

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. M. Hertl



Irritation durch Waschen und Desinfizieren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt
von
Caroline M. Weimer aus Hadamar

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am
08.06.2006
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch
Referent: Priv. Doz. Dr. med. Harald Löffler
Koreferent: Prof. Dr. Reinier Mutters

In Dankbarkeit Daniel, meinen Eltern und meinem Bruder gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. EINLEITUNG..... | 7 |
| 1.1 Historischer Überblick..... | 7 |
| 1.2 Compliance und Non-Compliance im Bereich der Handhygiene..... | 9 |
| 1.3 Das Krankheitsbild: Die irritative Kontaktdermatitis (IKD)..... | 11 |
| 1.3.1 Definition | 11 |
| 1.3.2 Akute irritative Kontaktdermatitis | 11 |
| 1.3.3 Chronisch irritative Kontaktdermatitis (CIKD) | 12 |
| 1.3.4 Epidemiologie der CIKD | 12 |
| 1.3.5 Pathogenese | 14 |
| 1.3.6 Histologisches Erscheinungsbild | 14 |
| 1.3.7 Therapie und Prävention | 15 |
| 1.4 Die Barrierefunktion der Haut..... | 16 |
| 1.5 Hautphysiologische Untersuchungsmethoden | 19 |
| 1.5.1 Die Messung des transepidermalen Wasserverlustes mit dem Tewameter TM210 | 20 |
| 1.5.2 Den TEWL beeinflussende Faktoren..... | 23 |
| 1.5.3 Die Messung der mikrovaskulären Durchblutung mit dem Laser-Doppler Periflux 5010 | 26 |
| 1.5.4 Den mikrovaskulären Blutfluss beeinflussende Faktoren | 28 |
| 1.5.5 Die Messung der epidermalen Hydratation mit dem Corneometer CM 820 | 31 |
| 1.5.6 Die epidermale Hydratation beeinflussende Faktoren..... | 32 |
| 1.6 Problemstellung..... | 34 |
| 1.7 Hypothesen | 35 |
| 2. MATERIAL UND METHODEN..... | 36 |
| 2.1 Planung der Untersuchung..... | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2 Testsubstanzen und Materialien..... | 37 |
| 2.2.1 Natriumlaurylsulfat (NLS) | 37 |
| 2.2.2 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v | 38 |
| 2.2.3 Sterillium® | 39 |
| 2.2.4 Aqua | 39 |
| 2.3 Der Patch-Test | 39 |
| 2.3.1 Komplikationen | 40 |
| 2.3.2 Durchführung des Patch-Tests | 41 |
| 2.4 Waschtest..... | 43 |
| 2.5 Standardisierung der Untersuchungsbedingungen | 46 |
| 2.5.1 Jahreszeit | 46 |
| 2.5.2 Ruhezeit vor den Messungen | 46 |
| 2.5.3 Relative Luftfeuchtigkeit | 46 |
| 2.5.4 Schutz vor Luftzug..... | 46 |
| 2.6 Statistik..... | 47 |
| 2.7 Methodenkritik | 47 |
| 2.7.1 Patch-Test | 47 |
| 2.7.2 Waschtest..... | 48 |
| 2.7.3 Messungenaugigkeiten..... | 48 |
| 3. ERGEBNISSE..... | 50 |
| 3.1. Darstellung der statistischen Ergebnisse und Hypothesenprüfung | 50 |
| 3.1.1 H1: Patch-Test: Sterillium® vs. Propanol | 50 |
| 3.1.2 H2: Patch-Test: NLS 0,5%, Sterillium® und Propanol vs. repetitiver Applikation der einzelnen Substanzen. | 51 |
| 3.1.3 H3: Waschtest: NLS 0,5% und Sterillium® vs. Sterillium®..... | 56 |
| 3.1.4 H4: Waschtest: NLS 0,5% und Sterillium® vs. NLS 0,5%. | 59 |
| 3.1.5 H5: Waschtest: Sterillium® vs. Aqua. | 61 |
| 4. DISKUSSION | 66 |
| 4.1 Hypothesendiskussion..... | 66 |

| | |
|--|-----------|
| 4.1.1 H1: Patch-Test: Sterillium® vs. Propanol | 66 |
| 4.1.2 H2: Patch-Test: NLS 0,5%, Sterillium® und Propanol vs. repetitiver Applikation der einzelnen Substanzen | 67 |
| 4.1.3 H3: Waschtest: NLS 0,5% und Sterillium® vs. Sterillium® | 72 |
| 4.1.4 H4: Waschtest: NLS 0,5% und Sterillium® vs. NLS 0,5% | 72 |
| 4.1.5 H5: Waschtest: Sterillium® vs. Aqua. | 74 |
| 4.2 Klinische Relevanz der Ergebnisse | 75 |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG | 79 |
| 6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 81 |
| 7. ANHANG..... | 96 |

1.EINLEITUNG

1.1 Historischer Überblick

Schon seit Generationen ist bekannt, dass die Händedesinfektion im medizinischen Arbeitsbereich von großer Wichtigkeit ist, um nosokomiale Infektionen zu verhindern bzw. um die Übertragung der Krankheitserreger weitestgehend zu unterbinden (Rotter 1999).

Der Gynäkologe Ignaz Semmelweis war ein wichtiger Vorkämpfer für die Antisepsis. Semmelweis entdeckte die Ursache des Kindbettfiebers, eine von hohem Fieber begleitete eitrige Berührungsinfektion, die vorwiegend im Bereich der Geburtswunde auftrat. Man nannte sie "Frauentod aus Männerhand", da die Erreger fast durchweg bei der Untersuchung durch den Arzt übertragen wurden. Semmelweis hatte in Pest und Wien Medizin studiert und dort im Jahre 1844 promoviert. Er wurde 1846 zum Assistenten in der geburtshilflichen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses in Wien ernannt. Diese bestand aus zwei Abteilungen. Eine, die unter ärztlicher Leitung stand und eine zweite, für die Hebammen verantwortlich waren. Die schweren "Epidemien" mit auffallend mehr Todesopfern in der ersten Abteilung führten Semmelweis zu der Annahme, dass die Ursache dieser zum Tode führenden Infektionen in der ärztlichen Untersuchung liegen musste. Durch den Tod des befreundeten Gerichtsmediziners Jakob K. Kolletschka (1803-1847), der an einer Sepsis starb, die er sich durch eine Wunde beim Sezieren zuzog, konnte Semmelweis im Mai 1847 zeigen, dass das Krankheitsbild der Sepsis bei diesem Kollegen identisch war mit dem Krankheitsbild des Kindbettfiebers der Wöchnerinnen. Als Ursache der Infektionen betrachtete er „die Leichenteilchen, die in das Blutgefäßsystem gelangten“. Dies war nicht verwunderlich, denn Ärzte und Studenten kamen direkt vom Sezierraum ohne Händedesinfektion zur Untersuchung und infizierten so ihre Patientinnen. Semmelweis führte daraufhin die Händedesinfektion (Waschungen der Hände mit einer Lösung aus Chlorkalk) ein und reduzierte damit die Zahl der Erkrankungen drastisch. Doch statt Anerkennung erntete er die Feindschaft seiner Fachkollegen.

Ihre Ignoranz und Ablehnung war verständlich: Hatten sie sich doch gerade erst die Geburtshilfe aus den Händen der Frauen erobert, so konnte es nicht sein, dass ausgerechnet sie für den Tod der Wöchnerinnen verantwortlich sein sollten. Semmelweis erlebte schließlich die allgemeine Bestätigung seiner Erkenntnis nicht. Dennoch gilt seine Feststellung als erster Beweis für die Überlegenheit von antiseptischen Lösungen gegenüber der Reinigung mit bloßer Seife bei der Übertragung von Infektionen. (Carter 1983)

Im weiteren historischen Verlauf wurden unterschiedliche Strategien der Handhygiene propagiert:

1961 wurde vom US-Public-Health-Service ein Film vorgestellt, welcher die genauen Techniken einer effektiven Handdesinfektion darstellte. Zu dieser Zeit ging man davon aus, dass alleiniges Waschen mit alkoholischen Desinfektionslösungen weniger effektiv sei, als Händereinigung mit Wasser und Seife. Desinfektion der Hände mit antiseptischen Lösungen sollte nur in Bereichen angewandt werden, in denen Seife und Wasser nicht zur Verfügung standen. (Coppage 1961)

1975 und 1985 veröffentlichte das Center of Disease Control der USA (CDC) Richtlinien über die Händereinigung und Händedesinfektion in Krankenhäusern. Dort wurde festgehalten, dass antiseptische Lösungen nur in solchen Situationen Anwendung finden sollten, in denen übliche Detergentien nicht zur Verfügung standen. (Steere 1975; Garner 1986)

Durch die Association for Professionals in Infection Control (APIC) erschienen 1988 und 1995 Richtlinien über Händereinigung und Händedesinfektion (Larson 1988; 1995).

Inhaltlich ähnelten sie den Richtlinien des CDC, gingen über diese jedoch dergestalt hinaus, dass sie die Anwendung alkoholischer Desinfektionsmittel im klinischen Bereich empfahlen.

Heute gilt nach Empfehlung des CDC, des Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), der Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), der APIC und der Infectious Diseases Society of America, dass bei makroskopisch nicht sichtbar verschmutzten Händen die Anwendung von alkoholischen Antiseptika für die routinemäßige Handhygiene in allen klinischen Situationen erfolgen sollte.

Trotz der sehr ausführlichen Empfehlungen und Richtlinien der vorbezeichneten Institutionen im Hinblick auf den Umgang mit alkoholischen Reinigungslösungen, steht deren dermale Toleranz und die Anwendercompliance häufig im Hintergrund.

1.2 Compliance und Non-Compliance im Bereich der Handhygiene

Bevor man sich mit der Frage von Compliance und Non-Compliance im Bereich der Handhygiene beschäftigt, ist zunächst die Bedeutung der Begriffe Compliance und Non-Compliance darzulegen.

Compliance bedeutet im medizinischen Sprachgebrauch die Bereitschaft eines Patienten zur Mitarbeit bei diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen (Pschyrembel 2004). Daraus folgt, dass das Nicht-Einhalten von ärztlichen Ratschlägen bzw. das Nicht-Erfüllen von therapeutisch notwendigen Pflichten als Non-Compliance bezeichnet wird. Übertragen auf Compliance im Bereich der Handhygiene bedeutet dies also das konsequente Einhalten von Hygieneempfehlungen. Studien haben wiederholt dokumentiert, dass die Bedeutung der Handhygiene durch Beschäftigte im Gesundheitswesen nicht ausreichend erkannt wird (Mc Lane 1983) und die Compliance mit den jeweils empfohlenen Handhygiene-Praktiken inakzeptabel ist (Pittet et al. 1999; Larson et al. 1982; Maury et al. 2000).

Im Durchschnitt beträgt die Zahl der Personen, welche die aufgestellten Richtlinien bzw. Empfehlungen zur Handhygiene befolgen, nicht mehr als 50% der im medizinischen Bereich Beschäftigten. Dabei variiert die Fallzahl zwischen

verschiedenen Pflegebereichen, zwischen den verschiedenen Berufsgruppen und den unterschiedlichen Arbeitsbedingungen (Pittet 2004). Es gibt viele Gründe für das Umgehen von Vorgaben zur Einhaltung der Handhygiene. Gründe, die betroffene Angestellte hierfür angegeben haben, sind beispielsweise personelle Unterbesetzung, Vergesslichkeit, ausbleibende Sanktionierung von Non-Compliance und mangelndes Wissen über Richtlinien (Pittet et al. 2000, 2001a).

Alleine hieraus wird deutlich, dass die Verbesserung der Compliance ein wesentlicher Aspekt ist, um eine Steigerung der notwendigen hygienischen Bedingungen herbeizuführen.

Pittet und Mitarbeiter zeigten, dass lediglich das Anbringen von Desinfektionsmittelspendern direkt neben dem Patientenbett, die Compliance des medizinischen Personals deutlich steigerte. Hierdurch konnte eine signifikante Reduktion von nosokomialen Infektionen beobachtet werden (Pittet 2000).

Eine aktuelle Studie zeigt, dass ein Aufklärungsprogramm über Händedesinfektion mit alkoholischen Desinfektionsmitteln eine deutliche Verbesserung der Compliance erzielte. Das so geschulte medizinische Personal bemerkte nach regelmäßiger Anwendung von alkoholischen Desinfektionssubstanzen eine Verbesserung des Hautzustandes (Creedon 2005).

Ein sehr wichtiger von Pflegekräften genannter Grund für die Non-Compliance ist die kutane Intoleranz mit Auftreten einer Irritation und brennenden Sensationen (Pittet et al. 2000, 2001a).

Welch großen Stellenwert das Auftreten von Irritationen in der Handhygiene einnimmt, wird anhand von Reihenuntersuchungen medizinischen Personals klar: Hier wurden Prävalenzraten von Kontaktdermatitiden der Hände von 20 bis zu 40% gefunden. (Nilsson 1986; Kavli 1987; Smit et al. 1993) Irritative Hautveränderungen fanden sich hierbei häufiger als allergische Reaktionen (Meding 1989; Halkier-Sorensen 1998). Smit und Stingeni stellten zudem fest,

dass Beschäftigte im Bereich der Krankenpflege und anderen Berufen des Gesundheitssystems ein sechsfach erhöhtes Erkrankungsrisiko für den Erwerb von Berufsdermatosen aufweisen (Smit et al. 1993; Stingeni et al. 1995).

Eine Reduktion irritativer Hautveränderungen infolge falscher oder mangelnder Handhygiene stellt vor dem Hintergrund der vorbezeichneten Studien daher einen wesentlichen Aspekt dar, um die Compliance der Handhygiene zu fördern. Aus diesem Grunde beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der kutanen Toleranz gegenüber Handhygienemaßnahmen.

1.3 Das Krankheitsbild: Die irritative Kontaktdermatitis (IKD)

1.3.1 Definition

Die irritative Kontaktdermatitis (IKD) wird definiert als eine primär nicht allergisch bedingte Entzündungsreaktion der Haut auf obligat toxische, d.h. primär stark hautschädigende Stoffe (Braun-Falco et al. 2005).

1.3.2 Akute irritative Kontaktdermatitis

Das klinische Erscheinungsbild der akuten irritativen Kontaktdermatitis ist vielfältig und abhängig von Art und Einwirkungsintensität des Irritans, der Körperregion und der individuellen Hautempfindlichkeit. Die Unterscheidung zwischen allergischer Reaktion und irritativer Reaktion ist sehr schwierig. Im akuten Stadium der Irritation findet sich eine Hautrötung mit ödematöser Schwellung. Bei einer stärkeren Irritation können Bläschen, Erosionen, nässende Flächen und Nekrosen auftreten. Die Hautschäden sind stets auf die Kontaktfläche beschränkt. Streuphänomene, wie sie für die akut allergische Kontaktdermatitis zutreffen, fehlen (Braun-Falco et al. 2005).

1.3.3 Chronisch irritative Kontaktdermatitis (CIKD)

Das klinische Bild der CIKD ist durch eine morphologische Vielfalt gekennzeichnet. Häufig sind im Bereich entzündlich geröteter Hautareale Hyperkeratosen, Schuppung, Rhagaden und Krusten nachweisbar. Führende Symptome sind Brennen und Spannungsgefühle. Es entsteht somit ein ekzematöses Krankheitsbild mit den in Tabelle 1 (siehe unten) aufgeführten Erscheinungsbildern. Im Allgemeinen befinden sich die Hautveränderungen an Stellen, an denen die Haut berufsbedingt diversen aggressiven Stoffen ausgesetzt ist. Insbesondere ist dies am Handrücken, in den Fingerzwischenräumen und am Unterarm der Fall (Löffler et al. 2000). Die Vielfältigkeit der Erscheinungsbilder kann manchmal zu diagnostischen Schwierigkeiten hinsichtlich der Differenzierung gegenüber dem allergischen Kontaktekzem führen. Obwohl zahlreiche Studien belegen, dass bei einem irritativen Geschehen das Auftreten von Vesikeln äußerst selten ist (Bäurle 1985; Kühner-Piplack 1987; Bäurle 1989; Meding et al. 1989), kann man selten mit Sicherheit eine Allergie oder zumindest eine allergische Komponente ausschließen. Daher ist neben der Erfassung der in Betracht kommenden Irritantien die Abklärung der individuell relevanten Allergene wichtig für die Diagnosefindung.

1.3.4 Epidemiologie der CIKD

Genauere epidemiologische Daten über die CIKD zu eruieren ist schwierig. Epidemiologische Studien unterscheiden häufig nicht zwischen der allergischen und der irritativen Kontaktdermatitis. Darüber hinaus werden Daten über leichte Formen der IKD kaum erfasst, da der Patient bei vernachlässigbaren Symptomen das Gesundheitssystem weniger in Anspruch nimmt. Eine retrospektive Studie an 190 Patienten der Universitätsklinik Heidelberg differenzierte die Ursachen der Kontaktdermatitiden dieser Patienten und kam zu folgendem Ergebnis: Das atopische Ekzem wies mit 40% die größte Häufigkeit auf, gefolgt vom irritativen Ekzem mit 27% und dem allergischen Ekzem mit 19% (Kühner-Piplack 1987). Bäurle et al. untersuchten in Erlangen 683 Patienten mit Handekzemen ebenfalls

auf die Verteilung der Diagnosehäufigkeiten und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die atopische Kontaktdermatitis fand sich hier mit 38,5% an oberster Stelle. Die irritative Kontaktdermatitis lag mit 24,2% an zweiter Position deutlich vor der allergischen Kontaktdermatitis mit 15,8% (Bäurle 1985). Eine weitere, sehr umfangreiche Arbeit von Meding und Mitarbeitern fand durch eine Befragung von 3000 Einwohnern der Industriestadt Göteborg heraus, dass die Prävalenz des Handekzems 9,7% betrug (Meding et al. 2002). Anhand früherer Untersuchungen ordnete Meding die drei häufigsten Formen der Kontaktdermatitiden in eine Rangfolge ein: Mit 35% lag hier die irritative Kontaktdermatitis an oberster Stelle, gefolgt vom atopischen Handekzem mit 22% und dem allergischen Ekzem mit 19% (Meding et al. 1989). Basierend auf klinischen Kriterien scheinen in bestimmten Berufszweigen nahezu 100% der Betroffenen Stigmata einer IKD aufzuweisen (Frosch 1992). In einer Studie von Nilsson und Bäck konnte gezeigt werden, dass in Bereichen, in denen Personen häufig oder ständig einem feucht-nassen Milieu ausgesetzt waren, (Krankenschwestern, Küchenarbeiterinnen und Raumpflegerinnen) ein stark erhöhtes Risiko bestand, eine chronisch irritative Kontaktdermatitis zu entwickeln. Die Jahresinzidenz des Handekzems betrug hier 41% (Nilsson 1986).

1.3.5 Pathogenese

Zahlreiche Faktoren spielen bei der Entwicklung einer CIKD eine Rolle. Hier müssen sowohl endogene als auch exogene Einflüsse betrachtet werden (Frosch 1992). Die Entstehung und das Spektrum der chronischen Kontaktdermatitis stehen nach Frosch in Abhängigkeit zu den in Tabelle 1 beschriebenen Faktoren.

| Exogene Faktoren | Endogene Faktoren |
|---------------------------------------|--|
| Irritans (Struktur, pH Wert) | Individuelle Hautempfindlichkeit |
| Menge des Irritans | Atopie, manifeste atopische Dermatitis |
| Reinheit | Alter |
| Löslichkeit | Hauttrockenheit |
| Vehikel | Hautempfindlichkeit |
| Temperatur | Fettgehalt der Haut |
| Zeit und Art des Kontaktes | Rasse |
| Körperregion | Geschlecht |
| Klimatische Bedingungen | |
| Mechanische Faktoren (Druck, Reibung) | |

Tabelle 1: Exogene und endogene Wirkfaktoren bei der Pathogenese der CIKD, abgewandelt nach Frosch (Frosch 1992).

1.3.6 Histologisches Erscheinungsbild

Das histologische Erscheinungsbild der irritativen Kontaktdermatitis manifestiert sich in einer unspezifischen Entzündungsreaktion. In Abhängigkeit vom jeweiligen Irritans und der individuellen Empfindlichkeit können leichte Schäden der Epidermisschichten bis hin zu ausgedehnten, in die Dermis reichenden Läsionen, auftreten. Bei länger andauernder Noxeneinwirkung kann eine komplette Nekrose der epidermalen Zellen eintreten, wobei sich das Zellnetzwerk auflöst und intra- und subepidermale Blasen entstehen (Lachapelle 1992).

In Tabelle 2 werden das histologische Erscheinungsbild, die Klinik und die Symptome der CIKD nach Löffler dargestellt.

| Häufige Klinik | Seltenere Klinik | Histologisches Bild | Symptome |
|----------------------|---------------------------|--|-----------|
| Entzündliche Rötung | Dyshidrosiforme Vesiculae | Parakeratose | Prickeln |
| Schuppung | Brennen | Hyperkeratose | Spannen |
| Hyperkeratosen | Blasen | Spongiose | Jucken |
| Trockenes Integument | Pusteln | Hyperproliferation | Brennen |
| Rhagaden | Follikulitiden | Hyperhydratation | Schmerzen |
| Krusten | | Zytolyse | |
| Lichenifikation | | Intrazelluläre Vakuolen | |
| | | Lipidakkumulation | |
| | | Kollagendegeneration | |
| | | Intrazelluläre Vakuolen | |
| | | Nekrosen | |
| | | Störung des epidermalen Lipidstoffwechsel | |
| | | Störung im epidermalen Keratinisierungsprozess | |

Tabelle 2: Erscheinungsbilder der CIKD, abgewandelt nach Löffler (Löffler et al. 2000)

1.3.7 Therapie und Prävention

Im akuten Stadium der IKD - mit deutlich entzündlicher Note - ist das Mittel der Wahl ein topisches Glucocortikosteroid. Bei massiver Gewebsschädigung mit mikrobiellem Befall muss zusätzlich ein Antibiotikum oder ein Antiseptikum verabreicht werden (Braun-Falco et al. 2005). Trotz der schnellen und guten Einsetzbarkeit dieser Mittel sollte in jedem Fall jedoch die Ausschaltung der Irritantienexposition an erster Stelle stehen. Selbst reines Wasser wirkt als Irritans und sollte nicht in Kontakt mit der betroffenen Hautfläche kommen. Darüber hinaus muss darauf geachtet werden, dass die Haut keiner unnötigen mechanischen Belastung ausgesetzt wird (Löffler et al. 2000).

Nach erfolgreicher Therapie, die stark von der Compliance des Patienten abhängig ist, folgt die Prophylaxe, um weiteren Kontaktdermatiden vorzubeugen. Ausschlaggebend für ein zufriedenstellendes Ergebnis der Behandlung ist die andauernde Expositionsprophylaxe vor schädigenden Irritantien (Löffler et al. 2000).

