

Nickel und Nickelverbindungen

Nachtrag 2008

**Sensibilisierende Wirkung
(1972, 1995, 2007)**

Sah

Nickel ist ein hartes, silberweißes Metall, das vor allem zur Herstellung rostfreier Stähle (z.B. Chrom-Nickel-Edelstähle) und zur Herstellung von anderen Legierungen sowie zur Galvanisierung eingesetzt wird. Feinverteiltes Nickel („Raney-Nickel“) dient als Hydrierungskatalysator, und Nickel-Komplexe werden bei anderen chemischen Prozessen eingesetzt, u. a. als Katalysatoren bei der Fett- und Kunststoff-Verarbeitung (Falbe und Regitz 1991). Anorganische Nickelverbindungen kommen (abgesehen vom Vorkommen in Nickel-haltigen Erzen) in Spuren ubiquitär im Boden, in Nahrungsmitteln und im Trinkwasser vor.

Das eigentliche Allergen (Hapten) ist nicht metallisches, sondern ionisiertes Nickel (Ni^{2+}). Nickel-Ionen sind nicht nur in Lösungen von Nickel-Salzen enthalten, sondern werden auch relativ leicht aus metallischem Nickel (z.B. von vernickelten Oberflächen) und aus manchen Nickel-haltigen Legierungen freigesetzt. Verchromte (oder vergoldete) Gegenstände werden häufig zuvor vernickelt. Die anschließend aufgebraute dünne Schicht aus Chrom oder Gold verhindert allergische Reaktionen auf Nickel aber nicht oder nicht immer, da diese dünnen Schichten für Nickel(-Ionen) durchlässig sein können (Lidén et al. 1996). Das Ausmaß der Nickel-Freisetzung ist außer von den metallurgischen Eigenschaften auch von anderen Faktoren, die die Nickel-Freisetzung verstärken können, abhängig. Hierzu gehören Temperatur (eine höhere Temperatur fördert die Freisetzung) sowie die Anwesenheit von Salzen (z. B. im Schweiß) und Aminosäuren (z.B. im Gewebsplasma) oder Dauerwellflüssigkeiten (Dahlquist et al. 1979; Katz und Samitz 1975; Menné und Solgaard 1979).

Auch einige Münzarten bestehen aus Nickellegierungen und können Nickel freisetzen (Lidén und Carter 2001; Zhai et al. 2003). Möglicherweise beruht die relativ hohe Nickel-Freisetzung der 1- und 2-Euro-Münzen wegen des zweiteiligen Aufbaues aus zwei unterschiedlichen Nickel-haltigen Legierungen auf besonderen elektrochemischen Bedingungen (Fournier und Govers 2003; Nestle et al. 2002).

Allergene Wirkung

Erfahrungen beim Menschen

Hautsensibilisierende Wirkung

Nickel gehört zu den wichtigsten Kontaktallergenen, und ein Nickel-Salz (zumeist Nickel(II)-sulfat-Hexahydrat als 5%ige Zubereitung in Vaseline) ist dementsprechend Bestandteil nahezu aller zur Epikutantestung verwendeten Standardreihen, einschließ-

2 Nickel und Nickelverbindungen

lich der Europäischen Standardreihe (Bruynzeel et al. 2005) und der Standardreihe der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG). Daher liegen zur hautsensibilisierenden Wirkung umfangreiche Befunde, sowohl aus Kasuistiken als auch aus Untersuchungen an größeren Kollektiven vor, die hier nur exemplarisch aufgeführt werden können. Für weitere Informationen sei auf einige Übersichten verwiesen (z. B. Cavellier und Fous-sereau 1995; Cronin 1980; Diepgen und Drexler 2000; Hausen et al. 1998; Lidén 2000; Maibach und Menné 1989). Bei der epikutanen okklusiven Testung muss, wie bei anderen Metallsalzen auch, mit falsch-positiven, nicht selten folliculären Reaktionen gerechnet werden (Fischer und Rystedt 1985). Andererseits sind auch bei 5%iger Konzentration falsch-negative Resultate möglich (Dooms Goossens et al. 1980). Klinischen Untersuchungen zufolge scheint es unterschiedliche Ausprägungen der Nickel-Allergie zu geben, wobei eine große Spannbreite für die minimale Auslösekonzentration existiert (Fischer et al. 2005, 2007). Ein Teil der Patienten reagiert nur auf die 5%ige Testkonzentration von Nickelsulfat im Epikutantest positiv, nicht jedoch auf niedrigere Konzentrationen. Einige wenige Patienten zeigen aber bereits auf 0,001% bis 0,005% Nickelsulfat eine schwach positive Epikutantestreaktion und in diesem Fall meist auch eine eindeutig positive Reaktion auf Nickel-Plättchen (z. B. Uter et al. 1995). Im offenen Epikutantest mit Nickelchlorid in wässriger Lösung treten eindeutig positive Reaktionen ab 0,1% Nickelchlorid auf. Folliculäre (in diesen Fällen möglicherweise als allergisch zu interpretierende) Reaktionen sind dabei jedoch bereits bei niedrigeren Konzentrationen beobachtet worden (z. B. Menné und Calvin 1993). Wiederholtes, jeweils 10-minütiges Eintauchen der Finger in 0,01%ige wässrige Lösungen von Nickel (als Nickelchlorid) konnte bei Sensibilisierten zur Auslösung einer ekzematösen Reaktion führen (Nielsen et al. 1999). Für die Entstehung oder Auslösung kontaktallergischer Reaktionen durch Nickel spielt die Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut (z. B. durch Irritantien) eine wichtige Rolle (Agner et al. 2002).

Nickel-Allergien entstehen fast immer außerberuflich, u. a. durch Modeschmuck und Kleiderschließen und nur selten, am ehesten noch bei Männern, durch die berufliche Tätigkeit (Cronin 1980). Betroffen sind vor allem (junge) Frauen, und die Sensibilisierungen sind zumeist auf die Verwendung von Nickel-haltigen Ohrsteckern (van der Burg et al. 1986) oder auf Körperpiercings zurückzuführen. Dabei ist der direkte Kontakt mit Körperplasma, das in vitro stärker Nickel-freisetzend wirkte als z. B. synthetischer Schweiß, wahrscheinlich für die Sensibilisierung mit verantwortlich (Emmett et al. 1988). Es sind auch allergische Reaktionen auf Rhodium-beschichtete („hypoallergene“), jedoch Nickel-haltige Ohrringe beschrieben worden (Foti et al. 2002). Im privaten Bereich ist oder war eine Exposition außer gegen Modeschmuck auch gegen verschiedenste andere Nickel-freisetzende Metallgegenstände möglich (z. B. BH-Schließen, Jeansknöpfe) (Rietschel und Fowler 1995). Von historischer Bedeutung ist dabei vor allem das „Strumpfhalter-Ekzem“, das in den 30-er Jahren des 20. Jahrhunderts gehäuft beobachtet wurde (Bonnievie 1939).

