Begründungen zur Bewertung von Stoffen als sensibilisierend

Durch den Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG sowie die voranstehende TRGS 907 werden Stoffe bekannt gemacht, die nach ermittelten gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnissen sensibilisierende Eigenschaften für Beschäftigte haben.

Für eine Reihe von diesen Stoffen wurden und werden vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) Einstufungsvorschläge mit entsprechenden Begründungen erarbeitet, die bislang als TRGS 908 bekannt gemacht wurden und seit dem Jahre 2001 nur noch als Bekanntmachungen des AGS erscheinen.

Lfd.-Nr.	Stoffname	CAS-Nr.	Quelle	
1.	1,2-Cyclohexandicarbonsäureanhydrid	85-42-7	BArbBl. Nr. 1/1998 S. 41	
2.	Futtermittel- und Getreidestäube		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 42	
3.	Getreidemehlstäube von Roggen und Weizen		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 43	
4.	Hölzer und Holzstäube		BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 66	
5.	Labortierstaub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 45	
6.	Naturgummilatex und Naturgummilatex-haltiger Staub		BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 69	
7.	Nutztierstaub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 47	
8.	Phthalsäureanhydrid	85-44-9	BArbBl. Nr. 1/1998 S. 48	
9.	Platinverbindungen (Chloroplatinate)		BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 70	
10.	Pyromellitsäuredianhydrid	89-32-7	BArbBl. Nr. 1/1998 S. 49	
11.	Rohkaffeestaub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 50	
12.	Schimmelpilzhaltiger Staub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 51	
13.	Spinnmilbenhaltiger Staub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 52	
14.	Strahlenpilzhaltiger Staub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 52	
15.	Tetrachlorphthalsäureanhydrid	117-08-8	BArbBl. Nr. 1/1998 S. 53	
16.	Vorratsmilbenhaltiger Staub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 54	
17.	Zierpflanzenbestandteile Tulipalin A Primin	547-65-9	119-38-0	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 71
18.	Zuckmückenhaltiger Staub		BArbBl. Nr. 1/1998 S. 56	
19.	p-Aminodiphenylamin	101-54-2	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 76	
20.	Ammoniumthioglykolat	5421-46-5	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 76	
21.	Ammoniumpersulfat	7727-54-0	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 77	
22.	Benzalkoniumchlorid	8001-54-5	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 78	
23.	2-Chlor-10-(3-(dimethyl-amino)-propyl)-phenothiazin	69-09-0	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 80	
24.	2-Choracetamid	79-07-2	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 81	

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

25.	5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und 2-Methyl-2,3-dihydrothiazol-3-on (Gemisch im Verhältnis 3:1)	26172-55-4 2682-20-4	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 82
26.	1,2-Dibrom-2,4-dicyanbutan	35691-65-7	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 83
27.	Glycerylmonothioglykolat	30618-84-9	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 83
28.	N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-chinoxalin-carboxamid-1,4-dioxid	23696-28-8	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 84
29.	o-Nitro-p-phenylendiamin	5307-14-2	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 85
30.	Phenol-Formaldehydharz	9003-35-4	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 85
31.	Quecksilberverbindungen, organisch		BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 86
32.	Terpentinöl	8006-64-2	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 87
33.	N-N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin	4719-04-4	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 88
34.	Zimtaldehyd	104-55-2	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 89
35.	Zink-dibutyldithiocarbamat Zink-diethyldithiocarbamat	136-23-214324-55-1	BArbBl. Nr. 7-8/1999 S. 90
36.	N-Methyl-N,2,4,6-tetranitroanilin (Tetryl)	479-45-8	BArbBl. Nr. 2/2000 S. 90
37.	Phenylhydrazin Phenylhydrazin-HCl	100-63-059-88-1	BArbBl. Nr. 2/2000 S. 91
38.	1-Phenylazo-2-naphthol	842-07-9	BArbBl. Nr. 2/2000 S. 91
39.	9-Vinylcarbazol	1484-13-5	BArbBl. Nr. 2/2000 S. 92
40.	4-Aminophenol	123-30-8	I (Okt. 2002)
41.	1-Chlor-2,4-dinitrobenzol	97-00-7	I (Okt. 2002)
42.	N-Cyclohexyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin	101-87-1	I (Okt. 2002)
43.	p-Phenetidin	156-43-4	I (Okt. 2002)
44.	Triisobutylphosphat	126-71-6	I (Okt. 2002)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Alphabetisches Verzeichnis der beschriebenen Stoffe:

Stoffbezeichnung	Nr.	(Seite)
p-Aminodiphenylamin	19.	(54)
4-Aminophenol	40.	(92)
Ammoniumpersulfat	21.	(56)
Ammoniumthioglykolat	20.	(54)
Benzalkoniumchlorid	22.	(59)
2-Chlor-10-(3-(dimethyl-amino)-propyl)- phenothiazin	23.	(64)
1-Chlor-2,4-dinitrobenzol	41.	(95)
5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und 2-Methyl-2,3-dihydrothiazol-3-on (Gemisch im Verhältni	2	(66)
2-Choracetamid	24.	(65)
1,2-Cyclohexandicarbonsäureanhydrid	1.	(5)
N-Cyclohexyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin	42.	(96)
1,2-Dibrom-2,4-dicyanbutan	26.	(69)
Futtermittel- und Getreidestäube	2.	(6)
Getreidemehlstäube von Roggen und Weizen	3.	(9)
Glycerylmonothioglykolat	27.	(70)
Hölzer und Holzstäube	4.	(10)
N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-chinoxalin-carboxamid-1,4-dioxid	28.	(71)
Labortierstaub	5.	(15)
N-Methyl-N,2,4,6-tetranitroanilin (Tetryl)	36.	(86)
Naturgummilatex und Naturgummilatex-haltiger Staub	6.	(18)
o-Nitro-p-phenylendiamin	29.	(73)
Nutztierstaub	7.	(22)
p-Phenetidin	43.	(97)
Phenol-Formaldehydharz	30.	(74)
1-Phenylazo-2-naphthol	38.	(89)
Phenylhydrazin	37.	(88)
Phenylhydrazin-HCl	37.	(88)
Phthalsäureanhydrid	8.	(24)
Platinverbindungen (Chloroplatinate)	9.	(25)
Primin	17.	(41)
Pyromellitsäuredianhydrid	10.	(27)
Quecksilberverbindungen, organisch	31.	(76)
Rohkaffeestaub	11.	(29)
Schimmelpilzhaltiger Staub	12.	(31)
Spinnmilbenhaltiger Staub	13.	(34)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Strahlenpilzhaltiger Staub	14.	(35)
Terpentinöl	32.	(79)
Tetrachlorphthalsäureanhydrid	15.	(37)
Triisobutylphosphat	44.	(100)
N-N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin	33.	(81)
Tulipalin A	17.	(41)
Vorratsmilbenhaltiger Staub	16.	(39)
9-Vinylcarbazol	39.	(90)
Zimtaldehyd	34.	(82)
Zink-dibutyldithiocarbamat	35.	(85)
Zink-diethyldithiocarbamat	35.	(85)
Zuckmückenhaltiger Staub	18.	(51)

CAS-Verzeichnis der beschriebenen Stoffe:

CAS-Nr.	Nr.	(Seite)
59-88-1	37.	(88)
69-09-0	23.	(64)
79-07-2	24.	(65)
85-42-7	1.	(5)
85-44-9	8.	(24)
89-32-7	10.	(27)
97-00-7	41.	(95)
100-63-0	37.	(88)
101-54-2	19.	(54)
101-87-1	42.	(96)
104-55-2	34.	(82)
117-08-8	15.	(37)
119-38-0	17.	(41)
123-30-8	40.	(92)
126-71-6	44.	(100)
136-23-2	35.	(85)
156-43-4	43.	(97)
479-45-8	36.	(86)
547-65-9	17.	(41)
842-07-9	38.	(89)
1484-13-5	39.	(90)
2682-20-4	25.	(66)
4719-04-4	33.	(81)
5307-14-2	29.	(73)
5421-46-5	20.	(54)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

7727-54-0	21.	(56)
8001-54-5	22.	(59)
8006-64-2	32.	(79)
9003-35-4	30.	(74)
14324-55-1	35.	(85)
23696-28-8	28.	(71)
26172-55-4	25.	(66)
30618-84-9	27.	(70)
35691-65-7	26.	(69)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

1. 1,2-Cyclohexandicarbonsäureanhydrid (Hexahydrophthalsäureanhydrid (HHPA)) (CAS-Nr. 85-42-7)

Vorkommen

Dicarbonsäureanhydride, u. a. HHPA, werden in der Herstellung und Weiterverarbeitung von Kunststoffen eingesetzt. Berichte über gesundheitliche Beeinträchtigungen durch HHPA stammen insbesondere aus dem Bereich der Epoxidharzverarbeitung, wo HHPA als Härter Verwendung findet.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Es liegen kasuistische Berichte [Schöneich et al. 1990, Chee et al. 1991] und Studien [Welinder et al. 1994, Hogan et al. 1993, Drexler et al. 1994] über Rhinitis und Asthma bronchiale bei Exponierten vor. Es fanden sich positive in vivo-Befunde [Pricktest, nasaler Provokationstest; Nielsen et al. 1994]. Ferner konnten spezifische IgE- und IgG-Antikörper nachgewiesen werden [Moller et al. 1985, Schöneich et al. 1991, Grammer et al. 1994, Drexler et al. 1994, Welinder et al. 1994].