1.4 Die Barrierefunktion der Haut

Eine wichtige Aufgabe der Hornhaut besteht in ihrer Funktion als eine Permeabilitätsbarriere zwischen innerem und äußerem Milieu. Auf der einen Seite bildet sie einen Schutz gegen exzessives Austrocknen des wasserhaltigen Körpers, auf der anderen Seite schützt sie vor dem Eindringen von unterschiedlichen Noxen in den Körper. Die Hornschicht, bestehend aus in Lipidmatrix eingebetteten Korneozyten, wird auch als ein Zwei-Kompartiment-System bezeichnet. Daher wird es häufig mit einem Backstein-Mörtel System verglichen, dem so genannten "mortar-brick model", bei dem die Korneozyten als Backsteine für die mechanische Stabilität zuständig sind. Die interzelluläre Lipidmatrix bildet den Mörtel, welchem die eigentliche Barrierefunktion hinsichtlich Wasserhomöostase und dem Eindringen fremder Substanzen zugeschrieben wird (Elias 1983). Die Lipide im Interzellularraum machen etwa 10-30% des Gesamtvolumens des Stratum Corneum aus (Grayson et al. 1982). Deren Bildung beginnt bereits schon im Stratum germinativum mit dem vermehrten Auftreten der odland bodies, die im Inneren hauptsächlich aus unilamellären Lipidvesikeln bestehen. Diese odland bodies werden auch membrane coated granules genannt und enthalten zusätzlich noch hydrolytische Enzyme und Glycoproteine. Ihre Bildung vollzieht sich im Golgi Apparat. Kurz vor der terminalen Differenzierung der Epidermis verschmilzt die Membran der Lamellengranula mit der Zellmembran und die Lipidvesikel werden in den Interzellularraum, der Grenzschicht zwischen Stratum Granulosum und Stratum Spinosum, ausgeschleust. Dort ordnen sie sich parallel zur Zellmembran der verhornten Zellen an. Dabei rücken sie durch

Schrumpfung der Korneozyten während der Verhornung näher aneinander, verschmelzen schließlich zu kontinuierlichen Lipidlamellen und bilden ein multilamelläres System aus Lipiddoppelschichten (Donald T. et al. 2000). Dieses System spielt unter anderem für die Wasserpermeabilitätsbarriere eine sehr große Rolle. Ein Entfernen der Hautlipide durch Extraktion mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln führt zu einer Erhöhung der Permeabilität des Stratum Corneum mit einem deutlichen Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) (Smith et al. 1982). Fartasch und Diepgen konnten 1992 zeigen, dass nach mangelhafter Ausschleusung der lamellar bodies und fehlerhafter Anordnung der Lipide der transepidermale Wasserverlust ansteigt (Fartasch 1992). Somit wird deutlich, dass der hochorganisierten Anreicherung der Lipide im Interzellularraum hinsichtlich der epidermalen Wasserpermeabilität eine große Bedeutung beizumessen ist (Elias 1981; Elias 1983). Aber auch andere Mechanismen, wie Zellverbindungen durch proteinreiche Desmosomen, das physikalische Überlappen der Korneozyten sowie die Anzahl der Zellschichten der Epidermis dürften bei der Entwicklung der Wasserpermeabilitätsbarriere eine Rolle spielen (Elias 1983). Betrachtet man den Wassergehalt des Stratum Corneum, so liegt dieser zwischen 10 und 40%, wobei ein Gradient von innen nach außen herrscht (Warner et al. 1998). Die innerste Zellschicht des Stratum Corneum steht mit der hohen Feuchte der Zellen des Stratum Granulosum, die bis zu 70% betragen kann, im Gleichgewicht. Die äußerste Schicht steht dagegen mit der meist trockeneren Umgebungsluft im Austausch. Zwischen den polaren Kopfgruppen der Lipide kann das Wasser gespeichert werden. Dieser Bereich stellt somit die Hydratationsphäre der Epidermis dar. Durch chemische, mechanische oder physikalische Manipulationen an der Haut kann es zum Verlust dieser Wasserbindungskapazität kommen. Fällt der Wassergehalt des Stratum Corneum unter 10%, wird die Haut spröde und die Barriere wird gestört (Berardesca 1990). Durch die Schädigung der Hautbarriere und dem daraus resultierenden ungehinderten Einfluss verschiedener Noxen kann es zu einer Entzündung mit Rötung und Ödembildung kommen. Die Vasodilatation und der gesteigerte Blutfluss als Reaktion auf das Einwirken von Noxen lassen sich mittels Laser-Doppler quantifizieren. Somit lassen sich

Epiphänomene einer gestörten Barrierefunktion indirekt über die Messung von Entzündungsparametern, wie beispielsweise einem erhöhten Blutfluss erfassen.

Sehr hydrophile Substanzen penetrieren generell wenig die Hautbarriere (Wiechers 1989). Auch stark lipophile Stoffe dringen nur in sehr geringem Maße in die Haut ein. Handelt es sich hingegen um Substanzen, die sowohl lipid- als auch wasserlöslich sind (Wiechers 1989), ein niedriges Molekulargewicht und Volumen aufweisen (Anderson 1989), ein hohes Diffusionsvermögen haben und keine Bindung oder Akkumulation im Stratum Corneum eingehen, so penetrieren solche Stoffe gut (Fartasch 2002). Dies erklärt sich durch die ebenfalls lipophil-hydrophile Eigenschaften der Epidermis.

Okklusion führt ebenfalls zu einer beschleunigten Penetration und kann die Wirkung von Irritantien verstärken (Knutson 1985). Durch den verminderten Wasserverlust über die Haut kommt es zu einer verstärkten Hydratation. Dies wiederum führt zu einer stärkeren Fluidität der langen Acylketten der Barrielipide (Knutson 1985). So führt der Anstieg des endogenen Wassers zu einer Permeationszunahme von hydrophilen Molekülen im Stratum Corneum. Behl beobachtete darüber hinaus auch einen Anstieg der Penetration lipophiler Substanzen unter Okklusion (Behl et al. 1980; Behl et al. 1981; Behl et al. 1982; Behl et al. 1983). Guy und Hadgraft erklären dieses Phänomen der beschleunigten Absorption von lipophilen Stoffen während verstärkter Hydratation mit der veränderten Affinität der entsprechenden Substanz zur vitalen Epidermis (Guy 1988). Der Transport solcher Moleküle ist normalerweise am Übergang von avitaler zu vitaler Epidermis durch den Wasserkonzentrationsunterschied limitiert. Durch die erhöhte Wasserkonzentration im Stratum Corneum fällt der Transport in die Epidermis nun leichter, da die Affinität zur Hornschicht in Relation geringer geworden ist (Guy 1988). Ein weiterer Aspekt ist die erhöhte Löslichkeit von Substanzen, die bei Zunahme der Hydratation der Epidermis beobachtet werden kann. Wird die Okklusion aufgehoben, präzipitieren die Substanzen in der Hornschicht. Eine erneute Okklusion würde die Substanzen lösen und zu einer gesteigerten Penetration führen (Vickers 1963). Nemanic erkannte, dass lipophile Substanzen über den lipidgefüllten Interzellularraum durch die Epidermis wandern

(Nemanic 1980), wohingegen polare Substanzen den transzellularen Weg einschlagen, d.h. sie wandern durch die Korneozyten (Wiechers 1989). Diese Durchwanderung soll mit einer Schwellung der Proteinmatrix oder Veränderung der Struktur einhergehen (Woodford 1986). Durch die Interaktion der polaren Substanzen mit den Korneozyten kommt es zu einer Umstrukturierung der Keratinfibrillen und deren assoziierten Wassermolekülen (Barry 1987). Elias et al. bewiesen 1981, dass vor allem der Lipidgehalt eine wichtige Rolle in dem Barriersystem der Haut spielt (Elias 1981). Elias zeigte, dass die Dicke der Hornschicht und die Zellzahl weniger Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut haben als der Lipidgehalt. Diese Erkenntnis muss jedoch immer im Zusammenhang mit der zu untersuchenden Substanz betrachtet werden. So dringen durch die dünne Gesichtshaut (7-10% Lipide) wesentlich mehr lipophile Substanzen hindurch als durch die stark verhornte Haut im Fußsohlenbereich (1-2% Lipide). Hier hingegen durchwandern hydrophile Substanzen die Haut wesentlich besser. Es wird deutlich, dass regionale Unterschiede der Diffusionsrate nicht von der Dicke und der Anzahl der Zellschichten des Stratum Corneum abhängen, sondern vom Lipidgehalt und von der Substanz, die auf die Haut appliziert wird.

1.5 Hautphysiologische Untersuchungsmethoden

Bei der Diagnostik einer Dermatitis spielt die Anamnese und die visuelle Evaluation des Hautzustandes eine wesentliche Rolle. In den letzten Jahren wurden einige Methoden entwickelt, um auch objektive Aussagen über den Schweregrad einer Hautveränderung im Rahmen einer Dermatitis treffen zu können. Diese Methoden werden zu den nicht-invasiven diagnostischen Verfahren gerechnet (non invasive biogineering methods). Sie erfassen hautphysiologische Parameter und können eine Hautschädigung objektivieren, indem sie die Veränderungen in der Hautphysiologie beschreiben.

Hierzu zählen unter anderem:

- Die Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) (Nilsson 1977)
- Die Kapazitätsmessung nach dem Kondensatorverfahren (Tronnier 1980)
- Die Ultraschalluntersuchung der Haut (Alexander 1979)
- Die Laser-Doppler-Flussmessung (Nilsson 1982)
- Die Colorimetrie (Diffey et al. 1984)

In der vorliegenden Studie beschäftigten wir uns näher mit dem TEWL, der Kapazitätsmessung der Epidermis und der Laser-Doppler-Flussmessung.

1.5.1 Die Messung des transepidermalen Wasserverlustes mit dem Tewameter TM210

Der Mensch verliert zum einen über ekkrine Schweißdrüsen und zum anderen über passive Diffusion (*perspiratio insensibilis*) Flüssigkeit über die Epidermis. Diese Mechanismen spielen für das Gleichgewicht im Wasserhaushalt des Menschen eine wichtige Rolle. Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) gibt Auskunft über die Hautpermeabilität und ihre Barrierefunktion (Nilsson 1977; Berardesca 1990; Proschk 1992; Tupker 1993). Die inzwischen weit verbreitete Methode der nicht-invasiven Messung gelingt mit Hilfe eines Evaporimeters (Pinnagoda et al. 1989). Das im Folgenden beschriebene Verfahren der Messung des TEWL wird sowohl bei dem Evaporimeter der schwedischen Firma Servomed als auch bei dem TEWAMETER TM210 der deutschen Firma Courage & Khazaka verwendet. In unserer Studie nutzten wir den TEWAMETER TM 210. Der Messkopf, bestehend aus Polytetrafluorethylen, wird auf die Hautoberfläche aufgelegt. In diesem offenen Messkopfyylinder befinden sich zwei Sensorpaare in unterschiedlichem Abstand zur Auflagefläche (3 und 9 mm). Durch diese Sensoren werden die Temperaturen th_1 und th_2 sowie die Feuchtigkeiten rh_1 und rh_2 gemessen. Das Prinzip der Messung beruht auf der Überlegung, dass der Partialdampfdruckgradient an zwei dicht über der Hautoberfläche liegenden

Punkten proportional zum Partialdampfdruckgradienten zweier fiktiver Punkte in der Epidermis ist (innerhalb der Diffusionszone). Somit kann über die Messung des Partialdampfdruckgradienten an zwei Punkten (bis 10mm über der Oberfläche) auf die Menge des durch die Haut tretenden Wasser geschlossen werden. Grundlage dieser Überlegung ist eine auf dem Fick'schen Diffusionsgesetz basierende Gleichung (Gobrecht 1990):

Δm := Diffundierende Masse

Δt := Zeitdifferenz

D := Diffusionskoeffizient (konstant)

A := Grenzfläche (konstant)

$\Delta \sigma$:= Dichteänderung

Δl := Wegdifferenz

Es gilt:

$$\Delta m / \Delta t = D * A * \Delta \sigma / \Delta l$$

Der Diffusionsstrom $\Delta m / \Delta t$ gibt an, wieviel Masse pro Zeiteinheit transportiert wird. Er ist dem Inhalt der senkrecht durchtretenden Grenzfläche A und der Dichteänderung je Weglängeneinheit $\Delta \sigma / \Delta l$ proportional. Die Variable D ist der Diffusionskoeffizient von Wasserdampf (Courage & Khazaka 1998b). A und D können hierbei als Konstanten betrachtet werden. Unter kontrollierten Messbedingungen lassen sich auch definierte Größen für Zeit- und Wegdifferenz (Δt und Δl) schaffen. So verbleiben als Variablen die diffundierende Masse (Δm) und die Dichteänderung ($\Delta \sigma$). Durch die Messung der Dichteänderung ($\Delta \sigma$) kann nun die diffundierende Wassermenge (Δm) bestimmt werden. Anstelle der Dichte kann bei Gasen, gemäß dem Boyle-Mariott'schen Gesetz, auch der einfacher zu messenden Partialdruck (p_{part}) verwendet werden. In der Fick'schen Formel wird σ durch p_{part} ersetzt, d.h. $\sigma = p_{\text{part}}$.

Um nun die Masse zu berechnen, muss man erst die Änderung (Δ) im Partialdampfdruck bestimmen. P_{part} ist das Produkt aus relativer Feuchtigkeit (rh) mit dem gesättigten Dampfdruck (p_{ges}), welcher von der Temperatur (T) abhängig

ist.

p_{part} : = Partialdruck

Rh: = relative Feuchtigkeit

T: = Temperatur

Daraus ergibt sich:

$$P_{\text{part}} = rh \cdot p_{\text{ges}} \cdot T$$

Hieraus folgt, dass durch die Messung der relativen Feuchtigkeit und der Temperatur an zwei Punkten der Partialdampfdruckgradient bestimmt werden kann. Der angeschlossene Mikroprozessor errechnet direkt über diesen Gradienten den TEWL und gibt ihn in g/m²h an (Nilsson 1977; Gobrecht 1990; Zienicke 1990). Die Messung des transepidermalen Wasserverlusts spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik der irritativen Kontaktdermatitis. Diese Messung ermöglicht das Erkennen einer Irritation bei einer klinisch noch unauffälligen Haut (Malten et al. 1973; Serup 1992). Besonders nach Detergentien-Testungen scheint die auftretende Irritation sehr gut über die Messung des transepidermalen Wasserverlustes erfassbar zu sein (Agner 1990; Agner 1991; Serup 1992; Frosch et al. 1993; Fartasch et al. 1998). Neuere Studienergebnisse beschreiben den TEWL als besonders geeigneten Parameter bei Irritationstests mit NLS-Konzentrationen kleiner 1% (Aramaki et al. 2001). Der Tewameter hat in einem Temperaturbereich von 15-40°C und bei einer relativen Feuchtigkeit von über 30% einen maximalen Messfehler von +/- 15% des Messwerts. Alle zwei bis drei Sekunden erfolgte eine automatische Messung. Das Gerät vergleicht die mittlere Abweichung der Messwerte der letzten 20 Sekunden mit einem vorgegebenen Toleranzwert (hier 0,15). Wird dieser Toleranzwert unterschritten, d.h. die mittlere Abweichung ist kleiner als 0,15, so ertönt ein Signal. Der Mittelwert dieser Messungen der letzten 20 Sekunden gibt dann den TEWL in g/m²h an (Courage & Khazaka 1998b).

1.5.2 Den TEWL beeinflussende Faktoren

Intra- und interindividuelle Variabilität

Verschiedenen Untersuchungen zeigten sehr unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der intra- und interindividuellen Variabilität. Die Schwankungen bei direkt hintereinander durchgeführten Messungen reichten von 11% (Blichmann et al. 1987) bis unter 1% (Oestmann et al. 1993). Interindividuell fanden sich bei Blichmann et al. Unterschiede von 31-57%, während Oestermann einen Unterschied von 18-20% nachweisen konnte. Pinnagoda et al. fanden einen intraindividuellen Schwankungsbereich von etwa 16% und einen interindividuellen Schwankungsbereich von 32% (Pinnagoda et al. 1989). Bei differierenden Untersuchungsergebnissen müssen unbedingt die unterschiedlichen Messvoraussetzungen beachtet werden. Trotz der unterschiedlichen Studiendesigns und Messbedingungen lässt sich jedoch erkennen, dass die intraindividuelle geringer ist als die interindividuelle Schwankungsbreite.

Alter

Tupker et al. und Rougier et al. untersuchten Erwachsene im Alter von 20 und 48 Jahren und fanden keinen Zusammenhang zwischen Alter und transepidermalen Wasserverlust (Tupker et al. 1989, Rougier 1988). Wilhelm et al. zeigten hingegen einen signifikanten Unterschied im TEWL bei Erwachsenen im Alter von 26,7 und 70,5 Jahren (Wilhelm et al. 1991).

Geschlecht

Rougier et al. untersuchten an 6 verschiedenen anatomischen Stellen von 84 Individuen die Hautpermeabilität und fanden keine Geschlechtsunterschiede bezüglich des Basis-TEWL (Rougier et al. 1988). Auch Tupker bestätigte mit seiner Untersuchung dieses Ergebnis (Tupker et al. 1989). 1988 und 1989 wiesen Alexander und Kemmet eine höhere Hautempfindlichkeit von Frauen während der Menstruation nach, wobei der Basis-TEWL keine Unterschiede zum anderen

Geschlecht zeigte, der TEWL nach NLS-Testung während der Menstruation jedoch höhere Werte aufwies (Alexander 1988; Kemmett 1989).

Rasse

Obwohl die Haut verschiedener ethnischer Zugehörigkeit klinisch unterschiedlich erscheint, gibt es bis heute keinen Beweis für einen signifikanten Unterschied im TEWL (Goh et al. 1988; Grimes et al. 2004).

Anatomische Regionen

Durch die unterschiedliche Hautstruktur und variable Anzahl ekkriner Drüsen an verschiedenen Lokalisationen des Körpers, lassen sich unterschiedliche Basis-TEWL messen. Anhand verschiedener Studien ließ sich feststellen, dass der TEWL in folgender Reihenfolge abnimmt: Handinnenfläche > Fußsohle > Stirn > Handaußenfläche > Unterarm (Beuge- > Streckseite) > Oberarm = Oberschenkel = Nacken = Abdomen = Rücken. Messungen an verschiedenen Stellen des Unterarms ergaben keine signifikanten Unterschiede (Panisset et al. 1992). Darüber hinaus konnte kein signifikanter Unterschied zwischen rechter und linker Körperhälfte gefunden werden (Pinnagoda et al. 1990; Giorgini et al. 1992; Oestmann et al. 1993).

Schweißdrüsenaktivität

Die Aktivität der Schweißdrüsen sollte während der TEWL-Messung konstant gering gehalten werden, um eine Verfälschung des transepidermalen Wasserverlustes weitestgehend zu begrenzen. Aus diesem Grund ist es von großer Wichtigkeit ca. 15-30 min Aufenthalt in einem Messraum bei ca. 20°C, Zeit zur Akklimatisation vor der eigentlichen Messung zu gewährleisten (Pinnagoda et al. 1990).

Luftbewegungen

Luftbewegungen sind wichtige Faktoren für mögliche Verfälschungen des TEWL. Deshalb sind Luftbewegungen durch Konvektion zu verhindern. Es ist unbedingt von Nöten, das Atmen über der Sonde und große Bewegungen zu vermeiden. Darüber hinaus sollten Fenster und Türen geschlossen bleiben. Die Nutzung einer offenen Kunststoffbox, die das Messfeld umschließt, optimiert die Messbedingungen (Pinnagoda et al. 1990; Agner 1992).

Umgebungstemperatur

Die Erhöhung der Raumtemperatur führt unweigerlich und direkt zu einer Erhöhung der Hauttemperatur, wobei der TEWL logarithmisch mit steigender Hautoberflächentemperatur wächst. Durch thermoregulatorische Effekte wird auch die Aktivität der Schweißdrüsen erhöht und der Messwert steigt (Grice et al. 1971; Lamke et al. 1971; Grice 1980; Pinnagoda et al. 1990). Bei einer kontrollierten Umgebungstemperatur von 20-22°C und Einhaltung einer Ruhephase vor Beginn der Messung, lässt sich der Einfluss der Umgebungstemperatur begrenzen.

Luftfeuchtigkeit

Für den Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit gilt nach dem Fick'schen Gesetz, dass bei zunehmender Luftfeuchtigkeit der TEWL abnimmt, wobei die Beziehung nicht linear ist. Aufgrund seiner hohen Affinität und Aufnahmekapazität kann das Stratum Corneum Wasser schon ab einer relativen Luftfeuchte von 2% absorbieren (Blank 1952). Mit Zunahme seines Wassergehaltes nimmt die Permeabilität des Stratum Corneum zu und führt zum Anstieg des TEWL (Bettley et al. 1967; Spruit et al. 1969; Grice et al. 1972). Ab einer relativen Luftfeuchtigkeit von 30-50% nimmt der TEWL wieder ab. Durch die ansteigende relative Luftfeuchtigkeit erhöht sich der umgebene Wasserdruck. Der Druckunterschied zwischen Haut und Umgebung wird geringer und die passive Diffusion nimmt ab. Der TEWL fällt (Grice et al. 1972). Für die TEWL-Messung wird deshalb eine

relative Luftfeuchtigkeit von ca. 40 % empfohlen (Pinnagoda et al. 1990).

Jahreszeit

Agner und Serup fanden - unter kontrollierten Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen - keine signifikanten Unterschiede des Basis-TEWL zwischen Messungen im Winter oder im Sommer. Liegen jedoch keine kontrollierten Bedingungen vor, so zeigte sich, dass der TEWL im Sommer geringere Werte aufwies als im Winter (Agner et al. 1990). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei höherer Luftfeuchtigkeit ein geringerer Wasserdampfdruck über der Messsonde vorliegt.

1.5.3 Die Messung der mikrovaskulären Durchblutung mit dem Laser-Doppler Periflux 5010

Das mikrovaskuläre System der Haut befindet sich im Papillarkörper der Dermis eingebettet. Hierüber wird die oberste Hautschicht durch Diffusion mit Nährstoffen versorgt. Dem Mikrozirkulations-Netzwerk kommen neben der nutritiven Funktion auch weitere regulatorische bzw. homöostatische Aufgaben zu. Vor allem die thermoregulatorische Funktion spielt im Gefäßplexus der Dermis eine wichtige Rolle. Das Laser-Doppler Verfahren wird in der Literatur häufig als valides Verfahren beschrieben, um die Vasodilatation zu quantifizieren (Agner et al 1989; de Boer et al. 1989; Agner 1991; Serup 1992). Allerdings kann das Auftreten von Ödemen und Blasen zu einer Kompression des Gefäßsystems führen und den tatsächlichen Blutfluss verfälschen. Das Laser-Doppler Verfahren ermöglicht als eine nichtinvasive Technik die Erfassung des kontinuierlichen Flusses von Erythrozyten und anderer sich bewegender Teilchen in einem bestimmten Gewebevolumen. Laserlicht wird dazu in das Gewebe eingestrahlt. Durch Streuung an bewegten Erythrozyten erfährt es eine Frequenzmodulation über den passierenden Blutfluss und wird schließlich an der Hautoberfläche von einem Photodetektor erfaßt. Das Prinzip dieses Verfahrens basiert auf dem Dopplereffekt.