Für die Häufigkeit einer Nickel-Sensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung liegen unterschiedliche Schätzungen oder Untersuchungsergebnisse vor: z. B. 2,3% (Schnuch et al. 2002); 6,7% (bei Frauen 11%, bei Männern 2%; Nielsen und Menné 1992); 13,1% in der untersuchten Stichprobe (bei Frauen 20,4%, bei Männern 5,8%; auf die Allgemeinbevölkerung hochgerechnet: 9,9%; Schäfer et al. 2001) und bis 17,6% (bei Frauen 27,5%, bei Männern 5,1%; Dotterud und Smith-Sivertsen 2007) (Übersicht zu weiteren Untersuchungen bei Thyssen et al. 2007). Eine Studie bei finnischen Studen-

tinnen ergab eine Prävalenz von 39%, bei den männlichen Kommilitonen dagegen von nur 3% (Mattila et al. 2001).

Auch bei epikutan getesteten Kindern oder Jugendlichen stellt Nickel das häufigste oder eines der häufigsten Allergene dar (Brasch und Geier 1997; Duarte et al. 2003; Heine et al. 2004; Lewis et al. 2004). In einer bevölkerungsbezogenen Studie in Odense (Dänemark) wurde eine Prävalenz von 8,6% bei 12- bis 16-jährigen Jugendlichen gefunden (bei Mädchen 13,7%, bei Jungen 2,5%; Mortz et al. 2002 a, b).

In den untersuchten Patientenkollektiven dermatologischer Kliniken führt Nickel fast stets zu den meisten positiven Reaktionen: 13,8% (bei Frauen 19%, bei Männern 4,7%) (Machovcova et al. 2005); 14,2% (Testzeitraum 1996–1998) und 14,3% (Testzeitraum 1994–1996) sowie 16,2% (Testzeitraum 1998–2000) (Marks et al. 2003); alters- und geschlechtsstandardisiert 16,7% (Frauen unter 40 Jahren 32,5% und über 40 Jahren 13,2%; Männer unter 40 Jahren 6,2% und über 40 Jahren 4,6%; Testzeitraum 1995–2001) (Schnuch et al. 2004); alters- und geschlechtsstandardisiert 17,3% (Testzeitraum 2002–2003) (Uter et al. 2005); 17,9% (bei Frauen 25,5%, bei Männern 4,8%; Testzeitraum 1996–2000) (Bruynzeel et al. 2005); 19,9% (Goon und Goh 2005).

Der in einigen Untersuchungen beobachtete Rückgang der Prävalenz von Nickel-sensibilisierten jungen Frauen ist sehr wahrscheinlich eine Folge der in der EU mittlerweile festgelegten Grenzwerte für die Nickel-Freisetzung aus Gegenständen, die für den wiederholten oder längeren Kontakt mit der Haut vorgesehen sind, bzw. der Deklaration entsprechender Nickel-haltiger Gegenstände, die diese Grenzwerte nicht erfüllen (Jensen et al. 2002; Johansen et al. 2000; Nielsen et al. 2002; Schnuch und Uter 2003). Da sich immer noch derartige Produkte finden, die eine zu große Menge Nickel freisetzen (Lidén und Norberg 2005), bleibt abzuwarten, inwieweit sich dieser Trend fortsetzen wird.

Die Exposition gegen Nickel, Nickel-haltige Legierungen oder vernickelte Werkstücke in der Elektronik-Industrie oder in der Metallverarbeitung kann für eine beruflich bedingte Nickel-Sensibilisierung verantwortlich sein (Li et al. 2003; Uter et al. 2003). Über eine allergische Reaktion auf Nickel durch die Verarbeitung von „kalt-imprägniertem“ Aluminium wurde ebenfalls berichtet (Lidén 1994). Auch vernickelte Werkzeuge oder Werkzeuggriffe kommen als Ursachen in Betracht, z. B. bei Automechanikern (Meding et al. 1994). In 27% der Werkzeuggriffe aus einer Stichprobe von 565 Geräten auf dem schwedischen Markt konnte eine Nickel-Freisetzung nachgewiesen werden (Lidén et al. 1998). In gebrauchten Kühlschmierstoffen waren zumeist nur sehr geringe Mengen Nickel nachzuweisen, und bei spanend tätigen Metallarbeitern wurde keine erhöhte Quote für eine Sensibilisierung gegen Nickel ermittelt (Geier et al. 2004; Uter et al. 2003).

In einigen Bereichen ist u. U. auch ein Kontakt mit Lösungen von Nickel-Salzen möglich, z. B. bei der Batterie-Herstellung, insbesondere aber bei der galvanischen Metalloberflächenvergütung oder anderen Prozessen, bei denen Nickel elektrolytisch abgeschieden wird (Kanerva et al. 1997; Wall und Calnan 1980). Kontaktekzeme in der Nickel-Galvanik wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben (Blaschko 1889), werden mittlerweile aber aufgrund der getroffenen arbeitshygienischen Maßnahmen nur noch selten beobachtet (Fischer 1989). Die Gefährdung für eine Sensibilisierung aufgrund einer anderweitigen beruflichen Exposition wird häufig überschätzt und ist unter den heutigen arbeitshygienischen Verhältnissen ebenfalls als „eher gering“ anzusehen (Aberer und Holub 1992; Diepgen und Drexler 2000).

4 Nickel und Nickelverbindungen

Die Bedeutung des beruflichen Kontakts mit Münzen, z. B. bei Kassierern, wird kontrovers diskutiert. Möglich erscheint zumindest eine Rezidivauslösung bei bestehender hochgradiger Nickel-Sensibilisierung. Trotz der nachgewiesenen Nickel-Freisetzung wurden bisher aber nur sehr wenige Fälle von allergischen Reaktionen durch den Kontakt mit Münzen beschrieben (z. B. Aberer und Kränke 2002; Gollhausen und Ring 2001; Kanerva et al. 1998; Sánchez-Pérez et al. 2003). Offenbar ist der zwar regelmäßige aber nur kurze Kontakt mit den zumeist trockenen Münzen nicht ausreichend, um eine allergische Reaktion an den Handinnenflächen auszulösen. Dementsprechend traten auch unter einer 12-tägigen, jeweils achtstündigen simulierten Anwendung bei Nickel-Sensibilisierten keine klinischen Symptome einer kontaktallergischen Reaktion auf (Zhai et al. 2003). Zwar können bei Nickel-Sensibilisierten mit Nickel-haltigen Münzen im Epikutantest auf dem Unterarm oder auf dem Rücken positive Reaktionen ausgelöst werden (Nucera et al. 2004), ein Epikutantest auf der Palmarfläche des Daumens mit 1-Euro-Münzen führte jedoch nur bei einem von 10 Nickel-Sensibilisierten zu einer positiven Reaktion (Foti et al. 2005).

