

**Fachbereich Humanwissenschaften
Universität Osnabrück**

DISSERTATION

**Pathophysiologie und Immunologie
der Hautreagibilität gegenüber NaOH:**

Objektivierung von Hautempfindlichkeit mittels nichtinvasiver Untersuchungsverfahren: Standardisierung von NaOH-Irritabilitätstests.

Identifizierung immunologischer Ursachen der Hautempfindlichkeit mittels Abrissmethode: Inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Hautreagibilität gegenüber NaOH.

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

dem Fachbereich Humanwissenschaften
der Universität Osnabrück
vorgelegt

von Frau Liubov Khrenova
aus Twerskaja Oblast, Russland

2007

Dekan: Prof. Dr. phil. Achim Stephan

**Vorsitzender des Promotionsausschusses: Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. med. Niels-
Peter Lüpke**

**Gutachter: 1. Apl. Prof. Dr. med. habil. Swen Malte John
2. Apl. Prof. Dr. rer. nat. Britta Wulfhorst**

Datum der Promotion: 23.04.2008

**In Dankbarkeit
meinem Verlobten Clive Chattey,
meiner Familie
und meinem Doktorvater
Apl. Prof. Dr. med. habil. Swen Malte John
gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1 EINLEITUNG.....	9
2 ZIELSETZUNG	10
THEORETISCHER TEIL	
3 BERUFSBEDINGTE HAUTERKRANKUNGEN	10
4 INDIVIDUELLE HAUTREAGIBILITÄT	12
5 NICHTINVASIVE UNTERSUCHUNGSVERFAHREN ZUR ERFASSUNG INDIVIDUELLER HAUTREAGIBILITÄT	15
5.1 Barrierefunktion der Haut.....	15
5.2 Transepidermaler Wasserverlust (TWL)	16
5.3 Alkaliresistenztest.....	17
5.3.1 Natronlauge (NaOH) als Modelirritanz in der Berufsdermatologie - Wirkung von NaOH auf die Barrierefunktion der Haut	17
5.3.2 Schneller modifizierter Alkaliresistenztest (SMART)	18
5.3.3 Differentieller Irritationstest (DIT).....	19
5.4 Bedeutung von hautphysiologischen Messverfahren und Irritations- testungen für die Objektivierung individueller Hautreagibilität in der Berufsdermatologie	20
6 IMMUNOLOGISCHE MECHANISMEN IRRITATIVER REAKTIONEN	21
6.1 Epidermale Zytokine	22
6.2 Keratinozyten.....	23
6.3 Langerhanszellen	24
6.4 Immunologische Mechanismen irritativer Reaktion	24
6.5 Abrissmethode zur Untersuchung immunologischer Mechanismen	25

EXPERIMENTELLER TEIL

7 TEILSTUDIE I

	OBJEKTIVIERUNG VON HAUTEMPFINDLICHKEIT MITTELS NICHTINVASI- VER UNTERSUCHUNGSVERFAHREN: STANDARDISIERUNG VON NAOH- IRRITABILITÄTSTESTS	26
7.1	Zielsetzung	26
7.2	Methoden	26
7.2.1	Studiendesign.....	26
7.2.2	Untersuchungskollektiv	27
7.2.3	Anamnese	27
7.2.4	Alkaliresistenztest (SMART/DIT)	28
7.2.5	Statistische Analysen.....	29
7.3	Ergebnisse.....	30
7.3.1	Untersuchungszentren	30
7.3.2	Untersuchungskollektiv	31
7.3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	31
7.3.2.2	Anamnestische Angaben	31
7.3.2.3	Diagnosen	32
7.3.2.4	Hautzustand bei der Untersuchung.....	34
7.3.2.5	Berufliche Tätigkeit und Feuchtbelastung.....	34
7.3.3	Alkaliresistenztest (SMART/DIT)	36
7.3.3.1	Messbedingungen	36
7.3.3.2	Klinische Testbefunde	38
7.3.3.3	Prüfung der Geschlechts- und Altersabhängigkeit	38
7.3.3.4	Messbedingungen und Testergebnisse	40
7.3.3.5	Hautzustand und klinische Testergebnisse	41
7.3.3.6	Bestehensdauer des Handekzems und klinische Testbefunde.....	41
7.3.3.7	Berufliche Feuchtbelastung und klinischer Testausgang	42
7.3.3.8	Biophysikalische Messungen und klinische Testbefunde	44

7.3.3.9	ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) der Δ -TWL-Werte nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation	45
7.3.4	Atopie in Bezug zu klinischen und hautphysiologischen Testergebnissen	49
7.3.5	Subjektive Einschätzung der Hautempfindlichkeit	50
7.4	Diskussion	51
7.4.1	Geschlechts- und Altersabhängigkeit	51
7.4.2	Einsatz des Alkaliresistenztests für die gewerbedermatologische Diagnostik.....	52
7.4.2.1	Messbedingungen und Testergebnisse (SMART/DIT)	53
7.4.2.2	Einsatz des Alkaliresistenztests zur Objektivierung einer anlagebedingten erhöhten Hautreagibilität	54
7.4.2.3	Einsatz des differenziellen Irritationstests (DIT) zur Objektivierung einer verbliebenen Minderbelastbarkeit nach früherem irritativen Handekzem	57
8	<u>TEILSTUDIE II</u>	
	IDENTIFIZIERUNG IMMUNOLOGISCHER URSACHEN DER HAUTEMPFINDLICHKEIT MITTELS ABRISSMETHODE: INTER- UND INTRAINDIVIDUELLE UNTERSCHIEDE IN DER HAUTREAGIBILITÄT GEGENÜBER NAOH.....	60
8.1	Zielsetzung	60
8.2	Methoden	60
8.2.1	Studiendesign.....	60
8.2.2	Untersuchungskollektiv	60
8.2.3	Alkaliresistenztest (SMART/DIT)	61
8.2.4	Tesafilmabrissverfahren	61
8.2.5	Proteinmessungen – ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)	62
8.2.6	Statistische Analysen.....	63
8.3	Ergebnisse.....	63
8.3.1	Untersuchungskollektiv	63
8.3.1.1	Anamnestiche Angaben	63
8.3.1.2	Berufliche Tätigkeiten und Feuchtbelastung.....	64
8.3.1.3	Klinische Diagnosen.....	65

8.3.2	Alkaliresistenztest (SMART/DIT)	66
8.3.2.1	Klinische Testbefunde	66
8.3.2.2	Klinische Testbefunde in Bezug zum biophysikalischen Parameter Δ -TWL.....	67
8.3.3	Ergebnisse der Proteinmessungen (ELISA)	68
8.3.3.1	Gesamtprotein in Bezug zum klinischen Testausgang	68
8.3.3.2	Zytokingehalt (IL-1 α , IL-1RA) in Bezug zur klinischen Reaktivität.....	70
8.3.3.2.1	IL-1 α -Gehalt in Bezug zur klinischen Reaktivität	70
8.3.3.2.2	IL-1RA-Gehalt in Bezug zur klinischen Reaktivität	73
8.3.3.2.3	Quotient IL-1RA/IL-1 α in Bezug zur klinischen Reaktivität	75
8.3.3.3	Zytokingehalt in Bezug zu hautphysiologischen Testbefunden	77
8.3.3.4	Zytokingehalt in Bezug zur atopischen Hautdisposition.....	79
8.3.4	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen des mittels Filmabrisses entnommenen Stratum corneum.....	80
8.4	Diskussion	83
8.4.1	Anmerkungen zur Methodik.....	83
8.4.2	Zytokingehalt (IL-1 α und IL-1RA) und klinische Hautreagibilität gegenüber NaOH	84
8.4.3	Pro- und antiinflammatorische Zytokine IL-1 α und IL-1RA und Atopie	85
8.4.4	Morphologische Mechanismen der NaOH-Wirkung	86
9	ZUSAMMENFASSUNG UND FORSCHUNGSAUSBLICK	87
	ANHÄNGE	90
	LITERATURVERZEICHNIS	104
	DANKSAGUNG	115
	LEBENS LAUF	117
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	119

Abkürzungsverzeichnis

ABD	Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie
BK	Berufskrankheit
DIT	Differentieller Irritationstest
ESCD	European Society of Contact Dermatitis
NaOH	Natronlauge
NLS	Natriumlaurylsulfat
SMART	Schneller modifizierter Alkaliresistenztest
TWL	Transepidermaler Wasserverlust

1 Einleitung

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Identifizierung von Risikofaktoren für die Entwicklung von berufsbedingten Hauterkrankungen (Meding/Swanbeck 1990, Nielsen 1996, Uter 1999). Dabei wurde neben den exogenen Einflüssen und Hautschutzmaßnahmen die individuelle Hautempfindlichkeit als ein bedeutender Risikofaktor festgestellt. Erkenntnisse über die individuelle Hautempfindlichkeit sind heute wichtig, um eine geeignete Prävention am Arbeitsplatz durchzuführen und die Entstehung von berufsbedingten Hauterkrankungen zu vermeiden. In der Berufsdermatologie werden zur Abschätzung der individuellen Hautempfindlichkeit Testverfahren mit Exposition gegenüber definierten Irritanzen angewendet. Mit diesem Ziel wird in großem Umfang der Alkaliresistenztest durchgeführt, der sich zu einem Standardverfahren in der Dermatologie entwickelt hat. Der Irritationstest wird heutzutage in vielen Variationen durchgeführt. Obwohl in letzter Zeit Standardisierungs- und Qualitätskriterien entwickelt wurden, ist die Hautirritabilitätsdiagnostik noch nicht allgemeingültig standardisiert (John 2001).

Die immunologischen Ursachen für die individuelle Hautempfindlichkeit und damit für das Risiko, eine berufsbedingte Hautkrankheit zu entwickeln, sind noch nicht vollständig bekannt. Eine Möglichkeit, die immunologische Beschaffenheit der Hornschichtbarriere und den Einfluss von Irritanzen auf die Haut zu untersuchen, bietet das Abrisstestverfahren, das seit mehreren Jahrzehnten in der Dermatologie als bewährtes Standardverfahren (mit anderen Zielsetzungen) eingesetzt wird. Gegenstand neuerer Studien mit Einsatz der Abrissmethode ist die Fragestellung, welche Botenstoffe bei der Immunantwort auf irritative Reize eine Rolle spielen. Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, dass ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen eine wesentliche Rolle spielen könnte und dass der Gehalt bestimmter immunologischer Botenstoffe in den obersten Zellschichten der Haut interindividuelle Unterschiede in der Hautempfindlichkeit erklären könnte (Perkins 2001, Terui et al. 1998).

2 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist zum einen, die aktuelle Hautempfindlichkeitsdiagnostik bundesweit zu vereinheitlichen, zum anderen, neue Testverfahren zu entwickeln, die nicht nur schneller durchzuführen sind, sondern auch mit weniger Belastungen für die Patienten einhergehen. Dieses soll durch genauere Untersuchung von Ursachen und Entstehungsbedingungen erhöhter Hautempfindlichkeit ermöglicht werden. Weiterhin könnte dieses die Grundlage dafür bilden, dass in Zukunft das Vorhandensein von erhöhter Hautempfindlichkeit aufgrund erhöhter Diskriminierungsfähigkeit der Tests sicherer erkannt und therapeutische und präventive Leistungen weiter verbessert werden können.

Die vorliegende Arbeit wird mit theoretischen Grundlagen eingeleitet (Kapitel 3-6). Der experimentelle Teil der Arbeit besteht aus zwei Studien. In der ersten Studie (Kapitel 7) soll überprüft werden, ob der in Osnabrück entwickelte NaOH-Irritabilitätstest für die Objektivierung erhöhter Hautempfindlichkeit bei den dermatologischen Routineuntersuchungen geeignet ist. Es wird die Abhängigkeit der Testergebnisse von den Messbedingungen, dem Geschlecht und dem Alter untersucht. In der zweiten Studie (Kapitel 8) soll die Bedeutung von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen IL-1 α und IL-1RA für das Vorliegen einer erhöhten Hautempfindlichkeit untersucht werden.

3 Berufsbedingte Hauterkrankungen

Berufsbedingte Hauterkrankungen sind von großer Bedeutung nicht nur wegen der Kosten, die durch Arbeitsausfall, Umschulung und Frühverrentung entstehen, sondern wegen einer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Berufstätigen (Dickel et al. 2002). In einer 15jährigen Follow-up Studie berichteten 366 (96%) von 380 Probanden mit aktuellem Handekzem von einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Am häufigsten wurden Juckreiz (89%) und Beeinträchtigung der Freizeitaktivitäten (72%) genannt. Oft wurden auch Schlaf- (36%) und Stimmungsstörungen (46%) angegeben. 50% von 366 berichteten jedoch, dass sie keinen Arzt wegen der Hautprobleme konsultiert haben (Meding 2005).

Der Anteil von berufsbedingten Hauterkrankungen betrug im Jahr 2000 in Deutschland 26,3% aller angezeigten Berufskrankheiten (Schwanitz 2005). Die Inzidenzrate betrug im Jahr 2002 laut einer epidemiologischen Studie (Dickel et al. 2002) in Deutschland (Saarland) 7 Fälle pro 10.000 Arbeitnehmer. Als besonders gefährdete Berufe stellten sich Friseure, Reinigungspersonal und Bäcker heraus. In den letzten Jahren ist ein Rückgang berufsbedingter Hauterkrankungen zu verzeichnen, was in erster Linie durch Präventionsmaßnahmen erreicht werden konnte (Diepgen et al. 2006, Wulfhorst 2001, Wulfhorst/ Schwanitz 2003).

Besonders häufig (ca. 90%) treten berufsbedingte Hauterkrankungen in Form von Ekzemen bzw. Kontaktdermatitis auf.¹ Dabei sind am häufigsten in etwa 90% die Hände betroffen (Dickel et al. 2001). Unter Kontaktdermatitis versteht man

„eine nicht infektiöse und daher auch nichtkontagiöse, entzündliche Dermatose, bei der pathologische Veränderungen in der Epidermis und im oberen Korium das klinische Bild prägen. Ätiopathogenetisch handelt es sich um eine exogen ausgelöste, oft durch eine individuelle, endogene Disposition begünstigte, toxische oder allergische Reaktion auf Kontakt mit einer Noxe“ (Przybilla/Ruëff 2005, S. 341).

Ekzeme werden in drei pathogenetische Prototypen eingeteilt: das irritative, das allergische Kontaktekzem und die atopische Dermatitis (John 2001). Das irritative Kontaktekzem stellt die häufigste Form von Berufsdermatosen dar, was in epidemiologischen Studien bestätigt wurde. In der Studie im Saarland fielen 75% aller berufsbedingten Handekzeme auf irritative Kontaktekzeme (IKE), allergische Kontaktekzeme (AKE) wurden in 35% Fällen registriert und atopische Dermatitis (AD) in 19% von insgesamt 263 Fällen (Dickel et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Distribution von IKE und AKE zeigte eine Studie von Wall und Gebauer (1991). 71% von 993 Studienteilnehmern mit Berufsdermatosen hatten IKE

¹ Zurzeit existiert keine eindeutige definitorische Trennung der Begriffe „Ekzem“ und „Dermatitis“. In der englischsprachigen Literatur hat sich der Begriff „Dermatitis“ durchgesetzt. Einige Autoren verwenden den Begriff „Dermatitis“ für akute Hauterkrankungen und „Ekzem“ für Hauterkrankungen mit chronischem Verlauf. Häufig werden diese Begriffe synonym verwendet (Przybilla/Ruëff 2005), wofür auch in der vorliegenden Arbeit entschieden wurde.

und nur 38% AKE. Kanerva et al. (1988) fanden dagegen einen höheren Anteil von AKE (AKE 50%, IKE 47%). Häufig handelt es sich in der Praxis jedoch um berufsbedingte Hauterkrankungen multifaktorieller Genese (John 2001).

Bei der Entstehung von berufsbedingten Ekzemen handelt es sich häufig um eine Interaktion von exogenen und endogenen Faktoren. In den nachfolgenden Kapiteln wird auf die individuelle Hautempfindlichkeit eingegangen, die einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung von Berufsdermatosen darstellt.

4 Individuelle Hautreagibilität

Ergebnisse epidemiologischer Studien zeigen, dass Probanden unter der gleichen Hautbelastung ein deutlich unterschiedliches Risiko aufweisen, an einem berufsbedingten Ekzem zu erkranken (Uter 1999). Dieses spricht dafür, dass es interindividuelle Unterschiede in der Hautreagibilität gegenüber exogenen Einflüssen gibt, was auch in experimentellen Studien mit dem Einsatz von verschiedenen Irritantien bestätigt wird (Frosch 1985, Löffler et al. 2001, Marriott et al. 2005).

Bei vermehrter Hautreagibilität wird auch von „empfindlicher Haut“ gesprochen. Der Begriff „empfindliche Haut“ bezeichnet „eine objektivierbare oder vom Patienten subjektiv empfundene, meist irritative Intoleranzreaktion der Haut“ (Schürer/Kresken 1998, S. 28). Dieser Begriff wird im alltäglichen Verständnis oft mit Allergien oder UV-Unverträglichkeit gleichgesetzt (John 2001, Löffler et al. 2001). Heutzutage ist dieser Begriff sehr populär, wofür unter anderem die Kosmetikindustrie verantwortlich ist. Zahlreiche Kosmetikprodukte sind für „empfindliche Haut“ bestimmt. 50% der Teilnehmer einer Studie von Löffler et al. (2001) schätzten ihre Haut als empfindlich oder sehr empfindlich ein. Die auf der Selbstdiagnose basierende Hautempfindlichkeit korrelierte mit atopischen Merkmalen. Frosch und Kligman berichteten, dass bei ca. 14% der Bevölkerung eine vermehrte Hautempfindlichkeit vorliege (vgl. hierzu Frosch/Kligman 1977, zitiert bei Primavera/Berardesca 2005). In einer epidemiologischen Studie in Großbritannien

berichteten ca. 50% der befragten Frauen und ca. 40% der Männer von einer erhöhten Hautempfindlichkeit (Willis et al. 2001).

Eine exakte dermatologische Definition existiert noch nicht, da die Mechanismen der Hautempfindlichkeit noch nicht vollständig geklärt sind. Primavera und Berardesca (2005, S. 1) definierten den Begriff "Hautempfindlichkeit" als einen Zustand der subjektiven Hyperreaktivität gegenüber Umgebungsfaktoren.² In der vorliegenden Arbeit wird die von John (2001, S. 144) vorgeschlagene Definition der Hautempfindlichkeit „im Sinne einer vermehrten Reagibilität gegenüber irritativ-toxischen, chemischen oder physikalischen exogenen Einflüssen auf die Haut“ verwendet. Dahinter verbirgt sich entweder genetische Disposition, deren Einfluss auf die Entstehung von Handekzemen in der Zwillingsforschung bestätigt wurde (Bryld et al. 2003), oder erworbene Hyperirritabilität, die durch die Arbeit in hautbelastenden Feuchtberufen und den ständigen Kontakt mit Irritantien verursacht werden kann.

Besonders häufig wird erhöhte Hautempfindlichkeit von Personen mit atopischen Merkmalen angegeben (Löffler et al. 2001). Der Begriff Atopie (griechisch: atopos), der schon 1916 von Cooke und Van der Veer entwickelt wurde, bezeichnet „eine familiäre Tendenz zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen Niedrigdosen von Allergenen und zur Entwicklung typischer Symptome wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzem-Dermatitis“ (Ring/Darsow 2005, S. 377).

In neuen epidemiologischen Studien wurde eine zunehmende Prävalenz von Merkmalen atopischer Disposition festgestellt (Schultz-Larsen/Diepgen/Svensson 1996, Meding/Jarvholm 2002, Mortz et al. 2001). Den Ergebnissen dieser Studien nach lag der Anteil der Atopiker in Europa zwischen 12,4% und 21,3%. Dotterud et al. (1995) fanden eine höhere Prävalenz von 37%.

Der Einfluss von Atopie auf die Entwicklung von berufsbedingten Handekzemen wurde in vielen Studien festgestellt (Tacke et al. 1995, Meding/Jarvholm 2002, Meding/Swanback 1990, Uter 1999). Ein vorberufliches oder aktuelles atopisches Beugenekzem wurde als ein bedeutender Risikofaktor identifiziert (Meding/Swanback 1990, Uter 1999), während der isolierten inhalativen Atopie ohne

² „Sensitive skin is a condition of subjective cutaneous hyperreactivity to environmental factors“ (Primavera/ Berardesca 2005, S. 1).

atopische Hautdisposition keine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung von Berufsdermatosen beigemessen wird (Bauer et al. 1997, Diepgen/Fartasch/Hornstein 1991, Uter 1999).

Das Problem bei der Untersuchung der Bedeutung von Atopie ist, dass viele andere Faktoren die Entwicklung von Berufsdermatosen beeinflussen können, insbesondere der Hautschutz. Rystedt (1985) stellte fest, dass 25% der Personen mit einem gesicherten atopischen Handekzem in der Vorgeschichte ohne Hautprobleme in Hochrisikoberufen arbeiten konnten. Dieses wurde auch in einer prospektiven Kohortenstudie an Auszubildenden im Friseurhandwerk bestätigt. 30,4% der Studienteilnehmer, die bereits vor ihrer Ausbildungszeit atopisches Hand- oder Beugeneckzem aufwiesen, hatten bei einem adäquaten Hautschutz keine Hautprobleme. Der Hautschutz wurde in dieser Studie als ein wesentlicher Einflussfaktor identifiziert (Uter 1999).

Der Einfluss von atopischer Hautdisposition auf die Entstehung von Handekzemen wurde auch durch die Studie aus der Zwillingforschung bestätigt (Bryld et al. 2003); dennoch lieferten die Ergebnisse dieser Studie einen Hinweis darauf, dass auch eine von Atopie unabhängige genetische Disposition existiert, die für die Entstehung von Handekzemen von Bedeutung ist. Der genetische Einfluss auf individuelle Hautreagibilität gegenüber Natriumlaurylsulfat, Benzalkoniumchlorid und Sapokalinus wurde von Holst und Möller (1975) untersucht. Die Autoren fanden eine höhere Korrelation zwischen den Testreaktionen der monozygoten Zwillinge im Vergleich zu den Reaktionen der dizygoten Zwillinge. Ähnliche Ergebnisse wurden von Gloor und Schnyder (1977) berichtet, die Hautreagibilität gegenüber NaOH untersuchten.

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Einflussfaktor „Geschlecht“ und der erhöhten Hautreagibilität in experimentellen Studien untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien waren kontrovers: Während in einigen Studien eine vermehrte Hautirritabilität bei Frauen beobachtet wurde (Goh/Chia 1988), waren in der Mehrheit der Studien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Hautempfindlichkeit festzustellen (Agner 1992, John 2001, Schieferstein/Krich-Hlobil 1982).

Die Studien, in welchen altersabhängige Unterschiede in der Hautreagibilität untersucht wurden, zeigten, dass ältere Personen eine verringerte Hautirritabilität aufwiesen, wobei die Regeneration der Haut langsamer war (Patil/Maibach 1994, Ghadially et al. 1995).

5 Nichtinvasive Untersuchungsverfahren zur Erfassung individueller Hautreagibilität

Nichtinvasive Untersuchungsmethoden werden in der Dermatologie und Kosmetologie breit eingesetzt. Die Vorteile hautphysiologischer (biophysikalischer) Messverfahren bestehen darin, dass sie keinen Eingriff darstellen, keine Schädigung bzw. Verletzung der Haut verursachen und eine objektive Darstellung der Messergebnisse bieten. Des Weiteren können an gleichen Teststellen unterschiedliche Hautfunktionen gemessen werden (John 2001, Serup 2006).

Biophysikalische Messungen ermöglichen auch in Abwesenheit von klinischen Symptomen die Evaluierung von Änderungen in den Hautfunktionen (Hanau et al. 2003, Primavera/Berardesca 2005). Dabei können Hautfunktionen gemessen werden, die durch eine klinische Untersuchung nicht erfasst werden können.

Zur Objektivierung der Hautreagibilität wird heutzutage eine Vielzahl von hautphysiologischen Messverfahren und Irritationstestungen angewandt. Mittels dieser Messverfahren kann die epidermale Barrierefunktion untersucht werden, auf die im Folgenden eingegangen wird sowie auf die für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungsverfahren - TWL-Messung und Alkaliresistenztestung.

5.1 Barrierefunktion der Haut

Häufige Ursache für die Entwicklung von Dermatosen ist die Schädigung der Barrierefunktion der Haut (Skudlik/Schwanitz 2002). Die Barrierefunktion wird von der äußeren Schicht der Epidermis Stratum corneum (Hornschicht) geleistet. Die ca. 10µ dünne Hornschicht stellt eine Abwehr gegen äußere physikalische (mechanisch, thermisch, aktinisch) und chemische Reize dar und schützt den Organismus vor Wasserverlust (Fritsch 2004). Das Stratum corneum setzt sich hauptsächlich aus

Korneozyten, Lipiden und Desmosomen zusammen. Korneozyten, die zu 80% aus Keratin bestehen, sind von Lipidschichten umgeben (Fartasch 2002). Epidermale Lipide, die einen wichtigen Bestandteil der Barriere ausmachen, werden von Keratinozyten im Stratum granulosum produziert und in Zellorganellen, sogenannten Lamellenkörperchen, gespeichert. Beim Übergang der Zellen aus Stratum granulosum in das Stratum corneum werden die Lipide in die Interzellulärräume ausgestoßen. Der Anteil von Lipiden liegt bei ca. 8% des Trockengewichts des Stratum corneum. Die Stratum-corneum-Lipide setzen sich aus freien Fettsäuren, Ceramiden und Cholesterin zusammen. Die epidermalen Ceramide machen ca. 40% der Gesamtlipidmenge aus und sind von großer Bedeutung für die Barrierefunktion der Haut. Die Ceramide enthalten langkettige, gesättigte Fettsäuren, die gegen Umwelteinflüsse wie Temperaturschwankungen, Sauerstoff und UV-Licht resistenter sind als die ungesättigten Fettsäuren (Schürer/Kresken 1998).

Die Störung der Barrierefunktion kann vor allem durch Irritanzien wie organische Lösungsmittel (Extraktion der Lipide) und Detergenzien (Zerstörung der Zellmembran) verursacht werden. Die Hornschichtbarriere kann außerdem durch einen längeren Kontakt zu Wasser beeinträchtigt werden (Fritsch 2004).

Von großer Bedeutung für die Barrierefunktion der Haut ist die Fähigkeit der Hornschicht, Wassermoleküle zu binden. Das wird durch die sogenannten „Natural moisturizing factors“ (NMF, bzw. die natürlichen Feuchtigkeitsfaktoren) geleistet, die aus Zuckern, Aminosäuren, Harnstoff und α -Pyrrolidoncarbonsäure-Derivaten bestehen und ausschließlich im Stratum corneum lokalisiert sind. Durch die NMF wird nicht nur die Geschmeidigkeit der Hautoberfläche bewirkt, sondern auch die Grundlage für die Enzymaktivität gebildet (Schürer/Kresken 1998).

5.2 Transepidermaler Wasserverlust (TWL)

Die Schädigung der Barrierefunktion der Haut kann durch die Messung des transepidermalen Wasserverlustes objektiviert werden (Serup 2006, Skudlik/Schwanitz 2002). Die primäre Ursache für einen erhöhten Wasserverlust nach einer Irritation ist eine verminderte epidermale Lipidmenge oder eine prozentual veränderte Zusammensetzung der epidermalen Lipide (Schürer/Kresken 1998). Für die Messung

des transepidermalen Wasserverlusts (TWL) werden ServoMed Evaporimeter (ServoMed AB Stockholm) und das Tewameter (Courage & Khazaka, Köln) sowie eine Reihe weiterer Geräte eingesetzt. Dabei wird die Anzahl der Wassermoleküle gemessen, die aus einer bestimmten Hautoberfläche (pro m^2) während einer Zeiteinheit (pro Stunde) evaporieren. Die Messung wird mit einer Messsonde durchgeführt, die mit der Änderung von elektrischen Eigenschaften auf den Wasserdampfpartialdruck direkt über der Haut reagiert (Hanau et al. 2003).

5.3 Alkaliresistenztest

Der Alkaliresistenztest ist ein Verfahren „zur Beurteilung der Belastbarkeit der Haut gegenüber unspezifischen irritativen Noxen“ (Hanau et al 2003). Es handelt sich dabei um das älteste Verfahren zur Prüfung der Hautempfindlichkeit, das schon 1947 von Burckhardt eingeführt wurde (John 2001). Ziel dieses Tests war die Identifizierung von Personen, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von berufsbedingten, insbesondere chronischen Hautschäden aufweisen. Das Prinzip der Testung war die okklusive Aufbringung von verdünnter Natronlauge (NaOH). Burckhardt war der Ansicht, dass der Alkaliresistenztest das Phänomen „empfindliche Haut“ nicht nur bezogen auf die Natronlauge, sondern allgemein objektivieren könne. In der ursprünglichen Version wurde 0,5 molare wässrige NaOH-Lösung 8 x 10 Minuten aufgetragen. Das bedeutete, dass der Test über 80 Minuten dauern würde, was in der Praxis nicht gut einsetzbar wäre. Aus diesem Grund wurde der Alkaliresistenztest in der nachfolgenden Zeit mehrmals hinsichtlich der Testdauer modifiziert. Neben der Testdauer betrafen die Modifikationen Konzentration der NaOH-Lösung und Testareale. Eine Übersicht der gebräuchlichen Modifikationen ist in John (2001) dargestellt.

5.3.1 Natronlauge (NaOH) als Modelirritanz in der Berufsdermatologie - Wirkung von NaOH auf die Barrierefunktion der Haut

NaOH wird als Modelirritanz in der Berufsdermatologie verwendet, da eine der Hauptursachen für irritative Dermatosen die „Feuchtarbeit“ darstellt. Unter

Feuchtarbeit wird „mindestens zwei Stunden täglicher Kontakt zu (wässrigen) Flüssigkeiten bzw. Tragen feuchtigkeitsundurchlässiger Handschuhe“ verstanden (John 2006). Die Wirkung von NaOH auf die Barrierefunktion der Haut, die in der Alkalinisierung der Haut besteht, ist mit der Wirkung von Feuchtarbeit vergleichbar. Durch die Feuchtarbeit werden die Puffersysteme der Haut erschöpft, was einen Anstieg des physiologischen sauren Haut-pH zur Folge hat. Bei hohen pH-Werten wird die Barrierefunktion beeinträchtigt, da für die Barrierehomöostase, unter anderem für die Sekretion von Lamellenkörperchen und deren enzymatische Hydrolyse, ein saures Milieu notwendig ist (Fluhr et al. 2004). Wiederholte, auf das Hautorgan einwirkende Belastungen schädigen das Puffervermögen und somit die Barrierefunktion der Haut, so dass nach Erschöpfung der schützenden Funktion der Hautoberfläche bereits gering konzentrierte Substanzen in die Epidermis eindringen und dort chronisch entzündliche Vorgänge auslösen können (Skudlik/Schwanitz 2002).

5.3.2 Schneller modifizierter Alkaliresistenztest (SMART)

Der schnelle modifizierte Alkaliresistenztest (SMART), der im Jahr 2000 an der Universität Osnabrück entwickelt wurde, hatte zum Vorteil, dass die Invasivität und der Zeitaufwand geringer wurden. Der Test wurde am volaren Unterarm mit 2 x 10 Minuten Provokation mit 0,5 M NaOH durchgeführt. Die klinischen Testbefunde wurden durch den Einsatz von nichtinvasiven hautphysiologischen Messverfahren objektiviert. Der schnelle modifizierte Alkaliresistenztest wurde in einer Studie mit 572 Teilnehmern über mehr als 6 Jahre evaluiert und erwies sich als gut verträglich. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der klinischen Reaktivität und der atopischen Hautdisposition. Die Messung der hautphysiologischen Parameter wurde jeweils 10 Minuten nach der Beendigung der NaOH-Provokationsphasen durchgeführt. Den Ergebnissen dieser Studie zufolge bestand eine signifikante Korrelation der atopischen Merkmale sowohl mit klinischen als auch mit hautphysiologischen Testergebnissen (John 2001).