Annäherungen einer Lichtquelle an einen Empfänger führt zu einer Erhöhung der Frequenz des empfangenen Lichtes, Entfernung führt entsprechend zu einer Abnahme. Dies ist mit dem Prinzip der akustischen Frequenzänderung einer sich nähernden oder entfernenden Schallquelle vergleichbar. Elektromagnetische Wellen sind (anders als Schallwellen) zur Ausbreitung nicht auf ein wellenschlagendes Medium angewiesen. Im Gegensatz zum akustischen Dopplereffekt, bei dem Bewegung von Sender und Empfänger relativ zum übertragenden Medium getrennt betrachtet werden müssen, kommt es beim optischen Dopplereffekt nur auf die Relativbewegung zwischen Sender und Empfänger an (Hofmann 1994). Das Laserlicht wird in Lichtwellenleiter eingekoppelt und der Hautoberfläche zugeführt. Das divergierende, aus dem Lichtwellenleiter austretende Licht dringt tief ins Gewebe ein und durchleuchtet dieses. Die Photonen werden zu einem Teil an den sich bewegenden Blutzellen gestreut. Dies führt aufgrund des oben beschriebenen Doppler-Effekts zu einer Änderung der Frequenz des Photons in Abhängigkeit vom Betrag der Blutzellgeschwindigkeit und dem Winkel (Hofmann 1994). Der vom Gewebe nicht absorbierte Teil wird an die Hautoberfläche zurückgestreut. Die Information wird von einer zweiten Lichtleitfaser aufgenommen und schließlich in ein elektrisches Signal weiterverarbeitet und analysiert. Der Photonenstrom liefert dann ein zum Grad der Durchblutung proportionales Flusssignal, welches kontinuierlich auf einer Anzeige dargestellt wird. Kein auf dem Markt befindlicher Laser ist in der Lage absolute Perfusionswerte zu liefern (z.B.: ml/min/100, gram, tissue). Die Messergebnisse werden in Perfusionseinheiten (PU = perfusion units) angegeben. Um Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, ist es notwendig, den Laser-Doppler zu kalibrieren.

Wir nutzen in unserer Studie das Gerät Periflux 5010 der Firma Perimed (Stockholm, Schweden). Nach 30 Sekunden Aufzeichnung der kapillären Durchblutung durch eine 7 Punkt-Sonde wurden die Werte gemittelt.

1.5.4 Den mikrovaskulären Blutfluss beeinflussende Faktoren

Intra- und individuelle Variabilität

Es liegen sehr kontroverse Studien über die Beurteilung der Reproduzierbarkeit des mikrovaskulären Blutflusses vor. Der mikrovaskuläre Blutfluss kann schnell und stark variieren. Im ruhigen und entspannten Zustand liegen die Gefäße relativ kontrahiert vor. Stress, Erregung und körperliche Anspannung können zu einer maximalen Dilatation des Gefäßsystems führen. Auch die geringe Größe der Messsonde stellt ein Problem dar. Es scheint daher sehr schwierig, die Sonde bei nochmaliger Messung auf dieselbe Stelle platzieren zu können. Die gemessenen Werte sind vom Typ des Gefäßes im Hautgewebe und vom Blutflussvolumen abhängig. Es kann zu Variationen von 100% kommen (Braverman et al. 1990; Bircher et al. 1994). Agner et al. wiesen eine intraindividuelle Variation zwischen rechtem und linkem Unterarm von ungefähr 20% nach, verglichen mit einer interindividuellen Variation von circa 50% (Agner et al. 1990; Bircher et al. 1994).

Alter

Studien belegen, dass im Alter von 17 bis 63 Jahren keine signifikanten Unterschiede im dermalen Blutfluss im Ruhezustand bestehen (Huether et al. 1986; de Boer et al. 1989). Eine aktuelle Studie von Li et al. konnte hingegen einen signifikanten Unterschied im subepidermalen Blutfluss in Ruhe im Alter zwischen 20 und 74 Jahren aufzeigen (Li et al. 2005).

Geschlecht

Huether et al. fanden beim intergeschlechtlichen Vergleich des dermalen Blutflusses keinen signifikanten Unterschied (Hüther et al. 1986). De Boer hingegen zeigte in einer Untersuchung mit 27 gesunden Testpersonen einen signifikanten Unterschied auf, wobei der Wert des Blutflusses bei den untersuchten Männern höher lag als bei den untersuchten Frauen (de Boer et al. 1989).

Rasse

Der Einfluss unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit wurde in zwei uns bekannten Studien betrachtet. Hier wurde der Vergleich zwischen Lateinamerikanern und Weißen, sowie zwischen Schwarzen und Weißen angestellt. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede darstellen (Berardesca et al. 1988a; Berardesca et al. 1988b; Bircher et al. 1994).

Anatomische Region

Der dermale Blutfluss ist stark abhängig von der anatomischen Region. So zeigen die Unterschenkel eine geringe, die Hände, Finger und das Gesicht eine starke vaskuläre Perfusion (Tur et al. 1983; Bircher et al. 1994). De Boer et al. stellten einen signifikanten Unterschied zwischen proximaler und distaler volarer Unterarmseite fest, wobei der distale Bereich höhere Werte aufzeigte (de Boer et al. 1989).

Zeitliche Variationen

Ducloux et al. untersuchten den dermalen Blutfluss an selber anatomischer Stelle in einem 60 minütigem Intervall. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen (Ducloux et al. 1989). Es ist jedoch von Relevanz, dass eine große interindividuelle Variation in Vasorhythmik und Vasoamplitude beachtet werden muss (Salerud et al. 1983; Bircher et al. 1994). Um Messwerte einer längeren Periode miteinander vergleichen zu können, ist es wichtig den Probanden während der einzelnen Messungen in der gleichen Position zu untersuchen. So kann es, bedingt durch die Orthostase, in sitzender Position zu niedrigeren Werten kommen als in liegender Position (Sundberg 1984; Bircher et al. 1994). Aufgrund dieser Ergebnisse ist es sinnvoll, bei wiederholten Messungen die gleiche Uhrzeit und die gleiche Position zu wählen.

Psyche und Physis

Körperliche Anstrengung beeinflusst mit einer verstärkten Flussrate entscheidend den dermalen Blutfluss (Hatanaka et al. 1984; Smolander et al. 1987; Ducloux et al. 1989; Bircher et al. 1994). Daher ist es wichtig eine ausreichend lange Ruhezeit einzuhalten, um dem Probanden die Möglichkeit der Akklimatisation zu ermöglichen. Psychischer Stress wirkt sich steigernd auf den mikrovaskulären Blutfluss aus, insbesondere in den Regionen arteriovenöser Shunts (Elam et al. 1987; Wilkin et al. 1987; Bircher et al. 1994). Durch Hyperventilation, tiefe Inspiration und Valsalva Manöver kann es zu einer zeitweiligen Beeinflussung des Laser-Doppler-Wertes kommen (Low et al. 1983; Müller et al. 1987; Smits et al. 1987). Aus diesem Grund ist es unabdingbar, die Laser-Doppler-Messungen in einem ruhigen Raum durchzuführen, um störende audiovisuelle Stimuli auszuschalten (Bircher et al. 1994).

Luftzug

Der Mensch gibt über vier verschiedene Wege Wärme an seine Umgebung ab:

- Über Strahlung
 - Über Verdunstung
 - Über Konvektion und
 - Über Konduktion
- (Nilsson 1987; Bircher et al. 1994)

Kühle Luft vermindert nach einiger Zeit die Oberflächentemperatur der Haut und damit auch den dermalen Blutfluss. Auch die kontinuierliche Wärmeabstrahlung des Körpers vermindert die Oberflächentemperatur der Haut. Hierbei kommt es jedoch zu keiner Senkung des dermalen Blutflusses. Aussagekräftige Messwerte können nur durch Beibehalten eines konstanten Umgebungsluftzugs erzielt werden (Nilsson et al. 1986; Nilsson et al. 1987).

Temperatur

Zweifelsfrei ist der Einfluss der Umgebungstemperatur einer der wichtigsten Einflussfaktoren des dermalen Blutflusses. Wie bereits erwähnt, kommt es bei niedriger Umgebungstemperatur durch thermoregulatorische Effekte zu einer Verminderung des Blutflusses in der Dermis. In einem gewissen Temperaturintervall scheint der Blutfluss jedoch nicht beeinträchtigt. Laser-Doppler-Messungen sollten am besten in einem konstant temperierten Raum (20 - 25°C) durchgeführt werden. Auch hier ist die Einhaltung einer Adaptionsphase des Probanden an die Umgebungstemperatur von ca. 20 - 30 min sinnvoll (Bircher et al. 1994).

1.5.5 Die Messung der epidermalen Hydratation mit dem Corneometer CM 820

Um den epidermalen Wassergehalt der Haut zu bestimmen, nutzten wir das Corneometer CM 820 der Firma Courage & Khazak in Köln. Das Prinzip der Hydratationsmessung mit dem Corneometer beruht auf einer Kapazitätsmessung der Haut. Die Messsonde ist ein Messkondensator, welcher aus zwei metallischen Platten besteht, die durch ein dielektrisches Medium (z.B. Luft, Glas) voneinander getrennt werden. Wird nun eine Spannung an den Kondensator angelegt, so kommt es an einer Elektrode zu einem Überschuss an negativer Ladung, an der anderen herrscht ein Überschuss positiver Ladung vor. Zwischen den Elektroden entsteht ein elektrisches Feld mit wechselnder Anziehung. Dieses Feld durchdringt lediglich die oberflächlichsten Schichten der Epidermis. Die Menge an entstandener Ladung, welche vom Kondensator gespeichert wird, nennt man Kapazität. Die meisten Materialien besitzen lediglich eine dielektrische Konstante von weniger als 7 und beeinflussen damit den Kondensator mit dem Faktor 7 (verglichen mit Vakuum). Wasser hingegen besitzt eine spezielle dielektrische Konstante von 81. Aufgrund dieser Tatsache steigt mit zunehmendem Wassergehalt auch die Kapazität an. Die Oberfläche des Messkopfes ist mit einer speziellen Glaslamina versehen, so dass keine galvanische Verbindung entstehen

kann. (Wilhelm 1998). Der Messfühler, dessen Messoberfläche 49 mm² aufweist, ist über eine Feder in seiner Halterung befestigt. Dies gewährleistet eine gleich bleibende Andruckkraft von 3.56 N und somit eine gute Reproduzierbarkeit (Courage & Khazaka 1998a).

1.5.6 Die epidermale Hydratation beeinflussende Faktoren

Umgebungsbedingungen

Das Stratum Corneum stellt die Grenzschicht zwischen Individuum und der umgebenen Atmosphäre dar. Der Wassergehalt unterliegt einer gewissen Dynamik und wird hauptsächlich durch folgende 3 Variablen beeinflusst:

- Struktur und Zusammensetzung des Stratum Corneum
- Wassergehalt der Epidermis
- Äußere Temperatur und Luftfeuchtigkeit
(Barel et al. 1995)

Eine lineare Korrelation zwischen Wassergehalt und relativer Luftfeuchtigkeit wurde bei einer Luftfeuchte von 37% - 87% und bei konstanter Temperatur von 20 +/- 2°C beobachtet (Barel et al. 1995). Daher wurde die Empfehlung ausgesprochen, eine relative Luftfeuchtigkeit konstant um 50% +/- 5% während der corneometrischen Messung einzuhalten (Rogier et al. 1990; Distant et al. 1995).

Kontaktfläche

Um verfälschte Messungen zu vermeiden ist es wichtig, den Messkopf gerade und mit wenig Druck auf die Oberfläche aufzusetzen. Darüber hinaus sollte zwischen den verschiedenen Messungen ein ca. 5 Sekunden langes Intervall liegen (Wilhelm 1998).

Anatomische Region

Der Hydratationszustand des Stratum Corneum variiert an verschiedenen Körperstellen stark. So lassen sich an Stellen wie z. B. Stirn, Handinnenflächen und Fußsohlen hohe Werte finden, wohingegen an Stellen der Unterschenkel und des Abdomens eher niedrigere Werte zu registrieren sind. Der sehr häufig für Tests verwendete Unterarm zeigt unterschiedliche Werte vom Handgelenk bis zum Ellenbogen auf. Proximal und distal steigen die Werte des epidermalen Wassergehaltes an. Aus diesem Grund ist es wichtig die Untersuchungen immer an gleicher Stelle durchzuführen (Wilhelm 1998).

Alter und Geschlecht

Es scheinen keine das Signifikanzniveau erreichende Unterschiede zwischen den Geschlechtern vorhanden zu sein. Ab dem 50. Lebensjahr kommt es wohl zu einem Abfall der Hydratation im Stratum Corneum (Saint Leger et al. 1988; Wilhelm et al. 1991).

1.6 Problemstellung

In der Handhygiene spielt zum einen das Waschen zum anderen die Desinfektion eine wesentliche Rolle in der Entwicklung einer epidermalen Barrierestörung. Es gibt eine Reihe von Hinweisen, dass die Anwendung von alkoholischen Desinfektionsmitteln eine sehr gute dermale Verträglichkeit aufweist (Boyce et al. 2000; Kampf et al. 2003; Kramer et al. 2002) und die Anwendungen von Detergentien zu Irritationen führen kann (Agner et al. 1989; Aramaki et al. 2001; Berardesca et al. 1988a; Freeman et al. 1988; Goh et al. 1988).

Bislang gibt es jedoch nur wenige dermatologische Studien, die sich mit Irritationen, hervorgerufen durch die Kombination von Waschen und Desinfizieren, beschäftigen. Der Alkohol, welcher häufig von den Betroffenen als stark irritierend eingeschätzt wird, scheint an sich eine eher geringe Rolle in der Pathogenese der irritativen Kontaktdermatitis zu spielen (Lübbe et al. 2000; Lübbe et al. 2001). Darüber hinaus ist bekannt, dass durch Detergentien geschädigte Haut eine wesentlich größere Anzahl an Bakterien aufweist als eine Haut mit intakter Barriere (Larson 1984; Larson 1985; Winnefeld et al. 2000). Hieraus wird deutlich, dass sowohl aus dermatologischer als auch aus mikrobiologischer Sicht die Anwendung von alkoholischen Desinfektionsmitteln zu befürworten ist.

Die Frage, inwieweit eine kombinierte Anwendung eines Detergens und eines alkoholischen Desinfektionsmittels die Haut tatsächlich schädigt, bleibt offen.

Das irritative Potential der Kombination von Wasch- und Desinfektionsmaßnahmen soll in der vorliegenden Studie näher beleuchtet werden.

1.7 Hypothesen

Aus der oben formulierten Problemstellung lassen sich folgende klinische Fragestellungen ableiten:

H1:

Die repetitive Applikation von Sterillium® und von 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v im Patch-Test unterscheidet sich signifikant.

H2:

Die kombinierte Applikation von NLS 0,5% und Sterillium® bzw. 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v im Patch-Test unterscheidet sich signifikant von der repetitiven Applikation der einzelnen Substanzen.

H3:

Die kombinierte Waschung mit NLS 0,5% und Sterillium® unterscheidet sich signifikant von einer alleinigen Desinfektion mit Sterillium®.

H4:

Die kombinierte Waschung mit NLS 0,5% und Sterillium® unterscheidet sich signifikant von einer alleinigen Waschung mit NLS 0,5%.

H5:

Die Waschung mit Sterillium® unterscheidet sich signifikant von der Waschung mit Wasser.

Die hier dargestellten klinischen Fragestellungen lassen sich in statistische Hypothesen überführen, wobei stets versucht wird die Nullhypothese zweiseitig zu verwerfen (näheres siehe Punkt 2.6).

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Planung der Untersuchung

Die Untersuchungen der Hautirritabilität nach Detergentien- und Desinfektionsmittelapplikation (Patch-Test und Waschung) fanden im Zeitraum zwischen Mitte Juli und September 2002 statt. Wir erhielten für diese Studie die Zustimmung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg am 05.07.2002. Die Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind, welche in der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund 2001) formuliert sind, wurden beachtet. Gemäß dieser Empfehlungen und den Forderungen der Ethikkommission wurde den Probanden vor Durchführung der Studie eine ausführliche Darstellung der Studie ausgehändigt. Die Probanden unterschrieben danach eine Zustimmungserklärung. Alle Daten wurden nach Beendigung der Datenerhebung anonym weiterverarbeitet.

Probandenselektion und Rekrutierung

45 freiwillige und hautgesunde Probanden (Median 27 Jahre, 20 Männer, 25 Frauen) nahmen an der Studie teil. Die Probanden wurden in 3 Gruppen zu je 15 Personen balanciert randomisiert verteilt. Die Rekrutierung erfolgte über einen Aushang in der Universitätshautklinik Marburg.

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| Alter zwischen 18 und 60 Jahren | Effloreszenzen im Testareal |
| Aufklärung | Atopie |
| Zustimmungserklärung | Topische Behandlung der Testareale |
| Hautgesund | Systemische Kortikoidtherapie |
| | Systemische Antihistaminikatherapie |
| | Schwangerschaft |
| | Hauterkrankungen |

Tabelle. 3: Ein- und Ausschlusskriterien der Probandenrekrutierung

2.2 Testsubstanzen und Materialien

2.2.1 Natriumlaurylsulfat

Natriumlaurylsulfat (NLS) ist ein anionisches Detergens mit einem Molekulargewicht von 288,38. Reines NLS ist ein geruchloses, weißes, aus feinsten Kristallen bestehendes Pulver, welches gut in Wasser und mäßig gut in Ethanol löslich ist (Tupker et al. 1997). Das Natriumlaurylsulfat wurde von uns als hochgereinigtes Pulver (99%ig) bei der Firma Sigma Chemie (Deutschland) bestellt. Ab einer Reinheit von 96,5% ist eine deutlich schwächere Reaktion der Haut zu erwarten ist (Agner et al. 1989a). Die maximale irritative Wirkung wird bei einer Kettenlänge von C₁₂ erreicht. Längere oder kürzere Ketten haben eine geringere irritative Wirkung (Stillman et al. 1975). Die Anwendung des Detergens NLS führt über Dezimierung und struktureller Veränderung der Lipide im Interzellularraum sowie über eine Denaturierung von Proteinen im Stratum Corneum und über eine Veränderung der Kohäsion der Korneozyten zu einer Herabsetzung der Barrierefunktion der Haut (Imokawa et al. 1989). Die denaturierende Wirkung auf Proteinstrukturen und die damit verbundene Entfaltung der Proteine bewirkt eine kurzzeitige Hyperhydratation in der Epidermis (Rhein 1997). Nach Verdunstung des gebundenen Wassers fällt der Wassergehalt des Stratum Corneum jedoch wieder ab (Imokawa et al. 1975). Der Verlust der Lipide und die kurzzeitige Hyperhydratation der Epidermis führen zu einer Verschiebung des Haut-ph-Wertes ins Alkalische. Dies bewirkt eine weitere Destabilisierung der Hautbarriere (Kirk 1966). Neuere Studien beweisen, dass das Detergens NLS weniger eine primär fettlösende Wirkung besitzt, sondern eher direkt inflammatorisch und scheinbar störend auf die Neusynthese von Lipiden wirkt (Leveque et al. 1993; Fartasch 1995; Fartasch 1997). Histologisch zeigen sich epidermale Veränderungen, wie Parakeratose, Spongiose, ein dermales Ödem und ein CD4-dominiertes Entzündungsinfiltrat (Schäfer et al. 2002). Das Auftreten der Parakeratose deutet auf einen gesteigerten Zellmetabolismus und Zellturnover hin (Lachapelle 1992; Proschk 1992; Leveque et al. 1993). Auch Varani et al. unterstützen diese Feststellung durch die Beobachtung einer

gesteigerten Fibroblasten und Keratozytenaktivität nach NLS–Applikation (Varani et al. 1993). Dieser Einfluss auf das Stratum Corneum scheint wahrscheinlich auch für die stark erhöhten TEWL-Werte nach 0,5%igen NLS-Applikationen mitverantwortlich zu sein (Tupker et al 1997).

2.2.2 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v

Alkohole sind Derivate der Kohlenwasserstoffe, bei denen ein Wasserstoffatom (-H) durch eine Hydroxygruppe (-OH) ersetzt ist. Die allgemeine Formel der Alkohole lautet:



R steht für den Kohlenwasserstoffrest. Bei der Hydroxygruppe handelt es sich um eine funktionelle Einheit, die dem Alkohol seine spezifischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften verleiht. Die Anzahl der OH-Gruppen bestimmt, ob es sich um einen ein-, zwei-, drei- oder mehrwertigen Alkohol handelt. Obwohl die antimikrobielle Wirkung der Alkohole mit zunehmender Kettenlänge steigt, verwendet man in der Handhygiene hauptsächlich Alkohole mit kurzer Kettenlänge. Dies ist in der Tatsache begründet, dass mit steigender Kettenlänge die Lipophilie der Alkohole zunimmt und sie schlecht mit Wasser zu mischen sind. So sind die Propanole mit Wasser unbegrenzt mischbar. Darüber hinaus unterscheidet man noch bei den einwertigen Alkoholen je nach Anzahl weiterer Kohlenstoffatome, die an dem C-Atom mit der OH-Gruppe gebunden sind, ob es sich um primäre, sekundäre oder tertiäre Alkohole handelt. In der Händedesinfektion werden ausschließlich Ethanol, 1-Propanol oder 2-Propanol verwendet. Diese sind in den Konzentrationen zwischen 60-95% schnell wirksam gegenüber Bakterien, Mykobakterien, Pilzen und behüllten Viren (Kampf et al. 2002). Wir entschieden uns in unserer Studie für ein 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v Gemisch, da es sich hierbei um die Grundlage des in Deutschland weit verbreiteten Händedesinfektionsmittels Sterillium® handelt. Das Propanolgemisch wurde über die FA. Sigma Chemicals (Deutschland) angefordert.

2.2.3 Sterillium®

Sterillium® ist ein alkoholisches Hautdesinfektionsmittel (Bode Chemie, Hamburg). Es basiert auf einer 1-Propanol 45g v/v% 2-Propanol 30g v/v% und Mecetroniumetilsulfat (MES) 0,2% Grundlage. Sonstige Bestandteile sind Myristylalkohol, Glycerol, Farbstoff E 131, Geruchsstoffe, gereinigtes Wasser (Bode, Chemie). Mecetroniumetilsulfat als Zusatz in Sterillium® stellt eine Ammoniumverbindung dar. Hierbei handelt es sich um ein bakterizid wirkendes Detergens. Im Gegensatz zu anderen quartäreren Ammoniumverbindungen unterscheidet sich MES von diesen durch das Fehlen eines aromatischen Ringes. Aufgrund dieser Tatsache verfügt MES wohl über eine bessere Hautverträglichkeit als z.B. Benzalkoniumchlorid (Kampf et al. 2002). Über diese gute Hautverträglichkeit hinaus verfügt MES noch zusätzlich über hautprotektive Eigenschaften, welche durch eine Herabsetzung der Hautrauigkeit nachgewiesen wurde (Proske et al. 1995).

2.2.4 Aqua

Für die Applikation mit Wasser verwendeten wir 37° warmes Leitungswasser.