Bewertung

Die allergene Wirkung von HHPA ist durch kasuistische Berichte und epidemiologische Studien hinreichend gesichert (siehe auch Begründung der DFG 1995).

Literatur

[1] Cee, C. B., E.; Lee, H. S.; Cheong, T. H.; Wang, Y. T.; Poh, S. C.: Occupational asthma due to hexahydrophthalic anhydride: a case report. Brit. J. Ind. Med. 48, 643-645 (1991)

[2] Drexler, H.; Weber. A.; Letzel, S.; Kraus, G.; Schaller, K. H.; Lehnert, G.: Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. Int. Arch. Occup. Environ. Health 65, 279-283 (1994)

[3] Grammer, L. C.; Shaughnessy, M. A.; Hogan, M. B.; Lowenthal, M.; Yarnold, P. R.; Watkins, D. N.; Beggruen, S. M.: Study of employees with anhydride-induced respiratory disease after removal from exposure. JOEM 37, 820-825 (1995)

[4] Hogan, M. B.; Shaughnessy, M. A.; Watkins, D.; Grammer, L. C.: Incidence of immunologically mediated respiratory disease im employees to hexahydrophthalic anhydride (HHPA). Clin. Research 3, 649A (1993)

[5] Moller, D. R.; Gallagher, J. S.; Bernstein, D. I.; Wilcox, T. H.; Burroughs, H. E.; Bernstein, I. L.: Detection of IgE-mediated repsiratory sensitization in workers exposed to hexahydrophthalic anhydride. J. Allergy Clin. Immunol. 75, 663-672 (1985)

[6] Nielsen, J.; Welinder, H.; Ottosson, H.; Bensryd, I.; Venge, P.; Skerfving, S.: Nasal challenge shows pathogenetic relevance of spezific IgE serum antibodies for nasal symptoms caused by hexahydrophthalic anhydride. Clin. Exp. Allergy 24, 440-449 (1994)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[7] Schöneich, R.; Wallenstein, G.: Carbonsäureanhydride als Ursache arbeitsbedingter allergischer Atemwegserkrankungen beim Umgang mit Epoxidharz. Z. gesamte Hyg. 36, 164-166 (1990)

[8] Venables, K. M.: Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direkt toxicity: the acid anhydrides. Brit. J. Ind. Med. 46, 222-232 (1989)

[9] Welinder, H.; Nielsen, J.: Immunologic tests of specific antibodies to organic acid anhydrides. Allergy 46, 601-609 (1991)

[10] Welinder, H. E.; Jönsson, B. A.; Nielsen, J. E.; Ottosson, H. E.; Gustavsson, C. A.: Exposure-response relationships in the formation of specific antibodies to hexahydrophthalic anhydride in exposed workers. Scand. J. Work Environ. Health 20, 459-465 (1994).

2. Futtermittel- und Getreidestäube

Vorkommen

Getreide- und Futtermittelstäube sind in der Zusammensetzung variierende Gemische verschiedener Getreide- und Pflanzenbestandteile (z. B. Gerste, Weizen, Hafer, Roggen, Mais, Sorghum, Soja, Tapioka, Palmkern) und ihrer Verunreinigungen (z. B. Bakterien und -endotoxine, Pilzsporen, Mykotoxine, Milben- und Insektenbestandteile, Pestizide, anorganische Bestandteile) [15, 20]. Exponierte kommen hauptsächlich aus dem Lager- und Transportgewerbe, der Nahrungsmittelindustrie und der Landwirtschaft.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Die Exposition gegenüber Getreide- und Futtermittelstaub verursacht obstruktive Lungenkrankheiten, was auch in epidemiologischen Untersuchungen belegt werden konnte [5]. In Querschnittsuntersuchungen wurden akute [13] und chronische Effekte an Schleimhäuten der oberen und mittleren Atemwege, in Längsschnittuntersuchungen Tendenzen der Entwicklung von Atemwegserkrankungen in Abhängigkeit von der Höhe und von der Dauer der Einwirkung gezeigt [4, 8, 9, 14, 16, 19].

Die Pathogenese dieser obstruktiven Atemwegserkrankungen ist offensichtlich komplex und von der Zusammensetzung der Stäube abhängig. In vielen Fällen liegen neben sensibilisierenden auch irritative Effekte vor. Belege für eine sensibilisierende Wirkung finden sich vor allem in folgenden Studien:

Nachdem bereits in den 30er Jahren allergische Reaktionen bei Umgang mit Getreidestäuben vermutet worden waren, berichteten Skoulas u. a. [18] im Rahmen einer klinischen Studie zu Getreidestaubwirkungen über diesbezügliche Allergiediagnostik an 51 Getreidespeicherarbeitern mit Beschwerden. Als Vergleichsgruppe dienten 22 Speicherarbeiter ohne Beschwerden. Mittels Intrakutantest erwiesen sich 31 Probanden (61 %) der Gruppe mit Beschwerden als positiv gegenüber Extrakt aus abgelagertem Gerstenstaub (32 % in der Kontrollgruppe). Für positive Reaktionen gegenüber abgelagertem Weizenstaub war die Differenz geringer (51 gegenüber 41 %). Ebenfalls deutliche Differenzen der Häufigkeit positiver Hauttestergebnisse fanden sich für Aspergillus, Alternaria u. a. Pilze. Weizenextrakt selbst ergab keine differenten Ergebnisse zwischen beiden Gruppen, während Haferextrakt in der Gruppe mit Beschwerden häufiger positiv war. Eine nicht-exponierte Kontrollgruppe fehlt in dieser Studie.

1974 wurden von Warren u. a. [21] Resultate allergologischer Haut- und Inhalationstests bei Farmern und Getreidespeicherarbeitern mit Atemwegsbeschwerden publiziert. Von 17 Probanden zeigten 10 positive Pricktests (8mal gegenüber Eigenextrakten aus Getreidestaub vom Arbeitsplatz, 2mal gegenüber Candida). Kommerzieller αGetreidemühlenstaubα erzeugte nur in 4 Fällen positive Hautreaktionen. Die Eigenextrakte ergaben negative Testresultate bei 12 Kontrollpersonen. Im inhalativen Provokationstest mit den Eigenextrakten reagierten 7 der 8 hauttest-positiven und eine von 7 hauttest-negativen Personen mit Obstruktion. Damit wurde die klinische Relevanz der Sensibilisierung belegt, ohne daß die tatsächlich sensibilisierende Komponente

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

präzisiert werden konnte. Schimmel und Pollen schließen die Autoren weitgehend aus, da die diesbezüglichen Hauttests nicht mit den Getreidestaubergebnissen korrelierten.

Bei der detaillierten Untersuchung einer Gruppe von 22 Getreidestaubexponierten mit Beschwerden und Lungenfunktionsveränderungen durch Chan-Yeung et al. [6] reagierten 6 von diesen Probanden positiv im spezifischen inhalativen Provokationstest mit selbst hergestellten Extrakten aus αGetreidestaubα vom Arbeitsplatz. Diese Reaktionen waren mit Cromoglykat bzw. Kortikoiden hemmbar. Die übrigen 16 zeigten keine spezifische Reaktion, hatten aber als Hinweis für Hyperreagibilität eine niedrige Schwelle im Methacholinprovokationstest. Hauttests und Präzipitinbestimmungen waren unauffällig. 11 Arbeitnehmer ohne Symptome und Lungenfunktionsveränderungen aus dem gleichen Unternehmen (Hafen von Vancouver) reagierten weder im unspezifischen noch im spezifischen Provokationstest. Die Autoren vermuten, daß der inhalative Provokationstest bei einer Reihe von Probanden mit Beschwerden (5 von 16) falsch-negativ war. Vermutlich habe der Extrakt nicht die tatsächlichen Allergene enthalten. Die anderen 11 Fälle werden als obstruktive chronische Bronchitis interpretiert, für die ebenfalls eine kausale Beziehung zur Getreidestaubbelastung angenommen wird. In einer neueren Übersicht zum berufsbedingten Asthma [10] kommt die Arbeitsgruppe in Vancouver zu der Einschätzung, daß Getreidespeicherarbeiter und Farmer in der Regel nicht gegenüber Getreidemehlen, sondern gewöhnlich gegenüber Vorratsmilben, z. B. Glycyphages destructor [12], sensibilisiert werden.