5.3.3 Differentieller Irritationstest (DIT)

In einer späteren Studie an 31 Kontrollpersonen und 48 Personen mit abgeheilten Berufsekdemen wurde ein differentieller Irritationstest (DIT) entwickelt (John 2001, John/Schwanzitz 2006). Dieser Test wurde parallel am Unterarm und am Handrücken durchgeführt. Dieses hat einen Vergleich zwischen beruflich exponierten und nicht exponierten Hautarealen ermöglicht.

In der Literatur ist bereits beschrieben, dass die Hautirritabilität an verschiedenen Körperstellen variiert, was sich durch die Unterschiede in Form und Größe von Keratinozyten, die Dichte von Haarfollikeln und Schweißdrüsen erklären lässt (Frosch/John 2005). Experimentelle Studien mit dem Einsatz unterschiedlicher Irritantien zeigten, dass die Haut am Handrücken robuster als am Unterarm ist (Agner 1992, John 2001, Schulz/Korting 1987), woraus sich schließen lässt, dass die Hautreagibilität am Handrücken schwächer ist.

Dennoch zeigte sich bei ca. 10% der Teilnehmer der oben genannten Studie (John 2001), die früher an einer beruflich bedingten Hauterkrankung gelitten haben, eine vermehrte Hautirritabilität nur im Bereich des Handrückens. Dieses könnte ein Hinweis sein auf das Vorliegen einer erworbenen Hautempfindlichkeit im Sinne berufsbedingter irritativer Folgeschäden (John 2001, 2007). Dieser differentielle Irritationstest wurde an einer Kohorte von 554 Probanden evaluiert, die früher in den so genannten Feuchtberufen tätig waren. Auch hier bestand bei ca. 9% (n=49) eine erhöhte Hautreagibilität nur am Handrücken (John/Schwanzitz 2006). Mit Hilfe des differenziellen Irritationstests kann die verminderte Hautbelastbarkeit in Abwesenheit von klinischen Symptomen nachgewiesen werden, was z.B. bei der Bewertung der Minderung der Erwerbstätigkeit bei anerkannten Berufskrankheiten von Bedeutung ist.

5.4 Bedeutung von hautphysiologischen Messverfahren und Irritations- testungen für die Objektivierung individueller Hautreagibilität in der Berufsdermatologie

Die Bedeutung der Messung von basalen TWL-Werten für die Beurteilung der Hautempfindlichkeit wurde in mehreren Studien untersucht, wobei die Untersucher zu kontroversen Ergebnissen gekommen sind. Tupker et al. (1989) stellten fest, dass Probanden mit höheren basalen TWL-Werten eine vermehrte Reagibilität auf Natriumlaurylsulfat (NLS) aufwiesen. Andere Autoren fanden dagegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den basalen TWL-Werten und der klinischen Reaktivität auf NLS (Wilhelm/Maibach 1990, Freeman/Maibach 1988).

Stork und Nöring (2002) fanden heraus, dass die basalen TWL-Werte bei den Metallarbeitern (n=46), die wegen Berufsdermatosen versetzt wurden und nicht mehr hautbelastende Tätigkeiten ausübten, tendenziell höher waren als bei 26 exponierten hautgesunden Metallarbeitern (n=26).

Der Vorhersagewert der basalen TWL-Werte für die Entwicklung von Berufsdermatosen wurde nur in wenigen epidemiologischen Studien untersucht. Smit et al. (1994) untersuchten eine Kohorte von Friseuren (n=74) und Krankenschwestern (n=111) und stellten fest, dass die Friseure mit einem basalen TWL-Wert über 15 g/m² ein erhöhtes Risiko hatten, an einem berufsbedingten Handekzem zu erkranken, was aber statistisch nicht signifikant war. Bei den Krankenschwestern wurde zwischen den basalen TWL-Werten und dem Auftreten von Handekzemen kein Zusammenhang festgestellt. In einer Kohorte von Krankenpflegeauszubildenden fanden Schmid et al. (2005) keinen signifikanten Unterschied zwischen den hautgesunden Auszubildenden und den Auszubildenden mit Hautveränderungen bei der Abschlussuntersuchung hinsichtlich der TWL-Werte am Handrücken, die bei der ersten Untersuchung erhoben wurden. Allerdings stellten sie einen signifikanten Zusammenhang fest zwischen dem Auftreten von Hautveränderungen im Laufe der Ausbildung und der Steigerung von TWL-Werten am Handrücken. In einer dreijährigen prospektiven Studie wurde ausbildungsbegleitend eine Kohorte von 66 Friseurauszubildenden untersucht und dabei konnte festgestellt werden, dass anhand basaler hautphysiologischer Parameter keine prädiktive Aussage über das Risiko für

die Entwicklung von Handekzemen getroffen werden kann (John 2001). Berndt et al. (1999) untersuchten ausbildungsbegleitend eine Kohorte von 205 Metallarbeitern. Dabei stellten sie fest, dass keine einziges von ihnen untersuchtes hautphysiologisches Messverfahren isoliert eine Schlussfolgerung über ein erhöhtes Risiko zulässt, im späteren Berufsleben an einem Handekzem zu erkranken. Allerdings fanden sie heraus, dass eine Kombination von hautphysiologischen Messverfahren mit Irritationstestungen die Aussagekraft über die Hautempfindlichkeit erhöht. Der Alkali-resistenztest mit begleitenden TWL-Messungen hatte die stärkste Aussagekraft hinsichtlich der Identifizierung von hautempfindlichen Personen. 1960 berichtete Czernielewski, dass 46% der Chemiarbeiter, bei denen eine verminderte Alkali-resistenz nachweisbar war, im späteren Berufsleben berufsbedingte Hauterkrankungen entwickelten im Vergleich zu 7,5 % der Arbeiter mit einer normalen Alkali-resistenz (Czernielewski in Kolbe/ Kligman/Stoudemayer 1998).

Auf der Grundlage der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse lässt sich schlussfolgern, dass die einmalige Messung basaler hautphysiologischer Parameter nicht dazu geeignet ist, hautempfindliche Personen zu identifizieren. John (2001) wies in diesem Zusammenhang auf die Notwendigkeit des Einsatzes von Irritationstestungen hin.

6 Immunologische Mechanismen irritativer Reaktionen

Die Einwirkung von irritativen Substanzen auf die Haut kann zu einer Barrierschädigung führen und damit zur Auslösung einer entzündlichen Reaktion. Welche immunologischen Mechanismen sich hinter einer vermehrten Hautreagibilität verbergen, ist noch nicht vollständig geklärt. Erst vor wenigen Jahrzehnten wurde die Bedeutung von immunologischen Mechanismen für die Entstehung irritativer Reaktion beschrieben (Lisby/Baadsgaard 2006). Bei der Antwort des Immunsystems auf eine irritative Schädigung der Haut spielen Entzündungsmediatoren, die durch die Zellen der Epidermis und der Dermis produziert und freigesetzt werden, eine bedeutende Rolle (Corsini/Galli 2000, Ulfgren 2000).

Im Folgenden wird auf die Entzündungsmediatoren, zu denen in erster Linie Zytokine zählen, und auf die Zellen, die diese Mediatoren produzieren, eingegangen.

6.1 Epidermale Zytokine

Die Abwehr des Organismus gegen äußere Reize wird durch lösliche Proteine reguliert, die als „Zytokine“ bezeichnet werden. Zytokine werden definiert als „biologisch hochaktive Glykoproteine, die Wachstum, Funktion und Differenzierung von Zellen regulieren und auf vielfältige Weise die Abläufe von Immunantworten und Entzündungen steuern“ (Braun-Falko/Plewig/Wolff 2005, S. 24). Meist sind es kleine Proteine mit einem Molekulargewicht zwischen 8 und 40 kD, die aus 50 bis 300 Aminosäuren bestehen (Fritsch 2004).

Feliciani/Gupta/Saucier (1996) unterteilen Zytokine nach ihren Funktionen, der Herkunft und ihrer chemischen Struktur in folgende Gruppen:

- Interleukine (IL),
- Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF),
- Chemokine,
- Colony-stimulating factors (CSF),
- Interferone (IFN),
- Wachstumsfaktoren (GF).

Zytokine gewährleisten sowohl lokale als auch periphere Interaktion und Kommunikation zwischen zellulären Elementen der entzündlichen Reaktionen. Zu ihren Funktionen gehören Regulation des Zellwachstums und deren Migration, Kontrolle der Zellfunktion und der Interaktion durch initiierte Änderungen in der Expression von Adhäsionsmolekülen und Zytokinrezeptoren (Corsini/Galli 2000). Die meisten Zytokine lösen ihre Wirkung auf die Zellen durch die Bindung an ihre Oberflächenrezeptoren aus (Steinhoff/Luger 2005), deren Expression durch verschiedene Signale reguliert wird (Fritsch 2004). Durch die Bindung der Zytokine an den Rezeptor werden biochemische Signale in das Zellinnere und den Zellkern übertragen, was die Transkription mit der anschließenden Translation auslöst (Fritsch 2004).

Zu den proinflammatorischen Zytokinen zählen unter anderem Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor (TNF). Während diese Zytokine eine Entzündungsreaktion auslösen und steuern, sorgen die antiinflammatorischen Zytokine, wie IL1-RA und IL-10, für die Geweberegeneration, indem sie die Entzündungsprozesse unterdrücken (Steinhoff/Luger 2005).

Neben Keratinozyten erfolgt die Produktion von Zytokinen durch Langerhanszellen, Mastzellen, Merkelzellen und Melanozyten (Feliciani/Gupta/Saucier 1996). Jede von diesen Zellen ist nur in der Lage, bestimmte Zytokine zu produzieren (Braun-Falko/Plewig/Wolff 2005).

6.2 Keratinozyten

Die ersten Hinweise auf die Beteiligung von Keratinozyten an den immunologischen Prozessen wurden zum ersten Mal durch die Arbeiten von Luger et al. (1981, zitiert nach Lisby/Baadsgaard 2006) und Sauder et al. (1981, zitiert nach Lisby/Baadsgaard 2006) geliefert, die ein von Keratinozyten sezerniertes Zytokin „epidermal derived thymocyte activating factor“ (ETAf) beschrieben haben. Später wurden die Funktionen dieses Zytokins dem IL-1 zugeschrieben.

Bei einer ungestörten homöostatischen Proliferation werden von den Keratinozyten biologisch relevante Stoffe (z.B. IL-1) dauernd produziert, diese werden aber nicht freigesetzt. Nach der Irritation durch äußere oder innere Noxen produzieren die Keratinozyten Mediatoren, welche die Entzündungs- und Immunreaktionen initiieren oder propagieren. Die Aufgabe der Mediatoren ist die Übersetzung der exogenen bzw. endogenen Einflüsse in Signale, die eine initiale antigenunspezifische Entzündungsreaktion auslösen. Der antigenunspezifischen Immunantwort kann bei Bedarf eine antigenspezifische Reaktion folgen (Fritsch 2004). Die Wirkung von Irritantien auf die Keratinozyten hängt von der Art des Irritans ab. Neben Zytokinen werden von Keratinozyten Oberflächenmoleküle und Wachstumsfaktoren gebildet (Lisby/Baadsgaard 2006).

6.3 Langerhanszellen

Die Langerhanszelle wurde im Jahr 1868 von Peter Langerhans beschrieben. Die Langerhanszellen machen ca. 2%-5% der epidermalen Zellpopulation aus und sind die wichtigsten antigen-präsentierenden Zellen. Die Rolle der Langerhanszellen bei der Auslösung irritativer Reaktionen ist noch nicht geklärt. Mikulowska/Falck (1994) fanden eine signifikante Abnahme der Langerhanszellen in der Epidermis infolge irritativer Einwirkung von NLS. Zusätzlich beobachteten sie eine Zunahme von Langerhanszellen in der Dermis, was darauf schließen lässt, dass deren Abnahme in der Epidermis zum Teil durch ihre Migration in die Dermis erklärt werden könnte. Gleichzeitig erkannten die Autoren die Schädigung der Zellen durch die irritative Einwirkung als relevanten Faktor für die Reduzierung der Langerhanszellen in der Epidermis. Zusätzlich wurde nach einer Irritation mit NLS ein Anstieg der Langerhanszellen im Lymphknoten beobachtet (Brand/Hunziker/Braathen 1992). Neben der Funktion als antigen-präsentierende Zelle werden von den Langerhanszellen folgende Zytokine produziert: IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 und TNF- α (Lisby/Baadsgaard 2006).

6.4 Immunologische Mechanismen irritativer Reaktion

In der Epidermis vorhandene Zytokine IL-1 und TNF- α lösen keine entzündliche Reaktion bei intakter Barrierefunktion aus. Eine Schädigung der Barriere initiiert Produktion und Freisetzung epidermaler Zytokine, deren wesentliche Aufgabe die Auslösung der Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen an Keratinozyten und Endothelzellen ist (Nickoloff 1998). Unter Zelladhäsionsmolekülen versteht man „Rezeptoren der Zelloberfläche, die die Bindung von Zellen an andere Zellen oder die extrazelluläre Matrix vermitteln“ (Fritsch 2004, S. 77).

Als erste Reaktion auf äußere Reize wird IL-1 α ausgeschüttet, was bereits in Stratum corneum gelagert ist. In einer späteren Phase wird durch IL-1 α eine weitere Synthese von IL-1 α sowie eine Kaskade weiterer Zytokine wie z.B. IL-1 β , IL-6 und IL-8 sowie TNF α in den belebten Zellen der Epidermis ausgelöst, was mindestens 8-10 Stunden dauert (de Jongh et al. 2006, Spiekstra et al. 2005, Steinhoff/Luger 2005).

Dadurch kommt es zur Auslösung einer entzündlichen Reaktion in der Epidermis und zur Vasodilatation in der Dermis (Corsini/Galli 2000). Um der Wirkung der oben genannten proinflammatorischen Zytokine gegenzusteuern, werden von Keratinozyten die antiinflammatorischen Zytokine produziert. Dazu zählt IL-Rezeptor-Antagonist (IL-1RA), welcher die Wirkung von IL-1 antagonisiert. Es lässt sich daraus ableiten, dass die Balance von IL-1 und IL-1RA wichtig für die Homöostase der Haut ist. Die Regulation der Homöostase der Haut erfolgt durch die Zytokine, vermutlich durch Stimulierung von Lipidsynthese und Förderung epidermaler Proliferation (Elias 2005).

6.5 Abrissmethode zur Untersuchung immunologischer Mechanismen

Die immunologische Beschaffenheit der Haut und die Veränderung des Zytokin-gehalts infolge einer Barrierschädigung kann mittels der Abrissmethode untersucht werden. Die Abrissmethode wurde 1940 von Wolf zur mikroskopischen Untersuchung der Hornschicht entwickelt. 1951 erweiterte Pinkus diese Methode, indem er mittels Abrissmethode die Dicke der Hornschicht bestimmte und die Regeneration der Epidermis nach der Entfernung der Hornschicht untersuchte (Pinkus 1951). Seit einigen Jahrzehnten wird diese Methode breit in dermatologischen Studien zur Untersuchung der Barrierefunktion des Stratum corneum angewandt (King et al. 1979). Dabei wurden die Regeneration der Barrierefunktion des Stratum corneum nach der akuten Irritation der Haut durch mehrere Abrisse (Koopman/Kežić/Verberk 2004) sowie die Wirkung von hautpflegenden Mitteln auf das Regenerationsvermögen der Haut (Fluhr et al. 1999) untersucht. Außerdem wurde diese Methode zur Bestimmung des Penetrationsverhaltens von Kosmetika und Arzneimittel eingesetzt (Cambon et al. 1991, v. Pelchrzim 2004). In den letzten Jahren wird diese Methode auch zur Untersuchung von Veränderungen immunologischer Beschaffenheit der Hornschicht nach der Hautirritation durchgeführt (de Jongh 2007, Perkins 2001).

7 Teilstudie I

Objektivierung von Hautempfindlichkeit mittels nichtinvasiver Untersuchungsverfahren: Standardisierung von NaOH-Irritabilitätstests

7.1 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit, deren Hauptziel die Standardisierung der Hautirritabilitätsdiagnostik in der Berufsdermatologie ist, soll der Einfluss der Umgebungsfaktoren (der Raumtemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit) auf die Ergebnisse des schnellen modifizierten Alkaliresistenztests bzw. des differenziellen Irritationstests (SMART/DIT) untersucht werden. Des Weiteren soll überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der atopischen Disposition und den Testbefunden besteht. Außerdem soll die Übereinstimmung von klinischen und hautphysiologischen Testergebnissen überprüft werden.

7.2 Methoden

7.2.1 Studiendesign

Die Studie ist Teil einer Multicenter-Studie zum schnellen modifizierten Alkaliresistenztest bzw. zum differenziellen Irritationstest (SMART/DIT), die im Rahmen der Standardisierung der Hautempfindlichkeitsdiagnostik von der im Jahre 2002 gegründeten Arbeitsgruppe der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD "Erfassung und Bewertung irritativer Hautschäden"³) durchgeführt wurde.

³ Folgende Mitglieder der ABD-Arbeitsgruppe trugen Untersuchungsergebnisse zur vorliegenden Studie bei: Dr. G. Bartel, Aachen; PD Dr. Brehler, Münster; Dr. A. Degenhardt, Bremen; Prof. Dr. J. Fluhr, Jena; Prof. Dr. P. J. Frosch, Dortmund; Dr. Dr. M. G. Haufs, Bochum; Apl. Prof. Dr. S. M. John (Vorsitz), Osnabrück; Dr. P. Kleesz, Mannheim, Dr. K. Kügler, Dortmund; Dr. H.-G. Manegold, Bielefeld; Dr. I. Schindera, Völklingen; Dr. N. Sizmann, Nürnberg; Dr. S. Soost, Berlin; Dr. K.-H. Tiedemann, Schwäbisch-Gmünd; Dr. E. Wagner, Berlin; Prof. Dr. M. Worm, Berlin

7.2.2 Untersuchungskollektiv

In die Studie wurden 500 berufsdermatologische Patienten aufgenommen, die sich im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2006 in zehn Untersuchungszentren der ABD-Arbeitsgruppe zur gutachterlichen Untersuchung vorstellten.

Die Voraussetzungen für die Durchführung des schnellen modifizierten Alkali-resistenztests bzw. des differenziellen Irritationstests (SMART/DIT) waren:

1. Keine ekzematösen Hautveränderungen an den Teststellen.
2. Allenfalls geringgradige Hautveränderungen an anderen Hautpartien weniger als 10% der Körperoberfläche betreffend und mehr als 30 cm Abstand zum Testareal.
3. Keine Reinigungsmittel oder Externa im Testareal über 12 Stunden vor Beginn des Tests.
4. Keine lokalen Corticosteroide bis minimal eine Woche vorher im Testareal.
5. Keine Feuchtarbeit minimal 2 Tage vorher.
6. Keine systemischen Corticosteroide bis minimal eine Woche vorher.
7. Übrige systemische antiallergische Medikation (z.B. Antihistaminika) 3 Tage vor Beginn der Testung absetzen (John 2001).

7.2.3 Anamnese

Bei jedem Probanden wurden eine ausführliche Anamneseerhebung und eine klinische Untersuchung durch Fachärzte für Dermatologie durchgeführt. Die Angaben zur Anamnese wurden mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben (Anhang A). Der Anamnesefragebogen enthielt Fragen zur Diagnose, zur Bestehensdauer von Handekzemen und zum Zeitintervall seit der Abheilung. Außerdem wurden Merkmale der atopischen Disposition sowie Informationen zur beruflichen und privaten Feuchtbelastung erhoben.

Zur Abschätzung der früheren und aktuellen beruflichen und privaten Feuchtexposition wurden folgende operationale Kriterien verwendet:

- Hoch: ≥ 4 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag
- Mittel: ≥ 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Gering: < 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Keine: keine relevante hautbelastende Exposition (John 2001).

Hinsichtlich der atopischen Hautdisposition wurden für die statistischen Auswertungen summarische Variablen gebildet. Darunter wurden alle Probanden zusammengefasst, bei denen in der Diagnose folgende atopische Hauterkrankungen genannt wurden: atopisches Handekzem, atopische Dermatitis (bzw. Beugenekzem), atopisches Palmarekzem (bzw. atop. Palmoplantarekzem) oder irritativ provoziertes atopisches Handekzem. In einer weiteren Variable wurden nur die Angaben zur gesicherten atopischen Dermatitis berücksichtigt. Ferner wurden die Angaben zur Inhalativatopie (allergisches Asthma oder allergische Rhinitis) in einer Variable zusammengefasst. Eine weitere Variable fasste die Angaben zur atopischen Hautdisposition und zur Inhalativatopie zusammen.

Im Laufe der Studie ist der Anamnesefragebogen modifiziert worden. Die Modifizierung betraf den Atopie-Status und die Angaben zur Abheilung von Hautveränderungen (vgl. Anhang A).

7.2.4 Alkaliresistenztest (SMART/DIT)

Der schnelle modifizierte Alkaliresistenztest bzw. der differenzielle Irritationstest (SMART/DIT) wurde parallel an der Unterarmbeugeseite (contralateral zur Händigkeit, in der Unterarmmitte an der Beugeseite) sowie im Bereich des Handrückens (der Händigkeit entsprechend) mit 2 x 10 Minuten Provokation mit 0,5 M NaOH und dazwischen liegendem Trocknungs- und Beobachtungsintervall von 10 Minuten durchgeführt. Als Kontrolle wurde eine 0,9% wässrige NaCl-Lösung in einem benachbarten Hautareal verwendet (John 2001). Die Messung des TWL (Transepidermaler Wasserverlust) erfolgte vor der Provokation nach einer Akklimatisationszeit von mindestens 15 Minuten. Zur Beurteilung der Hautirritation wurde 10 Minuten nach Beendigung der Provokationsphase die Messung des transepidermalen Wasserverlusts durchgeführt. Für die Messung wurden folgende Geräte eingesetzt: Taschengrät, MPA 5, TM 210 und TM 300. Δ -TWL wurde nach dem folgenden Verfahren berechnet: Zunächst wurde die Differenz der TWL-Werte nach der 10- bzw. 20-minütigen NaOH-Provokation zum Ausgangswert vor der Provokation

berechnet. Davon wurde die nach dem gleichen Prinzip gebildete Differenz der im Kontrollfeld erhobenen TWL-Werte subtrahiert. $\Delta\text{-TEWLN}_{\text{NaOH}, 10 \text{ bzw. } 20 \text{ min}} = (\text{TEWLN}_{\text{NaOH}, 10 \text{ bzw. } 20 \text{ min}} - \text{TEWLN}_{\text{NaOH}, 0 \text{ min}}) - (\text{TEWLN}_{\text{NaCl}, 10 \text{ bzw. } 20 \text{ min}} - \text{TEWLN}_{\text{NaCl}, 0 \text{ min}})$ (John 2001).

Die klinische Beurteilung erfolgte nach der 5-Punkt Ordinal Skala:

1 = „Nihil“,

2 = „Seifeneffekt“,

3 = „geringes Erythem und/oder minimale Vesikulation und/oder maximal 1 Erosion“,

4 = „deutliches Erythem und/oder deutliches Ödem und/oder deutliche Vesikulation und/oder mindestens 2 Erosionen“,

5 = „sehr deutliche(s) Erythem/Vesikulation/Ödem und/oder ≥ 5 Erosionen“ (John 2001).

Die Testung wurde abgebrochen, falls bereits nach 10 Minuten NaOH-Provokation deutliche klinische Reaktivität (>Stufe 3) auftrat bzw. jederzeit bei deutlichen subjektiven Beschwerden wie z. B. Juckreiz oder Brennen. Für die statistischen Auswertungen wurde eine dichotome Variable gebildet: Stufen 1 bis 2 wurden als „klinisch negativ“, Stufen 3 bis 5 als „klinisch positiv“ gewertet.

7.2.5 Statistische Analysen

Zur statistischen Auswertung wurde das Programmpaket SPSS für Windows (Version 12.0) genutzt. Neben einer deskriptiven statistischen Analyse wurde die Assoziation zwischen den atopischen Merkmalen und der klinischen Reaktivität mittels der Odds Ratio (OR) mit dazugehörigem exaktem 95% Konfidenzintervall (KI) quantifiziert. Die Höhe des Zusammenhangs von zwei Variablen mit mehr als zwei Kategorien wurde mittels Cramers Koeffizienten (CR) angegeben (Diehl/Arbinger 2001). Die Assoziation zwischen dem biophysikalischen Parameter ($\Delta\text{-TWL}$) und der klinischen Reaktivität (bzw. der atopischen Hautdisposition) wurde mittels eines bivariaten, nichtparametrischen Tests [Mann-Whitney-U-Test] überprüft, da eine Normalverteilung der Daten nicht angenommen werden konnte ($p < 0,001$, Kolmogorov-Smirnov-Test). Dadurch wurden auch Verfälschungen der Ergebnisse durch Extremwerte vermieden. Für die Analyse der prädiktiven Bedeutung von

biophysikalischen Parametern wurde die ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) eingesetzt. Korrelationen zwischen den anamnestischen, hautphysiologischen und klinischen Parametern wurden unter Verwendung des zweiseitigen Spearman Rangkorrelationstests berechnet (Weiß 2002).

7.3 Ergebnisse

7.3.1 Untersuchungszentren

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die Beteiligung der dermatologischen Untersuchungszentren der ABD-Arbeitsgruppe an der Studie.

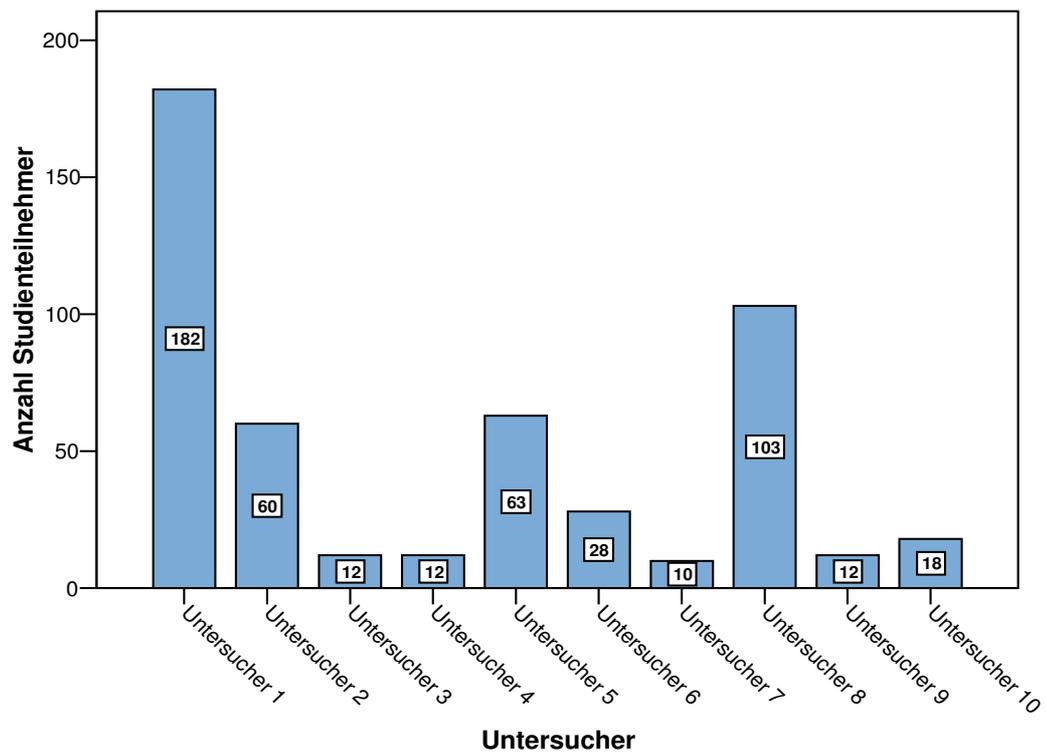


Abbildung 1: Beteiligung der Untersuchungszentren an der Studie (n=500).

7.3.2 Untersuchungskollektiv

7.3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

In diesem Untersuchungskollektiv ergab sich ein Männerüberhang. Von insgesamt 500 Untersuchten waren 292 (58,4%) männlich (Alter Median 41) und 208 (41,6%) weiblich (Alter Median 37,5). Die größte Altersgruppe der Untersuchten lag zwischen 21 und 30 Jahren (Abb. 2).

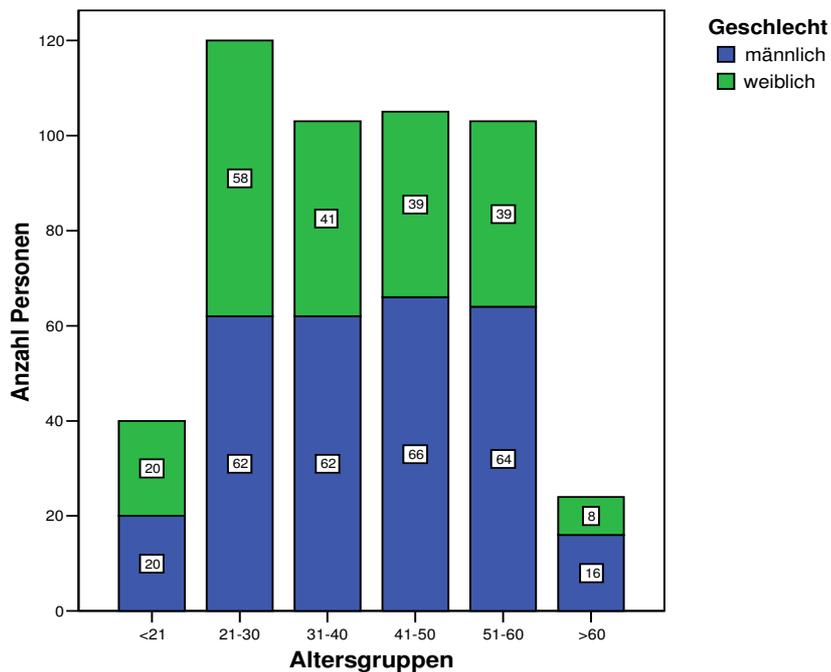


Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer (N=475).

7.3.2.2 Anamnestische Angaben

In Tabelle 1 sind die anamnestischen Merkmale der Probanden dargestellt. In 193 Fällen (38,6%) wurde ein atopisches Handekzem, ein atopisches Palmar bzw. Plantarekzem, ein irritativ-provoziertes atopisches Handekzem oder eine atopische Dermatitis konstatiert. Hinsichtlich einer gesicherten atopischen Dermatitis bzw. eines Beugenekzems konnten 186 Fälle ausgewertet werden, dabei wurde das Vorliegen einer atopischen Dermatitis bzw. eines Beugenekzems bei 43,5% bejaht. Atopische Merkmale wurden bei 26,2% als allergische Rhinitis und bei 9,8% als

allergisches Asthma bronchiale dokumentiert. Mindestens eines von den beiden Merkmalen der Inhalativatopie wurde bei 29,9% festgestellt. Insgesamt wurden Merkmale „atopische Hautdisposition“ und/oder „Inhalativatopie“ bei 48,4% angegeben.

<i>Atopische Merkmale</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Insgesamt</i>
Beugenekzem/ gesicherte atopische Dermatitis	81	43,5	186
Atopie (= atopisches Handekzem, atopisches Palmar- bzw. Plantarekzem, irritativ-provoziertes atopisches Handekzem oder atopische Dermatitis)	193	38,6	500
Allergische Rhinitis	122	26,2	466
Allergisches Asthma	45	9,8	458
Inhalativatopie	136	29,9	455
Atopie und/oder Inhalativatopie	242	49,4	490

Tabelle 1: Verteilung von anamnestischen Angaben.

Signifikant häufiger wurde eine atopische Hautdisposition bei Frauen konstatiert (OR 1,5; 95% KI: 1,1-2,2). Bei der Feststellung atopischer Merkmale wurde zwischen verschiedenen Untersuchungszentren ein großer Unterschied beobachtet. Der Anteil von Patienten mit atopischer Hautdisposition lag bei einzelnen Untersuchungszentren zwischen 8,3% und 60% und mit inhalativer Atopie zwischen 12,5% und 60%.

