

Typ IV-Sensibilisierungen bei chronischen Wunden

Retrospektive Untersuchung am Modell des Ulcus cruris der  
Häufigkeit und Therapieauswirkung kutaner  
Sensibilisierungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Regina Sofia Renner

geboren am 27.05.1975 in Stuttgart – Bad Cannstatt

---

Gutachter

1. Herr Prof. Wollina, Direktor der Dermatologie Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
2. Herr Prof. Pöhlmann, Klinik für Innere Medizin der FSU Jena
3. Herr Prof. Peter, Direktor der Hautklinik des Bundeswehrkrankenhauses Ulm

Tag der öffentlichen Verteidigung: 5.3.2002

# INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung	1
B. Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	5
C. Material und Methode	
1. Patienten	6
2. Epikutantestung und Auswertungskriterien	8
3. Beschreibung einiger Testsubstanzen	
3.1 Standardreihe	9
3.2 Salbengrundlagen	11
3.3 Konservierungsmittel in medizinischen Externa	11
3.4 Arzneistoffreihe	12
4. Moderne Wundauflagen	12
5. Statistische Methoden	13
D. Ergebnisse	
1. Ergebnisse der Testreihen für Jena bei Ulcus cruris-Patienten der Jahre 1992-94 und 1995-97	
a) Standardreihe	14
b) Salbengrundlagen	16
c) Konservierungsmittel	16
d) Neue Salbengrundlagen	16
e) Arzneistoffe	17
f) Duftstoffe	17
2. Jenaer Hitliste	17
3. Ergebnisse der Testreihen des IVDK ohne Jena bei Ulcus cruris-Patienten der Jahre 1992-94 und 1995-97	
a) Standardreihe	18
b) Alte und neue Salbengrundlagenreihe, Konservierungsmittel	19
c) Arzneistoffe	20
d) Duftstoffe	21
4. IVDK Hitliste	22

5. Vergleich der Standardtestergebnisse aus Jena der Ulcus cruris-Patienten mit dem dermatologischen Krankengut ohne Ulcus cruris	23
6. Modell zu den Beobachtungsdaten	23
7. Berechnung der Therapiekosten für Ulcus cruris-Patienten	24
E. Diskussion der Ergebnisse bei Ulcus cruris-Patienten	
1.1 Standardreihe	25
1.2 Vergleich mit Patienten ohne Ulcus cruris	34
1.3 Modell zu den Beobachtungsdaten	35
2. Salbengrundlagenreihe	41
3. Konservierungsmittel in medizinischen Externa	43
4. Neue Salbengrundlagenreihe	46
5. Arzneistoffreihe	47
6. Duftstoffe	
6.1 Allgemeines	49
7. Hitlistenvergleich Jena 1995/97 zu IVDK 1995/97	51
8. Kritik	52
9. Hydrogele / hydrokolloidale Verbände	53
F. Zusammenfassung	56
G. Anhang	61
H. Literaturverzeichnis	79

## A. EINLEITUNG

Mit steigender Lebenserwartung kommt es in der Bevölkerung zur Zunahme chronischer Krankheiten, dazu zählen auch chronischen Wunden.

Das Ulcus cruris ist der Spezialfall einer Wunde auf vorgeschädigter Haut, die tiefer reicht als bis zur papillären Dermis und unter Narbenbildung abheilt. Der Patient steht oft unter einem hohen Leidensdruck, seine Lebensqualität ist stark reduziert. Der Patient fühlt sich oft sozial isoliert, von seiner Krankheit abhängig und ist weniger mobil (PHILLIPS et al. 1994). Diese Situation stellt nicht nur für den Patienten, sondern auch für seine Angehörigen und das medizinische Personal ein arbeitsaufwendiges Problem dar mit sozialökonomischen und psychologischen Aspekten.

In den LEITLINIEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR PHLEBOLOGIE (1998) ist als volkswirtschaftliche Belastung durch Ulcus cruris venosum - Erkrankungen nach Analysen des ehemaligen Westdeutschlands 2-3 Milliarden DM angegeben. Diese immensen Kosten sind hauptsächlich durch die Behandlung selbst, aber auch durch Transportkosten und intensivere Betreuungen verursacht. So macht ein Arzt im Schnitt 5,7 Hausbesuche pro Ulcus cruris-Patient und Monat (HANSSON et al. 1988).

Für Deutschland ergibt die Statistik 1991 1,2 Millionen Ulcus cruris-Patienten mit über 2 Millionen Arbeitsunfähigkeitstagen und 1,2 Millionen Krankenhaustagen. Das sind pro Patient im Durchschnitt jährlich 2 Monate Arbeitsausfall. Zudem muß ein Ulcus cruris-Patient ca. 7 Jahre früher als üblich in Rente gehen (KAMMERLANDER 1998).

Die Häufigkeit degenerativer Venenerkrankungen verteilt sich nach der „Basler Studie“ (WIDMER et al. 1981) wie folgt: Jeder 6. untersuchte Berufstätige hat eine chronisch-venöse Insuffizienz, jeder 20. leidet an einem ausgeprägten Befall, und jeder 80. (etwa 1 %) der Bevölkerung hat oder hatte ein Ulcus cruris venosum.

Daß das Ulcus cruris bei alten Menschen und bei Industrienationen häufiger ist, fand CALLAM et al. 1985 in der schottischen Bevölkerung. Hier zeigte sich eine Prävalenz manifester Beinulcera von 0,15, bei über 50-jährigen jedoch schon von 0,52, und später 1992 bestätigte er diese Zahl für die gesamten westlichen Länder.

Das Ulcus cruris beschreibt jedoch keine Krankheit an sich, sondern ein Symptom, daß ganz unterschiedlicher Ätiologie sein kann. So sind 70-90 % venös bedingte Ulcera, 27 - 31 % sind arterieller Natur, und beides zusammen ist bei 13 - 22 % die Ursache (BRAUN-FALCO et al. 1995, CALLAM 1992, BAKER et al. 1992). Der Rest verteilt sich auf eine Vielzahl von Entstehungsarten wie traumatische, neoplastische und trophoneurotische Ulcera, Ulcera nach Infektionen und andere mehr (BRAUN-FALCO et al. 1995, BAKER et al. 1992). Viele verstehen unter einem Ulcus cruris jedoch ein venöses Ulcus. Oft weist die Lokalisation des Ulcus auch auf seine Ursache hin. So kommt es z. B. beim postthrombotischen Syndrom durch den mangelhaften Rückfluß über die tiefen Beinvenen zu einer chronischen Stauung mit daraus resultierenden Ernährungsstörungen der Haut, Hämosiderineinlagerungen und schließlich Ulcera im Bereich des Innen- bzw. Außenknöchels, da sich hier die Vv. perforantes befinden, die eine Verbindung zwischen tiefem und oberflächlichem Venensystem herstellen.

In den letzten 10 Jahren hat jedoch das Problem der kutanen Sensibilisierung verstärkt an Bedeutung gewonnen. Ulcus cruris-Patienten gehören zu einer besonders hohen Risikogruppe. Bei vielen Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz entsteht ein Stauungsekzem (Stauungsdermatitis) aufgrund einer Sekretmazeration, gekennzeichnet durch eine nässende, schuppige, teilweise rissige Hautoberfläche. Dadurch ist der natürliche Säureschutzmantel der Haut stark angegriffen. Diese vorgeschädigte Haut kann leichter sensibilisiert werden. Zudem steigt das Infektionsrisiko, da eine mikrobielle Besiedelung häufiger ist (KAMMERLANDER 1998). Entzündlich-ekzematöse Hautveränderungen um ein Ulcus herum werden deshalb oft als Folge der Wundsekretion fehlgedeutet, aber nicht selten handelt es sich hierbei bereits um ein iatrogen oder durch Eigenbehandlung des Patienten verursachtes allergisches Kontaktekzem.

Die Klinik der akuten allergischen Kontaktdermatitis weist entzündliche und exsudative Vorgänge auf, die zu einer flächenhaften akuten Entzündung der Haut und zu charakteristischen papulo-vesikulösen Primäreffluoreszenzen führen.

Häufiger Kontakt bei Patienten mit niedrigem Sensibilisierungsgrad kann zu wiederholten, gering entzündlichen Phänomenen mit Epidermisverdickung und Hyperparakeratose führen. Es stehen eher infiltrative Prozesse im Vordergrund. Oft zeigt sich ein Nebeneinander von Rötung, Bläschen, Schuppung, Erosion und Krusten an demselben Herd. Hierbei handelt es sich dann um ein chronisch-allergisches Kontaktekzem. Es kann sich primär entwickeln oder

sich durch Chronifizierung einer akut-allergischen Kontaktdermatitis bei wiederholtem Allergenkontakt ergeben (BRAUN-FALCO et al. 1995).

Oft sind es die niedergelassenen Ärzte, die mit potentiell allergenen Medikamenten anbehandeln, die dann später aber nicht mehr mit der Kontaktsensibilisierung konfrontiert werden oder ihre Bedeutung verkennen, denn sie beeinträchtigt nachhaltig die Abheilung der Wunde. So verlängert eine Wunde mit allergischer Reaktion die Therapiedauer im Mittel um 1-2 Wochen und verhindert außerdem eine Epithelialisierung der Wundfläche (KAMMERLANDER 1998).

Um so wichtiger ist die genaue Kenntnis der sensibilisierenden Stoffe in ihrer regionalen Verteilung.

Warum aber sind gerade Ulcus cruris-Patienten so anfällig für die Entwicklung einer Kontaktreaktion? Die gelegentlich geäußerte Meinung, daß die Chronizität der Wunden und die damit verbundene lang anhaltende Externaapplikation schuld sei, widerlegten JENNI und ZALA (1980) mit dem Hinweis auf die Psoriatiker, die trotz monatelanger Lokaltheraeutikaanwendung kaum medikamentös bedingte Allergien entwickeln. Dies könnte auf eine genetisch veranlagte Komponente hinweisen. Natürlich spielen auch zusätzliche Faktoren wie Diabetes mellitus, Hyperthyreose oder nervale Störungen eine Rolle. BAHMER (1987) fand, daß die Epidermis stauungsdermatotisch veränderter Haut deutlich dicker ist als klinisch unauffällige Haut an gleicher Lokalisation. Zudem steigt die Zahl der Langerhanszellen. Der Epidermis kommt also eine Art Reservoirfunktion zu. PROKSCH und BRASCH (1997) bestätigen, daß eine künstlich herbeigeführte Schädigung der Hautbarriere einen Anstieg der Langerhanszellen innerhalb 24 Stunden zur Folge hat. Er fand heraus, daß dieser Anstieg verbunden ist mit einer verstärkten allergischen Reaktion. Seiner Meinung nach führt eine Aktivierung der Keratinozyten durch Irritation zu einer Zytokinausschüttung und damit zu einem Anstieg der Zelldichte.

In vereinfachter Form kann man diese hier vorliegende Art der Allergie folgendermaßen beschreiben: der erste Schritt ist die Aufnahme des Kontaktallergens in Form eines Haptens, d.h. eines inkompletten Antigens. Erst durch Bindung an Proteine entwickelt sich hieraus ein Vollantigen. Das Allergen wird von den antigenpräsentierenden Langerhanszellen aufgenommen. Das Antigen wird zusammen mit MHC-Strukturen (major histocompatibility complex) der Klasse II T-Lymphozyten präsentiert. Diese werden aktiviert und proliferieren. Unter anderem entwickeln sich auch T-spezifische Gedächtniszellen, die dann bei erneutem

Kontakt mit dem Allergen reagieren. Dabei werden verschiedene Zytokine freigesetzt, die zur Ansammlung von Entzündungszellen am Ort des Kontaktes führen.

Die Sensibilisierungsphase benötigt mindestens 5-7 Tage. In dieser Induktionsperiode erwirbt der Patient mit dem Erstkontakt der Substanz die Fähigkeit einer Reaktion. Es zeigen sich jedoch noch keine klinischen Symptome. Die Dauer der Sensibilisierungszeit ist abhängig von der Potenz des Allergens, seiner Konzentration, von Häufigkeit und Intensität des Kontakts und der Barrierefunktion der Haut sowie individueller genetischer Determination zur Entstehung einer Kontaktallergie. Zudem spielen noch Stoffwechselstörungen wie Diabetes mellitus, Störungen des vegetativen Hautsystems mit Änderungen der Hautblutgefäßreaktion und die Hautirritabilität eine Rolle.

In der Auslösephase trifft das Antigen auf die vorsensibilisierten Lymphozyten. Am Ort der Lymphokinausschüttung kommt es zu einem interzellulären Ödem und zur Auslösung der Entzündung. Die Reaktion der T-Zellen auf das Antigen erfolgt jedoch nicht sofort, sondern verzögert, meist nach 24-48 Stunden. Es handelt sich um eine Reaktion vom Spättyp (Ekzemptyp), nach der Klassifikation von Coombs und Gell Typ-IV (vereinfacht nach WOLLINA aus GEBHART et al. (2000): „Handbook of Contact Dermatitis“).

Es kann sich um eine monovalente Kontaktallergie, d.h. Reaktion gegen nur einen Teststoff, oder um oligo- bzw. polyvalente Reaktionen handeln, also Sensibilisierungen auf mehrere Teststoffe.

Bestimmte Allergene können gruppenallergische Reaktionen auslösen. Die Sensibilisierung erfolgt durch einen Stoff, und alle weiteren Stoffe, die gleiche Antigen determinaten besitzen, führen ebenso zu allergischen Reaktionen. Ein Beispiel ist die Parastoffgruppenallergie.

Anders Kopplungsallergien: hierbei versteht man eine gleichzeitige Sensibilisierung auf chemisch verschiedenartige Stoffe, die in einer Stoffkombination gebündelt sind. Ein typisches Beispiel für eine derartige Allergie ist Neomycin und Bacitracin, die häufig gemeinsam in Salben verwendet werden.

Von einer Propfallergie spricht man, wenn sich auf z. B. auf ein Stasis ekzem ein sekundäres Kontaktekzem auf Externa entwickelt, mit denen die Ersterkrankung behandelt wurde. Bei diesem Ekzem handelt es sich um eine Zweitkrankheit, um eine Komplikation des Ulcus cruris. Sie kann sich als sekundäre Propfallergie auf einer bereits bestehenden Kontaktallergie manifestieren.

## B. ZIELE UND FRAGESTELLUNGEN DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung der Häufigkeit und der Veränderungen der Kontaktallergien bei Ulcus cruris-Patienten in Jena und im Vergleich dazu in Gesamtdeutschland im Verlauf der Jahre 1992-97.

Ziel ist es zum einen, eventuelle Abweichungen der Sensibilisierungshäufigkeiten in Jena von Gesamtdeutschland zu erklären und zum anderen, aus der Interpretation der Epikutantestergebnisse gesamt klinische Auswirkungen und Empfehlungen bezüglich Therapieoptimierung und Therapiekosten aufzuzeigen.

Anhand klinischer Erfahrungen und Literaturanalysen sollen folgende Fragestellungen im Einzelnen untersucht werden:

1. Wie ist die Allergiehäufigkeit in Jena? Haben bestimmte Allergene vermehrt an Bedeutung gewonnen seit 1992?
2. Gibt es für bestimmte Allergene ein erhöhtes Risiko der Sensibilisierung in der Gruppe der Ulcus cruris-Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne Ulcus cruris? Warum gibt es eventuelle Unterschiede?
3. Gibt es Besonderheiten im Vergleich zum Bundesdurchschnitt, u.a. auch bezüglich Ost-West-Unterschieden? Gibt es Unterschiede des Bundesdurchschnitts zu anderen Ländern?
4. Kann mit Hilfe eines mathematischen Modells die Dynamik der Sensibilisierungen einer Gruppe beschrieben werden und welche Schlußfolgerungen können daraus bezüglich der untersuchten Gruppe gezogen werden? Sind auch Aussagen bezüglich der Problematik von Mehrfachsensibilisierungen möglich?
5. Welche klinischen Auswirkungen von modernen Wundaufgaben auf die Allergiesituation und Behandlungskosten bei Ulcus cruris-Patienten sind denkbar? Welche Empfehlungen können bezüglich einer Therapieänderung der Ulcus cruris-Behandlung gegeben werden?

## C. MATERIAL UND METHODE

### 1. Patienten

Der Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) zur Erfassung und wissenschaftlichen Auswertung der Kontaktallergien sammelt Daten über die Ergebnisse von Epikutantestungen, anamnestische Angaben und klinische Befunde für ein umfangreiches Patientenkollektiv. Für diese Arbeit wurden mir freundlicherweise die Daten der Jenaer Hautklinik sowie die Daten 21 weiterer erfaßten Kliniken in Deutschland zur Verfügung gestellt.

Insgesamt kamen die Daten von 3529 Patienten zur Auswertung. Diese Patienten waren ausgesucht nach dem Merkmal „Bein/Beine“ als Hauptlokalisation zur ersten Abschlußdiagnose, und aus diesen wiederum die Selektion derjenigen mit erster Abschlußdiagnose „allergisches Kontaktekzem“, „kumulativ-toxisches Kontaktekzem“, „Stauungsekzem / Ulcus cruris“ oder „nicht klassifiziertes Ekzem“ oder „Sonstiges“ mit Klartexteintrag „Ulcus cruris“.

Es wurden die Daten separat für die Jahre 1992-94 und 1995-97 Jena mit den restlichen IVDK-Daten verglichen.

In den Jahren 1992-94 kamen es in Jena insgesamt 46 Patienten mit Ulcus cruris zur Testung, davon 14 Männer (30,4 %) und 32 Frauen (69,6 %). Bei den in diesem Zeitraum erfaßten anderen IVDK-Patienten handelte es sich um insgesamt 1443 Patienten, 530 Männer (36,7 %) und 913 Frauen (63,3 %).

Die Untersuchungspopulationen unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, Verdacht auf Berufsdermatose und atopischer Dermatitis nicht voneinander (Zahlenangaben in Klammern beziehen sich auf die Vergleichsgruppe der IVDK-Daten). Mit dem MOAHL-Index werden die Untersuchungspopulationen 1992-94 wie folgt beschrieben:

Männlich 30,4 % (36,7%)

Berufsdermatose (occupational dermatosis) 4,3 % (2,4 %)

Atopische Dermatitis 4,3 % (3,6 %)

Hand – Dermatitis 0 % (0 %)

Bein – Dermatitis (leg dermatitis) 100 % (98,8 %)

Zum Testzeitpunkt waren 95,7 % (90,9 %) der Patienten 40 Jahre oder älter.

Die Altersverteilung ergab im einzelnen 4,4 % (4,5 %) in der Altersgruppe bis 29 Jahre, 34,8 % (32,8 %) zwischen 30 und 59 Jahre und 60,9 % (62,5 %) in der Altersgruppe 60 Jahre und darüber.

Atopische Erkrankungen fanden sich in der Anamnese sehr selten: atopische Dermatitis in 4,3 % (3,6 %), Rhinitis allergica in 4,3 % (5,3 %) und Asthma bronchiale in 2,2 % (3,0 %) der Fälle.

Die Expositionsdauer belief sich in Jena stets auf 48 Stunden, bei den IVDK-Daten wurden bei 41,1 % der Patienten die Testkammern jedoch nur 24 Stunden belassen.

Fast ähnlich belaufen sich die Zahlen für die nachfolgenden Jahre 1995-97.

In Jena wurden insgesamt 90 Patienten mit Ulcus cruris getestet, davon 31,1 % Männer und 68,9 % Frauen. Die in diesem Zeitraum untersuchten IVDK-Patienten waren gesamt 1950, davon 36,2 % männlich und 63,8 % weiblich.

Der MOAHL-Index ergibt sich wie folgt: Männlich 31,1 % (36,2 %)

Berufsdermatose 4,4 % (1,3 %)

Atopische Dermatitis 2,2 % (2,6 %)

Hand-Dermatitis 0 % (0,1 %)

Bein-Dermatitis 100 % (99,2 %)

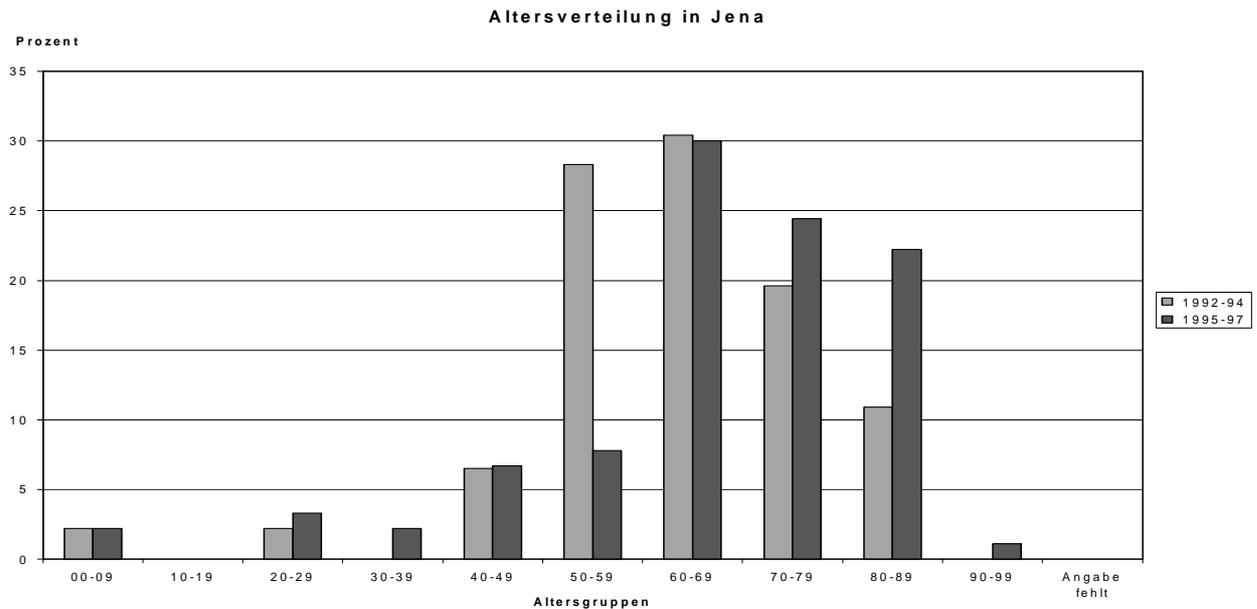
92,2 % (92,3 %) der Untersuchten waren 40 Jahre und älter.

Dabei waren im einzelnen 5,5 % (4,1 %) bis 29 Jahre, 16,7 % (26,8 %) zwischen 30 und 59 Jahre, und 77,7 % (69 %) 60 Jahre und darüber.

Hierbei ergibt sich ein Unterschied in der Gruppe der 50-59 Jahre alten Patienten (7,8 % Jena mit 7 Patienten zu 16,1 %).

Atopische Erkrankungen fanden sich wieder selten: atopische Dermatitis zu 2,2 % (2,6 %), Rhinitis allergica zu 3,3 % (4,4 %) und Asthma bronchiale überdurchschnittlich zu 7,8 % (2,2 %).

Die Exposition dauerte in Jena wieder 48 Stunden, bei den IVDK-Daten waren 38,6 % der Patienten nur 24 Stunden dem Allergen ausgesetzt.



## 2. Epikutantestung und Auswertungskriterien

Für die Ablesung der Testergebnisse wurde der von der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) 1992 empfohlene Schlüssel verwendet (BREHLER und HELLWEG 1995). Für die vorliegende Auswertung wurden solche Reaktionen als allergisch beurteilt, die im Verlauf mindestens eine der Reaktionen +, ++ oder +++ erreichte. Einfach positiv (+) entspricht hierbei einem Erythem, Infiltrat und evtl. diskreten Papeln, zweifach positiv (++) entspricht Erythem, Papeln und Vesikeln, eine dreifach positive Reaktion (+++) ist durch eine Erythem, Infiltrat und konfluierende Vesikel gekennzeichnet.

Zunächst soll nach BREHLER und HELLWEG eine Ablesung neutral erfolgen, ohne Gedanken an die Testsubstanz oder etwa die klinische Bedeutung. Im zweiten Schritt wird die Testreaktion mit substanzspezifischen Erfahrungen beurteilt. Die klinische Relevanz sollte erst nach Abschluß der Ablesungen beurteilt werden.

Es wurden die Standardreihe, die Arzneistoffreihe, die Duftstoffreihe, 1992-94 die Konservierungsmittel in medizinischen Externa und die bis dahin übliche Salbengrundlagenreihe, die zusammen 1995 die neue Salbengrundlagenreihe ergaben, angewendet. Es wurden nicht alle Patienten mit den hier ausgewerteten Blöcken und innerhalb der Blöcke nicht immer mit sämtlichen Allergen getestet. Daher ergeben sich für manche Testreihen z.T. sehr unterschiedliche Testhäufigkeiten. Da bei den Testreihen Arzneimittel, Salbengrundlagen, Konservierungsmittel und Duftstoffe in Jena bei sehr wenig Patienten ein anamnestischer Hinweis bestand, eine Testung durchzuführen, wurden bei diesen Reihen die IVDK-Ergebnisse ohne Jena zur Auswertung herangezogen.

Als Testpflaster wurden Finn-Chambers auf Scanpor verwendet. Die Ablesungsauswertung erfolgte nach 72 Stunden.

### 3. Beschreibung einiger Testsubstanzen

#### 3.1 Standardreihe

Der Standardepikutantestblock ist ein Suchtest mit breitem Allergenspektrum.

Der Duftstoff-Mix setzt sich aus jeweils 1%igem Zimtalkohol, Zimtaldehyd, Isoeugenol, Eugenol, Geraniol, Eichenmoos, alpha-Amylzimtaldehyd und Hydroxycitronellal zusammen. Zusätzlich enthält der Mix Sorbitansesquiöleat in 5%iger Konzentration. Diese Mischung allergener Duftstoffe ist als „Screener“ für die generelle Sensibilisierung auf Duftstoffe gedacht. Duftstoffe werden fast in allen Gebrauchsmitteln eingesetzt.

Bei Perubalsam, Duftstoff-Mix, Kolophonium und Propolis handelt es sich um eine chemisch verwandte Gruppe. Perubalsam ist ein aus verschiedenen Stoffen bestehendes Naturprodukt, bei dem vor allem die Benzoeharze für seine sensibilisierende Wirkung verantwortlich sein sollen (EBNER 1974). Perubalsam ist ein juckreizstillendes mildes Antiseptikum, wird aber zusätzlich oft als Duftstoff oder Aromastoff zu Kosmetika oder Nahrungsmitteln zugesetzt. Kolophonium zählt zu den natürlichen Harzen. Es findet weite Verwendung in Zeitungsfarben und Klebstofflösungen. Modifiziertes Kolophonium wirkt als Emulgator bei der Herstellung von Kautschuken, als Esterharz für Klebstoffe, Kaugummis, Lacke und als Bindemittel für Druckfarben. Hier herrscht ein Nebeneinander von Kreuz- und Kopplungsallergien, da diese Substanzgemische gemeinsame Bestandteile enthalten. So sind Isoeugenol, Eugenol und Zimtalkohol sowohl im Perubalsam als auch im Duftstoff-Mix enthalten; Benzocain ist ebenfalls Bestandteil des Perubalsams sowie Benzolharze und Holzteere.

Wollwachse gehören zu den tierischen Salbengrundstoffen in Kosmetika und Cremes. Wollwachsalkohole bezeichnen die Alkoholkomponente von Wollfett nach Spaltung der Wachse. Sie und die Derivate (Lanolin, Wollwachsalkoholsalbe) stellen ein besonderes Problem dar, da viele Salbengrundlagen darauf basieren, z.B. Eucerin®.

Der anionische Emulgator Cetylstearylalkohol (=Lanette® O) ist ein Gemisch aus Cetyl- und Stearylalkoholen. Er ist der konsistenzgebende Faktor und Emulgator in Salbengrundlagen, wird aber auch in medizinischen Seifen gefunden.

P-Phenylendiamin wird zur Herstellung von Farbstoffen verwendet. Es kommt nicht nur in Haarfärbemitteln, sondern auch als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Azo- und Lederfarbstoffen vor und kann somit auch in Bandagen und Stützstrümpfen ein

sensibilisierender Faktor sein. P-Phenylendiamin ist ein typisches Beispiel einer Parastoffgruppenallergie auslösenden Substanz. Sie ist charakterisiert durch Sensibilisierung gegen Substanzen, die als chemische Kernstruktur einen Benzolring mit paraständigen reaktiven Gruppen (NO<sub>2</sub>-, Cl-, NH<sub>2</sub>- oder OH) aufweisen. Stoffe mit dieser Grundstruktur, unter anderem Lokalanästhetika wie Benzocain, Anilin, Sulfonamide oder bestimmte Farbstoffe werden im Organismus alle zu Chinonen umgeformt. P-Phenylendiamin weist daher Gruppenallergien auf mit Azo- und Anilinfarbstoffen, 4-Aminobenzoesäuren und ihren Estern (z. B. Benzocain und Procain), Sulfonamiden, p-Aminosalicylsäure und p-Toluylendiamin.

Der Thiuram-Mix enthält die gängigen Substanzen zur Herstellung von unterschiedlichen Gummiartikeln. Es ist ein Gemisch aus Tetraethylthiuramdisulfid, Tetramethylthiurammonosulfid, -disulfid, und Dipentamethylthiuramdisulfid. Die Testsubstanzen werden als Vulkanisationsbeschleuniger, in der Gummiindustrie für Gummiartikel aller Art, selten in Desinfektionssprays und als Konservierungsstoff von Medikamenten, Insektiziden, Repellents und technischen Ölen eingesetzt.

Parabene sind wegen ihrer Antitoxizität, Geschmack- und Geruchslosigkeit als Konservierungsmittel bevorzugt in der pharmazeutischen Industrie und in Kosmetika weit verbreitet. Sie zählen zu den Hydroxybenzoesäureestern, die antimykotisch und bakterizid wirken. Der Paraben-Mix enthält ein Gemisch aus Butyl-, Ethyl-, Methyl- und Propylparahydroxybenzoat. Benzylhydroxybenzoat wurde aus dem Mix entfernt und die Konzentration der verbleibenden Substanzen auf 4 % erhöht.

Benzocain ist ein lokalanästhetischer 4-Aminobenzoesäureethylester, der aufgrund seiner schmerzlindernden Wirkung in einer ganzen Reihe von Salben, Hämorrhoidalcremes, Rachenpastillen etc. enthalten ist.

Kolophonium ist ein hellgelbes bis braunes Balsamharz, das beim Erhitzen von Kiefernharzen entsteht. Kolophonium und seine Derivate kommen –meist verborgen– in zahlreichen alltäglich gebrauchten Materialien vor. Es findet weite Verwendung beim Leimen von Schreibpapier, in Zeitungsfarben und Klebstofflösungen. Modifiziertes Kolophonium wirkt als Emulgator bei der Herstellung von Kautschuken, als Esterharz für Klebstoffe, Kaugummis, Lacke und Bindemittel für Druckfarben. Es ist oft enthalten als Kleber in klassischen Heftpflastern.

Formaldehyd ist eines der stärksten Desinfektionsmittel. Es wird jedoch nicht nur zur Desinfektion und Konservierung verwendet, sondern ist auch Bestandteil von Faserschutzmitteln für Wolle, dient als Vulkanisationsbeschleuniger, kann als

Konservierungsmittel der Latexverarbeitung zugesetzt werden und wird bei der Herstellung von Kunststoffen verwendet.

Thiomersal (Handelsname Merthiolat<sup>®</sup>) ist ein relativ untoxisches Konservierungsmittel. Es ist schwach bakteriostatisch gegen grampositive und gramnegative Bakterien und mild wirksam gegen Pilze. Thiomersal wird hauptsächlich in Niere und Leber in anorganisches Quecksilber umgewandelt. Es ist nicht nur Impfstoffen beigesetzt, sondern auch in Augen- und Ohrentropfen und kosmetischen Produkten enthalten.

Quecksilberamidchlorid zählt zu der Gruppe der äußerlich angewandten Arzneimittel. Sie kann in Salben als Antiseptikum (Quecksilberpräzipitatsalbe) vorkommen zur Behandlung chronischer Hautkrankheiten, z. B. zur Behandlung von Ekzemen. Hierbei können als Auslöser aber auch zahnärztliche Werkstoffe, Thermometer, Farben und Desinfektionsmittel in Frage kommen.

Terpentin ist ein Naturstoff, der aus Kiefernarten gewonnen wird. Es kann ubiquitär eingesetzt werden, z. B. in Kosmetika, Arzneimitteln, Lösungsmitteln, Reinigungsmitteln, Klebstoffe für Glas und Porzellan, in Stempel- und Druckfarben, um nur einige zu nennen.