Eine Querschnittsstudie an 133 Getreidespeicherarbeitern in Großbritannien bestätigte die hohe Prävalenz arbeitsbedingter obstruktiver Beschwerden (33 %) in dieser Berufsgruppe [2]. Die Autoren vertreten die Auffassung, daß der Nachweis von verschiedenen Vorratsmilben im Arbeitsplatzstaub und signifikant erhöhte Odds-Raten (3,54 bis 8,65) positiver Hauttests und RAST-Ergebnisse bezüglich Vorratsmilben (*Acarus siro*, *Glycyphagus destructor* und *domesticus*, *Tyrophagus putrescentiae*) für eine allergische Genese der arbeitsbedingten Beschwerden sprechen. In einem Fall wurde die allergische Pathogenese durch einen positiven inhalativen Provokationstest belegt. Auch das Gesamt-IgE war in der Gruppe mit arbeitsbedingten Beschwerden signifikant erhöht. Die Testergebnisse mit Getreidebestandteilen selbst korrelierten nicht mit den Beschwerden, Schimmelpilze wurden nicht getestet. Zur Erklärung der Diskrepanz gegenüber negativen Ergebnissen anderer Autoren zum Vorkommen von Vorratsmilben im Getreidestaub wird auf einen möglicherweise höheren Feuchtigkeitsgrad des Getreides in Großbritannien verwiesen.

Anto et al. [1] beschreiben zusammenfassend die Kenntnisse zur epidemischen Asthmaauslösung durch sojahaltigen Staub bei Anwohnern des Hafens von Barcelona nach entsprechenden Umschlagarbeiten. Bei den mehrfach Erkrankten wurde IgE-Antikörper-Bildung gegenüber Soja in 13 von 18 untersuchten Seren nachgewiesen. Die epidemiologisch nachgewiesene Häufung von Notaufnahmen wegen Asthma bronchiale war auf die Hafenumgebung lokalisiert, wurde 20 Monate nach der ersten Entladung von Soja in Barcelona festgestellt, war in der Folge eng zeitlich mit der Entladung von Schiffen an einem bestimmten Speicher assoziiert und war nach dem Einbau von Filtern in diesem Speicher nicht mehr nachweisbar. In einer Fall-Kontroll-Studie zeigten diese Asthmanotfälle der Entladetage in 74,4 % der Fälle im RAST spezifisches IgE für Soja, die Asthmafälle an anderen Tagen nur in 4,6 % (OR = 61). Als Majorallergen wurde ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht < 14,4 kD identifiziert.

Mit klinisch-experimentellem Ansatz durchgeführte vergleichende Untersuchungen von Mais- und Sojaextrakten sowie Endotoxinpräparationen mittels Provokationstest bei gesunden freiwilligen Probanden ohne berufliche Vorbelastung erbrachten untereinander ähnliche initiale Effekte bezüglich des Airflow mit einem Wirkungsmaximum nach 30 Minuten [11]. Im peripheren Blutbild fand sich 6 Stunden nach Applikation aller drei Testlösungen eine periphere Leukozytose, während nur bei Maisextrakt außerdem eine Lymphopenie und in der nasalen Lavage nach 24 Stunden eine Vermehrung der Lymphozyten festzustellen war. Der Endotoxingehalt vermag also nicht allein alle Wirkungen von Getreidestäuben auf die Atemwege zu erklären. Die Autoren verweisen darauf, daß offenbar eine Sensibilisierung erfolgen muß, um die schweren akuten Obstruktionen, wie beim Hafenumschlag von Getreide beobachtet, auszulösen. Zell- und Zytokinbestimmungen in bronchialer Lavageflüssigkeit ergaben später in einem ähnlichen Versuchsansatz allerdings keine Unterschiede nach Endotoxin bzw. Getreidestaubextraktapplikation [17]. Auch vergleichende Inhalationstests mit Getreidestaubextrakten bei gesunden Atopikern und Nicht-Atopikern erbrachten keine Unterschiede [3]. Insgesamt belegen diese klinisch-experimentellen Ansätze an Gesunden also die Verursachung entzündlicher und in funktioneller Hinsicht obstruktiver Veränderungen an den Atemwegen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit endotoxinbedingt sind. Immunologische Mechanismen lassen sich damit nicht belegen, aber auch nicht

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

ausschließen.

Bewertung

Die komplexe und variable Zusammensetzung von Getreide- und Futtermittelstäuben hat nicht eine spezifische, sondern eine Reihe verschiedener respiratorischer Krankheiten zur Folge [7]. Neben chronischer Bronchitis und Getreidestaubfieber kommen ohne Zweifel immunologisch vermitteltes αGetreidestaubasthmaα (auf der Basis verschiedener sensibilisierender Komponenten wie Soja oder Vorratsmilbenantigene) und allergische Alveolitis vor. Die immunologische Pathogenese des bei Umgang mit Getreide und Futtermitteln auftretenden Asthma ist in mehreren Arbeiten durch Hauttests und das entsprechende klinische Bild, im Falle von Soja und Vorratsmilben auch durch Nachweis von spezifischen IgE in Erkrankungsfällen belegt. Da in vielen Fällen von obstruktiven Atembeschwerden bei Umgang mit Getreide und Futtermitteln der ätiologischen Differenzierung Grenzen gesetzt sind, wird der Gruppeneintrag (in Analogie zu den Gruppen der Isocyanate, Nutztierbestandteile, Holzstäube u. ä.) vorgenommen.

Literatur

[1] Anto, J. M.; Sunyer, J.; Taylor, A. J. M.: Comparison of soybean epidemic asthma and occupational asthma. Thorax 51, 743-749 (1996)

[2] Blainey, A. D.; Topping, M. D.; Ollier, S.; Davies, R. J.: Allergic respiratory disease in grain workers: The role of storage mites. J. Allergy Clin. Immunol. 84, 296-303 (1989)

[3] Blaski, C. A.; Clapp, W. D.; Thorne, P. S.; Quinn, T. J.; Watt, J. L.; Frees, K. L.; Yagla, S. J.; Schwartz, D. A.: The role of atopy in grain dust-induced airways disease. Am. J. Respir. Med. 154, 334-340 (1996)

[4] Broder, I.; Corey, P.; Davies, G.; Hutcheon, M.; Mintz, S.; Inouye, T.; Hyland, R.; Leznoff, A.; Thomas, P.: Longitudinal study of grain elevator and control workers with demonstration of healthy worker effect. J. Occup. Med. 27, 873-880 (1985)

[5] Brown, M. A.: NIOH and NIOSH basis for a occupational health standard: Grain dust, health hazards of storing, handling and shipping grain. National Institute for Occupational Safety and Health, US Center for Disease control, US Public Health Services, Atlanta, Georgia, United States of America, in Cooperation with the National Institute of Occupational Health, Solna Sweden DHHs (NIOSH) Publ. No. 89-126 (1988)

[6] Chan-Yeung, M.; Wong, R.; Mac Lean, L.: Respiratory abnormalities among grain elevator workers. Chest 75, 461-467 (1979)

[7] Chan-Yeung, M.; Schulzer, M.; Mac Lean, L.; Dorken, E.; Grzybowski, S.: Epidemiologic health survey of grain elevator workers in British Columbia. Am. Rev. Respir. Dis. 121, 329-338 (1980)

[8] Chan-Yeung, M.; Schulzer, M.; Mac Lean, L.; Dorken, E.; Tan, F.; Lam, S.; Enarson, D.; Grzybowski, S.: A follow up study of the grain elevator workers in the Port of Vancouver. Arch. Environ. Health 36, 75-81 (1981)

[9] Chan-Yeung, M.; Enarson, D.; Kennedy, S. M.: The impact of grain dust on respiratory health. Am. Rev. Respir. Dis. 145, 476-487 (1992)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[10] Chan-Yeung, M.; Malo, J.-L.: Aetiological agents in occupational asthma. Eur. Respir. J. 7, 346-371 (1994)

[11] Clapp, W. D.; Thorne, P. S.; Frees, K. L.; Zhang, X.; Lux, C. R.; Schwartz, D. A.: The effents of inhalation of grain dust extract and endotoxin on upper and lower airways. Chest 104, 825-830 (1993)

[12] Davies, R. J.; Green, M.; Schoffield, N.: Recurrent nocturnal asthma after exposure to grain dust. Am. Rev. Respir. Dis. 114, 1011-1019 (1976)

[13] do Pico, G. A.; Reddan, W.; Anderson, S.; Flaherty, D.; Smalley, E.: Acute effects of grain dust exposure during a work shift. Am. Rev. Respir. Dis. 128, 399-404 (1983)