7.3.2.3 Diagnosen

In 28,9% der Fälle (n=181) wurde die Diagnose eines irritativen Kontaktekzems gestellt, bei 18,1% der Getesteten die eines allergischen Kontaktekzems. Das irritativ-provozierte atopische Handekzem war mit 12,9% vertreten, das atopische Handekzem wurde in 12,0% der Fälle diagnostiziert.

Überwiegend (bei 68,4%, n=342) wurde die Hauterkrankung als berufsbedingt eingeordnet. Bei 6,8% (n=34) wurde dies verneint, während bei 18% (n=90) eine sichere Zuordnung nicht möglich war und bei 1,4% (n=7) die Angabe fehlte. Ein

Untersucher verwendete eine weitere Antwortmöglichkeit „verschlimmert“; diese Angabe erfolgte bei 5,4% (n=27).

<i>Diagnose</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Dermatitis, irritativ chronische	181	28,9
Ekzem, kontaktallergisches	113	18,1
Handekzem, irritativ-provoziertes atopisches	81	12,9
Handekzem, atopisches	75	12
Dermatitis, atopische	42	6,7
Ekzem, hyperkeratotisches	30	4,8
Sensibilisierung ohne assoziierten aktuellen klinischen Befund	21	3,4
Psoriasis	20	3,2
Ekzem, nicht klassifiziertes	15	2,4
Sonstiges	13	2,1
Ekzem, dyshidrotisches	13	2,1
Kontakturticaria	3	0,5
Ekzem, aerogenes (airborne dermatitis)	3	0,5
Palmarekzem, atopisches	3	0,5
Sebostase	3	0,5
Palmoplantarekzem, atopisches	3	0,5
Proteinkontaktdermatitis	2	0,3
Ekzem, dysregulativ-mikrobielles (nummulär)	1	0,2
Urticaria	1	0,2
Exanthem (nicht urticariell)	1	0,2
Dermatitis, irritativ akute	1	0,2
Ichthyosis vulgaris	1	0,2
<i>Gesamt</i>	<i>626</i>	<i>100,0</i>

Tabelle 2: Diagnosen. Erst- und Zweitdiagnosen berücksichtigt; zum Teil Mehrfachnennungen.

7.3.2.4 Hautzustand bei der Untersuchung

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren bei 42,4% (n=216) von insgesamt 500 Untersuchten die Hautveränderungen an den Händen vollständig oder weitestgehend abgeheilt. Bei 4,2% (n=21) fehlte die Angabe. 53,4% (n=267) wiesen minimale restliche Hautveränderungen auf. 59,8% (n=299) hatten nie Hautveränderungen an anderen Lokalisationen. 38% (n=190) hatten Hautveränderungen an übrigen Körperlokalisationen (fehlende Angaben – 2,3%, n=11), davon waren zum Zeitpunkt der Untersuchung die Hautveränderungen bei 35,8% (n=68) abgeheilt. Die am häufigsten genannten Lokalisationen der aktuellen Hautveränderungen waren Ellenbeugen (bzw. Ellenbogen und Oberarme) mit 21,3% (n=35) gefolgt von Kopf (Gesicht, behaarter Kopf, Nacken, Hals) mit 19,2% (32) und Füßen mit 18,9% (n=31). Unterarme bzw. Handgelenke waren bei 10,4% (n=17) festgestellt (zum Teil Mehrfachnennungen).

7.3.2.5 Berufliche Tätigkeit und Feuchtbelastung

Die durchschnittliche Tätigkeitsdauer im derzeitigen Beruf betrug 8,2 (Median 4,1) Jahre, im früheren Beruf 13,5 (Median 10) Jahre (Abb. 3 und 4). Unter den aktuellen Berufsgruppen dominierten Tätigkeiten mit unbestimmter Exposition (n=170, 34,0%), darunter waren 130 (76,5%) Untersuchte arbeitslos, 15 (8,8%) Rentner und 14 (8,2%) befanden sich in einer Umschulung. Häufig wurden dabei Gesundheitsdienstberufe (6,6%) und Büroberufe (5,4%) genannt. Bei den früheren Berufen wurden am häufigsten folgende hautbelastende Berufe genannt: Friseure mit 15% gefolgt von Mechanikern und Maurern jeweils mit 10,7%. Die Back- und Konditorwarenhersteller waren mit 9,3% und die Gesundheitsdienstberufe mit 8,3% vertreten. Eine ausführliche Darstellung der früheren und aktuellen Berufsgruppen der Probanden ist dem Anhang B zu entnehmen.

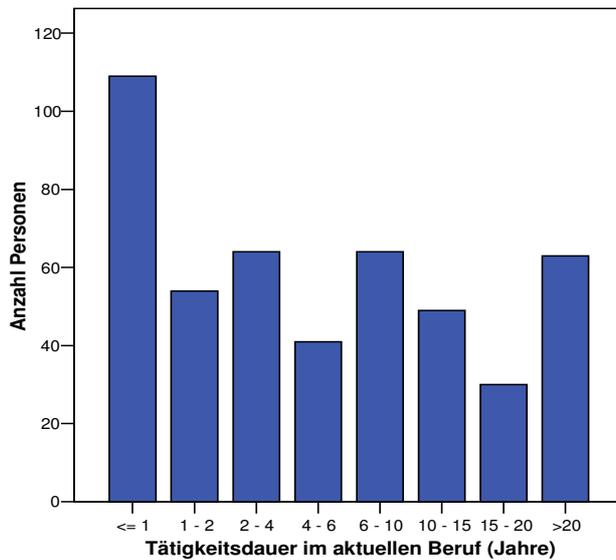


Abbildung 3: Tätigkeitsdauer im aktuellen Beruf (n=474).

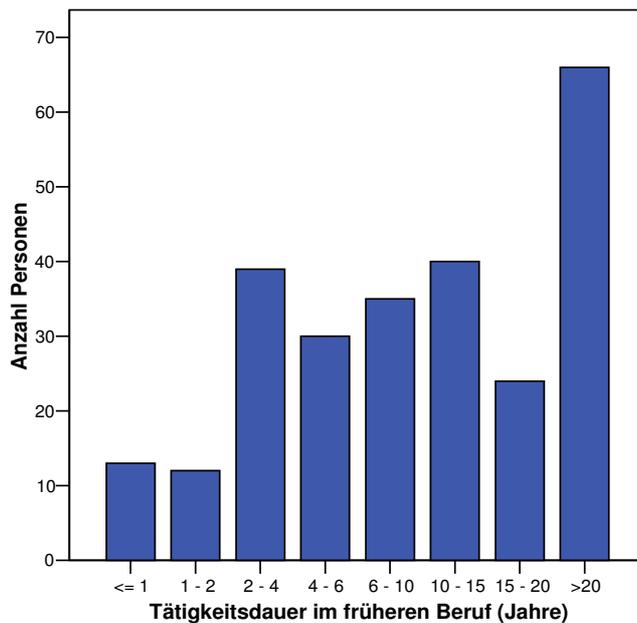


Abbildung 4: Tätigkeitsdauer im früheren Beruf (n=259).

Bei 49 Probanden (9,8%) war die berufliche Feuchtbelastung zum Zeitpunkt der Untersuchung hoch, bei 97 (19,4%) mittel und bei 91 (18,2%) gering. Die Mehrheit (n=257, 51,4%) war keiner Feuchtbelastung ausgesetzt. Früher waren 116 Probanden (23,2%) in einem Beruf mit hoher Feuchtbelastung beschäftigt (mittel: n=100, 20%,

gering: n=59, 11,8%, keine: n=182, 36,4%). Im privaten Bereich gaben nur drei Studienteilnehmer (0,6%) eine hohe Feuchtbelastung, 44 (8,8%) eine mittlere, 242 (48,4%) eine geringe und 204 (40,8%) keine Feuchtbelastung an (Abb. 5).

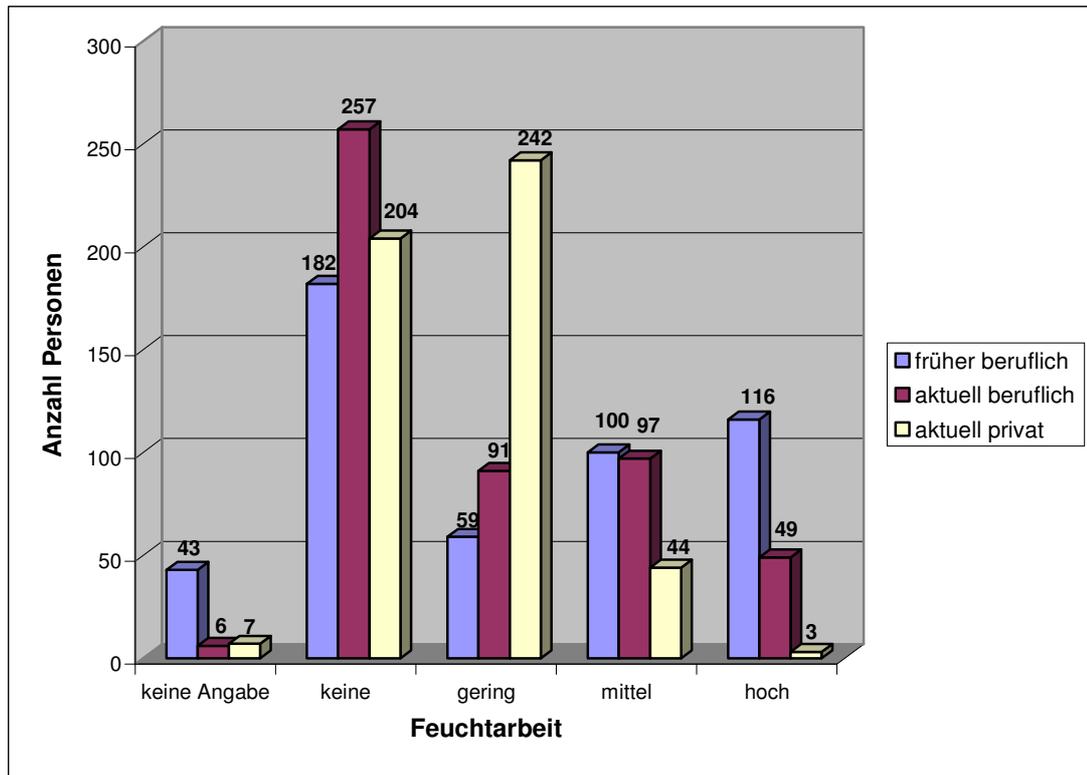


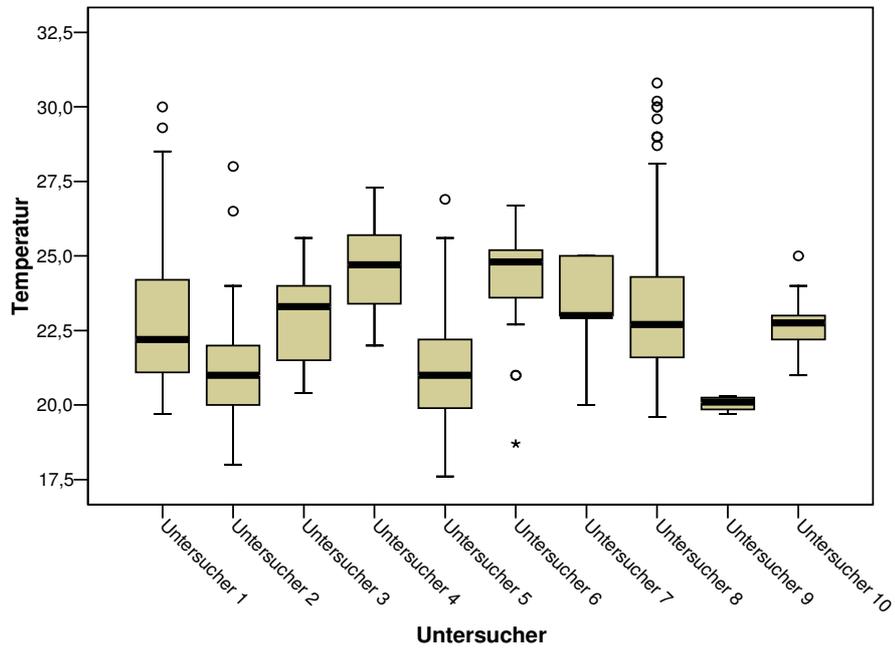
Abbildung 5: Vergleich der früheren beruflichen, aktuellen beruflichen und aktuellen privaten Feuchtbelastung (n=500).

7.3.3 Alkali-resistenztest (SMART/DIT)

7.3.3.1 Messbedingungen

Die SMART/DIT-Testungen sind unter unterschiedlichen klimatischen Bedingungen durchgeführt worden. Hinsichtlich der Raumtemperatur und der relativen Luftfeuchtigkeit wurden zwischen den Untersuchungszentren große Unterschiede beobachtet. Der Vergleich von Messbedingungen ist in Abbildungen 6a und 6b dargestellt. Die Raumtemperatur lag zwischen 17,6°C und 30,8°C (Median 22,3°C), die relative Luftfeuchtigkeit zwischen 18,1% und 66,0% (Median 44,3%).

a)



b)

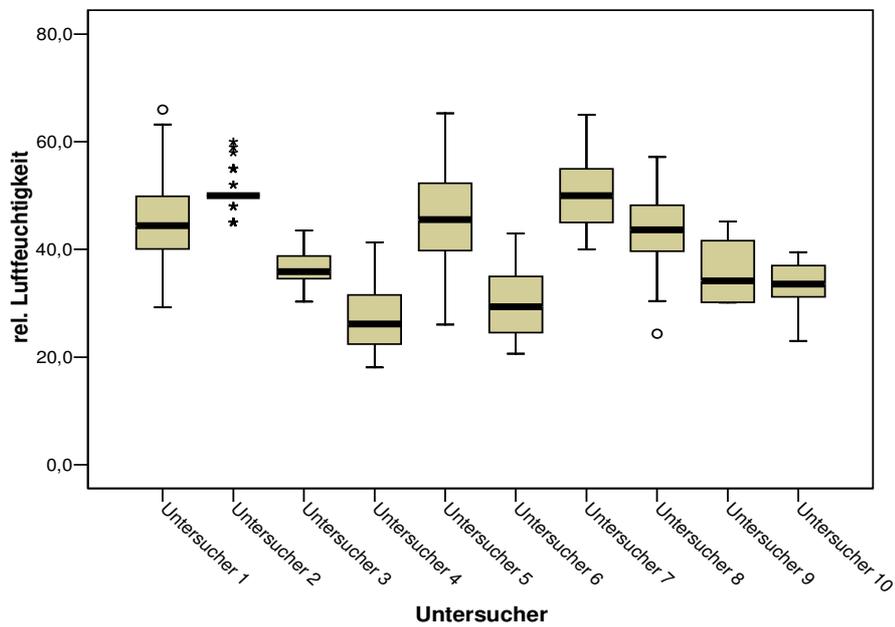


Abbildung 6a und 6b: Vergleich der Messbedingungen: a) Temperatur (n=484); b) Relative Luftfeuchtigkeit (n=485). Horizontale fette Linie in den Boxen: Median; obere und untere Begrenzung der Box: 25 versus 75% Perzentile.

7.3.3.2 Klinische Testbefunde

Der differenzielle Irritationstest an den Testlokalisationen Unterarm und Handrücken wurde bei 96,8% (n=484) von insgesamt 500 Probanden durchgeführt. Bei 15 (3%) wurde die Testung (SMART) nur im Tastareal Unterarm durchgeführt. Bei 23 (4,6%) der Untersuchten wurde die Testung wegen einer positiven klinischen Reaktion am Unterarm unterbrochen. Wegen der Reaktion am Handrücken wurde die Testung nach 10 Minuten NaOH-Provokation bei 30 (6%) der Untersuchten abgebrochen. Für die Auswertungen wurde eine summarische Variable „Klinik nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH“ gebildet. Die Reaktivität am Handrücken (n=120, 24,0%) war insgesamt geringer als am Unterarm (n=133, 26,6%). Bei 10,1% (n=49) der Patienten zeigten sich positive Reaktionen nur im Testareal Handrücken (Tab. 3).

	UA +	UA -	Gesamt
HR +	71	49	120
HR -	62	302	364
Gesamt	133	351	484

Tabelle 3: Vergleich der klinischen Befunde nach NaOH-Provokation an Handrücken (HR) und Unterarm (UA) (n=484).

7.3.3.3 Prüfung der Geschlechts- und Altersabhängigkeit

In Tabellen 4 und 5 ist die Spearman Rangkorrelation dargestellt. Es findet sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Testergebnis an beiden Testlokalisationen und dem Alter der Untersuchten. (UA: $r_s=-0,031$; HR: $r_s=-0,059$). Außerdem wurden weder am Unterarm ($r_s=-0,035$) noch am Handrücken ($r_s=-0,062$) geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der klinischen Reaktivität festgestellt.

Korrelationen

			Alter bei Untersuchung	Geschlecht	UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH
Spearman-Rho	Alter bei Untersuchung	Korrelationskoeffizient	1,000	-,106*	-,031	-,059
		Sig. (2-seitig)	.	,018	,494	,200
		N	496	496	496	480
	Geschlecht	Korrelationskoeffizient	-,106*	1,000	-,035	-,062
		Sig. (2-seitig)	,018	.	,440	,176
		N	496	500	500	484
	UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,031	-,035	1,000	,408**
		Sig. (2-seitig)	,494	,440	.	,000
		N	496	500	500	484
	HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,059	-,062	,408**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,200	,176	,000	.
		N	480	484	484	484

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 4: Prüfung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der SMART/DIT-Testung bezogen auf die Testbefunde (Spearman Rangkorrelationen).

Wie in Tabelle 5 dargestellt, fand sich ein niedriger Korrelationskoeffizient ($r_s = -0,128$) zwischen den $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ -Werten nach der NaOH-Provokation und dem Geschlecht der Probanden. Demnach waren die $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ -Werte bei den männlichen Probanden am Handrücken höher als bei den Frauen (Median 4,1 vs. 1,5) ($z = -2,884$, $p < 0,005$ [Mann-Whitney-U-Test]).

Korrelationen

			Alter bei Untersuchung	Geschlecht	UA Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	HR Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH
Spearman-Rho	Alter bei Untersuchung	Korrelationskoeffizient	1,000	-,106*	-,026	-,016
		Sig. (2-seitig)	.	,018	,562	,725
		N	496	496	496	480
	Geschlecht	Korrelationskoeffizient	-,106*	1,000	-,034	-,128**
		Sig. (2-seitig)	,018	.	,454	,005
		N	496	500	500	484
	UA Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,026	-,034	1,000	,477**
		Sig. (2-seitig)	,562	,454	.	,000
		N	496	500	500	484
	HR Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,016	-,128**	,477**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,725	,005	,000	.
		N	480	484	484	484

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 5: Prüfung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der SMART/DIT-Testung bezogen auf den hautphysiologischen Parameter $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ (Spearman Rangkorrelationen).

7.3.3.4 Messbedingungen und Testergebnisse

Hinsichtlich des Einflusses der Messbedingungen auf die klinischen Testbefunde war zwischen den klinischen Reaktionen am Unterarm und den Messbedingungen (Raumtemperatur, relative Luftfeuchtigkeit) keine signifikante Abhängigkeit festzustellen. Lediglich zwischen der relativen Luftfeuchtigkeit und dem klinischen Testausgang am Handrücken ergab sich eine inverse schwache Korrelation ($r_s = -0,132$, Tab. 6). Weder am Handrücken noch am Unterarm zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den Messbedingungen und dem biophysikalischen Parameter $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH } 10 \text{ bzw. } 20 \text{ min}}$ (Tab.7).

			Korrelationen			
			Temperatur	rel. Luftfeuchtigkeit	UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,161**	,072	,062
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,113	,177
		N	484	482	484	469
	rel. Luftfeuchtigkeit	Korrelationskoeffizient	-,161**	1,000	-,027	-,132**
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,549	,004
		N	482	485	485	470
	UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	,072	-,027	1,000	,408**
Sig. (2-seitig)		,113	,549	.	,000	
N		484	485	500	484	
	HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	,062	-,132**	,408**	1,000
Sig. (2-seitig)		,177	,004	,000	.	
N		469	470	484	484	

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 6: Korrelationen zwischen den klinischen Testbefunden nach der NaOH-Provokation und den Messbedingungen: Raumtemperatur und relativer Luftfeuchtigkeit (Spearman Rangkorrelationen).

Korrelationen

			Temperatur	rel. Luftfeuchtigkeit	UA Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	HR Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH
Spearman-Rho	Temperatur	Korrelationskoeffizient	1,000	-,161**	-,011	,020
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,806	,670
		N	484	482	484	469
	rel. Luftfeuchtigkeit	Korrelationskoeffizient	-,161**	1,000	-,081	-,071
		Sig. (2-seitig)	,000	.	,073	,124
		N	482	485	485	470
	UA Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,011	-,081	1,000	,477**
		Sig. (2-seitig)	,806	,073	.	,000
		N	484	485	500	484
	HR Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	,020	-,071	,477**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,670	,124	,000	.
		N	469	470	484	484

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 7: Korrelationen zwischen dem $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ und den Messbedingungen: Raumtemperatur und relativer Luftfeuchtigkeit (Spearman Rangkorrelationen).

7.3.3.5 Hautzustand und klinische Testergebnisse

Zwischen dem Zeitintervall seit der Abheilung von Hautveränderungen an den Händen und den klinischen Reaktionen im Testareal Handrücken ergab sich keine signifikante Korrelation (Spearman, $r_s=-0,089$). Zwischen den zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden Hautveränderungen an anderen Körperlokalisationen und positiven klinischen Testbefunden bestand ein signifikanter Zusammenhang [OR 1,68: 95% KI: 1,086-2,600]. Zwischen dem Zeitintervall seit der Abheilung dieser Hautveränderungen und der klinischen Reaktivität war keine signifikante Korrelation festzustellen ($r_s=-0,046$, Spearman Rangkorrelationen).

7.3.3.6 Bestehensdauer des Handekzems und klinische Testbefunde

Die durchschnittliche Bestehensdauer von Handekzemen betrug 74,4 Monate (Median 44,0 Monate, Spannweite 595,0 Monate). Die Bestehensdauer wies eine signifikante Assoziation weder mit den klinischen Testbefunden noch mit dem hautphysiologischen Parameter $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ auf (Tab. 8 und 9, Spearman Rangkorrelationen).

Korrelationen

			Dauer Handekzem	UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH
Spearman-Rho	Dauer Handekzem	Korrelationskoeffizient	1,000	-,012	,008
		Sig. (2-seitig)	.	,789	,871
		N	469	469	453
	UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,012	1,000	,408**
		Sig. (2-seitig)	,789	.	,000
		N	469	500	484
	HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	,008	,408**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,871	,000	.
		N	453	484	484

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 8: Prüfung des Zusammenhangs zwischen den klinischen Testergebnissen und der Bestehensdauer des Handekzems (Spearman Rangkorrelationen).

Korrelationen

			Dauer Handekzem	UA Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	HR Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH
Spearman-Rho	Dauer Handekzem	Korrelationskoeffizient	1,000	-,058	,023
		Sig. (2-seitig)	.	,209	,621
		N	469	469	453
	UA Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,058	1,000	,477**
		Sig. (2-seitig)	,209	.	,000
		N	469	500	484
	HR Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	,023	,477**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,621	,000	.
		N	453	484	484

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 9: Prüfung des Zusammenhangs zwischen den klinischen Testergebnissen und dem Δ -TWL_{NaOH} (Spearman Rangkorrelationen).

7.3.3.7 Berufliche Feuchtbelastung und klinischer Testausgang

Abbildungen 7 und 8 stellen einen Vergleich des Ausprägungsgrades klinischer Reaktionen am Unterarm bzw. am Handrücken nach 20 Minuten der NaOH-Provokation bezogen auf die aktuelle berufliche Feuchtbelastung dar. Im Chi-Quadrat-Test wurde kein Zusammenhang zwischen der aktuellen beruflichen Feuchtbelastung und der vermehrten Hautreagibilität gegenüber NaOH festgestellt (UA: p=0,7; HR: p=0,828).

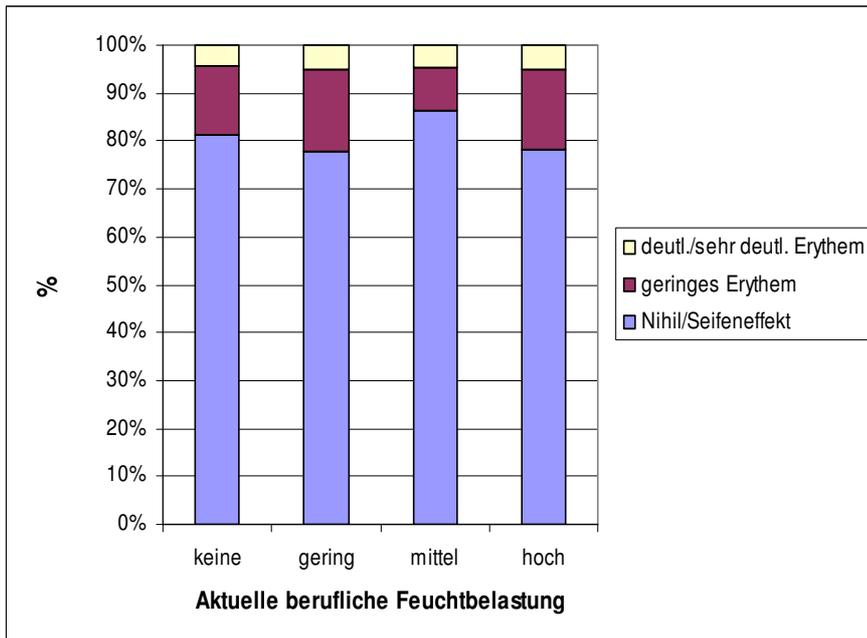


Abbildung 7: Einfluss der aktuellen beruflichen Feuchtbelastung auf das Testergebnis im differenziellen Irritationstest (Klinik HR nach 20 Minuten NaOH-Provokation).

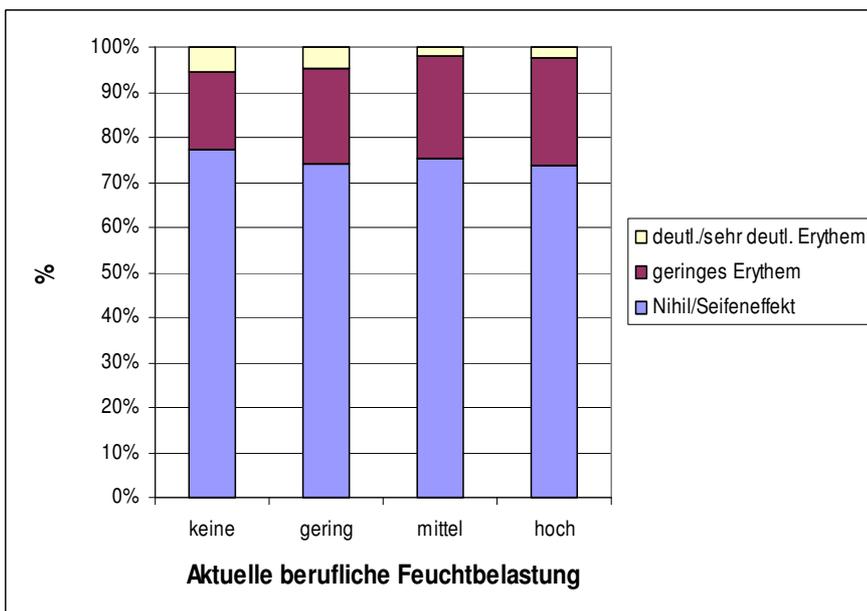


Abbildung 8: Einfluss der aktuellen beruflichen Feuchtbelastung auf das Testergebnis im differenziellen Irritationstest (Klinik UA nach 20 Minuten NaOH-Provokation).

7.3.3.8 Biophysikalische Messungen und klinische Testbefunde

Zwischen positiven klinischen Reaktionen an beiden Testlokalisationen und dem biophysikalischen Parameter $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (HR: $z=-10,33$, $p<0,001$; UA: $z=-9,11$, $p<0,001$ [Mann-Whitney-U-Test]). Dieser Zusammenhang wird in Abbildungen 9 und 10 graphisch dargestellt. $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ -Werte nach 10 Minuten wurden für die Auswertung verwendet, wenn die Testung nach 10 Minuten der Provokation wegen der klinischen Reaktion abgebrochen wurde.

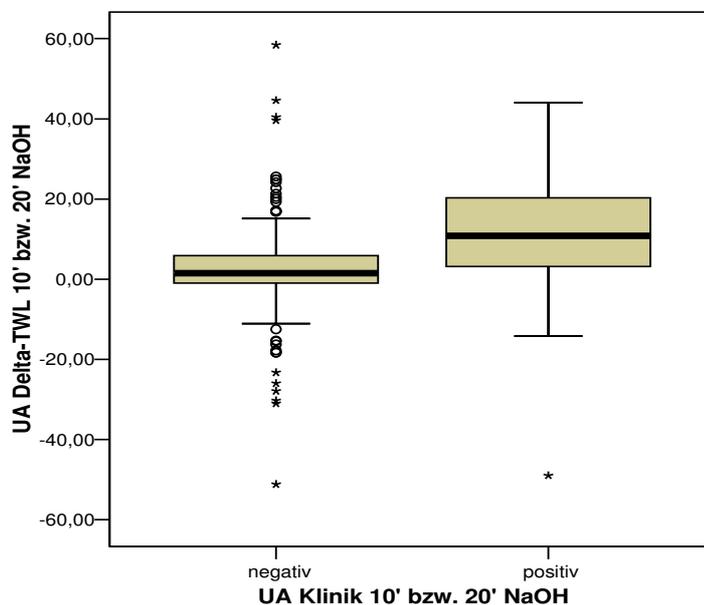


Abbildung 9: $\Delta\text{-TWL}$ nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (UA) in Bezug zur Klinik (UA) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH ($n=500$), UA: $z=-9,11$, $p<0,001$ [Mann-Whitney-U-Test].

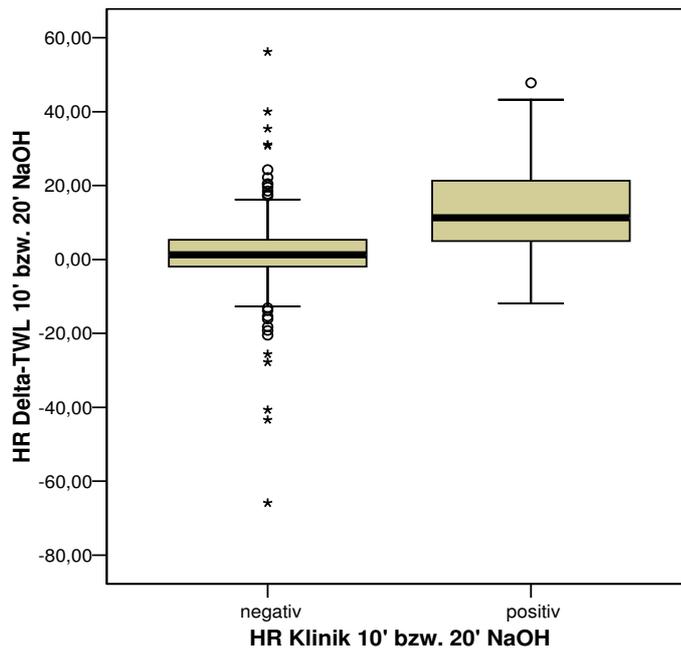


Abbildung 10: Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (HR) in Bezug zur Klinik (HR) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (n=484), HR: $z=-10,33$, $p<0,001$ [Mann-Whitney-U-Test].

7.3.3.9 ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) der Δ -TWL-Werte nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation

In einer ROC-Analyse (Abb. 11 und 12) konnte sowohl für die TWL-Messung am Unterarm als auch am Handrücken ein Cutpoint von $3\text{g}/\text{m}^2\text{h}$ ermittelt werden (UA: $C=0,75$; Sensitivität: 77,7; Spezifität: 62,6; HR: $C=0,814$; Sensitivität: 83,3; Spezifität: 62,9).