### 3.2 Salbengrundlage

Salbengrundlagen werden meist als Trägersubstanz für die eigentlichen Wirkstoffe genutzt, sie sind sozusagen konsistenzgebende Emulgatoren.

Propylenglykol ist ein Hilfsstoff, der bei der Herstellung von Emulsionssystemen eingesetzt wird. Die Substanz fördert die Emulsionsbildung und dient als Weichmacher, Konservierungs- und Feuchthaltemittel. Es besitzt zudem eine antibakterielle Aktivität gegen eine Vielzahl von gram-positiven und gram-negativen Organismen.

Die Gallsäureester Propylgallat, Octylgallat und Dodecylgallat werden als Antioxidantien in Kosmetika und in der Nahrungsmittelindustrie angewandt, da sie die Vorteile besitzen, weder Geschmack noch Farbe der Nahrung zu verändern, untoxisch sind und zudem noch hitze- und lagerungsbeständig.

### 3.3 Konservierungsmittel in medizinischen Externa

Konservierungsmittel werden Produkten zugesetzt, um bakterielle Kontamination, eine Veränderung der physikalischen oder chemischen Zusammensetzung, Farb- und Geruchsveränderungen und nicht zuletzt auch Gesundheitsschädigungen zu verhindern.

Phenylquecksilberacetat kann als Konservierungsmittel in Arzneimitteln wie Augentropfen oder Hautdesinfektionsmitteln sowie in Kosmetika wie Mundwässern oder Zahnpasten vorkommen.

Chloracetamid entspricht dem Chloressigsäureamid, wirkt mikrobiozid und fungizid und wird deshalb häufig als Konservierungsmittel in Kosmetika und Medikamenten sowie im technischen Bereich als auch in Holzschutzmitteln eingesetzt.

Benzalkoniumchlorid ist als kationisches Detergenz weitverbreitet als Desinfektionsmittel für Instrumente und Wunden, in Zubereitungen wie Salben, Nasensprays und als Konservierungsmittel in Kosmetika, Mundhygieneartikeln oder Augentropfen.

Bronopol hat eine breite Wirkung gegenüber Schimmel- und Hefepilzen sowie gegen grampositive und gramnegative Bakterien, besonders *Pseudomonas aeruginosa*. Es wird vielen Kosmetika, Reinigungspräparaten und medizinischen Externa zugesetzt, früher v.a. heparinhaltigen Salben.

### 3.4 Arzneistoffreihe

Propolis, auch bekannt als „Bienenharz“ oder „Bienenleim“, enthält zahlreiche Inhaltsstoffe, u.a. Wachs, Harze, ätherische Öle und Flavonoide, die angenehm duften und denen antimikrobielle Eigenschaften zugesprochen werden.

Arnika ist ebenfalls ein beliebtes Naturheilmittel: seit dem Mittelalter ist dieser Korbblütler bekannt dafür, daß er bei Schwellungen, Entzündungen, Quetschungen und Hämatomen, bei rheumatischen Beschwerden und Neuralgien helfen soll. Er soll durchblutungsfördernde Eigenschaften besitzen und innerlich angewendet als Herz-Kreislauf-Tonikum wirken. Vorzugsweise kommt aber die äußerliche Anwendung vor. In konzentrierter Form ist Arnika jedoch haut- und schleimhautreizend.

## 4. Moderne Wundauflagen

Vor allem drei Gruppen der modernen Wundauflagen beeinflussen hierbei besonders günstig die Wundheilung.

Die erste Gruppe sind Hydropolymere. Dies sind schwammartige Schaumdressings meist aus Polyurethan. Sie sind eine vollsynthetisch hergestellte Produktgruppe, die erst in den letzten 20 Jahren entwickelt wurden. Sie sind durchlässig für Wasserdampf und regulieren somit den Feuchtigkeits- und Wärmeaustausch. In die Hohlräume des aufgeschäumten Polyurethans lagert sich bei Wundkontakt Wundsekret ein. Sie sind geruchsfrei und ein Verbandwechsel mit feinporigen Schaumstoffen ist schmerzlos. Sie eignen sich für Wunden an schwierigen

Stellen, da sie anschmiegsam sind. Die Wundreinigung, das Debridement, sowie die Granulation werden angeregt. Bei Liegezeiten über mehrere Tage kann jedoch eine überschießende Granulation als Nebenwirkung auftreten (WOLLINA 1998; SEDLARIK et al. 1993; WILLIAMS 1994).

Die zweite Gruppe sind die Alginat. Sie sind Salze der Alginsäure und werden aus Braunalgen hergestellt. Auch sie halten die Wunde feucht, isolieren thermisch und saugen überschüssiges Sekret bis zum 20fachen ihres Eigengewichts auf. Das Alginatfließ wird durch die Sekretion in ein Gel umgewandelt, so daß der Verbandwechsel ohne Schmerzen erfolgen kann. Deshalb ist seine Anwendung auch nur bei feuchten und sezernierenden Wunden indiziert. Alginat fördern sehr gut die Granulation. Sie können die Blutgerinnung durch Anwesenheit von Kalziumionen beschleunigen (KAMMERLANDER 1998).

Kontaktsensibilisierungen sind nicht bekannt, so daß ihre Anwendung auch beim allergischen Patienten erfolgen kann.

Die dritte Gruppe sind Hydrogele und Hydrokolloide. Hydrogele beinhalten einen gewissen Prozentsatz an Wasser, sind aber in Wasser unlöslich. Dadurch werden sie nicht verflüssigt. Hydrokolloide kombinieren die Gele mit Elastomeren und Adhäsiva. Beiden gemeinsam ist ihr Aufbau aus hydrophilen Polymeren, so daß beide Wasser aufnehmen können. Ein großer Vorteil ist die schnelle Schmerzlinderung und der Infektionsschutz durch die abdeckende Polyurethanschicht. Auch sie fördern die Granulation und Re-Epithelialisierung.

## 5. Statistische Methoden

Angesichts des geringen Patientengutes der Jenaer Hautklinik sind die nachfolgenden Daten mit Vorsicht zu interpretieren. Die Anzahl der untersuchten Personen in dieser Gruppe ist streng genommen zu klein, um statistisch signifikante Aussagen zu machen. In einzelnen Fällen, bei denen es sinnvoll erschien, wurde der Vierfelder- $\chi^2$ -Test angewandt, um auf Signifikanz zu überprüfen. Statistische Signifikanz lag bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  vor. Da dennoch alle hier vorliegenden Daten diskussionswürdig erscheinen, der Vollständigkeit halber und zum Zweck eines Vergleichs mit anderen Untersuchern, soll die prozentuale Verteilung der positiven Reaktionen angegeben werden.

Um das Risiko einer Sensibilisierung der Ulcus cruris-Patienten gegenüber dem dermatologischen Krankengut ohne Ulcus cruris erfassen zu können, wurde das Odds Ratio berechnet.

## D. ERGEBNISSE

Da die Testindikation aus klinischer Sicht vorgenommen wurde, schwankt die Anzahl der Getesteten (n) für die Einzelsubstanzen (n= siehe Tabellen).

### 1. Ergebnisse der Testreihen für Jena bei Ulcus cruris-Patienten der Jahre 1992-94 und 1995-97

#### a) Standardreihe (Tabelle 1) 1992-94 und 1995-97

Bei den Substanzen der Standardreihe sind Duftstoff-Mix (28,3 % im Zeitraum 92-94 bzw. 26,2 % im Zeitraum 95-97) und Perubalsam (23,9 % bzw. 21,4 %) Spitzenreiter. Für die Jahre 1995-97 wurde der Duftstoff-Mix von Wollwachsalkoholen (17,4 % auf 35,3 %) abgelöst. Dieser Anstieg war signifikant. P-Phenylendiamin zeigte eine unverändert hohe Reaktionshäufigkeit (15,2 % auf 16,5 %).

Auf die Salbengrundlage Cetylstearylalkohol reagierten in den Jahren 1992-94 noch 17,5 %, dagegen 1995-97 nur noch 5,9 %. Diese Abnahme war jedoch nicht auf Signifikanz überprüfbar.

Die Externa-Wirkstoffe haben ihre Positionen nahezu nicht verändert: Benzocain (8,7 % bzw. 8,2 %), Neomycinsulfat (6,5 % bzw. 7,1 %) und Quecksilberamidchlorid (2,2 % bzw. 1,2 %).

Bei den Konservierungsmitteln, die in der Standardreihe getestet wurden, lag Paraben-Mix (15%ig) bei 9,4 % (keine Testung mehr 1995-97). Paraben-Mix (16%ig) stieg von 7,1 % zu 12,9 % in den Jahren 1995-97 an. Die Zahl der Reaktionen auf Thiomersal ging etwas zurück von 5,7 % auf 3,5 %. Auf Formaldehyd (3,5 %) und Dibromdicyanobutan und 2-Phenoxyethanol (05%ig) (2,4 %) reagierten die Getesteten erstmalig 1995-97 .

Auf die Testgruppe Lack/Plastik/Klebstoffe gab es außer für p-Phenylendiamin noch folgende Reaktionen: Kolophonium (6,5 % bzw. 7,1%), Epoxidharz (4,3 % zu 0 %), p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz (0 % zu 2,4 %), Terpentin (0 % zu 1,2 %).

Auf die Gummiteststoffe reagierten im einzelnen: Thiuram-Mix (0 % bzw. 2,4 %), Zink-Diethylthiocarbamat (0 % bzw. 1,2 %) sowie N-Isopropyl-N'-p-Phenylendiamin (5,1 % bzw. 0 %).

Positive Testungen auf Metalle wurden bei Nickel (2,2 % bzw. 3,5 %), Kobaltchlorid (2,2 % bzw. 3,5 %) und Kaliumdichromat (4,3 % bzw. 2,4 %) beobachtet.

Im Vergleich zu den IVDK-Daten des jeweiligen Jahres gab es 1992-94 keine Signifikanzunterschiede. 1995-97 wurden auf Wollwachsalkohole und p-Phenylendiamin im Jenaer Patientenkollektiv weitaus mehr positive Reaktionen festgestellt. Duftstoff-Mix, Perubalsam, Kolophonium und Neomycin unterschieden sich nicht signifikant.

Die nachfolgende Tabelle faßt die Ergebnisse der Standardreihe übersichtlich zusammen und ermöglicht den direkten Vergleich Jena 1992-94 zu Jena 1995-97 sowie zu den Ergebnissen des IVDK der entsprechenden Zeitabschnitte.

1992-94 IVDK	1992-94 Jena	1995-97 Jena	1995-97 IVDK
		Wollwachsalkohole 35,3 %	
	Duftstoff-Mix 28,3 %		
		Duftstoff-Mix 26,2 %	
	Perubalsam 23,9 %		
		Perubalsam 21,4%	Perubalsam 21,4 %
Perubalsam 20,4 %			
Duftstoff-Mix 19,6 %			
			Duftstoff-Mix 18,9 %
	Cetylstearylalkohol 17,5 %		
	Wollwachsalkohole 17,4 %		
		p-Phenylendiamin 16,4 %	Wollwachsalkohole 16,1 %
	p-Phenylendiamin 15,2 %		
Wollwachsalkohole 13,1 %			
Neomycinsulfat 12,8 %		Paraben-Mix 12,9 %	
Cetylstearylalkohol 10,1 %			
			Neomycinsulfat 9,2 %
	Benzocain 8,7 %		Tektamer (38) 8,5 %
p-Phenylendiamin 8,2%		Benzocain 8,2 %	Kolophonium 8,1 %
Kolophonium 7,0 %	Paraben-Mix 7,1 %	Kolophonium 7,1 % Neomycinsulfat 7,1 %	

1992-94 IVDK	1992-94 Jena	1995-97 Jena	1995-97 IVDK
Parabene (15%ig) 6,4 %	Kolophonium 6,5 % Neomycinsulfat 6,5 %		
		Cetylstearylalkohol 5,9 %	
			p-Phenylendiamin 5,6 %
Benzocain 5,3 %			Cetylstearylalkohol 5,2 %
			Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol 5,2 %
			Parabene (16%ig) 5,1 %
			Benzocain 4,6 %

### b) Salbengrundlagen (Tabelle 2 a)

1992-94

Es wurden 22 Personen getestet. Davon reagierten 22,7 % auf Cetylstearylalkohol und Stearylalkohol, weitere 18,2 % auf Wollwachsalkoholsalbe DAB 9 und 13,6 % auf Cethylalkohol, Sorbitanmonooleat und Sorbitansesquiöleat.

Selten wurden Reaktionen auf Propylenglykol (2 positive Reaktionen) und tertiäres Butylhydrochinon (eine Reaktion) beobachtet.

### c) Konservierungsmittel

Es wurden zwei positive Reaktionen abgelesen, eine auf Dodecylgallat bei 7 Testpersonen und eine auf Chlorcresol bei 10 Testpersonen. Die restlichen Substanzen zeigten bei den 3-10 Testpersonen keine Reaktion.

### d) Neue Salbengrundlagen (Tabelle 2 b)

1995-97

1995 wurden die Testblöcke „Salbengrundlagen“ und „Konservierungsmittel in medizinischen Externa“ zu einem Block zusammengefaßt, der gleichzeitig um viele nutzlose Substanzen bereinigt wurde. Daher ergibt sich hier ein völlig anderes Testbild.

Die häufigsten allergischen Reaktionen löste Amerchol L-101 aus (38 %). Dies waren signifikant mehr Reaktionen als bei den IVDK-Patienten (16,4 %).

12,5 % reagierten auf Phenylquecksilberacetat positiv und 11,1 % auf Octylgallat.

Jeweils 5,6 % erreichten Cocamidopropylbetain und tertiäres Butylhydrochinon.

In der Häufigkeit folgen die Konservierungsmittel Benzalkoniumchlorid mit 4,2 %, Quaternium 15 und Triclosan beide mit 2,8 %.

Keine Reaktion gab es auf Propylenglykol.

Die Unterschiede zu den IVDK-Daten konnten außer bei Amerchol L-101 und Phenylquecksilberacetat nicht überprüft werden.

#### e) Arzneistoffe

1992-94

Gentamycinsulfat wurde bei 7 Patienten getestet. Drei positive Testreaktionen wurden beobachtet. Benzoylperoxid (1-prozentig) hatte 2 positive Testergebnisse bei 6 Patienten.

Jeweils eine Reaktion wurde auf Arnikatinktur, Bufexamac, Bacitracin und Framycetinsulfat bei 7 Patienten beobachtet.

1995-97

In diesen Jahren wurden zwei Patienten mit der Arzneistoffreihe getestet. Es gab eine positive Testreaktion auf Propolis.

#### f) Duftstoffe

1992-94

Hierbei gibt es bei fünf Getesteten jeweils ein positives Testergebnis auf Eugenol, Isoeugenol, Nelkenöl, Zimtalkohol und Lorbeerblättersöl.

1995-97

Es wurde ein Patient getestet. Ein positives Testergebnis gab es bei Eichenmoos-absolut.

## 2. Jenaer Hitliste (Tabelle 3a & b)

Die Hitlisten werden folgendermaßen erstellt: zuerst werden aus den Patientendaten des zu untersuchenden Kollektivs, hier alle Patienten mit den oben erwähnten Auswahlkriterien, alle Substanzen herausgesucht, auf die positive Reaktionen beobachtet wurden. Anschließend werden für die 20 häufigsten dieser Substanzen die genauen Testzahlen ermittelt ohne Berücksichtigung von Testkonzentration und Vehikel. Es handelt sich hier um eine qualitative Aussage.

1992-94

Führende Allergene sind die gleichen wie in der Standardreihe.

Neu auftauchende Substanzen, die in den vorherigen Testblöcken noch nicht oder in anderer Zahl beschreiben worden waren, sind Chloramphenicol mit 6 positiven Testergebnissen bei 45 Getesteten, Propicocain und Chlorcresol mit jeweils 4 positiven Testreaktionen bei 43 bzw. 44 Getesteten, und Holzteere (Birke, Buche, Fichte, Wacholder) mit ebenfalls 4 positiven Testreaktionen bei 22 Testpersonen. Amerchol L-101 und Gentamicin haben jeweils 3 positive Testreaktionen bei 18 bzw. 8 Patienten.

1995-97

Wie bereits 1992-94 ergeben die häufigsten Reaktionen in der Standardreihe auch die insgesamt häufigsten Reaktionen, Ausnahme Amerchol L-101 als zweithäufigstes Allergen aus der neuen Salbengrundlagenreihe.

Bisher nicht erwähnt worden sind Phenylquecksilberacetat mit Testreaktionen bei 10 von 77 Patienten, Chloramphenicol und Octylgallat bei jeweils 8 von 84 bzw. 75 Patienten, Propolis bei 7 von 85 Getesteten; Budesonid und Chlorcresol hatten 4 positive Testergebnisse von 49 bzw. 84 überprüften Patienten, und Benzalkoniumchlorid 3 positive Testreaktionen bei 78 Patienten.

### 3. Ergebnisse der Testreihen des IVDK ohne Jena bei Ulcus cruris-Patienten der Jahre 1992-94 und 1995-97

#### a) Standardreihe (Tabelle 4) 1992-94 und 1995-97

Die Reihenfolge der Top-Allergene ist in den Jahren relativ konstant geblieben. Perubalsam (20,4 % bzw. 21,4 %), Wollwachsalkohole (13,1 % bzw. 16,1 %) und Terpentin (1,4 % bzw. 4,1 %) zeigen eine signifikante Erhöhung der positiven Testergebnisse bezüglich der Vorjahre. Dagegen sind Reaktionen auf Duftstoff-Mix (19,6 % bzw. 18,9 %), Neomycinsulfat (12,8 % bzw. 9,2 %), Cetylstearylalkohol (10,1 % bzw. 5,2 %), p-Phenylendiamin (8,2 % bzw. 5,6 %) und Nickelsulfat (7,9 % bzw. 5,8 %) signifikant weniger geworden.

Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) fällt 1995-97 mit 8,5 % positiven Reaktionen auf. Kolophonium folgt in der Häufigkeit mit 7,0 % bzw. 8,1 %.

Die restlichen Substanzen blieben statistisch gesehen bei gleichen relativen Häufigkeiten und werden in Verbindung mit den Jenaer Ergebnissen in der Diskussion besprochen.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Standardreihe des IVDK und den Vergleich mit den Jenaer Daten bietet die Tabelle am Ende des Abschnitts 1a) dieses Kapitels.

#### b) Alte und neue Salbengrundlagenreihe, Konservierungsmittel (Tabelle 5)

1995 wurden die Testblöcke „Salbengrundlagen“ und „Konservierungsmittel in medizinischen Externa“ zu einem Block zusammengefaßt, der gleichzeitig um viele nutzlose Substanzen bereinigt wurde. Die Substanzen, die sowohl der neuen Testreihe wie auch den beiden alten Testblöcken gemeinsam sind, werden miteinander verglichen. Die restlichen Substanzen von 1992-94 werden im Einzelfall besprochen und können aus der Tabelle 5 im Anhang entnommen werden.

Amerchol L-101 führt in beiden Vergleichszeiträumen die meisten Reaktionen hervor (26,5 % und 16,4 %). Die Abnahme der relativen Häufigkeiten der Testreaktionen ist jedoch signifikant. Es folgt Phenylquecksilberacetat (0,05%ig in Vaseline), daß einen Anstieg von 4,8 % auf 8,0 % aufweist. Dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant. Propylenglykol folgt mit 5,1 % (von 0,6 % signifikanter Anstieg), allerdings wurde die Testkonzentration um das vierfache erhöht im Vergleich zu 1992-94. Der Häufigkeit nach folgen tert. Butylhydrochinon (4,7 % bzw. 5,1 %), Octylgallat (3,4 % bzw. 4,8 %), Chloracetamid (4,3 % bzw. 2,9 %) und Benzalkoniumchlorid (3,6 % bzw. 2,4 %). Bronopol und Germall II hatte 1992-94 beide 2,4 % positive Reaktionen und fielen auf 2,0 % bzw. 1,3 % ab. Die Abnahme der Reaktionen auf Sorbinsäure von 2,3 % auf 1,1 % ist signifikant. Die Rangfolge der weiteren Substanzen kann aus der Tabelle 5 im Anhang entnommen werden. Vollständigkeitshalber wurden die Substanzen der alten Testblöcke ebenfalls mitaufgeführt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt nur Substanzen der neuen Salbengrundlagenreihe von 1995-97. Ihr sind die entsprechenden Stoffe von 1992-94 aus den beiden Testreihen „Salbengrundlagen“ und „Konservierungsmittelreihe“ zugeordnet.

1992-94 IVDK	1995-97 IVDK
Amerchol L-101 26,5 %	
	Amerchol 16,4 %
	Phenylquecksilberacetat 8,0 %
	Propylenglykol (20%ig) 5,1 % Tert. Butylhydrochinon 5,1 %
Phenylquecksilberacetat 4,8 %	Octylgallat 4,8 %
Tert. Butylhydrochinon 4,7 %	
Chloracetamid 4,3 %	
Octylgallat 3,4 %	
	Chloracetamid 2,8 %
Bronopol 2,4 %	Benzalkoniumchlorid 2,4 %
Germall II 2,4 %	Cocamidopropylbetain 2,4 %
Sorbinsäure 2,3 %	
	Bronopol 2,0 %

### c) Arzneistoffe (Tabelle 6)

Framycetinsulfat (20%ig in Vaseline) führte in beiden Vergleichszeiträumen die meisten Reaktionen herbei (12 % bzw. 15 %). 10%iges Framycetinsulfat wurde erst im Zeitraum 1995-97 verwendet und führte zu 16,9 % positiven Testergebnissen. 1%iges Benzoylperoxid in Vaseline hat bei 14,4 % Getesteten ein positives Ergebnis (von 9,5 %), 0,5%iges nur noch bei 3 % bei 66 Getesteten (von 5,7 % bei 194 Getesteten). Bei Propolis fällt ein signifikanter Anstieg von 4,8 % auf 9,2 % auf. Es folgt Chloramphenicol (10%ig) mit 7,8 % (von 9,7 %). Chloramphenicol (5%ig) wurde zusätzlich 1995-97 getestet. Darauf reagierten 7,5 % der Patienten.

Bacitracin (2,9 % bzw. 5,7 %) und das nichtsteroidale Antiphlogistikum Bufexamac (4 % bzw. 6,9 %) zeigen beide eine signifikante Zunahme der relativen Häufigkeiten.

Auf Arnikatinktur reagierten 6 % bzw. 4,7 % der Patienten, auf das als Lokalanästhetikum und Emulgator in Salben verwendete Polidocanol 3%ig und 0,5%ig sowie auf das Antiseptikum Clioquinol noch 2,3 % auf 4,6 %, 2 % auf 2,3 % bzw. 3,2 % auf 3,4 %.

Nur Sulfonamid zeigte einen signifikanten Rückgang positiver Testergebnisse von 2,1 % auf 0,3 %. Die restlichen Testergebnisse (s. Tabelle 6) blieben nahezu konstant.

Die nachfolgende Tabelle zeigt im direkten Vergleich die 10 häufigsten Arzneistoff-Allergene 1995-97 mit denen von 1992-94:

1992-94 IVDK	1995-97 IVDK
	Framycetinsulfat (10%ig) 16,9 %
	Framycetinsulfat (20%ig) 15,0 %
	Benzoylperoxid (1%ig) 14,4 %
Framycetinsulfat (20%ig) 12,0 %	
Chloramphenicol (10%ig) 9,7 %	
Benzoylperoxid (1%ig) 9,5 %	Propolis 9,2 %
	Chloramphenicol (10%ig) 7,8 %
	Chloramphenicol (5%ig) 7,5 %
	Bufexamac 6,9 %
Arnikatinktur 6,0 %	
Benzoylperoxid (0,5%ig) 5,7 %	Bacitracin 5,7 %
Gentamicinsulfat 5,6 %	
Propolis 4,8 %	Arnikatinktur 4,7 %
	Polidocanol 4,6 %
	Gentamicinsulfat 4,4 %
Bufexamac 4,0 %	

#### d) Duftstoffe (Tabelle 7)

Isoeugenol (12,7 % bzw. 9,7 %), Eichenmoos absolut (10,9 % bzw. 6,9 %) und Eugenol (9,1 % bzw. 3,4 %) sind die Allergene, die sich für die meisten Reaktionen verantwortlich zeigten. Es folgt Geraniol mit 2,7 % bzw. 3,4 % positiven Ergebnissen, Nelkenöl (3,6 % bzw. 3,0 %), Lemongrasöl (3,4 % bzw. 2,9 %), Zimtaldehyd und Zimtalkohol mit jeweils 2,7 % bzw. 2,8 %. Hydroxycitronellal und Vanillin hatten 1992-94 jeweils 2,7 %, 1995-97 blieb Vanillin jedoch ohne eine Reaktion und Hydroxycitronellal erreichte 1,4 % positiv Getestete. Alpha-Amylzimtaldehyd erreicht 1992-94 insgesamt 1,8 % positive Testreaktionen. 1995-97 erreichen Zedernholzöl noch 2,2 %, Benzylcinnamat, Pfefferminzöl, Pomeranzenblütenöl und Lorbeerblätteröl noch 1,4 % positive Testreaktionen. Alle anderen Duftstoffe bleiben unter einem Prozent.

1992-94 IVDK	1995-97 IVDK
Isoeugenol 12,7 %	
Eichenmoos absolut 10,9 %	
Eugenol 9,1 %	Isoeugenol 9,7 %
	Eichenmoos absolut 6,9 %
Nelkenöl 3,6 %	
Lemongrasöl 3,4 %	Eugenol 3,4 % Geraniol 3,4 %
	Nelkenöl 3,0 %
	Lemongrasöl 2,9 %
	Zimtalkohol 2,8 % Zimtaldehyd 2,8 %
Zimtalkohol 2,7 % Zimtaldehyd 2,7 % Geraniol 2,7 % Hydroxycitronellal 2,7 % Vanillin 2,7 %	
	Zedernholzöl 2,2 %
Alpha-Amylzimtaldehyd 1,8 %	
	Hydroxycitronellal 1,4 % Benzylcinnamat 1,4 % Pefferminzöl 1,4 % Lorbeerblätteröl 1,4 %

#### 4. IVDK Hitliste (Tabelle 8a & b)

Es wird wiederum der Zeitraum 1992-94 mit dem Zeitabschnitt 95-97 verglichen:

Perubalsam (20,4 % bzw. 21,4 %) und der Duftstoff-Mix (19,6 % bzw. 18,9 %) liefern unverändert die meisten Reaktionen. Einen signifikanten Anstieg verzeichnen nur Wollwachsalkohole (13,2 % auf 16,1 %). Signifikant weniger Reaktionen gab es bei Amerchol L-101 (21,7 % bzw. 16,5 %), Neomycin (12,7 % bzw. 9,2 %), Nickelsulfat (7,9 % bzw. 5,8 %), Cetylstearylalkohol (10,3 % bzw. 5,3 %), p-Phenylendiamin (8,2 % bzw. 5,6 %) und Chloramphenicol (9,5 % auf 6,9 %). Im Zeitraum 1992-94 fällt Polyvidon-Iod auf, das bei einer relativ kleinen Testzahl erstaunlich viele positive Reaktionen provozierte (31,3 %). 1995-97 taucht es allerdings nicht mehr in der Hitliste auf, so daß es sich hierbei vermutlich um eine spezielle Testserie gehandelt haben muß, zumal diese Prozentangabe deutlich über der in der Literatur erwähnten liegt.

Der Rest der Substanzen blieb unverändert. Neu aufgetretene Allergene sind Phenylquecksilberacetat mit 7,9 %, Propolis mit 7,6 %, tertiäres Butylhydrochinon mit 5,2 %, Propylenglykol mit 4,7 %, Octylgallat mit 4,8 % und Terpentin mit 4,1 %.

## 5. Vergleich der Standardtestergebnisse aus Jena der Ulcus cruris-Patienten mit dem dermatologischen Krankengut ohne Ulcus cruris (Tabelle 9)

Es wurden die Jahre 1992-97 zusammengefaßt. Zuerst wurden alle Jenaer Patienten ausgewählt. All jene, die nicht unter die Auswahlkriterien für Ulcus cruris (s.o.) gefallen waren, wurden ausgesucht und ergaben somit die restlichen Jenaer Patienten, die getestet wurden.

Es gab 1708 Patienten ohne Ulcus cruris. 32 % waren männlich, 68 % waren weiblich. Bis 39 Jahre befanden sich 52,3 %, von 40-99 Jahre waren es 47,7 %. Es wurde aus den Daten der Ulcus-Patienten und der restlichen Population das Chancenverhältnis Odds Ratio berechnet. So ist das Risiko (Odds Ratio), bei einem Ulcus cruris-Kranken aus dem Jenaer Patientenkollektiv eine Wollwachsallergie zu finden, 13mal größer als bei einem anderen Patienten, für Parabene 11mal größer und für Cetylstearylalkohol sogar 19fach erhöht. Neomycin ruft fast 10mal häufiger Sensibilisierungen hervor als beim Vergleichskollektiv, Benzocain und Perubalsam noch 5mal häufiger, Duftstoff-Mix 4mal und p-Phenylendiamin und Kolophonium immerhin noch doppelt so oft. So ist es aber auch signifikant unwahrscheinlicher, in dieser Population eine Nickelsensibilisierung vorzufinden (Ergebnisse siehe Tabelle 9).

## 6. Modell zu den Beobachtungsdaten

Die Standardreihe bot sich am besten zu einer grafischen Darstellung an, da viel Vergleichsmaterial vorhanden ist und die Ergebnisse der Auswertung prozentual dargestellt werden können. Den meisten Hitlisten fehlt hingegen die Angabe über die Größe des Patientenkollektivs, so daß sie nicht geeignet waren.

Überträgt man die relativen Häufigkeiten der positiven Epikutantestergebnisse in ein Diagramm und verwendet als waagrechte Achse die Rangstufe der Allergene, dann zeigt sich in der Regel, daß es keine zwei relativen Häufigkeiten gibt, die denselben Wert haben. Je größer der Rang, desto kleiner werden die relativen Häufigkeiten – typisch für einen exponentiellen Abfall, den schon P. J. FROSCHE und WEICKEL (1987) vermutet hatte.

Berücksichtigt man nur Einfachsensibilisierungen und beachtet, daß die Sensibilisierung allergenabhängig ist, dann führt dies zu folgendem Zusammenhang (Ableitung siehe Anhang):

$$\frac{P(r)}{N_{\text{gesamt}}} = s \cdot e^{-\frac{q_1}{k} \cdot (e^{k \cdot (r-1)} - 1)}$$

Diese Funktion wurde zur Auswertung des Datenmaterials herangezogen wobei P(r) die Anzahl der positiven Reaktionen des Allergens im Rang r darstellt. s ist die relative Häufigkeit des führenden Allergens und k beschreibt die Änderung der Sensibilität.

## 7. Berechnung der Therapiekosten für Ulcus cruris-Patienten

Um eine mögliche Auswirkung der Hydrokolloide auf die stationäre Verweildauer (VWD) und eine eventuelle Kostenersparnis zu erkennen, wurden die Daten des Jenaer Patientenkollektivs in der Dermatologie im Zeitraum 1992 bis 1998 hinsichtlich Geschlecht, Alter und mittlerer Verweildauer des stationären Aufenthaltes ausgewertet. Es zeigte sich folgendes:

### STATIONÄR:

Jahr	VWD (Tage)	Patienten (Anzahl)	Tage/Patient	Kosten ges. (DM)	Kosten/Pat. (DM)
1992	2367	47	50,36	1005198	21387
1993	1814	43	42,18	1005801	23390
1994	1837	46	42,72	972757	21146
1995	687	19	36,16	384880	20256
1996	1206	42	28,71	657945	15665
1997	1880	68	27,65	1165866	17145
1998	1197	49	24,43	637462	13009

### TEILSTATIONÄR:

Jahr	VWD (Tage)	Patienten (Anzahl)	Tage/Patient	Kosten ges. (DM)	Kosten/Pat. (DM)
1997 (ab 1. April)	306	11	27,82	104946	9540
1998	262	9	29,1	98548	10949

## E. DISKUSSION DER ERGEBNISSE BEI ULCUS CRURIS-PATIENTEN

Die Prävalenz von Kontaktallergien unterliegt verschiedenen epidemiologischen Faktoren. Außerdem wird sie durch die örtlichen Verschreibungsgewohnheiten und die jeweiligen Indikation zur Testung beeinflusst.

Deshalb sind die Häufigkeiten der hier aufgeführten Reihen nicht miteinander vergleichbar, da es sich bei den Testreihen um unterschiedliche Kollektive handelt.