Als Seltenheit ist über ein aerogen ausgelöstes allergisches Kontaktekzem durch Nickel-haltigen Staub (aus dem Abrieb Nickel-haltiger Kleiderbügel) in einer Näherei berichtet worden (Schubert 2000) sowie über ein möglicherweise inhalativ ausgelöstes generalisiertes Kontaktekzem bei einem Galvanisierer mit bestehender Nickel-Sensibilisierung (Candura et al. 2001).

Einer finnischen Untersuchung zufolge waren Nickel oder Nickelsalze bei 176 von 2543 Beschäftigten mit berufsbedingtem Kontaktekzem ursächlich. Die Autoren schätzten die Inzidenz einer beruflich bedingten Kontaktallergie gegen Nickel auf durchschnittlich 0,12 Fälle pro 10000 Arbeitsjahre (bei Männern 0,04, bei Frauen 0,20) (Kanerva et al. 2000).

In seltenen Fällen wurde auch über Kontakturtikaria durch Nickel(-Salze) berichtet (Block und Yeung 1982; McConnel et al. 1973; Estlander et al. 1993; Malo et al. 1982; Osmundson 1980).

Im Maximierungstest reagierten 12 von 25 Probanden nach Induktionsbehandlung mit 10% Nickelsulfat positiv bei der Auslösebehandlung mit 2,5% Nickelsulfat in Vaseline (Kligman 1966).

Nach dreimaliger, jeweils im Abstand von fünf Tagen durchgeführter 48-stündiger okklusiver Induktionsbehandlung auf dem Oberarm mit 25%iger wässriger Nickelchlorid-Lösung (mit 0,1% Natriumdodecylsulfat) zeigten bei der 10 Tage nach der letzten Induktionsbehandlung auf dem anderen Oberarm mit 1%, 2%, 5% und 10% Nickelchlorid in Wasser durchgeführten Auslösebehandlung 16 von 172 Probanden eine Sensibilisierung. Nach vier Monaten wurden 20 der ursprünglich nicht sensibilisierten Probanden erneut der beschriebenen Induktionsbehandlung unterzogen, wodurch fünf von 19 Probanden sensibilisiert wurden. Ein weiterer Proband hatte in der Zwischenzeit eine Sensibilisierung durch anderweitigen Nickelkontakt erworben. Bei acht untersuchten Sensibilisierten wurden keine Kreuzreaktionen mit Cobaltchlorid, Kupfersulfat und Kaliumdichromat beobachtet (Vandenberg und Epstein 1963).

Bei jüngeren Frauen mit bestehender Nickel-Sensibilisierung wird relativ häufig auch eine Sensibilisierung gegen Cobalt gefunden (Enders et al. 1988). Das Ausmaß dieser Kopplung ist offenbar vom Grad der Sensibilisierung gegen Nickel bzw. von der Ausprägung der Testreaktion auf Nickelsulfat abhängig (Brasch und Geier 1997; van Joost

und van Everdingen 1982). Besonders Patienten mit einer deutlichen oder stark positiven Reaktion auf Nickel oder diejenigen Patienten, die bereits gegen geringe Nickelkonzentrationen eine Reaktion im Epikutantest zeigen, reagieren auch auf Palladiumchlorid (Brasch und Geier 1997; Rudzki und Prystupa 1994; Uter et al. 1995). Diese Reaktionen sind sehr wahrscheinlich nur selten auf eine Verunreinigung des Testmaterials durch Nickel zurückzuführen, da in Palladiumchlorid-Testzubereitungen nur geringe Mengen Nickel nachgewiesen werden konnten (Eedy et al. 1991; Rebandel und Rudzki 1990).

Die Ergebnisse zweier In-vitro-Untersuchungen liefern Hinweise, dass ein Teil der Nickel-spezifischen T-Zell-Klone von gegen Nickel sensibilisierten Patienten auch von Palladium-Salzen stimuliert werden. Nur wenige der untersuchten Nickel-spezifischen T-Zell-Klone waren hingegen auch durch Cobaltchlorid stimulierbar (Moulon et al. 1995; Pistor et al. 1995).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Die wichtigsten Befunde, die auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Nickelverbindungen hinweisen, stammen aus Fallberichten (Tabelle 1) (siehe auch van Kampen et al. 2003). Nickel ist ein Hapten, das erst nach der Bindung an zirkulierende Eiweiße wie Serumalbumin oder an Gewebeproteine allergen wirkt.

Im Serum eines Arbeiters, bei dem die Nickel-Allergie durch Hauttests und inhalative Provokation gesichert wurde (beschrieben bei Malo et al. 1982), konnten die Bindung von Nickel-Ionen an die native Cu^{2+} -Bindungsstelle von humanem Serumalbumin und spezifische IgE-Antikörper gegen dieses Antigen (Nickel-HSA-Konjugat) nachgewiesen werden. In den Seren von 30 Kontrollpersonen war kein spezifisches IgE gegen Nickel-HSA-Konjugat nachweisbar (Dolovich et al. 1984; Nieboer et al. 1984). In mehreren weiteren Untersuchungen konnte mittels Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) oder mittels Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) ebenfalls spezifisches IgE gegen Nickel-HSA-Konjugat nachgewiesen werden (Estlander et al. 1993; Fernández-Nieto et al. 2006; Malo et al. 1982; Novey et al. 1983).