ROC-Kurve (UA Δ -TWL 10' bzw. 20' NaOH)

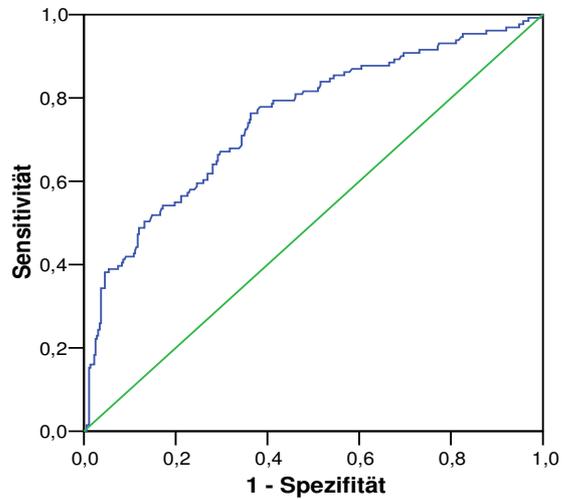


Abbildung 11: ROC-Analyse der Variablen „ Δ -TWL“ nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH (UA) bezüglich des Vorhersagewertes für die Klinik (UA) nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH, n=500 [C=0,750; Sensitivität: 77,7; Spezifität: 62,6].

ROC-Kurve (HR Δ -TWL 10' bzw. 20' NaOH)

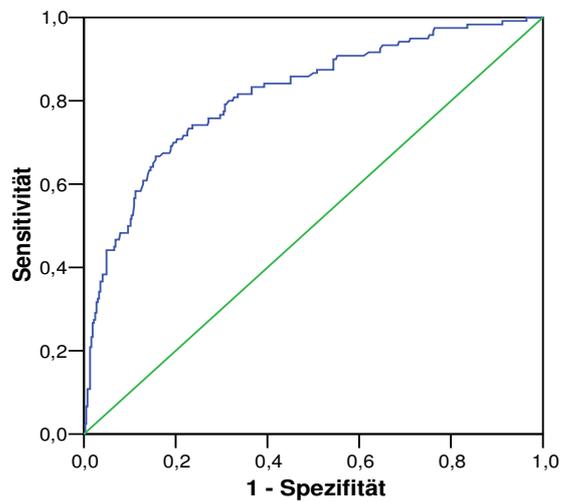


Abbildung 12: ROC-Analyse der Variablen „ Δ -TWL“ nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH (HR) bezüglich des Vorhersagewertes für die Klinik (HR) nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH, n=484 [C=0,814; Sensitivität: 83,3; Spezifität: 62,9].

Auf der Basis der in der ROC-Analyse ermittelten Cutpoints wurden in der Gruppe der Patienten, die am Unterarm positive klinische Reaktionen aufwiesen, 77,7% richtig zugeordnet. In der Gruppe der klinisch areaktiven Probanden wurden 63,4% richtig zugeordnet (Tab. 10).

UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH * Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH Kreuztabelle

			Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH		Gesamt
			<=3	>3	
UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	negativ	Anzahl	229	132	361
		Erwartete Anzahl	187,7	173,3	361,0
		% von UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	63,4%	36,6%	100,0%
	positiv	Anzahl	31	108	139
		Erwartete Anzahl	72,3	66,7	139,0
		% von UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	22,3%	77,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	260	240	500	
	Erwartete Anzahl	260,0	240,0	500,0	
	% von UA Klinik 10' bzw. 20' NaOH	52,0%	48,0%	100,0%	

Tabelle 10: Beziehungen zwischen der klinischen Reaktivität am Unterarm (10 bzw. 20 Minuten NaOH) und dem Δ -TWL_{10' bzw. 20' NaOH} nach Aufteilung des Kollektivs am ermittelten Cutpoint (3 g/m²h).

Am Handrücken wurden mittels des ermittelten Cutpoints 83,3% der klinisch positiven Probanden richtig klassifiziert. Bei den areaktiven Probanden lag der Anteil der richtig klassifizierten bei 62,9% (Tab. 11).

HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH * Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH Kreuztabelle

			Delta-TWL 10' bzw. 20' NaOH		Gesamt
			<=3	>3	
HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH	negativ	Anzahl	229	135	364
		Erwartete Anzahl	187,3	176,7	364,0
		% von HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH	62,9%	37,1%	100,0%
	positiv	Anzahl	20	100	120
		Erwartete Anzahl	61,7	58,3	120,0
		% von HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH	16,7%	83,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	249	235	484	
	Erwartete Anzahl	249,0	235,0	484,0	
	% von HR Klinik 10' bzw. 20' NaOH	51,4%	48,6%	100,0%	

Tabelle 11: Beziehungen zwischen der klinischen Reaktivität am Handrücken (10 bzw. 20 Minuten NaOH) und dem Δ -TWL_{10' bzw. 20' NaOH} nach Aufteilung des Kollektivs am ermittelten Cutpoint (3 g/m²h).

Tabelle 12 stellt einen Vergleich von Δ -TWL-Werten, die am Cutpoint $3\text{g/m}^2\text{h}$ dichotomisiert wurden, mit den Kombinationen von klinischen Testbefunden an beiden Testlokalisationen dar. Es ergab sich eine Signifikanz im Chi-Quadratstest ($CR=0,314$, $p<0,001$).

Klinik 10' bzw. 20' NaOH * Delta TWL UA/HR dichotom Kreuztabelle

			Delta TWL UA/HR dichotom				Gesamt
			UA \leq 3,HR \leq 3	UA $>$ 3,HR \leq 3	UA $>$ 3,HR $>$ 3	UA \leq 3,HR $>$ 3	
Klinik 10' bzw. 20' NaOH	UA-/HR-	Anzahl	149	48	56	49	302
		% von Delta TWL UA/HR dichotom	85,1%	64,9%	36,1%	61,3%	62,4%
		Korrigierte Residuen	7,8	,5	-8,2	-,2	
	UA+/HR-	Anzahl	14	18	27	3	62
		% von Delta TWL UA/HR dichotom	8,0%	24,3%	17,4%	3,8%	12,8%
		Korrigierte Residuen	-2,4	3,2	2,1	-2,7	
	UA+/HR+	Anzahl	8	6	51	6	71
		% von Delta TWL UA/HR dichotom	4,6%	8,1%	32,9%	7,5%	14,7%
		Korrigierte Residuen	-4,7	-1,7	7,8	-2,0	
	UA-/HR+	Anzahl	4	2	21	22	49
		% von Delta TWL UA/HR dichotom	2,3%	2,7%	13,5%	27,5%	10,1%
		Korrigierte Residuen	-4,3	-2,3	1,7	5,6	
Gesamt	Anzahl	175	74	155	80	484	
	% von Delta TWL UA/HR dichotom	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 12: Δ -TWL_{10'} bzw. 20' NaOH (dichotomisiert am ermittelten Cutpoint = $3\text{g/m}^2\text{h}$) in Bezug zur klinischen Reaktivität (10 bzw. 20 Minuten NaOH).

Der Vergleich von Testergebnissen von Patienten, die an beiden Testlokalisationen entweder klinisch positiv oder klinisch negativ reagierten, ergab einen signifikanten Unterschied mit einem höheren Koeffizienten ($CR=0,502$, $p<0,001$). In Abbildung 13 ist die Verteilung von Δ -TWL-Werten dargestellt, aufgeteilt nach klinisch positiven und klinisch negativen Probanden.

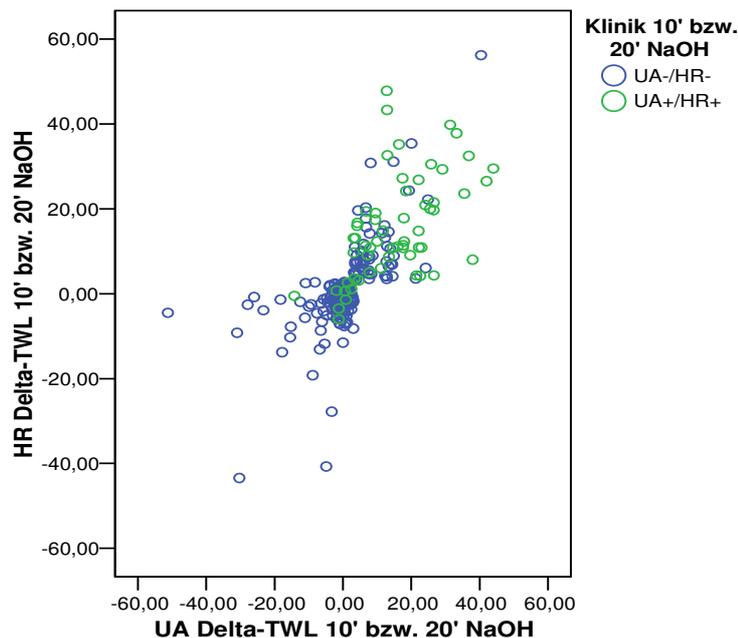


Abbildung 13: Δ -TWL-Werte aufgeteilt nach klinisch positiven und klinisch negativen Probanden.

7.3.4 Atopie in Bezug zu klinischen und hautphysiologischen Testergebnissen

Patienten mit atopischer Dermatitis (anamnestisch oder aktuell) wiesen signifikant häufiger positive klinische Reaktionen am Unterarm auf (OR 2,2; 95% KI: 1,1-4,2). Auch am Handrücken wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen vermehrter Hautreagibilität und atopischer Dermatitis (OR 2,0; 95% KI: 1,0-3,9) festgestellt (Tab. 13). Zwischen klinischen Testbefunden und unschärferer Definition von Atopie mit Einbeziehung von atopischer Dermatitis, atopischem Handekzem, atopischem Palmar- bzw. Palmoplantarekzem sowie irritativ-provoziertem atopischem Handekzem konnte im gesamten Untersuchungskollektiv kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung von einzelnen Untersuchungszentren ergaben sich signifikante Zusammenhänge. So war z.B. in einem Untersuchungszentrum ein signifikanter Zusammenhang zwischen der klinischen Reaktivität am Unterarm und den Merkmalen atopischer Hautdisposition festzustellen (OR 4,5; 95% KI: 0,9-21,5), während sich am Handrücken nur tendenziell ein Zusammenhang zeigte ($p=0,071$). Die Inhalativatopie (allergische

Rhinitis, Asthma bronchiale allergicum) wies keine signifikante Assoziation mit den klinischen Testbefunden auf.

	Atopische Dermatitis			
	Positiv		Negativ	
	UA +	UA -	UA +	UA -
HR +	17	10	9	12
HR -	11	41	12	69

Tabelle 13: Vergleich der klinischen Testbefunde nach NaOH-Provokation am Handrücken (HR) und Unterarm (UA) zwischen Patienten mit atopischer Dermatitis und ohne (n=181).

Hinsichtlich der hautphysiologischen Testbefunde konnte festgestellt werden, dass Δ -TWL-Werte bei den Probanden mit atopischer Dermatitis oder atopischem Handekzem signifikant häufiger über $3\text{g/m}^2\text{h}$ lagen (OR 1,8; 95% KI: 1,2-2,7; HR: OR 1,5; 95% KI: 1,0-2,2).

7.3.5 Subjektive Einschätzung der Hautempfindlichkeit

Die Untersuchten wurden gefragt, ob ihre Haut an den Händen seit der Abheilung des Ekzems empfindlicher wurde. 149 (29,8%) Probanden beantworteten die Frage mit „Ja“, 71 (14,2%) mit „Nein“. Bei 280 (56,0%) entfiel die Antwort wegen noch vorhandener Hautveränderungen oder die Angaben fehlten. Im Chi-Quadratstest wurde kein Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Hautempfindlichkeit und dem Geschlecht der Patienten festgestellt. Außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen der atopischen Hautdisposition und der individuellen Hautempfindlichkeit nachgewiesen werden. Es bestand keine Assoziation zwischen den Testbefunden und der von den Patienten angegebenen erhöhten Hautempfindlichkeit.

7.4 Diskussion

7.4.1 Geschlechts- und Altersabhängigkeit

Epidemiologische Studien zur Prävalenz von Handekzemen in der Bevölkerung haben gezeigt, dass Frauen häufiger Handekzeme entwickeln als Männer (Lantigna/Nater/Coenraads 1984, Meding 2000, Mortz et al. 2001). Ob das Geschlecht bzw. eine genetisch bedingte erhöhte Hautempfindlichkeit bei Frauen einen Einfluss auf die Entwicklung von Handekzemen hat, konnte nicht eindeutig bestätigt werden. Viele Forscher fanden diesbezüglich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (John 2001, Schieferstein/Krich-Hlobil 1982). Obwohl in einigen Studien festgestellt worden ist, dass Frauen eine vermehrte Hautirritabilität aufweisen (Patil/Maibach 1994), lässt sich die höhere Prävalenz von Handekzemen in der weiblichen Bevölkerung eher dadurch erklären, dass Frauen häufiger in hautbelastenden Berufen (z.B. Friseurgewerbe, Krankenpflege) arbeiten, und vor allem aber einer größeren irritativen Exposition im privaten Bereich ausgesetzt sind. Auch in der Zwillingsforschung wurde bestätigt, dass die höhere Prävalenz von Handekzemen bei Frauen nicht durch genetische Faktoren, sondern durch exogene Faktoren bedingt ist (Bryld et al. 2003). Dies wird durch die in der hier vorgelegten Untersuchung erhobenen Befunde unterstützt, die keinen Hinweis auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der klinischen Reaktivität ergaben. Außerdem bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Studienteilnehmer und deren subjektiver Einschätzung der Hautempfindlichkeit. Eine weitere Erklärung für höhere Prävalenz von Handekzemen bei Frauen könnte aus den Ergebnissen einer epidemiologischen Studie abgeleitet werden, die zeigte, dass die Merkmale atopischer Hautdisposition häufiger bei Frauen festgestellt werden (Mortz et al. 2001). In der vorliegenden Studie wurde atopische Hautdisposition signifikant häufiger bei Frauen konstatiert.

Hinsichtlich des Einflussfaktors „Alter“ unterstützen unsere Ergebnisse die Studien, in denen kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und der vermehrten Hautirritabilität beobachtet wurde (John 2001, Schieferstein/Krich-Hlobil 1982). In

der vorliegenden Untersuchung war eine signifikante Assoziation weder mit den klinischen noch mit den hautphysiologischen Testergebnissen festzustellen. Kolbe/Kligman/Stoudemayer (1998) fanden heraus, dass die Reaktionszeit gegenüber NaOH mit zunehmendem Alter der Probanden länger wurde. Dieser Unterschied war bei niedrigen Konzentrationen <1,0 M signifikant. Die Untersucher vermuteten, dass die Dicke der Epidermis mit dem Alter zunimmt, was der Grund für eine verzögerte Reaktion sein könnte. Rogers et al. stellten fest, dass die Gesamtmenge der epidermalen Lipide in der Altershaut im Vergleich zur jungen Haut unverändert bleibt, dass aber die Menge der Ceramide reduziert ist (Rogers/Mayo/Wathinson 1993). Dieses wurde auch in der Studie von Ghadially et al. (1998) bestätigt. Auch bezüglich der irritativen Exposition mit NLS berichteten Cua/Wilhelm/Maibach (1990) von einer verringerten Reagibilität bei Frauen ≥ 60 Jahre im Vergleich zu jungen Frauen. Nach der chronischen Irritation mit NLS zeigte sich eine verminderte Hautreagibilität in der Probandengruppe über 60 Jahre (69.8 ± 5.5 Jahre: Mittel + Standardabweichung) verglichen mit den jüngeren Probanden (27.7 ± 4.6) (Schwindt et al. 1998). In der vorliegenden Untersuchung war diese Altersgruppe (≥ 60) nur mit 5,6% vertreten. Die Mehrheit der Probanden (88%) der hier durchgeführten Studie lag im Bereich zwischen 20 und 60 Jahren, deshalb war dieser Unterschied hier nicht überprüfbar.

7.4.2 Einsatz des Alkali-resistenztests für die gewerbedermatologische Diagnostik

Eine Befragung von 23 berufsdermatologischen Gutachtern ergab, dass 35% den Einsatz von Hautfunktionstestungen bei berufsdermatologischen Fragestellungen für sinnvoll hielten. 30% lehnten diese Testungen ab und 26% bezweifelten ihre Aussagekraft. Den Ergebnissen dieser Befragung nach wurde am häufigsten (57%) der Alkali-resistenztest - trotz der fehlenden Standardisierung - im Rahmen von Begutachtungen bei der Berufskrankheit „Haut“ (BK-Ziffer 5101) durchgeführt. In einer Analyse von 117 Sozialgerichts-fällen wurde festgestellt, dass das Ergebnis des Alkali-resistenztests beurteilungsrelevant war. Dabei bestanden in 75,9% der

Verfahren versicherungsrechtlich widersprüchliche Gutachtereinschätzungen (John 2001). Die Standardisierung des Tests ist somit für eine einheitliche Beurteilung von Versicherten mit Berufsdermatosen notwendig. Die Standardisierungskriterien wurden in Osnabrück erarbeitet, indem der Alkaliresistenztest bezüglich der Lokalisation, der Testintervalle, der Interpretation der Testergebnisse und der Indikation standardisiert wurde. Der modifizierte Alkaliresistenztest (SMART/DIT) ermöglichte auf der Basis klinischer und hautphysiologischer Befunde die Identifizierung einer anlagebedingten vermehrten Hautreagibilität sowie die Objektivierung irritativer subkutaner Folgeschäden (John 2001).

Dieser modifizierte Alkaliresistenztest wurde in der vorliegenden Untersuchung hinsichtlich seiner Validität und Praktikabilität im Einsatz bei der gewerbedermatologischen Routinediagnostik evaluiert.

7.4.2.1 Messbedingungen und Testergebnisse (SMART/DIT)

Eines der Ziele der vorgelegten Untersuchung war, den Einfluss der Messbedingungen Raumtemperatur und relativer Luftfeuchtigkeit auf hautphysiologische Messergebnisse (Δ -TWL_{NaOH}) sowie auf klinische Testbefunde zu überprüfen. Viele Umgebungsfaktoren wie z.B. relative Luftfeuchte und Temperatur, Schweißdrüsenaktivität und saisonale Einflüsse können die TWL-Messwerte beeinflussen. Der saisonale Einfluss auf die Ergebnisse des schnellen modifizierten Alkaliresistenztests wurde bereits von John/Uter (2004) untersucht. Dabei stellten sie fest, dass die klinische Reaktivität am Handrücken eine signifikante Assoziation mit der absoluten Luftfeuchte und der Temperatur aufwies, während zwischen der Hautirritabilität am Unterarm und den meteorologischen Einflüssen kein Zusammenhang festgestellt wurde.

Die Standardisierungskommission der Europäischen Gesellschaft für Kontaktdermatitis (European Society of Contact Dermatitis, ESCD) entwickelte Richtlinien für die Durchführung von TWL-Messungen (Pinnagoda et al. 1990). Zur Verbesserung der Reliabilität der Messungen wird demnach empfohlen, die Messungen in klimatisierten Räumen (Raumtemperatur zwischen 20-22°C, relative Luftfeuchte 40%) nach der Einhaltung einer Akklimatisationsphase durchzuführen. In der Praxis

ist es nicht immer möglich, diese Untersuchungen unter klimatisierten Laborbedingungen durchzuführen. Auch in der vorliegenden Studie wurden die TWL-Messungen nicht überall in klimatisierten Räumen durchgeführt. Die Raumtemperatur lag zwischen 17,6°C und 30,8°C (Median 22,3°C, Mittel 22,6°C), die relative Luftfeuchtigkeit zwischen 18,1% und 66,0% (Median 44,3%, Mittel 43,7%). In diesem Untersuchungskollektiv wurde keine Korrelation zwischen der Raumtemperatur und den hautphysiologischen Testergebnissen (Δ -TWL_{NaOH}) an beiden Testlokalisationen (Unterarm, Handrücken) festgestellt. Ebenfalls fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der Luftfeuchtigkeit und dem Δ -TWL_{NaOH}. Zwischen den klinischen Testbefunden am Unterarm und den Umgebungsfaktoren wurde keine Korrelation nachgewiesen. Lediglich im Bereich des Handrückens wurde eine schwache Korrelation der klinischen Reagibilität mit der relativen Luftfeuchtigkeit festgestellt.

Trotz unterschiedlicher und nicht überall standardisierter Messbedingungen hat sich der hautphysiologische Parameter Δ -TWL_{NaOH} als relativ robust erwiesen. Eine signifikante Korrelation fand sich zwischen den klinischen Testergebnissen und dem transepidermalen Wasserverlust (Δ -TWL_{NaOH}), der somit zur Absicherung der klinischen Testergebnisse geeignet ist.

In einer ROC-Analyse konnte sowohl für die TEWL-Messung am Unterarm als auch am Handrücken ein Cut-Point von 3g/m²h ermittelt werden. Unter hautphysiologischen Aspekten ist der Test in beiden Lokalisationen damit bei einem Δ -TWL_{NaOH} >3 als positiv zu bewerten. Im Vordergrund sollten aber die klinischen Beobachtungen stehen. Der transepidermale Wasserverlust kann bei klinisch schwachen Reaktionen zur weiteren Differenzierung herangezogen werden. In Zweifelsfällen ist eine Wiederholung des Testes (z. B. auf der contralateralen Seite) zu veranlassen.

7.4.2.2 Einsatz des Alkali-resistenztests zur Objektivierung einer anlagebedingten erhöhten Hautreagibilität

Mit der Frage, ob erhöhte Hautreagibilität mit atopischer Disposition in einem Zusammenhang steht, beschäftigten sich viele Forscher. Die Ergebnisse ihrer Studien waren kontrovers (Basketter/Miettinen/Lahti 1998, John 2001, 2007, Tupker et al.

1990). Diese Unterschiede lassen sich durch den Einsatz unterschiedlicher Irritanzen und deren Konzentration, durch die Methoden, die Wahl der Testlokalisationen und die unterschiedliche Größe der Untersuchungskollektive erklären (John 2007).

Experimentelle Studien, die klinisch unauffällige Haut von Patienten mit atopischem Ekzem im Vergleich zu gesunden Personen untersuchten, stellten bei den Atopikern eine gesteigerte Hautirritabilität nach der NLS-Provokation fest, die sich durch klinische Reaktion objektivieren ließ (Agner 1991, Nassif et al. 1994, Seidenari/Belletti/Schiavi 1996). Gollhausen (1991) konstatierte bei Atopikern ein früheres Auftreten von Juckreiz nach der Behandlung mit Dimethylsulfoxid (DMSO) und Histamin und erhöhte TWL-Werte nach NLS-Irritation. Andere Forscher dagegen stellten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der irritativen Reaktion zwischen den Atopikern und Nichtatopikern fest (Basketter/Miettinen/Lahti 1998, Stolz/Hinnen/Elsner 1997). Fartasch/Bassukas/Diepgen (1992) fanden eine langsamere Barriereregeneration bei den Atopikern im Vergleich zu hautgesunden Probanden. Seidenari/Belletti/Schiavi (1996) stellten erhöhte TWL-Ausgangswerte bei den Probanden mit atopischen Merkmalen fest.

Der Zusammenhang zwischen Atopie und klinischen Testbefunden (SMART) wurde in der Osnabrücker Studie untersucht, an der 572 berufsdermatologisch erkrankte Patienten teilnahmen. Atopische Hautdisposition (atopische Dermatitis, atopisches Palmar- bzw. Plantarekzem oder atopisches Beugenekzem) wurde bei 43,4% der Probanden dokumentiert, sie korrelierte signifikant mit dem hautphysiologischen Parameter $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ (John 2001). In einer späteren Studie an 554 berufsdermatologischen Patienten wurde hinsichtlich der klinischen Reaktivität ein signifikant erhöhtes Risiko für die Personen mit atopischer Hautdisposition festgestellt (UA: OR 4,8, 95% KI: 3,0-7,8; HR: OR 3,1, 95% KI: 1,8-5,5 John/Uter 2004).

In der vorliegenden Untersuchung wurde atopische Hautdisposition in 38,6% der berufsdermatologischen Patienten konstatiert. Im gesamten Untersuchungskollektiv war der Zusammenhang zwischen den atopischen Merkmalen (atopische Dermatitis, atopisches Handekzem, atopisches Palmar- bzw. Palmoplantarekzem) und den positiven Testbefunden nicht signifikant. Bei der Adjustierung nach den einzelnen Untersuchungszentren fanden sich jedoch signifikante Zusammenhänge. Dass im

gesamten Untersuchungskollektiv keine signifikante Korrelation der Testreaktionen mit atopischen Merkmalen festzustellen war, lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass auch bei den Personen, die keine atopischen Merkmale aufweisen, unterschiedliche Reaktionen auf Irritanzen festzustellen sind (Tupker et al. 1990). Außerdem ist der Einfluss der Untersucher auf die Feststellung von atopischen Merkmalen zu berücksichtigen. In einer Studie wurden Osnabrücker und Dresdner Patientenkollektive verglichen. Hinsichtlich der gutachterlichen Diagnostik fiel auf, dass endogene Dermatosen im Osnabrücker Kollektiv häufiger (46%) als im Dresdner Kollektiv (12%) diagnostiziert wurden (John 2001). Auch in der vorliegenden Studie wurden diesbezüglich Unterschiede zwischen verschiedenen Untersuchungszentren beobachtet.

Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen einer gesicherten atopischen Dermatitis bzw. einem Beugeneckzem (anamnestisch oder aktuell) und einer erhöhten Hautirritabilität nachgewiesen werden. Somit erscheint der SMART/DIT-Test dazu geeignet zu sein, Personen mit einer anlagebedingten Hautempfindlichkeit zu identifizieren. Neben der Objektivierung einer anlagebedingten Hautempfindlichkeit für die Beurteilung der Ursachen einer berufsbedingten Hauterkrankungen im Rahmen einer Begutachtung könnte dieser Test auch für die Bestimmung des individuellen Risikos, an einem Handekzem zu erkranken, bei Berufseingangsuntersuchungen eingesetzt werden. Dass ein vorberufliches oder aktuelles Beugeneckzem bzw. atopische Dermatitis mit einer Risikoerhöhung verbunden ist, an einem berufsbedingten Ekzem zu erkranken, wurde in epidemiologischen Studien festgestellt (Meding/Swanback 1990, Uter 1999). Die prädiktive Bedeutung von Ergebnissen der SMART/DIT-Testungen für die Entstehung von berufsbedingten Hauterkrankungen könnte in prospektiven epidemiologischen Längsschnittstudien untersucht werden. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass sich in den wenigen bisherigen prospektiven Studien, welche die prognostische Aussagefähigkeit von Hautempfindlichkeitstests hinsichtlich des späteren Berufsschicksals untersuchten, gezeigt hat, dass die Einflüsse der Hautirritabilität durch die individuelle Motivierbarkeit zur Anwendung von geeignetem Hautschutz überdeckt werden können (Löffler 2003, Uter 1999).

7.4.2.3 Einsatz des differentiellen Irritationstests (DIT) zur Objektivierung einer verbliebenen Minderbelastbarkeit nach früherem irritativen Handekzem

Infolge chronischer irritativer Hautbelastung kann es nach Aufgabe der schädigenden Tätigkeit und nach der Abheilung des Handekzems zu vermehrter Irritabilität bei erscheinungsfreier Haut kommen. Die Objektivierung dieser irritativen Folgeschäden nach der Berufsaufgabe ist für die Bestimmung der MdE-Höhe (Minderung der Erwerbsfähigkeit) bei anerkannter Berufskrankheit von Bedeutung. In der vorliegenden Studie sollte überprüft werden, ob der differenzielle Irritationstest als Nachweismethode verbleibender irritativer Folgeschäden geeignet ist.

Dass bei einem bestimmten Prozentsatz von berufsdermatologischen Patienten eine erhöhte Hautirritabilität verbleibt, wurde bereits von John (2001, 2006 und 2007) diskutiert. In der Studie an 554 berufsdermatologischen Patienten konnte bei 8,8% der Personen, die wegen eines schweren Handekzems die berufliche Tätigkeit aufgeben mussten, eine erhöhte Irritabilität am Hautorgan des Handrückens auch nach einer längeren belastungsfreien Zeit nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse lassen sich durch die vorliegenden Daten bestätigen. Bei 10,1% (n=49) der Untersuchten zeigte sich eine positive Testreaktion am relativ robusten Handrücken, obwohl die Testreaktion am sensibleren Unterarm negativ ausfiel. Im gesamten Untersuchungskollektiv dagegen war die Reaktivität am Handrücken (n=120, 24,09%) etwas geringer als am Unterarm (n=133, 26,6%). Diese Befunde finden sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen experimenteller Studien zur Hautirritabilität. In diesen Studien wurde beim Einsatz von unterschiedlichen Irritanzen festgestellt, dass die Reaktivität gegenüber Irritanzen an verschiedenen Körperlokalisationen unterschiedlich ist und dass die Haut am Handrücken im Vergleich zu anderen Lokalisationen robuster ist (Agner 1992, Burckhardt 1961, Frosch 1985, Frosch/John 2006; John 2001; Schulz/Korting 1987). Als Einflussfaktoren auf die regionalen Unterschiede wurden nicht nur unterschiedliche Struktur des Stratum corneum (Größe und Form von Korneozyten), Dichte von Haarfollikeln und Schweißdrüsenausführungsgängen identifiziert, sondern auch die Zusammensetzung von epidermalen Lipiden (Norlén et al. 1999, Schürer/Elias 1991).

Eine erhöhte Hautreagibilität gegenüber Natronlauge am Handrücken konnte in der vorliegenden Studie weder durch den Einfluss vom Zeitintervall seit der Abheilung des Handekzems noch durch den Einfluss der aktuellen beruflichen Feuchtbelastung erklärt werden. Zwischen dem Vorliegen von aktuellen Hautveränderungen und dem visuellen und hautphysiologischen Ausgang des Alkaliresistenztests am Handrücken war kein Zusammenhang festzustellen. Demnach kann eine positive Testreaktion am Handrücken bei gleichzeitigem Ausbleiben einer positiven Reaktion am Unterarm als Ausdruck einer verbliebenen Minderbelastbarkeit (Folgeschaden) verstanden werden. Den Ergebnissen der vorliegenden Studie nach erscheint der in Osnabrück entwickelte Irritationstest ein geeignetes Testverfahren zur Objektivierung verbliebener Hautschäden bei Abwesenheit von klinischen Symptomen im Rahmen gewerbedermatologischer Fragestellungen/Begutachtungen zu sein.

In Tabelle 14 sind in Anlehnung an John (2001) die Kriterien für die Interpretation der SMART/DIT-Ergebnisse unter Verwendung der in der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse dargestellt.

<i>Mögliche klinische Konstellationen</i>	<i>Mögliche biophysikalische Konstellationen</i>		<i>Berufsdermatologisches Rational</i>
	<i>Unterarm</i>	<i>Handrücken</i>	
(pos: ≥ 3)	Δ -TWL [g/m ² h]	Δ -TWL [g/m ² h]	
1. neg UA, neg HR	≤ 3	≤ 3	Unauffällig
2. pos UA, neg HR	> 3	≤ 3	Hinweis auf konstitutionelle Risiken
3. pos UA, pos HR	> 3	> 3	Deutlicher Hinweis auf konstitutionelle Risiken, bzw. wie 2. aber zusätzliche aktuelle oder frühere relevante hautbelastende Exposition
4. neg UA, pos HR	≤ 3	> 3	Hinweis auf verbliebene, latente Minderbelastbarkeit, wenn aktuelle, relevante Exposition ausgeschlossen werden kann

Tabelle 14: Entscheidungshilfe für die Bewertung des differentiellen Irritationstests (DIT) in der gutachterlichen Diagnostik (modifiziert nach John 2001)

Bei 62,4% der getesteten Personen war die klinische Reaktivität an beiden Teststellen (Unterarm, Handrücken) negativ. Diese Gruppe umfasste möglicherweise auch

Personen, bei denen das Handekzem unter chronischer Hautbelastung abheilte und sich eine Toleranz gegenüber Irritantien entwickelte. Diese Adaptionsphänomene, die in der Literatur als „Hardening“ bezeichnet werden, wurden in einer Studie bei Friseurazubildenden beobachtet, bei denen die Haut nach der Abheilung des Handekzems unter einer weiterhin gleich bleibenden Exposition eine gesteigerte Toleranz aufwies (Uter 1999). Der sogenannte „Hardening-Effekt“ wird nur bei einer geringen Anzahl von Personen beobachtet und die Mechanismen, die zum Hardening führen, sind noch nicht geklärt (Wulfhorst 2000). Heinemann et al. (2005) untersuchten die Lipidzusammensetzung nach einer wiederholten NLS-Exposition und beobachteten nach der dritten Woche nach der Irritation einen signifikanten Anstieg an Ceramid 1 bei den Probanden, bei denen der Hardening-Effekt durch die NLS-Exposition induziert wurde.

