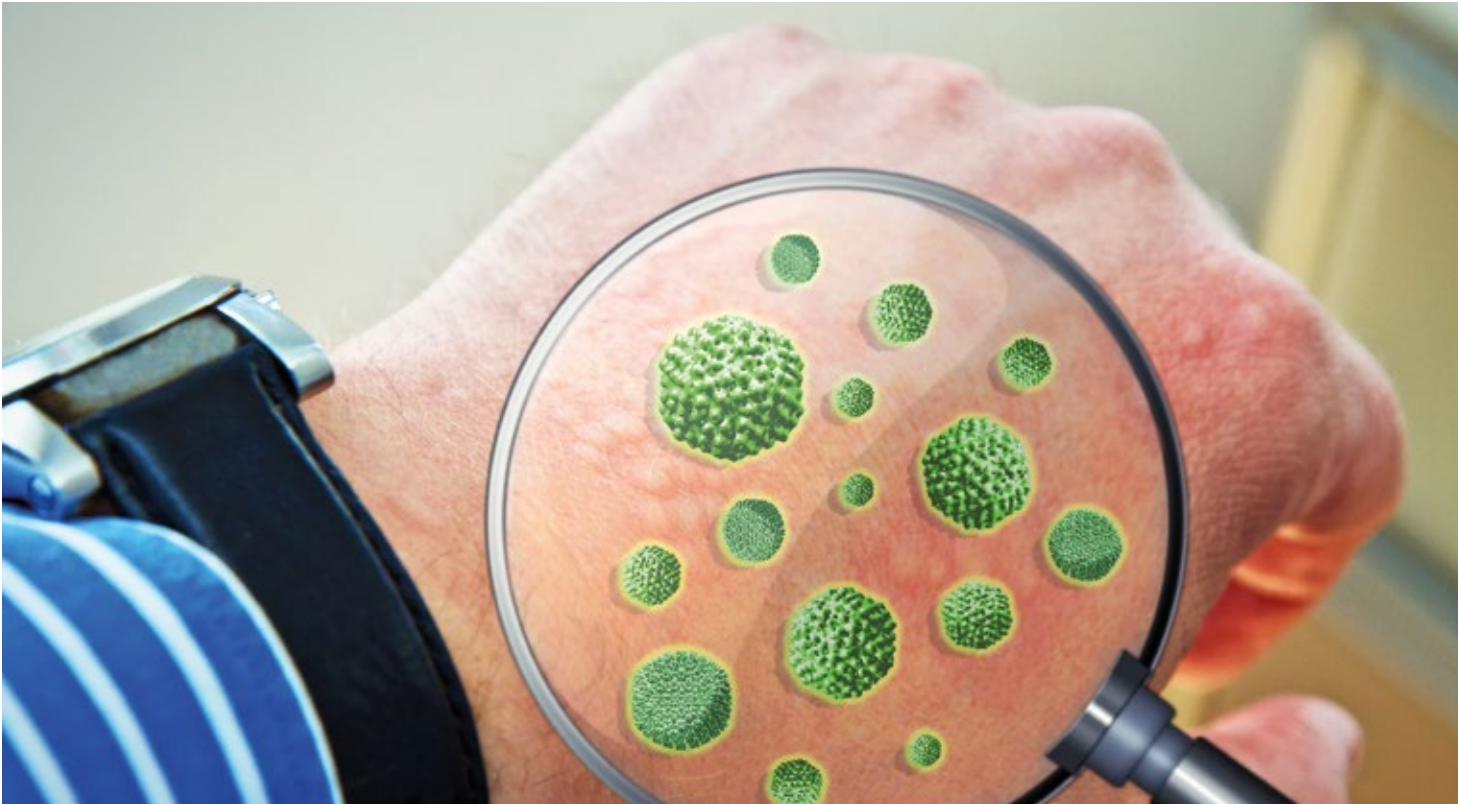


Multizentrische Studie zur Entstehung beruflich-bedingter Kontaktallergien

Untersuchungen zu Faktoren und Wirkungsmechanismen



Götz A. Westphal, Hans-Peter Rihs, Thomas Brüning, Jürgen Büniger, Axel Schnuch

Die allergische Kontaktallergie ist eine entzündliche Hauterkrankung, die durch allergenhaltige Produkte und Arbeitsstoffe (wie Nickel, Kobalt, Epoxidharze und Duftstoffe) entsteht. Es wird geschätzt, dass rund ein Drittel aller Kontaktallergien beruflich bedingt sind. Die Vermeidung dieser Form der Allergie ist deshalb von so großer Bedeutung, weil sie nicht heilbar ist und nur symptomatisch behandelt werden kann. Verschiedene Studien zeigen, dass es genetisch bedingte Neigungen für Kontaktallergien gibt. Man weiß allerdings wenig über die zugrundeliegenden Faktoren. Mit deren Kenntnis wäre es möglich, besonders empfindliche Personen durch individualisierte Präventionsmaßnahmen zu schützen.

Klassische Familien- und Zwillingsstudien aber auch tierexperimentelle Untersuchungen deuten auf eine erbliche Veranlagung für das allergische Kontaktekzem hin. Warum aber bestimmte Personen besonders empfindlich auf Kontakt-Allergene reagieren, ist nicht vollständig verstanden. In früheren Studien zeigte sich, 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 (Westphal et al. 2003, Reich et al. 2003).

Um Faktoren zu identifizieren, die bei einer Erkrankung eine Rolle spielen, muss man den Erkrankungsverlauf verstehen: Eine Allergie äußert sich als eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems mit entzündlichen Symptomen auf gewöhnlich harmlose Stoffe. Allergene Arbeitsstoffe betreffen besonders häufig die Atemwege (Antikörper-vermittelte Typ I-Allergie; zum Beispiel aller-

gisches Asthma, Heuschnupfen) und insbesondere auch die Haut (Zell-vermittelte Typ IV-Allergie; z.B. Kontaktallergie).