In einer Untersuchung von Metallarbeitern in der Hartmetallproduktion korrelierten die positiven RAST-Befunde gut mit der Reaktivität der Patienten im Intrakutantest mit Nickelsulfat: der Provokationstest mit Nickelsulfat war bei sieben von acht Beschäftigten mit Asthma positiv (3 × Spät- und 4 × Sofortreaktion) und wurde offenbar mit einem Dosimeter in Konzentrationen von $10^{-5}\%$ bis 1% Nickelsulfat durchgeführt. Bei sechs dieser sieben Patienten fanden sich auch positive Intrakutantestreaktionen und bei vier der sieben Patienten positive Befunde im RAST auf Nickel-HSA-Konjugat (RAST-Index > 2,0; bei 21 exponierten aber asymptomatischen Kontrollpersonen und bei 60 nicht-exponierten, asthmatischen Kontrollpersonen: < 1,58). Fünf der Intrakutantest-positiven Patienten zeigten aber auch positive Ergebnisse im Intrakutantest mit Cobaltchlorid, und es wurde bei den vier Patienten mit spezifischem IgE gegen Nickel-HSA-Konjugat auch spezifisches IgE gegen Cobalt-HSA-Konjugat nachgewiesen. In einer späteren Untersuchung wurde bei zwei von 13 weiteren Beschäftigten spezifisches IgE gegen Nickel-HSA-Konjugat (und Cobalt-HSA-Konjugat) nachgewiesen. Intrakutantests und Provokationstests mit Nickelsulfat wurden jedoch nicht mehr durchgeführt (Shirakawa et al. 1990, 1992). Bei zwei von drei dieser Beschäftigten mit einer positiven Reaktion im Provokationstest auf Cobalt und Nickel und nachgewiese-

6 Nickel und Nickelverbindungen

Tab. 1. Klinische Untersuchungen zur atemwegssensibilisierenden Wirkung von Nickel(-salzen)

Zahl der Untersuchten	Beruf oder Tätigkeit/ Symptome bzw. klinische Diagnosen	Nachweismethode			Literatur
		Pricktest (Testkonzentration)	spezifische IgE-Antikörper (Methode)	bronchiale Provokation	
1	Metallarbeiter (Schleifer)/ Asthma, Husten, Urtikaria	positiv (10 mg NiSO ₄ /ml)	n. d. ¹⁾	positiv (Staub) mit Sofortreaktion und Abfall des FEV ₁ ²⁾ um 28%; positiv (100 mg NiSO ₄ /ml) mit Sofortreaktion und Abfall des FEV ₁ um 23% (4-minütige Provokation) und 28% (halbminütige Provokation)	Block und Yeung 1982
7	Galvaniseure/ Asthma	4 × positiv (10 mg NiCl ₂ /ml)	n. d.	2 × positiv (0,1 – 10 mg NiCl ₂ /ml); 2 × Spätreaktion mit Abfall des FEV ₁ um 26% bzw. 29%; außerdem 1 × Sofortreaktion mit Abfall des FEV ₁ um 14%	Bright et al. 1997
1	Metallarbeiterin (Galvanik)/ Asthma, Dyspnoe	positiv (1 mg NiCl ₂ /ml)	n. d.	positiv (0,1 mg NiCl ₂ /ml); Abfall des FEV ₁ um 25% nach 8 h	Cruz et al. 2006
3	Katalysator-Produktion/ Asthma	n. d.	n. d.	n. d. (expositionsabhängige Verschlechterung der Spirometrie; aufgrund der klinischen Befunde Nickel-induziertes Asthma vermutet)	Davies et al. 1986
1	Metallarbeiterin (Schleiferin)/ Asthma, Rhinitis, Husten, Urtikaria	positiv (Scratchtest; 10 mg NiSO ₄ /ml)	positiv (RAST); außerdem RAST-Inhibition positiv	positiv (10 mg NiSO ₄ /ml); Spätreaktion mit Abfall des expiratorischen Spitzenflusses um 22% nach 6 h	Estlander et al. 1993
4	2 × Galvaniseur, Bauarbeiter, Schweißer/ Asthma	2 × positiv (0,001 – 10 mg NiSO ₄ /ml)	1 × positiv (ELISA)	2 × positiv (je 1 × duale Reaktion und Spätreaktion mit FEV ₁ -Abfall um 20%)	Fernández-Nieto et al. 2006; Sastre et al. 2001
1	Hartmetall-Herstellung/ Asthma	n. d.	n. d.	Provokation mit Nickel-, Cobalt- und Chrom-haltigem Metallstaub; nach 3,5 h Abfall des FEV ₁ um etwa 50%	De Hauteclouque et al. 2002

Tab. 1. Fortsetzung

Zahl der Unter- suchten	Beruf oder Tätigkeit/ Symptome bzw. klinische Diagnosen	Nachweismethode			Literatur
		Pricktest (Testkon- zentration)	spezifische IgE-Anti- körper (Methode)	bronchiale Provokation	
1	Galvaniseur/ Husten, Dyspnoe	positiv (1 und 10 mg NiSO ₄ /ml)	n. d.	fraglich (10 mg NiSO ₄ /ml); nach 3 × je 5 Atemzügen Abfall des FEV ₁ um 10%, nach erneuter 3-minütiger Provokation FEV ₁ -Abfall um 18% und Abfall des FEV _{25-75%} ³⁾ um 28%	Hong et al. 1986
1	Galvaniseur/ Asthma, Husten, Urtikaria	positiv (10 mg NiSO ₄ /ml)	positiv (RAST)	positiv (10 mg NiSO ₄ /ml); nach einminütiger Provo- kation Sofortreaktion und Abfall des FEV ₁ um 34%	Malo et al. 1982
1	Galvaniseur/ Asthma, Husten	negativ (10 mg NiSO ₄ /ml)	negativ (RAST)	positiv (10 mg NiSO ₄ /ml); Spätreaktion mit Abfall des FEV ₁ nach 3–6 h um 27% bzw. 44%	Malo et al. 1985
1	Galvaniseur/ Asthma, Husten, Urtikaria	positiv (Scratchtest mit 1 mg NiSO ₄ /ml)	n. d.	positiv (10 mg NiSO ₄ /ml); Abfall des FEV ₁ nach 5 h um 35%	McConnell et al. 1973
1	Galvaniseur/ Asthma, Husten	negativ (10 mg NiSO ₄ /ml)	positiv (RAST)	positiv (100 mg NiSO ₄ /ml); duale Reaktion mit Abfall des FEV ₁ um 17% (nach 15 min) und 24% (nach 4 h)	Novey et al. 1983
8	Hartmetall- Herstellung/ Asthma	5 × positiv (Intrakutan- test; 1–2% NiSO ₄)	4 × positiv (RAST)	7 × positiv (1% NiSO ₄); 4 × Sofort- und 3 × Spät- reaktion mit Abfall des FEV ₁ um mind. 20%	Shirakawa et al. 1990
13	Hartmetall- Herstellung/ Asthma	n. d.	2 × positiv (RAST)	n. d.	Shirakawa et al. 1992

1) n. d.: nicht durchgeführt

2) FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde

3) forciertes mittlerer Ausatemungsfluss

8 Nickel und Nickelverbindungen

nem spezifischem IgE gegen Nickel-HSA-Konjugat wurde auch im Lymphozytentransformationstest mit Nickel ein positives Ergebnis erzielt (Kusaka et al. 1991).

