Pneumologie.* 2015; 12: 292-299. [CrossRef](#)
- [17] Pedersen LK, Johansen JD, Held E, Agner T. Augmentation of skin response by exposure to a combination of allergens and irritants – a review. *Contact Dermat.* 2004; 50: 265-273. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, Neumann C, Schnuch A. Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 1191-1194. [CrossRef PubMed](#)
- [19] Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K. Genetic factors in contact allergy – review and future goals. *Contact Dermat.* 2011; 64: 2-23. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Wang Y, Dai S. Structural basis of metal hypersensitivity. *Immunol Res.* 2013; 55: 83-90. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Westphal GA, Asgari S, Schulz TG, Büniger J, Müller M, Hallier E. Thimerosal induces micronuclei in the cytochalasin B block micronucleus test with human lymphocytes. *Arch Toxicol.* 2003; 77: 50-55. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Westphal GA, Rihs H-P. Polymorphisms in contact allergy: results from an ongoing study of the IVDK. *Contact Dermat.* 2016; 75: Supplement 1, FS12.3.
- [23] Westphal GA, Rihs HP, Schaffranek A, Zeiler T, Werfel T, Heratizadeh A, Dickel H, Weisshaar E, Bauer A, Schliemann S, Reich K, Breuer K, Schröder-Kraft C, Worm M, Molin S, Brans R, Schäkel K, Schwantes H, Pföhler C, Szliska C, et al. A variant of the CXCL11 gene may influence susceptibility to contact allergy, particularly in polysensitized patients. *Contact Dermat.* 2016; 75: 303-307. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, König IR, Kränke B, Hallier E, Ziegler A, Reich K. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermat.* 2003b; 48: 93-98. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Westphal GA, Schnuch A, Schulz TG, Reich K, Aberer W, Brasch J, Koch P, Wessbecher R, Szliska C, Bauer A, Hallier E. Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000; 73: 384-388. [CrossRef PubMed](#)



PD Dr. Götz A. Westphal
 Institut für Prävention und
 Arbeitsmedizin der Deutschen
 Gesetzlichen Unfallversicherung
 Institut der Ruhr-Universität
 Bochum (IPA)
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 westphal@ipa-dguv.de