Unser Immunsystem unterliegt einer komplexen „internen“ Kontrolle. Dies soll verhindern, dass harmlose oder körpereigene Stoffe starke Immunreaktionen auslösen, die den eigenen Organismus schädigen können – sogenannte 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, nicht-pathogene Mikroorganismen (z.B. Darmbakterien) vom Körper nicht bekämpft. Gefahrensignale werden ausgelöst durch Faktoren, die zellulären Stress auslösen wie zum Beispiel eine Verwundung, eine Reizwirkung oder ein Fremdstoff. Diese grundlegende Regulierung des Immunsystems auch als „Danger Model“

Kurz gefasst

bezeichnet, wurde erstmals von Polly Matzinger (2002) beschrieben und gilt derzeit unter Immunologen allgemein als akzeptiert.

Ein Netzwerk hemmender und bahnender biochemischer Botenstoffe ermöglicht den unterschiedlichen Abwehrzellen eine koordinierte Gefahrenabwehr. Erst wenn dieses Netzwerk – beispielsweise durch einen Gefahrstoff oder ein Allergen – aus dem Gleichgewicht gebracht wird, erfolgt eine Immunreaktion. Unterschiedliche Varianten dieser Botenstoffe können zu unterschiedlich starken Reaktionen führen und damit zu einer unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber den Auslösern.

In der hier vorgestellten Studie wurde an einem breiten Spektrum von Kontaktallergenen (z.B. Nickel, Kobalt, Epoxidharze und Duftstoffe) geprüft, ob bei Personen mit Kontaktallergien genetische Varianten häufiger sind, die Reaktionen auf Allergene verstärken und so zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegen Kontaktallergene führen. Diese Einblicke in die Wirkungsweise von Kontaktallergenen können gezieltere Präventionsmaßnahmen ermöglichen (Schnuch et al. 2011). Darüber hinaus sollte die grundlegenden Stoffeigenschaften von Kontaktallergenen identifiziert werden, die für die Auslösung der Erkrankungen verantwortlich sind. Dies könnte ermöglichen, solche Stoffe zu substituieren oder bei der Entwicklung neuer Stoffe von vorn herein allergisierende Eigenschaften zu vermeiden.