[14] do Pico, G. A.; Reddan, W.; Tsiatis, A.; Peters, M. E.; Rankin, J.: Epidemiologic study of clinical and physiological parameters in grain handlers of Northern United States. Am. Rev. Respir. Dis. 130, 759-765 (1984)

[15] Howarth, R. F.: Grain Dust: Some of its effects on health. Health and Savety Executive, Research Paper 28 (1989)

[16] Huy, R.; de Schipper, M.; Chan-Yeung, M.; Kennedy, S. M.: Grain dust and lung function, does response relationships. Am. Rev. Respir. Dis. 144, 1314-1321 (1991)

[17] Jagielo, P. J.; Thorne, P. S.; Watt, J. L.; Frees, K. L.; Quinn, B. S.; Schwartz, D. A.: Grain dust and endotoxin inhalation challenges produce similar inflammatory responses in normal subjects. Chest 100, 263-270 (1996)

[18] Skoulas, A.; Williams, N.; Merriman, J. E.: Exposure to grain dust. II. A clinical study of the effects. J. Occup. Med. 6, 359-372 (1964)

[19] Smid, T.; Heederik, D.; Mensink, G.; Houba, R.; Boleij, J. S. M.: Exposure to dust, endotoxins, and fungi in the animal feed industry. Am. Ind. Hyg. J. 53, 6, 362-368 (1992)

[20] Warren, C. P. W.: Health and safety in the grain industry. In: Rom, W. N. Environmental and Occupational Medicine, sec. Ed. Little, Brown and Company, 381-391 (1992)

[21] Warren, P.; Cherniack, R. M.; Tse, K. S.: Hypersensitivity reactions to grain dust. J. Allergy Clin. Immunol. 53, 3, 139-149 (1974).

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

3. Getreidemehlstäube von Roggen und Getreidemehlstäube von Weizen

Vorkommen

Exponiert sind Bäcker und Müller.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Im Vordergrund stehen bei Bäckern und Müllern Allergien gegen Weizen- und Roggenmehl. Im Mehlstaub konnten durch Immunoblotuntersuchungen verschiedene αallergeneα Proteine nachgewiesen werden. Im Weizenmehl sind es vor allem Proteine mit einem Molekulargewicht von 15 kD, 17 kD und 46 kD, im Roggenmehl meist Proteine mit einem Molekulargewicht von 14 kD und 35 kD [Pfeil et al. 1990, Fränken et al. 1991]. Es besteht Kreuzreaktivität zwischen den Antigenen im Weizen- und Roggenmehl sowie anderen Getreidearten (Gerste, Hafer).

In epidemiologischen Studien wird die Häufigkeit von Symptomen für Rhinitis mit 10 [Patussi 1995, zit. bei Houba 1996] bis 29 % [Cullinan et al.] und für Asthma bronchiale mit 2 [Bohadana et al. 1994] bis 6 % [Rosenberg 1991, zit. bei Houba 1996] angegeben, die Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen Weizenmehl im Hauttest mit 5 % [Musk et al. 1994] bis 18 % [Herxheimer 1967, zit. bei Houba 1996], im Rast mit 9 [Baur 1996] bis 28 % [Thiel 1980, zit. bei Houba 1996].

Für die Erkrankungsmanifestation sind Atopie [Prichard et al. 1985, Musk et al. 1989, Cullinan et al. 1994, de Zotti et al. 1994, Popp et al. 1994], Expositionsdauer und -intensität von Bedeutung [Musk 1989, de Zotti 1994, Houba et al. 1996].

Bewertung

Es liegen zahlreiche kasuistische Mitteilungen sowie epidemiologische Studien über Atemwegserkrankungen (Rhinitis, Asthma bronchiale) durch berufliche Mehlstaubexposition vor [Übersicht bei Houba 1996]. Die expositionsabhängigen Beschwerden wurden durch Haut- und Provokationstests sowie Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern im Rast objektiviert. Es handelt sich um IgE-bedingte Sofortreaktionen. Atopiker sind häufiger betroffen (siehe auch Begründung der DFG 1995).

Literatur

[1] Armentia, A.; Martin-Santos, J. M.; Quintero, A.; Fernandez, A.; Barber, D.; Alonso, W.; Gil, I.: Baker's asthma: prevalence and evaluation of immunotherapy with a wheat flour extract. Ann. Allergy 65, 265-272 (1990)

[2] Bohadana, A. B.; Massin, N.; Wild, P.; Kolopp, M. N.; Toamain, J. P.: Respiratory symptoms and airway responsiveness in apparently healthy workers exposed to flour dust. Eur. Respir. J. 7, 1070-1076 (1994)

[3] Cullinan, P.; Lowson, D.; Nieuwenhuijsen, M. J.; Sandiford, C.; et al.: Work related symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to flour. Occup. Environ. Med. 51, 579-583 (1994)

[4] Fränken, J.; Stephan, U.; Neuber, K.; Bujanowski-Weber, J.; et al.: Characterization of allergenic components of rye and wheat flour (Secale, Triticum vulgaris) by Western blot with sera of bakers: their effects on CD23 expression. Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol. 96, 76-83 (1991)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[5] Getreidemehlstäube Roggen/Weizen. In: Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Weinheim; VCH, Losebl.-Ausg. (1995)

[6] Houba, R.: Occupational respiratory allergy in bakery workers-relationships with wheat and fungal a-amylase aeroallergen exposure. Thesis Landbouuniv. Wageningen (1996)

[7] Houba, R.; Heederik, D.; Doekes, G.; van Run, P.: Exposure-sensitization relationship for a-amylase allergens in the baking industry. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 154, 130-136 (1996)

[8] Musk, A. W.; Venables, K. M.; Crook, B.; Nunn, A. J.; et al.: Respiratory symptoms, lung function, and sensitization to flour in a British bakery. Brit. J. Ind. Med. 46, 636-642 (1989)

[9] Pfeil, T.; Schwabl, U.; Ulmer, W.; König, W.: Western blot analysis of water-soluble flour (Triticum vulgaris) allergens. Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 91, 224-231 (1990)

[10] Popp, W.; Wagner, C.; Kiss, D.; Zwick, H.; Sertl, K.: Prediction of sensitization to flour allergens. Allergy 49, 376-379 (1994)

[11] Prichard, M. G.; Ryan, G.; Walsn, B. J.; Musk, A. W.: Skin test and RAST responses to wheat and common allergens and respiratory disease in bakers. Clin. Allergy 15, 203-210 (1985)

[12] Zotti de, R.; Larese, F.; Bovenzi, M.; Negro, C.; et al.: Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. Occup. Environ. Med. 51, 548-552 (1994).

4. Hölzer und Holzstäube

Vorkommen

Bau-, Möbel- und Modell-Tischler sind gegenüber einheimischen und tropischen Nutzhölzern exponiert.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Allergische Atemwegskrankheiten durch Holzstäube werden in einer Reihe von Publikationen beschrieben, oft ohne genaue botanische Angabe der Holzart. Es handelt sich zu einem großen Teil um Einzelbeobachtungen. Am besten untersucht sind Kollektive in Nordamerika, Kanada und Schweden. Hierbei werden von bis zu 13,5 % der Exponierten Atembeschwerden beschrieben (Übersicht bei 33).

Die meisten Daten betreffen das aus Nordamerika stammende Holz der Rotzeder, das vielseitige Verwendung in der Möbelindustrie findet. Schwedische Studien beziehen sich überwiegend auf die Hölzer Birke und Erle sowie Kiefer.

Weitere Literaturdaten gibt es über die häufig verwendeten tropischen Hölzer Limba und Abachi sowie andere exotische Hölzer.

Bislang konnten nur einige niedermolekulare Allergene (meist Chinon- und Flavonderivate) als Auslöser des Kontaktekzems und der Urtikaria sowie die Plikatsäure als Typ I-Allergen im Holzstaub der Rotzeder identifiziert werden.

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Die umfangreichsten deutschen Untersuchungen zu sensibilisierenden Hölzern haben Kersten und Wahl [19] durchgeführt. Die Autoren stellten gegenüber einer Vielzahl von Holzarten Typ I-vermittelte Sensibilisierungen fest, v. a. gegenüber Abachi, Macore, Gaboon, Kambala, Eiche, Buche und Tanne. Dabei zeigten sich sowohl positive Hautreaktionen als auch positive Provokationsergebnisse im Sinne einer aktuellen Sensibilisierung der Atemwege.

Oertmann und Bergmann [24] nennen im Rahmen einer retrospektiven Auswertung von 55 Gutachten zur Frage einer allergischen/irritativen Atemwegserkrankung als häufigste sensibilisierende Holzarten Abachi, Macore und Mahagoni. In 18 von 55 Verdachtsfällen konnte ein klinisch aktuelles Holzstaubasthma diagnostiziert werden, in vier Fällen lag eine allergische Rhinopathie vor.