8 Teilstudie II

Identifizierung immunologischer Ursachen der Hautempfindlichkeit mittels Abrissmethode: Inter- und intraindividuelle Unterschiede in der Hautreagibilität gegenüber NaOH

8.1 Zielsetzung

Das Ziel der Studie ist, den Zusammenhang zwischen der Hautreagibilität gegenüber Natronlauge und dem Zytokingehalt zu untersuchen. Dabei soll untersucht werden, ob der basale Zytokingehalt im Stratum corneum eine prädiktive Aussagefähigkeit bezüglich der klinischen Ergebnisse des Alkaliresistenztests hat und ob ein Zusammenhang zwischen dem Zytokingehalt nach der NaOH-Provokation und der klinischen Reaktivität besteht. Darüber hinaus soll der Zusammenhang zwischen den atopischen Merkmalen und dem Zytokingehalt überprüft werden.

8.2 Methoden

8.2.1 Studiendesign

Die Studie wurde im Rahmen eines deutsch-niederländischen Kooperationsprojektes durchgeführt. Das Forschungsvorhaben wurde bei der Ethikkommission der Universität Osnabrück zur Bewertung vorgelegt und genehmigt (April 2004).

8.2.2 Untersuchungskollektiv

In die Studie wurden 45 Probanden aufgenommen, die an der Universität Osnabrück, Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie stationär behandelt wurden oder sich zur gutachterlichen Untersuchung vorstellten. Die Einschlusskriterien für die Studie waren:

1. Abheilung des Handekzems seit mindestens zwei Wochen.
2. Keine Hautveränderungen an den Teststellen.

8.2.3 Alkaliresistenztest (SMART/DIT)

Der Alkaliresistenztest wurde entsprechend der unter **7.2.4** beschriebenen Methodik durchgeführt unter Objektivierung durch Einsatz biophysikalischer Messungen. Die Untersuchungen wurden in dem voll klimatisierten hautphysiologischen Labor der Universität Osnabrück durchgeführt (Raumtemperatur zwischen 17,1°C und 20,9°C, die relative Luftfeuchtigkeit zwischen 33,6% und 62,5%). Für die Messungen des transepidermalen Wasserverlusts wurde Tewameter TM300 (Courage & Khazaka Electronic, Köln, Deutschland) eingesetzt. Hinsichtlich der klinischen Beurteilung und der Berechnung von Δ -TWL wird auf **7.2.4** verwiesen. Die Erfassung von anamnestischen Angaben erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens (Anhang C).

Zu den Personen mit atopischer Hautdisposition wurden Probanden mit atopischer Dermatitis im Sinne früherer Beugeneckzeme, atopischem Handekzem bzw. atopischem Palmarekzem in der Diagnose gerechnet.

8.2.4 Tesafilmabrissverfahren

Direkt vor dem Beginn der Durchführung des Alkaliresistenztests erfolgte an der Kontrollstelle eine Tesafilmabrissentnahme. Ein Tesafilmabschnitt (ca. 4x2 cm, Tesafilm[®], kristall-klar, Beiersdorf, Deutschland) wurde 5mal mit leichtem Druck gegen die Haut gepresst. Danach wurde ein Abschnitt von ca. 2x2 cm ausgeschnitten und in eine Aludose gelegt. Jeweils 45 Minuten und 48 Stunden nach Beendigung des SMART/DIT-Tests wurde die Entnahme eines Tesafilmabrisspräparates an den NaOH/NaCl-Teststellen durchgeführt, und eine weitere Tesafilmabrissentnahme erfolgte an der Kontrollstelle. Die Proben wurden bei -70°C bis -90°C aufbewahrt und auf dem Trockeneis nach Amsterdam (Department of Dermatology, VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande) geliefert, wo Proteinmessungen (ELISA) durchgeführt wurden.

8.2.5 Proteinmessungen – ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Die Proteinextraktion erfolgte nach der von Perkins et al. (2001) beschriebenen Methode. Die Tesafilmproben wurden bis zur Zimmertemperatur aufgetaut. Zu jeder Probe wurde 800µl phosphatgepufferte Kochsalzlösung (phosphate buffered saline, PBS) zugefügt, die in dionisiertem sterilem Wasser (pH 7.0±0.2) zubereitet wurde. Der Tesafilm wurde in Gefäßen mit der adhäsiven Seite nach innen untergebracht, so dass die komplette Oberfläche mit Hautprobe in der Lösung (PBS) eintauchte. Danach wurden die Proben über Nacht bei -20°C eingefroren, am folgenden Tag aufgetaut und bei 4°C 10 Minuten lang ultrasonifiziert und danach bei -20°C wieder eingefroren.

Der Gesamtproteingehalt wurde mittels BIO-Rad Assay mit BSA (bovine serum albumin) als Kontrolle bestimmt. Für die Analyse der Zytokine IL-1 α und IL-1RA wurde *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) verwendet (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA). IL-1 wurde mittels Duoset IL-1 α kit (DY200) bzw. IL-1RA (DY280) bestimmt. Aufgrund des unterschiedlichen Proteingehalts auf den einzelnen Abrissen wurde der Zytokingehalt für die Gesamtproteinmenge normalisiert.

Die ELISA-Platten wurden zunächst mit einem monoklonalen Antikörper (*coating*-Antikörper) beschichtet. Danach wurde der überschüssige Antikörper mit einem Waschvorgang (PBS/0,05% Tween-20) entfernt und die Proteinproben zugefügt. Nach einer Stunde Inkubationszeit bei Raumtemperatur, in der das in der Probe vorhandene Zytokin an den Antikörper band, wurden die Platten gewaschen (PBS/0,05% Tween-20) und der zweite biotinylierte Antikörper zugefügt. Nach einer Stunde Inkubation und dem erneuten Waschen (PBS/0,05% Tween-20) wurde Streptavidin-HRP (1:10000, CLP, Amsterdam, Niederlande) zugegeben. Die Enzymreaktion wurde durch die Zugabe von 0,2mg/ml Orthophylendiamin im Azetat (pH 5,5) und 0,03% Wasserstoffperoxid initiiert und anschließend mit 2M Schwefelsäure (H₂SO₄) gestoppt. Das Ausmaß der Farbentwicklung, das direkt proportional zur Zytokinmenge ist, wurde mittels Spektrometrie gemessen (Berg/Tymoczko/Stryer 2003, Spiekstra et al. 2005).

8.2.6 Statistische Analysen

Die Ergebnisse der Proteinanalyse wurden aufgrund der kleinen Stichprobe nicht-parametrisch ausgewertet. Zur Untersuchung von Assoziationen der klinischen Reaktivität bzw. der atopischen Hautdisposition mit dem Protein bzw. Zytokingehalt wurde der bivariate, nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test verwendet. Des Weiteren wird auf 7.2.5 verwiesen.

8.3 Ergebnisse

8.3.1 Untersuchungskollektiv

8.3.1.1 Anamnestische Angaben

Die Rekrutierungsphase für die Studie umfasste den Zeitraum von April 2004 bis Mai 2005. Insgesamt konnten 45 Probanden in die Studie aufgenommen werden. Die Verteilung konstitutioneller Parameter ist in Tabelle 15 dargestellt.

	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>Median</i>	<i>25%-75% Perzentile</i>
Alter (bei der Untersuchung)	45	100,0	43	29,3 – 52,5
Weiblich	30	66,7		
Männlich	15	33,3		
Beugenekzem/ gesicherte atopische Dermatitis*	15	33,3		
Atopie* (= atopisches Handekzem, atopisches Palmar- bzw. Plantarekzem, irritativ-provoziertes atopisches Handekzem oder atopische Dermatitis)	31	68,9		
Allergische Rhinitis*	15	33,3		
Allergisches Asthma*	10	22,2		458

*anamnestisch oder aktuell

Tabelle 15: Charakteristika der untersuchten Kohorte (n=45).

8.3.1.2 Berufliche Tätigkeiten und Feuchtbelastung

Zur Zeit der Untersuchung war fast ein Drittel (28,9%) der Studienteilnehmer arbeitslos. Tabelle 16 gibt einen Überblick über die aktuellen Berufe. Die Mehrheit (n=26, 57,8%) war keiner Feuchtbelastung ausgesetzt. 7 Probanden (15,6%) gaben eine hohe berufliche Feuchtbelastung an, bei 8 Probanden (17,8%) war die berufliche Feuchtbelastung mittel und bei 4 (8,9%) gering.

<i>Berufsgruppe</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Arbeitslos	16	28,9
Büroberufe	6	13,3
Übrige Gesundheitsdienstberufe	6	13,3
Metallverformer (spanend)	2	4,4
Zahnärzte	2	4,4
Friseure, Perückenmacher	2	4,4
Rentner	3	6,7
Hausfrauen, Hauswirtschaftliche Betreuer	1	2,2
Landwirte, Landarbeitskräfte, Weinbauern	1	2,2
Mechaniker, Maschinisten, Werkzeugmacher	1	2,2
Textil- und Bekleidungsberufe	1	2,2
Back- und Konditorwarenhersteller	1	2,2
Tischler, Holzbearbeiter u.ä.	1	2,2
Verkäufer, Handelsvertreter	1	2,2
Berufe des Land-, Wasser- und Luftverkehrs	1	2,2
Medizinallaboranten, Technische Assistenten u.ä.	1	2,2
Sozialpflegerische Berufe, Lehrer, Seelsorger u.ä.	1	2,2
Raum-, Gebäude-, Fahrzeug-, Straßenreiniger	1	2,2
Gesamt	45	100,0

Tabelle 16: Die aktuellen Berufsgruppen (%-Angaben bezogen sich auf die Gesamtzahl der gültigen Angaben: n=45).

Früher waren 17 Probanden (37,8%) im Beruf mit hoher Feuchtbelastung beschäftigt (mittel n=7, 15,6%, gering n=2, 4,4%, keine n=12, 26,7%, keine Angabe n=7,

15,5%). Im privaten Bereich berichteten keine Studienteilnehmer von einer hohen Feuchtbelastung, 6 gaben (13,3%) eine mittlere, 34 (75,6%) eine geringe und 5 (11,1%) keine Feuchtbelastung an. Unter den früheren Berufen waren die Gesundheitsdienstberufe an der ersten Stelle, gefolgt von Reinigungsberufen, Bauarbeitern und Friseuren (Tab. 17).

<i>Berufsgruppe</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Übrige Gesundheitsdienstberufe	7	26,9
Raum-, Gebäude-, Fahrzeug-, Straßenreiniger	4	15,4
Maurer u.ä., Baustoffhersteller	3	11,5
Friseure, Perückenmacher	3	11,5
Zahnärzte	2	7,7
Drucker	1	3,8
Metallverformer (spanend)	1	3,8
Feinblechner, Installateure, Schlosser	1	3,8
Mechaniker, Maschinisten, Werkzeugmacher	1	3,8
Maler, Lackierer	1	3,8
Verkäufer, Handelsvertreter	1	3,8
Medizinallaboranten, Technische Assistenten u.ä.	1	3,8
Gesamt	26	100,0

Tabelle 17: Die früheren Berufsgruppen (%-Angaben bezogen sich auf die Gesamtzahl der gültigen Angaben: n=26).

8.3.1.3 Klinische Diagnosen

In diesem Probandenkollektiv überwogen irritativ chronische Kontaktekzeme (n=16, 35,6%). Bei 12 Probanden (26,7%) wurde ein kontaktallergisches Ekzem diagnostiziert. Bei 13 Patienten wurde eine Zweitdiagnose genannt. Darunter überwog das allergische Kontaktekzem (n=7, 53,8%). Die Primär- bzw. Sekundär Diagnosen sind in Tabellen 18 und 19 dargestellt.

<i>Primärdiagnose</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Dermatitis, irritativ chronische	16	35,6
Ekzem, kontaktallergisches	12	26,7
Irritativ-provoziertes atop. Handekzem	6	13,3
Ekzem, atopisches	4	8,9
Ekzem, aeroogenes (airborne dermatitis)	2	4,4
Ekzem, hyperkeratotisches	2	4,4
Mineralfaserkontaktdermatitis	1	2,2
Ekzem, atopisches Palmoplantar	1	2,2
Latexallergie	1	2,2
Gesamt	45	100,0

Tabelle 18: Primärdiagnose (n=45).

<i>Sekundärdiagnose</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Ekzem, kontaktallergisches	7	53,8
Kontakturticaria	3	23,1
Dermatitis, irritativ chronische	2	15,4
Psoriasis	1	7,7
Gesamt	13	100,0

Tabelle 19: Sekundärdiagnose (n=13).

8.3.2 Alkaliresistenztest (SMART/DIT)

8.3.2.1 Klinische Testbefunde

Von 45 Probanden zeigten 28 (37,8%) klinische Reaktionen im Bereich des Unterarms. Am Handrücken reagierten 11 Probanden (24,4%). Der Test wurde nach 10 Minuten bei 6 Probanden (13,3%) wegen einer positiven Reaktion am Unterarm, bei 3 (6,7%) am Handrücken unterbrochen. Zwei Probanden (4,4%) wiesen positive klinische Reaktionen nur im Bereich des Handrückens auf.

8.3.2.2 Klinische Testbefunde in Bezug zum biophysikalischen Parameter Δ -TWL

Die Raumtemperatur lag zwischen 17,1°C und 20,9°C (Median 19,3°), die relative Luftfeuchtigkeit zwischen 33,6% und 62,5% (Median 43,4%).

Zwischen dem Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Okklusion und den klinischen Testbefunden am Unterarm wurde ein signifikanter Zusammenhang festgestellt ($z=-1,990$, $p<0,05$ [Mann-Whitney-U-Test], Abb. 14). Klinische Testergebnisse im Bereich des Handrückens wiesen nur tendenziell eine Korrelation mit dem Δ -TWL auf ($p=0,091$, Abb. 15).

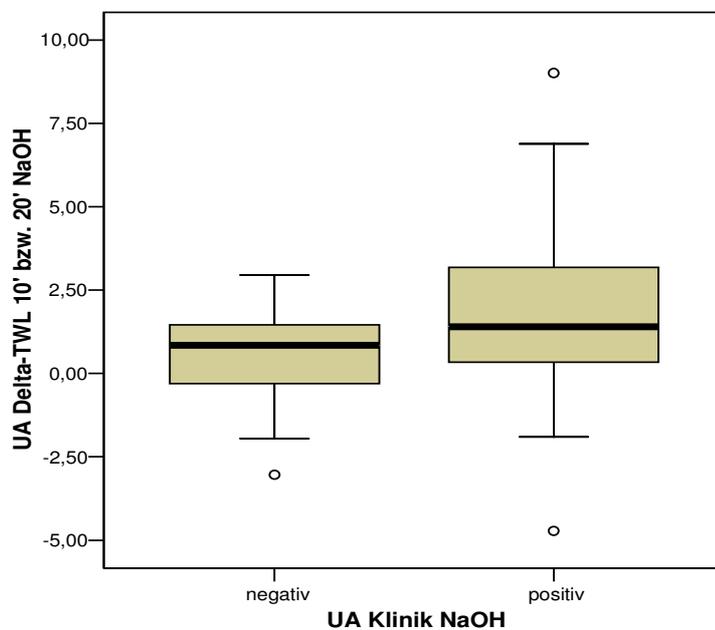


Abbildung 14: Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (UA) in Bezug zur Klinik (UA) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (n=45) (UA: $z=-1,990$, $p<0,05$ [Mann-Whitney-U-Test]).

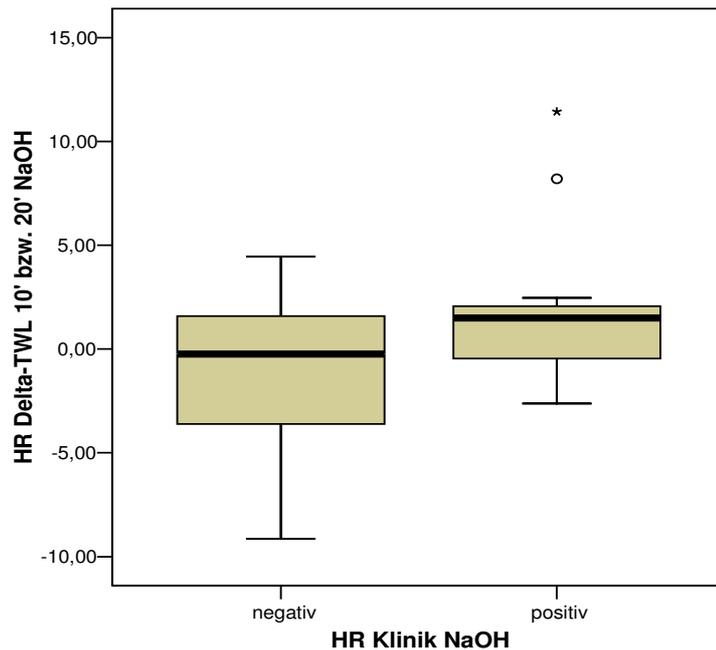


Abbildung 15: Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (HR) in Bezug zur Klinik (HR) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (n=45) (UA: $z=-1,690$, $p=0,091$ [Mann-Whitney-U-Test]).

8.3.3 Ergebnisse der Proteinmessungen (ELISA)

8.3.3.1 Gesamtprotein in Bezug zum klinischen Testausgang

Der Gesamtproteingehalt vor der NaOH-Provokation betrug im Mittel 2,9 $\mu\text{g/ml}$. Der Vergleich von klinisch positiven mit klinisch areaktiven Probanden zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtproteingehalts vor der NaOH-Provokation (Abb. 16). Weder 45 Minuten noch 48 Stunden nach dem Alkaliresistenztest zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit positiven und negativen klinischen Reaktionen am Unterarm (Abb. 17 und 18).

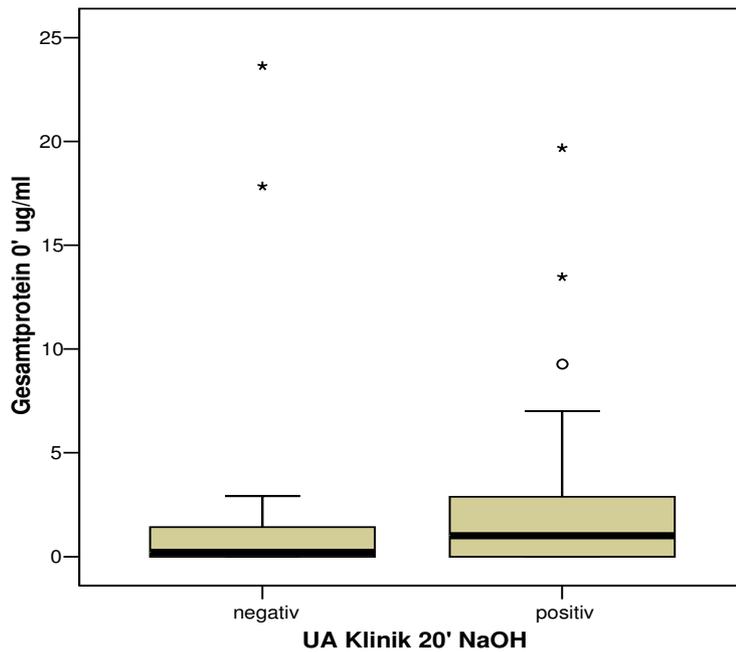


Abbildung 16: Gesamtproteingehalt vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation (positiv n=21, negativ n=17).

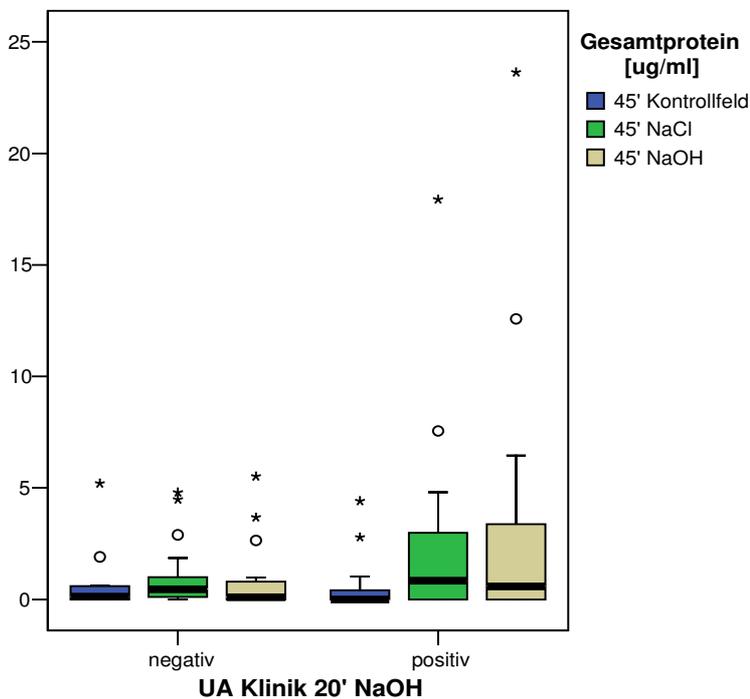


Abbildung 17: Klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation und Gesamtproteingehalt nach 45 Minuten (KF: positiv n=15, negativ n=12; NaCl: positiv n=22, negativ n=17; NaOH: positiv n=22, negativ n=17).

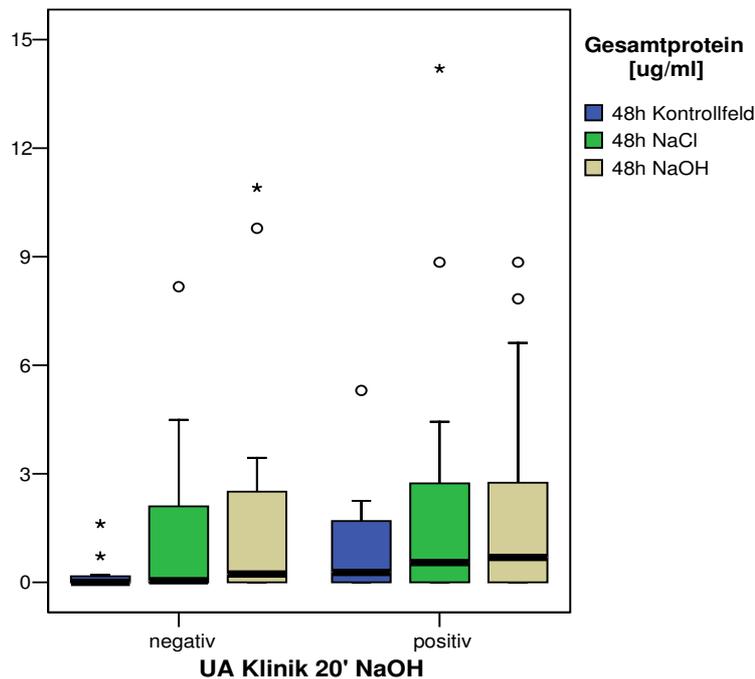


Abbildung 18: Klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation und Gesamtproteingehalt nach 48 Stunden (KF: positiv n=14, negativ n=11; NaCl: positiv n=21, negativ n=17; NaOH: positiv n=21, negativ n=16).

8.3.3.2 Zytokingehalt (IL-1 α , IL-1RA) in Bezug zur klinischen Reaktivität

Für die nachfolgenden Auswertungen wurde der für die Gesamtmenge der wasserlöslichen Proteine normalisierte Zytokingehalt verwendet. Der Anteil von IL-1 α war 764,4 pg/ug (Mittelwert), von IL-1RA - 483,3 pg/ug (Mittelwert). Der Quotient IL-1RA/IL-1 α betrug im Durchschnitt 4,1.

8.3.3.2.1 IL-1 α -Gehalt in Bezug zur klinischen Reaktivität

Bezüglich des basalen IL-1 α -Gehalts ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den klinisch negativen und klinisch positiven Probanden (Abb. 19).

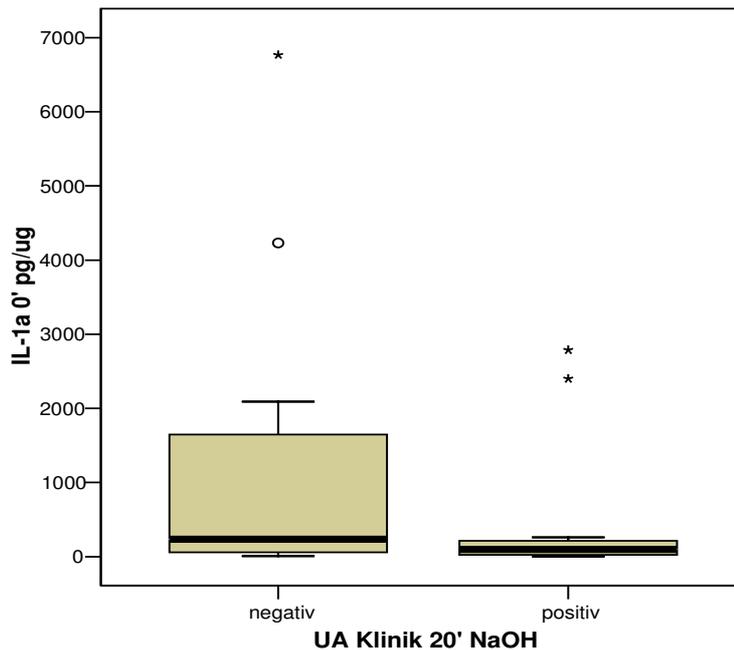


Abbildung 19: IL-1 α -Gehalt vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation (positiv n=15, negativ n=12).

Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem IL-1 α -Gehalt 45 Minuten nach der Beendigung des SMART/DIT-Tests und den klinischen Testbefunden nach 20 Minuten festgestellt. Sowohl im NaOH-Testareal ($z=-1,998$, $p<0,05$ [Mann-Whitney-U-Test]) als auch an der NaCl-Teststelle ($z=-2,313$, $p<0,05$ [Mann-Whitney-U-Test]) war der IL-1 α -Gehalt signifikant niedriger bei den klinisch positiven Probanden. Im (nichtexponierten) Kontrollfeld war hinsichtlich des IL-1 α -Gehalts kein signifikanter Unterschied festzustellen (Abb. 20). In Tabelle 20 sind die Korrelationen zwischen dem IL-1 α -Gehalt nach 45 Minuten und den klinischen Testbefunden am Unterarm dargestellt. Nach 48 Stunden wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet (Abb. 21).

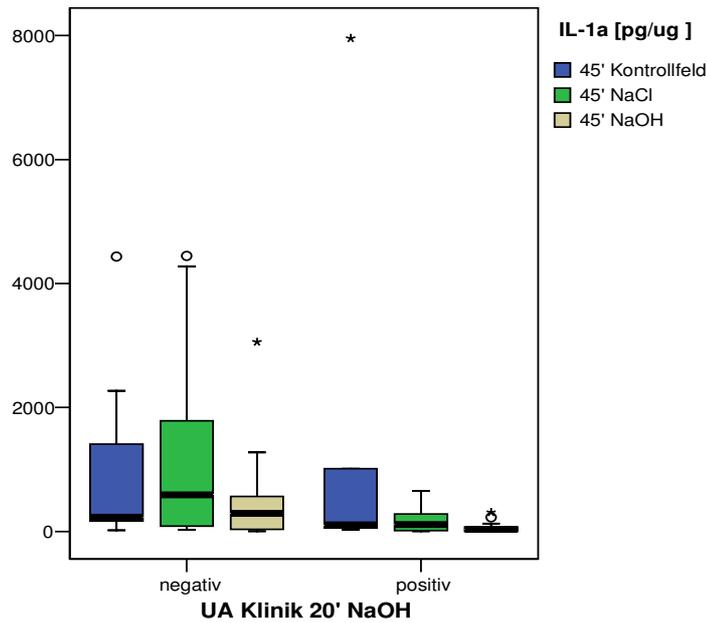


Abbildung 20: Klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation (KF: positiv n=6, negativ n=7; NaCl: positiv n=15, negativ n=14; NaOH: positiv n=15, negativ n=11) und IL-1 α -Werte (pg IL-1 α /ug Gesamtprotein) nach 45 Minuten.

Korrelationen

			Dichot. Klinik UA 20' NaOH	IL-1a 45' NaCl	IL-1a 45' NaOH	IL-1a 45' Kontrollfeld
Spearman-Rho	Dichot. Klinik UA 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	1,000	-,437*	-,400*	-,206
		Sig. (2-seitig)	.	,018	,043	,499
		N	39	29	26	13
	IL-1a 45' NaCl	Korrelationskoeffizient	-,437*	1,000	,618**	,648*
		Sig. (2-seitig)	,018	.	,001	,043
		N	29	34	27	10
	IL-1a 45' NaOH	Korrelationskoeffizient	-,400*	,618**	1,000	,392
		Sig. (2-seitig)	,043	,001	.	,208
		N	26	27	31	12
	IL-1a 45' Kontrollfeld	Korrelationskoeffizient	-,206	,648*	,392	1,000
		Sig. (2-seitig)	,499	,043	,208	.
		N	13	10	12	16

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**.. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 20: Korrelationen zwischen den klinischen Testbefunden nach der NaOH-Provokation und dem IL-1 α -Gehalt nach 45 Minuten (Spearman Rangkorrelationen).

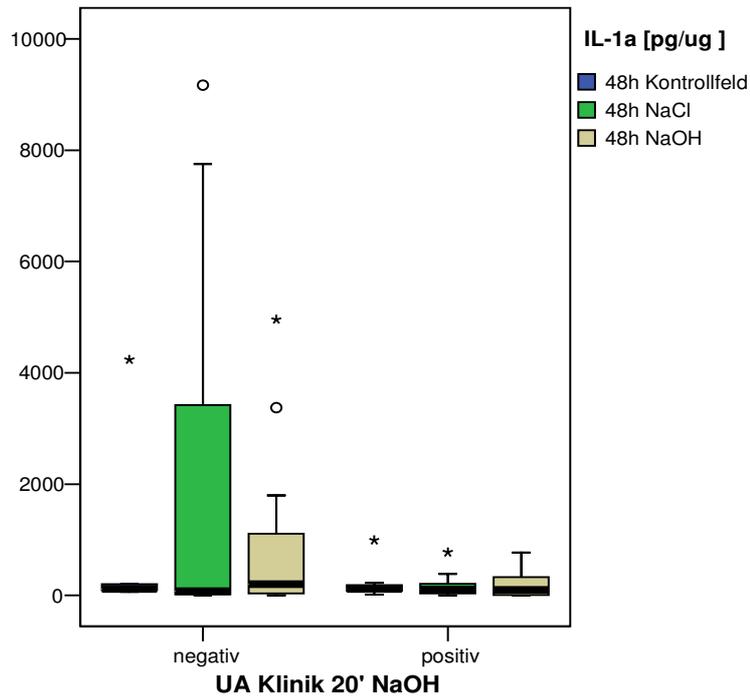


Abbildung 21: IL-1 α -Werte (pg IL-1 α /ug Gesamtprotein) nach 48 Stunden und klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation (KF: positiv n=8, negativ n=5; NaCl: positiv n=14, negativ n=11; NaOH: positiv n=14, negativ n=11).

8.3.3.2.2 IL-1RA-Gehalt in Bezug zur klinischen Reaktivität

Hinsichtlich des IL-1RA-Gehalts zeigte sich zu keinem Zeitpunkt der Abrissentnahme ein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit vermehrter Hautreagibilität gegenüber NaOH und den areaktiven Probanden (Abb. 22-24).