Eine Frau, die bei der Tätigkeit als Metallschleiferin Husten, Rhinitis, Atemwegsbeschwerden und Kontakturtikaria an beiden Armen entwickelte, reagierte im Scratchtest deutlich positiv auf Nickelsulfat (Pseudopodien) und im bronchialen Provokationstest nach sechs Stunden mit einem Abfall des expiratorischen Spitzenflusses um 22%. Die Spezifität der RAST-Bestimmung des spezifischen IgE gegen Nickel-HSA-Konjugat (1,1 kU/l; bei allen 50 Kontrollpersonen <0,35 kU/l) konnte im RAST-Inhibitionstest bestätigt werden (Estlander et al. 1993).

In mehreren anderen Fällen traten bei der bronchialen Provokation ebenfalls Spätreaktionen (Bright et al. 1997; McConnell et al. 1973; Malo et al. 1985) oder duale Reaktionen auf (Fernández-Nieto et al. 2006; Novey et al. 1983). Es wurden aber auch isolierte Sofortreaktionen beschrieben (Block und Yeung 1982; Malo et al. 1982).

Zwei von sieben Beschäftigten eines Galvanikbetriebes reagierten im Provokationstest mit 0,1–10 mg Nickelchlorid/ml mit einer deutlichen Spätreaktion. Arbeitsplatzbezogene Messungen ergaben durchschnittliche Nickel-Konzentrationen im Bereich von 3 bis 27 µg/m³ (Bright et al. 1997).

Auch der beim Schweißen von rostfreiem Stahl entstehende Rauch enthält Nickel (Keskinen et al. 1980). Bei zwei Schweißern, die Chrom- und Nickel-haltigen Dämpfen ausgesetzt waren, wurde in Provokationstests eine spezifische Überempfindlichkeit auf diese Metalle nachgewiesen (k. w. A.) (Cirla et al. 1982).

Tierexperimentelle Befunde

Hautsensibilisierende Wirkung

Die sensibilisierende Wirkung von Nickel-Salzen wurde bereits bis 1989 mit mehr als 25 unterschiedlichen Methoden am Meerschweinchen untersucht. Hierbei fanden sich sehr variable Ergebnisse, wobei insbesondere Methoden unter Verwendung von Freundeschem kompletten Adjuvans (FCA) positive Ergebnisse lieferten. Die meisten Methoden ohne Verwendung von Adjuvans (z. B. der Bühler-Test (Bühler 1965)) lieferten negative Resultate (Übersicht bei Wahlberg 1989). In einem offenen Epikutantest wurden neun von 14 und 12 von 14 Dunkin-Hartley-Meerschweinchen durch die Applikation von 1% bzw. 3% Nickelsulfat-Hexahydrat in einer Lanolin-haltigen Grundlage sensibilisiert. Bei der Verwendung von Hydroxypropylcellulose als Vehikel zeigten fünf von 12, sieben von 12 und vier von 12 Tieren eine positive Reaktion auf 0,3%; 1% bzw. 3% Nickelsulfat-Hexahydrat. Die Testzubereitung in dem Lanolin-haltigen Vehikel führte häufiger zu irritativen Reaktionen als die Testzubereitungen in Hydroxypropylcellulose-haltiger Grundlage (Nielsen et al. 1992).

Im Mouse-Ear-Swelling-Test (MEST) wurden sowohl positive (Gad et al. 1986; Kimber et al. 1990) als auch negative Befunde (Cornacoff et al. 1988; Dunn et al. 1990) ermittelt.

Im „Local Lymph Node Assay“ an weiblichen BALB/c-Mäusen wurde mit 5% Nickelsulfat in Dimethylsulfoxid (DMSO) kein positives Ergebnis erzielt (Stimulationsindex (SI): 2,3). Die Induktionsbehandlung mit 10% Nickelsulfat in Wasser oder in 70%igem Ethanol führte ebenfalls zu keinem positiven Ergebnis (SI: 1,7 und 1,8), während die gleiche Konzentration in 30%igem Ethanol zu einer Vervierfachung des Stimulations-

index führte (Ikarashi et al. 1992). In neueren Untersuchungen wurde mit 0,5%; 1% und 2,5% Nickelsulfat sowie mit 0,5%; 1%; 2,5% und 5% Nickelchlorid-Hexahydrat in DMSO an je vier CBA/Ca-Mäusen keine Verdreifachung der Lymphozytenproliferation ermittelt (SI: 1,1; 1,5; 1,5 sowie 1,0; 1,7; 2,2 bzw. 2,4) (Basketter et al. 1994, 1999).

Kreuzreaktionen

Fünf weibliche Hartley-Meerschweinchen, die in einem unvollständig dokumentierten offenen Epikutantest durch die wöchentlich fünfmalige, über vier Wochen durchgeführte offene Applikation von 1% Nickelsulfat-Hexahydrat in einer Wollwachsalkoholhaltigen Grundlage sensibilisiert worden waren, reagierten auch auf die 48-stündige okklusive Auslösebehandlung mit 2% $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ in dieser Grundlage. Gegen Cobaltchlorid sensibilisierte Tiere reagierten ebenfalls auf Nickelsulfat (Cavelier et al. 1989). Derartige Kreuzreaktionen wurden in anderen Untersuchungen (Lammintausta et al. 1985; Lidén und Wahlberg 1994; Wahlberg und Lidén 2000) jedoch nicht oder nur in einem sehr geringen Ausmaß beobachtet bzw. sind aufgrund der vorgenommenen Mischexposition nicht eindeutig einzuordnen.

Keines von 15 in einem modifizierten FCA-Test mit 0,3% Nickelsulfat vorbehandelten Tieren reagierte bei der Auslösebehandlung auf 0,625%; 1,25% und 2,5% Palladiumchlorid, aber jeweils sieben von 15 reagierten auf 0,125 oder 0,25% Nickelsulfat, 12 von 15 auf 0,5% und 13 von 15 Tieren auf 1% Nickelsulfat (Wahlberg und Boman 1992). Die Mehrzahl der in einem Maximierungstest mit Palladiumchlorid vorbehandelten Tiere reagierte hingegen auch auf eine Auslösebehandlung mit 0,5% oder 1% Nickelsulfat (Wahlberg und Boman 1992).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Untersuchungen vor.