Abendroth et al. [1] fanden, daß 51 % (n = 17) der Beschäftigten eines holzverarbeitenden Betrieb (vornehmlich Schleifarbeiten bei der Herstellung von Küchenmöbeln) Beschwerden des oberen Respirationstraktes (Nasenverstopfung, Nasenjucken, gelegentliches Nasenbluten) angaben; in 18 % der Fälle konnten kutane Sensibilisierungen gegenüber Hölzern (Weichhölzer 9 %, Harthölzer 12 %, Eichenspäne 6 %) nachgewiesen werden. Gleichzeitig wiesen 18 % Antikörper gegenüber saisonalen und perennialen Allergenen auf. Im RAST zeigten sich in 18 % positive Ergebnisse auf Weichhölzer und in 21 % auf Harthölzer (kommerzielle Extrakte) sowie in jeweils 24 % auf aus Schleifstaub von Eiche, Esche und Kirsche gefertigten Extrakten. Bemerkenswert ist, daß bei einer Nachuntersuchung nach 3 Jahren bei niedrigerem Aktivitätsniveau und Verbesserung der Holzstaubabsaugung bei 7 von 9 Arbeitnehmern mit initial positivem RAST jetzt ein negativer Befund vorlag. Provokationsuntersuchungen (nasal, inhalativ) wurden nicht durchgeführt.

Wirtz et al. Konnten bei 3 von acht in der holzverarbeitenden Industrie tätigen Personen mit Verdacht auf Holzstaub-induziertes Asthma spezifische IgE-Antikörper gegenüber Limba (*Terminalia superba*), Abachi (*Triplochiton skleroxylon*), Mahagoni (*Swietenya macrophylla*) sowie Sipoholz (*Etandophagma utile*) nachweisen [31, 33].

Die umfangreichsten und zugleich detailliertesten Untersuchungen existieren über das Holz der Rotzeder und über Abachiholz. Hier fanden sich sowohl positive Hauttestergebnisse, spezifische IgE-Antikörper als auch positive inhalative Provokationstestbefunde [10, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 21, 24].

Auch für die Hölzer des afrikanischen Zebraholzes und des Spindelbaumes sowie Pau marfim-Holz belegen positive Haut- und Provokationstestresultate klinisch relevante Atemwegssensibilisierungen; durch den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper werden diese Ergebnisse weiter gestützt. Dies gilt auch für Kiefer und Kirsche [6, 8, 15, 19, 24].

Für einige Hölzer werden positive Hauttest- und Inhalationstestresultate beschrieben, ohne daß ein spezifischer IgE-Nachweis erbracht bzw. durchgeführt wurde. Dies gilt für Eiche, Tanne, Gaboon, Kotibe, Macore, Mansonia und Meranti [19, 24, 28].

Im Falle von Weißzeder- und Seifenbirkenholz wird der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper in Kombination mit positivem inhalativen Provokationstest beschrieben; die Hautteste fielen dabei negativ aus [9, 26].

Weiterhin finden sich in der Literatur vereinzelt Hinweise auf eine IgG-vermittelte exogen allergische Alveolitis durch Eichenholzstaub bzw. Imbujaholz [18, 31, 33].

Bewertung

Atemwegskrankheiten durch Holzstäube nehmen in den letzten Jahren zu. Sie sind teils auf Typ I-Allergien, teils auf irritative Effekte zurückzuführen. Erstere lassen sich durch positive Hautteste und spezifischen IgE-Nachweis belegen. Die klinische Relevanz einer Sensibilisierung der tiefen Atemwege ist für die Hölzer von Rotzeder, Abachi, Limba und Eiche aufgrund der umfangreichen Datenlage und der Anzahl der Untersuchungen als gesichert anzusehen. Auch Asthma durch afrikanisches Zebraholz, Spindelbaum und Pau marfim sowie Kiefer und Kirsche wurde im Provokationstest gesichert; hier liegen aber nur wenige Fallbeschreibungen vor. Für die Hölzer von Tanne, Gaboon, Qutibe, Macore, Mansonia und Meranti konnte in Einzelfällen eine klinische Relevanz im arbeitsplatzbezogenen Provokationstest bei positiven Hauttesten belegt werden, spezifisches IgE wurde hier nicht nachgewiesen.

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Entsprechendes gilt für Weißzeder und Seifenbirke, wobei hier aber spezifische IgE-Antikörper feststellbar waren.

Des weiteren ergeben sich vereinzelt Hinweise auf IgG-vermittelte exogen-allergische Alveolitiden durch Eichenholzstaub und Imbujaholz.

Nach der beschriebenen Datenlage und dem gegenwärtigen Kenntnisstand sind entsprechend den EU-Kriterien Rotzeder, Abachi, Limba und Eiche als atemwegssensibilisierend einzustufen. Eine Reihe weiterer Hölzer steht im Verdacht, ebenfalls atemwegssensibilisierend zu sein.

Literatur

[1] Abendroth, R. R.; Kalveram, C. M.; Kalveram, K. J.: Holzstauballergie: Klinik – Diagnostik – Verlauf. Allergologie 9, 300-303 (1992)

[2] Ahman, M.; Holmström, M.; Cynkier, I.; Södermann, E. (a): Work related impairment of nasal function in Swedish woodwork teachers. Occup and Environ Med 53, 112-117 (1996)

[3] Ahman, M.; Söderman, E. (b): Serial nasal peak expiratory flow measurements in woodwork teachers. Int Arch occup Environ Health 69, 177-182 (1996)

[4] Ahman, M.; van Hage-Hamsten, M.; Johansson, S. G. O.: IgE-mediated allergy to wood dusts probably does not explain the high prevalence of respiratory symptoms among Swedish woodwork teachers. Allergy 50, 559-562 (1995)

[5] Ayars, G. H.; Altmann, L. C.; Franzier, C. E.; Chi, E. Y.: The toxicity of constituents of cedar and pine wood to pulmonary epithelium. J. Allergy Clin Immunol 83, 610-618 (1989)

[6] Basomba, A.; Burches, E.; Almodovar, A.; Hernandez, D.; de Rojas, F.: Occupational rhinitis and asthma caused by inhalation of balfourodendron riedelianum (Pau marfim) wood dust. Allergy 46(4), 316-318 (1991)

[7] Baur, X.: Inhalative Allergene und Irritantien am Arbeitsplatz. Allergologie (13) 4: 134-139 (1990)

[8] Bush, R. K.; Yunginger, J. W.; Reed, C. E.: Asthma due to African zebrawood (Microberlinia) dust. Am Rev Resp Dis 117(3): 601-603 (1978)

[9] Cartier, A.; Chan, H.; Malo, J. L.; Pineau, L.; Tse, K. S.; Chan-Yeung, M.: Occupational asthma caused by eastern white cedar (Thuja occidentalis) with demonstration that plicatic acid is present in this wood and is the causal agent. J. Allergy Clin Immunol 77(4): 639-645 (1986)

[10] Chang-Yeung, M.; Desjardins, A.: Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (Thuja plicata). Am Rev Resp Dis 146: 1606-1609 (1992)

[11] Chang-Yeung, M: Mechanism of occupational asthma due to western red cedar (Thuja plicata). Am J Ind Med 25: 13-18 (1994)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[12] Chang-Yeung, M.; Chan, H.; Tse, K. S.; Salari, H.; Lam, St.: Histamine and leucotrienes release in bronchoalveolar fluid during plicatic acid-induced bronchoconstriktion. J. Allergy Clin Immunol. 84: 762-768 (1989)

[13] Ct, J.; Kennedy, S.; Chan-Yeung, M.: Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. J. Allergy Clin Immunol 85: 592-598 (1990)

[14] Frew, A.; Chan, H.; Dryden, P.; Salari, H.; Lam, St.; Chan-Yeung, M.: Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanism – Immunologic studies of the mechanisms of occupational asthma caused by western red cedar. J Allergy Clin Immunol 92: 466-478 (1993)

[15] Herold, D. A.; Wahl, R.; Maasch, H. J.; Hausen, B. M.; Kunkel, G.: Occupational wood-dust sensitivity from Euonymus europaeus (spindle tree) and investigation of cross reactivity between Euonymus europaeus wood and Artemisia vulgaris pollen (mugwort). Allergy 46: 186-190 (1991)

[16] Hinojosa, M.; Losada, E.; Moneo, I.; Dominguez, J.; Carillo, T.; Sanchez-Cano, M.: Occupational asthma caused by African maple (Obeche) and Ramin: evidence of cross reactivity between these two woods. Clin Allergy 16(2): 145-153 (1986)