In der Literatur findet die Kontaktallergie beim Ekzem und beim Unterschenkelgeschwür gleich starke Bedeutung. Aufgrund des gleichen Allergenspektrums und des häufigen Zusammentreffens von Ekzem als Komplikation eines Ulcus cruris sind die Ergebnisse der Literatur mit sowohl Patienten mit Kontaktekzem als auch Ulcus cruris vergleichbar.

Für die meisten Patienten in Jena gab es keine klinische Indikation, die Testreihen mit Konservierungsmitteln, Salbengrundlagen, Arzneistoffen bzw. Duftstoffen durchzuführen, da kein anamnestischer Hinweis auf eine diesbezügliche Sensibilisierung vorlag. Deshalb sollen statt dessen die entsprechenden Testreihen des IVDK besprochen werden.

### 1.1 Standardreihe

Der Standardepikutantestblock ist ein Suchtest mit breitem Allergenspektrum.

Der **Duftstoff-Mix** liegt in beiden Auswertungszeiträumen weit vorne. Dies deckt sich weitestgehend mit der Literatur. So registrierte der IVDK 1992-94 19,6 % Positive, in den Jahren danach einen leichten Rückgang auf 18,9 %; auch in Jena war dieser Rückgang zu verzeichnen.

In den letzten Jahren war wiederholt von Kontaktallergien gegen Duftstoffe berichtet worden. So fanden MALTEN und KUIPER (1985) in den Niederlanden bei 100 Patienten 9 %, PARAMSOTHY et al. (1988) in Großbritannien bei 100 Patienten 16 % und CAMERON et al. (1992) ebenfalls in Großbritannien bereits 22 % sensibilisierte Patienten. Bereits 1989 bemerkte eine finnische Studie einen Anstieg der Duftstoffreaktionen seit 1978 in ihrer Klinik (MALANIN und OHELA 1989). Für Deutschland finden sich Zahlen um 10,1 % (SCHNUCH et al. 1993 a), für den Auswertungszeitraum 1989-1993 15,1 % (LANGE-IONESCU et al. 1996) und 17,7 % (BRASCH et al. 1998). Auch unter den Menschen, die nicht an Ulcus cruris leiden, ist eine steigende Zahl der Kontaktallergien auf Duftstoffe bekannt geworden. Jedoch bringt PILZ et al. (1996) den Einwurf, daß der Anstieg der positiven Reaktionen hauptsächlich auf einem Anstieg der einfach positiven Reaktionen

beruht. Sie fand heraus, daß 44 % der Patienten mit positiver Reaktion auf den Mix in der Aufschlüsselung dann keine Reaktion mehr auf einen der im Mix enthaltenen Duftstoffe zeigten. Zudem ging der Anteil als relevant eingestufte Reaktionen von 78,7 % auf 53,6 % in den Jahren 1990-94 zurück. Auch BRASCH et al. (1998) findet etwa gleich viele relevante wie unrelevante Testergebnisse. Bei der Duftstofftestung ein „Parfüm-Paradox“ auftreten (FISHER 1981, zitiert nach SCHEINMAN 1996). Hierbei kann ein auf einen bestimmten Duftstoff sensibilisierter Patient durchaus diesen Duftstoff in Kombination mit anderen Duftstoffen tolerieren. Auf der anderen Seite ist es möglich, daß ein bisher nicht allergischer Inhaltsstoff erst zum Allergen in Kombination mit anderen Duftstoffen wird. Dies könnte erklären, warum ein Patient auf den Mix allergisch reagieren kann, auf die Einzelstoffe jedoch nicht mehr.

Es zeigt sich in der hohen Sensibilisierungsrate von Jena und des IVDK, daß eine Duftstoffallergie bei Ulcus cruris Patienten noch immer ein Problem darstellt. SCHNUCH et al. (1993 b) fand bei Patienten über 60 und mit Unterschenkelektzem ein gegenüber Patienten unter 30 ein 2,5fach erhöhtes Risiko für eine Duftstoffallergie. Unparfümierte Medikamente und Seifen sollten in dieser Gruppe daher bevorzugt werden (GUERRA et al. 1987).

SCHNUCH et al. (1993 a) erwähnt Kopplungsallergien von Perubalsam mit Duftstoffmix. So wird z. B. bei einer Perubalsam-Allergie in 38 % und bei Wollwachsalkoholen in 25 % der Fälle eine Kopplungsreaktion mit Duftstoffen beobachtet. Zu den gemeinsamen allergenen Determinanten zählen Benzolharze und Holzteere, die häufig Bestandteile von Parfüms sind. Gruppenallergien können außer mit Duftstoffen auch mit Kolophonium, Benzoesäure, Propolis, Zimtsäure, Tolubalsam, Holzteeren und Terpentin auftreten.

So verwundert es kaum, daß **Perubalsam** ähnlich hohe Testergebnisse wie Duftstoffe zeigt. Die signifikant angestiegenen IVDK-Vergleichsdaten von 20,4 % auf 21,4 % bestätigen diese Werte. Nur beim Auftragen auf die epithellose Ulkusfläche entsteht keine Sensibilisierung, jedoch ist es kaum möglich, eine Kontamination des Ulkusrandes zu verhindern (WOLLINA und GEBHARDT 1998).

In der Literatur finden sich folgende Zahlenangaben: CAMERON et al. (1992) 10 %, SCHNUCH et al. (1993 a) 10,2 %, ZAKI et al. (1994) 15,3 %, BRASCH et al. (1998) 15,6 %, LANGE-IONESCU et al. (1996) 19,3 %. LE COZ et al. (1998) fand bei seinen 50 Ulcus cruris-Patienten Perubalsam sogar als Hauptallergen mit 40 %. Diese Allergie war in 60 % mit einem positiven Testergebnis auf Duftstoff-Mix gekoppelt. Perubalsam hat 1995-97 in Jena die meisten „+++“-Reaktionen von allen Substanzen. Die Perubalsamallergie scheint

eher eine außerhalb der Klinik erworbene Allergie zu sein, da Perubalsam fast gänzlich aus der modernen Ulcustherapie des Krankenhauses gestrichen worden ist. Es dürfte ebenso wie Wollwachsalkohole häufiger in Ulcustherapeutika vorkommen, die die Patienten ambulant verwenden.

Einen signifikanten Unterschied weist Jena 1997 auf: hier entfallen 35,5 % auf **Wollwachsalkohole**, obwohl es zwischen 1992-94 nur 17,4 % waren. Im IVDK zeigen sich ebenfalls signifikant ansteigende Werte (13,1 % auf 16,1 %). Die Vergleichsliteratur schwankt zwischen 11,5 und 29 % (s. oben). GALLENKEMPER et al. (1998) beschreibt in einer kleinen Gruppe 41,7 % bei chronisch venöser Insuffizienz 3. Grades (CVI). Das allergisierende Agens der Wollwachse ist ihre Alkoholfraktion (NACHBAR et al. 1993). NACHBAR zitiert CLARK et al., die nachweisen konnten, daß gereinigte Wollwachs Zubereitungen weitaus weniger allergisierend wirken. Dieses Ergebnis wurde von BLONDEEL (1983), EDMAN (1989) und MÖLLER (1989) später bestätigt. Zudem scheint nach CLARK die Entfernung von Detergentienrückständen zur Reduzierung der Allergisierungspotenz beizutragen. Nach CARMICHAEL et al. (1991) und ROSANOVE (1987) könnten auch Pestizide, Metallverunreinigungen u.ä. eine Rolle spielen.

SCHNUCH et al. (1993 a) berechneten das relative Risiko für über 60 Jahre alte Patienten mit Unterschenkeleczem 21-fach höher als für Patienten unter 30 Jahren ohne Unterschenkeldermitis. Zudem beschreibt er multiple Kopplungsreaktionen der Wollwachsalkohole, unter anderem mit Perubalsam in 33 % der Fälle, mit Paraben-Mix in 21 % und für Neomycin in 24 % der Fälle, um nur einige zu nennen. Strukturell verwandt sind die Allergene Wollwachsalkoholsalbe, Cetyl- und Stearylalkohol.

Ein relativ neues Allergen ist Amerchol, das ebenfalls Kopplungs- oder Kreuzreaktionen mit Wollwachsen eingehen dürfte (BRASCH et al. 1998).

In Jena wird bei der Behandlung der Ulcus cruris-Patienten versucht, weitgehend auf Wollwachs Zubereitungen zu verzichten. Insofern läßt sich diese hohe Sensibilisierungsrates nur durch ambulant erworben erklären, entweder durch niedergelassene Ärzte, oder, was wahrscheinlicher ist, durch eine Eigenbehandlung des Patienten. Da die meisten Patienten über kurz oder lang Kontakt zu Wollwachsen gehabt haben werden, ist es sehr schwierig, gerade bei dieser speziellen Subpopulation mit Ulcus cruris, Sensibilisierungen auf Wollwachse zu verhindern.

Jedoch gibt es auch Gegendarstellungen: KLIGMAN (1998) führt Lanolin als schwaches Allergen vor. Die meisten Allergien hätten zum einen keine praktische Relevanz, zum

anderen ist er der Überzeugung, die sehr hohen Testergebnisse vor allem bei Patienten mit Ulcus cruris oder anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen z. T. oben zitierter Autoren seien irritativer Art oder auf das „angry back“-Syndrom zurückzuführen und somit falsch positiv. In eigenen Sensibilisierungsversuchen sei es ihm nicht gelungen, Allergien zu provozieren oder zu induzieren.

In Anlehnung an die von FISHER 1973 erwähnten Paraben-Paradoxa beschreibt WOLF (1996) das „Lanolin-Paradox“. Dies bezeichnet die komplexe Problematik der Lanolin-Testung und Verwendung. So können wollwachshaltige Kosmetika bedenkenlos benutzt werden, auch im Gesicht und Lippenbereich, und selbst sensibilisierte Patienten reagieren nicht, solange Wollwaxse auf normale Haut aufgetragen werden. Zudem gibt es zwei Probleme bei der Epikutantestung: zum einen kennt man immer noch nicht alle Allergene, die in Wollwachs enthalten sind, zum anderen schwankt die Reproduzierbarkeit der Reaktionen ganz erheblich. So zeigte eine multizentrische Studie des IVDK (BRASCH et al. 1994), daß die Wiederholbarkeit der Ergebnisse am höchsten war für Nickelsulfat und am geringsten für Formaldehyd und Wollwachsalkohole.

1992-94 war **Cetylstearylalkohol** unter den ersten drei Hauptallergenen der Standardreihe vertreten. Bis Ende 1997 ist jedoch die Häufigkeit der Allergien von 17,5 auf 5,9 % gesunken, ebenso in den IVDK-Daten von 10,1 % auf 5,2 %. Hier wurden vor allem „+“-Reaktionen registriert. KEILIG (1983) fand in seinem Testkollektiv 15,2 % Cetylstearylpositive, ZAKI et al. (1994) noch 12,9 %. Mitte der 80iger Jahre bis zum Beginn der 90iger wurde Cetylstearyl als Allergen unterschiedlich beurteilt. Für KEILIG (1983) ist Cetylstearylalkohol ein großes therapeutisches Problem bei der Behandlung; er benennt die Mehrzahl der Lanette-Kontaktallergien als sekundäre Pfropfallergien, die sich dann häufig als oligovalente Kopplungsallergien auf andere Kontaktallergien, z. B. auf Parabene, Lanolin oder Benzocain aufpfropfen. Auch CAMERON et al. (1992) vertritt diese Meinung. Dagegen ist GLOXHUBER (1983) davon überzeugt, daß die Bedeutung des Allergens eher überschätzt wird, ebenso kommt die COSMETIC TOILETRY AND FRAGRANCE ASSOCIATION (1985) zu dieser Überzeugung. VON DER WERTH et al. (1998) äußert den Verdacht, daß Cetylstearylalkohol mehr irritativ als allergisierend sei, vor allem bei Patienten mit aktiven Hauterkrankungen. Er bestätigt jedoch bei Ulcus cruris-Patienten eine hohes positives Epikutantestergebnis (12 %).

SCHNUCH et al. (1993 b) erwähnt Stearylalkohol als „Externa-Leitallergen“ für viele Kopplungsreaktionen, u.a. mit Perubalsam, Parabenen oder Benzalkonium-Chlorid. Diese

letztgenannte Kopplung könnte nach SCHNUCH zum Teil auch auf Strukturähnlichkeiten über aliphatische Alkohole beruhen.

Auf die routinemäßige Testung mit Cetylalkohol wird aufgrund der Kreuzallergie zu Cetylstearylalkohol mittlerweile verzichtet.

Es bleibt festzustellen, daß die Zahl der Kontaktallergien auf Cetylstearylalkohol ist innerhalb des IVDK signifikant und in Jena deutlich zurückgegangen, doch ist dieser noch in Salben und Cremes präsent zusammen mit Wollwachsalkoholen und Propylenglykol. Gerade einige Venentherapeutika enthalten diese Inhaltsstoffe, aber auch sogenannte pflanzliche Wundbehandlungsmittel (Kamillen-Salbe-Robugen<sup>®</sup>, Vulnostimulin<sup>®</sup>). Selbst wenn der Arzt keine cetylstearylhaltigen Präparate verschreibt, greift vielleicht der Patient im Zuge der Naturheilmedizin wieder vermehrt zu diesen Präparaten, ohne diese als schädigendes Agens zu betrachten.

Die konsequente Vermeidung von unnötiger Salbenbehandlung und die Umstellung der Therapieprinzipien auf Behandlung mit modernen Wundverbänden hat vorraussichtlich an der Hautklinik Jena zu einem Rückgang dieser Sensibilisierungen geführt.

In Jena ist in den letzten Jahren die Häufigkeit von **p-Phenylendiamin** nahezu konstant ( 15,2 %; 16,5 %). 1995-97 unterscheidet sich dies somit signifikant von den IVDK-Daten. Dabei bewirkte p-Phenylendiamin 1995-97 gleich viele „+“ wie „++“-Reaktionen, jedoch keine „+++“-Reaktionen, so daß ein Fehler durch falsch-positive Lesung gegenüber irritativen Reaktionen eher unwahrscheinlich ist. Innerhalb des IVDK sank die Häufigkeit der Sensibilisierungen von 8,2 % auf 5,6 %. Auch die Literatur gibt Werte um 5-6 % an.

Nicht nur Parastoffgruppenallergien mit z.B. Benzocain sind möglich, denkbar wäre jedoch auch eine früher erworbene Sensibilisierung. WOZNIAK und THÜMMLER (1978) stellten im Umkreis Halle u.a. Parastoffe (p-Phenylendiamin) als wichtige Noxen im Berufs- und Privatleben fest. Außerdem war eine Persistenz für über 4 Jahren manchmal bis zum 12. Jahr nach Ersterfassung der Allergie festgestellt worden.

EBNER und LINDEMAYR (1977) macht die früher übliche topische Anwendung von Sulfonamiden oder Lokalanästhetika als Sensibilisierungsgrund bei Ulcus cruris-Patienten verantwortlich.

**Parabene** haben auch heute noch nicht an Bedeutung verloren. Sie gelten als keine starken Sensibilisatoren in einer normalen Population (CRONIN 1980). In einer Patientengruppe mit Ekzemen oder Stauungsulcera liegen die Sensibilisierungszahlen allerdings höher. Deshalb

sind auch meist topische Medikamente und nicht Kosmetika der Grund einer Sensibilisierung. So verwundert es nicht, daß hauptsächlich Patienten zwischen 50 und 70 Jahren betroffen sind (CRONIN 1980).

Parabene zeigen in Jena eine zunehmende Zahl der Reaktionen in der Standardreihe, 8,7 % gesamt für beide getesteten Paraben-Mix 1992-94 zu 12,9 % 1995-97. Diese Sensibilisierungen sind häufiger als in den IVDK-Daten, die sich auf 6,4 bzw. 5,1 % belaufen. In Jena finden sich für die Jahre 1995-97 zum einen ein höherer Prozentsatz an Patienten über 60 Jahren gegenüber den Vorjahren (60,9 % zu 77,7%). Zum anderen ist in den Jahren 1995-97 dieser Anteil von 77,7 % auch um 8,7 % höher als der Bundesdurchschnitt von 69 % bei über 60jährigen. Insofern könnte die Zunahme der positiven Reaktionen auch durch die etwas ältere Testpopulation 1995-97 mitbedingt sein, zumal CRONIN ja das Alter als wichtigen Parameter für Parabene angibt. Zusätzlich enthielten in der ehemaligen DDR die Kosmetika sehr häufig Parabene. Hauptsächlich sind in Jena jedoch nur einfach positive Reaktionen registriert worden (10,6 % „+“ zu 1,2 % bei „++“-Reaktionen).

KATSAROU-KATSARI et al. (1998) und LE COZ et al. (1998) fanden beide 8 % positive Testergebnisse in kleineren Patientengruppen. GALLENKEMPER et al. (1998) erwähnt für 36 getestete Patienten 16,7 % bei chronisch venöser Insuffizienz 3.Grades. Nicht nur die Reaktionshäufigkeit auf Kathon<sup>®</sup> CG, sondern auch die auf Parabene ist erhöht, sobald eine ekzematöse Erkrankung beim Patienten vorliegt wie z.B. atopische Dermatitis oder Stauungsekzem (FRANSWAY 1991).

FISHER beschrieb 1973 und erneut 1993 Parabene als „paradoxe Konservierungsmittel“. Parabene können bei Patienten eine schwere Dermatitis auslösen, wenn sie auf irritierte und geschädigte Haut aufgetragen werden; die gleichen Patienten tolerieren Kosmetika mit Parabenen auf normaler Haut dagegen sehr gut. Es werden auch Injektionen mit Paraben-konservierten Medikamenten vertragen. Er erklärt dieses Paradoxon mit der Tatsache, daß Langerhanszellen vermehrt in ekzematöser ulzerierter Haut zu finden sind, so daß dort in vermehrtem Maße auch Antigen-Aufnahme und Antigen-Verarbeitung stattfindet.

**Benzocainsensibilisierungen** sind in den letzten Jahren eher rückläufig (FRENZEL und GUTEKUNST 1985: 14 %, LANGE-IONESCU 1996: 5,6 %). In Jena läßt sich dieser Trend weder bestätigen noch widerlegen. Jena liegt insgesamt etwas über den vom IVDK erhobenen Daten (8,7 bzw. 8,2 % in Jena zu 5,3 % bzw. 4,6 % im IVDK). Eventuell korreliert die gleichbleibende Zahl an Reaktionen von Benzocain mit der ebenfalls gleichbleibenden Zahl an Reaktionen auf p-Phenylendiamin in Jena. Zum anderen könnte auch hier – wie bei

den Parabenen bereits erwähnt – die insgesamt im Vergleich zum IVDK ältere Testpopulation eine Rolle spielen, da laut LANGE-IONESCU die Benzocain-Allergie unter anderem mit dem Alter des Patienten und mit der Dauer des Ulcus korreliert. Sie folgert daraus, daß Benzocain ein schwaches Allergen ist, welches erst spät zu einer Sensibilisierung führt, sofern es sich nicht um die bereits erwähnte Parastoffgruppenallergie handelt.

In der ehemaligen DDR war Benzocain unter dem Namen Anästhesin lange Zeit im Handel, und 1965 veröffentlichten CRAMER und STRAUCH Benzocain als fünfthäufigstes Allergen in Patientengut der Erfurter Hautklinik. Allerdings wurde Benzocain Anfang der 60iger Jahre häufig durch Propipocain ersetzt. Propipocain taucht 1992-94 noch in der Hitliste Jena auf als achthäufigste allergene Substanz mit 9,3 %. Hierbei handelt es sich also vermutlich um früher erworbene Sensibilisierungen.

**Kolophonium** wird heute häufig im Zusammenhang mit Allergien auf Hydrokolloidpflaster genannt. Laut LOOKS und GEBHARDT (GEBHARDT et al. (2000)) berichten die meisten Patienten mit einer Sensibilisierung auf Kolophonium über eine Unverträglichkeit der braun gefärbten Pflaster. Laut KNIGHT und HAUSEN (1994) kann Melaleuca alternifolia, besser bekannt als Teebaumöl, Kreuzreaktionen mit Kolophonium zeigen. Teebaumöl wird verstärkt in Naturkosmetik und alternativen Heilmethoden eingesetzt. Die Reaktionshäufigkeit auf Kolophonium blieb konstant.

**Neomycin** ist bereits seit längerem als Kontaktallergen bekannt. Es besteht zu ca. 80 % aus Neomycin B und zu 20 % aus Neomycin C. Es gehört zusammen mit Gentamycin und Framycetin (entspricht dem Neomycin B) in die Gruppe der Aminoglykosidantibiotika. Zwischen diesen Substanzen können Kreuzreaktionen aufgrund gleicher Strukturanteile auftreten (GEIER und SCHNUCH 1995). FRENZEL und GUTEKUNST (1985) fand bei 133 Ulcus cruris-Patienten 32 % sensibilisiert auf Neomycin, LINDEMAYR und DROBIL bestätigen diesen Sachverhalt. PARAMSOTHY et al. (1988) fand 14 %, CAMERON et al. (1992) 20 %, LANGE-IONESCU (1996) 14,8 % und zuletzt GALLENKEMPER et al. (1998) 25 %. GOLLHAUSEN et al. (1988) erwies bereits 1988 einen signifikanten Anstieg der allergischen Reaktionen seit 1977/78 auf Neomycin und Gentamycin in einem routinemäßig getesteten Patientengut am Klinikum München. SCHNUCH et al. (1993 a) fand eine Erhöhung des relativen Risikos der Sensibilisierung auf Neomycin bei Patienten über 60 um den Faktor 9,9. Das Risiko erhöht sich, wenn zusätzlich ein Unterschenkeleczem besteht, um

den Faktor 19 im Vergleich zu einem Patienten jungen Alters (< 30) ohne Unterschenkeldermitis.

Jena liegt stets unter den in der Literatur gefundenen Daten. Vermutlich spiegelt die niedrigere Reaktionsäufigkeit die konsequente Vermeidung dieser antibiotikahaltigen Salben bei Ulcus cruris-Patienten wider.

Dafür ist die **Chloramphenicolsensibilisierung** weitaus größer (Hitliste 13,3 % bzw. 9,5 %). Die Situation bei Chloramphenicol ist ähnlich wie bei Benzocain und Propipocain. Chloramphenicol wurde analog zu Neomycin auch in den alten Bundesländern von Ärzten aller Fachrichtungen, gerne als Kombinationspräparat mit einem Kortikosteroid, zur Therapie ekzematöser und paraulceröser Hautveränderungen verschrieben. In der DDR jedoch standen andere Antibiotika wie Neomycin oder Bacitracin nur für Sonderfälle aus Importen zur Verfügung (CRAMER und STRAUCH 1965). Vermutlich hält sich die Sensibilisierungsquote dieser früher erworbenen Allergie länger, da auch länger mit Chloramphenicol therapiert wurde. Es wäre auch möglich, daß ein Teil der Reaktionen auf Neomycin nicht erkannt wird, da zum falschen Zeitpunkt abgelesen wird, da SCHNUCH et al. (1993 a) zufällig bei Aminoglykosiden und Metallsalzen eine erstmaliger Reaktion erst nach 96 Stunden registrierten. Leider sind diese Fälle unvollständig, so daß sie nur als Phänomen qualitativ zu bewerten sind.

Es gibt heutzutage keinen Grund mehr, der die routinemäßige Anwendung von Antibiotika rechtfertigen würde. Mittlerweile scheint sich diese Forderung nach Vermeidung einer routinemäßigen Antibiotikabehandlung durchzusetzen, da sich die Zahl der Sensibilisierten innerhalb des IVDK signifikant von 12,8 % auf 9,2 % verringert hat. Allerdings fiel in der Arzneistoffreihe eine signifikante Zunahme der Bacitracinsensibilisierungen auf. Vielleicht handelt es sich also bei der Abnahme der Sensibilisierungen zum Teil nur um eine Verschiebung von Sensibilisierungen, da manche Ärzte statt Neomycin jetzt vermehrt ein anderes Antibiotikum verschreiben.

**Formaldehyd** bedingte Arbeitsdermatosen standen an der Spitze der Berufskrankheiten bei Mitarbeitern des Gesundheits- und Sozialwesens in der ehemaligen DDR. Ein Bericht von MÜLLER et al. (1990) schildert die Situation der Gesundheitseinrichtungen für Personal und Patienten. Sie war gekennzeichnet durch hohen Anteil von Altbausubstanz, hohe Bettenauslastung und dichte Belegung, so daß strenge Anforderungen an Reinigung und Desinfektion gestellt werden mußten. In den 80iger Jahren bis zum Jahr 1989 ging der

Verbrauch von formaldehydhaltigen Desinfektionsmitteln zurück zugunsten aldehydfreier Reinigungsmittel.

RICHTER (1993) fand bei in Sachsen getesteten Allergie-Patienten signifikant mehr Personen sensibilisiert auf Formaldehyd als in den alten Bundesländern. Er vertritt die Meinung, daß der hohe Allergikerbestand in den neuen Bundesländern kumuliert trotz den erwähnten nachdrücklichen Änderungen. Formaldehyd erreicht 3,5 % positive Reaktionen im Patientenkollektiv in Jena zu 2,2 % in den vom IVDK erhobenen Daten. Diese Häufigkeit der IVDK-Daten wird verfälscht durch die Tatsache, daß weiter neue Bundesländer in dieser Erhebung des IVDK mit einbezogen sind, so daß kein direkter Ost-West-Vergleich zwischen Jena und dem IVDK möglich ist.

Die Anzahl der Sensibilisierungen auf **Thiomersal** wird sehr unterschiedlich bewertet. PERRENOUD et al. (1994) erhebt in einem Patientenkollektiv der Schweiz 4,2 % Positive, GALLENKEMPER et al. (1998) für Deutschland bei 24 Patienten mit Ulcus cruris 4,2 %. Das sensibilisierende Potential von Thiomersal wurde bereits sehr früh beobachtet, vor allem nach topischem Gebrauch (zitiert nach FRANSWAY 1991; ELLIS 1958; REISMAN 1969). Nach VAN T VEEN und VAN JOOST (1994) und WILSON et al. (1991) führt diese Sensibilisierung jedoch kaum zu einer klinischen Relevanz bei der Behandlung des Ulcus cruris. Nach SCHNUCH et al. (1993 a) finden sich von denjenigen Patienten, die auf Thiomersal reagierten in 34 % der Fälle Reaktionen auf Quecksilberamidchlorid. Gruppenallergien zu anderen quecksilberhaltigen Substanzen sind denkbar.

**Thiurame**, die früher in Kompressionsstrümpfen und Bandagen zugesetzt waren, werden kaum noch verwendet. Dies könnte auch die wenigen Allergien auf Thiuram und andere Gummiinhaltsstoffe erklären. Gummi selbst ist kein Allergen, vielmehr sind es die dem Verarbeitungsprozeß zugesetzten Chemikalien. So sind bis vor einigen Jahren noch außer Thiuramen auch Carbamate wie Zinkdiethyldithiocarbamat, Verbindungen aus der PPD-Gruppe und Substanzen wie Mercaptobenzothiazol häufig dem Verarbeitungsprozeß zugesetzt worden (CRONIN 1980).

Auch Differenzen bei Externa-Konservierungsmitteln wie **Kathon® CG** und **Euxyl® K 400** und seinen Inhaltsstoffen 2-Phenoxyethanol bzw. dem Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) fallen in der Auswertung auf. Kathon® CG, der Handelsname für eine Mischung aus Chlormethylisothiazolinon und Methylisothiazolinon im Verhältnis 3:1, wurde in der

ehemaligen DDR erst in den letzten Jahren und nur in einer kleinen Anzahl von Kosmetika eingesetzt (RICHTER 1993). Dafür enthielten viele Präparate Parabene.

Kathon<sup>®</sup> CG wurde teilweise ausgetauscht durch Euxyl<sup>®</sup> K 400, einem Konservierungsmittel, welches Phenoxyethanol und Dibromdicyanobutan (Methyldibromoglutaronitril) im Verhältnis 4:1 enthält. Während von HAUSEN (1993 (abstract)) an Tierstudien ein nur schwaches sensibilisierendes Potential für Euxyl<sup>®</sup> K 400 und Dibromdicyanobutan gezeigt werden konnte und Phenoxyethanol fast keine Reaktionen aufwies, zeigt sich später – ähnlich wie bei Kathon<sup>®</sup> CG, welches in Tierexperimenten ebenfalls keine Sensibilisierung hervorgerufen hatte – ihr allergenes Potential auf den Menschen. Vor allem Dibromdicyanobutan scheint das wichtigere von beiden zu sein, nicht nur in Deutschland, sondern auch in Frankreich oder den Niederlanden (VIGAN et al. 1996; VAN GINKEL und RUNDERVOORT 1995; DE GROOT et al. 1996). In den IVDK-Daten erweist sich 1995-97 Dibromdicyanobutan als fünfthäufigstes Allergen der Standardreihe (8,5 %), allerdings wurde es nur an 390 Personen getestet. Dabei bewirkte es deutlich mehr „+“-Reaktionen wie „++“-Reaktionen. Auch die Ergebnisse auf beide Inhaltsstoffe sind in der Testkonzentration von 1 % in Vaseline (5,2 %) hoch. Dagegen scheint sich die Zahl der Reaktionen auf Kathon<sup>®</sup> CG stabilisiert zu haben (2,6 %; 2,4 %). Eine frühere Studie von FRANSWAY (1988) hatte gezeigt, daß vor allem ältere Patienten mit längeren chronischen Dermatitisen einem besonderen Risiko bezüglich einer Sensibilisierung unterliegen. Allerdings scheint die relative Häufigkeit der Sensibilisierten starken nationalen Schwankungen zu unterliegen (FRANSWAY 1991).

**Terpentin** ist innerhalb der IVDK-Daten signifikant angestiegen auf 4,1 %. Möglich sind Gruppenallergien mit Kolophonium, Perubalsam, Kiefern und Fichtenholzbalsam, Limonen und Geraniol. Zusätzlich ist Terpentin hautirritierend und kann so zu Schwierigkeiten bei der Testauswertung führen. Die Anzahl der Untersuchungen ist aber zu gering, um eine verlässliche Begründung angeben zu können.

## 1.2 Vergleich mit Patienten ohne Ulcus cruris

Die besondere Anfälligkeit der Ulcus cruris-Patienten für bestimmte Kontaktallergien zeigt sich am deutlichsten, wenn man ihre Standardtestergebnisse mit einem Kollektiv vergleicht, das keine Ulcus cruris-Patienten enthält. Eine Ausnahme hingegen bildet die

Nickelsensibilisierung. Sie war signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe ohne *Ulcus cruris*.

Dies deckt sich mit Beobachtungen von ENDERS et al. (1988). Verantwortlich hierfür könnten andersartige Expositionsbedingungen in früheren Jahren bei höheren Altersklassen, Verlust der Kontaktsensibilisierung mit dem Alter oder der Übergang der Sensibilisierung von einer manifesten in eine latente Phase sein (ENDERS et al. (1988)).

Bei größeren Stichproben könnte sich diese Verteilung durchaus ändern. Sie zeigt jedoch ein spezifisches Allergenspektrum für *Ulcus cruris*-Patienten auf (siehe Tabelle 9).

### 1.3 Modell zu den Beobachtungsdaten

Der bereits bei FROSCHE und WEICKEL (1987) vermutete exponentielle Abfall der relativen Häufigkeiten der positiven Epikutantestergebnisse in Abhängigkeit von der Rangordnung konnte anhand von Auswertungen der Studien von ENDERS et al. (1988) mit 12000 untersuchten Personen, SCHNUCH et al. (1993) und KUHLEIN und HAUSEN (1982) näherungsweise bestätigt werden.

Begründet man diesen exponentiellen Verlauf durch eine Abnahme der für weitere Allergene sensibilisierungsfähigen Personen des Patientenkollektivs, dann sprechen hierfür folgende Beobachtungen:

ANGELINI et al. (1993) vermutete einen Zusammenhang zwischen der geringen Prävalenz von Sensibilisierungen auf topische Medikamente bei Psoriatikern und der Krankheit selbst. Nach seiner Theorie wäre es denkbar, daß Langerhans-Zellen aufgrund einer Rezeptorsättigung mit Antigenen keine oder nur mangelhaft neue Antigene aufnehmen und verarbeiten können, so daß weitere Sensibilisierungen unterbunden werden. Dies bedeutet, daß für jedes neu hinzukommende Allergen der Prozentsatz der sensibilisierten Personen immer mehr abnimmt und so zu dem oben beschriebenen Sachverhalt führt.