Bewertung

Nickel stellt weltweit die am häufigsten diagnostizierte Ursache eines allergischen Kontaktekzems dar. In dem weit überwiegenden Teil der Fälle ist ein außerberuflicher Kontakt mit Nickel-haltigen Schmuck- oder Gebrauchsgegenständen für die Sensibilisierung ursächlich. Dennoch ist bei einer entsprechenden Exposition auch im beruflichen Bereich (z. B. in der Galvanik) eine Kontaktsensibilisierung möglich. Die vorliegenden Befunde zur Wirkung an den Atemwegen legen nahe, dass Nickel außerdem eine IgE-vermittelte Sensibilisierung der Atemwege induzieren kann. Obwohl insgesamt nur wenige derartige Fälle beschrieben sind, liefern der Nachweis von spezifischem IgE, positive Hauttests sowie die positiven Provokationstests mit Nickelsulfat bei Exponierten, die auch eine arbeitsplatzbezogene asthmatische Symptomatik aufwiesen, wesentliche Indizien für eine spezifische atemwegssensibilisierende Wirkung von Nickel-Salzen. Da auch aus Nickel-Metall oder schwerlöslichen Nickelverbindungen Nickel-Ionen freigesetzt werden können, werden Nickel und Nickelverbindungen weiterhin sowohl mit „Sh“ als auch mit „Sa“ markiert. Nickellegierungen, aus denen Nickel bioverfügbar ist, sind zu bewerten wie das Metall.

10 Nickel und Nickelverbindungen

Literatur

- Aberer W, Holub H (1992) Berufsdermatologische Relevanz der Nickelsensibilisierung. *Allergologie* 15: 429–432
- Aberer W, Kränke B (2002) The new EURO releases nickel and elicits contact eczema. *Br J Dermatol* 146: 155–156
- Agner T, Johansen JD, Overgaard L, Volund A, Basketter D, Menné T (2002) Combined effects of irritants and allergens. *Contact Dermatitis* 47: 21–26
- Basketter DA, Scholes EW, Kimber I (1994) The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test. *Food Chem Toxicol* 32: 543–547
- Basketter DA, Lea LJ, Cooper KJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ, Kimber I (1999) Identification of metal allergens in the local lymph node assay. *Am J Contact Dermatitis* 10: 207–212
- Blaschko A (1889) Die Berufsdermatosen der Arbeiter. Ein Beitrag zur Arbeitshygiene. I. Das Galvaniseur-Ekzem. *Dtsch Med Wochenschr* 15: 925–927
- Block GT, Yeung M (1982) Asthma induced by nickel. *J Am Med Assoc* 247: 1600–1602
- Bonnevie P (1939) Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten. Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 290–305
- Brasch J, Geier J (1997) Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 37: 286–293
- Bright P, Burge PS, O’Hickey SP, Gannon PF, Robertson AS, Boran A (1997) Occupational asthma due to chrome and nickel electroplating. *Thorax* 52: 28–32
- Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lahti A, Mahler V, Maibach HI, Menné T, Wilkinson JD (2005) Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000. *Contact Dermatitis* 53: 146–149
- Bühler EV (1965) Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. *Arch Dermatol* 91: 171–175
- van der Burg CKH, Bruynzeel DP, Vreeburg KJJ, von Blomberg BME, Scheper RJ (1986) Hand eczema in hairdressers and nurses: a prospective study. I. Evaluation of atopy and nickel hypersensitivity at the start of apprenticeship. *Contact Dermatitis* 14: 275–279
- Candura SM, Locatelli C, Butera R, Gatti A, Fasola D, Manzo L (2001) Widespread nickel dermatitis from inhalation. *Contact Dermatitis* 45: 174–175
- Cavelier C, Foussereau J (1995) Kontaktallergie gegen Metalle und deren Salze – Teil II: Nickel, Kobalt, Quecksilber und Palladium. *Dermatosen Beruf Umwelt* 43: 15–162
- Cavelier C, Foussereau J, Gille P, Zissu D (1989) Allergy to nickel or cobalt: tolerance to nickel and cobalt samples in man and in the guinea pig allergic or sensitized to these metals. *Contact Dermatitis* 21: 72–78
- Cirla AM, Baruffini A, Pisati G, Zedda S (1982) Allergic bronchial reactions due to stainless steel welding fumes. *Lav Um* 30: 17–20
- Cornacoff JB, House RV, Dean JH (1988) Comparison of a radioisotopic incorporation method and the mouse ear swelling test (MEST) for contact sensitivity to weak sensitizers. *Fundam Appl Toxicol* 10: 40–44
- Cronin E (1980) Contact dermatitis. Churchill Livingstone, Edinburgh, 338–366
- Cruz MJ, Costa R, Marquilles E, Morell F, Munoz X (2006) Occupational asthma caused by chromium and nickel (span). *Arch Bronconeumol* 42: 302–306
- Dahlquist I, Fregert S, Gruvberger B (1979) Release of nickel from plated utensils in permanent wave liquids. *Contact Dermatitis* 5: 52–53
- Davies JE (1986) Occupational asthma caused by nickel salts. *J Soc Occup Med* 36: 29–31
- Diepgen TL, Drexler H (2000) Nickel und seine arbeitsmedizinische Bedeutung als Allergen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 35: 136–145
- Dolovich J, Evans SL, Nieboer E (1984) Occupational asthma from nickel sensitivity: I. Human serum albumin in the antigenic determinant. *Br J Ind Med* 41: 51–55
- Dooms Goossens A, Naert C, Chrispeels MT, Degreef H (1980) Is a 5% nickel sulphate patch test concentration adequate? *Contact Dermatitis* 6: 232
- Dotterud LK, Smith-Sivertsen T (2007) Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 56: 10–15