[17] Hinojosa, M.; Subiza, J.; Moneo, I.; Puyana, J.; Diez, M. L.; Fernandez-Rivas: Contact urticaria caused by obeche wood (Triplochiton scleroxylon). Report of eight patients. Annals of Allergy 64: 476-479 (1990)

[18] Jeebhay, M. F.; Prescott, R.; Potter, P. C.; Ehrlich, R. I: Brief communications – Occupational asthma caused by imbuia wood dust. J Allergy Clin Immunol 97: 1025-1027 (1996)

[19] Kersten, S.; von Wahl, P.-G.: Allergische Atemwegserkrankungen in der holzverarbeitenden Industrie. Allergologie 17: 55-60 (1994)

[20] Lam, S.; Tan, F.; Chan, H.; Chan-Yeung, M.: Relationship between types of asthmatic reaction, nonspecific bronchial reactivity, and specific IgE antibodies in patients with red cedar asthma. J Allergy Clin Immunol 72(2): 134-139 (1983)

[21] Lam, S.; LeRiche, J.; Phillips, D.; Chan-Yeung, M.: Cellular and protein changes in bronchial lavage fluid after late asthmatic reaction in patients with red cedar asthma. J Allergy Clin Immunol 80: 44-50 (1987)

[22] Malmberg, P. O.; Rask-Andersen, A.; Larsson, K. A.; Stjernberg, N.; Sundblad, B.-M.; Eriksson, K.: Increased bronchial responsiveness in workers sawing scots pine. Am J Resp Crit Care Med 153: 948-952 (1996)

[23] Malo, J.-L.; Cartier, A.; L'Archeveque, J.; Trudeau, C.; Courteau, J.-P.; Bherer, L.: Prevalence of occupational asthma among workers exposed to eastern white cedar. J Resp Crit Care Med 150: 1697-1701 (1994)

[24] Oertmann, Ch.; Bergmann, K.-Ch.: Atemwegserkrankungen bei Arbeitern im Holzgewerbe – Beobachtungen an 55 Gutachten-Fällen. Allergologie (16) 8: 334-340 (1993)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[25] Plinske, W.: Dokumentation des Berufskrankheiten-Geschehens in der Bundesrepublik Deutschland. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, St. Augustin

[26] Raghuprasad, P. K.; Brooks, S. M.; Litwin, A.; Edwards, J. J.; Bernstein, I. L.; Gallagher, J.: Quillaja bark (soapbark)-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 65(4): 285-287 (1980)

[27] Sotillos, G.; Blanco Carmona, J. G.; Juste Picon, S.; Rodriguez Gaston, P.; Perez Gimenez, R.; Alonso Gil, L.: Occupational asthma and contact urticaria caused by mukali wood dust (Aningeria robusta). J Invest Allergol Immunol 5: 113 (1995)

[28] Spiewak, R.; Bozek, A.; Maslowski, T.; Brewczynski, P. Z.: Occupational asthma due to wood dust exposure (ash, oak, beech and pine) – a case study. Ann Agric Environ Med 1: 73-76 (1994)

[29] Wilhelmsson, B.; Jernudd, Y.; Ripe, E.; Holmberg, K.: Nasal hypersensitivity in wood furniture workers. Allergy 39: 586-595 (1984)

[30] Woods, B.; Calnan, C. D.: Toxic Woods. Br J Dermatology 95 (1976)

[31] Wirtz, C.; v Kampen, V.; Papenfuss, F.; Allmers, H.; Baur, X.: Atemwegssensibilisierung durch Holzstäube – Literaturübersicht und eigene Untersuchungsergebnisse. Atemw-Lungenkrkh 8: 473-474 (1997)

[32] Wirtz, C.; Korn, M.; Chen, Z.; Raulf-Heimsoth, M.; v Kampen, V.; Baur, X.: Asthmaanfälle durch Abachi- und Limbaholz. Arbeitsmed. Sozialmed Umweltmed 32: 257-260 (1997)

[33] Wirtz, C.; Chen, Z.; Raulf-Heimsoth, M.; v Kampen, V.; Papenfuss, F.; Baur, X.: Atemwegssensibilisierung durch Holzstaub. Zbl. Arbeitsmed. 47: 336-342 (1997).

5. Labortierstaub

Vorkommen

Die Labortierallergie (LA) tritt besonders bei Personen auf, die beruflich Kontakt zu Labortieren (meist Ratte, Maus, Kaninchen, Meerschweinchen, seltener Hamster, Katze und Hund) bzw. ihren Körperprodukten haben. Dies sind Beschäftigte von Forschungslaboratorien der pharmazeutischen Industrie, Universitätsinstituten, Krankenhäusern, Beschäftigte der Landwirtschaft/Tierhaltung und Tierärzte.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Die LA manifestiert sich als Konjunktivitis und Rhinitis, seltener als Kontakturtikaria. In rund einem Drittel der Fälle entwickelt sich ein Asthma bronchiale. Es handelt sich um IgE-bedingte Sofortreaktionen (positive Reaktionen im Haut- und Provokationstest, Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern in vitro), Dualreaktionen sind möglich [Agrup et al. 1986]. Die Latenzzeit von Expositionsbeginn bis zur Beschwerdenmanifestation liegt im Mittel bei 1 bis 3 Jahren [Lutzky et al. 1975, Cockroft et al. 1981, Slovak et al. 1981], mit einem Bereich von Wochen bis zu 22 Jahren [Lutzky et al. 1975].

Die Inzidenz der LA für alle Symptome wird in prospektiven Studien mit 10 bis 37 % [Botham et al. 1987] und für Labortierasthma mit 2 [Davies et al. 1983, Botham et al. 1987, Sjöstedt et al. 1993] bis 8 % [Renström et al. 1993, zit. bei Sjöstedt et al. 1995] angegeben. Die Prävalenz schwankt für expositionsabhängige Beschwerden (alle Symptome) in Querschnittstudien zwischen 11 [Lincoln et al. 1974] und 44 % [Venables et al. 1988], für

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Labortierasthma zwischen 3 [Davies et al. 1981] und 13 % [Weissenbach et al. 1988]. Es gibt Hinweise für Dosis-Wirkungs-Beziehungen hinsichtlich der Expositionsstunden (Prävalenz einer Labortierallergie bei täglichem Labortierkontakt 27 %, in der Gruppe der nicht täglich Exponierten 20 %) bzw. der Zahl der Tierspezies, mit denen Kontakt besteht [eine Tierspezies 18 %, 2 Tierspezies 29 %; Aoyama et al. 1992] und der Prävalenz der Labortierallergie. Atopieindikatoren (positiver Pricktest mit ubiquitären, insbesondere mit Tierallergenen wie Hund und Pferd, Gesamt-IgE-Werte über 100 kU/1) erhöhen das Risiko der Entstehung einer LA. Dieses Risiko besteht insbesondere für die Manifestation des Labortierasthma [Cockroft et al. 1981, Sjöstedt et al. 1989 und 1993, Renström et al. 1994, Botham et al. 1995].

Durch immunologische Verfahren wurden verschiedene Majorallergene im Urin, Serum, Speichel und in der Haut der Tiere nachgewiesen, beispielsweise Rat n I und II im Urin der Ratte, Mus m I im Urin der Maus [Newman, Taylor et al. 1977, Walls et al. 1985, Schumacher 1987, Gordon et al. 1993]. Die Aeroallergenkonzentration ist von Zahl, Spezies, Alter und Geschlecht der Tiere sowie von Art und Weise des Umgangs mit den Tieren, von der Lüftung und der Luftfeuchtigkeit des Raumes abhängig. Personenbezogene Messungen der Rattenurinallergenkonzentration in der Luft von Forschungslaboratorien ergaben beispielsweise die höchsten Expositionen bei Personen, die experimentell mit Ratten arbeiteten bzw. die Reinigungsarbeiten ausführten. Spuren von Rattenurinallergenen konnten noch in Büroräumen außerhalb des Tierhauses nachgewiesen werden [Nieuwenhuijsen et al. 1994]. Für die Auslösung von Symptomen bei erkrankten Personen genügen Nanogramm des Allergens [Eggleston et al. 1990].

Bewertung

Die sensibilisierende Wirkung von Labortierproteinen (Haare, Epithelzellen, Urin, Serum, Speichel) ist durch zahlreiche epidemiologische Studien und Kasuistiken belegt. Es handelt sich um IgE-bedingte allergische Reaktionen. Neben dispositionellen Faktoren (Atopie) sind expositionelle Bedingungen (Zahl der Tiere, Spezies, Art des Umgangs, Lüftung) für die Erkrankungsmanifestation von Bedeutung.