Weiterhin publizierte WANG et al. (1999), der bezüglich der Auslösephase der Kontaktüberempfindlichkeit herausfand, daß durch Patch-Test-Applikation eine bestimmte T-Zell-Antwort verstärkt wurde, während eine andere T-Zell-Antwort vermindert ausfiel und dadurch die Auslösung einer Kontaktüberempfindlichkeit verhindert wurde.

Nach ENK und KATZ (1995) fördern bestimmte Interleukine nicht nur eine Allergisierung, sondern sind auch gegenregulatorisch wirksam. So bewirkt Interleukin-10 eine Umwandlung der allergieinduzierenden Zellen zu tolerierenden, antigenpräsentierenden Zellen. Es

verhindert zudem die Ausprägung bestimmter co-stimulatorischer Moleküle und unterdrückt Langerhanszellen.

Nicht nur auf zytokiner Ebene, sondern auch auf Rezeptorebene gibt es mehrere Hinweise auf eine Toleranzentwicklung bzw. eine Verhinderung der Sensibilisierung (TANG et al. 1996 und 1997).

GRABBE und SCHWARZ (1996) weisen darauf hin, daß die sensibilisierende Phase die eine und die Effektorphase die anderer Seite der Kontaktallergie ist, da letztendlich eine Sensibilisierung normalerweise klinisch inapparent ist und die klinische Manifestation sich nur deutlich in der Effektorphase zeigt. Diese Auslösephase kann aber nicht allein auf bestimmte Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Zellen zurückgeführt werden. Da zudem die klinische Manifestation der allergischen Kontaktdermatitis oftmals erheblich variieren kann, liegt der Schluß nahe, daß andere Einflußfaktoren außer dem spezifischen Allergen notwendig sind, um eine Reaktion auslösen zu können. So hat z. B. das Hapten einen direkten, dosisabhängigen proinflammatorischen Einfluß. Normalerweise ist dieser Stimulus allein jedoch unzureichend, so daß keine klinisch sichtbare Reaktion in Erscheinung tritt. Sie zeigen, daß die Auslösung der Kontaktdermatitis einen gewissen irritativen Stimulus benötigt, der durch hohe Konzentrationen des Haptens ausgelöst wird. Das erinnert in gewisser Weise an die Problematik der Paradoxa der Duftstoff- und Lanolinsensibilisierung.

Insgesamt gesehen ist der Vorgang der Sensibilisierungs- und Effektorphase zu komplex, als daß man einen einzelnen Mechanismus als Erklärung finden kann. Es müßten Studien am Menschen zeigen, ob Personen mit Einfach- oder Mehrfachsensibilisierungen eine gestörte T-Zellfunktion oder Rezeptordefekte aufweisen oder ob das komplizierte Zusammenspiel der Zytokine aus dem Gleichgewicht geraten ist. Vielleicht wird auch die Effektorphase bei manchen Sensibilisierten oder bei gestörter Hautbarriere schlechter unterdrückt. Aus diesen Literaturangaben kann jedoch prinzipiell abgeleitet werden, daß es möglich ist, nach einer bereits vorhandenen Sensibilisierung weitere Sensibilisierungen vorübergehend zu verhindern, wie im Ergebnisteil und Anhang vorgestellten Modell vorausgesetzt wird.

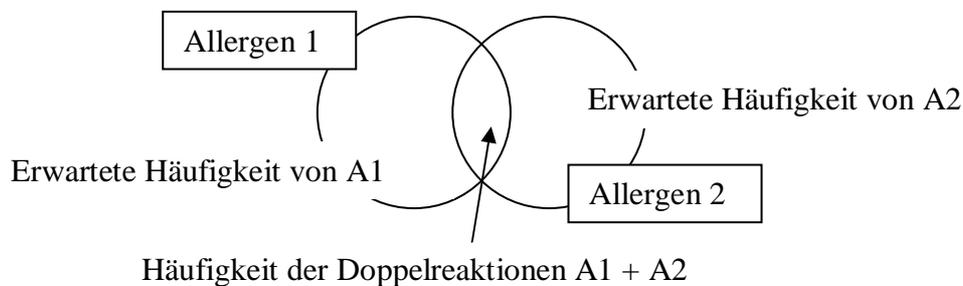
Der Proportionalitätsfaktor  $k$ , der die Sensibilität in Abhängigkeit von der Rangstufe beschreibt, entspricht bei positiven Werten einer Zunahme der Sensibilität mit steigender Rangordnung.

So zeigte sich ein positiver  $k$ -Wert bei der Überprüfung den Normalpopulationen von ENDERS et al. (1988) mit relativ geringer Anfangssensibilität.

Bei speziellen Populationen mit hoher Anfangssensibilität, wie z. B. Ulcus cruris-Patienten, zeigte sich ein negativer k-Wert, was bedeutet, daß die Sensibilität gegenüber den höherrangigen Allergenen abnimmt.

Offensichtlich erlaubt dieses Modell zunächst eine einfache Klassifizierung durch die Konstanten  $s$ ,  $q_1$  und  $k$  der verschiedenen Gruppen von Allergikern und liefert vielleicht einen Hinweis auf die zeitliche Abfolge der Allergene.

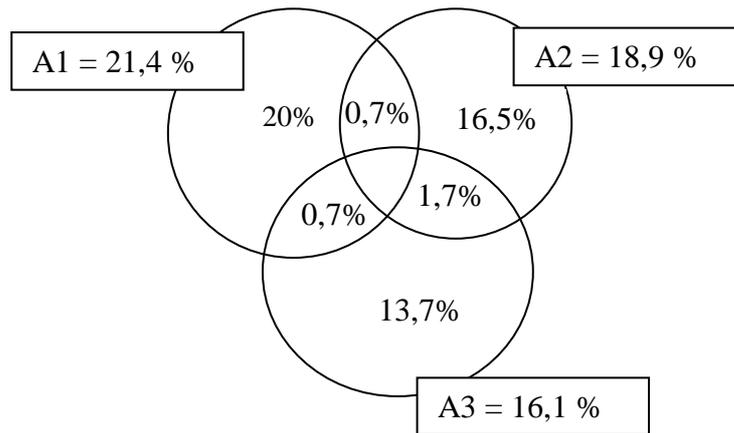
Die in den Diagrammen vorkommenden Abweichungen von den beobachteten Werten zu den theoretischen Werten lassen sich mit Hilfe eines Mengendiagramms erklären, in dem mögliche doppelt und dreifach gezählten Reaktionen von den Beobachtungswerten subtrahiert werden.



Man erkennt:

Beobachtete Häufigkeit = erwartete Häufigkeit + Häufigkeit der Doppelreaktionen. Damit lassen sich die beobachteten Sensibilisierungshäufigkeiten in sehr gute Übereinstimmung mit den theoretisch erwarteten Werten bringen.

So wäre für die IVDK-Daten 1995-97 (Tabelle 13 und das zugehörige Diagramm) folgendes Mengenbild denkbar, in dem sich die Testergebnisse vollständig durch Doppelreaktionen erklären lassen:



Addiert man zu den erwarteten Häufigkeiten von  $A1 = 20\%$ ,  $A2 = 16,5\%$  und  $A3 = 13,7\%$  die möglichen Doppelreaktionen hinzu, dann ergeben sich die beobachteten Werte.

Man kann durchaus annehmen, daß es durch gruppenallergische Reaktionen und/oder gemeinsame Exposition zwischen Perubalsam, Duftstoff-Mix und Wollwachsalkoholen zu diesen Mehrfachreaktionen kommt.

Die Häufigkeit der Reaktionen der Wollwachsalkohole könnte bei einem speziellen Patientengut wie Ulcus-Patienten oder chronische Ekzempatienten, wie KLIGMAN (1998) betonte, auch auf der Mitwirkung vieler irritativer und seltener "angry back"-Erscheinungen beruhen, die zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Dies könnte zudem eine plausible Erklärung der Abweichung von der theoretischen Kurve liefern, zumal in anderen Studien, in denen es sich um ein routinemäßig getestetes Kollektiv handelt oder um eine Normalpopulation, Wollwachsalkohole kaum von den theoretischen Häufigkeiten abweichen. Ebenso lassen sich die anderen eigenen Daten und die zum Vergleich ausgewerteten Daten (Tabellen 10-12 und Tabelle 14 sowie die zugehörigen Diagramme) mit den erwarteten Werten in Übereinstimmung bringen.

Die Veröffentlichung von MARASOVIC und VUKSIC (1999) bestätigt das bisher dargelegte. Sie stellten fest, daß selbst bei 15-20jähriger Ulcusbehandlung im Durchschnitt nur 3,75 positive Reaktionen beobachtet werden konnten. Für eine Ulcusdauer von 10-15 Jahren, welche in vielen Studien als Durchschnittswert angegeben wird, fanden die Autoren sogar nur 2,21 positive Reaktionen. Über alle Jahre gemittelt errechneten sie bei 100 Patienten für 35 % der Ulcuskranken keine Reaktion, für 17 % eine, für 18 % zwei, für 9 % drei und für 10 % vier Reaktionen, das sind insgesamt 89 % aller Reaktionen. Der Rest entfiel auf 5 oder mehr positive Reaktionen. Diese Angaben scheinen repräsentativ zu sein.

Weitere Abweichungen von diesem Modell können sich dadurch ergeben, daß die oben erwähnte Passivität gegenüber neuen Allergenen im Laufe der Zeit verloren geht und damit eine erneute Sensibilisierung mit einem weiteren Allergen möglich ist.

Betrachtet man die Sensibilisierungshäufigkeit als ein Spiegelbild der Kontakthäufigkeit bei gleicher Wirksamkeit der verschiedenen Allergene mit der Patientengruppe, dann ist es naheliegend, daß nach einer Sensibilisierung mit Allergen A1 eine erneute Sensibilisierung am wahrscheinlichsten mit A2 erfolgt, da dies in der Rangordnung der Kontakthäufigkeiten an zweiter Stelle steht. Die Wirkung eines Allergens wird durch die Potenz und die Kontakthäufigkeit bestimmt. Dabei ergeben hohe Potenz verbundenen mit einer niedrigen Kontakthäufigkeit bzw. niedrige Potenz mit hoher Kontakthäufigkeit dieselbe Wirkung. So wird der Arzt in der Ulcus cruris-Therapie potente Allergene so weit möglich vermeiden, ebenso wie die Industrie möglichst wenig potente Allergene in häufig verwendeten Produkten einsetzt, so daß die in Erscheinung tretende Potenz im Mittel konstant bleibt.

Die Rangordnung der Allergene würde damit annähernd die Kontakthäufigkeit und in speziellen Fällen die zeitliche Abfolge der Allergenkontakte beschreiben. Nach dem vorliegenden Modell können in einer Patientengruppe absolut immer weniger Menschen auf ein neues Allergen sensibilisiert werden, da einige der bereits sensibilisierten unempfindlicher sind. Unter der Annahme einer mittleren Potenz und damit gleicher Wirkung aller Allergene kann ein Allergen auf einem hohen Rang erst später angewandt worden sein als ein Allergen auf einem niedrigeren Rang, da sonst von dem ranghöheren mehr positive Reaktionen aufgetreten wären. So aber trifft es nach gewisser Zeit nur noch auf eine kleine Gruppe sensibilisierfähiger Patienten. Das würde erklären, warum potente Allergene in hohen Rangstufen auftreten können.

Frauen leiden aufgrund genetischer und hormoneller Faktoren häufiger an chronisch venöser Insuffizienz als Männer. Darum und vermutlich durch erhöhte Anwendung von Salben erwerben sie öfter Kontaktallergien. Die Überrepräsentation von Frauen in Ekzempopulationen könnte auch dadurch beeinflußt werden, daß Frauen häufiger den Arzt konsultieren als Männer, oder einer Doppelexposition unterliegen für spezielle Allergene durch Haushalt und Kosmetika. Für bestimmte Allergene zeigen Frauen aufgrund anderer beruflicher Exposition geringere Reaktionsfrequenzen.

So zeigt ENDERS et al. (1988), daß unter anderem Lanolinalkohole und Parabene signifikant häufigere Allergene bei Frauen sind.

Die Auswertung der IVDK-Studie (SCHNUCH et al. 1993 a) getrennt für Männer und Frauen gab Anhaltspunkte für die höhere Anfälligkeit der Frauen für eine Kontaktsensibilisierung.

Die Anfangssensibilität  $s$  betrug für Frauen 9 % und für Männer 7 %.

Untersucht man in der oben genannten Studie des IVDK auch die Altersabhängigkeit, so bemerkt man bei Patienten mit Ekzemverdacht über 60 Jahre eine höhere Sensibilität  $s$  als bei Ekzempatienten unter 30 Jahren (10 % im Vergleich zu 7 %).

Durch die Beziehung  $q_1 \cdot N(1) = s \cdot N_{\text{gesamt}} = P(1)$  läßt sich abschätzen, wie groß der Anteil der Sensibilisierbaren  $N(1)$  in der gesamten Patientengruppe ist.

Wie schon erwähnt bietet das bisher beschriebene Modell die Möglichkeit, eine Patientengruppe in Ergänzung zu dem MOAHLFA-Index durch die drei Faktoren  $s$ ,  $q_1$  und  $k$  zu charakterisieren. So wäre es denkbar, daß sich Gruppen mit gleichem MOAHLFA-Index und nahezu gleichen  $s$ ,  $q_1$  und  $k$ -Werten ähnlich in Bezug auf die Sensibilisierung verhalten.

Vielleicht ist es möglich, daß zwei statistisch ausgewählte Gruppen, wie z. B. Land- und Stadtbevölkerung, Raucher und Nichtraucher, usw. verschiedene  $s$  und  $k$ -Werte zeigen, was auf unterschiedliche Gefährdungspotentiale hinweisen würde.

Mit zunehmendem Alter verschiebt sich das Allergenspektrum (LÖCHNER et al. 1997). Welches Allergen in der jeweilig gewählten Gruppe das Hauptallergen ist, hängt von ihrer Exposition ab.

Daß der exponentielle Zusammenhang auf einem Patientenverhalten beruht, ist sehr unwahrscheinlich. Dabei müßte der Patient, nachdem er einmal sensibilisiert worden ist, sofort eine weitere Sensibilisierung im Ansatz erkennen und das Allergen noch vor einer zweiten Sensibilisierung absetzen. Nach der Untersuchung von ENDERS et al. (1988) müßten bei der Untersuchung von 12000 Patienten der Münchner Klinik mehr als 4000 Personen dieses koordinierte Verhalten befolgt haben. Zudem wurde diese große Zahl von Patienten sicher von mehreren Ärzten betreut, die ohne gegenseitige Abstimmung handelten.

Außerdem haben vermutlich viele der in der Statistik auftretenden Ulcus cruris-Patienten Eigenbehandlungen durchgeführt, ehe sie in die Klinik überwiesen wurden, so daß selbst ab diesem Zeitpunkt ein bewußtes Handeln des Arztes die Vorgeschichte nicht mehr rückgängig machen kann.

Weitere Studien wären jedoch notwendig, um die vorliegenden Ergebnisse abzusichern.

Da bei den Testreihen Arzneimittel, Salbengrundlagen, Konservierungsmittel und Duftstoffe in Jena bei sehr wenig Patienten ein anamnestischer Hinweis bestand, eine Testung durchzuführen, werden nachfolgend die IVDK-Ergebnisse dieser Reihen zur Diskussion herangezogen und nur bei Besonderheiten auf die Jenaer Testreihen verwiesen.

## 2. Salbengrundlagenreihe (IVDK)

**Amerchol L-101** führte zusammen mit Wollwachsalkoholsalbe DAB 9 und den Cetylstearylalkoholen mehr als die Hälfte aller Reaktionen herbei. Dennoch sank die Anzahl der positiven Reaktionen innerhalb der IVDK-Daten signifikant von 26,5 % auf 16,4 %. In Jena liegt die Zahl der positiven Reaktionen auf Amerchol mit 38 % 1995-97 signifikant über den IVDK-Daten.

Amerchol selbst enthält 10 % Wollwachsalkohole und Mineralöle und wird als Emulgator besonders zur Herstellung besonders dünnflüssiger Cremes und Lotionen eingesetzt. Zahlenangaben schwanken in der Literatur zwischen 15 % (WILSON et al. 1991; CAMERON et al. 1992) und 27 % (ZAKI et al. 1994; GALLENKEMPER et al. 1998 CVI Grad 3 25%.) LANGE-IONESCU et al. (1996) und MATTHIEU und DOCKX (1997) berichten über unterschiedliche Testergebnisse zwischen Wollwachsalkoholen und Amerchol. Nach LANGE-IONESCU erhält man bei der Testung mit Amerchol L-101 fast doppelt so viele Reaktionen als bei der Testung mit Wollwachsalkoholen, dagegen kaum positive Reaktionen auf Wollwachsalkohole bei negativer Reaktion auf Amerchol. MATTHIEU und DOCKX berichtet sogar über 4,5fach höhere Reaktionsquote. Bei alleiniger Testung auf Wollwachsalkohole (30%ig) würden zwischen 8 und 10 % der auf Lanolin sensibilisierten Patienten nicht entdeckt werden. Durch die Amerchol-Testung erkennt man signifikant häufiger eine Wollwachsallergie (MATTHIEU und DOCKX 1997).

Eine Erklärung, warum dies so ist, suchen beide Autoren in unterschiedlichem Reinheitsgrad und variierenden Anteil von Wollwachsalkoholen. LANGE-IONESCU spricht die hohe Testkonzentration an, während MATTHIEU eher der niedrige Anteil der in Amerchol L-101 enthaltenen Wollwachsalkohole im Vergleich zur Standardreihe auffällt (Amerchol L-101 100%ig = 10 % Wollwachsalkohole, 50%ig = 5 % Wollwachsalkohole).

Eventuell geht diese hohe Zahl an positiven Reaktionen auf Amerchol L-101 in Jena zum Teil parallel mit der ebenfalls in den Jahren 1995-97 signifikant erhöhten Zahl an Reaktionen auf Wollwachsalkohole in Jena.

Auf Sensibilisierungen ausgelöst durch **Cetylstearyl-, Stearyl** und **Cetylalkohol** ist ausreichend in der Standardreihe Bezug genommen worden.

**Sorbitanmonooleat** und **Sorbitansesquiöleat** (= **Arlacel 83**) sind bekannte potentielle Allergene (MALLON et al. 1994; PASCHE-KOO et al. 1994). PASCHE-KOO et al. äußert den Verdacht, daß sich Spans (u.a. Sorbitanmonooleat) und Sorbitansesquiöleat kreuzreaktiv verhalten.

MALLON et al. (1994 a) zeigt den Emulgator Sorbitansesquiöleat als einen seltenen Kontaktsensibilisator, was wahrscheinlich auf die zu geringe Testkonzentration zurückzuführen ist (WAKELIN et al. 1996). Jedoch gibt es immer wieder Fallberichte über Kontaktsensibilisierungen gegenüber Emulgatoren (WAKELIN et al. 1996; PEREIRA et al. 1997). Sorbitansesquiöleat ist auch im Duftstoffmix enthalten. Bei Duftstoffpositiven sollte deshalb eine Sorbitansesquiöleatallergie in Betracht gezogen werden (PASCHE-KOO et al. 1994, WAKELIN et al. 1996).

**Propylenglykol** kann sowohl irritativ als auch allergisch wirken. 1992-94 löste Propylenglykol (5%ig) nur 0,6 % Reaktionen aus. Bis 1997 gibt es einen signifikanten Anstieg der positiven Testergebnisse innerhalb des IVDK zu verzeichnen. Die Frage nach der nicht irritierenden, aber dennoch ausreichend hohen Testkonzentration war in den letzten Jahren noch nicht vollständig gelöst (SCHNUCH 1993 b). Während LANGE-IONESCU et al. (1996) bei 5%igem Propylenglykol in Vaseline von einem „hervorragenden Emulgator“ mit vereinzelt „anekdotischen Berichte(n)“ über Kontaktallergien spricht, so findet GALLENKEMPER et al. (1998) bei der selben Konzentration 8,3% allergische Reaktionen bei Ulcus cruris-Patienten, was für ihn die Zusammensetzung moderner Salben widerspiegelt, zumal diese oft Emulgatoren wie Propylenglykol nicht als Inhaltsstoff deklariert haben. EBNER und LINDEMAYR beschrieb bereits 1977 11,3 % Ulcus cruris-Patienten mit Allergie auf Propylenglykol; diese hohe Zahl ist jedoch vermutlich durch die hohe Testkonzentration (100 %) verfälscht.

**Tertiäres Butylhydrochinon** ist ein Antioxidans. Es weist mit etlichen Externa-assoziierten Allergenen (Duftstoff-Mix zu 29 % sowie Neomycin und Perubalsam zu je 16 %) und mit einigen Konservierungsmitteln (Kathon<sup>®</sup> CG zu 16 %, Germal<sup>®</sup> II zu 13 %) eine expositionsbedingte Kopplungsallergie auf. Eventuell sind bei der Kopplung mit

Konservierungsmitteln zusätzlich zur Expositionskopplung noch gemeinsame allergene Determinanten vorhanden im Sinne einer Strukturkopplung (SCHNUCH et al. 1993 b).

In einer Normalbevölkerung ist tertiäres Butylhydrochinon ein schwacher Sensibilisator, der lange Zeit bereits Nahrungsmitteln und Kosmetika zugesetzt wird. (DEYO et al. 1997). Allerdings sollte seine Konzentration 0,1 % nicht überschreiten und auf einem möglichst niedrigen Level angewandt werden. Die prozentualen Häufigkeiten von 5,6 % in Jena und von 4,7 bzw. 5,1 % im IVDK zeigen allerdings, daß die Untergruppe der Ulcus-Patienten besonders sensibilisierfähig zu sein scheint.

**Triethanolamin** ist in den Jenaer und den IVDK-Daten ein seltenes Allergen. Doch gibt es vereinzelt Berichte wie von SCHEUER (1983), in denen Kontaktsensibilisierungen von bis zu 3 % beschrieben werden. In diesem Fall handelte es sich um 41 von 1357 Patienten, davon 29 mit chronisch venöser Insuffizienz und/oder Unterschenkelektzem bzw. Ulcus cruris. Fast alle dieser Patienten hatten sich mit hoher Wahrscheinlichkeit durch den Gebrauch von Venensalben, die nicht rezeptpflichtig waren, sensibilisiert. Bei keinem dieser Lokalthapeutika war Triethanolamin als Inhaltsstoff deklariert gewesen.

Die übrigen getesteten Substanzen der ehem. Salbengrundlagenreihe scheinen als Allergen eine untergeordnete Rolle zu spielen (SCHNUCH et al. 1993; PASCHE-KOO et al. 1994).

In Jena zeigen sich in dieser Reihe stets überdurchschnittlich hohe Testergebnisse. Eine Fehlerquelle ist möglicherweise die niedrige Anzahl der Testpersonen. Im vorliegenden Fall aber wäre ein systematischer Fehler durch die Subjektivität des beobachtenden Arztes nicht auszuschließen, da sich bei fast jedem Stoff eine Abweichung von ca. 10 % nach oben im Vergleich zu den Literaturangaben ergibt.

### 3. Konservierungsmittel in medizinischen Externa (IVDK)

**Formaldehyd** und quecksilberhaltige Verbindungen sind herkömmliche bekannte und billige Desinfektionsmittel bzw. Konservierungsmittel. Bei Quecksilberverbindungen stellt das Hg(II)-Ion das eigentliche Allergen dar. Diese Hg-Verbindungen führten im IVDK-Block auch die meisten Reaktionen herbei. **Phenylquecksilberacetat** wirkt stark irritativ auf die Haut, so daß Testergebnisse schwer zu beurteilen sind. Es zeigt in beiden Auswertungszeiträumen einen schlechten Reaktionsindex (-0,4 bzw. 0). Dieser von BRASCH

und HENSLER (1992) beschriebene Index ist ein Parameter, der hilft, die Qualität von Testzubereitungen zu beurteilen. Ein positiver RI zeigt die günstige, der RI von 1 die ideale Testkonzentration an, während ein negativer RI bedeutet, daß mehr ungewollte wie allergische Reaktionen abgelesen wurden. In Jena beträgt die Zahl der positiven Reaktionen 12,5 %, innerhalb des IVDK gab es einen Anstieg von 1992 bis 1997 von 4,8 % auf 8,0 %.

Auf das Problem einer **Thiomersalsensibilisierung** ist bereits in der Standardreihe Bezug genommen worden.

Für eine Normalbevölkerung ist **Chloracetamid** ein schwaches Allergen (FRANSWAY 1991). Die IVDK-Daten zeigen jedoch, daß spezielle Untergruppen wie Ulcus cruris-Patienten häufiger sensibilisiert werden können. Für ubiquitär vorkommende Substanzen, oder Substanzen, die häufig Kosmetika und Salben zugesetzt werden, fällt meist auf, daß die Sensibilisierungsraten höher sind als im Vergleich zur Normalpopulation, wobei hier wohl die besonderen Risikofaktoren der Ulcus cruris-Patienten, z.B. gestörte Hautbarriere, Feuchtigkeit, Okklusion, eine Sensibilisierung in besonderem Maße begünstigen.

**Benzalkoniumchlorid** besitzt ein hohes irritatives Potential bereits in geringer Konzentration, wenn es unter okklusiven Bedingungen getestet wird (ANDERSON und RYCROFT 1991). Diese irritativen Eigenschaften können durch Reizung der Haut und damit verbundener erhöhter Penetrationsfähigkeit die Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung für Benzalkoniumchlorid und für andere Stoffe, die an derselben Stelle aufgetragen werden, erhöhen.

Der negative Reaktionsindex (RI) (1992/94) im IVDK-Datenmaterial von -0,1 spiegelt das irritative Potential von Benzalkoniumchlorid wider. BRASCH et al. (1993) konnte in seiner Studie zeigen, daß nur bei 0,3 % der Patienten eine eindeutig (++) allergische Reaktion hervorgerufen werden konnte. Er schließt daraus, daß die Testkonzentration von 0,1 % zu hoch ist, also mehr irritative als allergische Reaktionen provoziert. Insgesamt ist Benzalkoniumchlorid ein schwaches Allergen für die Normalbevölkerung, obwohl in speziellen Untergruppen, die chronisch Augentropfen, Medikamente für die Nase oder topische Medikamente benutzen, eine erhöhte Sensibilität auftritt (FRANSWAY 1991). So fand GALLENKEMPER et al. (1998) 4,2 % positive Reaktionen bei Ulcus cruris-Patienten. Ebenfalls 4,2 % positive Reaktionen gab es auch in Jena 1995-97.

Bronopol und Diazolidinylurea (Germall<sup>®</sup> II) scheinen stärker sensibilisierende Wirkung zu haben im Vergleich zu anderen Formaldehydliberatoren wie DMDM Hydantoin, Quaternium<sup>®</sup> 15 oder Imidazolidinylurea (Germall<sup>®</sup> 115), die eine eher untergeordnete Rolle spielen.

Bei Reaktionen auf Substanzen, die Formaldehyd abspalten, besteht grundsätzlich die Möglichkeit der Kontaktallergie gegen den Konservierungsstoff selbst, gegen Formaldehyd oder gegen beide Substanzen.

**Bronopol** setzt in geringen Mengen Formaldehyd frei und kann bereits bei einer Testkonzentration von 0,5 % irritative Reaktionen provozieren (FROSCH et al. 1990). Bronopolallergien treten jedoch nach GEIER und LESSMANN (1997) nur in 15 % parallel zu einer Formaldehydallergie auf. Quaternium<sup>®</sup> 15 ist in 47 % der Fälle begleitend zu einer Formaldehydallergie vorhanden. Dies deutet eher auf eine Kopplungsallergie hin denn auf eine Allergie durch Formaldehydfreisetzung.

In routinemäßig getesteten Patientenkollektiven ist die Sensibilisierungsrate gering (FROSCH und WEICKELT 1987). Bei Patienten mit Unterschenkeleczem oder anderen Dermatitisen muß mit einer erhöhten Sensibilisierungsgefahr gerechnet werden (FROSCH und WEICKELT 1987; SENFF et al. 1991), vermutlich durch die gestörte Barrierefunktion der Haut (PETERS et al. 1983 (abstract)).

**Chlorhexidin** ist ein gutes Desinfektions- und Konservierungsmittel. FRANSWAY (1991) führt mehrere Studien an, die zeigen, daß ein Stauungsekzem und/oder ein Ulcus cruris einen wichtigen zusätzlichen Risikofaktor darstellt (zit. nach FRANSWAY 1991: LASTEIN-ANDERSEN und BRANDRUP 1985; OSMUNDSEN 1982). Die IVDK-Werte mit 1,9 % bzw. 1,4 % 1995-97 liegen über der Prävalenz einer Normalbevölkerung, die FRANSWAY mit 0,3 – 0,8 % angibt.

**Osmaron<sup>®</sup> B** ist ein häufiger Konservierungsstoff in Melkfett (SCHUBERT 1993), welches als Selbstbehandlung von Patienten angewandt wird. Es ist im Konservierungsmittelblock 1995 nicht mehr vorhanden, so daß man keine Aussage über eine Veränderung der Ergebnisse machen kann. Es bleibt unsicher, ob es einen ähnlichen Trend wie z. B. bei Propolis gegeben hätte.

**Sorbinsäure** zeigt 1995-97 signifikant weniger positive Ergebnisse als in den Vorjahren (IVDK). Sie war zwischen 1970-80 eines der häufigsten Allergene in Westdeutschland. In der ehemaligen DDR wurde es relativ selten eingesetzt und erst Anfang der achtziger Jahre verwendet (Promotion MÜLLER 1982).

Sorbinsäure kann in Lebensmitteln, Arzneimitteln zur innerlichen und äußerlichen Anwendung sowie Kosmetika aller Art enthalten sein.

BRASCH et al. (1993) zeigte, daß bestimmte Konservierungsmittel häufiger bei Männern unter 60 mit Ekzem der oberen Extremität und andere wiederum häufiger bei Frauen und Ekzem der unteren Extremität sind. Allein auf die Lokalisation bezogen gab es bei Patienten mit Beineczem mehr Reaktionen auf Chloracetamid, Benzalkoniumchlorid und Germall® II, dagegen waren Reaktionen auf Thiomersal, Euxyl® K 400 und Tektamer 38 häufiger bei Patienten mit Hand/Armeckzem.

Die Wahrscheinlichkeit, eine polyvalente Kontaktallergie auf Konservierungsmittel zu erwerben, steigt mit höherem Alter an und ist zwischen 30 und 50 am größten (BRASCH et al. 1993).

#### 4. Neue Salbengrundlagenreihe (IVDK und Jena)

SCHNUCH et al. (1998) konnte einen Anstieg der Sensibilisierungsraten unter den Gallsäureestern zeigen von **Propylgallat** (niedrigste Werte) zu **Octylgallat** (höchste Werte), was sich mit Analysen von HAUSEN und BEYER (1992) deckt, der beschrieb, daß das Sensibilisierungspotential mit wachsender Länge der aliphatischen Seitenkette ansteigt. Dies deckt sich nicht ganz mit den IVDK-Daten. Octylgallat hat zwar stets die höchsten Werte (3,4 % bzw. 4,8 %), doch Propylgallat führte häufiger zu Reaktionen als **Dodecylgallat** (1,8 % zu 0,4 %). Jedoch läßt sich aufgrund des negativen RI von -0,3 bis -0,5 darauf schließen, daß bei Octylgallat und Dodecylgallat viele irritative oder zweifelhafte Reaktionen beobachtet wurden. In Jena ergab die Ablesung 11,1 % positive Reaktionen auf Octylgallat. Nach HAUSEN (1993) müssen alle Gallate als mäßige bis starke Sensibilisatoren eingestuft werden, wobei bei seiner Literaturübersicht das mäßig sensibilisierende Propylgallat als häufigstes ursächliches Allergen gefunden wurde.

Insgesamt zeigt die gesamte Konservierungsmittelreihe einige negative RIs, so daß bei den meisten Ergebnissen eine große Fehlermöglichkeit besteht. Ein eindeutig günstiger RI besteht selten.

### 5. Arzneistoffreihe (IVDK)

Gleichzeitige Sensibilisierungen gegen Neomycin und **Framycetin** werden als echte Kreuzallergien aufgefaßt. Framycetin ist identisch mit Neomycin B und der Hauptbestandteil der Neomycinfraktion. Deshalb verwundern auch nicht die relative hohen Testergebnisse von Framycetin. Aber auch Allergien auf **Gentamicin** sind hierbei zu beachten. So fand GEIER und SCHNUCH (1995) in seinem Patientengut 38,2 % der Neomycinallergiker und 49,4 % der Gentamicinallergiker, die auf beide Substanzen reagierten. Gentamicin ist strukturell mit Neomycin eng verwandt, so daß hier ebenfalls eine echte Kreuzallergie in Frage kommt. Dennoch würde man durch alleinige Testung mit Neomycins nur etwa 70 % Framycetinallergien entdecken (GEIER und SCHNUCH 1995).