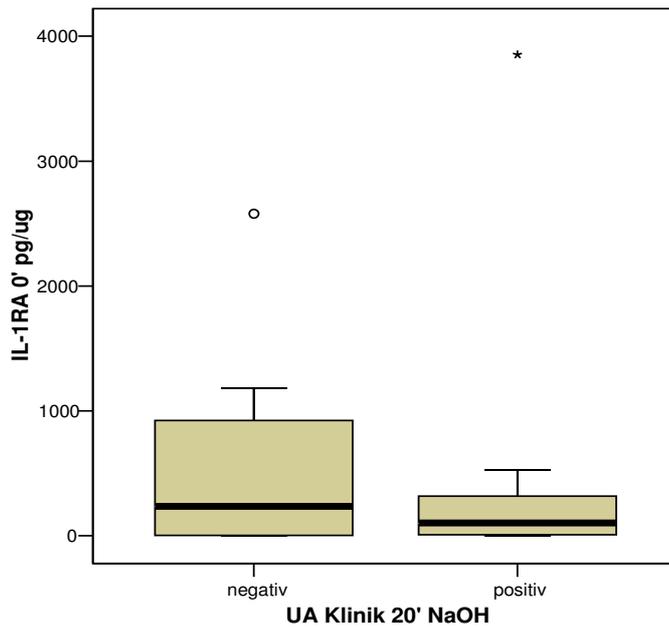


Abbildung 22: IL-1RA-Gehalt (pg IL-1RA/ug Gesamtprotein) vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation (positiv n=15, negativ n=12).

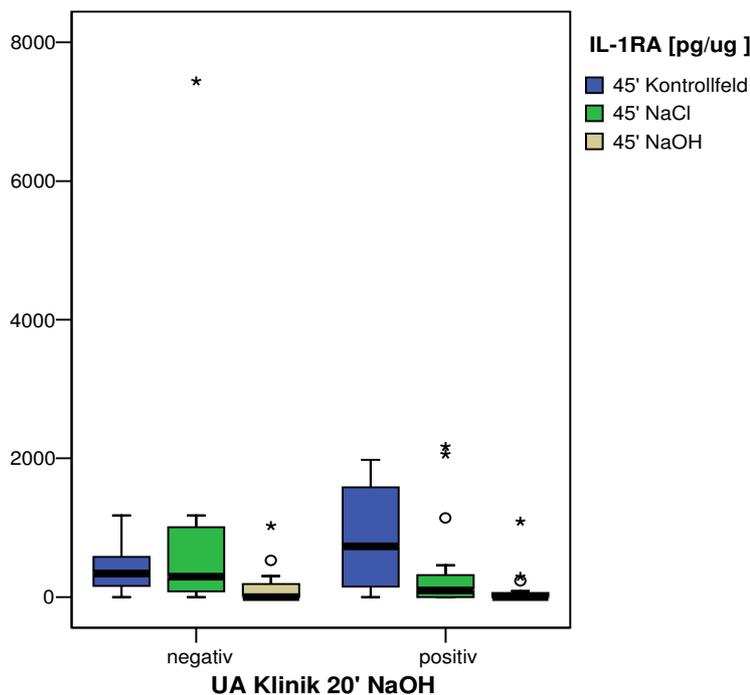


Abbildung 23: IL-1RA-Gehalt (pg IL-1RA/ug Gesamtprotein) nach 45 Minuten in Bezug zu klinischen Testbefunden am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation (KF: positiv n=6, negativ n=7; NaCl: positiv n=15, negativ n=14; NaOH: positiv n=15, negativ n=11).

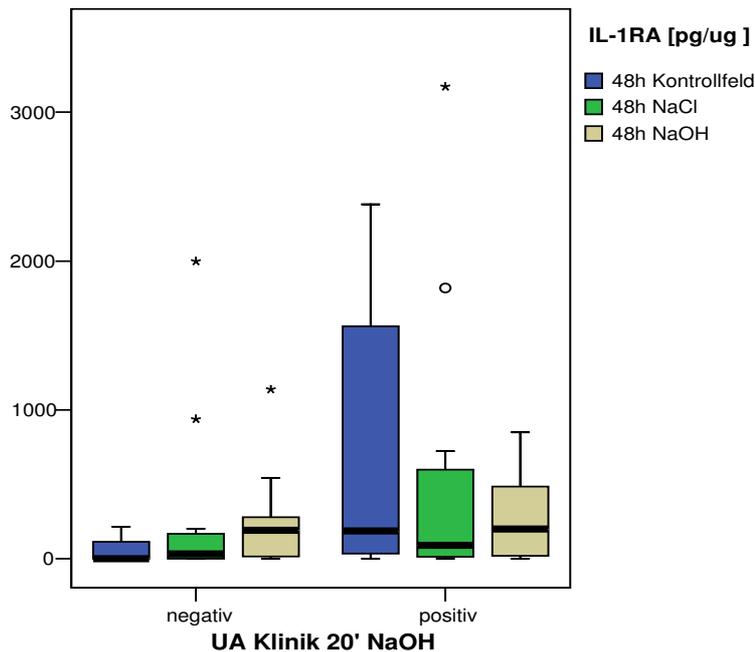


Abbildung 24: IL-1RA-Gehalt (pg IL-1RA/ug Gesamtprotein) nach 48 Stunden in Bezug zu klinischen Testbefunden am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation (KF: positiv n=8, negativ n=5; NaCl: positiv n=14, negativ n=11; NaOH: positiv n=14, negativ n=11).

8.3.3.2.3 Quotient IL-1RA/IL-1 α in Bezug zur klinischen Reaktivität

Es wurde kein Zusammenhang zwischen dem Quotienten IL-1RA/IL-1 α vor dem Beginn der Irritationstestung und dem klinischen Testausgang festgestellt. Weder 45 Minuten noch 48 Stunden nach dem Irritationstest war eine signifikante Korrelation zwischen den klinisch positiven und klinisch negativen Probanden festzustellen (Abb. 25, 26 und 27).

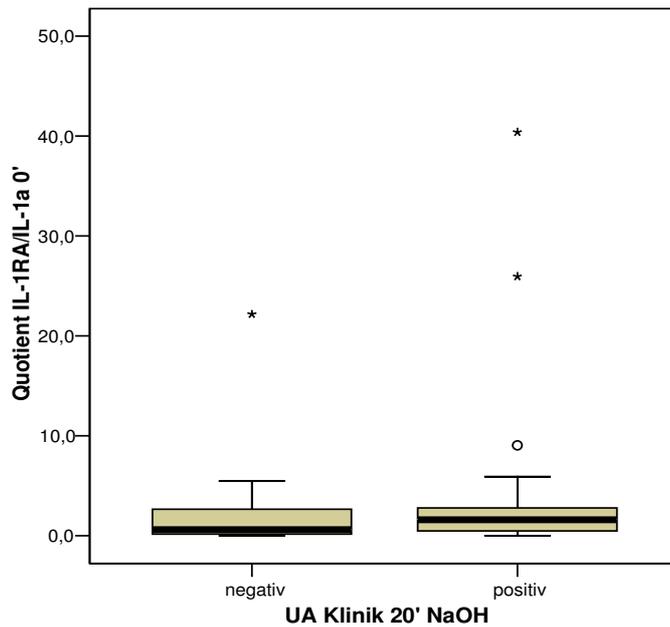


Abbildung 25: Quotient IL-1RA/IL-1 α vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation (positiv n=21, negativ n=17).

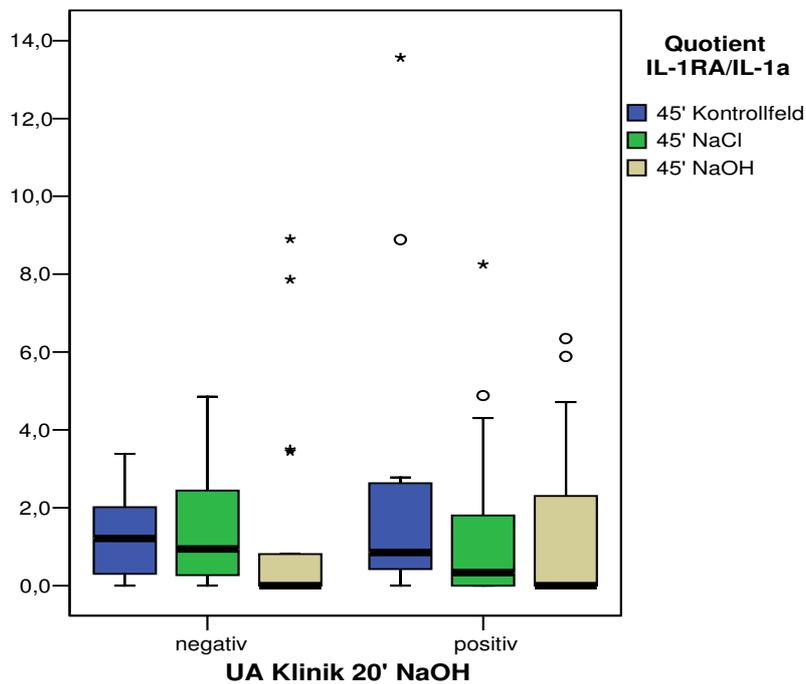


Abbildung 26: Quotient IL-1RA/IL-1 α nach 45 Minuten und klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation (KF: positiv n=14, negativ n=12; NaCl: positiv n=21, negativ n=17; NaOH: positiv n=21, negativ n=17).

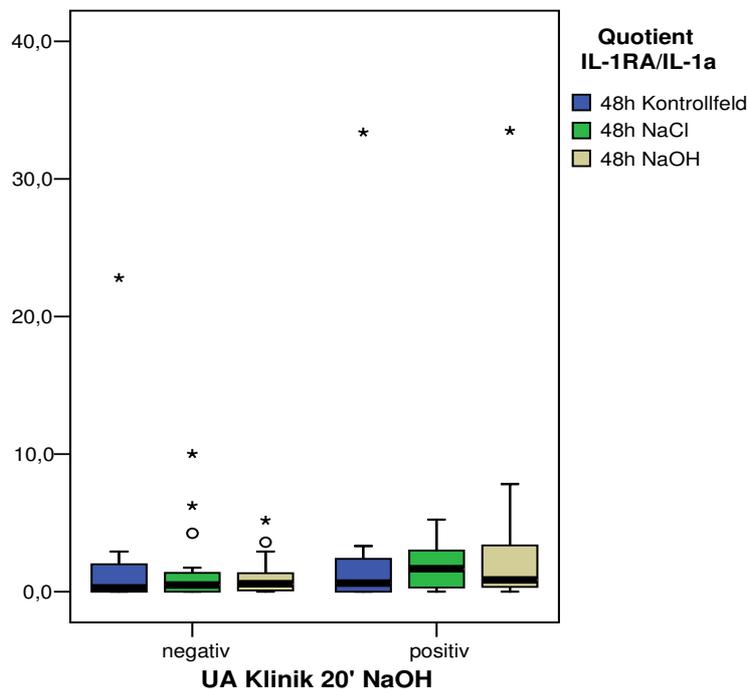


Abbildung 27: Quotient IL-1RA/IL-1 α nach 48 Minuten und klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation und (KF: positiv n=14, negativ n=11; NaCl: positiv n=21, negativ n=17; NaOH: positiv n=21, negativ n=16).

8.3.3.3 Zytokingehalt in Bezug zu hautphysiologischen Testbefunden

Bezüglich der hautphysiologischen Testbefunde konnte ein Zusammenhang zwischen dem Quotienten IL-1RA/IL-1 α vor dem Beginn der Irritationstestung und den Δ -TWL-Werten nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation nachgewiesen werden. Ein signifikant höherer Quotient wurde bei den Probanden festgestellt, bei denen Δ -TWL höher als 3g/m²h war ($z=-2,592$, $p<0,01$ [Mann-Whitney-U-Test]) Abb. 28). In Tabelle 21 ist die Spearman Rangkorrelation dargestellt.

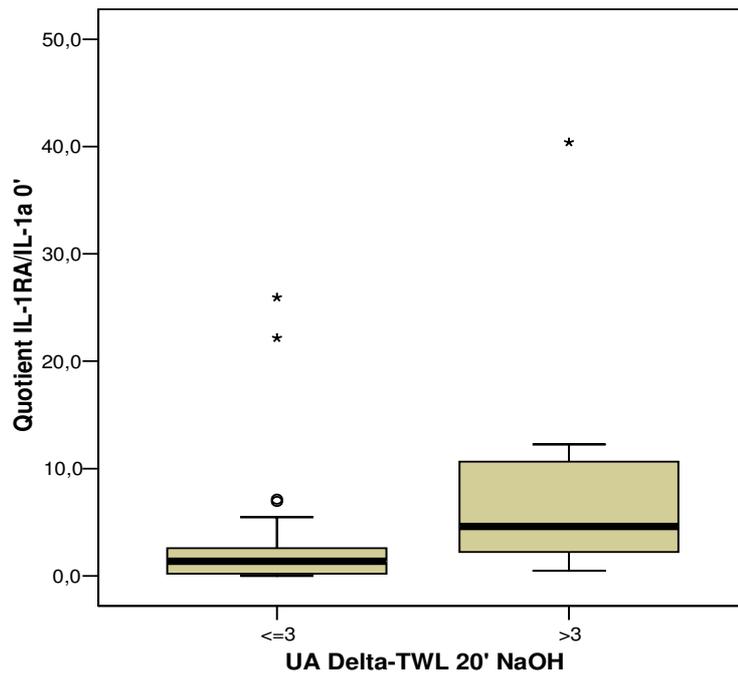


Abbildung 28: Quotient IL-1RA/IL-1 α vor dem Irritationstest (SMART/DIT) und Δ -TWL am Unterarm nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation dichotomisiert am Cutpoint 3g/m²h (≤ 3 n=36, >3 n=8).

Korrelationen

			Quotient IL-1RA/ IL-1a 0'	UA Delta-TWL 20' NaOH
Spearman-Rho	Quotient IL-1RA/IL-1a 0'	Korrelationskoeffizient	1,000	,395**
		Sig. (2-seitig)	.	,008
		N	44	44
	UA Delta-TWL 20' NaOH	Korrelationskoeffizient	,395**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,008	.
		N	44	45

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 21: Quotient IL-1RA/IL-1 α vor dem Irritationstest (SMART/DIT) und Δ -TWL am Unterarm nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation dichotomisiert am Cutpoint 3g/m²h (Spearman Rangkorrelationen).

8.3.3.4 Zytokingehalt in Bezug zur atopischen Hautdisposition

Auf den vor dem Irritationstest entnommenen Abrissen konnte bei den Patienten mit Atopie (atopische Dermatitis bzw. Beugeneckzem, atopisches HE, irritativ-provoziertes HE, atopisches Palmar- bzw. Plantarekzem) ein signifikant höherer IL-1 α -Gehalt nachgewiesen werden als bei den Nichtatopikern ($z=-2,028$, $p<0,05$ [Mann-Whitney-U-Test], Abb. 29). Auch nach 48 Stunden war der IL-1 α -Gehalt bei den Atopikern signifikant höher ($z=-1,980$, $p<0,05$ [Mann-Whitney-U-Test], Abb. 30).

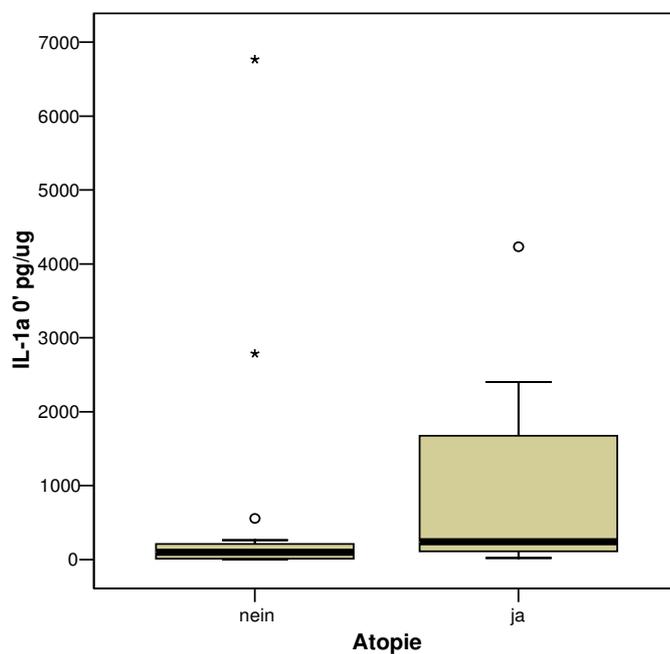


Abbildung 29: IL-1 α -Gehalt (pg IL-1 α /ug Gesamtprotein) vor dem Irritationstest in Bezug zur Atopie (ja n=12, nein n=19).

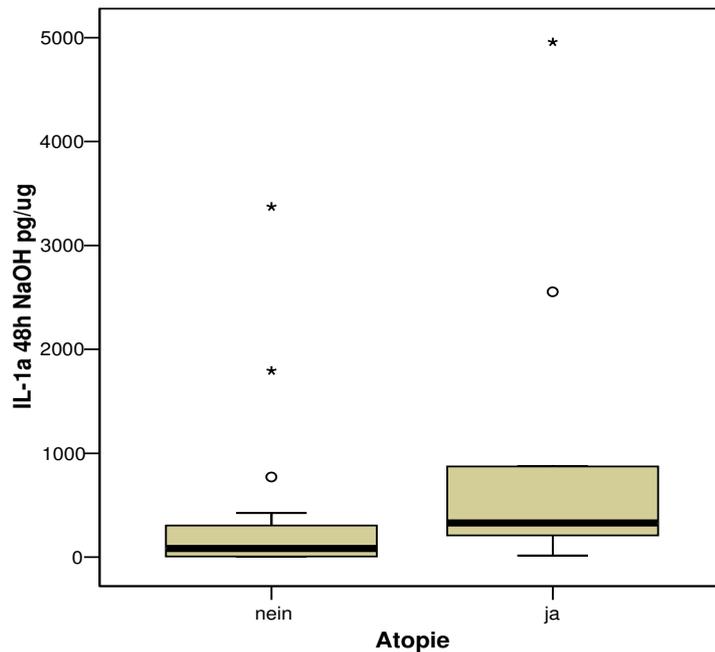


Abbildung 30: IL-1 α -Gehalt (pg IL-1 α /ug Gesamtprotein) nach 48 Stunden in Bezug zur Atopie (ja n=9, nein n=20).

8.3.4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen des mittels Filmabrisses entnommenen Stratum corneum

Mit Hilfe rasterelektronischer Aufnahmen wurde die unbehandelte erscheinungsfreie Haut eines Probanden mit gesicherter atopischer Dermatitis und eines hautgesunden Probanden verglichen. Außerdem wurde die Hautoberflächenveränderung nach der irritativen Behandlung mit NaOH untersucht. In Abbildungen 31 und 32, welche die Hautoberfläche an der Unterarmbeugeseite vor der NaOH-Irritation zeigen, ist kein Unterschied zwischen den beiden Probanden zu sehen:

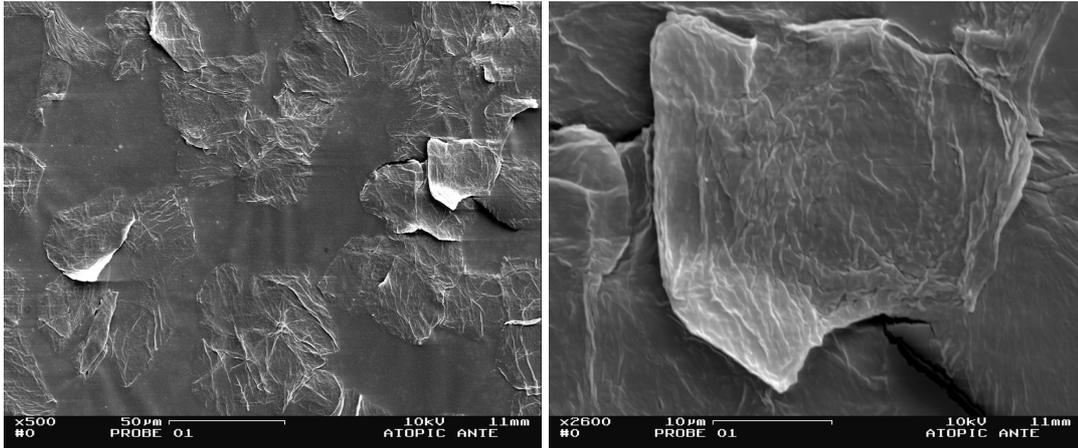


Abbildung 31: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der mittels Tesafilmabrissverfahrens entnommenen Korneozyten; unbehandelte Haut beim Probanden mit AD.

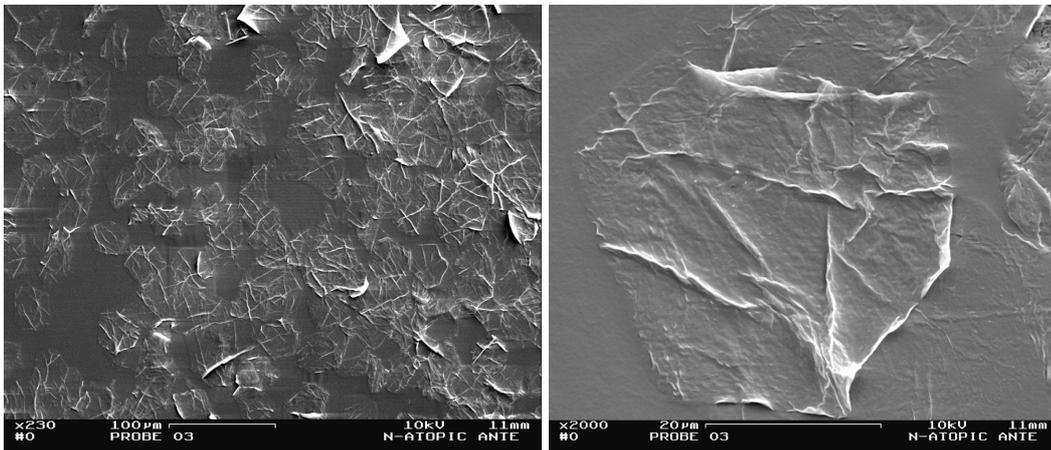


Abbildung 32: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der mittels Tesafilmabrissverfahrens entnommenen Korneozyten vor der NaOH-Irritation beim hautgesunden Probanden.

Abbildungen 33 und 34 zeigen die Veränderungen der Hornschicht infolge irritativer Einwirkung von NaOH. Es ist sichtbar, dass sich die Zellstruktur nach der Irritation sowohl bei dem Probanden mit einer gesicherten Dermatitis als auch bei dem hautgesunden Probanden stark verändert. Die Korneozyten sind bei den beiden Probanden teilweise zerstört. Beim Probanden mit der atopischen Dermatitis ist eine Schrumpfung der Zellen zu sehen, was beim hautgesunden Probanden nicht der Fall ist. Außerdem zeigt sich auf den einzelnen Zellen eine Kristallbildung, die möglicherweise auf die Wirkung von NaOH schließen lässt (Abb. 35).

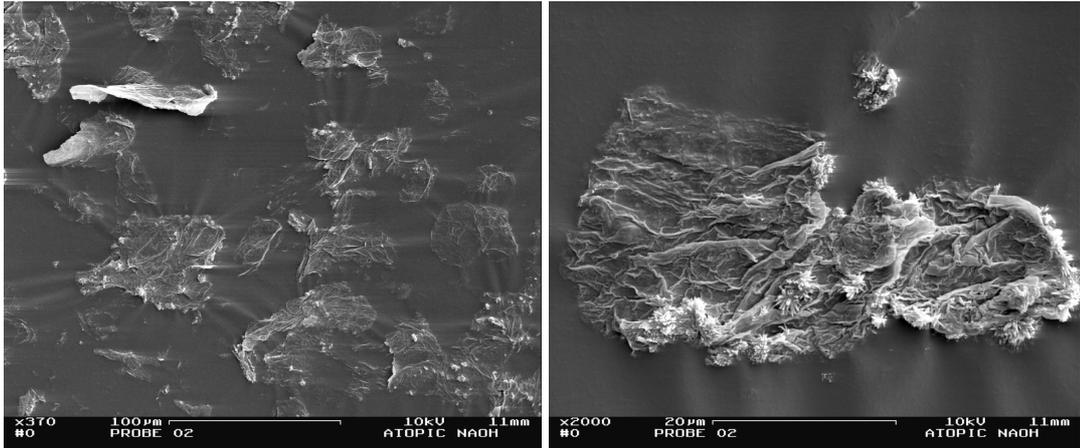


Abbildung 33: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der nach der NaOH-Provokation entnommenen Korneozyten; Proband mit AD.

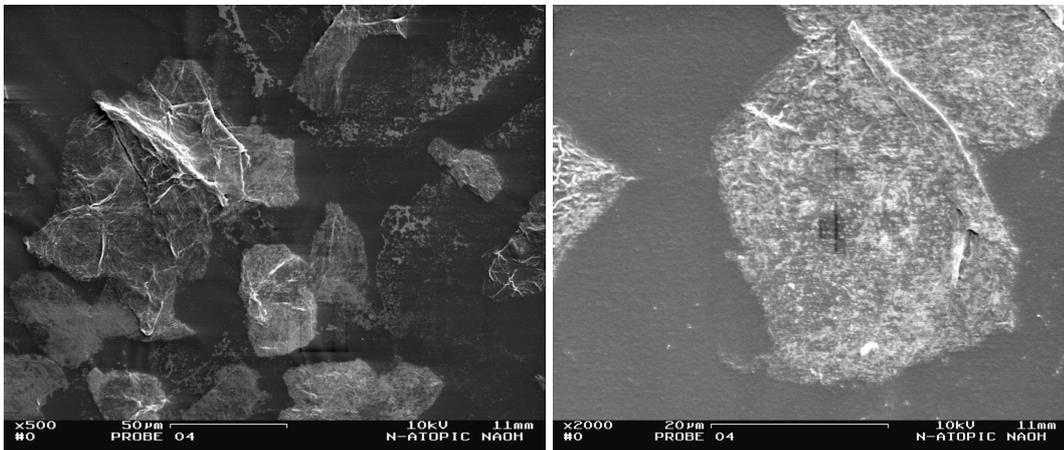


Abbildung 34: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der nach der NaOH-Provokation entnommenen Korneozyten; hautgesunder Proband.

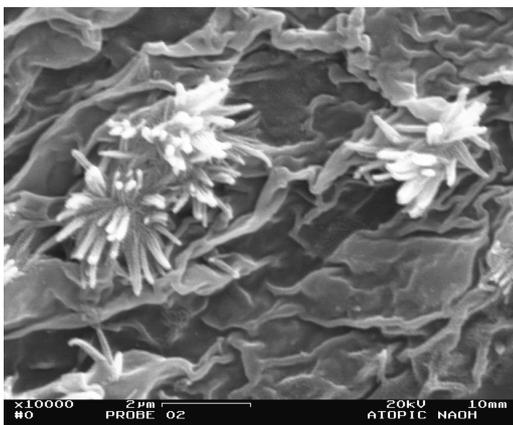


Abbildung 35: Darstellung der Korneozytenoberfläche nach der NaOH-Provokation beim Patienten mit AD.

8.4 Diskussion

8.4.1 Anmerkungen zur Methodik

Bei der Anwendung der Abrissmethode muss berücksichtigt werden, dass die entfernte Menge an Stratum corneum, die auf der adhäsiven Seite des Films haften bleibt, durch mehrere Faktoren beeinflusst werden kann. Dabei spielen die Durchführung der Abrissentnahme (Druck, Dauer des Druckes, Art des Klebefilms) und die Testlokalisierung eine Rolle (Breternitz 2007, Löffler/Dreher/Maibach 2004).

Es ist noch nicht vollständig geklärt, woher die mittels Abrissmethode entnommenen Zytokine stammen. Vermutlich werden primär extrazelluläre Zytokine gemessen, die in den epidermalen Lipidlamellen enthalten sind. Außerdem werden möglicherweise an der Oberfläche der Korneozyten verankerte Zytokine gemessen. Es gibt Hinweise dafür, dass die Keratinozyten ein membrangebundenes IL-1 α enthalten, das auch nach der Transformation zu Korneozyten bestehen bleibt (Anttila et al. 1990, Hauser et al. 1986, zitiert bei de Jongh 2007). Zum Teil werden möglicherweise auch intrazelluläre Zytokine gemessen, die aus den durch den Abriss, die applizierten Irritantien oder den Sonifizierungsprozess zerstörten Korneozyten stammen. Es wird vermutet, dass es sich dabei nur um eine geringe Menge handeln kann, da die Korneozyten sehr resistent gegenüber mechanischen oder irritativen Einflüssen sind (Elias 2005). Möglicherweise werden auf den Abrissen auch Zytokine nachgewiesen, die durch die Schweißdrüsen oder Talgdrüsen produziert werden (Bohm/Luger 1998, Reitamo et al. 1990, zitiert bei de Jongh 2007). Die Menge dieser Zytokine ist stark von der Lokalisation abhängig. Wegen der geringen Anzahl der Schweiß- bzw. Talgdrüsen im Bereich des volaren Unterarms, an dem in der vorliegenden Untersuchung die Abrissentnahme erfolgte, kann die Menge der aus diesen Drüsen stammenden Zytokine als sehr gering geschätzt werden.

Weiterhin zeigten die experimentellen Befunde, dass die Gesamtproteinmenge mit der zunehmenden Tiefe des Stratum corneum abnimmt, wobei die Menge der wasserlöslichen Proteine fast unverändert bleibt. Während das Gesamtprotein zu mehr als 85% von den Korneozyten stammt, kommt das wasserlösliche Protein zum größten Teil aus der extrazellulären Matrix (de Jongh 2007), woher auch zum größten Teil die mittels Abrissmethode gewonnenen Zytokine stammen. Von daher wurde in

der vorliegenden Untersuchung der Zytokingehalt für die Menge der wasserlöslichen Proteine normalisiert.

8.4.2 Zytokingehalt (IL-1 α und IL-1RA) und klinische Hautreagibilität gegenüber NaOH

Die immunologischen Ursachen für die individuelle Hautempfindlichkeit sind noch nicht vollständig bekannt. Die Hinweise, dass Zytokine bei den irritativen Reaktionen eine bedeutende Rolle spielen, sind den Arbeiten von Perkins et al. (2001), Spiekstra et al. (2005) and de Jongh et al. (2007) zu entnehmen. Außerdem beobachteten Allen et al. (2000) eine erhöhte Hautirritabilität im Zusammenhang mit Polymorphismen der Zytokingene.

Perkins et al. (2001) untersuchten die Veränderungen vom Zytokingehalt nach der Hautirritation mit NLS und Wasser. 24 Stunden nach der Hautirritation mit NLS wurde ein signifikanter Anstieg des IL-1 α -Gehalts beobachtet. Die Teststellen wurden mit 20% NLS (1 Stunde) behandelt. Im Vergleich zur Kontrollstelle war der IL-1RA/IL-1 α Quotient signifikant niedriger in der NLS-exponierten Haut.

Spiekstra et al. (2005) untersuchten die Zytokinkinetik bei den irritativen und allergischen Reaktionen und stellten dabei hinsichtlich der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen IL-1 α und TNF- α keine signifikanten Unterschiede fest. Den maximalen Anstieg erreichte IL-1 α innerhalb von zwei Stunden nach der Exposition sowohl mit NLS als auch mit Nickelsulfat. In dieser Studie wurde gezeigt, dass die Immunantwort auf äußere Reize aus primären und sekundären Alarmsignalen besteht. Die primären Signale werden unabhängig davon ausgelöst, ob es sich bei der einwirkenden Substanz um ein Irritanz oder ein Allergen handelt.