- Duarte I, Lazzarini R, Kobata CM (2003) Contact dermatitis in adolescents. *Am J Contact Dermatit* 14: 200–204
- Dunn BJ, Rusch GM, Siglin JC, Blaszcak DL (1990) Variability of a mouse ear swelling test (MEST) in predicting weak and moderate contact sensitization. *Fundam Appl Toxicol* 15: 242–248
- Eedy DJ, Burrows D, McMaster D (1991) The nickel content of certain commercially available metallic patch test materials and its relevance in nickel-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 24: 11–15
- Emmett EA, Risby TH, Jiang L, Ng SK, Feinman S (1988) Allergic contact dermatitis to nickel: bio-availability from consumer products and provocation threshold. *J Am Acad Dermatol* 19: 314–322
- Enders F, Przybilla B, Ring J, Burg G, Braun-Falco O (1988) Epikutantestung mit einer Standardreihe. Ergebnisse bei 12026 Patienten. *Hautarzt* 39: 779–786
- Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, Keskinen H, Jolanki R (1993) Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy* 23: 306–310
- Falbe J, Regitz M (1991) *Römpp Chemie Lexikon*. Band 4 (M–Pk), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2990–2991
- Fernández-Nieto M, Quirce S, Carnés J, Sastre J (2006) Occupational asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 483–486
- Fischer T (1989) Occupational nickel dermatitis. In: Maibach HI, Menné T (Hrsg) *Nickel and the skin: Immunology and toxicology*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 117–132
- Fischer T, Rystedt I (1985) False-positive, follicular and irritant patch test reactions to metal salts. *Contact Dermatitis* 12: 93–98
- Fischer LA, Johansen JD, Menné T (2007) Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol* 157: 723–729
- Fischer LA, Menné T, Johansen JD (2005) Experimental nickel elicitation thresholds – a review focusing on occluded nickel exposure. *Contact Dermatitis* 52: 57–64
- Foti C, Amoruso A, Cassano N, Vena GA (2002) Contact sensitization to nickel from rhodium-plated ‘nickel-free’ earrings. *Contact Dermatitis* 46: 309
- Foti C, Seidenari S, Antelmi A, Bonamonte D, Conserva A, Angelini G (2005) Provocative use test of 1 euro coin in nickel-sensitized subjects. *Contact Dermatitis* 52: 167–168
- Fournier PG, Govers TR (2003) Contamination by nickel, copper and zinc during the handling of euro coins. *Contact Dermatitis* 48: 181–188
- Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol Appl Pharmacol* 84: 93–114
- Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W (2004) Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project „FaSt“. *Int Arch Occup Environ Health* 77: 543–551
- Gollhausen R, Ring J (2001) Allergy to coined money: nickel contact dermatitis in cashiers. *J Am Acad Dermatol* 25: 365–369
- Goon ATJ, Goh CL (2005) Metal allergy in Singapore. *Contact Dermatitis* 52: 130–132
- Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1998) *Lexikon der Kontaktallergene*. ecomed, Landsberg. 6. Ergänzungslieferung, N2, 1–25
- de Hauteclouque C, Morisset M, Kanny G, Kohler C, Mouget B, Moneret-Vautrin DA (2002) Occupational asthma due to hard metals hypersensitivity (franz.) *Rev Mal Respir* 19: 363–365
- Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M (2004) Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 51: 111–117
- Hong CS, Oh SH, Lee HC, Huh KB, Lee SY (1986) Occupational asthma caused by nickel and zinc. *Korean J Intern Med* 1: 259–262
- Ikarashi Y, Tsuchiya T, Nakamura A (1992) Detection of contact sensitivity of metal salts using the murine local lymph node assay. *Toxicol Lett* 62: 53–61
- Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Volund A, Menné T (2002) Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol* 146: 636–642

12 Nickel und Nickelverbindungen

- Johansen JD, Menné T, Christophersen J, Kaaber K, Veien N (2000) Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985–86 and 1997–98, with a special view to the effect of preventive strategies. *Br J Dermatol* 142: 490–495
- van Joost Th, van Everdingen JJE (1982) Sensitization to cobalt associated with nickel allergy: clinical and statistical studies. *Acta Derm Venereol* 62: 525–529
- van Kampen V, Merget R, Brüning T (2003) Soforttypallergien auf Metallverbindungen – Nickel. *Pneumologie* 57: 667–670
- Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1998) Bank clerk's occupational allergic nickel and cobalt contact dermatitis from coins. *Contact Dermatitis* 38: 217–218
- Kanerva L, Kiilunen M, Jolanki R, Estlander T, Aitio A (1997) Hand dermatitis and allergic patch test reactions caused by nickel in electroplaters. *Contact Dermatitis* 36: 137–140
- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Savela A (2000) Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am J Contact Dermatitis* 11: 155–160
- Katz SA, Samitz MH (1975) Leaching of nickel from stainless steel consumer commodities. *Acta Derm Venereol* 55: 113–115
- Keskinen H, Kalliomäki PL, Alanko K (1980) Occupational asthma due to stainless steel welding fumes. *Clin Allergy* 10: 151–159
- Kimber I, Bentley AN, Hilton J (1990) Contact sensitization of mice to nickel sulphate and potassium dichromate. *Contact Dermatitis* 23: 325–330
- Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay: III. The maximization test. A procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 47: 393–409
- Kusaka Y, Nakano Y, Shirakawa T, Fujimura N, Kato M, Heki S (1991) Lymphocyte transformation test with nickel in hard metal asthma: another sensitizing component of hard metal. *Ind Health* 29: 153–160
- Lammintausta K, Pitkänen OP, Kalimo K, Jansen CT (1985) Interrelationship of nickel and cobalt contact sensitization. *Contact Dermatitis* 13: 148–152
- Lewis VJ, Statham BN, Chowdhury MMU (2004) Allergic contact dermatitis in 191 consecutively patch tested children. *Contact Dermatitis* 51: 155–156
- Li LF, Sujan SA, Wang J (2003) Detection of occupational allergic contact dermatitis by patch testing. *Contact Dermatitis* 49: 189–193
- Lidén C (1994) Cold-impregnated aluminium. A new source of nickel exposure. *Contact Dermatitis* 31: 22–24
- Lidén C (2000) Nickel. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (Hrsg) *Handbook of occupational dermatology*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 524–533
- Lidén C, Carter S (2001) Nickel release from coins. *Contact Dermatitis* 44: 160–165
- Lidén C, Norberg K (2005) Nickel on the Swedish market. Follow-up after implementation of the Nickel Directive. *Contact Dermatitis* 52: 29–35
- Lidén C, Wahlberg JE (1994) Cross-reactivity to metal compounds studied in guinea pigs induced with chromate or cobalt. *Acta Derm Venereol* 74: 341–343
- Lidén C, Menné T, Burrows D (1996) Nickel-containing alloys and platings and their ability to cause dermatitis. *Br J Dermatol* 134: 193–198
- Lidén C, Røndell E, Skare L, Nalbanti A (1998) Nickel release from tools on the Swedish market. *Contact Dermatitis* 39: 127–131
- Machovcova A, Dastychova E, Kostalova D, Vojtechovska A, Reslova J, Smejkalova D, Vaneckova J, Vocilkova A (2005) Common contact sensitizers in the Czech Republic. Patch test results in 12,058 patients with suspected contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 53: 162–166
- Maibach HI, Menné T (Hrsg) (1989) *Nickel and the skin: Immunology and toxicology*. CRC Press, Boca Raton
- Malo JL, Cartier A, Doepner M, Nieboer E, Evans S, Dolovich J (1982) Occupational asthma caused by nickel sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 69: 55–59
- Malo JL, Cartier A, Gagnon G, Evans S, Dolovich J (1985) Isolated late asthmatic reaction due to nickel sulphate without antibodies to nickel. *Clin Allergy* 15: 95–99
- Marks Jr JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler Jr JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (2003) North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1998 to 2000. *Am J Contact Dermatitis* 14: 59–62