Dagegen beruht die Koinzidenz der Neomycinsensibilisierung und dem anders strukturierten Peptid Bacitracin meist auf einer Expositionskopplung (GEIER et al. 1995).

Darüberhinaus kann **Bacitacin** allein ein starkes Allergen darstellen (ZAKI et al. 1994). Bacitracin zeigt eine signifikante Zunahme der positiven Reaktionen von ehemals 2,9 % auf 5,7 % in den IVDK-Daten. Vielleicht handelt es sich also bei der Abnahme der Sensibilisierungen auf Neomycin wie bereits erwähnt zum Teil nur um eine Verschiebung von Sensibilisierungen, da manche Ärzte statt Neomycin jetzt vermehrt ein anderes Antibiotikum verschreiben.

Ein anderes Peptidantibiotika, darunter **Polymyxin B**, ein Cyclopeptid, scheint ein schwächeres Allergen zu sein (GOH 1989).

SCHUBERT stellte 1967 für die ehemalige DDR in der Umgebung Leipzig bei einem Patientengut mit Kontaktekzemen jeglicher Art **Sulfanilamid** als wichtigste Noxe fest. Heutzutage scheint es nur noch eine geringe Rolle zu spielen. 1995-97 löste es signifikant weniger Reaktionen aus als in den Vorjahren (von 2,1 % auf 0,3 %). Sulfanilamid gehört zur Gruppe der Sulfonamide.

**Benzoylperoxid** weist eine hohe Sensibilisierungsrate auf (9,5 % bzw. 14,4 %). Das Sensibilisierungspotential von Benzoylperoxid auf Ulcus cruris-Patienten wurde schon früh

richtig eingeschätzt (JENSEN et al. 1980; BAHMER et al. 1984; BANDMANN und AGATHOS 1985). Es wurde damals allerdings aufgrund seiner antimikrobiellen Eigenschaften angewandt.

Die Relevanz dieser Zahlen ist wegen fehlender Exposition in der modernen Ulcus-Therapie schwer abzuschätzen. Eigentlich müßte es sich hierbei um vorzugsweise alte Sensibilisierungen handeln. Dies erklärt jedoch nicht die statistisch gleich gebliebenen bzw. tendenziell sogar angestiegenen Sensibilisierungszahlen. Allerdings ist Benzoylperoxid auch als Auslöser irritativer Effekte bekannt.

Die als „alternativen“ Naturheilmittel verwendeten Stoffe **Propolis**, **Arnikatinktur** bzw. **Arnikablütenextrakt** sowie **Polidocanol** weisen ähnliche Zahlen wie die Vergleichsliteratur auf, vermutlich aufgrund einer unveränderten Anwendungsfrequenz.

Propolis besitzt 13 Inhaltsstoffe mit Perubalsam gemeinsam. Gruppenallergien sind deshalb mit Perubalsam und Kolophonium möglich. In der Volksheilkunde wird es gerne zum Einreiben bei Rheuma und Gicht verwendet. Die Anzahl der positiven Reaktionen ist seit den Jahren 1992-94 signifikant in den Daten des IVDK angestiegen von 4,8 auf 9,2 %.

Arnika ist nach wie vor ein beliebtes Naturheilmittel. HÖRMANN und KORTING (1994) beschäftigen sich etwas genauer mit dem Phänomen, daß obwohl eine Wirksamkeit nie erwiesen wurde und es viele negative Beispiele von Sensibilisierungen bei Hand- und Gesichtsekzemen sowie Ulcera crurum gibt, Arnika dennoch führend unter den verwendeten Phytopharmaka ist.

Bei dem als wundheilungsfördernd bekannten **Dexpanthenol** fallen im Vergleich zur Literatur geringere Reaktionshäufigkeiten auf (2,7 % bzw. 2,3 % zu LANGE-IONESCU et al. (199) 8,7 %). Von SCHULZE-DIRKS und FROSCH (1988) und KEILIG (1987) wird die Sensibilisierungsgefahr im Vergleich zur hohen Verordnungszahl als insgesamt gering eingestuft, obwohl ein gehäuftes Vorkommen bei Patienten mit Ulcus cruris bzw. Unterschenkelekzem aufgefallen war.

Das nichtsteroidale, antiinflammatorisch wirksame **Bufexamac** zeigt eine signifikant ansteigende Tendenz seit 1992 innerhalb der IVDK-Daten. Bufexamac-haltige Cremes und Salben sind weit verbreitet in der Anwendung bei Patienten mit ekzematischen Hautkrankheiten als eine Alternative zu topischen Kortikosteroiden. Ihre Wirksamkeit wird kontrovers beurteilt (CHRISTIANSEN et al. 1977; WOLF-JURGENSEN 1979).

KRÄNKE et al. (1997) zeigt in mehreren Studien Bufexamac als Allergen, welches häufig und bereits nach kurzer Zeit Sensibilisierungen auslöst. Bei GNIAZDOWSKA et al. (1999) löst Bufexamac die meisten allergischen Reaktionen unter den getesteten nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) aus. Dabei waren Frauen signifikant häufiger von dieser Allergie betroffen. GNIAZDOWSKA stellt einen Anstieg der Reaktionen auf die seit Mitte der 70iger Jahre auf dem Markt befindlichen topischen NSAR's fest. Sie vermutet, daß häufige Anwendung und eine Vorschädigung der Haut durch ein Ekzem die Sensibilisierung auf Bufexamac erleichtert. PIGATTO et al. (1996) vermutete, daß das sensibilisierende Potential der NSAR's von der Anwesenheit einer reaktiven Aldehydgruppe abhängt, die eine Affinität zu Amingruppen in epidermalen Proteinen zeigt.

**Clioquinol** war früher im Quinolin-Mix enthalten, zusammen mit Chlorquinaldol. Der Mix wurde ersetzt durch die Einzelsubstanz Clioquinol. Die relative Häufigkeit auf Clioquinol in der Arzneistoffreihe und im Standardtestblock ist gleich, auch 1995/97 ist die Zahl der Reaktionen unverändert geblieben. Clioquinol wird als Antiseptikum angewandt und kommt in Lokaltheraeutika vor. GOH berichtete 1989 in einem größeren Patientkollektiv, welches routinemäßig getestet wurde, von 4,3 % positiven Reaktionen. ALBERT et al. (1998) fand einen statistisch signifikanten Unterschied der Reaktionshäufigkeiten für Quinolin-Mix zwischen Männern und Frauen. LE COZ et al. (1998) hingegen findet in seinem Ulcus cruris-Patientengut 6 % auf Clioquinol sensibilisiert, KATSAROU-KATSARI et al. (1998) bei Testung des Quinolin-Mix sogar 8 %, wobei es sich aber bei beiden Berichten um kleinere Patientengruppen handelt (50 bzw. 25 Patienten). (vgl. BERNDT und ELSNER „Disinfectants...“ sowie GEBHARDT „Allergy to plants..“ in GEBHARDT et al. „Handbook of Contact Dermatitis“).

## 6. Duftstoffe (IVDK)

### 6.1 Allgemeines

Nicht nur im Alltag tauchen Duftstoffe auf. Auch medizinischen Zubereitungen werden häufig Duftstoffe zugesetzt. Selbst die als „Duftstoff-frei“ bezeichneten Produkte können einen „maskierenden“ Duft enthalten (DE GROOT und FROSCHE 1997). Ulkustherapeutika bleiben davon nicht verschont, da ein Ulkus oft unangenehm riecht aufgrund seiner starken Sekretion oder Bakterienkontamination. So ist es gerade bei Ulcus cruris-Patienten, die schneller zu Kontaktallergien neigen, wichtig, an eine Sensibilisierung durch Duftstoffe zu

denken, zumal viele Duftstoffe Gruppenallergien mit „typischen“ Ulkusallergenen zeigen, z. B. Perubalsam oder Kolophonium.

Über spezielle Duftstoffsensibilisierungen bei Ulcus cruris-Kranken gibt es häufig nur Einzelfallberichte, obwohl eine Duftstoffallergie bestehende Ekzeme deutlich verschlechtern kann (DE GROOT und FROSCH 1997). Ein Fallbericht einer Sensibilisierung auf **Geraniol** bei einer Ulcus cruris-Patientin nach Anwendung von Blastoestimulina ® Salbe schildert GUERRA et al. (1987). Bei einer Allergie auf Geraniol sollten generell parfümierte Produkte gemieden werden. Zu bedenken ist, daß Reaktionen auf Duftstoffe bereits in geringsten Konzentrationen möglich sind, so z.B. bei **Isoeugenol**, **Eugenol** und **Hydroxycitronellal** (JOHANSEN et al. 1996). Daß Wunden eine Sensibilisierung begünstigen, zeigt EDMAN (1994): bei Männern, die sich mit einem Rasiermesser den Bart entfernten, stieg das Risiko einer Duftstoffsensibilisierung auf 2,9 (Odds Ratio).

Der Duftstoff-Mix entdeckt nur etwa 70 % der allergischen Patienten (DE GROOT und FROSCH 1997). Deshalb ist es durchaus sinnvoll, im Verdachtsfall trotz negativem Duftstoff-Mix-Ergebnis eine Einzeltestung der Substanzen vorzunehmen.

Nicht zuletzt gewinnen einige Duftstoffe in Ölen vermehrt Bedeutung durch die Anwendung in der Naturheilmedizin.

Auf **alpha-Amylzimtaldehyd** reagierte 1995/97 kein Patient mehr. GUIN et al. ((1983): zitiert nach SCHEINMAN1996) vermuteten, daß Sensibilisierungen auf dieses schwache Allergen nur zusammen mit einem stärkeren Sensibilisator und dann nur in Hautgebieten mit hoher Resorptionsrate wie z.B. der Vulva oder chronisch entzündeter Haut entstehen könnten.

Perubalsam wird oft Marker für eine Duftstoffallergie angegeben, der bis zu 50 % der duftstoffsensitiven Personen aufdeckt (LARSEN et al. 1994 zit. nach DE GROOT 1997; GUPTA et al. 1999). Weitere Duftstoffmarker sind in begrenztem Umfang Kolophonium und Holzteere (ROESYANTO et al. 1990). Andere Autoren (JOHANSEN et al. 1997) kommen zu dem Schluß, daß Perubalsam nur eine eingeschränkte Rolle als Markerallergen zeigt.

SCHNUCH et al. (1993 a) fand fast ebenso viele Männer wie Frauen sensibilisiert (7,1 % Männer; 7,9 % Frauen). Auch GUPTA et al. (1999) zeigt in seiner Studie aus Indien, daß nicht nur Frauen von einer Duftstoffallergie betroffen sind. Er fand in seinem Patientengut von 1780 Patienten 5,3 % Duftstoffsensibilisierte, davon waren 65 % Männer.

Es gibt eine große nationale Spannweite in der Häufigkeit der allergischen Reaktionen auf die einzelnen Bestandteile des Duftstoff-Mix, was unter anderem an

Konzentrationsunterschieden, an ungleicher Reinheit der Duftstoffe, die zur Testung verwendet werden, oder an verschiedenen Expositionsbedingungen liegen könnte (SCHEINMAN 1996).

### 7. Hitlistenvergleich Jena 95/97 zu IVDK 95/97

Was bereits in der Standardreihe bzw. Salbengrundlagenreihe aufgefallen war, ist auch in der Hitliste zu finden: Wollwachsalkohole und Amerchol L-101 dominieren in Jena signifikant. Ebenfalls signifikant häufigeres Allergen ist p-Phenylendiamin. Der Unterschied von Reaktionen auf Paraben-Mix in Jena und IVDK war nicht zu überprüfen, könnte jedoch einen Trend anzeigen, zumal auch ein Anstieg innerhalb der Standardreihe Jena zu verzeichnen ist. Was weiterhin auffällig ist, ist die relativ hohe Bedeutung von Chloramphenicol und Octylgallat in Jena, wogegen Neomycin und Framycetin noch nicht den Platz in der Sensibilisierungshitliste eingenommen haben, den diese Substanzen in den alten Bundesländer haben.

Ebenso bemerkenswert ist, daß Nickel in Jena bei Ulcus cruris-Patienten kaum vorkommt, es sogar nach Odds Ratio-Berechnung signifikant unwahrscheinlicher ist, eine Nickelsensibilisierung bei Ulcus cruris-Patienten zu finden als im restlich getesteten Patientengut in Jena (siehe Kapitel E 1.2). Dies deckt sich mit Aussagen von ENDERS et al (1988).

Dafür zeigt Jena andere Allergene unter den häufigsten 20 im Vergleich zum IVDK, wie z. B. Budesonid, Chlorcresol und Formaldehyd.

**Chlorcresol** (p-Chloro-m-cresol) zählt zu den antimikrobiellen Stoffen, der häufig in pharmazeutischen Produkten vorhanden ist, unter anderem auch in kortikosteroidhaltigen Präparaten, in Klebern, in Adhäsiva, Tinten und Farben. Trotz seiner weiten Verbreitung in Europa (laut FRANSWAY werden 16,1 % der topischen Kortikosteroide in Dänemark damit konserviert) gibt es selten Berichte über Sensibilisierungen (FRANSWAY 1991). So scheint Chlorcresol auch in Jena an Bedeutung zu verlieren im Vergleich zu 1992/94.

**Budesonid** ist ein Kortikosteroid der Gruppe B. Kortikosteroide werden immer häufiger als Allergene angegeben, vor allem bei Patienten mit Stauungsdermatitis (WILKINSON 1994; WILKINSON und ENGLISH 1992; BURDEN und BECK 1992: 13,7 % der CVI-Patienten für alle getesteten Kortikosteroide; DOOMS-GOOSSENS und MORREN 1992, GUIN 1984).

Probleme bei der Auswertung der Ergebnisse sind durch die Wirkung des Kortikosteroids und seine entzündungshemmende Wirkung bedingt. Falsch-negative Ergebnisse können aber auch durch zu geringe Testkonzentration, falsch ausgewähltes Trägertestmaterial oder schlechter Absorption zustande kommen. Nach DOOMS-GOOSSENS et al. (1986) kann ein Paradox bei der Testung auftreten: das Steroid verursacht an der geschädigten Haut eine Ekzem, während es sich beim Epikutantest auf gesunder Haut ganz normal und reizlos verhält.

BURDEN und BECK (1992) stellte fest, daß 51 % der Reaktionen auf Kortikosteroide assoziiert waren mit anderen in den Salben enthaltenen Substanzen. Hauptsächlich führt er Neomycin und Cetylstearylalkohol an. Letzteres war 20 mal häufiger positiv bei Patienten mit Kortikosteroidallergie als in der restlichen Population. Er schließt daraus, daß multiple positive Testreaktionen auf Inhaltsstoffe topisch angewendeter Salben einen Hinweis auf eine Kortikosteroidsensibilisierung geben können.

## 8. Kritik

Natürlich muß man bedenken, daß jede Methode und jedes Ergebnis verschiedensten Einflüssen unterliegt.

Nicht nur Alter und Geschlecht sondern auch soziale Faktoren haben Auswirkungen auf bestimmte Allergensensibilisierungen (SCHNUCH et al. 1997; KWANGSUKSTITH und MAIBACH 1995; LÖCHNER et al. 1997).

So stellt zum einen eine Patientenauswahl über die Klinik, seien es nun stationäre oder ambulante Patienten - bezogen auf die Gesamtheit aller Patienten - eine spezielle Gruppe dar. Zum anderen häufen sich in der Klinik oftmals „Problemfälle“, die erst nach vielen Jahren und vielen Therapieversuchen in die Klinik überwiesen werden.

Zudem variiert sicherlich die Indikation zur Testung in verschiedenen Studien oder Regionen. Es gibt Ärzte, die routinemäßig bei Ulcus cruris-Patienten einen Epikutantest machen lassen, ehe eine Behandlung begonnen wird, dann wiederum mag es Ärzte geben, die erst bei Mißlingen mehrerer Behandlungsversuche eine Testung durchführen lassen.

Spezielles Interesse an einem Allergen führt zu gezielter Suche, erhöhter Trefferquote und demzufolge leicht zu einem Überwiegen in Allergenhäufigkeitsanalysen.

Hinzu kommt die komplexe Problematik des Epikutantests selbst. Die Ablesegenauigkeit, d.h. die Interpretation der Ergebnisse, hängt von der Erfahrung des jeweiligen Arztes ab. Selbst bei großer Ablesekenntnis ist eine gewisse Subjektivität bei der Befundung stets vorhanden, vor allem wenn es um Grenzfälle geht wie bei der Differenzierung zwischen (+) und (+/-) oder (+++) und irritativen Reaktionen (SCHNUCH et al. 1993 a). SCHNUCH et al. (1993 a) bezeichnet dies als „interobserver variability“. Er stellte fest, daß diese von Klinik zu Klinik unterschiedliche Bewertung der Reaktionen ganz erheblich schwankt.

Weiter erschwert wird der Epikutantest durch die Tatsache, daß bei zum Zeitpunkt der Testung vorhandenem Ekzem ein „angry back“-Syndrom auftreten kann. Deshalb gibt es bei Ulcus cruris-Kranken kaum ideale Bedingungen für den Epikutantest.

Darüber hinaus fand BRASCH et al. (1997), daß größere Testkammern ein deutlicheres Ergebnis provozieren können bei bestimmten Teststoffen (Reanalyse GEFELLER et al. 1999). Dies hat natürlich vor allem Auswirkungen bei schwachen Sensibilisierungen.

Durch Schwankungen der Applikationsdauer oder des Ablesezeitpunktes in verschiedenen Kliniken können falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse hervorgerufen werden. So zeigte PARAMSOTHY et al. (1988), daß 32 % bzw. 11 % der Ergebnisse übersehen worden wären bei fehlender Ablesung nach 48 bzw. 72 Stunden.

Zuletzt wirken sich auch die regional, national und international differierenden Therapiegewohnheiten der behandelnden Ärzte und der behandelten Patienten aus.

## 9. Hydrogele / hydrokolloide Verbände

Modernen Wundauflagen sind aus der Therapie des Ulcus cruris nicht mehr wegzudenken. Sie erfüllen die Qualitätskriterien, die ein idealer Wundverband bieten sollte: physikalische Eigenschaften wie Aufnahme von überschüssigem Exsudat, Temperatur- und Feuchtigkeitsregulation sowie gute mechanische Stabilität. Zusätzlich bieten sie Vorteile wie einfache Handhabung, Schmerzreduktion und insgesamt größere Akzeptanz beim Patienten.

Viele Autoren berichten über Kostenersparnis, zum einen, da sich der durchschnittliche Pflegeaufwand pro Woche reduziert, zum anderen, weil sich die Krankenhausverweildauer verkürzt (WOLLINA 1998 a,b); ZWARTS et al. 1997, SEDLARIK et al. 1992).

Jedoch haben auch diese Wundverbände Nachteile. So sind seit einigen Jahren wiederholt Reaktionen auf hydrokolloide Pflaster beschrieben worden. Manchmal blieb das auslösende Allergen unentdeckt (HELLAND et al. 1983).

Die meisten Berichte über Kontaktsensibilisierungen traten erst auf, als aus Varihesive<sup>®</sup> die Neuentwicklung Varihesive E<sup>®</sup> wurde. Varihesive E<sup>®</sup> enthält als Verbesserung einen neuen Klebstoff und nicht wie bisher Polyisobutylen.

Dieser Klebstoff, der Pentaerythritolester des hydrierten Kolophoniums (Handelsname Pentaly<sup>®</sup> H<sup>®</sup>), scheint das sensibilisierende Potential des Kolophoniums beibehalten zu haben. Dieser Kleber wird auch in Varihesive Extra dünn<sup>®</sup> verwendet.

So fand MOLIN et al. (1996) von 25 Patienten 13 positiv auf Varihesive<sup>®</sup> (= DuoDerm<sup>®</sup> = Granuflex<sup>®</sup> = DuoActive<sup>®</sup>). Zehn davon waren positiv auf Varihesive E<sup>®</sup>, alle außer einem auch positiv für Varihesive thin<sup>®</sup> und drei positiv auf das herkömmliche Varihesive<sup>®</sup>. Pentaly<sup>®</sup> war bei 8 Personen das auslösende Agens. Auch SASSEVILLE et al. (1997) beschrieb den Pentaerythritolester als Allergen.

In einem Fall (SCHLITZ et al. 1996) wurde jedoch auch eine Kontaktallergie auf ein Derivat des Polyisobutylens (Handelsname Vistanex<sup>®</sup>) festgestellt. In den meisten Fällen war zusätzlich eine Sensibilisierung auf Kolophonium vorhanden (SCHLITZ et al. 1996; HAUSEN und KULENKAMP 1998; FRIEDEL 1994; MALLON und POWELLS 1994 a; SASSEVILLE et al. 1997).

In einer neuen Studie testete GALLENKEMPER et al. (1998) systematisch mehrere moderne Wundverbände an Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz Grad 1-3.

In seiner Untersuchung fand er keine positiven Epikutantestreaktionen auf Hydrokolloide, Calciumalginat und Polyurethanschäume, selbst wenn sie Acrylate und Pentaerythritolester enthielten. Dafür fand er Sensibilisierungen auf Intrasite<sup>®</sup> Gel und Varihesive<sup>®</sup> Hydrogel bei drei von 36 Getesteten (8,3% aller Fälle), und auf Hydrosorb<sup>®</sup> plus bei zwei Testpersonen (5,6% aller Fälle). Diese Patienten zeigten die allergischen Reaktionen auf Hydrogele aufgrund einer Sensibilisierung durch Propylenglykol. Bei keinem der aufgeführten Wundaufgaben war Propylenglykol als Inhaltsstoff aufgeschlüsselt. Propylenglykol hat den Effekt eines Lösungsmittels, in welchem die Gelbildner eingearbeitet sind (KAMMERLANDER 1998).

LE COZ et al. (1998) hat einige verschiedene Handelspräparate getestet, darunter Intrasite<sup>®</sup> Gel und Comfeel<sup>®</sup>. Auch er fand bei Intrasite<sup>®</sup> (+) positive Reaktionen bei zwei Patienten von 50 Getesteten auf Propylenglykol (10% in Wasser). Die Kolophantestung war für beide negativ.

Auf Comfeel<sup>®</sup> gab es ebenfalls zwei positive Patienten, wobei einer auf die vom Labor gelieferten Inhaltsstoffe eine fragliche Reaktion (x?) auf Dioctyladipinsäure (10% in Vaseline) aufwies, bei einer (+) positiven Reaktion auf das Handelspräparat. Insgesamt berichtete LE COZ über sonst gute Verträglichkeit der Hydrokolloidpflaster.

Mit der Einführung der ersten Hydrokolloide Ende 1994 / Anfang 1995 und später mit ihrer überwiegenden Verwendung bemerkt man jedoch eine deutliche Reduzierung der stationären Verweildauer pro Patient. Bis 1994 sind die stationären Liegezeiten der Patienten nur mit leicht sinkender Tendenz erkennbar. Eine deutliche Kosteneinsparung von ca. 8000 DM pro Patient ist dem Zahlenmaterial zu entnehmen.

Da bis 1993 die Pflegesätze ständig erhöht wurden und erst ab 1.9.1993 stabiler blieben, fällt unter diesen Umständen eine Kostenreduzierung pro Patient erst ab 1996 merklich auf, da die geringere Liegedauer der Patienten vorher durch steigende Pflegesätze ausgeglichen wurde.

Durchschnittliche Alters- und Geschlechterverteilung waren sich innerhalb der Jahre sehr ähnlich: das durchschnittliche Alter schwankte zwischen 67 und 75 Jahren, und Frauen waren immer häufiger betroffen als Männer.

Bis April 1999 gab es für 6 Patienten die Indikation zu Epikutantestung mit dem Verdacht einer Allergie gegen hydrokolloide Pflaster, 5 davon wurden im Zeitraum 1997 und 1998 getestet. Für diese fünf konnte eine Allergie nicht bestätigt werden. Nur bei der letzten Patientin trat eine (+) positive allergische Reaktion bei der zweiten Ablesung und eine (++) positive Reaktion bei der dritten Ablesung bei der Testung mit Varihesive extra dünn<sup>®</sup> auf. Die Patientin hatte zudem eine (+) Reaktion auf Kolophonium, welches ebenfalls ein Inhaltsstoff in Varihesive extra dünn<sup>®</sup> ist.

Die Sensibilisierungswahrscheinlichkeit scheint gering zu sein. Sie kann aber nicht abgeschätzt werden, da für eine objektive Bewertung die Anwendungszeiträume mit der Anwenderanzahl und den dokumentierten Typ IV Reaktionen korreliert werden müßten.

Insgesamt scheint es so, daß das Sensibilisierungspotential der Hydrokolloide und anderer Wundaufgaben sehr gering ist. Sie können die Gesamttherapiekosten günstig beeinflussen (THOMAS 1990 und eigene Auswertung) und dem Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität bringen, wenn sie einer kritischen Indikationsstellung unterliegen und sachgerecht angewendet werden.

## F. ZUSAMMENFASSUNG

Ulcus cruris-Patienten weisen häufig Typ IV-Sensibilisierungen auf Externa auf, die die Behandlung und Heilung des Ulcus komplizieren. Risikofaktoren der Ulcus-Patienten sind u.a. die vorgeschädigte Hautbarriere, Feuchtigkeit durch Wundsekret oder Okklusionseffekte. Der chronische Krankheitsverlauf und Komplikationen wie Kontaktallergien verursachen etliche Kosten und stellen den Patienten, die Angehörigen und das medizinische Personal vor ein arbeitsaufwendiges Problem mit sozialökonomischen und psychologischen Aspekten.

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv am Modell des Ulcus cruris die Häufigkeit und Therapieauswirkungen von Typ IV-Sensibilisierungen. Dabei wurden die Daten der Jenaer Hautklinik und die des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) in Deutschland im Vergleich für die Jahre 1992-94 und 1995-97 ausgewertet.

Die Patienten waren ausgewählt nach dem Merkmal „Bein/ Beine“ als Hauptlokalisierung der ersten Abschlußdiagnose, und aus diesen wiederum die Selektion derjenigen mit erster Abschlußdiagnose „allergisches Kontaktekzem“, „kumulativ-toxisches Kontaktekzem“, „Stauungsekzem / Ulcus cruris“ oder „nicht klassifiziertes Ekzem“ oder „Sonstiges“ mit Klartexteintrag „Ulcus cruris“. In Jena gab es 1992-94 insgesamt 46 Patienten mit dieser Voraussetzung, im IVDK 1443, für die Jahre 1995-97 waren es in Jena 90 Patienten und im IVDK 1950 Patienten.

Es wurden die Testreihen Standardreihe, Salbengrundlagen, Konservierungsmittel, neue Salbengrundlagen, Arzneistoffe und Duftstoffe ausgewertet sowie die Hitlisten des IVDK und Jena verglichen. Zusätzlich wurden die Standardtestergebnisse aus Jena der Ulcus cruris-Patienten mit dem dermatologischen Krankengut ohne Ulcus cruris verglichen. Da bei den Testreihen Salbengrundlagen, Konservierungsmittel, Arzneimittel und Duftstoffe in Jena bei sehr wenig Patienten ein anamnestischer Hinweis bestand, eine Testung durchzuführen, wurden bei diesen Reihen die IVDK-Ergebnisse ohne Jena zur Besprechung herangezogen.

In der Standardreihe fiel eine unverändert hohe Zahl an Duftstoffpositiven auf von 28,3 % bzw. 26,2 %, die bestätigte, daß Duftstoffe noch immer zu den aktuellen Allergenen zählen, die auch bei Ulcus cruris-Kranken nicht vernachlässigt werden dürfen, da sie bereits in niedrigster Dosierung die Heilung eines Ulcus komplizieren und zudem viele Gruppenallergien mit Stoffen wie Perubalsam oder Kolophonium eingehen. Im Zuge der Naturheilmedizin können sie wieder vermehrt Bedeutung gewinnen oder versteckt in Ulcustherapeutika als „maskierender“ Duft im Produkt enthalten sein. Sie sind so sehr schwer zu entdecken und fast nicht zu vermeiden.

Ebenso fielen weiterhin als gleichbleibend häufiges Allergen Perubalsam (23,9 % zu 21,4 %) und sogar signifikant gestiegen in der Häufigkeit von 17,4 % auf 35,3 % die Wollwachsalkohle auf. In Jena wird bei der Behandlung der Ulcus cruris-Patienten versucht, weitgehend auf Wollwachs Zubereitungen zu verzichten. Insofern läßt sich diese hohe Sensibilisierungsrate nur durch auswärtig/ambulant erworben erklären, entweder durch niedergelassene Ärzte, oder, was wahrscheinlicher ist, durch eine Eigenbehandlung des Patienten. Da die meisten Patienten über kurz oder lang Kontakt zu Wollwachsen gehabt haben werden, ist es sehr schwierig, gerade bei dieser speziellen Subpopulation mit Ulcus cruris, Sensibilisierungen auf Wollwachs zu verhindern. Auch die Perubalsamallergie scheint eher eine außerhalb der Klinik erworbene Allergie zu sein, da Perubalsam ebenfalls fast gänzlich aus der modernen Ulcustherapie des Krankenhauses gestrichen worden ist.

P-Phenylendiamin weist 1995-97 wie Wollwachsalkohole eine signifikant erhöhte Zahl an Sensibilisierungen auf im Vergleich zum IVDK (16,5 % Jena zu 5,6 %). Nicht nur Parastoffgruppenallergien mit z.B. Benzocain sind möglich, denkbar wäre auch eine früher erworbene Sensibilisierung.

Parabene zeigen in Jena eine zunehmende Zahl der Reaktionen in der Standardreihe, 8,7 % gesamt für beide getesteten Paraben-Mixe 1992-94 zu 12,9 % im Zeitraum 1995-97. Ihre Sensibilisierungsrate liegt über den IVDK-Daten, die sich auf 6,4 bzw. 5,1 % belaufen. Die Zunahme der positiven Reaktionen könnte durch eine etwas ältere Testpopulation 1995-97 mitbedingt sein, zumal CRONIN (1980) das Alter als wichtigen Parameter für eine Parabensensibilisierung angibt.

Cetylstearylalkohol scheint eine geringere Rolle zu spielen, was sinkende Allergiehäufigkeiten von 17,5 % auf 5,9 % in Jena und innerhalb des IVDK von 10,1 auf 5,2 % zeigen. Die nächsten Jahre allerdings müssen zeigen, ob dieser Trend anhalten wird.

Das Risiko (Odds Ratio), bei einem Ulcus cruris-Kranken aus dem Jenaer Patientenkollektiv eine Wollwachsallergie zu finden, ist 13mal größer als bei einem Patienten ohne Ulcus cruris, für Parabene 11mal größer und für Cetylstearylalkohol sogar 19fach erhöht. Neomycin ruft fast 10mal häufiger Sensibilisierungen hervor als beim Vergleichskollektiv, Benzocain und Perubalsam noch 5mal häufiger, Duftstoff-Mix 4mal und p-Phenylendiamin und Kolophonium immerhin noch doppelt so oft.

Die Häufigkeit der beobachteten allergischen Reaktionen in verschiedenen Patientenkollektiven zeigt Gesetzmäßigkeiten, die Anlaß waren, ein mathematisches Modell des Sensibilisierungsvorganges eines Kollektivs zu entwerfen, mit dem die Häufigkeiten der Reaktionen berechnet werden konnten. Dabei mußten einige Annahmen über immunologische Vorgänge gemacht werden, die ansatzweise in der Literatur bestätigt wurden, jedoch einer weiteren Überprüfung bedürfen.

Das Modell beschreibt mit drei Parametern die Anfälligkeit auf eine Sensibilisierung und deren Veränderung im Zusammenspiel verschiedener Allergene.

Die Übereinstimmung mit den Beobachtungsdaten ist gut, da hin und wieder auftretende größere Abweichungen bei den Hauptallergenen durch Mehrfachsensibilisierungen erklärt werden konnten.

Innerhalb der weiteren Epikutantestreihen fällt unter anderem Amerchol L-101 auf. Die Anzahl der Positiven sank innerhalb der IVDK-Daten signifikant von 26,5 % auf 16,4 %. In Jena liegt die Zahl der positiven Reaktionen auf Amerchol mit 38 % im Zeitraum 1995-97 signifikant über den IVDK-Daten. Eventuell geht diese hohe Zahl an positiven Reaktionen auf Amerchol L-101 in Jena zum Teil parallel mit der ebenfalls in den Jahren 1995-97 signifikant erhöhten Zahl an Reaktionen auf Wollwachalkohole.