Untersuchungsgruppen

Da die Kontaktallergie also auf einer physiologischen Immunreaktion beruht, kann praktisch jeder an einer Kontaktallergie erkranken. Die meisten Personen erkranken, weil sie besonders häufig oder hoch oder gegenüber besonders starken Allergenen exponiert waren, beispielsweise am Arbeitsplatz. Aus verschiedenen Studien weiß man, dass Personen mit Sensibilisierungen gegen drei und mehr chemisch unterschiedliche Kontaktallergene, die im Folgen-

- Die Kontaktallergie ist eine entzündliche Hauterkrankung. Ein großer Teil der Kontaktallergien ist beruflich bedingt. Die Erkrankung ist nicht heilbar und kann nur symptomatisch durch Meidung des Allergens behandelt werden.
- In einer multizentrischen Studie untersuchte das IPA mögliche genetische Veranlagungen.
- Zwei Entzündungsbotsstoffe wiesen unterschiedliche Verteilungen genetischer Variationen auf. Diese wurden besonders deutlich, wenn verschiedene Gruppen von Allergenen getrennt betrachtet wurden.

den 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 (Schnuch et al. 2011).

Es wurden 406 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 170 mono- und 236 polysensibilisiert waren. Als Kontrollgruppe dienten 345 zufällig ausgewählte Blutspender. Die Untersuchungen erfolgten durch das IPA in Kooperation mit dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), seinen angeschlossenen Kliniken und dem DRK-Blutspendedienst West.

Polysensibilisierte stärker von Genvarianten betroffen

Es wurden 15 Varianten in 13 Genen mittels Real-Time PCR und Sequenzierung der Genabschnitte bestimmt. Eines dieser Gene codiert für CXCL11 (C-X-C Motiv Chemokin), einem biochemischen Botenstoff, der Entzündungszellen anlocken kann und auf diese Weise die lokale Reaktion des Immunsystems auf Fremdstoffe oder

Genotyp	Monosensibilisiert	Polysensibilisiert	Nickel-Sensibilisierung	Duftstoff-Mix I-Sensibilisierung	Kontrollen
	N=133	N=239	N=141	N=145	N=345
<i>CXCL11 GG</i>	96 (72,2%)	164 (68,6%)	94 (66,9%)	98 (67,6%)	249 (72,2%)
<i>CXCL11 GA</i>	34 (25,6%)	65 (27,2%)	43 (29,9%)	40 (27,6%)	94 (27,2%)
<i>CXCL11 AA</i>	3 (2,2%)	10 (4,2%)	4 (3,1%)	7 (4,8%)	2 (0,6%)
		p=0,0016 OR = 8,47 (1,839-39,02)	p=0,062 OR= 5,0 (0,91-27,67)	p=0,0013 OR= 10,86 (2,23-52,99)	
<i>IL 16 CC</i>	100 (75,2%)	171 (71,5%)	116 (82,3%)	97 (66,9%)	226 (65,5%)
<i>IL 16 CT</i>	31 (23,3%)	60 (25,1%)	22 (15,6%)	42 (29,0%)	109 (31,6%)
<i>IL 16 TT</i>	2 (1,5%)	8 (3,4%)	3 (2,1%)	6 (4,1%)	10 (2,9%)
			p = 0,0002 OR = 2,44 (1,50 – 3,97)		

Tabelle 1: Verteilung der genetischen *CXCL11*- und *IL16*-Varianten in den untersuchten Gruppen.

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 Prozent Vertrauensbereich von 1,84 – 39,02 ($p = 0,0016$) (Tabelle 1). Mit anderen Worten: Träger dieser genetischen Variante haben ein etwa 8-fach höheres Risiko, besonders stark von einer Kontaktallergie betroffen zu sein, beziehungsweise erkranken besonders leicht.