Literatur

[1] Agrup, G.; Belin, J.; Sjöstedt, L.; Skerfving, S.: Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. Br. J. Ind. Med. 43: 192-198 (1986)

[2] Aoyama, K.; Ueda, A.; Manda, F.; Matsushita, T.; Ueda, T.; Yamauchi, C.: Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. Br. J. Ind. Med. 49: 41-47 (1992)

[3] Bland, S. M.; Levine, M. S.; Wilson, P. D.; Fox, N. L.; Rivera, J. C.: Occupational allergy to laboratory animals: An epidemiologic study. J. Occup. Med. 28: 1151-1157 (1986)

[4] Botham, P. A.; Davies, G. E.; Teasdale, E. L.: Allergy to laboratory animals: A prospective study of its incidence and of the influence of atopy on its development. Br. J. Ind. Med. 44: 627-632 (1987)

[5] Botham, P. A.; Lamb, C. T.; Teasdale, E. L.; Bonner, S. M.; Tomenson, J. A.: Allergy to laboratory animals: A follow up study of its incidence and of the influence of atopy and pre-existing sensitiziation on its development. Occup. Environ. Med. 52: 129-133 (1995)

[6] Cockroft, A.; Mc Carthy, P.; Edwards, J.; Andersson, N.: Allergy in laboratory workers. Lancet, 827-830 (1981)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[7] Cullinan, P.; Lowson, D.; Nieuwenhuijsen, M. J.; Gordon, S.; Tee, R. D.; Venables, K. M.; Mc Donald, J. C.; Newman Taylor, A. J.: Workrelates symptoms, sensitisation, and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. Occup. Environ. Med. 51: 589-592 (1994)

[8] Davies, G. E.; Mc Ardle, L. A.: Allergy to laboratory animals: A survey by questionnaire. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 64: 302-307 (1981)

[9] Davies, G. E.; Thompson, A. V.; Niewola, Z.; Burrows, G. E.; Teasdale, E. L.; Bird, D. J.; Phillips, D. A.: Allergy to laboratory animals: A retrospective and prospective study. Br. J. Ind. Med. 40: 442-449 (1983)

[10] Eggleston, P. A.; Newill, C. A.; Ansari, A. A.; Pustelnik, A.; Lou, S.-R.; Evan, R.; Marsh, D. G.; Longbottom, J. L.; Corn, M.: Task-related variation in airborne concentrations of laboratory animal allergens: Studies with Rat n I. J. Allergi-Clin. Immunol. 84: 347-352 (1989)

[11] Eggleston, P. A.; Ansari, A. A.; Ziemann, B.; Adkinson, N. F.; Corn, M.: Occupational challenge studies with laboratory workers allergic to rats. J. Allergy Clin. Immunol. 86: 63-72 (1990)

[12] Eggleston, P. A.; Wood, R. A.: Management of allergies to animals. Allergy Proc. 13: 289-292 (1992)

[13] Eggleston, P. A.; Ansari, A. A.; Adkinson, N. F.; Wood, R. A.: Environmental challenge studies in laboratory animal allergy. Effect of different airborne allergen concentrations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 151: 640-646 (1995)

[14] Faus-Kessler, T.; Tritschler, J.: A review of epidemiological methods applied in studies on laboratory animal allergy. With a discussion of the relation between prevalence and risk of an irreversible disease in a dynamic population of constant size. Soz.-Präv. Med. 37: 269-275 (1992)

[15] Fuortes, L. J.; Weih, L.; Jones, M. L.; Burmeister, L. F.; Thorne, P. S.; Pllen, S.; Merchant, J. A.: Epidemiologic assessment of laboratory animal allergy among university employees. Am. J. Ind. Med. 29: 67-74 (1996)

[16] Gordon, S.; Tee, R. D.; Newman Taylor, A. J.: Analysis of rat urin proteins and allergens by sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoreses and immunoblotting. J. Allergy Clin. Immunol. 92: 298-305 (1993)

[17] Gordon, S.; Tee, R. D.; Newman Taylor, A. J.: Analysis of the allergenic composition of rat dust. Clin. Exp. Allergy 26: 553-541 (1996)

[18] Gross, N. J.: Allergy to laboratory animals: Epidemiologic, clinical, and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. J. Allergy Clin. Immunol. 66: 158-165 (1980)

[19] Hunskaar, S.; Fosse, R. T.: Allergy to laboratory mice and rats: A review of the pathophysiology, epidemiology and clinical aspects. Lab. Anim. 24: 358-374 (1990)

[20] Kibby, T.; Powel, G.; Cromer, J.: Allergy to laboratory animals: A prospective and cross-sectional study. J. Occup. Med. 31: 842-846 (1989)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[21] Lincoln, T. A.; Bolton, N. E.; Garret, A. S.: Occupational allergy to animal dander and sera. J. Occup. Med. 16: 465-469 (1974)

[22] Lutzky, I.; Neumann, I.: Laboratory animal dander allergy. I. An occupational disease. Ann. Allergy 35: 201-205 (1975)

[23] Newman Taylor, A. J.; Longbottom, J. L.; Pepys, J.: Respiratory allergy to urine proteins of rats and mice. Lanced, 847-849 (1977)

[24] Nieuwenhuijsen, M. J.; Gordon, S.; Tee, R. D.; Venables, K. M.; Mc-Donald, J. C.; Newman Taylor, A. J.: Exposure to dust and rat urinary aeroallergens in research establishments. Occup. Environ. Med. 51: 593-596 (1994)

[25] Nieuwenhuijsen, M. J.; Gordon, S.; Harris, J. M.; Tee, R. D.; Venables, K. M.; Newman Taylor, A. J.: Variation in rat urinary aeroallergen levels explained by differences in site, task and exposure group. Ann. Occup. Hyg. 39: 819-825 (1995)

[26] Platts-Mills, T. A. E.; Longbottom, J.; Edwards, J.; Cockroft, A.; Wilkins, S.: Occupational asthma and rhinitis related to laboratory rats: Serum IgG and IgE antibodies to the rat urinary allergen. J. Allergy Clin. Immunol. 79: 505-515 (1987)

[27] Renström, A.; Malmberg, P.; Larsson, K.; Sundblad, B. M.; Larsson, P. H.: Prospective study of laboratory-animal allergy: Factors predisposing to sensitization and development of allergic symptoms. Allergy 49: 548-552 (1994)

[28] Schumacher, M. J.; Tait, B. D.; Holmes, M. C.: Allergy to murine antigens in a biological research institute. J. Allergy Clin. Immunol. 68: 310-318 (1981)

[29] Schumacher, M. J.: Clinically relevant allergens from laboratory and domestic small animals. Allergy Proc. 8: 225-231 (1987)

[30] Sjöstedt, L.; Willers, S.: Predisposing factors in laboratory animal allergy: A study of atopy and environmental factors. Am. J. Ind. Med. 16: 199-208 (1989)

[31] Sjöstedt, L.; Willers, S.; Orback, P.: A follow-up study of laboratory animal exposed workers: The influence of atopy for the development of occupational asthma. Am. J. Ind. Med. 24: 459-469 (1993)

[32] Sjöstedt, L.; Willers, S.; Orback, P.: Laboratory animal allergy – A review. Indoor Environ. 4: 67-79 (1995)

[33] Slovak, A. J. M.; Hall, R. N.: Laboratory animal allergy: A clinical survey of an exposed population. Br. J. Ind. Med. 38: 38-41 (1981)

[34] Venables, K. M.; Upton, J. I.; Hawkins, E. R.; Tee, R. D.; Longbottom, J. L.; Newman Taylor, A. J.: Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. Br. J. Ind. Med. 45: 667-671 (1988)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[35] Venables, K. M.; Tee, R. D.; Hawkins, E. R.; Gordon, D. J.; Wale, C. J.; Farrer, N. M.; Lam, T. H.; Baxter, P. J.; Newman Taylor, A. J.: Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. Br. J. Ind. Med. 45: 660-666 (1988)

[36] Walls, A. F.; Longbottom, J. L.: Comparison of rat fur, urine, saliva, and other rat allergen extracts by skin testing. RAST, and RAST inhibition. J. Allergy Clin. Immunol. 75: 242-251 (1985)

[37] Weissenbach, T.; Wüthrich, B.; Weihe, W. H.: Labortier-Allergien: Eine epidemiologische, allergologische Studie bei Labortier-exponierten Personen. Schweiz. med. Wochenschr. 118: 930-938 (1988)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

6. Naturgummilatex und Naturgummilatex-haltiger Staub

Vorkommen

Eine berufliche Exposition gegenüber Naturgummilatex besteht im Gesundheitswesen, vor allem für Beschäftigte in Operationsräumen, in der Intensivmedizin und bei Zahnärzten, ferner bei Beschäftigten in der Gummiindustrie. Der Hauptaufnahmeweg ist die Inhalation, nachgewiesen vor allem bei an Stärkepuderpartikel gebundenem Allergen in der Luft bei Exposition mit Latexhandschuhen. Die Aufnahme kann auch durch Kontakt mit der Haut und/oder der Schleimhaut erfolgen.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Kasuistische Mitteilungen [Carillo et al. 1986, Fuchs et al. 1992, Baur et al. 1993 u. a.] und epidemiologische Studien [Turjanmaa 1987, 1994; Beaudouin et al. 1990; Tarlo et al. 1990; Berky et al. 1992; Lagier et al. 1992; Arellano et al. 1992; Orfan et al. 1994; Wrangsjö et al. 1994; Vandenplas et al. 1995] belegen das Auftreten von Kontakturtikaria, Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und anaphylaktischen Reaktionen durch Naturlatex. Symptome entwickeln sich bei direktem Haut- oder Schleimhautkontakt. Eine Sensibilisierung durch Inhalation ist auch durch Aufenthalt in Räumen, in denen mit Latexhandschuhen (insbesondere gepuderten) gearbeitet wird, möglich.