1992-94 löste Propylenglykol (5%ig) nur 0,6 % Reaktionen aus. Bis 1997 gibt es einen signifikanten Anstieg der positiven Testergebnisse innerhalb des IVDK zu verzeichnen, wobei sich die Testkonzentration allerdings von 5 % in Wasser auf 20 % in Wasser verändert hat von 1992-94 zu 1995-97.

Eine deutliche Zunahme der Häufigkeiten innerhalb der IVDK-Daten fällt bei Propolis (4,8 % auf 9,2 %), Bufexamac (4,0 % auf 6,9 %) und Bacitracin (2,9 auf 5,7 %) auf, was bei Propolis sicher mitbedingt durch den Trend der „natürlichen Medizin“ ist und bei den beiden anderen Substanzen ihre vermehrte Anwendung in der Ulcus-Therapie widerspiegelt. Bufexamac-haltige Cremes und Salben sind weit verbreitet in der Anwendung bei Patienten mit ekzematischen Hautkrankheiten als eine Alternative zu topischen Kortikosteroiden. Umgekehrt bei Sulfanilamid: hier zeigt sich eine signifikante Abnahme der prozentualen Anzahl der Reaktionen von 2,1 % auf 0,3 %, was seine jetzt geringere Bedeutung in der Ulcus-Therapie zeigt.

Ein direkter Ost-West-Vergleich zwischen Jena und dem IVDK war nicht möglich, da die Häufigkeit der IVDK-Daten verfälscht wird durch die Tatsache, daß weitere neue Bundesländer in der Erhebung des IVDK mit einbezogen sind. Allerdings sind dennoch einige Auffälligkeiten im Sinne eines Ost-West-Vergleichs zu diskutieren, da innerhalb des IVDK mehr Kliniken der alten Bundesländer beteiligt sind als innerhalb der neuen Bundesländer.

So war z.B. in der ehemaligen DDR Benzocain unter dem Namen Anästhesin lange Zeit im Handel, und 1965 veröffentlichten CRAMER und STRAUCH Benzocain als fünfthäufigstes Allergen in Patientengut der Erfurter Hautklinik. Allerdings wurde Benzocain Anfang der 60iger Jahre häufig durch Propipocain ersetzt. Propipocain taucht 1992-94 noch in der Hitliste Jena auf als achthäufigste allergene Substanz mit 9,3 %.

Bezüglich der Neomycinsensibilisierungen hat Jena stets geringere Werte als in der Literatur angegebene Daten. Dafür ist die Chloramphenicolsensibilisierung größer (Hitliste 13,3 % bzw. 9,5 %). In der DDR standen Antibiotika wie Neomycin oder Bacitracin nur für Sonderfälle aus Importen zur Verfügung (CRAMER und STRAUCH 1965). Vermutlich hält sich die Sensibilisierungsquote dieser Chloramphenicolallergie länger, da auch länger als in den alten Bundesländern mit Chloramphenicol therapiert wurde.

Formaldehyd erreicht 3,5 % positive Reaktionen im Patientenkollektiv in Jena im Vergleich zu 2,2 % in den vom IVDK erhobenen Daten, was sich mit Ergebnissen aus Sachsen (RICHTER 1993) und Vermutungen über eine Kumulation der Formaldehydallergien deckt. Auch Differenzen bei Externa-Konservierungsmitteln wie Kathon<sup>®</sup> CG und Euxyl<sup>®</sup> K 400 und seinen Inhaltsstoffen 2-Phenoxyethanol bzw. dem Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) fallen in der Auswertung auf. Kathon<sup>®</sup> CG, der Handelsname für eine Mischung aus Chlormethylisothiazolinon und Methylisothiazolinon im Verhältnis 3:1, wurde in der ehemaligen DDR erst in den letzten Jahren und nur in einer kleinen Anzahl von Kosmetika eingesetzt (RICHTER 1993). Dafür enthielten viele Präparate Parabene.

Die Anwendung von Hydrokolloiden ist ein modernes Therapiekonzept, welches ökonomische Vorteile wie Kosteneinsparungen bis ca. 10000 DM pro stationär behandeltem Patient und einer verkürzten Verweildauer auf durchschnittlich 24 Tage im Krankenhaus (eigene Berechnungen) mit Vorteilen wie schnelle, leichte und schmerzfreie Handhabung

sowie guten Tragekomfort verbindet und somit hilft, soziale Isolation und persönliche Einschränkungen des Patienten zu reduzieren. Sensibilisierungsfälle sind beschrieben, größere Studien hierzu existieren jedoch nicht.

Da eine Vielzahl verschiedener Therapien möglich sind, ist es wichtig, zum richtigen Zeitpunkt die richtige Therapie zu wählen. Mit der lokalen Behandlung wird eine ursachenspezifische Behandlung des Ulcus aber keinesfalls überflüssig. So sind eine Kompressionstherapie oder operative Sanierung meistens nötig. Dabei ist eine optimale Vorbereitung des Wundgrundes, z.B. mit geschäumten Polyurethanverbänden, hilfreich.

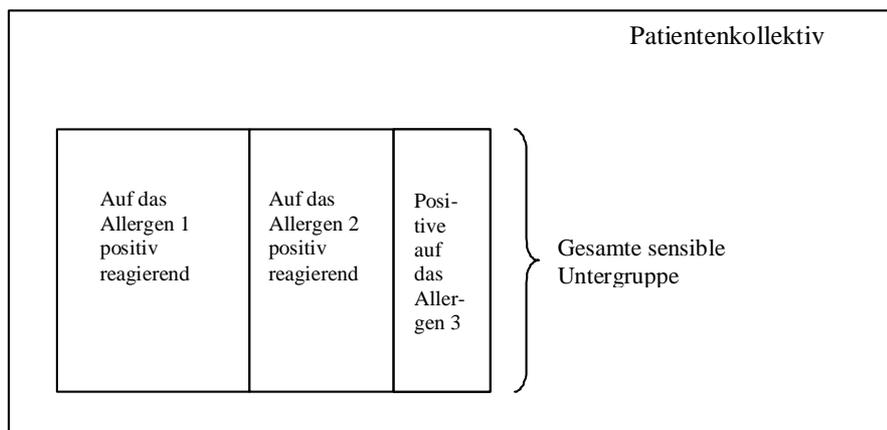
Zur Vermeidung einer polypragmatischen Therapie, die durch die Chronizität des Ulcus cruris gefördert wird, ist es günstig, den Patienten aufzufordern, eine laienhafte und unkontrollierte Selbstbehandlung zu unterlassen. Damit lassen sich etwaige Sensibilisierungen schneller erkennen und somit der Heilungsverlauf des Ulcus günstig beeinflussen.

## G. ANHANG

Das mathematische Modell geht von folgenden Annahmen aus:

- a) In einem Patientenkollektiv befinden sich  $N_{\text{gesamt}}$  Personen
- b) Nur eine Untergruppe  $N$  kann auf Grund genetischer und immunologischer Prädisposition sensibilisiert werden.
- c) Die Mitglieder diese Untergruppe befinden sich in verschiedenen, jedoch zeitlich variablen pathophysiologischen Zuständen, so daß wiederum nur ein Teil der den Allergenen ausgesetzten Untergruppe auch tatsächlich sensibilisiert wird.
- d) Der Prozentsatz derer, die sich gerade in optimalem Sensibilisierungszustand befinden, sei annähernd konstant bzw. kann durch einen Korrekturfaktor den tatsächlichen Verhältnissen angepaßt werden.
- e) Sensibilisierte Personen nehmen auf unbestimmte Zeit an weiteren Sensibilisierungsvorgängen nicht mehr teil, so daß zunächst keine weiteren Sensibilisierungen eintreten.
- f) Nach einer gewissen Zeit befinden sich andere Personen der Untergruppe in optimalem Sensibilisierungszustand, so daß sich die schon genannten Vorgänge wiederholen.
- g) Die Rangordnung der Allergene wird durch ihre Wirkung bestimmt, wobei Wirkung = Kontakthäufigkeit · Potenz definiert wurde.

Nachfolgendes Mengenbild beleuchtet diesen Sachverhalt noch einmal:



Der große Rahmen stellt das untersuchte Kollektiv dar in dem die Untergruppe der sensibilisierbaren Personen liegt, die auf die vorhandenen Allergene reagieren. Durch das Ausscheiden der jeweils positiv Reagierenden wird die absolute Anzahl der Allergiker für

höherrangige Allergene immer geringer, symbolisiert durch die Größe der gezeichneten Flächen.

Bezeichnet man mit  $r$  die Rangstufe des Allergens, mit  $N$  bzw.  $N(r)$  die Anzahl derer, die diesem Allergen vom Rang  $r$  ausgesetzt waren und teilt die waagrechte Achse, auf der die Allergene entsprechend ihrem Rang aufgetragen sind in äquidistante Rangstufen – analog der  $x$ -Achse in der Mathematik – dann kann die Änderung  $\Delta N$  pro Rang der noch zur möglichen Sensibilisierung zur Verfügung stehenden folgendermaßen beschrieben werden:

### I. Einfaches Modell

Betrachtet wird die Untergruppe der Patienten die sensibilisierungsfähig sind, wobei  $q\%$  in einem optimalen Sensibilisierungszustand sind.

$$-\frac{\Delta N}{\Delta r} = q \cdot N \quad \text{Gleichung (1), und beschreibt dann die Abnahme der Gruppengröße.}$$

Die exakte mathematische Schreibweise  $-\frac{dN}{dr} = q \cdot N$  wird bewußt nicht verwendet, weil die

Rangstufenachse nicht beliebig kleine Sprünge zuläßt.

Die Trennung der Variablen in Gleichung (1) führt zu

$$\frac{\Delta N}{N} = -q \cdot \Delta r \quad \text{und die Integration ergibt}$$

$\ln N = -q \cdot r + C$  Gleichung (2) wobei  $C$  die Integrationskonstante darstellt, deren Wert durch die Anfangsbedingungen festgelegt ist. So ist für  $r = 1$  die Anzahl der Sensibilisierten  $N(1)$

Also gilt:

$$\ln N(1) = -q + C$$

bzw.  $C = \ln N(1) + q$  Gleichung (3)

Gleichung (3) in Gleichung (2) eingesetzt liefert:

$$\ln N = -q \cdot r + \ln N(1) + q$$

bzw.

$$\ln \frac{N}{N(1)} = -q \cdot (r - 1)$$

$\Leftrightarrow$  Gleichung (3a)

$$\frac{N}{N(1)} = e^{-q(r-1)}$$

Nun stellen die positiv reagierenden Personen  $P$  für jedes Allergen einen festen Prozentsatz  $q$  der Untergruppe  $N(r)$  dar. Analog der Gleichung (3a) erhält man deshalb:  $P(r) = P(1) \cdot e^{-q(r-1)}$

Bezeichnet man mit  $s$  den Prozentsatz der manifesten Allergiker auf das Allergen mit der Rangstufe 1, die sogenannte Anfangssensibilität, bezogen auf das gesamte Kollektiv, dann gilt:

$$P(1) = s \cdot N_{\text{gesamt}}$$

mit Dies führt endgültig zu:

$$\frac{P(r)}{N_{\text{gesamt}}} = s \cdot e^{-q \cdot (r-1)}, \text{ dem von FROSCH 1987 vermuteten Zusammenhang.}$$

## II. Verfeinertes Modell

Nicht berücksichtigt wurde bisher, daß die Sensibilität  $q$  der Allergiker in der Untergruppe für die verschiedenen Allergene variabel sein kann, d.h.  $q = q(r)$  ist im Gegensatz zum einfachen Modell nicht mehr konstant, sondern eine Funktion der Rangstufe.  $\Delta N$  unterliegt damit einer weiteren Bedingung:

$$\Delta N \quad \text{ist proportional zu } q.$$

Damit wird die Änderung pro Rang

$$\frac{\Delta N}{\Delta r} \sim q$$

Da  $\Delta N$ , wie schon erwähnt, von  $q$  abhängt, lag es nahe, die Änderung der Sensibilität  $q$  durch

$$\frac{\Delta q}{\Delta r} = k \cdot q \text{ zu beschreiben,}$$

wobei  $k$  ein Proportionalitätsfaktor ist, der die Änderung von  $q$  bestimmt.

Diese Differentialgleichung läßt sich, wie im Teil I dargestellt, integrieren und führt zu

$$q = q_1 \cdot e^{k \cdot (r-1)} \quad \text{Gleichung (4),}$$

wobei  $q_1$  den Prozentsatz der positiven Allergiker der Untergruppe auf das Allergen im Rang 1 darstellt.

In Gleichung (1) wird jetzt der zunächst als konstant angesehener Proportionalitätsfaktor  $q$  durch die Funktion  $q = q(r)$  der Gleichung (4) ersetzt:

$$\frac{\Delta N}{N} = -q_1 \cdot e^{k \cdot (r-1)} \cdot \Delta r$$

Durch „trial and error“ wurde integriert:

$$\ln N = -\frac{q_1}{k} \cdot e^{k \cdot (r-1)} + C \quad \text{Gleichung (5)}$$

Die Anfangsbedingungen liefern für  $r=1$  den Wert für  $N = N(1)$ , die Anzahl der dem Allergen 1 ausgesetzten Patienten.

Damit läßt sich in Gleichung (5) die Integrationskonstante  $C$  festlegen:

$$C = \ln N(1) + \frac{q_1}{k} \quad \text{Gleichung (6)}$$

Gleichung (6) in Gleichung (5) eingesetzt ergibt

$$\begin{aligned} \ln N &= -\frac{q_1}{k} \cdot e^{k \cdot (r-1)} + \ln N(1) + \frac{q_1}{k} && \Leftrightarrow \\ \ln \frac{N}{N(1)} &= -\frac{q_1}{k} \cdot [e^{k \cdot (r-1)} - 1] && \Leftrightarrow \\ \frac{N}{N(1)} &= e^{-\frac{q_1}{k} [e^{k \cdot (r-1)} - 1]} \end{aligned}$$

Diese Funktion beschreibt die Verminderung der Untergruppe N unter der Berücksichtigung, daß die prozentuale Änderung  $q(r)$  von Rang zu Rang verschieden ist.

Die Anzahl der positiv reagierenden Patienten ist durch die Gruppengröße  $N(r)$  bestimmt, so daß gilt:

$$\frac{P(r)}{P(1)} = e^{-\frac{q_1}{k} [e^{k \cdot (r-1)} - 1]}$$

Verwendet man wie im Teil I die Beziehung  $P(1) = s \cdot N_{\text{gesamt}}$ , dann führt dies endgültig zu:

$$\frac{P(r)}{N_{\text{gesamt}}} = s \cdot e^{-\frac{q_1}{k} [e^{k \cdot (r-1)} - 1]}$$

Die Größen  $q_1$  und  $k$  werden so bestimmt, daß sich eine bestmögliche Übereinstimmung von Beobachtung und Modell ergibt. Die Sensibilität  $s$  ist durch den beobachteten Prozentsatz des Allergens im Rang 1 mehr oder weniger vorgegeben.

Ein positiver  $k$ -Wert entspricht einer Zunahme der Sensibilität, ein negativer  $k$ -Wert einer Abnahme der Sensibilität mit steigender Rangordnung.

Verwendet man die Beziehung

$$q_1 \cdot N(1) = s \cdot N_{\text{gesamt}} = P(1)$$

dann läßt sich damit abschätzen, wie groß der Anteil der Sensibilisierbaren  $N(1)$  in der gesamten Patientengruppe ist. Dabei ist zu beachten, daß  $s$  nicht größer als  $q_1$  wird, weil sonst der Gültigkeitsbereich der Hypothese verlassen ist, da zu viele Doppelreaktionen, die nicht berechnet werden, in den Beobachtungsdaten stehen.

Tabelle 1:  
Standardreihe (DKG-Block Nr.1) 1992-97 Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	1992-94			1995-97		
			Testzahl	Positiv		Testzahl	Positiv	
				Anzahl	%		Anzahl	%
Wollwachsalkohole	30	vas	46	8	<b>17,4</b>	85	30	<b>35,3</b>
Duftstoff-Mix	8	vas	46	13	<b>28,3</b>	84	22	<b>26,2</b>
Perubalsam	25	vas	46	11	<b>23,9</b>	84	18	<b>21,4</b>
p-Phenylendiamin	1	vas	46	7	<b>15,2</b>	85	14	<b>16,5</b>
Paraben-Mix	15	vas	32	3	<b>9,4</b>			
Paraben-Mix	16	vas	14	1	<b>7,1</b>	85	11	<b>12,9</b>
Benzocain	5	vas	46	4	<b>8,7</b>	85	7	<b>8,2</b>
Kolophonium	20	vas	46	3	<b>6,5</b>	84	6	<b>7,1</b>
Neomycinsulfat	20	vas	46	3	<b>6,5</b>	85	6	<b>7,1</b>
Cetylstearylalkohol	20	vas	40	7	<b>17,5</b>	85	5	<b>5,9</b>
Formaldehyd	1	aqu	46	0	<b>0,0</b>	85	3	<b>3,5</b>
Kobalt(II)-chlorid	1	vas	46	1	<b>2,2</b>	85	3	<b>3,5</b>
Nickel(II)-sulfat	5	vas	46	1	<b>2,2</b>	85	3	<b>3,5</b>
Thiomersal	0,1	vas	35	2	<b>5,7</b>	85	3	<b>3,5</b>
Kaliumdichromat	0,5	vas	46	2	<b>4,3</b>	84	2	<b>2,4</b>
Dibromdicyanobutan+2-Phenoxyethanol	0,5	vas	46	0	<b>0,0</b>	85	2	<b>2,4</b>
p-tert.-Butylphenol-formaldehyd	1	vas	46	0	<b>0,0</b>	85	2	<b>2,4</b>
Thiuram-Mix	1	vas	46	0	<b>0,0</b>	85	2	<b>2,4</b>
Quecksilber(II)-amid-chlorid	1	vas	46	1	<b>2,2</b>	85	1	<b>1,2</b>
Terpentin	10	vas	46	0	<b>0,0</b>	85	1	<b>1,2</b>
Zink-Diethyldithiocarbamat	1	vas	39	0	<b>0,0</b>	85	1	<b>1,2</b>
(Chlor)-Methylisothiazolinon	100 ppm	aqu	46	0	<b>0,0</b>	85	0	<b>0,0</b>
Dibromdicyanobutan (Tektamer 38)	30	vas				28	0	<b>0,0</b>
Epoxidharz	1	vas	46	2	<b>4,3</b>	85	0	<b>0,0</b>
Dibromdicyanobutan+2-Phenoxyethanol	1	vas				28	0	<b>0,0</b>
Mercapto-Mix	2	vas	46	0	<b>0,0</b>	22	0	<b>0,0</b>
Mercaptobenzothiazol	2	vas	15	0	<b>0,0</b>	10	0	<b>0,0</b>
N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin	0,1	vas	39	2	<b>5,1</b>	85	0	<b>0,0</b>
Vaselineum album	100		46	0	<b>0,0</b>	85	0	<b>0,0</b>
Mercapto-Mix ohne MBT	1	vas				63	0	<b>0,0</b>

Tabelle 2a:  
Salbengrundlagenreihe 1992-94 (DKG-Block Nr.18) in Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	Testzahl	Positiv	
				Anzahl	%
Cetylstearylalkohol	20	vas	22	5	<b>22,7</b>
Stearylalkohol	30	vas	22	5	<b>22,7</b>
Wollwachsalkoholsalbe DAB 9	100		22	4	<b>18,2</b>
Cetylalkohol	5	vas	22	3	<b>13,6</b>
Sorbitanmonooleat (Span 80)	2	vas	22	3	<b>13,6</b>
Sorbitansesquioleat	20	vas	22	3	<b>13,6</b>
Propylenglykol	5	vas	22	2	<b>9,1</b>
tert.-Butylhydrochinon	1	vas	22	1	<b>4,5</b>
Amerchol L-101	50	vas	5	0	<b>0,0</b>
Glycerolmonostearat DAB 9	30	vas	22	0	<b>0,0</b>
Isopropylmyristat (IPM)	20	vas	22	0	<b>0,0</b>
Polyethylenglykolsalbe DAB 8	100		22	0	<b>0,0</b>
Polysorbat 40 (Tween 40)	10	vas	22	0	<b>0,0</b>
Polysorbat 80 (Tween 80)	2	vas	22	0	<b>0,0</b>
Polysorbat 80 (Tween 80)	10	vas	21	0	<b>0,0</b>
Triethanolamin (TEA) (Trolamin)	2,5	vas	22	0	<b>0,0</b>

Tabelle 2b:  
Neue Salbengrundlagenreihe 1995-97 (DKG-Block Nr.25) in Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	Testzahl	Positiv	
				Anzahl	%
Amerchol L-101	50	vas	71	27	<b>38,0</b>
Phenylquecksilberacetat	0,05	vas	72	9	<b>12,5</b>
Octylgallat	0,3	vas	72	8	<b>11,1</b>
Cocamidopropylbetain	1	aqu	71	4	<b>5,6</b>
tert.-Butylhydrochinon	1	vas	71	4	<b>5,6</b>
Benzalkoniumchlorid	0,1	vas	72	3	<b>4,2</b>
Quaternium® 15	1	vas	72	2	<b>2,8</b>
Triclosan	2	vas	72	2	<b>2,8</b>
Kokosnußdiethanolamid	0,5	vas	71	1	<b>1,4</b>
Bronopol	0,5	vas	72	1	<b>1,4</b>
Benzylalkohol	1	vas	72	1	<b>1,4</b>
Chloracetamid	0,2	vas	72	1	<b>1,4</b>
Imidazolidinylharnstoff (Germall® 115)	2	vas	72	1	<b>1,4</b>
Sorbinsäure	2	vas	72	1	<b>1,4</b>
Natriumbenzoat	5	vas	72	1	<b>1,4</b>
Chlorhexidylgluconat	0,5	aqu	71	0	<b>0,0</b>
Cocamidopropylbetain	0,3	aqu	29	0	<b>0,0</b>
Diazolidinylharnstoff (Germall® II)	2	vas	72	0	<b>0,0</b>
Polyethylenglykolsalbe DAB 8	100		71	0	<b>0,0</b>
Propylenglykol	20	aqu	71	0	<b>0,0</b>
Triethanolamin (TEA) (Trolamin)	2,5	vas	71	0	<b>0,0</b>
DMDM Hydantoin	2	aqu	71	0	<b>0,0</b>

Tabelle 3a:  
 Hitliste - die 20 häufigsten Allergene in Jena  
 Zeitraum: 1992-94

Substanz	Testzahl	Positiv	
		Anzahl	%
Duftstoff-Mix	46	13	<b>28,3</b>
Perubalsam	46	11	<b>23,9</b>
Wollwachsalkohole	46	8	<b>17,4</b>
Cetylstearylalkohol	40	7	<b>17,5</b>
p-Phenylendiamin	46	7	<b>15,2</b>
Chloramphenicol	45	6	<b>13,3</b>
Stearylalkohol	22	5	<b>22,7</b>
Benzocain	46	4	<b>8,7</b>
Paraben-Mix	46	4	<b>8,7</b>
Propicocain-HCl (Falicain)	43	4	<b>9,3</b>
Wollwachsalkoholsalbe DAB 9	22	4	<b>18,2</b>
Holzteere (Birke, Buche, Fichte, Wacholder)	22	4	<b>18,2</b>
Chlorcresol	44	4	<b>9,1</b>
Amerchol L-101	18	3	<b>16,7</b>
Cetylalkohol	22	3	<b>13,6</b>
Gentamicinsulfat	8	3	<b>37,5</b>
Kolophonium	46	3	<b>6,5</b>
Neomycinsulfat	46	3	<b>6,5</b>
Sorbitanmonooleat (Span 80)	22	3	<b>13,6</b>
Sorbitansesquioleat	22	3	<b>13,6</b>

Tabelle 3b:  
 Hitliste - die 20 häufigsten Allergene in Jena  
 Zeitraum: 1995-97

Substanz	Testzahl	Positiv	
		Anzahl	%
Wollwachsalkohole	85	30	<b>35,3</b>
Amerchol L-101	71	27	<b>38,0</b>
Duftstoff-Mix	84	22	<b>26,2</b>
Perubalsam	84	18	<b>21,4</b>
p-Phenylendiamin	85	14	<b>16,5</b>
Paraben-Mix	85	11	<b>12,9</b>
Phenylquecksilberacetat	77	10	<b>13,0</b>
Chloramphenicol	84	8	<b>9,5</b>
Octylgallat	75	8	<b>10,7</b>
Benzocain	85	7	<b>8,2</b>
Propolis	85	7	<b>8,2</b>
Kolophonium	84	6	<b>7,1</b>
Neomycinsulfat	85	6	<b>7,1</b>
Cetylstearylalkohol	85	5	<b>5,9</b>
Cocamidopropylbetain	71	4	<b>5,6</b>
tert.-Butylhydrochinon	71	4	<b>5,6</b>
Budesonid	49	4	<b>8,2</b>
Chlorcresol	84	4	<b>4,8</b>
Benzalkoniumchlorid	78	3	<b>3,8</b>
Formaldehyd	85	3	<b>3,5</b>

Tabelle 4:  
Standardreihe (DKG-Block Nr.1) 1992-94 und 1995-97 IVDK ohne Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	1992-94			1995-97		
			Testzahl	Positiv		Testzahl	Positiv	
				Anzahl	%		Anzahl	%
Perubalsam	25	vas	1360	277	<b>20,4</b>	1861	399	<b>21,4</b>
Duftstoff-Mix	8	vas	1359	266	<b>19,6</b>	1869	354	<b>18,9</b>
Wollwachsalkohole	30	vas	1356	178	<b>13,1</b>	1865	300	<b>16,1</b>
Neomycinsulfat	20	vas	1360	174	<b>12,8</b>	1860	172	<b>9,2</b>
Dibromdicyanobutan (Tektamer 38)	0,3	vas				390	33	<b>8,5</b>
Kolophonium	20	vas	1363	96	<b>7,0</b>	1871	152	<b>8,1</b>
Nickel(II)-sulfat	5	vas	1357	107	<b>7,9</b>	1864	108	<b>5,8</b>
p-Phenylendiamin	1	vas	1359	111	<b>8,2</b>	1867	104	<b>5,6</b>
Cetylstearylalkohol	20	vas	937	95	<b>10,1</b>	1861	97	<b>5,2</b>
Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol	1	vas				385	20	<b>5,2</b>
Parabenmix	15	vas	968	62	<b>6,4</b>			
Parabenmix	16	vas				1806	93	<b>5,1</b>
Benzocain	5	vas	1364	72	<b>5,3</b>	1863	85	<b>4,6</b>
Terpentin	10	vas	1130	16	<b>1,4</b>	1683	69	<b>4,1</b>
Quecksilber(II)amidchlorid	1	vas	1364	67	<b>4,9</b>	1870	70	<b>3,7</b>
Thiuram-Mix	1	vas	1364	40	<b>2,9</b>	1869	69	<b>3,7</b>
Thimersal	0,1	vas	591	17	<b>2,9</b>	1870	66	<b>3,5</b>
Clioquinol	5	vas	428	10	<b>2,3</b>	1001	30	<b>3,0</b>
Kaliumdichromat	0,5	vas	1362	51	<b>3,7</b>	1869	53	<b>2,8</b>
(Chlor)-methylisothiazolinon	100 ppm	aqu	1326	35	<b>2,6</b>	1814	44	<b>2,4</b>
Formaldehyd	1	aqu	1358	29	<b>2,1</b>	1871	41	<b>2,2</b>
Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol	0,5	vas	1355	24	<b>1,8</b>	1817	39	<b>2,1</b>
Kobalt(II)chlorid	1	vas	1362	41	<b>3,0</b>	1870	37	<b>2,0</b>
p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz	1	vas	1361	12	<b>0,9</b>	1866	29	<b>1,6</b>
Mercapto-Mix	2	vas	1334	10	<b>0,7</b>	206	2	<b>1,0</b>
Zink-Diethyldithiocarbamat	1	vas	627	8	<b>1,3</b>	1868	16	<b>0,9</b>
N-Isopropyl-N'-Phenyl-p-phenylendiamin	0,1	vas	930	13	<b>1,4</b>	1869	14	<b>0,7</b>
Mercaptobenzothiazol	2	vas	809	8	<b>1,0</b>	927	6	<b>0,6</b>
Mercapto-Mix ohne MBT	1	vas				1678	9	<b>0,5</b>
Epoxidharz	1	vas	1364	14	<b>1,0</b>	1867	10	<b>0,5</b>
Kobaltsulfat	2,5	vas	464	20	<b>4,3</b>	44	0	<b>0,0</b>
Vaseline album	100		1322	0	<b>0,0</b>	1592	0	<b>0,0</b>
Parabenmix	15	vas	968	62	<b>6,4</b>			
Thimersal	0,05	vas	866	38	<b>4,4</b>			
Quinolin-Mix	6	vas	807	27	<b>3,3</b>			
PPD-Mix	0,6	vas	292	3	<b>1,0</b>			

Tabelle 5:

Salbengrundlagen und Konservierungsmittel 1992-94 und 1995-97 IVDK ohne Jena (Tabelle 5)  
(DKG-Block Nr. 10, 18, 25)

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	1992-94			1995-97		
			Testzahl	Positiv		Testzahl	Positiv	
				Anzahl	%		Anzahl	%
Amerchol L-101	50	vas	275	73	<b>26,5</b>	1570	258	<b>16,4</b>
Phenylquecksilberacetat	0,05	vas	124	6	<b>4,8</b>	1572	125	<b>8,0</b>
Propylenglykol	5 / 20	aqu	635	4	<b>0,6</b>	1571	80	<b>5,1</b>
tert.-Butylhydrochinon	1	vas	636	30	<b>4,7</b>	1574	80	<b>5,1</b>
Octylgallat	0,3	vas	232	8	<b>3,4</b>	1573	75	<b>4,8</b>
Chloracetamid	0,2	vas	695	30	<b>4,3</b>	1571	44	<b>2,8</b>
Benzalkoniumchlorid	0,1	vas	689	25	<b>3,6</b>	1569	38	<b>2,4</b>
Cocamidopropylbetain	1	aqu				1571	38	<b>2,4</b>
Bronopol	0,5	vas	696	17	<b>2,4</b>	1571	31	<b>2,0</b>
Chlorhexidinguconat	0,5	aqu	688	13	<b>1,9</b>	1574	22	<b>1,4</b>
Germall ® II	2	vas	458	11	<b>2,4</b>	1573	21	<b>1,3</b>
Benzylalkohol	1	vas	695	8	<b>1,2</b>	1572	19	<b>1,2</b>
Germall ® 115	2	vas	697	3	<b>0,4</b>	1573	19	<b>1,2</b>
Cocamidopropylbetain	0,3	aqu				884	10	<b>1,1</b>
Sorbinsäure	2	vas	696	16	<b>2,3</b>	1573	17	<b>1,1</b>
Polyethylenglykolsalbe DAB 8	100					1571	11	<b>0,7</b>
Triclosan	2	vas	696	4	<b>0,6</b>	1572	7	<b>0,4</b>
Triethanolamin (TEA)	2,5	vas	637	5	<b>0,8</b>	1574	7	<b>0,4</b>
Quaternium ® 15	1	vas	695	3	<b>0,4</b>	1570	6	<b>0,4</b>
DMDM Hydantoin	2	aqu	106	1	<b>0,9</b>	1572	6	<b>0,4</b>
Kokosnußdiethanolamid	0,5	vas				1389	5	<b>0,4</b>
Natriumbenzoat	5	vas	692	8	<b>1,2</b>	1573	4	<b>0,3</b>
Cetylstearylalkohol	20	vas	639	80	<b>12,5</b>			
Wollwachsalkoholsalbe DAB 9	100		634	53	<b>8,4</b>			
Stearylalkohol	30	vas	636	50	<b>7,9</b>			
Cetylalkohol	5	vas	635	19	<b>3,0</b>			
Sorbitansesquioleat	20	vas	635	13	<b>2,0</b>			
Glycerolmonostearat DAB 9	30	vas	636	9	<b>1,4</b>			
Sorbitanmonooleat (Span 80)	2	vas	636	7	<b>1,1</b>			
Polyethylenglykolsalbe DAB 8	100		638	6	<b>0,9</b>			
Polysorbat 40 (Tween 40)	10	vas	635	3	<b>0,5</b>			
Polysorbat 80 (Tween 80)	2	vas	617	1	<b>0,2</b>			
Isopropylmyristat (IPM)	20	vas	634	1	<b>0,2</b>			
Polysorbat 80 (Tween 80)	10	vas	637	1	<b>0,2</b>			
Thiomersal	0,05	vas	550	29	<b>5,3</b>			
Phenylquecksilberacetat	100 ppm	aqu	675	29	<b>4,3</b>			
Thiomersal	0,1	vas	240	10	<b>4,2</b>			
Osmaron ® B	0,3	vas	227	6	<b>2,6</b>			
Dibromdicyanobutan+2-Phenoxyethanol	0,5	vas	703	16	<b>2,3</b>			
Propylgallat	0,5	vas	226	4	<b>1,8</b>			
Chlorcresol	1	vas	696	10	<b>1,4</b>			
Butylhydroxyanisol (BHA)	2	vas	696	9	<b>1,3</b>			
Dibromdicyanobutan (Tektamer® 38)	0,1	vas	682	8	<b>1,2</b>			
Chloroxylenol	1	vas	696	8	<b>1,1</b>			
Natrium-Timerfonat	0,05	vas	330	3	<b>0,9</b>			
Dowicide ® 1	1	vas	696	5	<b>0,7</b>			
Zink-Pyrithion	0,1	vas	458	2	<b>0,4</b>			
Dodecylgallat	0,3	vas	232	1	<b>0,4</b>			
Butylhydroxytoluol	2	vas	696	3	<b>0,4</b>			
Cetalkoniumchlorid	0,1	vas	696	2	<b>0,3</b>			
Chlorbutanol	5	vas	695	1	<b>0,1</b>			