2.3 Der Patch-Test

Der Patch-Test (Läppchentest = Epikutantest) ist eine bewährte Methode in der Diagnostik der allergischen Dermatitis. Eine klinische gestellte Arbeitshypothese kann durch eine ausführliche Anamnese und durch den Patch verifiziert werden (Fuchs et al. 2002). Zur Diagnostik einer irritativen Kontaktdermatitis existieren keine Hauttests. Hier wird die Diagnose klinisch gestellt. Es werden jedoch Modell-Irritationstests eingesetzt, wie beispielsweise der NLS-Test, welcher die Empfindlichkeit der Haut gegenüber Irritantien untersucht. Darüber hinaus haben solche Irritationstests auch das Ziel, irritative Reaktionen zu induzieren, um so die Mechanismen und den Verlauf irritativer Reaktionen zu erforschen und das

Irritationspotential der verwendeten Substanzen zu bestimmen. Häufig erfolgt dies in Zusammenhang mit Testungen von Detergentien (Löffler et al. 1996, Gebhard 2004). Das vermutete Kontaktallergen oder Irritans wird als Testsubstanz in geeigneter Verdünnung in einer reizlosen Grundsubstanz auf vorgefertigte Testpflaster (z.B. Finn Chamber®) aufgetragen und auf die erscheinungsfreie Rückenhaut, mit einem Abstand zur Mittellinie von 2 – 4 cm des Patienten aufgeklebt. Die Expositionsdauer sollte 24 oder 48 Stunden betragen. Die Teststelle bleibt von der Umgebung abgeschlossen. Die Ablesung des Tests erfolgt nach Abnahme der Testpflaster. Darüber hinaus sind spätere Ablesungen zu empfehlen, wenn die Testreaktionen nicht sicher bezüglich ihres Typs (allergisch oder irritativ) einzuordnen ist (Schnuch 2003). Die Beurteilung erfolgt aufgrund der Morphe. Für eine allergische Irritation spricht eine Dermatitis, die sich über die Grenzen der Applikationsfläche ausbreitet und auch noch bis zu 72 Stunden nach Ablesung und trotz entferntem Kontaktallergen eine Zunahme (Crescendo-Reaktion) zeigt. Im Gegensatz dazu sind toxische Reaktionen streng auf den Kontaktbereich begrenzt und nehmen meist in der Irritationsstärke nach 48h ab (Löffler 1997).

2.3.1 Komplikationen

Folgende Komplikationen können durch Applikation eines Patch-Tests auftreten (Wahlberg 2001):

- Ekzeme (Erytheme, Papeln, Schuppung)
- Sensibilisierungen
- Depigmentierungen
- Narben, Keloide
- Aufblühen einer bereits existierenden Dermatitis
- Anaphylaktische Reaktionen
- Infektionen

2.3.2 Durchführung des Patch-Tests

Bei Durchführung des Irritantientests wurden die Richtlinien der Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis beachtet (Tupker 1997). Dieser Patch-Test diente dazu, unter hochstandardisierten Bedingungen eine Aussage über die Stärke einer eventuellen irritativen Wirkung der Substanzen zu treffen. Sowohl die Rückenseite als auch die Anordnung der einzelnen Felder des Tests wurden randomisiert. Für den Patch-Test nutzten wir Large Finn Chamber® der Fa. Epitest Ltd. Oy Tuusula, Finnland mit einem Innendurchmesser von 12 mm. In die Finn Chamber® wurden jeweils ein Scheibchen reines Zellulosepapier gelegt und anschließend 60µl der Substanzen in die Kammern mit einer Eppendorf-Varipipette 4810 hinzugefügt. Durch diese Art des Patch-Tests ließ sich eine akute Irritation schnell und einfach standardisiert hervorrufen.

Am ersten Testtag wurden die Basalwerte (nach 20 minütiger Ruhezeit) der rechten bzw. der linken Rückenseite bezüglich transepidermalen Wasserverlusts und kutaner Durchblutung gemessen. Die Messgeräte platzierten wir hierbei in Höhe der Schulterblätter. Alle Probanden erhielten nun in randomisierter Reihenfolge neun Testpflaster (Large Finn Chamber®) auf die rechte oder linke Rückenhälfte (randomisiert) appliziert.

- NLS 0,5%ige Lösung (auf je drei Felder)
- 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v (auf je zwei Felder)
- Sterillium® (auf je zwei Felder)
- Aqua (auf ein Feld)
- Negativkontrolle

Diese Pflaster wurden nach 24h entfernt. Nach Abnahme der Large Finn Chamber® erfolgte eine erneute Applikation mit den oben genannten Substanzen, so dass folgende in Tabelle 4 dargestellte Testfeldkombinationen zustande kamen:

| Feld | Tag 0 | Tag 1 | Tag 3 | Tag 4 |
|------|-------------|-------------|---------|--|
| 1 | NLS 0,5% | NLS 0,5% | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 2 | Propanol | Propanol | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 3 | Sterillium® | Sterillium® | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 4 | NLS 0,5% | Sterillium® | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 5 | Sterillium® | NLS 0,5% | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 6 | NLS 0,5% | Propanol | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 7 | Propanol | NLS 0,5% | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 8 | Wasser | Wasser | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |
| 9 | 0 | 0 | Abnahme | Abschlussmessung (TEWL, Laser-Doppler) |

Tabelle 4: Patch-Test Skizze (NLS 0,5%. Natriumlaurylsulfat, Propanol: 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v, 0: keine Substanz, Abnahme: Entfernung des Patch-Tests, TEWL: Transpidermaler Wasserverlust, Laser-Doppler: Laser-Doppler-Flussmessung)

Nach 48 h wurden die Testkammern entfernt.

Die Messung der kutanen Durchblutung und des transepidermalen Wasserverlustes erfolgte nach 72h bzw. an Tag 4. Durch dieses relativ große Zeitintervall (zwischen Abnahme der Pflaster und Messung des Testfeldes) ließ sich ein stabiles Niveau der Irritation erfassen. Besonders nach NLS-Applikationen kommt es während 24-48h nach Patch Entfernung zu einem Crescendo der Irritationsstärke (Löffler et al. 1997; Friebe et al. 2003).

2.4 Waschtest

Um die alltägliche Belastungssituation der Haut nachstellen zu können, nutzten wir einen standardisierten Waschtest der Unterarme. Hierbei wurden die Probanden durch Randomisierung auf 3 Gruppen zu je 15 Personen verteilt. Die Teilnehmer der Studie erhielten je nach Gruppe folgende Utensilien:

- Waschwanne
- Thermometer
- 14 Flaschen mit 200ml 20%iger NLS-Lösung (Gruppe A und B)
- Sterillium® (Gruppe A:1400ml, Gruppe B:700ml, Gruppe C:700ml)
- 2 Schaumstoffroller mit Halterung

Sowohl vor der ersten Applikation, als auch vor Beginn der ersten Waschung wurden die Basalwerte bezüglich transepidermalen Wasserverlustes, kutaner Durchblutung und epidermaler Hydratation gemessen (Tag 1). Alle Messungen der Unterarme wurden 10 cm über dem Articulatio radiocarpalis vorgenommen.

Unsere Testpersonen wurden dazu aufgefordert, während der Testphase keine Pflegemittel oder Waschsubstanzen auf die zu untersuchenden Stellen aufzutragen und körperliche Anstrengungen zu vermeiden.

Zur Durchführung der Waschung erhielt jeder Proband eine Waschschüssel, die ca. 12 Liter fasst und zwei Schaumstoffroller für die Applikation von NLS und Sterillium®. Zusätzlich erhielten die Probanden noch ein Thermometer, um eine einheitliche Temperatur der Waschlösung zu garantieren.

Das Baden der Unterarme erfolgte in einer 12 Liter fassenden Kunststoffwanne, wobei eine 20%ige NLS-Lösung mit Wasser (37°) auf 8 Liter verdünnt wurde. Um das genaue Einfüllen der Wanne auf acht Liter zu gewähren, wurde die Wanne von uns markiert. Die Probanden wurden dazu angehalten, die Wanne auf eine gerade

Fläche zu stellen. Zuerst sollte die 200ml der 20%igen NLS-Lsg. in die Wanne gegeben und anschließend mit Wasser (37°C) bis zur 8l-Marke aufgefüllt werden.

Während der Waschung des Armes mit NLS wurde ein Unterarm komplett mit Waschlösung bedeckt. Das Auf- und Abrollen des Schaumstoffrollers (mit N markiert) wurde ohne Druck durchgeführt.

Gruppe A:

Am linken bzw. rechten Unterarm (1) (abhängig von der Randomisierung) wurde eine kombinierte Waschung mit NLS und Sterillium® durchgeführt. Zuerst erfolgte die Waschung mit NLS. Hierbei tauchte der Proband seinen Unterarm komplett in das 0,5%ige NLS-Bad und wusch diesen währenddessen mit einem Schaumstoffroller für eine Dauer von 5 min durch leichtes 50maliges Auf- und Abrollen. Daraufhin wurde der Unterarm mit circa 37° warmen Leitungswasser abgespült und mit Zellstoff getrocknet. Anschließend führte der Proband die Waschung mit dem Desinfektionsmittel Sterillium® durch. Diese Waschung geschah durch 10maliges Auf- und Abrollern eines Schaumstoffrollers. Hiervon folgten 5 Serien von je 1 Minute. Zwischen jeder Serie wurden etwa 15 Sekunden Pause eingehalten, bis das Desinfektionsmittel getrocknet war, d.h. der Proband benetzte die ventrale Unterarmseite insgesamt 50 x mit Sterillium®. Für diese Serien wurden circa 50ml Sterillium® benötigt, wobei der Schaumstoffroller vor Beginn der ersten Serie einmal im Desinfektionsmittel getränkt wurde. Die andere volare Unterarmseite (2) behandelten der Proband nur mit Sterillium® (in gleicher Weise wie oben beschrieben).

Gruppe B:

Hier erfolgte am linken bzw. rechten Unterarm (1) (abhängig von der Randomisierung) ebenfalls die Waschkombination (s.o. Gruppe A).

Auf der anderen Seite führte der Proband die Waschprozedur nur mit NLS 0,5% durch (s.o. Gruppe A).

Gruppe C:

Die Probanden dieser Gruppe behandelten den linken bzw. rechten Unterarm (1) (abhängig von der Randomisierung) mit Wasser. Diese Waschprozedur wurde in gleicher Weise wie die Behandlung mit Sterillium® durchgeführt. Den anderen Unterarm (2) wuschen die Probanden anschließend mit Sterillium® (siehe oben).

An Tag 8 erfolgten die Abschlussmessungen der Unterarme.

Da es sich bei der Behandlung der Unterarme um einen offenen Waschtest handelte, spielte die Motivation und Compliance unserer Probanden eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund demonstrierten wir den Probanden den genauen Ablauf der Waschung vor Beginn ihrer ersten Behandlung. Jeder Teilnehmer erhielt zusätzlich ein Handout (siehe Anhang), auf dem jeder einzelne Schritt der Waschprozedur dargestellt wurde. Die Waschungen wurden 2 x täglich durchgeführt.

2.5 Standardisierung der Untersuchungsbedingungen

2.5.1 Jahreszeit

Die Tests wurden von Mitte Juli bis September 2002 durchgeführt. Die Außentemperatur lag an den Messtagen zwischen 19°C und 27°C.

2.5.2 Ruhezeit vor den Messungen

Vor jeder Messung hatten die Probanden 20 Minuten Zeit, um zu akklimatisieren und um einen entspannten Zustand zu erreichen, welcher besonders für die Laser Doppler Messung und für die Messung des TEWL wichtig war (Elam et al. 1987; Müller et al. 1987). Die zu testenden Stellen blieben dabei unbedeckt. Durch diese Maßnahme wurde der Einfluss der Schweißdrüsen ausgeschaltet und es konnte eine gleichmäßige Oberflächentemperatur erreicht werden.

2.5.3 Relative Luftfeuchtigkeit

Die relative Luftfeuchtigkeit lag im Mittel zwischen 35-50%.

2.5.4 Schutz vor Luftzug

Der größte Störfaktor bei der TEWL-Messung liegt in der Luftbewegung. Aus diesem Grund wurde während den Messungen besonders darauf geachtet, dass die Türen zum Messraum geschlossen blieben und weder Untersucher noch Proband über die Sonde atmete.

Die Messungen mit dem Tewameter TM 210 und dem Laser-Doppler wurden nach den Richtlinien der Standardisierungsgruppe der European Society of Contact Dermatitis durchgeführt. Die Raumtemperatur muss dabei zwischen 20°C und 22°C liegen, die relative Feuchtigkeit zwischen 35 und 60% (Pinnagoda et al. 1990; Bircher et al. 1994).

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Peter Zöfel vom Hochschulrechenzentrum der Philipps-Universität Marburg. Die statistische Beratung wurde vom Institut für Biomathematik der Philipps-Universität Marburg (Herrn André Scherag) geleistet.

Vor der statistischen Auswertung wurden die Werte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Da sich signifikante Abweichungen von der Normalverteilung zeigten, wurde zur Auswertung des Patch-Tests und der Unterarmmessungen der Wilcoxon-Test genutzt. Dieser dient zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben bzgl. ihrer zentralen Tendenzen (Mediane), wobei die Differenzen zusammengehöriger Messwertpaare nicht wie beim t-test für abhängige Stichproben normalverteilt sein müssen. Die Zielkriterien stellen die abhängigen und die oben genannten einzelnen Substanzen (Testfelder) die unabhängigen Variablen dar. Es wurden nominelle p-Werte zu einem Fehlerniveau 1. Art von 0,05 berichtet.

2.7 Methodenkritik

2.7.1 Patch-Test

Der Patch-Test zeichnet sich durch eine gute Standardisierbarkeit aus, weswegen er für die erste Phase unserer Studie ausgewählt wurde. Ein Nachteil solcher okklusiver Tests ist, dass sie die Pathogenese der CIKD (Kumulation der Irritantienwirkung über längeren Zeitraum) im Alltag schlecht nachstellen können. Unter Okklusion rufen Irritantien wie Detergentien stärkere Hautschäden hervor als unter nicht okklusiven Bedingungen (Hannuksela et al. 1995; Hannuksela et al. 1996). Aus diesem Grund war es sinnvoll, eine offene Waschung (zweite Phase) mit dem standardisierten Patch-Test zu kombinieren.

2.7.2 Waschtest

Je genauer versucht wird, die alltägliche Situation zu simulieren, desto schwieriger wird die Standardisierung eines Tests. So ist ein Waschtest weniger gut zu standardisieren als der Patch-Test (Hannuksela et al. 1996). Daher spielte die Motivation und Compliance der Probanden eine sehr große Rolle. Trotz genauester Anleitung und Darstellung der Vorgehensweise können sich bei dieser Methodik zahlreiche individuelle Unterschiede während der Waschprozedur einschleichen. Dies muss zu einer kritischen Betrachtung der Ergebnisse führen.

2.7.3 Messungengenauigkeiten

TEWL

Die Temperatur lag zwischen 21° und 24° und die relative Luftfeuchtigkeit zwischen 30-55%.

Obwohl der Temperaturbereich innerhalb der empfohlenen Testparameter lag, muss der Vergleich der Absolutwerte mit anderen Arbeiten kritisch vorgenommen werden.

Laser-Doppler-Flussmetrie

Bei fleckigen Erythemen erfährt die Methode der Laser-Flussmessung durch eine verschlechterte Reproduzierbarkeit deutliche Einschränkungen (Freeman et al. 1988). Aus diesem Grund verwendeten wir eine 7fach Sonde, welche die Erythemstärke an sieben verschiedenen Stellen zu erfassen vermochte und den Mittelwert anzeigte. Bei subklinischen Hautveränderungen ist dieses Messverfahren nicht optimal. Veränderungen können erst ab einer gewissen Erythemstärke erfaßt werden (Blanken et al. 1986).

Corneometrie-Messung

Nach NLS-Applikation kann es zunächst zu einer kurzzeitigen vermehrten Hydratation kommen, bevor es dann zu einer Austrocknung kommt (Wilhelm 1998). Außerdem lässt sich bei dieser Methode eine hohe intraindividuelle Variabilität feststellen (Agner et al. 1990).

Aufgrund der sehr kurzen Applikationszeit bei dem von uns durchgeführten Patch-Test kann keine starke Veränderung des epidermalen Hydratationszustandes erwartet werden. Daher stellt die Corneometrie als Zielkriterium des Patch-Tests eine eher ungeeignete Methode dar, um eine Barrierestörung zu quantifizieren (Wilhelm 1998).

3. ERGEBNISSE

3.1. Darstellung der statistischen Ergebnisse und Hypothesenprüfung

Der Plausibilitätskontrolle schloss sich der Test auf Normalverteilung der Werte nach Kolmogorov-Smirnov an. Hierbei stellte sich heraus, dass nur wenige Testergebnisse innerhalb der zu erwartenden Normalverteilung lagen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse mit einem verteilungsfreien Testverfahren nach Wilcoxon bearbeitet. Die untersuchten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf die Differenzen der Mediane von Abschluss- und Basalmessungen.

- Signifikanz liegt vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ ist.
- Hoch signifikant ist definiert als eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$.
- Ein höchst signifikantes Ergebnis setzt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ voraus.

3.1.1 H1: Die repetitive Applikation im Patch-Test von Sterillium® und von 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v unterscheidet sich signifikant.

TEWL-Messung

Der Vergleich der repetitiven Sterillium® und Propanol Applikation ließ einen signifikanten Unterschied der Werte erkennen ($p < 0,05$). Hierbei war der durch Sterillium® hervorgerufene TEWL (3,2 g/m²h) größer als der durch das Propanolgemisch hervorgerufene TEWL (1,7 g/m²h) (siehe Tab. 6 und Diagramm 1).

Signifikanz

ST/ST—PRO/PRO $p=0,015$

Laser-Doppler-Messung

Die Laser-Doppler-Werte zeigten einen höchst signifikanten Unterschied auf

($p < 0,001$). Es ließ sich feststellen, dass sich unter der Sterillium®-Applikation (6,8 g/m²h) größere Werte darstellten als unter der Propanolapplikation (2,02 g/m²h) (siehe Tabelle 6 und Diagramm 2).

Signifikanz

ST/ST-Pro/Pro $p < 0,001$

Die Nullhypothese ließ sich somit verwerfen.

3.1.2 H2: Die kombinierte Applikation im Patch-Test von NLS 0,5% und Sterillium® bzw. 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v unterscheidet sich signifikant von der repetitiven Applikation der einzelnen Substanzen.

Zur Verifizierung dieser Hypothese ist es erforderlich gewesen, die Ergebnisse der Felder 1 (repetitive Applikation von NLS), 2 und 3 (repetitive Anwendung von Sterillium® und Propanol), 4 (24 stündige Applikation von Sterillium® im Anschluss an eine 24 stündige Applikation von NLS), 5 (24 stündige Applikation von NLS im Anschluss an eine 24 stündige Applikation von Sterillium®), 6 (24 stündige Applikation von Propanol im Anschluss an eine 24 stündige Applikation von NLS) und 7 (24 stündige Applikation von NLS im Anschluss an eine 24 stündige Applikation von Propanol) zu betrachten.

Es wurden folgende Vergleiche angestellt:

- NLS/ST—NLS/NLS Feld 4—1
- ST/NLS—NLS/NLS Feld 5—1
- NLS/Pro—NLS/NLS Feld 6—1
- Pro/NLS—NLS/NLS Feld 7—1

- NLS/ST—ST/ST Feld 4—2
- ST/NLS—ST/ST Feld 5—2

- NLS/Pro—Pro/Pro Feld 6—3
- Pro/NLS—Pro/Pro Feld 7—3

TEWL-Ergebnisse

Alle Vergleiche der Kombinationsanwendungen von Detergens und Desinfektionssubstanz gegenüber der alleinigen repetitiven Applikation des Detergens NLS lieferten höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Auch nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur bei multiplem Testen zeigten sich hier signifikante Unterscheide ($p = 0,05/n$, $n = 27$, $p < 0,0019$). Die TEWL-Werte der Kombinationsfelder lagen jeweils unter dem NLS/NLS ($36,9 \text{ g/m}^2\text{h}$) Wert (siehe Tabelle 6 und Diagramm 2).

Der transepidermale Wasserverlust unter der repetitiven Applikation der Desinfektionssubstanzen war höchst signifikant geringer ($p < 0,001$) als unter der kombinierten Anwendung von Detergens und Desinfektionssubstanz.

Signifikanzen

- | | | |
|-------------------|----------|-------------|
| • NLS/ST—NLS/NLS | Feld 4—1 | $p < 0,001$ |
| • ST/NLS—NLS/NLS | Feld 5—1 | $p < 0,001$ |
| • NLS/Pro—NLS/NLS | Feld 6—1 | $p < 0,001$ |
| • Pro/NLS—NLS/NLS | Feld 7—1 | $p < 0,001$ |
| • NLS/ST—ST/ST | Feld 4—2 | $p < 0,001$ |
| • ST/NLS—ST/ST | Feld 5—2 | $p < 0,001$ |
| • NLS/Pro—Pro/Pro | Feld 6—3 | $p < 0,001$ |
| • Pro/NLS—Pro/Pro | Feld 7—3 | $p < 0,001$ |

Laser-Doppler-Ergebnisse

Bei Betrachtung der Laser-Doppler-Werte ließen sich auch hier höchst signifikante

($p < 0,001$) Differenzen der Delta-Werte erkennen. Alle Kombinationsapplikationen lagen mit den Laser-Doppler-Werten unter dem NLS/NLS Wert (60,8 PU) (siehe Tabelle 6 und Diagramm 2).

Verglich man die Kombinationsanwendungen mit den repetitiven Desinfektionsapplikationen, ergaben sich auch hier höchst signifikante Irrtumswahrscheinlichkeiten ($p < 0,001$). Auch hier zeigten sich nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur bei multiplem Testen signifikante Unterschiede ($p = 0,05/n$, $n = 27$, $p < 0,0019$). Die Durchblutung der Dermis nach kombinierter Anwendung des Detergens und der Desinfektionssubstanzen zeigte höhere Werte als nach repetitiver alleiniger Applikation der Desinfektionssubstanzen (siehe Tabelle 6 und Diagramm 2).