Kontaktallergien gegen unterschiedliche Stoffgruppen, zum Beispiel Metalle und Duftstoffe können sich in Bezug auf die Beteiligung in verschiedenen Varianten beteiligter Gene am Erkrankungsgeschehen unterscheiden. Zudem wirken sehr starke Allergene oder hohe Expositionen gegen Allergene weitgehend unabhängig von individueller Veranlagung. Daher wurde zusätzlich untersucht, ob in den ausgewählten Kollektiven genetische Varianten unterschiedlich verteilt sind, wenn bestimmte Stoffgruppen gesondert betrachtet werden. Hierzu wurden besonders häufige Allergene wie Duftstoffe und Nickel getestet. Tatsächlich ist in der laufenden Studie die genetische Variante des Botenstoffs *CXCL11* mit 5,3 Prozent nicht allein deutlich häufiger unter Duftstoffsensibilisierten vertreten als im Vergleich zu 0,6 Prozent in dem Kontrollkollektiv sondern auch im Vergleich zu 3,1 Prozent unter Nickelsensibilisierten (Tabelle 1).

Interleukin-16 (IL-16) ist ein weiterer entzündungsfördernder Botenstoff, der die Zellteilung bestimmter ruhender Entzündungszellen auslösen kann und auch eine Rolle dabei spielt, solche Zellen anzulocken. Die Beteiligung von entzündungsfördernden Botenstoffen am Erkrankungsgeschehen einer Allergie kann ein Gefahrensignal verstärken. Die untersuchte Variante des *IL16* Gens weist eine leicht unterschiedliche Verteilung zwischen Kontrollpersonen (65,5%) und Personen mit Kontaktallergien auf: 75,2 Prozent waren monosensibilisiert und 71,5 Prozent polysensibilisiert. Es fällt allerdings auf, dass dieser Trend sich auf die Nickelsensibilisierungen beschränkt, wo Träger des Wildtyps eine Frequenz von 82,3 Prozent aufweisen (Tabelle 1).

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Sensibilisierungen gegen organische Allergene, besonders gegen Duftstoffe, durch die genetische Variante eines Botenstoffes begünstigt werden, der Immunzellen anlockt (*CXCL11 AA*). Zudem scheint der Wildtyp des *IL16*-Gens, der auch die Stärke von Reizwirkungen beeinflusst, Nickelallergien zu begünstigen. Tatsächlich scheinen also genetische Einflüsse abhängig von der chemischen Natur der Allergene zu sein, in diesem Falle Metalle oder organische Substanzen. Genetische Einflüsse könnten demnach spezifisch die Wirkung unterschiedlicher Gruppen von Allergenen beeinflussen. Dies bestätigt die Hypothese, dass Nickel und andere Metalle grundsätzlich über einen anderen Mechanismus allergen wirken als organische Allergene. Der Forschungsansatz, Gruppen von strukturverwandten Allergenen zu betrachten, scheint geeignet, um maßgeschneiderte Präventionsmaßnahmen zu entwickeln.

In jedem Falle zeigen diese und andere Studien, dass Schutzmaßnahmen zur Vermeidung der Einwirkung von Allergenen und Reizstoffen präventiv wirksam sind. Hierbei kann es sich um die parallele Einwirkung eines Reizstoffes handeln oder um eine Reizwirkung durch das Allergen selbst.

Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Jürgen Bünger
Dr. Hans-Peter Rihs, PD Dr. Götz A. Westphal**

IPA

Prof. Dr. Axel Schnuch

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)
an der Universität Göttingen

Literatur

1. Matzinger P: The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296:301-305
2. 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
3. Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K: Genetic factors in contact allergy-review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 2-23
4. Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K: Genetic factors in contact allergy-review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 2-23
5. Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, König IR, Hallier E, Neumann C, Ziegler A, Reich K: Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48:93-98
6. Westphal GA, Schnuch A, Schulz TG, Reich K, Aberer W, Brasch J, Koch P, Wessbecher R, Szliska Ch, Bauer A, Hallier E: Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. *Int Arch Occ Env Health* 2000; 73: 384-388
7. 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, Kreft B, Löffler H, Bünger J, Brüning T, Geier J, Schnuch A. A variant of the *CXCL11* gene may influence susceptibility to contact allergy, particularly in polysensitized patients. *Contact Dermatitis* 2016; 75: 303-307
8. Westphal GA, Rihs H-P. Polymorphisms in contact allergy: results from an ongoing study of the IVDK. *Contact Dermatitis* 2016; 75 Supplement 1, FS12.3