De Jongh et al. (2007) untersuchten den Zytokingehalt in unterschiedlichen Schichten des Stratum corneum mittels Abrissverfahrens und verglichen den Zytokingehalt (IL-1 α , IL-1RA, IL-8) in der mit NLS irritierten Haut und in der nichtexponierten Haut. Während in der gesunden nichtexponierten Haut keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Zytokingehalts in unterschiedlichen Tiefen des Stratum corneum nachgewiesen wurden, waren in der NLS-exponierten Haut signifikante Unterschiede

festzustellen. In den tieferen Schichten des Stratum corneum wurde eine signifikante Abnahme des IL-1 α -Gehalts festgestellt. Der IL-1RA-Gehalt war dagegen signifikant höher in der oberen Schicht des Stratum corneum. Im Vergleich zur Kontrollstelle war ein signifikanter Anstieg des durchschnittlichen IL-1 α -Gehalts und eine signifikante Abnahme des durchschnittlichen IL-1RA-Gehalts nach dreiwöchiger NLS-Behandlung feststellbar.

In der vorliegenden Untersuchung wurde 45 Minuten nach Beendigung der NaOH-Provokation eine Senkung des IL-1 α -Gehalts bei den Probanden mit positiven klinischen Reaktionen am Unterarm festgestellt. Die Abnahme des IL-1 α -Gehalts wurde sowohl an der mit NaOH behandelten Teststelle als auch an der NaCl-Teststelle beobachtet. Dieses Phänomen könnte dadurch erklärt werden, dass bei den Probanden, die positiv auf den Irritationstest reagierten, durch NaCl ähnliche immunologische Veränderungen wie durch NaOH im Stratum corneum verursacht werden. Dieses unterstützt klinische Beobachtungen, dass es hautempfindliche Individuen gibt, die sogar nach kürzerer Wasserexposition bzw. kurzzeitiger Okklusion eine erhöhte Hautirritabilität aufweisen. Es ist denkbar, dass bei diesen Probanden mehr IL-1 α als immunologische Antwort auf die NaOH-Irritation aus dem Stratum corneum in die tiefere Hautschichten ausgeschüttet wurde als bei denen, die keine positiven Reaktionen zeigten, und dies der Grund ist, weshalb IL-1 α nicht auf den Abrissen nachweisbar war. Weiterhin konnte in der vorliegenden Arbeit ein erhöhter IL-1RA/IL-1 α Quotient bei den Probanden festgestellt werden, bei denen nach 20 Minuten NaOH-Provokation die Δ -TWL-Werte höher als 3g/m²h waren (d.h. bei den Probanden mit ausgeprägter Barrierschädigung).

8.4.3 Pro- und antiinflammatorische Zytokine IL-1 α und IL-1RA und Atopie

Terui et al. (1998) untersuchten den Zytokingehalt im Stratum corneum mittels Abrissverfahrens und stellten fest, dass im Vergleich zu hautgesunden Probanden (n=86) der IL-1RA/IL-1 α Quotient bei den Patienten mit atopischer Dermatitis (n=29) auch bei erscheinungsfreier Haut signifikant höher war. Der Grund dafür war der niedrigere Anteil von IL-1 α und das relative Überwiegen von IL-1RA. In der

vorliegenden Arbeit ließ sich dagegen ein höherer IL-1 α -Gehalt für die Probanden mit einer gesicherten atopischen Dermatitis (bzw. einem Beugeneckzem sowie einem atopischen Handekzem oder einem atopischen Palmar- bzw. Plantarekzem) nachweisen. Dieser Unterschied war sowohl vor Beginn des Irritationstests als auch 48 Stunden danach festzustellen. Hinsichtlich des IL-1RA/IL-1 α Quotienten konnten zu keinem Zeitpunkt der Abrissentnahme Unterschiede zwischen den Atopikern und Nichtatopikern festgestellt werden. Der Unterschied zwischen den beiden Studien lässt sich möglicherweise durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Untersuchungskollektive und deren Größe erklären. Während es sich bei der vorliegenden Studie nur um die Probanden mit einer früheren berufsbedingten Hauterkrankung handelt, wurden in der Studie von Terui et al. (1998) Personen, die Hautkrankheiten wie atopische Dermatitis und Psoriasis aufwiesen, mit hautgesunden Personen verglichen.

8.4.4 Morphologische Mechanismen der NaOH-Wirkung

Mittels rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen wurde in der hier vorgelegten Arbeit der Versuch unternommen, die mikromorphologischen Veränderungen des obersten Stratum corneum zu untersuchen. Dabei wurden Tesafilmabrisse von nicht-läsionaler Haut eines Patienten mit einer atopischen Dermatitis mit Präparaten eines hautgesunden Probanden vor und nach NaOH-Exposition verglichen. Bei den beiden Probanden konnte eine durch die NaOH-Irritation ausgelöste Schädigung von Korneozyten beobachtet werden. Auf den Aufnahmen des Patienten mit atopischer Dermatitis konnte eine Kristallbildung auf der Oberfläche von Korneozyten beobachtet werden, was aber aufgrund der geringen Anzahl von Probanden nicht mit Atopie in Zusammenhang gebracht werden darf. Hier müssen weitere Studien Aufschluss geben, ob sich die mikromorphologischen Phänomene nach NaOH-Provokation in nicht-läsionaler Haut bei Atopikern von denen bei Nichtatopikern unterscheiden. Vielleicht kann die vorgelegte Studie einen Anstoß zu solchen Untersuchungen geben, die dann auch weitere Aufschlüsse über die Details des

Schädigungsmechanismus von NaOH auf humane Korneo- und Keratinozyten geben könnten.

9 Zusammenfassung und Forschungsausblick

Eines der wesentlichen Ziele der vorliegenden Studie war die Standardisierung des modifizierten Irritationstests (SMART/DIT). Dabei sollte untersucht werden, ob die Messbedingungen die Testergebnisse beeinflussen. Bei berufsdermatologischen Routineuntersuchungen ist es häufig nicht möglich, die standardisierten Messbedingungen einzuhalten. Häufig sind klimatisierte Räume in berufsdermatologischen Praxen nicht vorhanden. Es konnte festgestellt werden, dass weder klinische noch hautphysiologische Testergebnisse (Δ -TWL_{NaOH}) von den Messbedingungen (Raumtemperatur und relative Luftfeuchtigkeit) wesentlich beeinflusst werden.

Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse erscheint der Einsatz des standardisierten schnellen modifizierten Alkaliresistenztests bzw. des differenziellen Irritationstests (SMART/DIT) für Hautirritabilitätsdiagnostik empfehlenswert zur:

- Prüfung einer gesteigerten (anlagebedingten) Hautreagibilität;
- Abgrenzung von primärer und sekundär gesteigerter Hautreagibilität;
- Prüfung einer möglichen verbliebenen Minderbelastbarkeit nach früherem Ekzem (DIT).

Hinsichtlich der Objektivierung von primärer Hautreagibilität konnte bestätigt werden, dass im Rahmen des SMART/DIT-Tests Personen mit einer gesicherten atopischen Dermatitis identifiziert werden können. Für die Zukunft wäre es empfehlenswert, die Korrelationen von Ergebnissen des Irritationstests mit Prick-Test-Befunden zu untersuchen, wobei auf die Problematik prädiktiver Tests bezüglich der Inhalativatopie und der atopischen Hautdiathese verwiesen sei (Diepgen et al. 2006).

Neben dem Einsatz in berufsdermatologischen Stellungnahmen und Begutachtungen könnte der SMART/DIT-Test bei den Vorsorgeuntersuchungen eingesetzt werden, die nach der aktuellen Gefahrstoffverordnung vom 01.01.2005 bei Feuchtarbeit von

regelmäßig vier Stunden oder mehr pro Tag (auch das Tragen von wasserdichten Handschuhen zählt als Feuchtarbeit) durchzuführen sind. Das Ziel dieser Untersuchungen ist es, „Krankheiten im subklinischen Stadium zu erkennen, damit durch geeignete Maßnahmen (Änderungen des Arbeitsprozesses, Intensivierung von Schutzmaßnahmen, Frühtherapie u.a.) eine klinisch manifestierte bzw. klinisch relevante berufsbedingte Erkrankung nicht entsteht“ (Kütting et al. 2005).

Darüber hinaus wäre der Einsatz des SMART/DIT bei qualifizierten hautärztlichen Berufseingangsuntersuchungen bzw. Berufseingangsberatungen denkbar. Durch die Objektivierung von anlagebedingter vermehrter Hautirritabilität vor Beginn der beruflichen Tätigkeit könnten hautempfindliche Personen richtig beraten und frühzeitig geeigneten Präventionsmaßnahmen zugeführt werden. Hierzu sind noch prospektive epidemiologische Studien erforderlich, in denen die prädiktive Bedeutung der Ergebnisse des Alkaliresistenztests für das Auftreten von Handekzemen im späteren Berufsleben überprüft werden könnte. Kritisch ist allerdings anzumerken, dass sich in den wenigen prospektiven Studien der Vergangenheit, in denen das Ergebnis von Hautempfindlichkeitstests als Prädiktor des späteren Berufsschicksals untersucht wurde, gezeigt hat, dass die individuelle Motivierbarkeit zur Anwendung von geeignetem Hautschutz ein bedeutsamer Confounder sein kann, der Einflüsse der Hautirritabilität überdecken kann (Löffler 2003, Uter 1999).

Aufgrund der großen inter- und intraindividuellen Unterschiede im Zytokingehalt, die in der vorliegenden Arbeit festgestellt wurden, ist es noch nicht möglich, anhand des Zytokinmusters eine prädiktive Aussage bezüglich der individuellen Hautreagibilität gegenüber Natronlauge zu treffen. Für den signifikant niedrigeren IL-1 α -Gehalt nach 45 Minuten bei den Probanden mit positiven klinischen Reaktionen im SMART/DIT-Test konnte im Rahmen dieser Arbeit keine eindeutige Ursache festgestellt werden. Auf der Grundlage der in der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Ergebnisse erscheinen weitere Forschungsprojekte mit größeren Stichproben erforderlich, um den Zusammenhang zwischen dem Zytokingehalt und der individuellen

Hautreagibilität zu untersuchen. Zusätzlich könnte in künftigen Forschungsarbeiten zu dieser Thematik die Korrelation der SMART/DIT-Ergebnisse mit Polymorphismen von Zytokingenen untersucht werden.

Anhänge

- Anhang A: Anamnese-Fragebogen (mit Modifikationen) und SMART/DIT-Erfassungsbogen. Teilstudie I
- Anhang B: Berufsgruppen. Teilstudie I
- Anhang C: Anamnesefragebogen zur Teilstudie II
- Anhang D: Tabellenverzeichnis
- Anhang E: Abbildungsverzeichnis

Anhang A: Anamnese-Fragebogen (mit Modifikationen) und SMART/DIT-Erfassungsbogen

<i>ABD-Arbeitsgruppe „Erfassung und Bewertung irritativer Hautschäden“</i>
Arzt:

Anamnese-Fragebogen zum SMART/DIT

Vor-, Nachname (ggf. Initialen): _____

Geb.-Datum: _____._____._____ oder Alter: _____ Jahre weiblich männlich

Aktuelle Diagnosen: _____ hauterscheinungsfrei

Frühere Diagnosen: _____

Beginn der Hautveränderungen an den Händen (Datum): _____._____._____

Hautveränderungen **an d. Händen** abgeheilt:

NEIN; welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____

Lokalisation: _____

JA, seit (Datum): _____._____._____

Haut **empfindlicher an den Händen** seit Abheilung des Handekzems (subjektiv): NEIN JA

Hautveränderungen **am übrigen Körper** abgeheilt:

Entfällt, weil nie Hautveränderungen am übrigen Körper

NEIN; welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____

Lokalisation: _____

JA, seit (Datum): _____._____._____

Derzeitige Befunderhebung: Während der Berufstätigkeit Während arbeitsfreier Zeit (Arbeitsunfähigkeit/Urlaub)

Derzeitige Therapie an den Händen: Blande; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Kortikosteroide; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Lokale PUVA; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Sonstige: _____ wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Handekzem *berufsbedingt*: NEIN JA fraglich

Frühere hautbelastende berufl. Tätigkeit: NEIN JA

Welche: _____ Aufgegeben am: _____._____._____ Jahre in dsm. Beruf: _____

Hautveränderungen dabei: Gering Mittel Stark

Frühere berufliche Feuchtbelastung: Gering Mittel Hoch

Derzeitige berufliche Tätigkeit: _____ Jahre in dsm. Beruf: _____

Hautveränderungen dabei: Keine Gering Mittel Stark

Derzeitige berufliche Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Derzeitige private Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Atopie-Status

Atopische Hautdisposition NEIN JA fraglich

Allerg. Rhinokonjunktivitis (klin. od anamnestisch): NEIN JA fraglich

Allerg. Asthma (klin. od anamnestisch): NEIN JA fraglich

Bemerkungen:

Operationale Kriterien für die Einteilung **beruflicher bzw. privater** hautbelastender Exposition:

Hoch: ≥ 4 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Mittel: ≥ 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Gering: < 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Keine: keine relevante hautbelastende Exposition.

Arzt:

Anamnese-Fragebogen zum SMART/DIT

Vor-, Nachname (ggf. Initialen): _____

Geb.-Datum: _____. _____. _____ oder Alter: _____ Jahre weiblich männlich

Aktuelle Diagnosen: _____ hauterscheinungsfrei

Frühere Diagnosen: _____

Beginn der Hautveränderungen an den Händen (Datum): _____. _____. _____

Hautveränderungen **an d. Händen** abgeheilt:

Ja, vollständig abgeheilt seit (Datum): _____. _____. _____

Ja, weitestgehend abgeheilt seit (Datum): _____. _____. _____ welche Art minimaler Hautveränderungen bestehen noch: _____ Lokalisation: _____

Nein, welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____

Lokalisation: _____

Entfällt, weil nie Hautveränderungen an den Händen

Haut **empfindlicher an den Händen** seit Abheilung des Handekzems (subjektiv): NEIN JA Entfällt
Steroidfolgeschaden an den Händen: NEIN JA

Hautveränderungen **am übrigen Körper** abgeheilt:

Entfällt, weil nie Hautveränderungen am übrigen Körper

NEIN; welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____

Lokalisation: _____

JA, seit (Datum): _____. _____. _____

Derzeitige Befunderhebung: Während der Berufstätigkeit Während arbeitsfreier Zeit (Arbeitsunfähigkeit/Urlaub)

Derzeitige Therapie an den Händen: Blande; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate
 Kortikosteroide; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate
 Lokale PUVA; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate
 Sonstige (z.B Protopic, Elidel); wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Handekzem *berufsbedingt*: NEIN JA fraglich

Frühere hautbelastende berufl. Tätigkeit: NEIN JA

Welche: _____ Aufgegeben am: _____. _____. _____ Jahre in dsm. Beruf: _____

Hautveränderungen dabei: Gering Mittel Stark

Frühere berufliche Feuchtbelastung: Gering Mittel Hoch

Derzeitige berufliche Tätigkeit: _____ Jahre in dsm. Beruf: _____

Hautveränderungen dabei: Keine Gering Mittel Stark

Derzeitige berufliche Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Derzeitige private Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Atopie-Status

Beugenekzem/gesicherte Atop. Dermatitis: NEIN JA fraglich

Atopische Hautdisposition: NEIN JA fraglich

Allerg. Rhinokonjunktivitis (klin. od anamnestisch): NEIN JA fraglich

Allerg. Asthma (klin. od anamnestisch): NEIN JA fraglich

Bemerkungen: _____

Operationale Kriterien für die Einteilung **beruflicher bzw. privater** hautbelastender Exposition:

Hoch: ≥ 4 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Mittel: ≥ 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Gering: < 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Keine: keine relevante hautbelastende Exposition.

Arzt:

Anamnese-Fragebogen zum SMART/DIT

Vor-, Nachname (ggf. Initialen): _____

Geb.-Datum: _____. _____. _____ oder Alter: _____ Jahre weiblich männlich

Aktuelle Diagnosen: _____ hauterscheinungsfrei

Frühere Diagnosen: _____

Beginn der Hautveränderungen an den Händen (Datum): _____. _____. _____

Hautveränderungen **an d. Händen** abgeheilt:

Ja, vollständig abgeheilt seit (Datum): _____. _____. _____

Ja, weitestgehend abgeheilt seit (Datum): _____. _____. _____ welche Art minimaler Hautveränderungen bestehen noch: _____ Lokalisation: _____

Nein, welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____

Lokalisation: _____

Entfällt, weil nie Hautveränderungen an den Händen

Haut **empfindlicher an den Händen** seit Abheilung des Handekzems (subjektiv): NEIN JA Entfällt

Steroidfolgeschaden an den Händen: NEIN JA

Hautveränderungen **am übrigen Körper** abgeheilt:

Entfällt, weil nie Hautveränderungen am übrigen Körper

NEIN; welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____

Lokalisation: _____

JA, seit (Datum): _____. _____. _____

Derzeitige Befunderhebung: Während der Berufstätigkeit Während arbeitsfreier Zeit (Arbeitsunfähigkeit/Urlaub)

Derzeitige Therapie an den Händen: Blande; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Kortikosteroide; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Lokale PUVA; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Sonstige (z.B. Protopic, Elidel): _____ wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Handekzem **berufsbedingt**: NEIN JA fraglich

Frühere hautbelastende berufl. Tätigkeit: NEIN JA

Welche: _____ Aufgegeben am: _____. _____. _____ Jahre in dsm. Beruf: _____

Hautveränderungen dabei: Gering Mittel Stark

Frühere berufliche Feuchtbelastung: Gering Mittel Hoch

Derzeitige berufliche Tätigkeit: _____ Jahre in dsm. Beruf: _____

Hautveränderungen dabei: Keine Gering Mittel Stark

Derzeitige berufliche Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Derzeitige private Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Atopie-Status

Beugeneckzem/gesicherte atop. Dermatitis: NEIN JA fraglich

Isoliertes atopisches Handekzem

(einschl. irr.-prov. atop. HE): NEIN JA fraglich

Falls „ja“, warum wird das HE für atopisch gehalten: Morphe Lokalisation Verlauf

Sonstige: _____

Pricktestung Negativ Positiv entfällt

Falls „positiv“, auf wieviele Standardinhalationsallergene _____

Erlanger Atopie-Score/Atopische Hautdiathese s. **Anlage 1**

Bemerkungen:

Operationale Kriterien für die Einteilung **beruflicher bzw. privater** hautbelastender Exposition:
Hoch: ≥ 4 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag
Mittel: ≥ 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag
Gering: < 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag
Keine: keine relevante hautbelastende Exposition.

SMART/DIT Protokollbogen

Datum: _____ . _____ . 200__ . Rel. Luftfeuchtigkeit: %; Raumtemperatur: °C

Händigkeit: [] re. [] li.

SMART/DIT Vortestung ? [] Nein Wenn Ja, wann _____ . _____ . _____ wo: _____
 Verwendetes TWL- Messgerät: Taschengerät (TC 280), MPA 5, TM 300

		Unterarmbeuge (kontralateral zur Händigkeit)		Handrücken (der Händigkeit entsprechend)	
		0,9 % NaCL	ⁿ / ₂ NaOH	0,9 % NaCL	ⁿ / ₂ NaOH
vorher	TEWL				
	Klinik				
10 Min. Okkl.	TEWL 10				
	Klinik				
20 Min. Okkl.	TEWL 20				
	Klinik				
24 h	TEWL24				
	Klinik				

Δ -TWL_{NaOH, 20 min} = _____
 Δ -TWL_{NaOH, 20 min} = (TWL_{NaOH, 20 min} - TWL_{NaOH, 0 min}) - /TWL_{NaCl, 20 min} -TWL_{NaCl, 0 min}/ (Positiv: Wenn Δ -TEWL > 3 g/m²h [UA] bzw. > 3 g/m²h [HR])

Kommentar:

Klinische Beurteilung:

- 1 = Nihil
- 2 = Seifeneffekt
- 3 = geringes Erythem und / oder minimale Vesikulation und / oder maximal 1 Erosion
- 4 = deutliches Erythem und / oder deutliches Ödem und / oder deutliche Vesikulation und / oder mindestens 2 Erosionen,
- 5 = sehr deutliches Erythem / Vesikulation / Ödem und / oder ≥5 Erosionen

Anhang B: Berufsgruppen

Die aktuellen Berufsgruppen (%-Angaben bezogen sich auf die Gesamtzahl der gültigen Angaben: n=496)

<i>Aktuelle Berufsgruppe</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Tätigkeiten mit unbestimmter Exposition	170	34,3
Mechaniker, Maschinisten, Werkzeugmacher	55	11,1
Übrige Gesundheitsdienstberufe	33	6,7
Büroberufe	27	5,4
Metallverformer (spanend)	24	4,8
Hausfrauen, Hauswirtschaftliche Betreuer	19	3,8
Feinblechner, Installateure, Schlosser	17	3,4
Raum-, Gebäude-, Fahrzeug-, Straßenreiniger	14	2,8
Back- und Konditorwarenhersteller	13	2,6
Lager-, Transport-, Versandarbeiter, Warenprüfer	11	2,2
Tischler, Holzbearbeiter u.ä.	10	2,0
Kunststoffverarbeiter	8	1,6
Köche und Speisenbereiter	8	1,6
Maurer u.ä., Baustoffhersteller	8	1,6
Friseure, Perückenmacher	8	1,6
Verkäufer, Handelsvertreter	6	1,2
Ingenieure, Mathematiker, Techniker, Architekten	5	1,0
Zahnärzte	5	1,0
Sozialpflegerische Berufe, Lehrer, Seelsorger u.ä.	5	1,0
Maler, Lackierer	4	0,8
Berufe des Land-, Wasser- und Luftverkehrs	4	0,8
Metalloberflächenbearbeiter, -vergüter, -beschichter	3	0,8
Gästabtreter	4	0,6
Wäscher, Chemischreiniger, Bügler	3	0,6
Textil- und Bekleidungsberufe	3	0,6
Landwirte, Landarbeitskräfte, Weinbauern	2	0,4
Gärtner, Gartenarbeiter	2	0,4
Chemiker, Chemielaboranten, Chemiarbeiter	2	0,4
Metallverbinder	2	0,4
Zahntechniker, Zahntechnikerhelfer	2	0,4
Straßen-, Tiefbauer	2	0,4

[Fortsetzung Tabelle von Seite 94]

<i>Aktuelle Berufsgruppe</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Berufe des Nachrichtenverkehrs	2	0,4
Medizinallaboranten, Technische Assistenten u.ä.	2	0,4
Kassierer	2	0,4
Bergleute, Mineral-, Erdöl-Gewinner, Steinbearbeiter	1	0,2
Drucker	1	0,2
Metallerzeuger, Walzer, Former, Formgießer	1	0,2
Schmiede	1	0,2
Feinmechaniker, Uhrmacher, Edelmetallschmiede	1	0,2
Elektriker u.ä.	1	0,2
Lederhersteller, Leder- und Fellverarbeiter	1	0,2
Fotografen, Fotolaboranten	1	0,2
Sicherheits-, Wach- und Dienstberufe	1	0,2
Heilpraktiker	1	0,2
Sonstige Körperpfleger	1	0,2
Gesamt	496	100

Die früheren Berufsgruppen (%-Angaben bezogen sich auf die Gesamtzahl der gültigen Angaben: n=280)

<i>Frühere Berufsgruppe</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Friseur, Perückenmacher	42	15,0
Mechaniker, Maschinisten, Werkzeugmacher	30	10,7
Maurer u.ä., Baustoffhersteller	28	10,0
Back- und Konditorwarenhersteller	26	9,3
Übrige Gesundheitsdienstberufe	22	7,9
Raum-, Gebäude-, Fahrzeug-, Straßenreiniger	13	4,6
Feinblechner, Installateure, Schlosser	12	4,3
Köche und Speisenerbereiter	12	4,3
Metallverformer (spanend)	12	4,3
Zahnärzte	10	3,6
Maler, Lackierer	9	3,2
Tätigkeiten mit unbestimmter Exposition	8	2,9
Tischler, Holzbearbeiter u.ä.	8	2,9
Elektriker u.ä.	5	1,8

[Fortsetzung Tabelle von Seite 95]

<i>Frühere Berufsgruppe</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Kunststoffverarbeiter	5	1,8
Fleisch-, Fischverarbeiter	4	1,4
Büroberufe	3	1,1
Gästekbetreuer	3	1,1
Hausfrauen, Hauswirtschaftliche Betreuer	3	1,1
Medizinallaboranten, Technische Assistenten u.ä.	3	1,1
Bauausstatter	2	0,7
Landwirte, Landarbeitskräfte, Weinbauern	2	0,7
Lederhersteller, Leder- und Fellverarbeiter	2	0,7
Sonstige Körperpfleger	2	0,7
Textil- und Bekleidungsberufe	2	0,7
Berufe des Land-, Wasser- und Luftverkehrs	1	0,4
Gärtner, Gartenarbeiter	1	0,4
Getränkehersteller	1	0,4
Metallerzeuger, Walzer, Former, Formgießer	1	0,4
Metalloberflächenbearbeiter, -vergüter, -beschichter	1	0,4
Metallverbinder	1	0,4
Metallverformer (spanlos)	1	0,4
Musikinstrumentenbauer, Puppenmacher, Präparatoren	1	0,4
Sozialpflegerische Berufe, Lehrer, Seelsorger u.ä.	1	0,4
Straßen-, Tiefbauer	1	0,4
Tierärzte	1	0,4
Zahntechniker, Zahntechnikerhelfer	1	0,4
Gesamt	280	100

Anhang C: Anamnesefragebogen zur Teilstudie II

FG „Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie“, Universität Osnabrück
(Kommissarischer Leiter: Apl. Prof. Dr. S. M. John)

Arzt:

Anamnese-Fragebogen zum SMART/DIT

Vor-, Nachname (ggf. Initialen): _____

Geb.-Datum: _____._____._____ oder Alter: _____ Jahre weiblich männlich

Aktuelle Diagnosen: _____ hauterscheinungsfrei

Frühere Diagnosen: _____

Beginn der Hautveränderungen an den Händen (Datum): _____._____._____

Hautveränderungen **an d. Händen** abgeheilt:

Ja, vollständig abgeheilt seit (Datum): _____._____._____

Ja, weitestgehend abgeheilt seit (Datum): _____._____._____ welche Art minimaler Hautveränderungen bestehen noch: _____ Lokalisation: _____

Nein, welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____ Lokalisation: _____

Entfällt, weil nie Hautveränderungen an den Händen

Haut **empfindlicher an den Händen** seit Abheilung des Handekzems (subjektiv): NEIN JA Entfällt

Steroidfolgeschaden an den Händen: NEIN JA

Hautveränderungen **am übrigen Körper** abgeheilt:

Entfällt, weil nie Hautveränderungen am übrigen Körper

NEIN; welche Art Hautveränderungen bestehen noch: _____ Lokalisation: _____

JA, seit (Datum): _____._____._____

Derzeitige Befunderhebung: Während der Berufstätigkeit Während arbeitsfreier Zeit (Arbeitsunfähigkeit/Urlaub)

Derzeitige Therapie an den Händen: Blande; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate
 Kortikosteroide; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate
 Lokale PUVA; wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Sonstige (z.B. Protopic, Elidel): _____ wann zuletzt ____ Tage ____ Monate

Handekzem **berufsbedingt:** NEIN JA fraglich

Frühere hautbelastende berufl. Tätigkeit: NEIN JA

Welche: _____ Aufgegeben am: _____._____._____ Jahre in dsm. Beruf: _____
Hautveränderungen dabei: Gering Mittel Stark

Frühere berufliche Feuchtbelastung: Gering Mittel Hoch

Derzeitige berufliche Tätigkeit: _____ Jahre in dsm. Beruf: _____
Hautveränderungen dabei: Keine Gering Mittel Stark

Derzeitige berufliche Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Derzeitige private Feuchtbelastung: Keine Gering Mittel Hoch

Atopie-Status

Beugenekezem/gesicherte Atop. Dermatitis: NEIN JA fraglich

Atopische Hautdisposition: NEIN JA fraglich

Allerg. Rhinokonjunktivitis (klin. od anamnestisch): NEIN JA fraglich

Allerg. Asthma (klin. od anamnestisch): NEIN JA fraglich

Bemerkungen: _____

Operationale Kriterien für die Einteilung **beruflicher bzw. privater** hautbelastender Exposition:

Hoch: \geq 4 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Mittel: \geq 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Gering: $<$ 2 Stunden Feuchtarbeit/hautbelastende Tätigkeit pro Arbeitsschicht/Tag

Keine: keine relevante hautbelastende Exposition.