- Mattila L, Kilpeläinen M, Terho EO, Koskenvuo M, Helenius H, Kalimo K (2001) Prevalence of nickel allergy among Finnish university students in 1995. *Contact Dermatitis* 44: 218–223
- McConnell LH, Fink JN, Schlueter DP, Schmidt Jr MG (1973) Asthma caused by nickel sensitivity. *Ann Intern Med* 78: 888–890
- Meding B, Barregard L, Marcus K (1994) Hand eczema in car mechanics. *Contact Dermatitis* 30: 129–134
- Menné T, Calvin G (1993) Concentration threshold of non-occluded nickel exposure in nickel-sensitive individuals and controls with and without surfactant. *Contact Dermatitis* 29: 180–184
- Menné T, Solgaard P (1979) Temperature-dependent nickel release from nickel alloys. *Contact Dermatitis* 5: 82–84
- Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE (2002 a) Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. *Acta Derm Venereol* 82: 352–358
- Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE (2002 b) Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. *Acta Derm Venereol* 82: 359–364
- Moulon C, Vollmer J, Weltzien HU (1995) Characterization of processing requirements and metal cross-reactivities in T cell clones from patients with allergic contact dermatitis to nickel. *Eur J Immunol* 25: 3308–3315
- Nestle FO, Speidel H, Speidel MO (2002) High nickel release from 1- and 2-euro coins, *Nature* 419: 132
- Nieboer E, Evans SL, Dolovich J (1984) Occupational asthma from nickel sensitivity: II. Factors influencing the interaction of Ni²⁺, HSA, and serum antibodies with nickel related specificity. *Br J Ind Med* 41: 56–63
- Nielsen GD, Rohold AE, Andersen KE (1992) Nickel contact sensitivity in the guinea pig. An efficient open application test method. *Acta Derm Venereol* 72: 45–48
- Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population – the Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol* 72: 456–460
- Nielsen NH, Menné T, Kristiansen J, Christensen JM, Borg L, Poulsen LK (1999) Effects of repeated skin exposure to low nickel concentrations: a model for allergic contact dermatitis to nickel on the hands. *Br J Dermatol* 141: 676–682
- Nielsen NH, Linneberg A, Menné T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T (2002) Incidence of allergic contact sensitization in Danish adults between 1990 and 1998; the Copenhagen Allergy Study, Denmark. *Br J Dermatol* 147: 487–492
- Novey HS, Habib M, Wells ID (1983) Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J Allergy Clin Immunol* 72: 407–412
- Nucera E, Schiavino D, Calandrelli A, Roncallo C, Buonomo A, Pedone C, Lombardo C, Pecora V, De Pasquale T, Pollastrini E, Patriarca G (2004) Positive patch tests to Euro coins in nickel-sensitized patients. *Br J Dermatol* 150: 500–503
- Osmundson PE (1980) Contact urticaria from nickel and plastic adhesives (butylhydroxytoluene, oleylamide). *Contact Dermatitis* 6: 452–455
- Pistor FHM, Kapsenberg ML, Bos JD, Meinardi MMHM, von Blomberg BME, Scheper RJ (1995) Cross-reactivity of human nickel-reactive T-lymphocyte clones with copper and palladium. *J Invest Dermatol* 105: 92–95
- Rebandel P, Rudzki E (1990) Allergy to palladium. *Contact Dermatitis* 23: 121–122
- Rietschel RL, Fowler JF (Hrsg) (1995) *Fisher's Contact Dermatitis*. 4. Auflage, Williams & Wilkins, Baltimore, 847–863
- Rudzki E, Prystupa K (1994) Sensitivity to various nickel and chromium concentrations in patch tests and oral challenge tests. *Contact Dermatitis* 30: 254–255
- Sánchez-Pérez J, Ruíz-Genao D, Garcia Del Rio I, Garcia Diez A (2003) Taxi driver's occupational allergic contact dermatitis from nickel in euro coins. *Contact Dermatitis* 48: 340–341
- Sastre J, Fernandez-Nieto M, Maranon F, Fernandez-Caldas E, Pelta R, Quirce S (2001) Allergenic cross-reactivity between nickel and chromium salts in electroplating-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 108: 650–651
- Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J (2001) Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 56: 1192–1196

14 Nickel und Nickelverbindungen

- Schnuch A, Uter W (2003) Decrease in nickel allergy in Germany and regulatory interventions. *Contact Dermatitis* 49: 107–108
- Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47: 32–39
- Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Uter W, Brasch J, Frosch PJ (2004) Kontaktallergene im aktuellen Zeitverlauf. Geschlechts- und altersspezifische Auswertungen der Daten des IVDK der Jahre 1995–2001. *Allergo J* 13: 57–69
- Schubert HJ (2000) Airborne nickel dermatitis. *Contact Dermatitis* 42: 118–119
- Shirakawa T, Kusaka Y, Fujimura N, Kato M, Heki S, Morimoto K (1990) Hard metal asthma: cross immunological and respiratory reactivity between cobalt and nickel? *Thorax* 45: 267–271
- Shirakawa T, Kusaka Y, Morimoto K (1992) Specific IgE antibodies to nickel in workers with known reactivity to cobalt. *Clin Exp Allergy* 22: 213–218
- Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD (2007) The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 57: 287–299
- Uter W, Fuchs T, Häusser M, Ippen H (1995) Patch test results with serial dilutions of nickel sulfate (with and without detergent), palladium chloride, and nickel and palladium metal plates. *Contact Dermatitis* 32: 135–142
- Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Geier J, Schnuch A (2003) Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 48: 33–38
- Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J, Coenraads PJ, Schuttelaar MLA, Elsner P, Fartasch M, Mahler V, Belloni FA, Frosch PJ, Fuchs T, Johansen JD, Menné T, Jolanki R, Kręcisz B, Kiec-Swierczynska M, Larese F, Orton D, Peserico A, Rantanen T, Schnuch A (2005) The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – first results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis* 53: 136–145
- Vandenberg JJ, Epstein WL (1963) Experimental contact sensitization in man. *J Invest Dermatol* 41: 413–416
- Wahlberg J (1989) Nickel: Animal sensitization assays. In: Maibach HI, Menné T (Hrsg) *Nickel and the skin: immunology and toxicology*. CRC Press, Boca Raton, Florida, 65–73
- Wahlberg JE, Boman AS (1992) Cross-reactivity to palladium and nickel studied in the guinea pig. *Acta Derm Venereol* 72: 95–97
- Wahlberg JE, Lidén C (2000) Cross-reactivity patterns of cobalt and nickel studied with repeated open applications (ROATs) to the skin of guinea pigs. *Am J Contact Dermatitis* 11: 42–48
- Wall LM, Calnan CD (1980) Occupational nickel dermatitis in the electroforming industry. *Contact Dermatitis* 6: 414–420
- Zhai H, Chew AL, Bashir SJ, Reagan KE, Hostynek JJ, Maibach HI (2003) Provocative use test of nickel coins in nickel-sensitized subjects and controls. *Br J Dermatol* 149: 311–317

abgeschlossen am 12.10.2006