Signifikanzen

- | | | |
|-------------------|----------|-------------|
| • NLS/ST—NLS/NLS | Feld 4—1 | $p < 0,001$ |
| • ST/NLS—NLS/NLS | Feld 5—1 | $p < 0,001$ |
| • NLS/Pro—NLS/NLS | Feld 6—1 | $p < 0,001$ |
| • Pro/NLS—NLS/NLS | Feld 7—1 | $p < 0,001$ |
| • NLS/ST—ST/ST | Feld 4—2 | $p < 0,001$ |
| • ST/NLS—ST/ST | Feld 5—2 | $p < 0,001$ |
| • NLS/Pro—Pro/Pro | Feld 6—3 | $p < 0,001$ |
| • Pro/NLS—Pro/Pro | Feld 7—3 | $p < 0,001$ |

Die Nullhypothese ließ sich verwerfen.

| | N | Minimum | Maximum | Median | 25.75. Percentile |
|----------------------|----|---------|---------|--------|-------------------|
| TEWL | | | | | |
| NLS/NLS | 45 | 17,5 | 65,70 | 36,9 | 29,75/46,00 |
| ST/ST | 45 | -1,60 | 9,90 | 3,2 | 1,80/4,35 |
| Pro/Pro | 45 | -2,30 | 11,50 | 1,7 | 0,25/4,35 |
| Aq/Aq | 45 | -0,80 | 10,10 | 1,7 | 0,30/3,10 |
| NLS/ST | 45 | 3,10 | 69,40 | 18,6 | 13,35/31,10 |
| ST/NLS | 45 | 3,70 | 48,50 | 17,9 | 13,15/25,05 |
| NLS/Pro | 45 | 0,50 | 58,30 | 21,70 | 16,45/32,75 |
| Pro/NLS | 45 | 0,10 | 42,30 | 17,5 | 10,10/23,70 |
| leer/leer | 45 | -3,20 | 9,60 | 1,7 | 0,20/2,80 |
| Laser-Doppler | | | | | |
| NLS/NLS | 45 | 4,57 | 272,37 | 60,8 | 37,41/86,67 |
| ST/ST | 45 | -2,93 | 33,84 | 6,8 | 2,4/15,10 |
| Pro/Pro | 45 | -3,78 | 57,66 | 2,02 | -0,28/5,66 |
| Aq/Aq | 45 | -3,17 | 31,22 | 2,44 | -0,38/6,77 |
| NLS/ST | 45 | 1,00 | 121,29 | 28,31 | 15,15/62,77 |
| ST/NLS | 45 | 0,41 | 85,82 | 21,13 | 13,20/44,17 |
| NLS/Pro | 45 | -2,54 | 88,99 | 20,7 | 8,39/51,15 |
| Pro/NLS | 45 | -0,19 | 136,45 | 18,71 | 8,09/32,02 |
| leer/leer | 45 | -5,61 | 15,74 | 1,53 | -0,17/4,01 |

Tabelle 6: Deskriptive Statistik des repetitiven Patch-Tests mit Darstellung des Medians, des Minimums, des Maximums und der 25./75. Percentile (ST: Sterillium®, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%, Pro: 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v, Aq: Aqua)

Repetitiver Patch Test (TEWL)

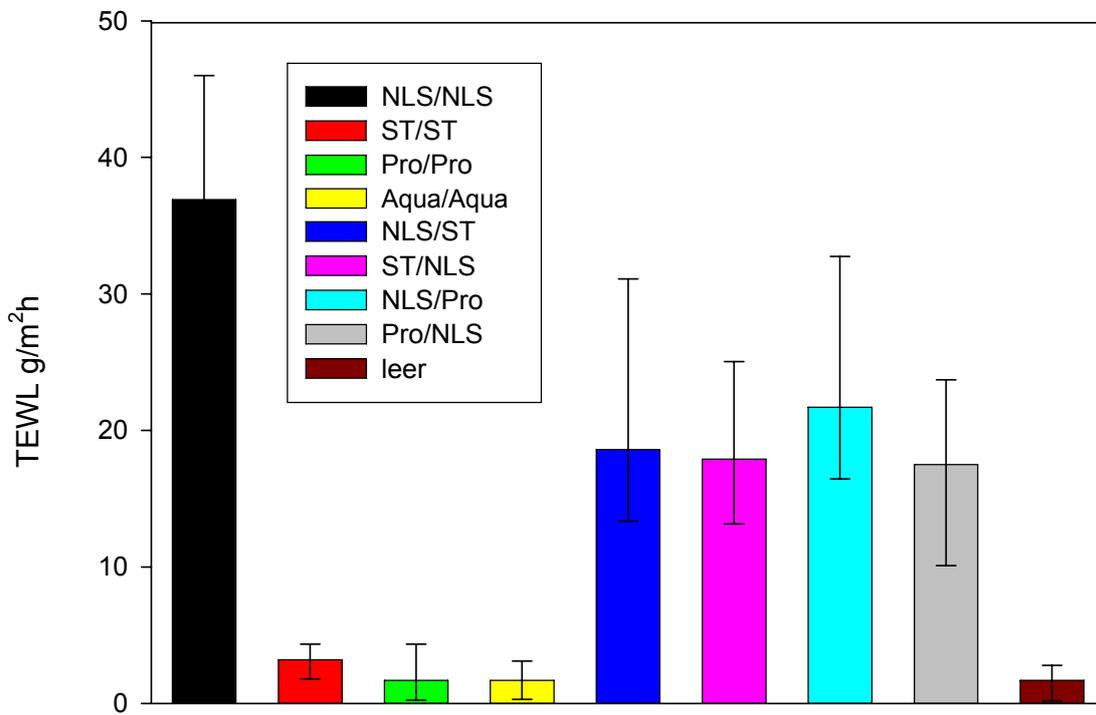


Diagramm 1: Darstellung der TEWL-Werte mit 25./75. Percentile, Messung nach 72h (ST: Sterillium®, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%, Pro: 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v)

Repetitiver Patch Test (Laser-Doppler-Flussmessung)

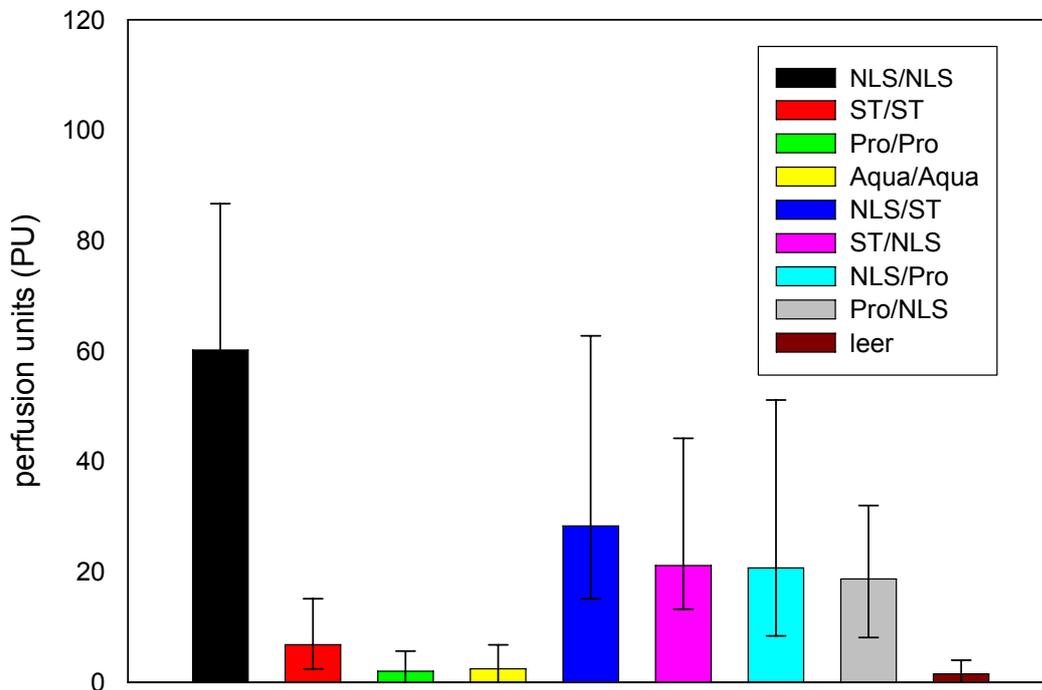


Diagramm 2: Darstellung der Laser-Doppler-Werte mit 25./75. Percentile; Messung nach 72h (ST: Sterillium®, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%, Pro: 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v)

1.3.3. H3: Die kombinierte Waschung mit NLS 0,5% und Sterillium® unterscheidet sich signifikant von einer alleinigen Desinfektion mit Sterillium®.

TEWL-Ergebnisse

Betrachtete man den transepidermalen Wasserverlust nach siebentägiger Waschung der Unterarme zum einen mit NLS in Kombination mit Sterillium® und zum anderen nur mit Sterillium®, so zeigte sich ein höchst signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied. Die TEWL-Werte zeigten deutlich höhere Werte nach der

Kombinationswaschung (11,6 g/m²h) als nach alleiniger Waschung mit Sterillium® (2,4 g/m²h) (siehe Tabelle 7 und Diagramm 3).

Signifikanz

- NLS/ST—ST p=0,001

Laser-Doppler-Ergebnisse

Auch im Hinblick auf das Laser-Doppler-Ergebnis zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen der Waschung mit Sterillium® (1,3 PU) und dem Detergens kombiniert mit Sterillium® (4,3 PU) (siehe Tabelle 7 und Diagramm 4).

Signifikanz

- NLS/ST—ST p=0,009

Corneometrie-Ergebnisse

Corneometrisch betrachtet zeigte sich ebenfalls ein signifikanter ($p < 0,05$) Unterschied, wobei sich hier ein stärkerer Hydratationszustand nach der Behandlung mit Sterillium® (0,0 CU) als nach der kombinierten Anwendung erkennen ließ (-5,0 CU) (siehe Tabelle 7 und Diagramm 5).

Signifikanz

- NLS/ST—ST p=0,022

Die Nullhypothese konnte verworfen werden.

| | N | Minimum | Maximum | Median | 25./75. Percentile |
|--------------------------------|----------|----------------|----------------|---------------|---------------------------|
| Arm 1 | | | | | |
| TEWL NLS+ST | 15 | 1,0 | 46,7 | 11,6 | 7,4/35,1 |
| Laser-Doppler NLS+ST | 15 | -2,9 | 108,9 | 4,3 | 1,0/17,9 |
| Corneometrie NLS+ST | 15 | -48,0 | 12,0 | -5,0 | -23,0/0,0 |
| Arm 2 | | | | | |
| TEWL ST | 15 | -3,0 | 8,1 | 2,4 | 0,6/6,3 |
| Laser-Doppler ST | 15 | -2,7 | 12,8 | 1,3 | -0,5/9,3 |
| Corneometrie ST | 15 | -11,0 | 10,0 | 0,0 | -8,0/4,0 |

Tabelle7: Deskriptive Statistik der Gruppe A: Waschtest NLS und Sterillium® vs. Sterillium®.

Darstellung des Medians, des Minimums des Maximums und der 25./75. Percentile der TEWL-Werte, der Laser-Doppler-Flussmessung und Corneometrie-Werte, gemessen an Tag 8 (T: Transidermaler Wasserverlust L: Laser-Doppler-Fluss, C: Corneometrie, ST: Sterillium®, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%)

3.1.4 H4: Die kombinierte Waschung mit NLS 0,5% und Sterillium® unterscheidet sich signifikant von einer alleinigen Waschung mit NLS 0,5%.

TEWL-Werte

Die Untersuchung der Werte im Hinblick auf den transepidermalen Wasserverlust zeigte einen hoch signifikanten ($p < 0,01$) Unterschied zwischen der Kombinationswaschung (NLS und Sterillium®) und der Einzelwaschung mit NLS. Der Wasserverlust über die Epidermis war nach der NLS-Waschung ($16,9 \text{ g/m}^2\text{h}$) größer als nach der Kombinationswaschung ($10,7 \text{ g/m}^2\text{h}$) (siehe Tabelle 8 und Diagramm 3).

Signifikanz

NLS/ST—NLS $p=0,003$

Laser-Doppler-Werte

Auch hier ließ sich ein hoch signifikanter ($p < 0,01$) Unterschied aufzeigen. Die kutane Durchblutung war nach Waschung mit NLS (15,3 PU) höher als nach Waschung mit NLS und Sterillium® (4,2 PU) (siehe Tabelle 8 und Diagramm 4).

Signifikanz

NLS/ST—NLS $p=0,008$

Corneometrie-Ergebnisse

Die corneometrischen Untersuchungsergebnisse zeigten keine signifikanten ($p > 0,05$) Unterschiede zwischen alleiniger NLS-Anwendung (-11,0 CU) und der Tandemanwendung von NLS und Sterillium® (-2,0 CU) (siehe Tabelle 8 und Diagramm 5).

Signifikanz

NLS/ST—NLS $p=0,052$

Es ließ sich feststellen, dass die Nullhypothese bezüglich TEWL- und Laser-

Doppler Flussmessung verworfen werden konnte.

| | N | Minimum | Maximum | Median | 25./75. Percentile |
|--------------------------------|----------|----------------|----------------|---------------|---------------------------|
| Arm 1 | | | | | |
| TEWL NLS+ST | 15 | 4,1 | 33,4 | 10,7 | 7,1/15,8 |
| Laser-Doppler NLS+ST | 15 | -1,1 | 88,1 | 4,2 | 2,2/11,5 |
| Corneometrie NLS+ST | 15 | -45,0 | 24,0 | -2,0 | -12,0/5,0 |
| Arm 2 | | | | | |
| TEWL NLS | 15 | 9,0 | 46,3 | 16,9 | 13,3/30,6 |
| Laser-Doppler NLS | 15 | 2,3 | 75,4 | 15,3 | 4,9/18,4 |
| Corneometrie NLS | 15 | -59,0 | 12,0 | -11,0 | -19,0/-2,0 |

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Gruppe B: Waschtest Sterillium® und NLS vs. NLS. Darstellung des Medians, des Minimums, des Maximums und der 25./75. Percentile der TEWL-Werte, Laser-Doppler-Flussmessung und Corneometrie-Werte, gemessen an Tag 8 (T: Transpidermaler Wasserverlust, L: Laser-Doppler-Fluss, C: Corneometrie, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%, ST: Sterillium®)

3.1.5 H5: Die Waschung mit Sterillium® unterscheidet sich signifikant von der Waschung mit Wasser.

TEWL-Ergebnisse

Die TEWL-Ergebnisse ergaben einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Der Arm, welcher mit Sterillium® gewaschen wurde lieferte einen TEWL Wert von 2,4 g /m²h. Im Vergleich hierzu lieferte der mit Wasser behandelte Arm einen Wert von 0,1 g/m²h (siehe Tabelle 9 und Diagramm 3).

Signifikanz

ST—Aqua p=0,031

Laser-Doppler Ergebnisse

Im Hinblick auf die Durchblutung der Haut ließen sich keine Unterschiede zwischen dem mit Sterillium® (0,9 PU) und dem mit Wasser (1,5 PU) behandelten Arm feststellen (siehe Tabelle 9 und Diagramm 4).

Signifikanz

ST—Aqua p=0,427

Corneometrie-Ergebnisse

Corneometrisch betrachtet ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Waschung mit Sterillium® (5,0 CU) und Wasser (6,0 CU) (siehe Tabelle 9 und Diagramm 5).

Signifikanz

ST—Aqua p=0,513

Die Nullhypothese konnte nur bezüglich des transepidermalen Wasserverlustes verworfen werden.

| | N | Minimum | Maximum | Median | 25./75. Percentile |
|-----------------------|----------|----------------|----------------|---------------|---------------------------|
| Arm 1 | | | | | |
| TEWL Aqua | 15 | -2,5 | 5,6 | 0,1 | -0,9/2,7 |
| Laser-Doppler Aqua | 15 | -3,2 | 8,1 | 1,5 | -1,4/2,8 |
| Corneometrie Aqua | 15 | -8,0 | 15,0 | 6,0 | -2,0/10,0 |
| Arm 2 | | | | | |
| TEWL ST | 15 | -4,1 | 6,7 | 2,4 | -0,7/4,8 |
| Laser-Doppler ST | 15 | -1,4 | 8,19 | 0,9 | -0,63/3,5 |
| Corneometrie ST | 15 | -17,0 | 18,0 | 5,0 | -2,0/10,0 |

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Gruppe C: Waschtest Aqua vs. Sterillium®.

Darstellung des Medians, des Minimums des Maximums und der 25/75 Percentile der TEWL-Werte, Laser-Doppler-Flussmessung und Corneometrie-Werte, gemessen an Tag 8 (T: Transepidermal Wasserverlust, L: Laser-Doppler-Fluss, C: Corneometrie, ST: Sterillium®, Aqua: Wasser)

Waschtest (TEWL)

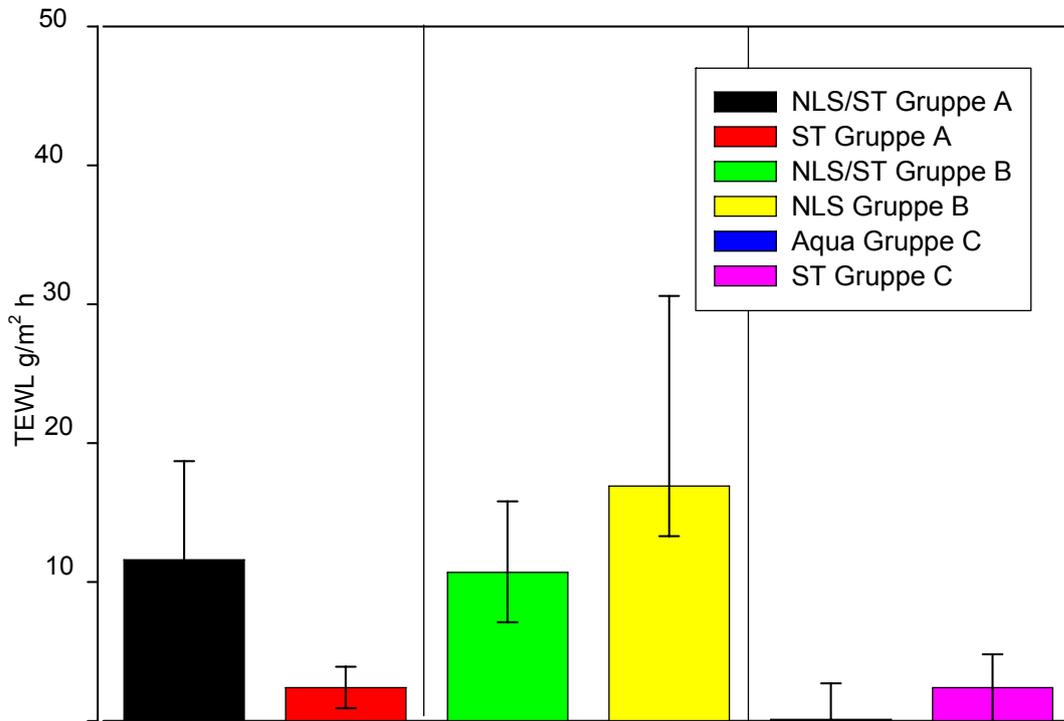


Diagramm 3: Darstellung der TEWL Werte mit 25./75. Percentile nach 7tägiger Waschung der Unterarme, Messung an Tag 8 (ST: Sterillium®, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%, Pro: 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v)

Waschtest (Laser-Doppler-Flussmessung)

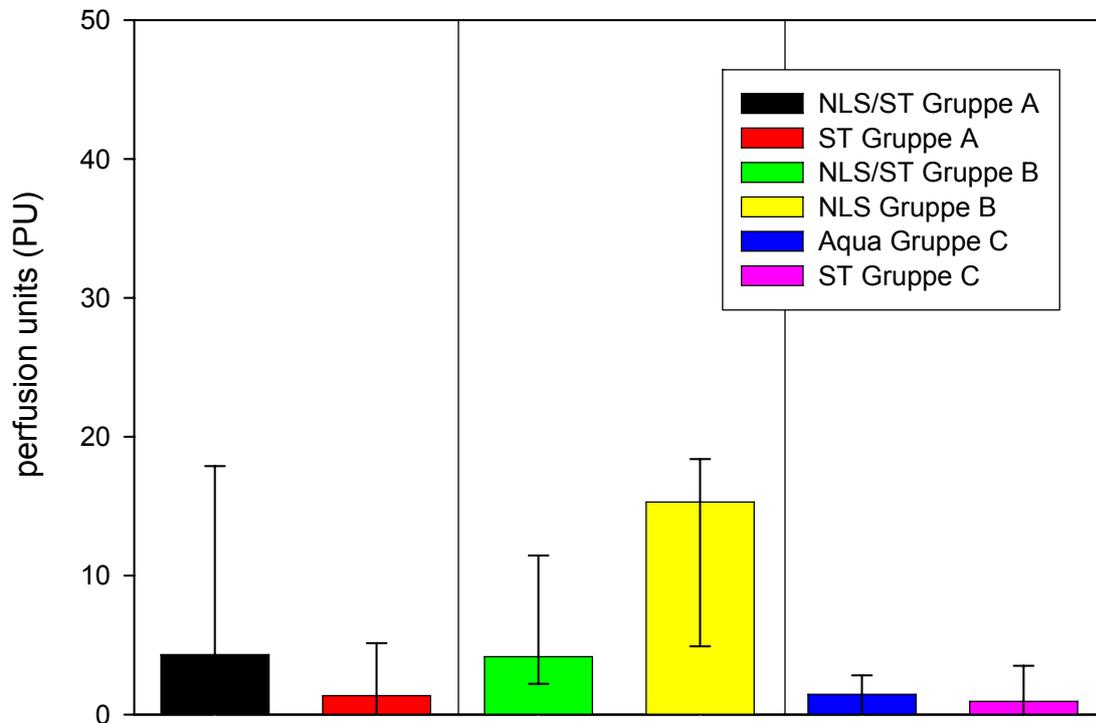


Diagramm 4: Darstellung der Doppler Werte 25./75. Percentile nach 7 tägiger Waschung der Unterarme, Messung an Tag 8 (ST: Sterillium®, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%, Pro: 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v, Aq: Aqua)

Waschtest (Corneometrie)

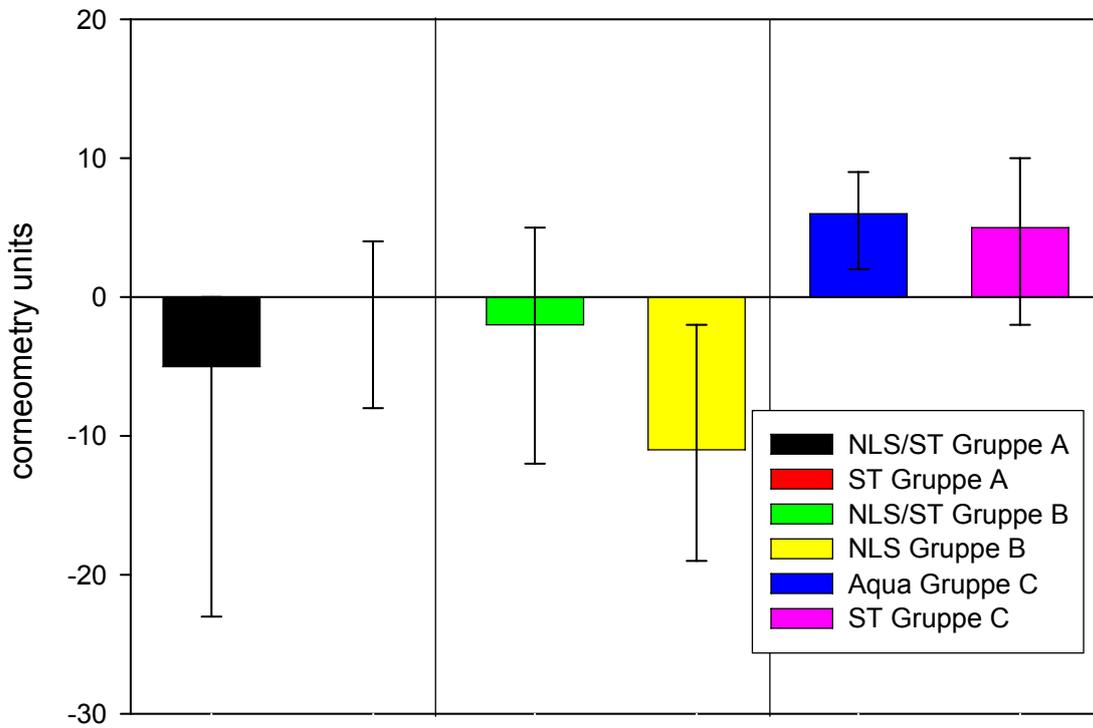


Diagramm 5: Darstellung der Corneometrie-Werte 25./75. Perzentile nach 7 tägiger Waschung der Unterarme, Messung an Tag 8 (ST: Sterillium®, NLS: Natriumlaurylsulfat 0,5%, Pro: 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v)

4. DISKUSSION

4.1 Hypothesendiskussion

4.1.1 H1: Die repetitive Applikation im Patch-Test von Sterillium® und von 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v unterscheidet sich signifikant.