Tabelle 6:  
Arzneistoffreihe (DKG-Block Nr. 3) 1992-97 IVDK ohne Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	1992-94			1995-97		
			Testzahl	Positiv		Testzahl	Positiv	
				Anzahl	%		Anzahl	%
Framycetinsulfat	10	vas				201	34	<b>16,9</b>
Framycetinsulfat	20	vas	475	57	<b>12,0</b>	595	89	<b>15,0</b>
Benzoylperoxid	1	vas	432	41	<b>9,5</b>	104	15	<b>14,4</b>
Propolis	10	vas	481	23	<b>4,8</b>	612	56	<b>9,2</b>
Chloramphenicol	10	vas	474	46	<b>9,7</b>	408	32	<b>7,8</b>
Chloramphenicol	5	vas				200	15	<b>7,5</b>
Bufexamac	5	vas	481	19	<b>4,0</b>	611	42	<b>6,9</b>
Bacitracin	20	vas	477	14	<b>2,9</b>	610	35	<b>5,7</b>
Arnikatinktur	20	vas	481	29	<b>6,0</b>	360	17	<b>4,7</b>
Polidocanol	3	vas	132	3	<b>2,3</b>	610	28	<b>4,6</b>
Gentamicinsulfat	20	vas	356	20	<b>5,6</b>	597	26	<b>4,4</b>
Clioquinol	5	vas	280	9	<b>3,2</b>	610	21	<b>3,4</b>
Arnikablüten-Extrakt	0,5	vas				234	8	<b>3,4</b>
Benzoylperoxid	0,5	vas	194	11	<b>5,7</b>	66	2	<b>3,0</b>
Dexpanthenol	5	vas	481	13	<b>2,7</b>	610	14	<b>2,3</b>
Polidocanol	0,5	aqu	443	9	<b>2,0</b>	44	1	<b>2,3</b>
Resorcin	1	vas	477	5	<b>1,0</b>	552	10	<b>1,8</b>
Cinchocain-HCl (Cincain)	5	vas	478	8	<b>1,7</b>	609	10	<b>1,6</b>
Tetracain-HCl (Amethocain)	1	vas	477	2	<b>0,4</b>	609	10	<b>1,6</b>
Polymyxin B-Sulfat	3	vas	477	5	<b>1,0</b>	611	9	<b>1,5</b>
Ethylendiamin-di-HCl	1	vas	332	0	<b>0,0</b>	611	2	<b>0,3</b>
Clotrimazol	5	vas	477	2	<b>0,4</b>	612	2	<b>0,3</b>
Sulfanilamid	5	vas	477	10	<b>2,1</b>	612	2	<b>0,3</b>
Idoxuridin (IDU)	0,5	vas	474	0	<b>0,0</b>	370	1	<b>0,3</b>
Oxytetracyclin	3	vas	469	2	<b>0,4</b>	596	0	<b>0,0</b>
Tromantadin	1	vas	211	0	<b>0</b>			

Tabelle 7:

Duftstofffreie (DKG-Block Nr.7) 1992-94 und 1995-97 IVDK ohne Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	1992-94			1995-97		
			Testzahl	Positiv		Testzahl	Positiv	
				Anzahl	(%)		Anzahl	(%)
Isoeugenol *	1	vas	110	14	<b>12,7</b>	145	14	<b>9,7</b>
Eichenmoos absolut *	1	vas	110	12	<b>10,9</b>	144	10	<b>6,9</b>
Eugenol *	1	vas	110	10	<b>9,1</b>	145	5	<b>3,4</b>
Geraniol *	1	vas	110	3	<b>2,7</b>	145	5	<b>3,4</b>
Nelkenöl	2	vas	110	4	<b>3,6</b>	135	4	<b>3,0</b>
Lemongrasöl	2	vas	58	2	<b>3,4</b>	139	4	<b>2,9</b>
Zimtaldehyd *	1	vas	110	3	<b>2,7</b>	145	4	<b>2,8</b>
Zimtalkohol *	1	vas	110	3	<b>2,7</b>	145	4	<b>2,8</b>
Zedernholzöl	10	vas	110	1	<b>0,9</b>	139	3	<b>2,2</b>
Benzylcinnamat	5	vas	110	1	<b>0,9</b>	139	2	<b>1,4</b>
Pfefferminzöl	2	vas	110	1	<b>0,9</b>	139	2	<b>1,4</b>
Pomeranzenblütenöl	2	vas	110	0	<b>0,0</b>	139	2	<b>1,4</b>
Lorbeerblätteröl	2	vas	110	1	<b>0,9</b>	139	2	<b>1,4</b>
Hydroxycitronellal *	1	vas	110	3	<b>2,7</b>	145	2	<b>1,4</b>
Benzylsalicylat	1	vas	110	0	<b>0,0</b>	139	1	<b>0,7</b>
Benzaldehyd	5	vas	110	1	<b>0,9</b>	139	1	<b>0,7</b>
Salicylaldehyd	2	vas	110	0	<b>0,0</b>	139	1	<b>0,7</b>
Zitronenöl	2	vas	110	0	<b>0,0</b>	139	1	<b>0,7</b>
Eukalyptusöl	2	vas	109	0	<b>0,0</b>	139	0	<b>0,0</b>
Orangenöl	2	vas	90	0	<b>0,0</b>	139	0	<b>0,0</b>
Vanillin	10	vas	110	3	<b>2,7</b>	139	0	<b>0,0</b>
alpha-Amylzimtaldehyd *	1	vas	110	2	<b>1,8</b>	145	0	<b>0,0</b>

\* Substanzen, die im Duftstoff-Mix enthalten sind

Tabelle 8a:  
 Hitliste - die 20 häufigsten Allergene IVDK ohne Jena  
 Zeitraum: 1992-94

Substanz	1992-94		
	Testzahl	Positiv	
		Anzahl	%
Perubalsam	1368	279	<b>20,4</b>
Duftstoff-Mix	1367	268	<b>19,6</b>
Wollwachsalkohole	1364	180	<b>13,2</b>
Neomycinsulfat	1367	174	<b>12,7</b>
p-Phenylendiamin	1367	112	<b>8,2</b>
Nickel(II)sulfat	1370	108	<b>7,9</b>
Amerchol L-101	488	106	<b>21,7</b>
Cetylstearylalkohol	950	98	<b>10,3</b>
Kolophonium	1371	98	<b>7,1</b>
Paraben-Mix	1370	86	<b>6,3</b>
Framycetinsulfat	604	82	<b>13,6</b>
Benzocain	1373	74	<b>5,4</b>
Benzoylperoxid	594	68	<b>11,4</b>
Chloramphenicol	703	67	<b>9,5</b>
Quecksilber(II)amid-chlorid	1372	67	<b>4,9</b>
Wollwachsalkoholsalbe DAB 9	684	59	<b>8,6</b>
Kaliumdichromat	1372	54	<b>3,9</b>
Polyvidon-Iod	166	52	<b>31,3</b>
Stearylalkohol	664	51	<b>7,7</b>
Thiomersal	1365	51	<b>3,7</b>

Tabelle 8b:  
 Hitliste - die 20 häufigsten Allergene IVDK ohne Jena  
 Zeitraum 1995-97

Substanz	1995-97		
	Testzahl	Positiv	
		Anzahl	%
Perubalsam	1861	399	<b>21,4</b>
Duftstoff-Mix	1869	354	<b>18,9</b>
Wollwachsalkohole	1865	300	<b>16,1</b>
Amerchol L-101	1654	273	<b>16,5</b>
Neomycinsulfat	1860	172	<b>9,2</b>
Kolophonium	1871	152	<b>8,1</b>
Phenylquecksilberacetat	1601	127	<b>7,9</b>
Nickel(II)sulfat	1865	109	<b>5,8</b>
p-Phenylendiamin	1867	104	<b>5,6</b>
Cetylstearylalkohol	1865	98	<b>5,3</b>
Framycetinsulfat	660	98	<b>14,8</b>
Paraben-Mix	1866	96	<b>5,1</b>
Propolis	1240	94	<b>7,6</b>
Benzocain	1864	85	<b>4,6</b>
tert.-Butylhydrochinon	1646	85	<b>5,2</b>
Propylenglykol	1689	80	<b>4,7</b>
Octylgallat	1590	76	<b>4,8</b>
Chloramphenicol	1086	75	<b>6,9</b>
Quecksilber(II)amid-chlorid	1870	70	<b>3,7</b>
Terpentin	1683	69	<b>4,1</b>

Tabelle 9:

Vergleich der Standardtestergebnisse von Ulcus cruris-Patienten mit dem Jenaer dermatologischen Krankengut ohne Ulcus cruris (Jena)  
Zeitraum: 1992-97

Substanz	U.c.&pos	U.c.&neg	ohne U.c.&pos	ohne U.c.&neg	Odds Ratio
Wollwachsalkohole *	38	93	47	1515	<b>13,2</b>
Duftstoff-Mix *	35	95	121	1436	<b>4,4</b>
Perubalsam *	29	101	74	1487	<b>5,8</b>
p-Phenylendiamin *	21	110	107	1452	<b>2,6</b>
Paraben-Mix	12	87	17	1410	<b>11,4</b>
Benzocain	11	120	27	1534	<b>5,2</b>
Kolophonium	9	121	45	1515	<b>2,5</b>
Neomycinsulfat	9	122	12	1549	<b>9,5</b>
Cetylstearylalkohol	12	113	7	1262	<b>19,1</b>
Formaldehyd	3	128	29	1532	<b>1,2</b>
Kobaltchlorid **	4	127	68	1493	<b>0,7</b>
Nickelsulfat *	4	127	268	1285	<b>0,2</b>
Thiomersal **	5	115	97	1066	<b>0,5</b>
Kaliumdichomat	4	126	42	1519	<b>1,1</b>
Dibromcyanobutan+2-Phenoxyethanol	2	129	33	1529	<b>0,7</b>
p-tert.-Butylphenolformaldehyd	2	129	16	1546	<b>1,5</b>
Thiuram-Mix	2	129	35	1526	<b>0,7</b>
Quecksilber-Amid-Chlorid	2	129	31	1530	<b>0,8</b>
Terpentin	1	130	5	1557	<b>2,4</b>
Zink-Diethyldithiocarbamat	1	123	5	1269	<b>2,1</b>
(Chlor)-Methylisothiozolinon	0	131	10	1552	
Dibromdicyanobutan	0	28	0	239	
Epoxidharz	2	129	14	1546	<b>1,7</b>
Mercapto-Mix	0	68	5	1060	
Mercaptobenzothiazol	0	25	1	496	
N-Isopropyl-N'-Phenyl-p-phenylendiamin	2	122	20	1253	<b>1,0</b>
Vaseline album	0	131	0	1562	
Mercapto-Mix ohne MBT	0	63	0	313	

Legende:

U.c.&pos = Ulcus cruris-Patient mit Reaktion auf das Allergen

U.c.&neg = Ulcus cruris-Patient ohne Reaktion auf das Allergen

ohne U.c.&pos = kein Ulcus cruris-Patient aber mit Reaktion auf das Allergen

ohne U.c.&neg = kein Ulcus cruris-Patient und keine Reaktion auf das Allergen

\* Signifikanz  $p < 0,05$

\*\* Signifikanz  $p > 0,05$

Standardreihe 1992 - 94 (DKG-Block Nr. 1) in Jena

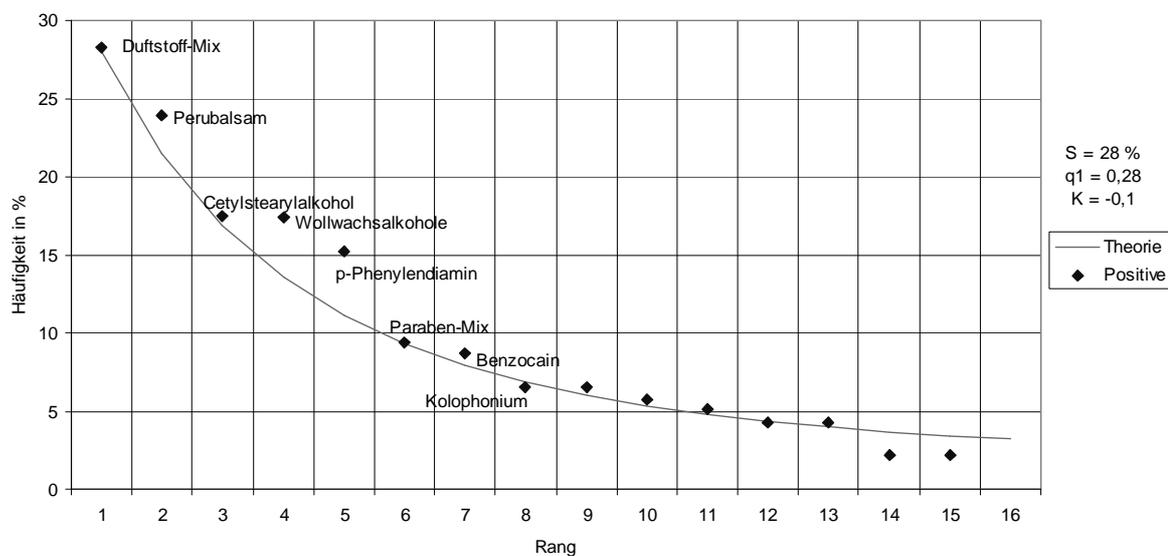


Tabelle 10:  
 Standardreihe 1992-94 (DKG-Block Nr.1) in Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	Testzahl	Positiv		Theorie
				Anzahl	%	
Duftstoff-Mix	8	vas	46	13	28,3	28,0
Perubalsam	25	vas	46	11	23,9	21,5
Cetylstearylalkohol	20	vas	40	7	17,5	16,9
Wollwachsalkohole	30	vas	46	8	17,4	13,6
p-Phenylendiamin	1	vas	46	7	15,2	11,1
Paraben-Mix	15	vas	32	3	9,4	9,3
Benzocain	5	vas	46	4	8,7	7,9
Kolophonium	20	vas	46	3	6,5	6,8
Neomycinsulfat	20	vas	46	3	6,5	6,0
Thiomersal	0,1	vas	35	2	5,7	5,3
N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin	0,1	vas	39	2	5,1	4,8
Epoxidharz	1	vas	46	2	4,3	4,3
Kaliumdichromat	0,5	vas	46	2	4,3	4,0
Kobalt(II)-chlorid	1	vas	46	1	2,2	3,7
Nickel(II)-sulfat	5	vas	46	1	2,2	3,4

Standardreihe 1995-97 (DKG-Block Nr.1) in Jena

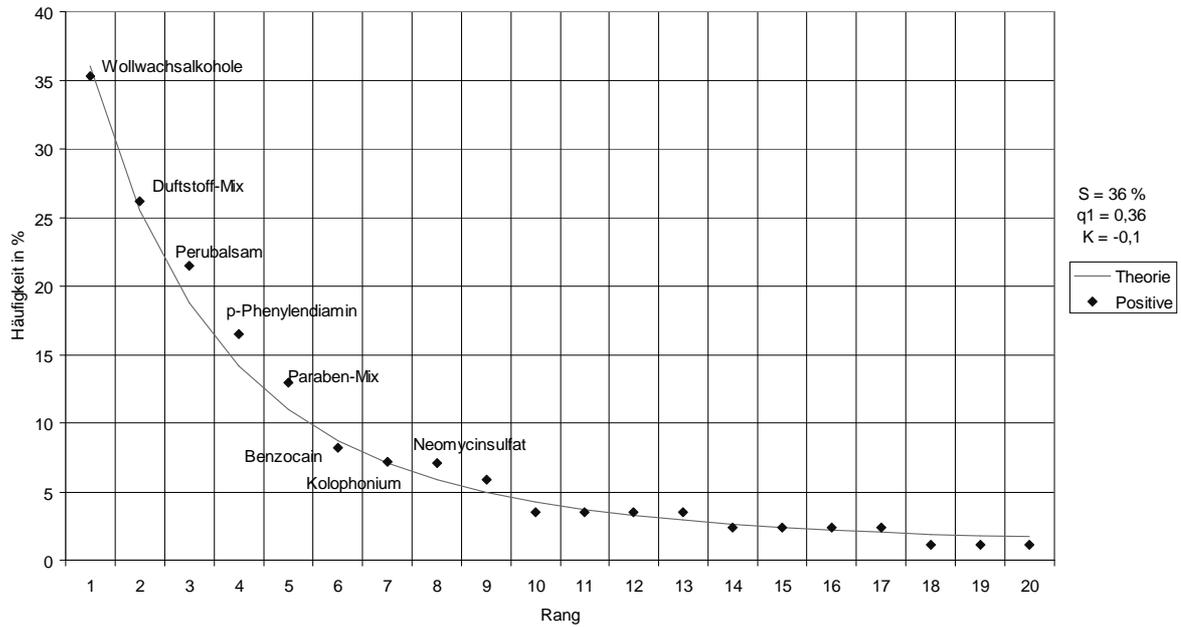


Tabelle 11:  
Standardreihe 1995 - 97 (DKG-Block Nr. 1) in Jena

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	Testzahl	Positiv		Theorie
				Anzahl	%	
Wollwachsalkohole	30	vas	85	30	35,3	36,0
Duftstoff-Mix	8	vas	84	22	26,2	25,6
Perubalsam	25	vas	84	18	21,4	18,7
p-Phenylendiamin	1	vas	85	14	16,5	14,2
Paraben-Mix	16	vas	85	11	12,9	11,0
Benzocain	5	vas	85	7	8,2	8,7
Kolophonium	20	vas	84	6	7,1	7,1
Neomycinsulfat	20	vas	85	6	7,1	5,9
Cetylstearylalkohol	20	vas	85	5	5,9	5,0
Formaldehyd	1	aqu	85	3	3,5	4,3
Kobalt(II)-chlorid	1	vas	85	3	3,5	3,7
Nickel(II)-sulfat	5	vas	85	3	3,5	3,3
Thiomersal	0,1	vas	85	3	3,5	2,9
Kaliumdichromat	0,5	vas	84	2	2,4	2,6
Dibromcyanobutan+2-Phenoxyethanol	0,5	vas	85	2	2,4	2,4
p-tert.-Butylphenol-formaldehyd	1	vas	85	2	2,4	2,2
Thiuram-Mix	1	vas	85	2	2,4	2,0
Quecksilber(II)-amid-chlorid	1	vas	85	1	1,2	1,9
Terpentin	10	vas	85	1	1,2	1,8
Zink-Diethyldithiocarbamat	1	vas	85	1	1,2	1,7

Standardreihe (DKG-Block Nr.1) 1992-94 IVDK ohne Jena

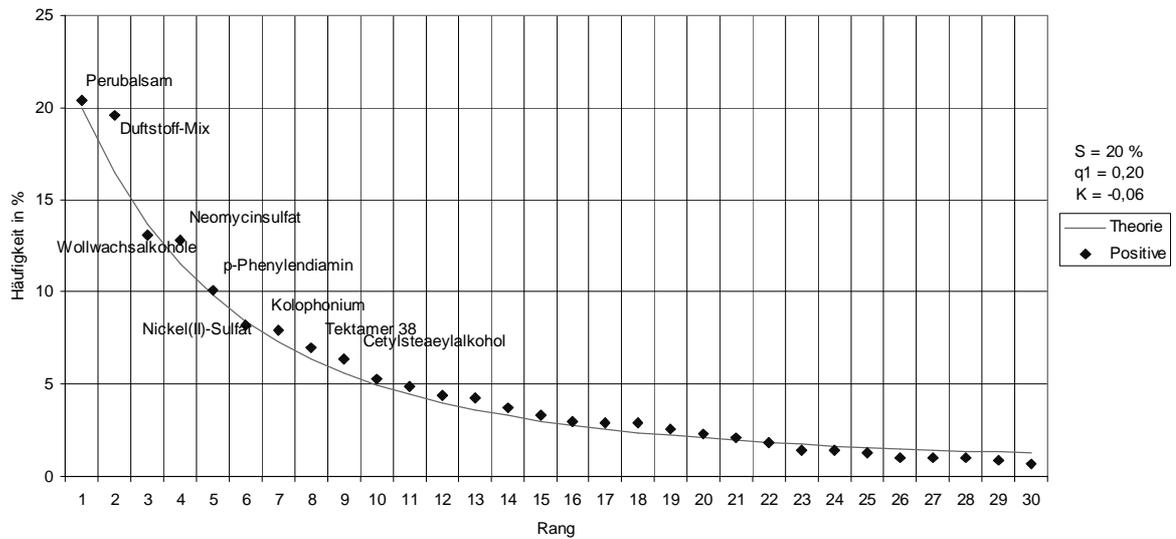


Tabelle 12:  
Standardreihe (DKG-Block Nr.1) 1992-94 IVDK ohne Jena (Tabelle 4a)

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	1992-94			Theorie
			Testzahl	Positiv		
				Anzahl	%	
Perubalsam	25	vas	1360	277	20,4	20,0
Duftstoff-Mix	8	vas	1359	266	19,6	16,5
Wollwachsalkohole	30	vas	1356	178	13,1	13,7
Neomycinsulfat	20	vas	1360	174	12,8	11,5
Cetylstearylalkohol	20	vas	937	95	10,1	9,8
p-Phenylendiamin	1	vas	1359	111	8,2	8,4
Nickel(II)-sulfat	5	vas	1357	107	7,9	7,3
Kolophonium	20	vas	1363	96	7,0	6,4
Parabenmix	15	vas	968	62	6,4	5,6
Benzocain	5	vas	1364	72	5,3	5,0
Quecksilber(II)amidchlorid	1	vas	1364	67	4,9	4,4
Thimersal	0,05	vas	866	38	4,4	4,0
Kobaltsulfat	2,5	vas	464	20	4,3	3,6
Kaliumdichromat	0,5	vas	1362	51	3,7	3,3
Quinolin-Mix	6	vas	807	27	3,3	3,0
Kobalt(II)chlorid	1	vas	1362	41	3,0	2,8
Thiuram-Mix	1	vas	1364	40	2,9	2,6
Thimersal	0,1	vas	591	17	2,9	2,4
(Chlor)-methylisothiazolinon	100 ppm	aqu	1326	35	2,6	2,2
Clioquinol	5	vas	428	10	2,3	2,1
Formaldehyd	1	aqu	1358	29	2,1	1,9
Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol	0,5	vas	1355	24	1,8	1,8
Terpentin	10	vas	1130	16	1,4	1,7
N-Isopropyl-N'-Phenyl-p-phenylendiamin	0,1	vas	930	13	1,4	1,7
Zink-Diethyldithiocarbamat	1	vas	627	8	1,3	1,6
PPD-Mix	0,6	vas	292	3	1,0	1,5
Epoxidharz	1	vas	1364	14	1,0	1,4
Mercaptobenzothiazol	2	vas	809	8	1,0	1,4
p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz	1	vas	1361	12	0,9	1,3
Mercapto-Mix	2	vas	1334	10	0,7	1,3
Vaselinum album	100		1322	0	0,0	

Standardreihe (DKG-Block Nr. 1) 1995-97 IVDK ohne Jena

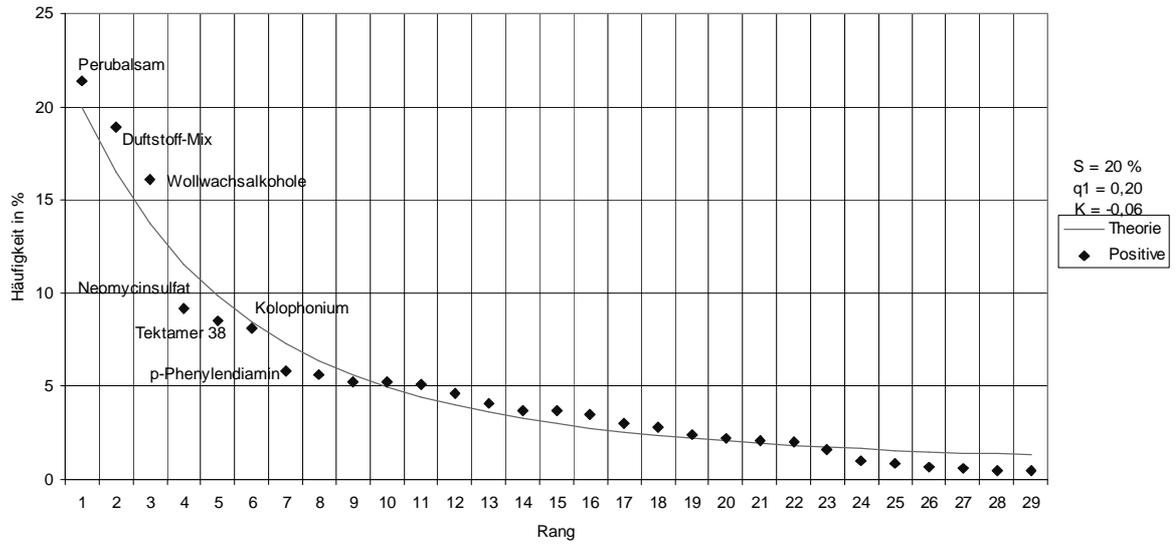


Tabelle 13:  
Standardreihe (DKG-Block Nr.1) 1995-97 IVDK ohne Jena (Tabelle 4b)

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	1995-97			Theorie
			Testzahl	Positiv		
				Anzahl	%	
Perubalsam	25	vas	1861	399	21,4	20,0
Duftstoff-Mix	8	vas	1869	354	18,9	16,5
Wollwachsalkohole	30	vas	1865	300	16,1	13,7
Neomycinsulfat	20	vas	1860	172	9,2	11,5
Dibromdicyanobutan (Tektamer 38)	0,3	vas	390	33	8,5	9,8
Kolophonium	20	vas	1871	152	8,1	8,4
Nickel(II)-sulfat	5	vas	1864	108	5,8	7,3
p-Phenylendiamin	1	vas	1867	104	5,6	6,4
Cetylstearylalkohol	20	vas	1861	97	5,2	5,6
Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol	1	vas	385	20	5,2	5,0
Parabenmix	16	vas	1806	93	5,1	4,4
Benzocain	5	vas	1863	85	4,6	4,0
Terpentin	10	vas	1683	69	4,1	3,6
Quecksilber(II)amidchlorid	1	vas	1870	70	3,7	3,3
Thiuram-Mix	1	vas	1869	69	3,7	3,0
Thimersal	0,1	vas	1870	66	3,5	2,8
Clioquinol	5	vas	1001	30	3,0	2,6
Kaliumdichromat	0,5	vas	1869	53	2,8	2,4
(Chlor)-methylisothiazolinon	100 ppm	aqu	1814	44	2,4	2,2
Formaldehyd	1	aqu	1871	41	2,2	2,1
Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol	0,5	vas	1817	39	2,1	1,9
Kobalt(II)chlorid	1	vas	1870	37	2,0	1,8
p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz	1	vas	1866	29	1,6	1,7
Mercapto-Mix	2	vas	206	2	1,0	1,7
Zink-Diethyldithiocarbamat	1	vas	1868	16	0,9	1,6
N-Isopropyl-N'-Phenyl-p-phenylendiamin	0,1	vas	1869	14	0,7	1,5
Mercaptobenzothiazol	2	vas	927	6	0,6	1,4
Mercapto-Mix ohne MBT	1	vas	1678	9	0,5	1,4
Epoxidharz	1	vas	1867	10	0,5	1,3
Kobaltsulfat	2,5	vas	44	0	0,0	
Vaselinum album	100		1592	0	0,0	

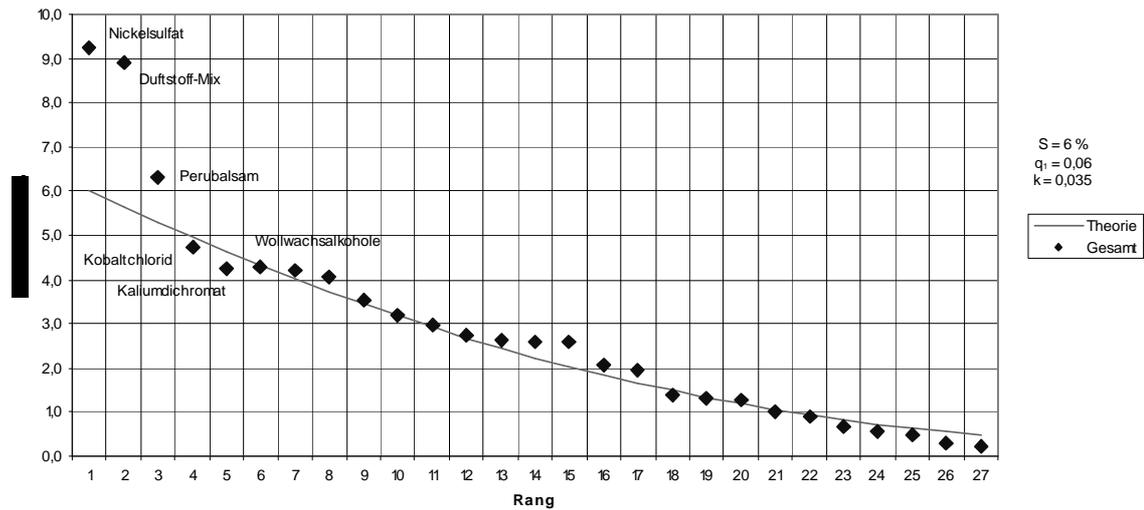


Tabelle 14:  
Enders et al. (gesamt 12026 Patienten)

Substanz	Konzentration in %	Vehikel	Positiv		Theorie
			Anzahl	%	
Nickelsulfat	5	vas	1112	9,2	6,0
Duftstoff-Mix	16	vas	201	8,9	5,6
Perubalsam	25	vas	760	6,3	5,3
Kobaltchlorid	1	vas	570	4,7	5,0
Kaliumdichromat	0,5	vas	512	4,3	4,6
Wollwachsalkohole	30	vas	511	4,3	4,3
Caine-Mix	7	vas	421	4,2	4,0
P-Phenylendiamin	1	vas	489	4,1	3,7
Formaldehyd	2	aqu	424	3,5	3,4
Neomycinsulfat	20	vas	385	3,2	3,2
Benzocain	5	vas	359	3,0	2,9
Kolophonium	20	vas	330	2,7	2,7
Eucerin anhydr.	100	vas	316	2,6	2,5
Vioform	5	vas	313	2,6	2,2
Thiuram-Mix	1	vas	313	2,6	2,0
Mafenid	10	vas	247	2,1	1,8
Parabene	15	vas	237	2,0	1,7
Gentamycinsulfat	20	vas	139	1,4	1,5
PPD-Mix	0,6	vas	128	1,3	1,3
Sublimat	0,1	vas	152	1,3	1,2
Terpentinperoxid	0,3	vas	99	1,0	1,1
Epoxidharze	1	vas	87	0,9	0,9
Phenylmercuriborat	0,0025	vas	81	0,7	0,8
Mercapto-Mix	1	vas	68	0,6	0,7
Ethylendiamin	1	vas	11	0,5	0,6
Vaselin	100		6	0,3	0,5
Naphthyl-Mix	1	vas	25	0,2	0,5

## H. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERT, M. R.; GONZALES, S.; GONZALES, E.:

„Patch testing reactions to a standard series in 608 patients tested from 1990-1997 at Massachusetts General Hospital“

Am J Contact Dermat (1998) 9: 207-211 (abstract)

ANDERSON, K. E.; RYCROFT, R. J. G.:

„Recommended patch test concentrations for preservatives, biocides and antimicrobial“

Contact Dermatitis (1991) 25: 1-18

ANGELINI, G.; VENA, G. A.; GRANDOLFO, M.; MASTROLONARDO, M.:

„Iatrogenic contact dermatitis and eczematous reactions“

Clin Dermatol (1993) 11: 467-477

BAHMER, F. A.:

„Bedeutung lokaler Faktoren für die Entstehung kontaktallergischer Reaktionen bei Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz“

Z Hautkrankheiten (1987) 62(23): 1662-1664

BAHMER, F. A.; SCHULZE-DIRKS, A.; ZAUN, H.:

„Sensibilisierende Wirkung einer für die Behandlung des Ulcus cruris verwendeten 20% igen Benzoylperoxid-Zubereitung“

Derm Beruf Umwelt (1984) 32: 21-24

BAKER, S. R.; STACEY M. C.; SINGH, G.; HOSKIN, S. E.; THOMPSON, P. J.:

„Aetiology of chronic leg ulcers“

Eur J Vasc Surg (1992) 6(3): 245-251

BANDMANN, H.-J.; AGATHOS, M.:

„Die posttherapeutische Benzoylperoxidkontaktallergie bei Ulcus-cruris-Patienten“

Hautarzt (1985) 36: 670-674

BLONDEEL, A.:

„L'allergie en cosmétologie“

Ann Derm Venerol (1983) 110: 513-522 (zitiert nach Nachbar et al. 1993)

BRASCH, J.; HENSELER, T.:

„The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations“

Contact Dermatitis (1992) 27: 203-204

BRASCH J.; HENSELER, T.; FROSCH, P.:

„Patch test reactions to a preliminary preservative series. A retrospective study based on data collected by the „Information Network of Dermatological Clinics (IVDK)“ in Germany“

Dermatosen (1993) 41: 71-76

BRASCH, J.; HENSELER, T.; ABERER, W.; BÄUERLE, G.; FROSCH, P.J.; FUCHS, T.; FÜNFSTÜCK, V.; KAISER, G.; LISCHKA, G. G.; PILZ, B.; SAUER, C.; SCHALLER, J.; SCHEUER, B.; SZLISKA, C.:

„Reproducibility of patch test: a multicenter study of synchronous left- versus right-sided patch tests by the German Contact Dermatitis Research Group“

J Am Acad Dermatol (1994) 31: 584-591 (abstract)

BRASCH, J.; SZLISKA, C.; GRABBE, J.:

„More positive patch test reactions with larger test chambers?“

Contact Dermatitis (1997) 37: 118-120

BRASCH, J.; GEIER, J.; SCHNUCH, A.:

„Differenzierte Kontaktallergenlisten dienen der Qualitätsverbesserung“

Hautarzt (1998) 49: 184-191

BRAUN-FALCO, O.; PLEWIG, G.; WOLFF, H. H.