Anhang D: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung von anamnestischen Angaben	32
Tabelle 2: Diagnosen. Erst- und Zweitdiagnosen berücksichtigt; zum Teil Mehrfachnennungen	33
Tabelle 3: Vergleich der klinischen Befunde nach NaOH-Provokation an Handrücken (HR) und Unterarm (UA)	38
Tabelle 4: Prüfung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der SMART/DIT-Testung bezogen auf die Testbefunde (Spearman Rangkorrelationen)	39
Tabelle 5: Prüfung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der SMART/DIT-Testung bezogen auf den hautphysiologischen Parameter $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ (Spearman Rangkorrelationen)	39
Tabelle 6: Korrelationen zwischen den klinischen Testbefunden nach der NaOH-Provokation und den Messbedingungen: Raumtemperatur und relativer Luftfeuchtigkeit (Spearman Rangkorrelationen)	40
Tabelle 7: Korrelationen zwischen dem $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ und den Messbedingungen: Raumtemperatur und relativer Luftfeuchtigkeit (Spearman Rangkorrelationen)	41
Tabelle 8: Prüfung des Zusammenhangs zwischen den klinischen Testergebnissen und der Bestehensdauer des Handekzems (Spearman Rangkorrelationen)	42
Tabelle 9: Prüfung des Zusammenhangs zwischen den klinischen Testergebnissen und dem $\Delta\text{-TWL}_{\text{NaOH}}$ (Spearman Rangkorrelationen)	42
Tabelle 10: Beziehungen zwischen der klinischen Reaktivität am Unterarm (10 bzw. 20 Minuten NaOH) und dem $\Delta\text{-TWL}_{10' \text{ bzw. } 20' \text{ NaOH}}$ nach Aufteilung des Kollektivs am ermittelten Cutpoint ($3 \text{ g/m}^2\text{h}$)	47
Tabelle 11: Beziehungen zwischen der klinischen Reaktivität am Handrücken (10 bzw. 20 Minuten NaOH) und dem $\Delta\text{-TWL}_{10' \text{ bzw. } 20' \text{ NaOH}}$ nach Aufteilung des Kollektivs am ermittelten Cutpoint ($3 \text{ g/m}^2\text{h}$)	47

Tabelle 12: Δ -TWL _{10'} bzw. 20' NaOH (dichotomisiert am ermittelten Cutpoint = 3 g/m ² h) in Bezug zur klinischen Reaktivität (10 bzw. 20 Minuten NaOH)	48
Tabelle 13: Vergleich der klinischen Testbefunde nach NaOH-Provokation am Handrücken (HR) und Unterarm (UA) zwischen Patienten mit atopischer Dermatitis und ohne	50
Tabelle 14: Entscheidungshilfe für die Bewertung des differentiellen Irritationstests (DIT) in der gutachterlichen Diagnostik (modifiziert nach John 2001)	58
Tabelle 15: Charakteristika der untersuchten Kohorte	63
Tabelle 16: Die aktuellen Berufsgruppen	64
Tabelle 17: Die früheren Berufsgruppen	65
Tabelle 18: Primärdiagnose	66
Tabelle 19: Sekundärdiagnose	66
Tabelle 20: Korrelationen zwischen den klinischen Testbefunden der NaOH-Provokation und dem IL-1 α -Gehalt nach 45 Minuten (Spearman Rangkorrelationen)	72
Tabelle 21: Quotient IL-1RA/IL-1 α vor dem Irritationstest (SMART/DIT) und Δ -TWL am Unterarm nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation dichotomisiert am Cutpoint 3g/m ² h (Spearman Rangkorrelationen)	78

Anhang E: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beteiligung der Untersuchungszentren an der Studie	30
Abbildung 2: Alters- und Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer	31
Abbildung 3: Tätigkeitsdauer im aktuellen Beruf	35
Abbildung 4: Tätigkeitsdauer im früheren Beruf	35
Abbildung 5: Vergleich der früheren beruflichen, aktuellen beruflichen und aktuellen privaten Feuchtbelastung	36
Abbildung 6a und 6b: Vergleich der Messbedingungen: a) Temperatur; b) Relative Luftfeuchtigkeit	37
Abbildung 7: Einfluss der aktuellen beruflichen Feuchtbelastung auf das Testergebnis im differenziellen Irritationstest (Klinik HR nach 20 Minuten NaOH-Provokation)	43
Abbildung 8: Einfluss der aktuellen beruflichen Feuchtbelastung auf das Testergebnis im differenziellen Irritationstest	43
Abbildung 9: Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (UA) in Bezug zur Klinik (UA) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH	44
Abbildung 10 Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (HR) in Bezug zur Klinik (HR) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH	45
Abbildung 11 ROC-Analyse der Variablen „ Δ -TWL“ nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH (UA) bezüglich des Vorhersagewertes für die Klinik (UA) nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH	46
Abbildung 12: ROC-Analyse der Variablen „ Δ -TWL“ nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH (HR) bezüglich des Vorhersagewertes für die Klinik (HR) nach 20 (bzw. 10) Minuten NaOH	46
Abbildung 13: Δ -TWL-Werte aufgeteilt nach klinisch positiven und klinisch negativen Probanden	49
Abbildung 14: Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (UA) in Bezug zur Klinik (UA) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH	67
Abbildung 15: Δ -TWL nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH (HR) in Bezug zur Klinik (HR) nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH	68

Abbildung 16: Gesamtproteingehalt vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation	69
Abbildung 17: Klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation und Gesamtproteingehalt nach 45 Minuten	69
Abbildung 18: Klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation und Gesamtproteingehalt nach 45 Minuten	70
Abbildung 19: IL-1 α -Gehalt vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation	71
Abbildung 20: Klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation und IL-1 α -Werte nach 45 Minuten	72
Abbildung 21: IL-1 α -Werte nach 48 Stunden und klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation	73
Abbildung 22: IL-1RA-Gehalt vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation	74
Abbildung 23: IL-1RA-Gehalt nach 45 Minuten in Bezug zu klinischen Testbefunden am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation	74
Abbildung 24: IL-1RA-Gehalt (pg IL-1RA/ug Gesamtprotein) nach 48 Stunden in Bezug zu klinischen Testbefunden am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation	75
Abbildung 25: Quotient IL-1RA/IL-1 α vor dem Irritationstest in Bezug zur klinischen Reaktivität nach 20 Minuten NaOH-Provokation	76
Abbildung 26: Quotient IL-1RA/IL-1 α nach 45 Minuten und klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation	76
Abbildung 27: Quotient IL-1RA/IL-1 α nach 48 Minuten und klinische Testbefunde am Unterarm nach 20 Minuten NaOH-Provokation	77
Abbildung 28: Quotient IL-1RA/IL-1 α vor dem Irritationstest (SMART/DIT) und Δ -TWL am Unterarm nach 10 bzw. 20 Minuten NaOH-Provokation dichotomisiert am Cutpoint 3g/m ² h	78
Abbildung 29: IL-1 α -Gehalt (pg IL-1 α /ug Gesamtprotein) vor dem Irritationstest in Bezug zur Atopie	79

Abbildung 30: IL-1 α -Gehalt (pg IL-1 α /ug Gesamtprotein) nach 48 Stunden in Bezug zur Atopie	80
Abbildung 31: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der mittels Tesafilmabrissverfahrens entnommenen Korneozyten; unbehandelte Haut beim Probanden mit AD	81
Abbildung 32: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der mittels Tesafilmabrissverfahrens entnommenen Korneozyten vor der NaOH- Irritation beim hautgesunden Probanden	81
Abbildung 33: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der nach der NaOH-Provokation entnommenen Korneozyten; Proband mit AD	82
Abbildung 34: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der nach der NaOH-Provokation entnommenen Korneozyten; hautgesunder Proband	82
Abbildung 35: Darstellung der Korneozytenoberfläche nach der NaOH- Provokation beim Patienten mit AD	82

Literaturverzeichnis

- Agner T (1991) Susceptibility of atopic dermatitis patients to irritant dermatitis caused by sodium lauryl sulphate. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 71: 296-300
- Agner T (1992) Noninvasive measuring methods for the investigation of irritant patch test reactions. *Acta Derm Venereol Suppl.* 173: 1-26
- Allen MH, Wakelin SH, Holloway D, Lisby S, Baadsgaard O, Barker JN, McFadden JP (2000) Association of TNFA gene polymorphism at position -308 with susceptibility to irritant contact dermatitis. *Immunogenetics* 51: 201-5
- Anttila HS, Reitamo S, Erkkö P, Miettinen A, Didierjean L, Saurat JH (1990) Membrane and cytosolic interleukin-1 alpha and beta in normal human epidermal cells: variability of epitope exposure in immunohistochemistry. *J Invest Dermatol* 95: 31-8
- Basketter DA, Miettinen J, Lahti A (1998) Acute irritant reactivity to sodium lauryl sulfate in atopics and non-atopics. *Contact Derm* 38: 253–257
- Bauer A, Seidel A, Bartsch R, Wollina U, Gebhardt M, Diepgen TL (1997) Entwicklung von Hautproblemen bei Berufsanfängern in Hautrisikoberufen. *Allergologie* 20: 179-183
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2003) *Biochemie*. 5. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Berndt U, Hinnen U, Iliev D, Elsner P (1999) Is occupational irritant contact dermatitis predictable by cutaneous bioengineering methods? Results of the Swiss metalworkers' eczema study (PROMETES). *Dermatology* 198: 351-354
- Bohm M, Luger TA (1998) The pilosebaceous unit is part of the skin immune system. *Dermatology* 196: 75-9
- Brand CU, Hunziker T, Braathen LR (1992) Studies on human skin lymph containing Langerhans cells from sodium lauryl sulphate contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 99: 109S–110S
- Braun-Falko O, Plewig G, Wolff HH (2005) *Dermatologie und Venerologie*. 4. vollst. überarb. und erw. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

- Breternitz M, Flach M, Präßler J, Elsner P, Fluhr JW (2007) Acute barrier disruption by adhesive tapes is influenced by pressure, time and anatomical location: integrity and cohesion assessed by sequential tape stripping; a randomized, controlled study. *Br J Dermatol* 156: 231-240
- Bryld LE, Agner T, Kyvik KO, Brondsted L, Hindsberger C, Menne T (2000) Hand eczema in twins: A questionnaire investigation. *Br J Dermatol* 142: 298-305
- Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T (2003) Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br J Dermatol* 149: 1214-1220
- Burckhardt W (1961) Funktionsprüfungen der Haut. In: Gottron HA, Schönfeld W (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*. Thieme Verlag, Stuttgart: 193-210
- Cambon M, Issachar N, Castelli D, Robert C (2001) An in vivo method to assess the photostability of UV filters in a sunscreen. *J Cosmet Sci* 52: 1-11
- Coenraads PJ, Diepgen TL (1998) Risk for hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 7-13
- Corsini E, Galli CL (2000) Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicology* 142: 203-211
- Cua AB, Wilhelm KP, Maibach HI (1990) Cutaneous sodium lauryl sulphate irritation potential: age and regional variability. *Br J Dermatol* 123: 607-613
- Dickel H, Bruckner T, Bernhard-Klimt C, Koch T, Scheidt R, Diepgen TL (2002) Surveillance scheme for occupational skin disease in the Saarland, FRG. First report from BKH-S. *Contact Derm* 46: 197-206
- Dickel H, O. Kuss, C. R. Blesius, A. Schmidt, T. L. Diepgen (2001) Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999: a population-based study. *Br J Dermatol* 145: 453-462
- Diehl JM, Arbinger R (2001) *Einführung in die Inferenzstatistik*. 3. Aufl., Verlag Dietmar Klotz, Eschborn
- Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP (1991) Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Derm Beruf Umwelt* 39: 79-83
- Diepgen TL, Schmidt A, Bernhard-Klimt C, Dickel H, Kuss O, Bruckner T, Butz M (2006) Epidemiologie von Berufsdermatosen. In: Szliska S, Brandenburg S,

- John SM (Hrsg.) Berufsdermatologie. Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, München Deisenhofen: 45-67
- Dotterud LK, Kvammen B, Lund E, Falk ES (1995) Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varanger. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 75: 50-3
- Elias P (2005) Stratum corneum defensive functions: An integrated view. *J Invest Dermatol* 125: 183-200
- Fartasch M (2002) Hornschichtbarriere: Struktur und Funktion. In: Fuchs Th, Aberer W (Hrsg.) *Kontaktexzem*. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen: 4a-4a.16
- Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL (1992) Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol* 127: 221-227
- Feliciani C, Gupta AK, Saucier DN (1996) Keratinocytes and cytokine/growth factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 7: 300-318
- Fluhr JW, Bankova L, Fuchs S, Kelterer D, Schliemann-Willers S, Norgauer J, Kleesz P, Grieshaber R, Elsner P (2004) Fruit acids and sodium hydroxide in the food industry and their combined effect with sodium lauryl sulphate: controlled in vivo tandem irritation study. *Br J Dermatol* 151: 1039-1048
- Fluhr JW, Gloor M, Lehmann L, Lazzerini S, Distanti F, Berardesca E (1999) Glycerol accelerates recovery of barrier function in vivo. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 79: 418-421
- Freeman S, Maibach HI (1988) Study of irritant contact dermatitis produced by repeat patch testing with sodium lauryl sulphate and assessed by visual methods, transepidermal water loss and laser Doppler velocimetry. *J Am Acad Dermatol* 19: 496-502
- Fritsch P (2004) *Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Frosch PJ (1985) *Hautirritation und empfindliche Haut*. Grosse Verlag, Berlin

- Frosch PJ, John SM (2006) Clinical aspects of irritant contact dermatitis. In: Frosch P, Menné T, Lepoittevin J (eds.) Contact dermatitis. 4th edition. Springer, Berlin, Heidelberg: 255-294
- Frosch PJ, Kligman AM (1977) A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem* 28: 197-209
- Ghadially R, Brown B E, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM (1995) The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest* 95: 2281-2290
- Gloor M, Schnyder UW (1977) Vererbung funktioneller Eigenschaften der Haut. *Hautarzt* 28: 231-234
- Goh CL, Chia SE (1988) Skin irritability to sodium lauryl sulphate - as measured by skin water vapour loss - by sex and race. *Clin and Exp Dermatol* 13: 16-19
- Gollhausen R (1991) Abnorme In-vivo-Reaktivität der Haut bei Patienten mit atopischem Ekzem. *Allergologie* 14: 307-314
- Hanau A, Stücker M, Gambichler T, Orlikov A, Hoffmann K, Altmeyer P, Freitag M (2003) Nichtinvasive Diagnostik von Hautfunktionen. *Hautarzt* 54: 1211-1223
- Hauser C, Saurat JH, Schmitt A, Jaunin F, Dayer JM (1986) Interleukin 1 is present in normal human epidermis. *J Immunol* 136: 3317-23
- Heinemann C, Paschold C, Fluhr J, Wigger-Alberti W, Schliemann-Willers S, Farwanah H, Raith K, Neubert H, Elsner P (2005) Induction of a hardening phenomenon by Repeated Application of SLS: Analysis of lipid changes in the stratum corneum. *Acta Derm Venereol* 85: 290-5
- Holst R, Möller H (1975) One hundred twin pairs patch tested with primary irritants. *Br J Dermatol* 93: 145-149
- John S M (2001) Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Diagnostik in der Berufsdermatologie. Konzeption einer wissenschaftlich begründeten Qualitätssicherung in der sozialmedizinischen Begutachtung. *ABU 4 (Studien zur Prävention in Allergologie, Berufs- und Umweltdermatologie, hrsg. v. Schwanitz H J)*. Universitätsverlag Rasch, Osnabrück

- John SM (2006) Hautirritabilitätstests. In: Szliska S., Brandenburg S., John S.M. Berufsdermatologie. Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, München Deisenhofen: 581-589
- John SM (2007) Objectifying primary and acquired sensitive skin. In: Berardesca E, Fluhr J, Maibach HI (eds.) The sensitive skin syndrome. CRC Press, Boca Raton (im Druck)
- John SM, Schwanitz HJ (2003) Evidence for the phenomenon of acquired cutaneous hyperirritability after previous eczema. *Skin Res Technol* 9: 179
- John SM, Schwanitz HJ (2006) Functional skin testing: the SMART-procedures. In: Chew A-L, Maibach HI (eds.) Irritant Dermatitis. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: 211-219
- John SM, Uter W (2005) Meteorological influence on NaOH irritation varies with body site. *Arch Derm Res* 296: 320-326
- John SM, Uter W, Schwanitz HJ (2000) Relevance of multiparametric skin bioengineering in a prospectively-followed cohort of junior hairdressers. *Contact Derm*: 161-168
- Jongh de CM, Verberk MM, Withagen CET, Jacobs JJJ, Rustemeyer T, Kežić S (2006) Stratum corneum cytokines and skin irritation response to sodium lauryl sulfate. *Contact Derm* 54: 325-333
- Jongh de CM, Verberk MM, Spiekstra SW, Gibbs S, Kežić S (2007) Cytokines at different stratum corneum levels in normal and sodium lauryl sulphate-irritated skin. *Skin Res Technol* (Online Early Articles)
- King CS, Barton SP, Nicholls S, Marks R (1979) The change in properties of stratum corneum a function of depth. *Br J Dermatol* 100: 165-172
- Koopman DG, Kežić S, Verberk MM (2004) Skin reaction and recovery: a repeated sodium lauryl sulphate patch test vs. a 24-h patch test and tape stripping. *Br J Dermatol* 150: 493-9
- Kolbe L, Kligman AM, Stoudemayer T (1998) The sodium hydroxide erosion assay: a revision of the alkali resistance test. *Arch Dermatol Res* 290: 382-387
- Kütting B, Diepgen Th, Schmid K, Drexler H (2005) Überlegungen zu notwendigen Konsequenzen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen durch die

- Novellierung der Gefahrstoffverordnung am Beispiel der Vorsorgeuntersuchungen für Hauterkrankungen und obstruktive Atemwegserkrankungen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 40: 308-312
- Lantigna H, Nater JP, Coenraads JP (1984) Prevalence, incidence and course of eczema on the hands and forearms in a sample of the general population. *Contact Derm* 10: 135
- Lisby S, Baadsgaard O (2006) Mechanisms of irritant contact dermatitis. In: Frosch P, Menné T, Lepoittevin J (eds.) *Contact dermatitis*. 4th edition. Springer, Berlin, Heidelberg: 69-82
- Löffler H (2003) Der prädiktive Wert von Funktionsprüfungen der Hautirritabilität. *JDDG* 1, Suppl. 1: 138 (abstract)
- Löffler H, Dickel H, Kuss O, Diepgen T, Effendy I (2001) Characteristics of self-estimated enhanced skin susceptibility. *Acta Derm Venereol* 81: 343-346
- Löffler H, Dreher F, Maibach HI (2004) Stratum corneum adhesive tape stripping: influence of anatomical site, application pressure, duration and removal. *Br J Dermatol* 151: 746-752
- Marriott M, Holmes J, Peters L, Cooper K, Rowson M, Basketter DA (2005) The complex problem of sensitive skin. *Contact Derm* 53: 93-99
- Meding B (2000) Epidemiology of hand eczema. In: Menné T, Maibach HI (eds.) *Hand Eczema*. 2nd edition, CRC Press, Boca Raton, London, New York, Washington: 87-103
- Meding B, Jarvholm B (2002) Hand eczema in Swedish adults - changes in prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 118: 719-723
- Meding B, Swanbeck G (1990) Predictive factors of having hand eczema. *Contact Dermatitis* 23: 154-161
- Meding B, Wrangsjö K, Järholm B (2005) Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol* 152: 975-980
- Mortz CG, Lauritsen JM, Bindselev-Jensen C, Andersen KE (2001) Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* 144: 523-532

- Mikulowska A, Falck B (1994) Distributional changes of Langerhans cells in human skin during irritant contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 286: 429–433
- Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, Hanifin JM (1994) Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 130: 1402-1407
- Nickoloff BJ (1998) Immunologic reactions triggered during irritant contact dermatitis. *American Journal of Contact Derm* 9: 107-110
- Norlén L, Nicander I, Rozell BL, Ollmar S, Forslind B (1999) Inter- und intraindividual differences in human stratum corneum lipid content related to physical parameters of skin barrier function in vivo. *J Invest Dermatol* 112: 72-77
- Patil S, Maibach HI (1994) Effect of age and sex on the elicitation of irritant contact dermatitis. *Contact Derm* 30: 257-264
- Perkins MA, Osterhues MA, Farage MA, Robinson MK (2001) A noninvasive method to assess skin irritation and compromised skin conditions using simple tape adsorption of molecular markers of inflammation. *Skin Res Technol* 7: 227-37
- Pinnagoda J, Tupker RA (1995) Measurement of the transepidermal water loss. In: Serup J, Jemec GBE (eds.) *Handbook of non-invasive methods and the skin*. CRC press, Boca Raton: 173-178
- Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J (1990) Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurements. *Contact Derm* 22: 164-178
- Pinkus H (1951) Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers. *J Invest Dermatol* 16: 383-386
- Przybilla B, Ruëff F (2005) Toxische und allergische Kontaktdermatitis. In: Braun-Falko O, Plewig G, Wolff HH (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*. 5. vollst. überarb. und erw. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Primavera G, Berardesca E (2005) Sensitive skin: mechanisms and diagnosis. *Int J Cosm Sci* 27: 1-10
- Reitamo S, Anttila HS, Didierjean L, Saurat JH (1990) Immunohistochemical identification of interleukin I alpha and beta in human eccrine sweat-gland apparatus. *Br J Dermatol* 122: 315-23

- Ring J, Darsow U (2005) Atopie und atopisches Ekzem. In: Braun-Falko O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*. 5. vollst. überarb. und erw. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Rogers J, Mayo A, Wathinson A (1996) Stratum corneum lipids: the effect of aging and the seasons. *Arch Dermatol Res* 288: 765–770
- Rystedt I (1985) Work-related hand eczema in atopics. *Contact Derm* 12: 164–171
- Schieferstein G, Krich-Hlobil K (1982) Alkalinneutralisation und Alkaliresistenz bei Hautgesunden und Ekzemkranken. *Dermatosen* 30: 7-13
- Schmid K, Broding HC, Uter W, Drexler H (2005) Transepidermal water loss and incidence of hand dermatitis in a prospectively followed cohort of apprentice nurses. *Contact Derm* 52: 247-253
- Schürer NY, Elias PM (1991) The biochemistry and function of stratum corneum lipids. *Adv Lipid Res* 24: 27-56
- Schürer N, Kresken J (1998) Die trockene Haut. Schriftenreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer. Heft 57, München
- Schulz D, Korting GW (1987) Zur weiteren Kenntnis der Alkaliresistenz-Probe. *Dermatosen* 35: 91-94
- Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A (1996) The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol*, 34: 760-4
- Schwanitz HJ (2005) Berufsdermatosen und Begutachtung. In: Braun-Falko O, Plewig G, Wolff HH (Hrsg.) *Dermatologie und Venerologie*. 5. vollst. überarb. und erw. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg
- Schwindt DA, Wilhelm KP, Miller DL, Maibach HI (1998) Cumulative irritation in older and younger skin: a comparison. *Acta Derm Venereol* 78: 279-283
- Seemann B (1970) Katamnestiche Erhebung über den Alkalinneutralisations- und Alkaliresistenztest und über ihren Wert bei der Beurteilung arbeitsbedingter degenerativer Hautschäden. Inaugural-Dissertation zur Erlangung eines Dr. med. an der Medizinischen Akademie Magdeburg

- Seidenari S, Belletti B, Schiavi ME (1996) Skin reactivity to sodium lauryl sulfate in patients with respiratory atopy. *J Am Acad Dermatol* 35: 47-52
- Serup J (2006) Noninvasive techniques for quantification of contact dermatitis. In: Frosch P, Menné T, Lepoittevin J (eds.) *Contact dermatitis*. 4th edition. Springer, Berlin, Heidelberg: 441-450
- Skudlik C, Schwanitz HJ (2002) Berufskrankheiten der Haut. *Trauma Berufskrankh*, 4: 151-162
- Smit HA, van Rijssen A, Vandenbroucke JP, Coenraads PJ (1994) Susceptibility to and incidence of hand dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. *Scand J Work Environ Health*: 113-121
- Smith HR, Armstrong D K B, Holloway D, Whittam L, Basketter D A, McFadden J P (2002) Skin irritation thresholds in hairdressers: implications for the development of hand dermatitis. *Br J Dermatol* 146: 840-848
- Smith HR, Rowson M, Basketter DA, McFadden JP (2004) Intra-individual variation of irritant threshold and relationship to transepidermal water loss measurement of skin irritation. *Contact Derm* 51: 26-29
- Spiekstra SW, Toebak MJ, Sampat-Sardjoepersad S, van Beek PJ, Boorsma DM, Stoof TJ, von Blomberg BME, Scheper RJ, Bruynzeel DP, Rustemeyer T, Gibbs S (2005) Induction of cytokine (interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α) and chemokine (CCL20, CCL27, and CXCL8) alarm signals after allergen and irritant exposure. *Exp Dermatol* 14: 109-116
- Steinhoff M, Luger TA (2004) The skin cytokine network. In Bos JD (eds): *Skin Immune System (SIS): Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology*, 3rd edition, Boca Raton, CRC Press LLC: 350–365
- Stolz R, Hinnen U, Elsner P (1997) An evaluation of the relationship between ‘atopic skin’ and skin irritability in metalworkers trainees. *Contact Derm* 36: 281-284
- Stork J, Nöring R (1993) Transepidermaler Wasserverlust – Ein Vergleich zwischen hautgesunden und wegen Berufsdermatosen umgesetzten Mitarbeitern. *Zbl Arbeitsmed* 43: 182-186

- Tacke J, Schmidt A, Fartasch M, Diepgen TL (1995) Occupational contact dermatitis in bakers, confectioners and cooks: a population-based study. *Contact Derm* 33: 112–117
- Terui T, Hirao T, Sato Y, Uesugi T, Honda M, Iguchi M, Matsumura N, Kudoh K, Aiba S, Tagami H (1998) An increased ratio of interleukin-1 receptor antagonist to interleukin-1alpha in inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol* 7: 327-34.
- Tupker RA, Coenraads PJ, Pinnagoda J, Nater JP (1989) Baseline transepidermal water loss (TEWL) as a prediction of susceptibility to sodium lauryl sulphate. *Contact Derm* 20: 265-269
- Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, Nater JP (1990) Susceptibility to irritants: Role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 123: 199-205
- Ulfgren AK, Klareskog L, Lindberg M (2000) An immunohistochemical analysis of cytokine expression in allergic and irritant contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 80: 167-70
- Uter W (1999) Epidemiologie und Prävention von Handekzemen in Feuchtberufen am Beispiel des Friseurhandwerks. ABU 2 (Studien zur Prävention in Allergologie, Berufs- und Umweltdermatologie, hrsg. v. Schwanitz HJ). Universitätsverlag Rasch, Osnabrück
- v. Pelchrzim R, Weigmann H-J, Schaefer H, Hagemeister T, Linscheid M, Shah VP, Sterry W, Lademann J (2004) Determination of the formation of the stratum corneum reservoir for two different corticosteroid formulations using tape stripping combined with UV/VIS spectroscopy. *JDDG* 2: 914-919
- Wall LM, Gebauer KA (1991) Occupational skin disease in Western Australia. *Contact Derm*, 24: 101-109
- Weiß C (2002) *Basiswissen Medizinische Statistik*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg
- Wilhelm KP, Maibach HI (1990) Susceptibility to irritant dermatitis induced by sodium lauryl sulphate. *J Am Acad Dermatol* 23: 122-124

- Willis CM, Shaw S, De Lacharrière O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, Bastien P, Wilkinson JD (2001) Sensitive skin: an epidemiological study. *Br J Dermatol* 145: 258-263
- Wulfhorst B (2000) Skin Hardening in Occupational Dermatology. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg J, Maibach H (eds.) *Handbook of Occupational Dermatology*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York: 115-121
- Wulfhorst B (2001): Konzeption, Implementation und Evaluation einer gesundheitspädagogischen Maßnahme. Rasch, Osnabrück
- Wulfhorst B, Schwanitz HJ (2003) Gesundheitspädagogik in der Prävention von Berufsdermatosen. *Akt Dermatol* 29: 157-162

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie des Fachbereichs Humanwissenschaften an der Universität Osnabrück angefertigt. Ich möchte mich herzlich bei Herrn Apl. Prof. Dr. S. M. John bedanken, der mir das Thema vorgeschlagen und die Durchführung meiner Promotionsarbeit ermöglicht hat. Ich danke ihm für seine hervorragende Betreuung. Frau Apl. Prof. Dr. B. Wulforth danke ich für ihre ständige Hilfsbereitschaft.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des Fachgebietes, die mir bei der Durchführung von Untersuchungen geholfen haben, insbesondere Frau U. Vollmer und Frau I. Campe und den Ärzten Frau Dr. K. Bergolte, Frau Dr. C. Tessling-Fritzen, Frau Dr. C. Mazzega, Frau Dr. R. v. Pelchrzim, Herrn PD Dr. C. Skudlik, Frau Apl. Prof. Dr. N. Schürer, Herrn Dr. S. Ulrich, und Frau Dr. A. Wagner. Für organisatorische Hilfe möchte ich Herrn H. Buck danken. Herrn Prof. Dr. Purschke, Fachbereich Biologie, danke ich dafür, dass er die Durchführung von raster-elektronenmikroskopischen Aufnahmen ermöglicht hat. Für die Hilfe bei statistischen Auswertungen ist Herrn Prof. Dr. Staufenbiel, Fachbereich Humanwissenschaften, sehr zu danken.

Ebenfalls möchte ich den Mitarbeitern der Abteilung Dermatologie an der Universität Amsterdam (VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande) Herrn S. W. Spiekstra, Frau Dr. S. Gibbs und Herrn Prof. Dr. T Rustemeyer für die Durchführung der Proteinanalyse und ihre vielfältige Unterstützung danken.

Bei dem Akademischen Auslandsamt der Universität Osnabrück und insbesondere bei Frau G. Wilke M.A. bedanke ich mich herzlich für die Schreibberatung. Ebenfalls möchte ich dem Frauenbüro der Universität Osnabrück für das Forschungsstipendium danken.

Nicht zuletzt möchte ich den Mitgliedern der ABD-Arbeitsgruppe „Erfassung und Bewertung irritativer Hautschäden“ Frau Dr. G. Bartel, Herrn PD Dr. R. Brehler, Herrn Dr. A. Degenhardt, Herrn Prof. Dr. J. Fluhr, Herrn Prof. Dr. P. J. Frosch, Herrn Dr. Dr. M. G. Haufs, Herrn Prof. Dr. S. M. John (Vorsitzender), Herrn Dr. P. Kleesz, Frau Dr. K. Kügler, Herrn Dr. H.-G. Manegold, Herrn Dr. I. Schindera, Frau Dr. N.

Sizmann, Frau Dr. S. Soost, Herrn Dr. K.-H. Tiedemann, Frau Dr. E. Wagner, Frau Prof. Dr. M. Worm und allen Teilnehmern der Studien für ihre Mitarbeit danken.

Ebenso möchte ich meinen Freunden H. Wittenberg und S. Kaschubat für ihre Hilfsbereitschaft danken.

Ich danke meiner Familie, die mich während des Studiums unterstützt hat. Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinem Verlobten C. Chattey bedanken, der an mich geglaubt und mich immer unterstützt hat. Ich danke ihm für die Geduld und Aufmunterung.

Lebenslauf

Name: Khrenova
Vorname: Liubov
Anschrift: Limbergerstr. 23
49080 Osnabrück
Tel.: 0541/4098644

geb. am 23. März 1976 in D. Podertowo, Twerskaja Oblast, Russland

Ausbildung:

1992 Schulabschluss, allgemeine Hochschulreife
Molokowo, Twerskaja Obl, Russland

1992 – 1997 Studium Germanistik, Anglistik
Staatliche Universität Twer Russland

1997 – 1998 Gaststudium Europäische Studien, Germanistik
Universität Osnabrück

1998 – 2004 Studium Kosmetologie, Anglistik
LA Berufsb. Schulen
Universität Osnabrück

Wissenschaftlicher und beruflicher Werdegang:

2002 – 2004 Studentische Hilfskraft
Universität Osnabrück, Fachgebiet Dermatologie,
Umweltmedizin und Gesundheitstheorie

2004 – dato Promotionstudium an der Universität Osnabrück

2004 – dato Wissenschaftliche Hilfskraft
Universität Osnabrück, Fachgebiet Dermatologie,
Umweltmedizin und Gesundheitstheorie

Publikationen:

Khrenova L, John SM, Pfahlberg A, Gefeller O, Uter W (2006) Die Entwicklung des Hautzustands innerhalb der ersten 8 - 10 Berufsjahre als Friseur. Ergebnisse einer Nachbefragung von Teilnehmern der "POSH-Studie". *Dermatol. Beruf Umwelt/Occup. Environ. Dermatol.* 54: 25-33

John SM, Bartel G, Brehler R, Degenhardt A, Fluhr J, Frosch PJ, Haufs MG, Khrenova L, Kleesz P, Kügler K, Manegold HG, Schindera I, Sizmann N, Soost S, Tiedemann KH, Wagner E, Worm M (2006) Negativliste: Hautirritabilitäts- und Hautfunktionsdiagnostik zur Erfassung und Bewertung irritativer Hautschäden. ABD-Arbeitsgruppe "Erfassung und Bewertung irritativer Hautschäden". *Dermatol. Beruf Umwelt/Occup. Environ. Dermatol.* 54: 108-11

Khrenova, Liubov
Limbergerstraße 23, 49080 Osnabrück

Eidesstattliche Versicherung

- 1) Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.
- 2) Bei der Auswahl und Auswertungen folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise entgeltlich/unentgeltlich geholfen:

Teilstudie I: Anamneseerhebung und klinische Untersuchungen

Frau Dr. G. Bartel, Herr PD Dr. R. Brehler, Herr Dr. A. Degenhardt, Herr Prof. Dr. J. Fluhr, Herr Prof. Dr. P. J. Frosch, Herr Dr. Dr. M. G. Haufs, Herr Apl. Prof. Dr. S. M. John, Herr Dr. P. Kleesz, Frau Dr. K. Kügler, Herr Dr. H.-G. Manegold, Herr Dr. I. Schindera, Frau Dr. N. Sizmann, Frau Dr. S. Soost, Herr Dr. K.-H. Tiedemann, Frau Dr. E. Wagner, Frau Prof. Dr. M. Worm (ABD-Arbeitsgruppe).

Teilstudie II: Anamneseerhebung und klinische Untersuchungen

Frau Dr. K. Bergolte, Frau Dr. C. Tessling-Fritzen, Frau Dr. C. Mazzega, Frau Dr. R. v. Pelchrzim, Herr PD Dr. C. Skudlik, Frau Apl. Prof. Dr. N. Schürer, Herr Dr. S. Ulrich, und Frau Dr. A. Wagner (Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück).

Teilstudie II: Proteinanalyse

Frau Dr. S. Gibbs, Herr Prof. Dr. T Rustemeyer und Herr S. W. Spiekstra (VU University Medical Center, Amsterdam, Niederlande).

Teilstudie II: Hilfe bei der Durchführung von rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen

Prof. Dr. Purschke (Fachbereich Biologie, Universität Osnabrück).

Teilstudien I und II: Hinweise zu Grundlagen statistischer Auswertungen

Herr Prof. Dr. Staufenbiel (Fachbereich Humanwissenschaften, Universität Osnabrück), Herr Dipl.-Psych. H. Wittenberg

Teilstudien I und II: Schreibberatung

Frau G. Wilke M.A. (Akademisches Auslandsamt, Universität Osnabrück),
Frau S. Kaschubat M.A.

- 3) Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberatungen oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.
- 4) Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.
- 5) Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.
- 6) Vor Aufnahme der obigen Versicherung an Eides statt wurde ich über die Bedeutung der Eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen Eidesstattlichen Versicherung belehrt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)