Insgesamt waren die hautphysiologischen Veränderungen auf das Propanolgemisch und auf Sterillium®, gerade im späteren Vergleich zum Detergens, als minimal einzustufen.

Obwohl das von uns allein angewandte Propanolgemisch die alkoholische Grundlage von Sterillium® ist und über keine pflegenden und rückfettenden Zusatzstoffe verfügt, schien die Irritation unter Propanol tendenziell geringer auszufallen, als unter Sterillium®. Diese Beobachtung scheint paradox, da man annehmen sollte, dass die Anwendung des Alkohols einen Eingriff in die Barrierefunktion der Haut bedeutet und Alkohol über keine rehydrierenden oder rückfettenden Zusätze verfügt. Bei wiederholter und langandauernder Exposition kommt es zu einer Proteindenaturation und Emulgation der Lipide und somit zu einer strukturellen Desorganisation im Stratum Corneum der Haut (de Haan et al. 1996). Betrachtet man sich nun im Vergleich Sterillium®, welches über die gleiche Alkohol-Grundlage verfügt, aber zusätzlich noch den rehydrierenden Inhaltsstoff Glycerol enthält, so müsste man vermuten, dass Sterillium® weniger irritativ wirkt als das Propanolgemisch. Möglicherweise kommt es jedoch hier zu einer Addition der irritativen Potentiale von Propanol und Mecetroniumetilsulfat (MES), welche die Hauptbestandteile dieses Fertigproduktes darstellen (100 g Lösung enthalten: 2-Propanol 45,0 g, 1-Propanol 30,0 g, Mecetroniumetilsulfat 0,2 g. *Sonstige Bestandteile:* Glycerol 85 %, Tetradecan-1-ol, Duftstoffe, Patentblau V 85 %, gereinigtes Wasser). MES ist ein kationisches Detergens, welches auf anionische biologische Stoffe wie z.B. Proteine denaturierend wirkt (Kampf et al. 2002) und somit die Hautbarriere destabilisieren und eine Irritation hervorrufen könnte. Gegen diese Hypothese spricht eine Untersuchung, die zeigte, dass Mecetroniumetilsulfat

über hygroskopische und pflegende Eigenschaften verfügt und damit hautprotektiv wirken soll (Proske et al. 1995). Zusätzlich verfügt Sterillium® auch über den Zusatzstoff Glycerin, welcher dem austrocknenden Effekt des Alkohols entgegenwirken soll (Kramer et al. 2002; Hara et al. 2003). Glycerin bewirkt durch Bindung von Wassermolekülen in der Epidermis eine Rehydratation (Walter 1965; Larson et al. 1990; Rotter et al. 1991). Hierdurch kommt es zu einer Stabilisierung der Fluidität von Zellmembranen und über die Hydrierung von Enzymen zu einer Normalisierung der Desquamation der Korneozyten (Froebe 1990; Rawlings et al. 1993). Die Frage, warum es nun zu einer stärkeren irritativen Barrierestörung der Haut nach Sterillium®-Applikation kam als im Vergleich zu dessen alkoholischer Grundlage, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung wäre, dass es durch die Wasserbindungskapazität von Glycerin in Sterillium® zu einer stärkeren Hydratation und gleichzeitig aber auch zu einem stärkeren transepidermalen Wasserverlust kommt und somit der erhöhte TEWL nach Sterillium®-Applikation nur als „Pseudo-TEWL“ aufzufassen wäre.

4.1.2 H2: Die kombinierte Applikation im Patch-Test von NLS 0,5% und Sterillium® bzw. 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v unterscheidet sich signifikant von der repetitiven Applikation der einzelnen Substanzen.

1. PRO/NLS, NLS/PRO verglichen mit PRO/PRO und NLS/NLS

2. ST/NLS, NLS/ST verglichen mit ST/ST und NLS/NLS

In dieser Hypothese wurde der Vergleich zwischen der Tandem-Anwendung (kombinierte Anwendung) verschiedener Substanzen und der repetitiven Einzel-Anwendung derselben Substanzen fokussiert. Wir kamen zu dem Ergebnis, dass die wiederholte Applikation von NLS stets höchst signifikant höhere Laser-Doppler- und TEWL-Werte lieferte als die Tandemapplikationen (NLS und Desinfektionsmittel). Wir konnten somit einen stark hautschädigenden Effekt der repetitiven NLS-Applikation aufzeigen.

Der Vergleich zwischen der Tandem-Anwendung der Substanzen PRO/NLS, NLS/PRO, ST/NLS und NLS/ST und der repetitiven Einzel-Anwendung von Sterillium® und des Propanolgemisches lieferte ebenfalls höchst signifikante Unterschiede. Hier fiel die Irritation für die Kombinationen stärker aus. Bei dieser Versuchsanordnung wurde deutlich, dass offensichtlich das Detergens NLS hauptsächlich für die Irritation bei einer kombinierten Anwendung der Substanzen verantwortlich sein muss, da die repetitive NLS-Anwendung wesentlich stärker irritativ wirkte als die repetitive Anwendung eines alkoholischen Desinfektionsmittels. Die Tatsache, dass die kombinierte Anwendung deutlich weniger irritierend wirkte als NLS alleine, lässt vermuten, dass in der Kombination das Desinfektionsmittel den stark irritierenden Effekt von NLS zu reduzieren vermag. Eine neuere Studie von Pederson et al. erzielte ähnliche Ergebnisse. Auch hier rief die Kombination von Desinfektion/ Detergens weniger Hautirritationen hervor als die alleinige Anwendung des Detergens. Zum einen untersuchte Pederson et al. in dieser Studie den Kurzzeiteffekt der Irritation eines Detergens im Vergleich zu einem alkoholischen Desinfektionsmittel. Zum anderen betrachtete er die Kombination der Substanzen bezüglich des irritativen Potentials. Die Probanden applizierten die Substanzen hierbei täglich alle 15 Minuten über 6h insgesamt über 2 Tage auf die volare Unterarmseite. Es zeigte sich ein signifikant geringere TEWL-Wert bei der kombinierten Anwendung der Substanzen als bei der alleinigen Applikation des Detergens (Pederson et al. 2005).

Bei der Analyse unserer Ergebnisse fiel auf, dass zum größten Teil die Erstapplikation des Detergens NLS gefolgt von der Desinfektionsmittelanwendung (Sterillium® oder Propanol) eine tendenziell stärkere Irritation hervorrief als die Anwendung in umgedrehter Reihenfolge. Dies spricht gegen die Erkenntnis von Kappes und Wiggert, dass die Reihenfolge der Applikation von Substanzen keinen Einfluss auf die Werte nach Testung hätte (Wigger-Alberti et al. 2000). In dieser Studie wurde der Einfluss eines organischen Lösungsmittels (Toluol) in Kombination mit NLS auf die Haut betrachtet, wobei sich, unabhängig von der Reihenfolge, eine Addition der Irritantien bei kombinierter Anwendung zeigte. Dieses Ergebnis lässt sich wohl nicht auf die Anwendung von alkoholischen

Desinfektionsmitteln mit NLS übertragen. Hier scheint, die Reihenfolge der Anwendungen Einfluss auf die Reaktion auszuüben. Nach der Applikation des NLS kommt es zu einer Desintegration und Dezimierung der Lipide sowie zu einer strukturellen Veränderungen und Denaturierung von Proteinen und zu einer Zerstörung der Kohäsion der Korneozyten im Stratum Corneum. Dies führt schließlich zu einer starken Herabsetzung der Barrierefunktion der Haut (Imokawa et al. 1989). Die Penetration des darauf folgenden Desinfektionsmittels kann besser erfolgen und eine verstärkte Irritation hervorrufen.

Effendy et al. zeigten, dass die Applikation von NLS auf die Haut die Penetration einer darauf folgend applizierten Vitamin-A-Säure verbesserte und sich eine stärkere Irritation zeigte als in umgekehrter Reihenfolge (Effendy et al. 1996). Umgekehrt schien die Erstapplikation der Vitamin-A-Säure die Reaktion auf NLS zu schwächen. Übertragen auf unserer Ergebnisse scheint auch hier die Erstapplikation des alkoholischen Desinfektionsmittels den irritierenden Effekt von NLS zu mindern.

Mit unserer Studie konnten wir nun ebenfalls zeigen, dass die Anwendung von NLS die Wirkung einer darauf folgenden Substanz, in unserem Fall eines Desinfektionsmittels, verstärkt, bzw. dass das Desinfektionsmittel bei Erstapplikation die Wirkung von NLS bremst. Über den Mechanismus dieser Reaktionen lässt sich folgendes vermuten: Zum einen kann hier die Substanzinteraktionen, zum anderen auch die Reaktion der Einzelsubstanzen auf zellulärer Ebene die dominierende Rolle spielen. Desweiteren spielt sicherlich auch ein Auswascheffekt eine wesentliche Rolle. Dieser letztgenannte Effekt würde sehr einfach eine Erklärung dafür liefern, dass die kombinierte Applikation in der Reihenfolge 1.NLS/ 2.ST bzw. 1.NLS/ 2.Propanol zu einer geringeren Irritation führt als NLS alleine. Hier scheint das Desinfektionsmittel das stark irritierende Detergens NLS auszuwaschen. Eine Antwort auf die Frage, warum die Applikationsreihenfolge 1.ST/ 2.NLS bzw. 1.Pro/ 2.NLS jedoch tendenziell weniger irritiert als die umgekehrte Reihenfolge bleibt offen. Hier führt die Annahme des „Auswascheffekts“ zu keiner Erklärung.

Überdenkt man den Effekt der Einzelsubstanzen auf die Haut, so könnten die Desinfektionsmittel (Propanol und Sterillium®) bei Erstapplikation eine „schützende“ Funktion übernehmen. Ausschlaggebend für diese Vermutung ist womöglich der Zusatz von Glycerin in Sterillium®, welches durch seine hydrierenden Eigenschaften die Zellmembranen und interzellulären Lipide stabilisiert (Donald et al. 2000; Hara et al. 2003). Darüber hinaus wird durch die Hydrierung der Enzyme, die für die Degeneration der Desmosomen nötig sind, die Abschuppung der Korneozyten normalisiert (Donald et al. 2000). Die Regeneration der Haut wird unterstützt und stabilisiert. Rawlings beschreibt, dass Glycerin eine Hydratation von proteolytischen Enzymen bewirkt. Die Hydratation dieser Enzyme ist der entscheidende Schritt für deren Aktivierung und für eine suffiziente Desquamation des Stratum Corneum (Rawlings et al. 1993). Kommt es zu einer minderwertigen Hydratation dieser Enzyme, führt dies zu einer verminderten Enzymaktivität und schließlich zu sichtbaren „clumps“ der Korneozyten. Das Stratum Corneum als Schutzbarriere vor äußeren Einflüssen wird angegriffen. Froebe et al. berichteten, dass Glycerol in Kombination mit einer Mischung von Lipiden des Stratum Corneum (in vitro) die Umwandlung von der flüssigen zur festen Lipidphase verhindert und somit die Membranfluidität stabilisiert (Froebe 1990). Diese Eigenschaften von Glycerin scheinen möglicherweise der Barrierestörenden Wirkung von NLS entgegenzustehen. Dessen denaturierende Wirkung auf Proteinstrukturen und die damit verbundene Entfaltung der Proteine bewirkt zwar eine kurzzeitige Hyperhydratation in der Epidermis (Rhein 1997), die jedoch nach Verdunstung des Wassers eine Hypohydratation verursacht (Imokawa et al. 1975). Glycerin verhindert wohl an dieser Stelle den Verlust des Wassers und kann eine ausreichende Hydratation des Stratum Corneum gewähren. Dieser Erklärung steht jedoch die Beobachtung entgegen, dass bei der kombinierten Anwendung von NLS und Propanol die Haut noch geringer irritiert wurde als nach der Kombination von NLS und Sterillium®.

Die geringere Irritation unter der Kombination NLS und Propanol ließe sich dadurch erklären, dass es sich hierbei um einen Auswascheffekt des NLS handelt. Bedenkt man aber nun das Ergebnis, dass die Kombination Desinfektionsmittel/

Detergens tendenziell weniger irritativ wirkte als die umgekehrte Reihenfolge, so scheinen hier noch andere, zurzeit noch unklare Mechanismen eine Rolle zu spielen.

Nun stellt sich die Frage, ob die kombinierte Anwendung von NLS und Wasser ebenfalls zu ähnlich geringen Irritationen führen würde, was den Auswascheffekt bestätigen könnte. Darüber hinaus müsste geprüft werden, ob sich diese Ergebnisse auch in einem alltagsnahen Waschtest bestätigen ließen.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass in jedem Fall die Tandemapplikation unabhängig von der Reihenfolge besser toleriert wurde als die alleinige Anwendung des Detergens. Es muss bedacht werden, dass in einem Patch-Test eine Okklusion die Penetration von Substanzen verstärkt (Friebe et al. 2003). Im Rahmen der Okklusion kommt es zum einen durch die Applikation des flüssigen Stoffes und zum anderen durch die gehinderte Perspiratio zur Entwicklung eines feuchten Milieus auf der Haut und damit zu einer Quellung der Keratinozyten. Diese Störung in der Hautbarriere führt wiederum zu einer Senkung der Empfindlichkeitsschwelle gegenüber schädigenden Noxen. Durch diese genannten Faktoren wird die Barriere der Haut stark beschädigt und nachfolgende Stoffe haben somit ein scheinbar höheres irritatives Potential. Aus diesem Grund sollte bei den Ergebnissen des Patch-Tests immer bedacht werden, dass diese Methode keine Alltagsbedingungen widerspiegeln kann.

Im Anschluss diene uns nun der Waschtest zur Prüfung dieser Ergebnisse unter Bedingungen, die der Händedesinfektion im Alltag nachempfunden wurden.

4.1.3 H3: Die kombinierte Waschung mit NLS 0,5% und Sterillium® unterscheidet sich signifikant von einer alleinigen Desinfektion mit Sterillium®

Hier betrachteten wir den Unterschied zwischen der Hautirritation nach einwöchiger Waschung mit NLS kombiniert mit Sterillium® und der alleinigen Anwendung von Sterillium®. Mit dieser Versuchsanordnung konnten wir die Ergebnisse des Patch-Tests weitestgehend bestätigen. Die Irritation fiel unter der Waschung mit Sterillium® alleine geringer aus als nach der kombinierten Waschung. Damit können wir vorausgegangene Studien bestätigen, die auf den gering austrocknenden und irritativen Effekt von Sterillium® hinweisen (Kramer et al. 2003). In dieser Studie zeigte Kramer, dass es bei der repetitiven Anwendung von alkoholischen Händedesinfektionsmitteln zu keinem signifikanten Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes und zu keinem signifikanten Feuchtigkeitsverlust in der Epidermis gegenüber dem Basalwert kam. Da wir jedoch aufgrund unserer Ergebnisse des Patch-Tests tendenziell bessere Ergebnisse für die Einzel-Anwendung von Propanol als für Sterillium® erhielten, muss in weiteren Studien untersucht werden, ob sich diese Ergebnisse auch in einem offenem Waschtest bestätigen lassen.

4.1.4 H4: Die kombinierte Waschung mit NLS 0,5% und Sterillium® unterscheidet sich signifikant von einer alleinigen Waschung mit NLS 0,5%.

Nach den Erkenntnissen, die wir aus dem Okklusionstest ziehen konnten, schien es nun interessant, die kombinierte Waschung von Sterillium® mit NLS im Vergleich zur Einzel-Waschung mit NLS zu betrachten. Auch hier konnte das Ergebnis des Patch-Tests bezüglich des transepidermalen Wasserverlustes und der kutanen Durchblutung untermauert werden. Die siebentägige Daueranwendung der Kombination aus Sterillium® und NLS schien einen geringeren irritativen Stress auf die Haut auszuüben als die alleinige Anwendung des Detergens. Diese Erkenntnis ist von großer Wichtigkeit. So scheinen Personen, die im medizinischen Bereich tätig sind, keinem größeren Risiko für eine

irritative Kontaktdermatitis ausgesetzt zu sein, wenn sie die hygienisch empfehlenswerte Kombination eines Detergens mit einem alkoholischen Desinfektionsmittel anwenden und nicht allein nur die Händewaschung durchführen (Wendt 2002). Besonders wichtig ist, dass wir durch diese Waschanwendung den alltäglichen Gebrauch realitätsnah widerspiegeln und gleichzeitig ähnliche Ergebnisse erhielten wie unter hochstandardisierten Patch-Test Bedingungen. Somit konnten wir an Studien anknüpfen, die ähnlich Ergebnisse erzielten, jedoch nicht mit praxisnahen Versuchsanwendungen arbeiteten (Kappes et al. 2001; Lübke et al. 2001). Lübke verdeutlichte mit seiner Studie, dass n-Propanol 60% und Wasser nur auf vorgeschädigter Haut irritierend wirkt. Die Vorschädigung wurde mittels 0,3%igen NLS Patch-Test hervorgerufen, um den Zustand einer leichten Form der irritativen Kontaktdermatitis nachzustellen. Die Irritation wurde hier anhand des vermehrten transepidermalen Wasserverlusts gemessen. Auch Kappes zeigte, dass die kombinierte Anwendung von NLS und n-Propanol 60% weniger irritativ auf die Haut wirkt als die alleinige Anwendung von NLS. Beide Studien spiegelten jedoch nicht die alltagsnahe Anwendungssituation wider. Die einzige uns bekannte Studie, die in einem ähnlichen Waschtest den Effekt eines Detergens kombiniert mit einem Desinfektionsmittel (jeweils Fertigprodukte) auf die Haut untersuchte, ist eine Arbeit von Pederson et al. (Pederson et al. 2005). Hierbei handelte es sich jedoch lediglich um ein 2 tägiges Testintervall. Auch diese Arbeitsgruppe konnte einen geringeren irritativen Effekt auf die Haut bei der Kombinationsanwendung von Desinfektionsmittel/ Detergens im Vergleich zur Einzel-Anwendung des Detergens aufzeigen.

In diesem Zusammenhang muss bedacht werden, dass im alltäglichen Leben der Gebrauch von Detergentien nicht zu umgehen ist. So ist die Haut ständig der schädigenden Wirkung dieser Substanzen ausgesetzt. Um eine Vorschädigung der Haut zu vermeiden, wäre eine konsequente rückfettende Pflege nötig, damit nachfolgende Anwendung alkoholischer Desinfektionsmittel nicht unmittelbar zu brennenden Sensationen führen. Werden rückfettende und hautstabilisierende Maßnahmen nicht eingehalten, führt die Anwendung von alkoholischen Desinfektionsmitteln, trotz der eigentlichen protektiven Eigenschaften zu

brennenden Sensationen. Der Anwender wird dieses nun auf das vermutliche „aggressive“ alkoholische Desinfektionsmittel zurückführen und die Anwendung meiden. Da er weiter Händehygienemaßnahmen durchführen muss, wird er sich vermehrt die Hände waschen. Ein Circulus vitiosus beginnt. Durch das häufige Waschen wird die Integration der Hautbarriere weiter gestört und alkoholische Produkte aufgrund des Brennens stärker gemieden.

4.1.5 H5: Die Waschung mit Sterillium® unterscheidet sich signifikant von der Waschung mit Wasser.

Die Waschung mit Sterillium® unterschied sich lediglich im transepidermalen Wasserverlust von der Waschung mit Wasser. Hierbei war der Wasserverlust unter Sterillium® größer als unter Wasser. Betrachtete man die Ergebnisse der Laser Doppler-Flussmessung, so zeigte sich, dass Sterillium® nur ein sehr geringes irritatives Potential besitzt. Aus dermatologischer Sicht ist somit die Einzel-Anwendung des alkoholischen Händedesinfektionsmittels zu befürworten, da es nur eine geringfügig größere irritative Potenz besitzt als Wasser. Man muss jedoch beachten, dass auch Wasser ein Irritans darstellt. Ramsing und Agner zeigten, dass Wasser bei 2 x 15 minütiger täglicher Applikation einen signifikanten Anstieg im dermalen Blutfluss bewirkte, aber den transepidermalen Blutfluss nicht signifikant beeinflusste (Ramsing et al. 1997).

In einer Übersichtsarbeit von Tsai und Maibach wurde verdeutlicht, dass Wasser nicht nur unter okklusiven Bedingungen, sondern auch unter „nicht-okklusiver“ wiederholter Applikation zu Irritationen führen kann. Verschiedene Faktoren wie beispielsweise pH-Wert, Temperatur, Osmolarität und auch der Anteil von „natural-moisturizing-factors“ in der Haut wie z.B. Urea und Aminosäuren spielen hierbei eine wesentliche Rolle. Wasser ist in der Lage physiologische Funktionen der Haut zu beeinflussen, so dass es zu einer Barrierestörung der Haut kommen kann (Tsai 1999).

4.2 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Die Bedeutung unserer Ergebnisse scheint für den Alltag in medizinischen Berufen mit Patientenkontakt von großer Wichtigkeit, da die Non-Compliance, d.h. das Nichtbeachten der Hygienevorschriften, noch immer ein großes Problem der Handhygiene im Gesundheitsbereich darstellt (Pittet 2001a; Pittet 2001b). Faktoren, die die Handhygiene bzw. deren Compliance beeinflussen sind zahlreich. Mögliche Gründe für eine Non-Compliance sind:

1. Mangelnde Zeit
2. Fehlen von Waschbecken und Desinfektionsspendern in ausreichender Anzahl und räumlicher Nähe
3. Hautreizungen, welche der Anwender auf Handhygieneprodukte zurückführt (Larson et al. 1982)

Mit unserer Studie wollten wir auf den dritten Faktor eingehen, da wir die Hautreizung bzw. die Angst vor möglicher Schädigung der Haut als ein wichtiges Hindernis für die Compliance in der Handhygiene ansehen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Sterillium® und das Sterillium® zugrunde liegende Propanolgemisch sehr geringe Hautirritation hervorriefen. Zudem fiel auf, dass das von uns verwendete Propanolgemisch die Haut tendenziell noch weniger zu irritieren scheint als Sterillium®. Diese Feststellung sollte jedoch sehr kritisch hinterfragt werden, da wir dieses Ergebnisse nur mittels des Patch-Tests aufzeigten, welcher lediglich eine akute und kurzzeitige Belastungssituation widerzuspiegeln vermag. Ob sich dieses Ergebnis auch in einem alltagsnahen Waschtest widerspiegeln würde, bleibt offen und wäre in zukünftigen Studie zu diskutieren.