„Dermatologie und Venerologie“

4. vollständig überarbeitete % erweiterte Auflage; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokyo (1995): 838-389, 414-430

BREHLER, R.; HELLWEG, B.:

„Beurteilung von Epikutantestreaktionen nach Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG)“

Dt Derm (1995) 43: 688-690

BURDEN, A. D.; BECK, M. H.:

„Contact hypersensitivity to topical corticosteroids“

Br J Dermatol (1992) 127: 497-500

CALLAM, M.:

„Prevalence of chronic leg ulceration and severe chronic venous disease in Western countries.“

Phlebology (1992) 7(1): 6-12

CALLAM, M. J.; RUCKLEY, C. V.; HARPER, D. R.; DALE, J. J.:

„Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care“

Br Med J (1985) 290: 1855-1856

CAMERON, J.; WILSON, C.; POWELL, S.; CHERRY, G.; RYAN, T.:

„Contact dermatitis in leg ulcer patients“

Ostomy Wound Manage (1992) 38: 8, 10-11

CARMICHEL, A. J.; FOULDS, I. S.; BRANDSBURY, D. S.:

„Loss of lanolin patch-test positivity“

Br J Dermatol (1991) 125: 573-576

CHRISTIANSEN, J. V.; GADBORG, E.; KLEITER, I.; LUDVIGSEN, K.; MEIER, C. H. K.;

NORHOLM, A.; REITER, H.; REYMANN, F.; RAASCHOU-NIELSEN, W.;

SONDERGAARD, M.; UNNA, P.; WEHNERT, R.:

„Efficacy of bufexamac (NFN) cream in skin diseases“

Dermatologica (1977) 154: 177-184

CLARK, E. W.:

„Lanolin with reduced sensitizing potential“

Contact Dermatitis (1977) 3: 69-74 (zitiert nach Nachbar 1993)

COSMETIC TOILETRY AND FRAGRANCE ASSOCIATION:

„Final Report on the Safty Assessment of stearyl alcohol, oleyl alcohol and octyl dodecanol“

J Amer Coll Toxicol (1985) 4: 1-29

CRAMER, H. J.; STRAUCH, H.:

„Über Kontaktekzeme durch Medikamente aus dem Arzneimittelsortiment der DDR in den Jahren 1957 bis 1963“

Dtsch Gesundheitsw (1965) 20: 1625-1629

CRONIN, E.:

„Contact Dermatitis“

Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone 1980

DE GROOT, A. C.; DE COCK, P. A.; COENRAADS, P. J.; VAN GINKEL, C. J.;

JAGTMAN, B. A.; VAN JOOST, T.; VAN DER KLEY, A. M.; MEINARDI, M. M.;

SMEENK, G., VAN DER VALK, P. G., VAN DER WALLE, H. B.; WEYLAND, J. W.:

„Methyldibromoglutaronitrile is an important contact allergen in The Netherlands“

Contact Dermatitis (1996) 34: 118-120 (abstract)

DE GROOT, A. C. ; FROSCH, P. J.:

„Adverse reactions to fragrances“

Contact Dermatitis (1997) 36: 57-86

DEGREEF, H.; DOOMS-GOOSSENS, A.; GLADYS, K.:

„Eczéma de contact chez les patients atteints d'ulceres de jambe“

Phlébologie (1986) 39: 135-143

DEYO, J. A.; DYER Jr., W. M.; MAIBACH, H. I.:

„Induction of contact sensitization to monotertiary butyl hydroquinon“

Contact Dermatitis (1997) 37: 92-93

DOOMS-GOOSSENS, A.; VERSCHAEVE, H.; DEGREEF, H.; VAN BERENDONCKS, J.:  
„Contact allergy to hydrocortisone and tixocortol pivalate: problems in the detection of corticosteroid sensitivity“  
Contact Dermatitis (1986) 14: 94-102

DOOMS-GOOSSENS, A.; MORREN, M.:  
„Results of routine patch testing with corticosteroid series in 2073 patients“  
Contact Dermatitis (1992) 26: 182-191

EBNER, H.:  
„Perubalsam und Parfums. Untersuchungen über allergologische Beziehungen zwischen diesen Substanzen.“  
Hautarzt (1974) 25: 123-126

EBNER, H.; LINDEMAYR, H.:  
„Ulcus cruris und allergisches Kontaktekzem“  
Wien klin Wochenschr (1977) 89: 184-188

EDMAN, B.:  
„The influence of shaving method on perfume allergy“  
Contact Dermatitis (1994) 31: 291-292

EDMAN, B.; MÖLLER, H.:  
„Testing a purified lanolin preparation by randomized procedure“  
Contact Dermatitis (1989) 20: 287-290 (zitiert nach Nachbar 1993)

ELLIS, F. A.:  
„The sensitizing factor in merthiolate“  
J Allergy (1958) 18: 212-213 (zitiert nach Fransway 1991)

ENDERS, F.; PRZYBILLA, B.; RING, J.; BURG, G.; BRAUN-FALCO, O.:  
„Epikutantestung mit einer Standardreihe. Ergebnisse bei 12026 Patienten“  
Hautarzt (1988) 39: 779-786

ENK, A. H.; KATZ, S. I.:

„Contact sensitivity as a model for T-cell activation in skin“

J Invest Dermatol (1995) 105 (1 Suppl): 80 S-83 S

FISHER, A. A.:

„The paraben paradoxes“

Cutis (1973) 12: 177-181 (zitiert nach Wolf 1996)

FISHER, A. A.:

„Perfume dermatitis, part III. The search for nonsensitizing perfumes“

Cutis (1981) 27: 13, 14, 20, 22, 62 (zitiert nach Scheinman 1996)

FISHER, A. A.:

„The Parabens: paradoxical preservatives“

Cutis (1993) 51: 405-406

FRANSWAY, A. F.:

„Sensitivity of Kathon<sup>®</sup> CG: Findings in 365 consecutive patients“

Contact Dermatitis (1988) 19: 342-347

FRANSWAY, A. E.:

„The problem of preservation in the 1990s: III. Agents with preservative function independent of formaldehyd release“

Am J Contact Dermat (1991) 2: 145-174

FRENZEL, U.; GUTEKUNST, A.:

„Phenomenes allergiques au cours du traitement de l'ulcere de jambe“

Phlébologie (1985) 38: 389-394

FRIEDEL, J.:

„Eczema de contact périulcereux avec une plaque hydrocolloide de type „DueDerm“ extra-mince“

La lettre du GERDA (1994) 11: 10-11

FROSCH, P. J.; WEICKEL, R.:

„Kontaktallergie auf das Konservierungsmittel Bronopol“

Hautarzt (1987) 38: 267-270

FROSCH, P. J.; WHITE, I. R.; RYCROFT, R. J. G.; LAHTI, A.; BURROWS, D.;

CAMARASA, J. G.; DUCOMBIS, G.; WILKINSON, J. D.:

„Contact allergy to Bronopol“

Contact Dermatitis (1990) 22: 24-26

GALLENKEMPER, G.; RABE, E.; BAUER, R.:

„Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings“

Contact Dermatitis (1998) 38: 274-278

GEBHARDT, M.; ELSNER, P.; MARKS, J. G. Jr.:

„Handbook of Contact Dermatitis“

Martin Dunitz Verlag (2000)

GEFELLER, O.; PFAHLBERG, A.; GEIER, J.; BRASCH, J.; UTER, W.:

„The association between size of test chamber and patch test reaction: a statistical reanalysis“

Contact Dermatitis (1999) 40: 14-18

GEIER, J.; SCHNUCH, A.:

„Kreuzreaktionen zwischen topisch angewandten Aminoglykosid-Antibiotika“

Derm Beruf Umwelt (1995) 43: 226-269

GLOXHUBER, CH.:

„Bewertung der allergologischen Eigenschaften von Cetyl- und Stearylalkohol“

Ärztl Kosmetologie (1983) 13: 181-186

GNIADZDOWSKA, B.; RUEFF, F.; PRZYBILLA, B.:

„Delayed contact hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs“

Contact Dermatitis (1999) 40: 63-65

GOH, C. L.:

„Contact sensitivity to topical antimicrobials (II) – Sensitizing potential of some topical antimicrobials“

Contact Dermatitis (1989) 21: 116-117

GOLLHAUSEN, R.; ENDERS, F.; PRZYBILLA, B.; BURG, G.; RING, J.:

„Trends in allergic contact sensitization“

Contact Dermatitis (1988) 18: 147-154

GRABBE, S.; SCHWARZ, T.:

„Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity“

Am J Contact Dermat (1996) 7: 238-246

GUERRA, P.; AGUILAR, A.; URBINA, F.; CRISTÓBAL, M.; GARCÍA-PÉREZ, A.:

„Contact dermatitis to geraniol in a leg ulcer“

Contact Dermatitis (1987) 16: 298-299

GUIN, J. D.:

„Contact sensitivity to topical corticosteroids“

J Am Acad Dermatol (1984) 10: 773-782

GUIN, J. D.; HAFFLEY, P.:

„Sensitization to alpha amyl cinnamic aldehyd and alpha amyl cinnamic alcohol“

J Am Acad Dermatol (1983) 8: 76-80 (zitiert nach Scheinman 1996)

GUPTA, N.; SHENOI, S. D.; BALACHANDRAN, C.:

„Fragrance sensitivity in allergic contact dermatitis“

Contact Dermatitis (1999) 40: 53

HANSSON, C.; ANDERSSON, E.; SWANBECK, G.:

„Leg ulcer epidemiology in Gothenburg“

Acta Chir Scand (1988) Suppl. 544: 12-16

HAUSEN, B. M.:

„The sensitizing potency of Euxyl K 400 and its components 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane and 2-phenoxyethanol“

Contact Dermatitis (1993) 28: 149-153 (abstract)

HAUSEN, B. M.; BEYER, W.:

„The sensitizing capacity of the antioxidants propyl, octyl and dodecyl gallate and some related gallic acid esters“

Contact Dermatitis (1992) 26: 253-258

HAUSEN, B. M.; KULENKAMP, D.:

„Allergische Kontaktdermatitis auf einen Hydrokolloidverband bei Kolophoniumallergikern“

Akt Dermatol (1998) 24: 174-177

HEGYI, E.:

„Entwicklungstendenzen der Kontaktallergie“

Allerg Immunol (Leipz) (1979) 25: 104-115

HELLAND, S.; NYFORS, A.; UTNE, L.:

„Contact dermatitis to Synthaderm®“

Contact Dermatitis (1983) 9: 504-506

HÖRMANN, H. P.; KORTING, H. C.:

„Akute allergische Kontaktdermatitis auf Arnika-Tinktur“

Derm Beruf Umwelt (1994) 42: 246-249

JENNI, C.; ZALA, L.:

„Das Unterschenkeleczem – klinische, allergologische und diff.diagn. Aspekte.“

Schweiz Med Wschr (1980) 110: 124-128

JENSEN, O.; PETERSEN, S. H.; VESTERAGER, L.:

„Contact sensitization to benzoyl peroxide following topical treatment of chronic leg ulcers“

Contact Dermatitis (1980) 6: 179-182

JOHANSEN, J. D.; RASTOGI, S. C.; MENNÉ, T.:

„Exposure to selected fragrance materials. A case study of fragrance-mix-positive-eczema patients“

Contact Dermatitis (1996) 34: 106-110

JOHANSEN, J. D.; ANDERSEN; T. F.; VEIEN, N.; AVNSTORP, C.; ANDERSEN, K. E.; MENNÉ, T.:

„Patch testing with markers of fragrance contact allergy“

Acta Derm Venerol (1997) 77: 149-153

KAMMERLANDER, G.:

„Lokaltherapeutische Standards für chronische Hautwunde

- Ulcus cruris, Dekubitus, Kompressionstherapie, Weichlagerung“

Springer Verlag Wien, New York (1998)

KATSAROU-KATSARI, A.; ARMENAKA, M.; KATSENIS, K.; PAPAGEORGIOU, M.; KATSAMBAS, A.; BARELTZIDES, A.:

„Contact allergens in patients with leg ulcers“

J Eur Acad Dermatol Venerol (1998) 11: 9-12

KEILIG, W.:

„Kontaktallergie auf Cetylstearylalkohol (Lanette O) als therapeutisches Problem bei Stauungsdermatitis und Ulcus cruris“

Derm Beruf Umwelt (1983) 31: 50-53

KEILIG, W.:

„Kontaktallergie auf Dexpanthenol“

Derm Beruf Umwelt (1987) 35: 206-208

KLIGMAN, A. M.:

„The myth of lanolin allergy“

Contact Dermatitis (1998) 39: 103-107

KNIGHT, T. E.; HAUSEN, B. M.:

„Melaleuca oil (tea tree oil) dermatitis“

J Am Acad Dermatol (1994) 30: 423-427

KRÄNKE, B.; SZOLAR-PLATZER, C.; KOMERICKI, P.; DERHASCHNIG, J.; ABERER, W.:

„Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer“

Contact Dermatitis (1997) 36: 212-215

KUHLWEIN, A.; HAUSEN, B. M.:

„Standardepikutantestung: Statistische Auswertung aus fünf Jahren“

Z Hautkr (1982) 57: 1179-1186

KWANGSUKSTITH, C.; MAIBACH, H. I.:

„Effect of age and sex on the induction and elicitation of allergic contact dermatitis“

Contact Dermatitis (1995) 33: 289-298

LANGE-IONESCU, S.; PILZ, B.; GEIER, J.; FROSCH, P. J.:

„Kontaktallergien bei Patienten mit Stauungsdermatitis oder Ekzem der Beine – Ergebnisse des IVDK und der Deutschen Kontaktallergiegruppe“

Derm Beruf Umwelt (1996) 44: 14-22

LARSEN, W. G.:

„Perfumes“ In: Baran R.; Maibach, H. I. (Hrsg.) „Cosmetic dermatology“ London: Martin

Dunitz, (1994) 21-26 (zitiert nach De Groot et al. 1997)

LASTEIN-ANDERSEN, B.; BRANDRUP, F.:

„Contact dermatitis from chlorhexidine“

Contact Dermatitis (1985) 13: 307-309 (zitiert nach Fransway)

LE COZ, C.-J.; SCRIVENER, Y.; SANTINELLI, F.; HEID, E.:

„Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe“

Ann Dermatol Venereol (1998) 125: 694-699

LEITLINIEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR PHLEBOLOGIE,

erarbeitet von Gallenkemper, G.; Bulling, B.-J.; Kahle, B.; Klüken, N.; Lehnert, W.; Rabe, E.; Schwahn-Schreiber, Chr.:

„Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum“

Phlebologie (1998) 27: 60-64

LINDEMAYR, H.; DROBIL, M.:

„Unterschenkeleczem und Kontaktallergie“

Hautarzt (1985) 36: 227-231

LÖCHNER, J.; AGATHOS, M.; GEIER, J.; BREIT, R.:

„Die Bedeutung von Kontaktallergien bei der Behandlung älterer Menschen mit Stauungsdermatitis“

Phlebologie (1997) 26: 111-114

MALANIN, G.; OHELA, K.:

„Allergic reactions to fragrance-mix and its components“

Contact Dermatitis (1989) 21: 62-63

MALLON, E.; POWELL, S. M.:

„Allergic contact dermatitis from Granuflex hydrocolloid dressing“

Contact Dermatitis (1994 a) 30: 110-111

MALLON, E.; POWELL, S. M.:

„Sorbitan sesquioleate – a potential allergen in leg ulcer patients“

Contact Dermatitis (1994 b) 30: 180-181

MALTEN, K. E.; KUIPER, J. P.:

„Contact allergic reactions in 100 selected patients with ulcer cruris“

VASA (1985) 14: 340-345

MANGELSDORF, H. C.; FLEISCHER, A. B.; SHERERTZ, E. F.:

„Patch testing in an aged population without dermatitis: high prevalence of patch test positivity“

Am J Contact Dermat (1996) 7: 155-157

MARASOVIĆ, D.; VUKSIĆ, I.:

„Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers“

Contact Dermatitis (1999) 41: 107-109

MATTHIEU, L.; DOCKX, P.:

„Discrepancy in patch test results with wool wax alcohols and Amerchol<sup>®</sup> L-101“

Contact Dermatitis (1997) 36: 150-151

MOLIN, L.; STYMNE, B.; STARK, H.-U.; ERIKSSON, I.-L.:

„Allergic contact dermatitis induced by tackifying agent in hydrocolloid dressing“

J Eur Acad Dermatol (1996) 7: Supp.2 142-143

MÜLLER, H.; VOLLMER, D.; WINKEL, L.:

„Vermeidung Formaldehyd-bedingter Arbeitsdermatosen bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens“

Derm Beruf Umwelt (1990) 38: 155-158

MÜLLER, U.-C.:

„Das Allergenspektrum in der externen Therapie des Ulcus cruris

(Literaturübersicht der letzten 10 Jahre)

Diss., Halle 1982

NACHBAR, F.; KORTING, H.C.; PLEWIG, G.:

„Zur Bedeutung des positiven Epikutantests auf Lanolin“

Derm Beruf Umwelt (1993) 41: 227-236

OSMUNDSSEN, P. E.:

„Contact dermatitis to chlorhexidine“

Contact Dermatitis (1982) 8: 81-83 (zit. nach Fransway)

PARAMSOTHY, Y.; COLLINS, M.; SMITH, A. G.:

„Contact dermatitis in patients with leg ulcers“

Contact Dermatitis (1988) 18: 30-36

PASCHE-KOO, F.; PILETTA, P.-A.; HUNZIKER, N.; HAUSER, C.:

„High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcer“

Contact Dermatitis (1994) 31: 226-228

PEREIRA, F.; CUNHA H.; DIAS, M.:

„Contact dermatitis due to emulsifiers“

Contact Dermatitis (1997) 36: 114

PERRENOUD, D.; BIRCHER, A.; HUNZIKER, T.; SUTER, H.; BRUCKNER-TUDERMAN, L.; STÄGER, J.; THÜRLIMANN, W.; SCHMID, P.; SUARD, A.; HUNZIKER, N.:

„Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland“

Contact Dermatitis (1994) 30: 276-279

PETERS, M. S.; CONNOLLOY, S. M.; SCHROETER, A. L.:

„Bronopol allergic contact dermatitis“

Contact Dermatitis (1983) 9: 397-401 (abstract)

PHILLIPS, T.; STANDON, B.; PROVAN, A.; LEW, R. A.:

„A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social and psychologic implications“

J Am Acad Dermatol (1994) 31: 49-53

PIGATTO, P.; BIGARDI, A.; LEGORI, A.; VALSECCHI, R.; PICARDO, M.:

„Cross-reactions in patch testing and photopatch testing with ketoprofen, thiaprophenic acid, and cinnamic aldehyd“

Am J Contact Dermat (1996) 7: 220-223

PILZ, B.; GEIER, J.; FROSCH, P. J.; SCHNUCH, A.:

„Positive Epikutantestreaktion auf Duftstoff-Mix: Allergie oder Trugschluß?“

Allergologie (1996) 19: 97

PROKSCH, E.; BRASCH, J.:

„Influence of epidermal permeability barrier disruption and langerhans' cell density on allergic contact dermatitis“

Acta Derm Venerol (1997) 77: 102-104

REISMAN, R. E.:

„Delayed hypersensitivity to Merthiolate preservative“

J Allergy (1969) 43: 245-248 (zitiert nach Fransway 1991)

RICHTER, G.:

„Vergleich epidermaler Allergiequoten in alten und neuen deutschen Bundesländern – IVDK 1990/91 versus Sachsen 1991“

Derm Beruf Umwelt (1993) 41: 217-220

ROESYANTO, I. D.; VAN DER AKKER, TH. W.; VAN JOOST, TH. W.:

„Wood tars allergy, cross-sensitization and coal tar“

Contact Dermatitis (1990) 22: 95-98

ROSANOVE, R.:

„Dangers of application of lanolin“

Med J Aust (1987) 146: 232

SASSEVILLE, D.; TENNSTEDT, D.; LACHAPELLE, J.-M.:

„Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings“

Am J Contact Dermat (1997) 8(4): 236-238

SCHEINMAN, P. L.:

„Allergic contact dermatitis to fragrance: a review“

Am J Contact Dermat (1996) 7: 65-76

SCHEUER, B.:

„Kontaktallergie durch Triäthanolamin“

Hautarzt (1983) 34: 126-129

SCHLITZ, M.; RAUTERBERG, A.; WEIß, J.:

„Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings“

Contact Dermatitis (1996) 34: 146-147

SCHNUCH, A.; UTER, W.; LEHMACHER, W.; FUCHS, TH.; ENDERS, F.; ARNOLD, R.;  
BAHMER, F.; BRASCH, J.; DIEPGEN, T. L.; FROSCH, P. J.; HENSELER, T.; MÜLLER,  
ST.; PETERS, K.P.; SCHULZE-DIRKS, A.; STARY, A.; ZIMMERMANN, J.:

„Epikutantestung mit der Standardserie – Erste Ergebnisse des Projektes

„Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK)“

Derm Beruf Umwelt (1993 a) 41: 60-69

SCHNUCH, A.; ARNOLD, R.; BAHMER, F.; BRASCH, J.; DIEPGEN, T. L.; ENDERS, F.;  
FROSCH, P. J.; FUCHS, TH.; GEIER, J.; HENSELER, T.; MÜLLER, ST.; PETERS, K.-P.;  
SCHULZE-DIRKS, A.; STARY, A.; UTER, W.; ZIMMERMANN, J.:

„Epikutantestung mit der Salbengrundlage – Ergebnisse des „Informationsverbundes

Dermatologischer Kliniken“ (IVDK)“

Derm Beruf Umwelt (1993 b) 41: 176-183

SCHNUCH, A.; GEIER, J.; UTER, W.; FROSCH, P.J.; LEHMACHER, W.; ABERER, W.;  
AGATHOS, M.; ARNOLD, R.; FUCHS, TH.; LAUBSTEIN, B.; LISCHKA, G.;  
PIETRZYK, P. M.; RAKOSKI, J.; RICHTER, G.; RUEFF, F.:

„National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series –

Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40000 patients from a multicenter  
study (IVDK)“

Contact Dermatitis (1997) 37: 200-209

SCHNUCH, A.; GEIER, J.; UTER, W.; FROSCH, P. J.:

„Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a  
multicenter study“

Br J Dermatol (1998) 138: 467-476

SCHUBERT, H. J.:

„Contact dermatitis to Osmaron B<sup>®</sup> in milking fat“

Contact Dermatitis (1993) 28: 245

SCHUBERT, H.:

„Das iatrogene Kontaktekzem“

Allerg Asthma (Leipz) (1967) 13: 25-30

SCHULZE-DIRKS, A.; FROSCH, P. J.:

„Kontaktallergie auf Dexpanthenol“

Hautarzt (1988) 39: 375-377

SEDLARIK, K. M.:

„Wundheilung“, 2. Auflage

Gustav-Fischer Verlag (1993), Jena, Stuttgart

SEDLARIK, K. M.; NUSSER, B.:

„Moderne Wundauflagen: Teil 1: Alginate“

Z Ärztl Fortbild (Jena) (1992) 86: 559-563

SEDLARIK, K. M.; VACIK, J.; WICHTERLE, O.; BERG, D.:

„Moderne Wundauflagen: Teil 3: Hydrogele“

Z Ärztl Fortbild (Jena) (1993) 87: 431-436

SENFF, H.; KÖLLNER, A.; THOLEN, S.; FROSCH, P. J.:

„Kontaktallergien gegen neuere Konservierungsmittel“

Hautarzt (1991) 42: 215-219

TANG, A.; JUDGE, T. A.; NICKOLOFF, B. J.; TURKA, L. A.:

„Suppression of murine allergic contact dermatitis by CTLA4Ig. Tolerance induction of Th2 responses requires additional blockade of CD40-ligand“

J Immunol (1996) 157: 117-125 (abstract)

TANG A.; JUDGE, T. A.; TURKA, L. A.:

„Blockade of CD40-CD40 ligand pathway induces tolerance in murine contact hypersensitivity“

Eur J Immunol (1997) 27: 3143-3150 (abstract)

THOMAS, S.:

„Cost-effective management of leg ulcers“

Community Outlook (1990) 14: 21-22

VAN GINKEL, C. J.; RUNDERVOORT, G. J.:

„Increasing incidence of contact allergy to the new preservative 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane (methyldibromoglutaronitrile)“

Br J Dermatol (1995) 132: 918-920 (abstract)

VAN T VEEN, A. J.; VAN JOOST, TH.:

„Sensitization to thiomersal (Merthiolate) is still present today“

Contact Dermatitis (1994) 31: 293-298

VIGAN, M.; BRECHAT, N.; GIRARDIN, P.; ADESSI, B., MEYER, J. P.; VIUTTON, D.; LAURENT, R.:

„A new allergen dibromdicyanobutane. Report of a study in 310 patients January-December 1994“

Ann Dermatol Venereol (1996) 123: 322-324 (abstract)

VON DER WERTH, J.; ENGLISH, J. S. C.; DALZIEL, K. L.:

„Loss of patch test positivity to cetylstearyl alcohol“

Contact Dermatitis (1998) 38: 109-110

WAKELIN, S. H.; COOPER, S.; MARREN, P.; SHAW, S.:

„Sorbitan mono-oleat: a potential allergen in paste bandages“

Contact Dermatitis (1996) 35: 377

WANG L. F.; SUN, C. C.; WU, J. T.; LIN, R. H.:

„Epicutaneous administration of hapten through patch application augments TH2 responses which can downregulate the elicitation of murine contact hypersensitivity“

Clin Exp Allergy (1999) 29: 271-279

WIDMER, L. K.; STAEHELIN, H. B.; NISSEN, C.; DA SILVA, A.:

„Venen-Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen.“ Basler Studie I-III, 1959-1978. Huber, Bern, 1981

WILKINSON, S. M.:

„Hypersensitivity to topical corticosteroids – Review article“

Clin Exp Dermatol (1994) 19: 1-11

WILKINSON, S. M.; ENGLISH, J. S. C.:

„Hydrocortisone sensitivity: Clinical features of 59 cases“

J Am Acad Dermatol (1992) 27: 683-687

WILLIAMS, C.:

„Tielle: a hydropolymer dressing“

Br J Nurs (1994) 3: 1029-1030

WILSON, C. L.; CAMERON, J.; POWELL, S. M.; CHERRY, G.; RYAN, T. J.:

„High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients – implications for management“

Clin Exp Dermatol (1991) 16: 250-253

WOLF, R.:

„The Lanolin Paradox“

Dermatology (1996) 192: 198-202

WOLF-JURGENSEN, P.:

„Efficacy of bufexamac cream versus betamethason valerate in contact dermatitis: a double-blind trial“

Curr Med Res Opin (1979) 5: 779-784

WOLLINA, U.:

„Alginate – Wundbehandlung aus dem Meer“

Fortbildungsjournal (1998 a) Februar 11-13

WOLLINA, U.:

„Hydropolymere Verbände in der Wundbehandlung“

Fortbildungsjournal (1998 b) 2: 28-29

WOLLINA, U.; GEBHARDT, M.:

„Ulcus cruris und allergisches Kontaktekzem“

Fortbildungsjournal (1998) 4: 20-22

WOZNIAK, K.-D.; THÜMMLER, R.:

„Zur Persistenz epidermaler Sensibilisierungen bei professionellen allergischen Kontaktekzemen“

Derm Beruf Umwelt (1978) 26: 126-130

ZAKI, L.; SHALL, L.; DALZIEL, K. L.:

„Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients ?“

Contact Dermatitis (1994) 31: 92-94

ZWARTS, S.; VAN DER VLIET, B.; ZEEGELAAR, J.; MEKKES, J.:

„Wound debridement with Comfeel Plus Ulcer Dressing before punch grafting in leg ulcers“

In: European Wound Management Association / Journal of Wound Care Conference: „New approaches to the management of chronic wounds“ April 1997

## Danksagung

Für die Möglichkeit, die vorliegende Dissertation durchführen zu können, möchte ich mich bei Herrn Prof. P. Elsner, dem Leiter der Hautklinik bedanken.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei meinem „Doktorvater“, Herrn Prof. U. Wollina für die Auswahl des interessanten Themas, seine stetige Hilfsbereitschaft und sein förderndes Interesse an dieser Arbeit.

Herrn Dr. J. Geier vom Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) sowie Herrn Dr. Bartzsch vom klinischen Rechenzentrum danke ich für die Zuverfügungstellung des Datenmaterials.

Mein Dank gilt außerdem Frau OÄ Dr. Bauer und Herr OA M. Gebhardt, die mir als kritische Zuhörer mit ihrer Erfahrung zur Seite standen.

Für die hilfreiche Beratung bei statistischen und mathematischen Problemen bedanke ich bei Herrn Dr. Michels, Frau Dipl.-Math. A. Brandstädt und meinem Vater, Herrn Dr. rer. nat. Renner.

Frau Menzel danke ich für Ihre freundliche Unterstützung in der Bibliothek.

Jena, den

Regina Sofia Renner

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: Herr Prof. U. Wollina

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und daß Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

daß ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

daß ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Regina Sofia Renner

## Lebenslauf:

Name:	Regina Sofia Renner	
Geburtsdatum:	27.05.1975	
Geburtsort:	Stuttgart – Bad Cannstatt	
Familienstand:	Ledig	
Schulbildung:	1981-1982	Grundschule der Deutschen Schule Athen
	1982-1985	Burgfeldschule in Großsachsenheim
	1985-1994	Ellentalgymnasium in Bietigheim-Bissingen
Berufsausbildung:	1994	Abitur
	1994-2001	Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
	1997	1. Staatsexamen
	2000	2. Staatsexamen
	2000-2001	Praktisches Jahr an Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
		1. Terial: Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
		2. Terial: Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie
		3. Terial: Klinik für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie
2001	3. Staatsexamen	
2002	AIP an der Universität Leipzig	

Jena, den

Regina Sofia Renner