Betrachtet man den Unterschied des irritativen Potentials von Sterillium® und des Propanolgemisches im Vergleich zu NLS, so wird deutlich, dass NLS ein weitaus stärker wirkendes Irritans darstellt als das Propanolgemisch oder Sterillium®. Im

Vergleich dieser 3 Substanzen scheint der Unterschied zwischen Sterillium® und Propanol in der Irritation vernachlässigbar gering. Es wird dabei offensichtlich, dass das Problem der irritativen Kontaktdermatitis, hervorgerufen durch Händehygiene, eindeutig bei der Anwendung des Detergens zu suchen ist. Wir konnten vorausgegangene Studien bestätigen, dass die Anwendung von Händedesinfektionsmitteln auf Alkoholbasis signifikant geringere Hautreizungen hervorruft als die Anwendung von Reinigungsmitteln oder Seifen (Boyce et al. 2000; Larson et al. 2001). Auch Winnefeld et al. zeigten, dass die Anwendung eines alkoholischen Desinfektionsmittels signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Hautverträglichkeit lieferte als eine Seifenbehandlung (Winnefeld et al. 2000).

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Handhygiene mit alkoholischen Produkten ist der mikrobiologische Vorteil gegenüber seifenhaltiger Waschsubstanzen. Kampf zeigte, dass durch die einminütige Applikation von Sterillium® die bakterielle Hautbesiedlung um den Faktor $\log(10) 4,6$ reduziert wurde, wohingegen eine simple Waschung der Hände die Kontamination lediglich um den Faktor 2,8 reduzierte (Kampf et al. 2004). Darüber hinaus wurde die Behandlung der Haut mit Sterillium® vom Probanden als signifikant angenehmer eingeschätzt und somit besser toleriert als die Anwendung der Seife (Kampf et al. 2003). Auch Winnefeld et al. verglichen in einer Studie den antimikrobiellen Effekt alkoholischer Händedesinfektion mit der Anwendung von Seife (Winnefeld et al. 2000). Es zeigte sich, dass das alkoholische Desinfektionsmittel die transiente Bakterienflora signifikant besser zu reduzieren vermochte als die einfache Waschung mit Seife. Darüber hinaus fand sich sogar in der Gruppe der Seifenanwender eine Zunahme der bakteriellen Kontamination mit der Häufigkeit der Waschung (Winnefeld et al. 2000). So ist auch aus mikrobiologischer Sicht die Anwendung des alkoholischen Desinfektionsmittels zu befürworten.

Larson untersuchte ebenfalls zwei alkoholische Handhygiene-Produkte im Vergleich zu Detergentien, zum einen bezüglich ihrer dermalen Toleranz und zum anderen bezüglich ihrer antimikrobiellen Eigenschaften. Das Detergens basierte auf 4% Chlorhexidine-Gluconat, das Desinfektionsmittel auf 61% Ethylalcohol und Weichmacher. Auch hier zeigte sich eine signifikant bessere Verträglichkeit des

Desinfektionsmittels als des Detergens. Zusätzlich kam es unter der Anwendung des Desinfektionsmittels zu einer deutlich reduzierten mikrobiellen Besiedelung im Vergleich zum Detergens (Larson et al. 2001). Bezüglich der Hautverträglichkeit zeigte Boyce, dass die Anwendung eines alkoholischen Desinfektionsmittels von den Probanden deutlich besser toleriert wurde als die Anwendung von Seife und Wasser (Boyce et al. 2000). Nicht nur die subjektive Einschätzung der Hautbefindlichkeit, sondern auch der objektiv messbare Feuchtigkeitsgehalt zeigte im Gegensatz zur Seifenwaschung keine signifikante Veränderung zum Basalwert. Die aktuellste Studie, die das irritative Potential der Kombinationsanwendung von Detergentien und Desinfektionsmitteln beleuchtet, stellt eine Studie von Pederson und Mitarbeitern dar. Auch er beobachtete eine geringere Hautirritabilität unter der kombinierten Anwendung als unter der alleinigen Detergensapplikation (Pederson et al. 2005).

Wir konnten die sehr gute Hautverträglichkeit von alkoholischen Händedesinfektionsmitteln sowohl mit unseren Ergebnissen des kombinierten Waschtests als auch mit denen des Patch-Tests untermauern. Es zeigte sich keine Addition der irritativen Potentiale, sondern eher noch eine geringere Irritation als nach alleinigem Waschen mit NLS. Zudem zeigten wir, dass die Irritation, welche bei einer Kombination von Detergens und Desinfektionsmittel auftritt, überwiegend auf das Detergens zurückzuführen ist und durch das Desinfektionsmittel gemildert werden kann.

Ein weiterer wichtiger Punkt, welchem bei der theoretischen Diskussion der Hautverträglichkeit zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wird, ist die subjektive Einschätzung des Hautzustandes. Bewirkt das angewandte Desinfektionsmittel ein angenehmes Hautgefühl, so wird es im auch beruflichen Alltag verwendet. Wird das alkoholische Desinfektionsmittel jedoch als brennend und hautschädigend empfunden, so wird die Händedesinfektion zugunsten des Waschens vernachlässigt, da das Waschen primär kein brennendes Gefühl verursacht. Ein Circulus vitiosus beginnt. Durch das vermehrte Waschen wird die Hautbarriere zunehmend mehr belastet und geschädigt. Dies wiederum verstärkt das

Vermeidungsverhalten gegenüber alkoholischen Desinfektionsmaßnahmen aufgrund brennender Sensationen. So ließe sich im Falle Sterillium® versus Propanol vermuten, dass das Fertigprodukt aufgrund des darin enthaltenen Zusatzstoffes Glycerol genau dieses angenehme Hautgefühl zu verursachen vermag. Ein Beleg hierfür lieferte Donald und Appa. Sie zeigten in einer kontrollierten doppelblinden dreiwöchigen Studie, dass die Selbsteinschätzung des Hautzustandes nach Applikation von stark glycerinhaltigen Produkten (> 25 %) deutlich besser ausfiel als im Vergleich zu niedrig glycerinhaltigen Produkten bzw. Produkte ohne Glycerinanteil (Donald 2000).

Wie wichtig in diesem Zusammenhang die Aufklärung über die sehr gute Hautverträglichkeit von alkoholischen Handprodukten ist, um eine Verbesserung der Compliance zu bewirken, zeigte eine Studie von Creedon. Hier konnte in medizinischen Einrichtungen durch ein aufklärendes Programm über Handhygiene die Compliance deutlich verbessert werden. Die betroffenen Personen berichteten nach Anwendung von alkoholischen Handhygieneprodukten (mit rückfettenden Zusätzen), ihre Haut sei geschmeidiger und fühle sich angenehmer an als vor Beginn dieses Programms (Creedon 2005). Es wird also deutlich, dass nicht nur objektivierbare Ergebnisse eine wichtige Rolle spielen, sondern, dass die Anwendercompliance nur dann steigen kann, wenn die Produkte auch subjektiv ein angenehmes Hautgefühl bewirken.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die kombinierte Anwendung eines Detergens und eines auf Alkohol basierenden Desinfektionsmittels, unabhängig von rehydrierenden oder weichmachenden Zusätzen besser von der Haut toleriert wird als die alleinige Anwendung eines Detergens. So kann der Wechsel vom Waschen mit Seife zur Anwendung alkoholischer Händedesinfektion den Hautzustand des medizinischen Personals deutlich verbessern und die Wahrscheinlichkeit der Infektionsübertragung mindern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Händedesinfektion stellt im klinischen Alltag eine wichtige Maßnahme zur Reduktion von nosokomialen Infektionen dar. Die Durchführung der Handhygiene ist maßgeblich von der Compliance der Anwender abhängig, welche wiederum von der kutanen Verträglichkeit der verwendeten Produkte beeinflusst wird.

Ziel dieser Studie war die Irritation der Haut, hervorgerufen durch alkoholische Desinfektionsmittel und das Detergens Natriumlaurylsulfat (0,5% NLS) in einem repetitiven Testdesign zu untersuchen. Mittels nicht invasiver Untersuchungsmethoden quantifizierten wir die irritativen Effekte von Sterillium®, 2-Propanol 45% v/v, 1-Propanol 30% v/v, welches die alkoholische Grundlage von Sterillium® darstellt sowie von Wasser und NLS 0,5%. Hierzu diente uns der Tewameter (TEWAMETER TM 120) als Messinstrument des transepidermalen Wasserverlustes, der Laser-Doppler-Flowmeter zur Erfassung des subepidermalen Blutflusses und das Corneometer als Messinstrument des intraepidermalen Feuchtigkeitsgehaltes.

In der vorliegenden Studie wurden zwei verschiedene Irritationstests bei 45 hautgesunden Testpersonen angewandt. Zum einen nutzten wir einen hoch standardisierten epikutanen Test (Patch-Test) in einem repetitiven Applikationsdesign, in welchem wir die Irritation von Sterillium®, 2-Propanol 45% v/v, 1-Propanol 30% v/v, Wasser und NLS 0,5% alleine und in verschiedenen Kombinationen untersuchten. Darüber hinaus führten wir einen Waschtest durch, welcher die täglichen Handhygienemaßnahmen von medizinischem Personal nachstellen sollte. Hier untersuchten wir sowohl die Einzel- als auch die Kombinationsanwendung von Sterillium®, Wasser und NLS 0,5%.

Während des Patch-Tests verblieben die Substanzen jeweils 24 h auf der Haut. Nach 24 h wurden die Substanzen erneut appliziert. Zum einen als repetitiver Test mit gleicher Substanz und zum anderen als kombinierte Anwendung der Substanzen miteinander. Die erste Applikation erfolgte zum Zeitpunkt $t = 0$, die

zweite Applikation zum Zeitpunkt $t = 24$ h. Nach 48 h wurden die Testkammern entfernt. Die Messungen wurden nach 72 h vorgenommen.

Patch-Test und Waschtest zeigten ähnliche Ergebnisse. Die alkoholischen Substanzen zeigten eine geringe Irritation ähnlich der von Wasser. Das Detergens NLS hingegen rief deutlich stärkere epidermale Barrierestörungen hervor als die alkoholischen Desinfektionsmittel. Zudem zeigte sich kein summierender Effekt bei der kombinierten Anwendung des Detergens und der alkoholischen Produkte. Im Gegenteil: Es zeigten sich ein geringerer transepidermaler Wasserverlust, eine geringere dermale Durchblutung und eine stärkere epidermale Hydratation bei der kombinierten Anwendung des Desinfektionsmittels und des Detergens als bei der alleinigen Anwendung von NLS. Dies spricht für eine sehr gute Verträglichkeit der kombinierten Anwendung von NLS und dem alkoholischen Desinfektionsmittel.

Unsere Ergebnisse zeigen einen geringeren irritativen Effekt alkoholischer Desinfektionsmittel gegenüber Detergentien auf. Darüber hinaus konnten wir bestätigen, dass die kombinierte Anwendung von alkoholischen Desinfektionsmitteln und einem Detergens im Vergleich zu der alleinigen Anwendung von Detergentien einen protektiven Effekt auf die Hautbarriere bewirkt. Diese Feststellung spielt im Hinblick auf die Anwendercompliance von Desinfektionsmaßnahmen eine bedeutende Rolle. Denn nur bei guter dermatologischer Verträglichkeit und subjektiver Akzeptanz werden regelmäßig und konsequent Händedesinfektionsmaßnahmen durchgeführt.

Zusammenfassend können wir aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und in Zusammenschau mit der aktuellen Studienlage feststellen, dass Händedesinfektion mit alkoholischen Desinfektionsmitteln nicht nur eine stärkere antimikrobielle Wirkung aufweist, sondern auch besser hautverträglich ist als Handhygiene mit Wasser und Seife.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|-------------------|---|
| A | Grenzfläche |
| APIC | Association for Professionals in Infection Control |
| CDC | Center of Disease Control der USA |
| CIKD | Chronisch Irritative Kontaktdermatitis |
| CU | corneometry units |
| D | Diffusionskoeffizient (konstant) |
| $\Delta\sigma$ | Dichteänderung |
| HICPAC | Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee |
| IKD | Irritative Kontaktdermatitis |
| Δl | Wegdifferenz |
| Δm | Diffundierende Masse |
| MES | Mecetroniumetilsulfat |
| NLS | Natriumlaurylsulfat |
| p | Irrtumswahrscheinlichkeit/ Signifikanzniveau |
| p_{part} | Partialdruck |
| PRO | 2-Propanol 45% v/v 1-Propanol 30% v/v |
| PU | perfusion units |
| Rh | relative Feuchtigkeit |
| SHEA | Society for Healthcare Epidemiology of America |
| ST | Sterillium® |
| TEWL | Transepidermaler Wasserverlust |
| Δt | Zeitdifferenz |
| T | Temperatur |
| vs. | versus |

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Agner T., Serup J., Handlos V., Batsberg W. (1989a). Different skin irritation abilities of different qualities of sodium lauryl sulphate. *Contact Dermatitis* 21(3): 184-8.
- Agner T., Serup J. (1989b). Skin reactions to irritants assessed by non-invasive bioengineering methods. *Contact Dermatitis* 20(5): 352-9.
- Agner T., Serup J. (1990). Individual and instrumental variations in irritant patch-test reactions- clinical evaluation and quantification by bioengineering methods. *Clin Exp Dermatol* 15(1): 29-33.
- Agner T. (1991). Basal transepidermal water loss, skin thickness, skin blood flow and skin colour in relation to sodium-lauryl-sulphate-induced irritation in normal skin. *Contact Dermatitis* 25(2): 108-14.
- Agner T. (1992). Noninvasive measuring methods for the investigation of irritant patch test reactions. A study of patients with hand eczema, atopic dermatitis and controls. *Acta Derm Venereol Suppl* 173 1-26.
- Alexander H., Miller D.L. (1979). Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol* 72(1): 17-9.
- Alexander S. (1988). Patch testing and menstruation. *Lancet* 2(8613): 751.
- Anderson B., Rayakar P.V. (1989). Solute structure-permeability relationships in human stratum corneum. *J Invest Dermatol* 93: 280-286.
- Aramaki J., Effendy I. et al. (2001). Which bioengineering assay is appropriate for irritant patch testing with sodium lauryl sulfate? *Contact Dermatitis* 45(5): 286-90.
- Barel A., Clarys P. (1995). Measurement of epidermal capacitance. *Handbook of Non-invasive Methods and the skin*. J. Serrup, Jemec: 165-177.
- Barry B. (1987). Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J Control Rel* 6: 85-97.
- Bäurle G., Hornstein O.P., Diepgen, T.L. (1985). Professionelle Handekzeme. *Dermatosen* 33: 161-165.
- Bäurle G. (1989). In: Handekzeme. Studie zum Einfluss von konstitutionellen und Umweltfaktoren auf die Genese. Stuttgart, Schattauer-Verlag.

- Behl C. R., Flynn G. L et al. (1980). Hydration and percutaneous absorption: I. Influence of hydration on alkanol permeation through hairless mouse skin. *J Invest Dermatol* 75(4): 346-52.
- Behl C. R., Barrett M. (1981). Hydration and percutaneous absorption II: Influence of hydration on water and alkanol permeation through Swiss mouse skin; comparison with hairless mouse. *J Pharm Sci* 70(11): 1212-5.
- Behl C. R., Barrett M. et al (1982). Hydration and percutaneous absorption III: Influences of stripping and scalding on hydration alteration of the permeability of hairless mouse skin to water and n-alkanols. *J Pharm Sci* 71(2): 229-34.
- Behl C. R., El-Sayed A. A. et al. (1983). Hydration and percutaneous absorption IV: influence of hydration on n-alcohol permeation through rat skin; comparison with hairless and Swiss mice. *J Pharm Sci* 72(1): 79-82.
- Berardesca E., Maibach H. I. (1988a). Racial differences in sodium lauryl sulphate induced cutaneous irritation: black and white. *Contact Dermatitis* 18(2): 65-70.
- Berardesca E., Maibach H. I. (1988b). Sodium-lauryl-sulphate-induced cutaneous irritation. Comparison of white and Hispanic subjects. *Contact Dermatitis* 19(2): 136-40.
- Berardesca E., Fideli D., et al. (1990). In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 70(5): 400-4.
- Bettley F. R., Grice K. A. (1967). The influence of ambient humidity on transepidermal water loss. *Br J Dermatol* 79(11): 575-81.
- Bircher A. J., Roskos K.V., Maibach H.I. Guy R.H., (1993). Laser-Doppler-measured cutaneous blood flow: effects with age. *Aging skin: properties and functional changes*. Dekker, Basel.
- Bircher A., De Boer E. M., et al. (1994). Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 30(2): 65-72.

- Blank I.H. (1952). Factors which influence the water content of stratum corneum. *J Invest Dermatol* 15: 433-440.
- Blanken R., Van der Valk P. G. et al. (1986). Laser-Doppler flowmetry in the investigation of irritant compounds on human skin. *Derm Beruf Umwelt* 34(1): 5-9.
- Blichmann C., Serup J. Hydration studies on scaly hand eczema. *Contact Dermatitis* 16(3): 155-9
- Boyce J., Kelliher S., Vallande N. (2000). Skin irritation and dryness associated with two hand-hygiene regimens: soap-and-water hand washing versus hand antiseptis with an alcoholic hand gel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21(7): 442-8.
- Braun-Falco O., et al. (2005). In: *Dermatologie und Venerologie*. Braun-Falco et al. eds., Springer Heidelberg, 5ed: 342-347
- Braverman I. M., Keh A. et al. (1990). Correlation of laser Doppler wave patterns with underlying microvascular anatomy. *J Invest Dermatol* 95(3): 283-6.
- Carter K. C. (1983). Ignaz Semmelweis. The etiology, concept and prophylaxis of childbed fever. University of Wisconsin Press.
- Coppage C. M. (1961). Handwashing in patient care. Washington, D.C., United States Public Health Service.
- Courage & Khazaka (1998a). Information and Operating Instruction of The Corneometer CM820. Köln.
- Courage & Khazaka (1998b). Information and Operating Instruction of The TEWAMETER TM210. Köln.
- Creedon S. A. (2005). Healthcare workers' hand decontamination practices: compliance with recommended guidelines. *J Adv Nurs* 51(3): 208-16.
- de Boer E. M., Bezemer P. D., Bruynzeel D. P. (1989). A standard method for repeated recording of skin blood flow using laser Doppler flowmetry. *Derm Beruf Umwelt* 37(2): 58-62.
- de Haan P., Meester, Brynzal, D.P. (1996). Irritancy of alcohols. In: *The irritant contact dermatitis*. Van der Valk P.G.M., Maibach H.I. eds. CRC press, New York. 65-70.

- de Luca R., Balestrieri A. et al. (1983). Measurement of cutaneous evaporation. 6. Cutaneous water loss in the people of Somalia. *Boll Soc Ital Biol Sper* 59(10): 1499-501.
- Diffey B. L., Oliver R. J. et al. (1984). A portable instrument for quantifying erythema induced by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 111(6): 663-72.
- Distante F., Berardesca E. (1995). Hydratation. In: *Biongeering of The Skin. Methods and Instrumentations*. E. Berardesca, Elsner, P, Wilhelm, K.P., Maibach, H.I eds.
- Donald S. Y., Appa (2000). Glycerine: A Natural Ingredient for Moisturizing Skin. In: *Dry Skin and Moisturizers, Chemistry and Function*. Maibach H.I, Loden M. eds., New York ,CRC Press 213-228.
- Donald T. , Stewart D., Stewart M.E. (2000). Epidermal Composition. In: *Dry Skin and Moisturizers, Chemistry and Function*. Maibach H.I., Loden M. eds. , New York, CRC press. 13-26.
- Ducloux G., Ducloux H., Conri C. (1989). Cutaneous circulation in sportsmen. A laser Doppler study. *Arch Mal Coeur Vaiss* 82 Spec No 2: 35-7.
- Effendy I., Weltfriend S., Patil S., Maibach H.I. (1996). Differential irritant skin responses to topical retinoic acid and sodium lauryl sulphate: alone and in crossover design. *British J of Derm* 134: 424-430.
- Elam M., Wallin B. G. (1987). Skin blood flow responses to mental stress in man depend on body temperature. *Acta Physiol Scand* 129(3): 429-31.
- Elias P. M. (1981). Lipids and the epidermal permeability barrier. *Arch Dermatol Res* 270(1): 95-117.
- Elias P. M. (1983). Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 80 Suppl: 44s-49s.
- Fartasch M., Diepgen T. L. (1992). The barrier function in atopic dry skin. Disturbance of membrane- coating granule exocytosis and formation of epidermal lipids? *Acta Derm Venereol Suppl* 176: 26-31.
- Fartasch M. (1995). Human barrier formation and reaction to irritation. *Curr Probl Dermatol* 23: 95-103.
- Fartasch M. (1997). Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. *Microsc Res Tech* 37(3): 193-9.

- Fartasch M., Schnetz E. et al. (1998). Characterization of detergent-induced barrier alterations -- effect of barrier cream on irritation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 3(2): 121-7.
- Fartasch M. (2002). Hornschichtbarriere: Struktur und Funktion. In: *Kontaktekzem*. Fuchs A. ed, Dustri-Verlag, Göttingen. 4a.11.
- Freeman S., Maibach, H.I. (1988). Study of irritant contact dermatitis produced by repeat patch test with sodium lauryl sulfate and assessed by visual methods, transepidermal water loss, and laser Doppler velocimetry." *J Am Acad Dermatol* 19(3): 496-502.
- Friebe K., Effendy I., Löffler H. (2003). Effects of skin occlusion in patch testing with sodium lauryl sulphate. *Br J Dermatol* 148(1): 65-9.
- Froebe C. L. (1990). Pervention of stratum corneum lipid phase transitions in vivo by glycerol-an alternate mechanism for skin moisturization. *J Soc Cosmet* 41: 41-65.
- Frosch P.J. (1992). Cutaneous irritation. In: *Textbook of contact dermatitis*. Rycroft M. T., Frosch, Benezra C. eds., Springer, London 28-61.
- Frosch P. J., Kurte A. et al. (1993). Efficacy of skin barrier creams (III). The repetitive irritation test (RIT) in humans. *Contact Dermatitis* 29(3): 113-8.
- Fuchs T, Gutgesell C. (2002). Epikutantest. In: *Kontaktekzem*. Fuchs T., Aberer W. eds., Göttingen, Dustri-Verlag. 10a.
- Garner J. S., Favero M. S. (1986). CDC guidelines for the prevention and control of nosocomial infections. Guideline for handwashing and hospital environmental control, 1985. Supersedes guideline for hospital environmental control published in 1981. *Am J Infect Control* 14(3): 110-29.
- Gebhard K.L. (2004). Dissertation: Evaluation und Standardisierung von Hauttestungen zur Diagnostik der irritativen Kontaktdermatitis. Universität Marburg
- Giorgini S., Brusi C. et al. (1992). Baseline transepidermal water loss in 3 different anatomical regions in healthy and eczematous subjects. *Contact Dermatitis* 27(2): 112-3.

- Gobrecht H. (1990). In: Molekularphysik. Lehrbuch der Experimentalphysik: Mechanik, Akustik, Wärme Band 1. Bergmann L. S. ed. De Gruyter. 762; 468-470.
- Goh C. L., Chia S. E. (1988). Skin irritability to sodium lauryl sulphate--as measured by skin water vapour loss-by sex and race. *Clin Exp Dermatol* 13(1): 16-9.
- Grayson S., Elias P. M. (1982). Isolation and lipid biochemical characterization of stratum corneum membrane complexes: implications for the cutaneous permeability barrier. *J Invest Dermatol* 78(2): 128-35.
- Grice K., Sattar H. et al. (1971). Skin temperature and transepidermal water loss. *J Invest Dermatol* 57(2): 108-10.
- Grice K., Sattar H. et al. (1972). The effect of ambient humidity on transepidermal water loss. *J Invest Dermatol* 58(6): 343-6.
- Grice K. A. (1980). Transepidermal water loss. The physiology and pathophysiology of the skin. 6: 2115-2127.
- Grime A., Edison B.L., Green B. A., Wildnauer R.H. (2004). Evaluation of inherent differences between African American and white skin surface properties using subjective and objective measures. *Cutis*. 73(6): 392-6
- Guy R., Hadgraft J. (1988). Physiochemical aspects of percutaneous penetration and its enhancement. *Pharm Res* 5: 753-758.
- Halkier-Sorensen L. (1998). Occupational skin diseases: reliability and utility of the data in the various registers; the course from notification to compensation and the costs. A case study from Denmark. *Contact Dermatitis* 39(2): 71-8.
- Hannuksela A., Hannuksela M. (1995). Irritant effects of a detergent in wash and chamber tests. *Contact Dermatitis* 32(3): 163-6.
- Hannuksela A., Hannuksela M. (1996). Irritant effects of a detergent in wash, chamber and repeated open application tests. *Contact Dermatitis* 34(2): 134-7.
- Hara M., Verkman A. S. (2003). Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(12): 7360-5.

- Hatanaka H., Matsumoto S. et al (1984). Fundamental studies on the measurement of skin blood flow by a perflux laser doppler flowmeter and its clinical application. *Rinsho Byori* 32(9): 1025-8.
- Hofmann U. (1994). Dissertation: Die getrennte Erfassung des Blutflusses in den Kapillaren und den Kapazitätsgefäßen der menschlichen Haut mit Hilfe der Laser-Doppler Blutflussmessung. Universität Marburg.
- Huether S. E., Jacobs M. K. (1986). Determination of normal variation in skin blood flow velocity in healthy adults. *Nurs Res* 35(3): 162-5.
- Imokawa G., Sumura K, Katsumi M (1975). Study on skin roughness caused by surfactants. Correlation between skin roughness and protein denaturation. *J Am Oil Chem Soc* 52: 484-489.
- Imokawa G., Akasaki S. et al. (1989). Importance of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin. *Arch Dermatol Res* 281(1): 45-51.
- Kampf G. (2002). Wirkstoffe. In: Hände-Hygiene im Gesundheitswesen. G. Kampf, ed. Hamburg, Springer-Verlag 70-103.
- Kampf G., Muscatiello M. (2003). Dermal tolerance of Sterillium, a propanol-based hand rub. *J Hosp Infect* 55(4): 295-8.
- Kampf G., Kramer (2004). Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs. *Clin Microbiol Rev* 17: 863-893.
- Kampf G., Ostermeyer C. (2004). Efficacy of alcohol-based gels compared with simple hand wash and hygienic hand disinfection. *J Hosp Infect* 56 Suppl 2: S13-5.
- Kappes U., Göritz N. et al. (2001). Tandem Application of Sodium Lauryl Sulfate and n-propanol. Does not lead to Enhancement of Cumulative Skin Irritation. *Acta Derm Venerol* 81: 403-405.
- Kavli G., Angell E. et al. (1987). Hospital employees and skin problems. *Contact Dermatitis* 17(3): 156-8.
- Kemmett D. (1989). Premenstrual exacerbation of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 120(5): 715.

- Kirk J. E. (1966). Hand washing. Quantitative studies on skin lipid removal by soaps and detergents based on 1500 experiments. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh): 1-183.
- Knutson et al. (1985). Molecular physical and chemical considerations in understanding drug transport in the stratum corneum. *J Contr Rel* 2: 67-87.
- Kramer A., Bernig T., Kampf G. (2002). Clinical double-blind trial on the dermal tolerance and user acceptability of six alcohol-based hand disinfectants for hygienic hand disinfection. *J Hos Infect* 51: 114-120.
- Kühner-Piplack (1987). Dissertation: Klinik und Differenzialdiagnose des Handekzems. Eine retrospektive Studie am Krankengut der Universitätshautklinik Heidelberg. Universität Heidelberg.
- Lachapelle J. M. (1992). Histopathological and immunohistopathological features of irritants. In: *Textbook of Contact Dermatitis*. Rycroft R. C. G, Menne T, Frosch, P.J, Benezra, C. London, Springer 94-102.
- Lamke L. O., Wedin B. (1971). Water evaporation from normal skin under different environmental conditions. *Acta Derm Venereol* 51(2): 111-9.
- Landmann L. (1986). Epidermal permeability barrier: transformation of lamellar granule- disks into intercellular sheets by a membrane-fusion process, a freeze- fracture study. *J Invest Dermatol* 87(2): 202-9.
- Larson E., Killien, M. (1982). Factors influencing handwashing behaviour of patient care personnel. *Am J Infect Control* 10(3): 93-9.
- Larson E. (1984). Effects of handwashing agent, handwashing frequency, and clinical area on hand flora. *Am J Infect Control* 12(2): 76-82.
- Larson E. (1985). Handwashing and skin. Physiologic and bacteriologic aspects. *Infect Control* 6(1): 14-23.
- Larson, E. (1988). Guideline for use of topical antimicrobial agents. *Am J Infect Control* 16(6): 253-66.
- Larson E., Eke P.I. (1990.) Efficacy of alcohol-based hand rinses under frequent - use conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 542-544.
- Larson E. L. (1995). APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 23(4): 251-69.

- Larson E. L., Aiello A. E. et al. (2001). Assessment of two hand hygiene regimens for intensive care unit personnel. *Crit Care Med* 29(5): 944-51.
- Leveque, J. L., de Rigal J., et al. (1993). How does sodium lauryl sulfate alter the skin barrier function in man? A multiparametric approach. *Skin Pharmacol* 6(2): 111-5.
- Li L., et al. (2005). Age-related changes in skin topography and microcirculation. *Arch. Dermatol Res*(3):1-5
- Löffler H., Effendy I., Happle R. (1996). The sodium lauryl sulfate test. A noninvasive functional evaluation of skin hypersensitivity. *47(11): 832-838.*
- Löffler H., Effendy I. (1997). Crescendo reactions to sodium lauryl sulfate and retinoic acid in irritant patch tests. *Contact Dermatitis* 37(1): 47-8.
- Löffler H, Effendy I., Happle R. (2000). Die irritative Kontaktdermatitis. *Hautarzt* 51: 203-218.
- Low P. A., Neumann C. et al. (1983). Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser Doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 58(9): 583-92.
- Lübbe J., Ruffieux C., et al. (2000). A stinging cause for preventive skin care. *Lancet* 356(9231): 768-9.
- Lübbe J. R., Van Melle C., Perrenoud D. (2001). Irritancy of the skin disinfectant n-propanol. *Contact Dermatitis* 45(4): 226-31.
- Malten K. E., Thiele F. A. (1973). Evaluation of skin damage. Water loss and carbon dioxide release measurements related to skin resistance measurements. *Br J Dermatol* 89(6): 565-9.
- Maury E., Alzieu M. et al. (2000). Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 162(1): 324-7.
- Mc Lane C., Chenelly S., Sylwestrak M., Kirchhoff K.T. (1983). A nursing practice problem: failure to observe aseptic techniques. *Am J Intect Control* 11: 178-182.
- Meding B., Swanbeck G. (1989). Epidemiology of different types of hand eczema in an industrial city. *Acta Derm Venereol* 69(3): 227-33.
- Meding B., Jarvholm B. (2002). Hand eczema in Swedish adults – changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol.* 118(49): 719-23

- Müller P., Keller R., Imhof P. (1987). Laser Doppler flowmetry, a reliable technique for measuring pharmacologically induced changes in cutaneous blood flow? *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 9(6): 409-20.
- Nemanic M., Elias P.M. (1980). In situ precipitation: a novel cytochemical technique for visualization of permeability pathways in mammalian stratum corneum. *J Histochem Cytochem* 28: 573-577.
- Nilsson G. E. (1977). Measurement of water exchange through skin. *Med Biol Eng Comput* 15(3): 209-18.
- Nilsson G. E., Wahlberg J. E. (1982). Assessment of skin irritancy in man by laser Doppler flowmetry. *Contact Dermatitis* 8(6): 401-6.
- Nilsson A. L., Eriksson L. E., Nilsson G. E. (1986). Effects of local convective cooling and rewarming on skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 5(1): 11-25.
- Nilsson A. L. (1987). Blood flow, temperature, and heat loss of skin exposed to local radiative and convective cooling. *J Invest Dermatol* 88(5): 586-93.
- Oestmann E., Lavrijsen A. P. et al. (1993). Skin barrier function in healthy volunteers as assessed by transepidermal water loss and vascular response to hexyl nicotinate: intra- and inter-individual variability. *Br J Dermatol* 128(2): 130-6.
- Panisset F., Treffel P. et al. (1992). Transepidermal water loss related to volar forearm sites in humans. *Acta Derm Venereol* 72(1): 4-5.
- Pederson L. K., Held E. et al. (2005). Short-term effects of alcohol-based disinfectant and detergent on skin irritation. *Contact Dermatitis* 52: 82-87.
- Pinnagoda J., Tupker R. et al. (1989). Measurement of transepidermal water loss. *Contact Dermatitis* 20(2): 159-60.
- Pinnagoda J., Tupker R. A., Agner T., Serup J. (1990). Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 22(3): 164-78.
- Pittet D., Mourrouga P., Perneger T.V., and members of the Infection control program (1999). Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 130:126-130.

- Pittet D., Harbarth S. et al. (2000). Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 356(9238): 1307-12.
- Pittet D. (2001a). Improving adherence to hand hygiene practice: a multidisciplinary approach. *Emerg Infect Dis* 7(2): 234-40.
- Pittet D. (2001b). Compliance with hand disinfection and its impact on hospital-acquired infections. *J Hosp Infect* 48 Suppl A: S40-6.
- Pittet D. (2004) Compliance. In: *Hände-Hygiene im Gesundheitswesen*. Kampf G.ed. p: 221-249.
- Proschk E. (1992). Regulation der epidermalen Permeabilitätsbarriere durch Lipide und durch Hyperproliferation. *Hautarzt* 43: 331-338.
- Proske O., Sauermann G., Pietsch H., Rohde B. (1995). Skin compatibility of Mectroniumetilsulfate in a Hand Disinfectant- A clinical Study. *Hyg Med* 20: 535-542.
- Pschyrembel W. (2004). *Klinisches Wörterbuch*. 260. Auflage, De Gruyter, Berlin
- Ramsings D. W., Agner T. (1997). Effect of water on experimentally irritated human skin. *Br Journal Dermatol*: 136:364-367.
- Rawlings A. et al. (1993). The biological effects of glycerol. *J Invest Dermatol* 100: 587.
- Rhein L.D., (1997) Review of properties of surfactants determine their interactions with stratum corneum. *J Soc Cosmet Chem*. 48: 253-74
- Rogier V., Deride M.P., Verleye G., Rosseuw D. (1990). Standardized conditions needed for the skin surface measurements. *Cosmet Toiletries* 105: 73-82.
- Rotter M. (1999). *Hand washing and hand disinfection*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Rotter M., Koller W, Neumann R. (1991). The influence of cosmetic additives on the acceptability of alcohol-based hand disinfections. *J Hoes Infect supply b*: 57-63.
- Rogier A., Lotte C., Corcuff P., Maibach H.I. (1988). Relationship between skin permeability and corneocyte size according to anatomical site, age and sex in man. *J Soc Cosmet Chem* 39: 15-26.

- Saint Leger D., Francois A. M. et al. (1988). Age-associated changes in stratum corneum lipids and their relation to dryness. *Dermatologica* 177(3): 159-64.
- Salerud E. G., Tenland T. et al. (1983). Rhythmical variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 2(2): 91-102.
- Schäfer H. L., Worm J. M. (2002). Penetration von Allergenen. In: *Kontaktekzem*. Fuchs A. ed. München, Dustri-Verlag.
- Schnuch A., Aberer W, et al. (2003). Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *Dermatologische Qualitätssicherung, Leitlinien und Empfehlungen*. Korting H. C., Callies, R, Reusch, M, Schlaeger, M, Sterry, W, Zuckschwerdt eds.
- Serup J. (1992). Noninvasive Techniques for Quantification of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. Rycroft M., Frosch T, Benezra P.J., eds. Berlin, Springer-Verlag
- Smit H. A., Burdorf A. et al. (1993). Prevalence of hand dermatitis in different occupations. *Int J Epidemiol* 22(2): 288-93.
- Smith W. P., Christensen M. S. et al. (1982). Effect of lipids on the aggregation and permeability of human stratum corneum. *J Invest Dermatol* 78(1): 7-11.
- Smits T. M., Aarnoudse J. G., Geerdink J. J., Zijlstra W. G. (1987). Hyperventilation-induced changes in periodic oscillations in forehead skin blood flow measured by laser Doppler flowmetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 6(2): 149-59.
- Smolander J., Kolari P., Korhonen O., Ilmarinen R. (1987). Skin blood flow during incremental exercise in a thermoneutral and a hot dry environment. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 56(3): 273-80.
- Spruit D., Malten K. E. (1969). Humidity of the air and water vapour loss of the skin. The changing permeability. *Dermatologica* 138(5): 418-26.
- Steere A. C., Mallison G. F. (1975). Handwashing practices for the prevention of nosocomial infections. *Ann Intern Med* 83(5): 683-90.
- Stillman M. A., Maibach H. I., Shalita A. R. (1975). Relative irritancy of free fatty acids of different chain length. *Contact Dermatitis* 1(2): 65-9.
- Stingeni L., Lapomarda V. et al. (1995). Occupational hand dermatitis in hospital environments. *Contact Dermatitis* 33(3): 172-6.

- Sundberg S. (1984). Acute effects and long-term variations in skin blood flow measured with laser Doppler flowmetry. *Scand J Clin Lab Invest* 44(4): 341-5.
- Taubitz J. (2001). Forschung am Menschen: Die neue Deklaration von Helsinki. *Deutsches Ärzteblatt*, Ausg. 38. Seite A-2413/ B-2082/ C-1933.
- Tronnier M. (1980). Differenzierte Feuchtigkeitsmessungen an der menschlichen Haut. *Ärztl Kosmetol* 10: 291-308.
- Tsai T.F., Maibach H.I. (1999). How irritant is water? An overview. *Contact Dermatitis* 41: 311-314
- Tupker R. A., Coenraads P. J., et al. (1989). Baseline transepidermal water loss (TEWL) as a prediction of susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Contact Dermatitis* 20(4): 265-9.
- Tupker R. A., Pinnagoda J., Coenraads P., Nater J.P. (1993). Transepidermal water loss measurement by means of an Evaporimeter. In: *Noninvasive methods for the quantification of skin functions..* Frosch P. J, Kligmann A.M., eds. Heidelberg, Springer-Verlag.
- Tupker R. A., Willis C., et al. (1997). Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 37(2): 53-69.
- Tur E., Tur M., Maibach H. I., Guy R. H. (1983). Basal perfusion of the cutaneous microcirculation: measurements as a function of anatomic position. *J Invest Dermatol* 81(5): 442-6.
- Varani J., Fligiel S. E. et al. (1993). Effects of sodium lauryl sulfate on human skin in organ culture: comparison with all-trans-retinoic acid and epidermal growth factor. *Dermatology* 187(1): 19-25.
- Vickers C. (1963). Existence of reservoir in the stratum corneum. *Arch Dermatol* 88: 20-23.
- Wahlberg J.E. (2001) Patch Testing. In: *Textbook of Contactdermatitis.* Rycroft R.J.G., Menné T., Frosch P.J., Lepoittevin J.-P. eds. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 439-468
- Walter C. (1965). Disinfections of hands. *Am J Surg* 109: 205-208.

- Warner R. R., Myers M. C. et al. (1988). Electron probe analysis of human skin: determination of the water concentration profil. *J Invest Dermatol* 90(2): 218-24.
- Wendt C. (2002). Empfehlung zur Händehygiene -ein internationaler Vergleich. In: *Hände-Hygiene im Gesundheitswesen* G. Kampf ed., Hamburg, Springer: 261-275.
- Wiechers J. (1989). The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharm Weekbl Sci* 11: 185-198.
- Wigger-Alberti W., Krebs A. Elsner P. (2000). Experimental irritant contact dermatitis due to cumulative epicutaneous exposure to sodium lauryl sulphate and toluene: single and concurrent application. *Br J Dermatol* 143(3): 551-6.
- Wilhelm K. P., Cua A. B. et al. (1991). Skin aging. Effect on transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and casual sebum content. *Arch Dermatol* 127(12): 1806-9.
- Wilhelm K. P. (1998). Possible Pitfalls in Hydration Measurements. In: *Skin Bioengineering*. Elsner P., Barel A.O., Berardesca E., Gabard B., Serup J, eds., Jena, Karger. 26: 223-234.
- Wilkin J. K., Trotter K. (1987). Cognitive activity and cutaneous blood flow. *Arch Dermatol* 123(11): 1503-6.
- Winnefeld M., Richard M. A., Drancourt M., Grob J. J. (2000). Skin tolerance and effectiveness of two hand decontamination procedures in everyday hospital use. *Br J Dermatol* 143(3): 546-50.
- Woodford R., Barry B.W. (1986). Penetration enhancers and the percutaneous absorption of drugs and update. *J Toxiol Cut Cut Ocul Toxicol* 5: 165-175.
- Zienicke H. (1990). Hautfeuchtigkeit (Transepidermaler Wasserverlust): Meßmethoden und Abhängigkeit vom Waschverfahren. In: *Hautreinigung mit Syndets*. Braun-Falco ed., Berlin, Springer- Verlag: 137-147.

7. ANHANG

Handout für Gruppen A, B und C:

| Waschplan und Patch-Test | Gruppe | A |
|---------------------------------|---------------|----------|
|---------------------------------|---------------|----------|

Tag 1: 1. Aufbringen der Patch-Test-Pflaster am Rücken.
2. Beginn der Waschung der Unterarme: 1 Flasche NLS-Lsg. in Wanne geben und Wanne bis zur Markierung mit 37° warmen Wasser auffüllen.

RE oder LI Unterarm (abhängig von der Randomisierung) 5 min in Seifenbad baden und währenddessen durch ein 25 maliges Auf- und ein 25 maliges Abrollen mittels Schaumstoffroller Innenseite des Unterarms waschen.

Anschließend Unterarm unter fließendem Wasser (ca. 37°) abspülen und dann mit Zellstoff trocken tupfen. Dann Schaumstoffroller gründlich ausspülen und trocknen lassen.

Es folgt dann die Waschung mit Sterillium®. Sterillium® in ein sauberes Gefäß füllen und Schaumstoffroller voll saugen lassen. In 5 Serien den Roller jeweils 5 mal auf und 5 mal abrollen (5 mal auf und 5 mal abrollen = 1 Serie von 1 Minute Dauer).

Nach jeder Serie Sterillium® kurz abtrocknen lassen (ca. 15 sec) und nächste Serie starten. Dann Schaumstoffroller ausspülen und trocknen lassen.

Den anderen Unterarm (abhängig von der Randomisierung) nur mit Sterillium® behandeln, wie oben beschrieben.

Waschung täglich morgens und abends, insgesamt 7 Tage

Tag 2: Wiedervorstellung in der Hautklinik. Erneuter Patch

Tag 3: Messung der Testfelder am Rücken.

Tag 8: Messung der Unterarme.

Waschplan und Patch-Test

Gruppe B

Tag 1:

1. Aufbringen der Patch-Test-Pflaster am Rücken.
2. Beginn der Waschung der Unterarme: 1 Flasche NLS-Lsg. in Wanne geben und Wanne bis zur Markierung mit 37° warmen Wasser auffüllen.

RE oder LI Unterarm (abhängig von der Randomisierung) 5 min in Seifenbad baden und währenddessen durch ein 25 maliges Auf- und ein 25 maliges Abrollen mittels Schaumstoffroller Innenseite des Unterarms waschen.

Anschließend Unterarm unter fließendem Wasser (ca. 37°) abspülen und dann mit Zellstoff trocken tupfen. Dann Schaumstoffroller gründlich ausspülen und trocknen lassen.

Es folgt dann die Waschung mit Sterillium®. Sterillium® in ein sauberes Gefäß füllen und Schaumstoffroller voll saugen lassen. In 5 Serien den Roller 5 mal auf und 5 mal abrollen (5 mal auf und 5 mal abrollen = 1 Serie von 1 Minute Dauer).

Nach jeder Serie Sterillium® kurz abtrocknen lassen (ca. 15 sec) und nächste Serie starten. Dann Schaumstoffroller gründlich ausspülen und trocknen lassen.

Den anderen Unterarm (abhängig von der Randomisierung) nur in Seifenbad baden (5min) und waschen wie oben beschrieben.

Waschung täglich morgens und abends, insgesamt 7 Tage

Tag 2: Wiedervorstellung in der Hautklinik. Erneuter Patch.

Tag 3: Messung der Testfelder am Rücken

Tag 8: Messung der Unterarme

Waschplan und Patch-Test

Gruppe

C

Tag 1:

1. Aufbringen der Pflaster am Rücken.

2. Beginn der Waschung der Unterarme.

Sterillium® in ein sauberes Gefäß füllen und Schaumstoffroller voll saugen lassen. In 5 Serien den Roller 5 mal auf und 5 mal abrollen (5 mal auf und 5 mal abrollen = 1 Serie von 1 Minute Dauer).

Nach jeder Serie Sterillium® kurz abtrocknen (ca. 15 sec) lassen und nächste Serie starten. Dann Schaumstoffroller gründlich ausspülen und trocknen lassen.

Den anderen Unterarm (abhängig von der Randomisierung) nur mit Wasser (37°C), in gleicher Weise behandeln wie anderen Unterarm mit Sterillium®.

Waschung täglich morgens und abends, insgesamt 7 Tage

Tag 2:

Wiedervorstellung in der Hautklinik. Erneuter Patch.

Tag 3:

Messung der Testfelder am Rücken

Tag 8:

Messung der Unterarme

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/ Herren

in Marburg

Arnold, Aumüller, Bach, Basler, Baum, Barth, Becker, Bertalanffy, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Fuchs, Folz, Geus, Görg, Gotzen, Grzeschik, Grimm, Griss, Gudermann, Hasilik, Happle, Hertl, Hofmann, Hoyer, Hellinger, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Jungclas, Kann, Kern, Klenk, Klose, Koolman, Köhler, Kretschmer, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lill, Lammel, Löffler, Lorenz, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Seyberth, Vogelmeier, Weihe, Wagner, Werner, Westermann Wilke, Wulf

in Lugano, Schweiz

Martinioli, Marx

Danksagung

Besonderen Dank schulde ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. Löffler, leitender Oberarzt der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Philipps-Universität Marburg, für das Thema meiner Doktorarbeit, die Inspiration und die höfliche aber bestimmte Art, meine Dissertation voranzutreiben. Er nahm sich immer Zeit mir mit konstruktiven Ratschlägen und kritischen Anregungen zur Seite zu stehen. Vielen Dank hierfür!

Danken möchte ich ebenfalls Herrn Dr. Peter Zöfel † vom Hochschulrechenzentrum, Herrn André Scherag vom Institut für Biomathematik der Universität Marburg sowie allen Mitarbeitern der allergologischen Abteilung und Probanden, die mich in der Durchführung der Tests unterstützt haben.

Darüber hinaus möchte ich noch ganz besonders Daniel für alles danken.