Untersuchungen bei medizinischem Personal und in Latex-verarbeitenden Betrieben geben je nach Berufsgruppen und Nachweismethode Prävalenzen der Latexallergie vom Typ I zwischen 1,3 % [Salkie 1993] und 38 % [Yassin et al. 1994] an. Die höchsten Prävalenzen wurden bei Ärzten und Pflegepersonal in den operativen Abteilungen beobachtet. Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Latexallergie ist die Atopie. Es handelt sich weit überwiegend um IgE-bedingte Sofortreaktionen, belegt durch positive Sofortreaktionen im Haut- und Provokationstest (inhalativ, nasal) sowie in vitro (RAST/EAST). Im Maus- und im Kaninchenmodell führt eine Immunisierung mit Latexallergen zu erhöhten IgE-Werten und Eosinophilie [Reijula et al. 1994, Kurup et al. 1994].

Immunoblotuntersuchungen zeigen Latex-spezifisches IgE gegen eine Vielzahl von Latexproteinen verschiedener Größe [Beezhold et al. 1994, Czuppon et al. 1993]. Als Allergene im Latex wurden bisher ein αrubber elongation factorα (14kD Protein) und Heveinpräprotein (20 kD) bzw. Hevein (14 kD, 5 kD), Hevamin (29 kD) und ein 46 kD Protein und sein Dimer mit 110 kD identifiziert bzw. zum Teil sequenziert.

Bewertung

Allergien gegenüber Naturgummilatex sind ein zunehmendes Problem in medizinischen Berufen. Sie treten insbesondere bei Beschäftigten auf, die Latexhandschuhe (insbesondere gepuderte) tragen. Es liegen zahlreiche kasuistische Mitteilungen und einzelne epidemiologische Untersuchungen zu Atemwegs- und Hauterkrankungen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen vor, die belegen, daß es sich um IgE-bedingte Sofortreaktionen (Nachweis spezifischer IgE-Antikörper in vivo und in vitro) handelt (siehe auch Begründung der DFG 1996).

Literatur

[1] Arellano, R.; Bradley, J.; Sussman, G.: Prevalence of latex sensitization among hospital physicians occupationally exposed to latex gloves. Anesthesiology 77: 905-908 (1992)

[2] Baur, X.; Jäger, D.; Engelke, T.; Rennert, S.; Czuppon, A. B.: Latexproteine als Auslöser respiratorischer und systemischer Allergien. Dtsch. Med. Wochenschr. 117: 1269-1273 (1992)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[3] Baur, X.; Ammon, J.; Chen, Z.; Beckmann, U.; Czuppon, A. B.: Health risk in hospitals through airborne allergens for patients presensitised to latex. Lancet 342: 1148-1149 (1993)

[4] Beezhold, D. H.; Sussmann, G. L.; Kostyal, D. A.; Chang, N. S.: Identification of a 46-kD latex allergen in health care workers. Clin. Exp. Immun. 98: 408-413 (1994)

[5] Berky, Z. T.; Luciano, J. W.; James, W. D.: Latex glove allergy. A Survey of the US army dental corps. JAMA 268: 2695-2697 (1992)

[6] Beaudouin, E.; Pupil, P.; Jacson, F.; Laxenaire, M. C.; Moneret-Vautrin, M. A.: Allergie professionelle au latex. Enquete prospective sur 907 dubjets du milieu hospitalier. Rev. Fr. Allergol. 30: 157-161 (1990)

[7] Carrillo, T.; Cuevas, M.; Munoz, T.; Hinojosa, M.; Moneo, I.: Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves. Contact Dermatit. 15: 69-72 (1986)

[8] Cormio, L.; Turjanmaa, K.; Talja, M.; Andersson, L. C.; Ruutu, M.: Toxicity and immediate allergenicity of latex gloves. Clin. Experim. Allergy 23: 618-623 (1993)

[9] Fuchs, T.; Wahl, R.: Allergische Soforttypreaktionen auf Naturlatex unter besonderer Berücksichtigung von Operationshandschuhen. Med. Klinik 87: 355-363 (1992)

[10] Hunt, L. W.: The epidemiology of latex allergy in health care workers. Arch. Pathol. Lab. Med. 117: 874-875 (1993)

[11] Kurup, V. P.; Kumar, A.; Choi, H. Y.; Murali, P. S.; Resnick, A.; Kelly, K. J.; Fink, J. N.: Latex antigens induce IgE and eosinophils in mice. Intern. Arch. Allergy and Immunol. 103: 370-377 (1994)

[12] Lagier, F.; Vervloet, D.; Lhermet, I.; Poyen, D.; Charpin, D.: Prevalence of latex allergy in operating room nurses. J. Allergy Clin. Immunol. 90: 319-322 (1992)

[13] Levy, D. A.; Charpin, D.; Pecquet, C.; Leynadier, F.; Vervloet, D.: Allergy to latex. Allergy 47: 579-587 (1992)

[14] Naturgummilatex (Hevea species). In: Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Weinheim; VCH, Losebl.-Ausg. (1996)

[15] Orfan, N. A.; Reed, R.; Dykewicz, M. S.; Ganz, M.; Kolski, G. B.: Occupational asthma in a latex doll manufacturing plant. J. Allergy Clin. Immunol. 94: 826-830 (1994)

[16] Reijula, K. E.; Kelly, K. J.; Kurup, V. P.; Choi, H.; Bongard, R. D.; Dawson, C. A.; Fink, J. N.: Latex-induced dermal and pulmonary hypersensitivity in rabbits. J. Allergy Clin. Immunol. 94: 891-902 (1994)

[17] Salkie, M. L.: Allergens in the workplace. Clin. Biochem. 27: 81-85 (1994)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[18] Slater, J. E.: Latex allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 94: 139-149 (1994)

[19] Tarlo, S. M.; Wong, L.; Roos, J.; Booth, N.: Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. J. Allergy Clin. Immunol. 85: 626-631 (1990)

[20] Turjanmaa, K.: Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. Contact Dermatit. 17: 270-275 (1987)

[21] Turjanmaa, K.: Update on occupational natural rubber latex allergy. Dermatol. Clin. 12: 561-567 (1994)

[22] Vandenplas, O.; Delwiche, J.-P.; Evrard, G.; Aimont, P.; van der Brempt, X.; Jamart, J.; Delaunois, L.: Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. Am. J. Respir. Crit. Care Med 151: 54-60 (1995)

[23] Wrangsjö, K.; Osterman, K.; van Hage-Hamsten, M.: Glove-related skin symptoms among operating theatre and dental care unit personnel (II). Clinical examination, test and laboratory findings indicating latex allergy. Contact Dermatit. 30: 139-143 (1994)

[24] Yassin, M. S.; Lierl, M. B.; Fischer, T. J. O.; Brien, K.; Cross, J.; Steinmetz, C.: Latex allergy in hospital employees. Ann. Allergy 72: 245-249 (1994)

7. Nutztierstaub

Vorkommen

Allergien gegen inhalierbare Nutztierproteine wurden in der Literatur häufig beschrieben. Haare, Urin, Speichel, Hautschuppen und andere inhalierbare Bestandteile der Tiere können zu allergischen Atemwegskrankheiten führen. Insbesondere Landwirte und Tierärzte, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit Kontakt zu Nutztieren haben, sind gefährdet.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Die Nutztierallergie geht in der Regel mit den typischen Symptomen einer Sofortreaktion wie Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma einher.

Vor allem die Schweinezucht ist mit erhöhten Inzidenzen und Prävalenzen bzgl. chronischer Bronchitis und obstruktiven Atemwegskrankheiten verbunden [1]. In diesem Zusammenhang muß jedoch die Mischexposition der Landwirte berücksichtigt werden. In Stallstäuben sind neben Tierallergenen noch eine Vielzahl anderer inhalierbarer Stoffe zu finden. Laut Nowak [2] sind Sensibilisierungen gegenüber Pollen und Tierepithelien in der Landwirtschaft vergleichsweise selten. Bei einer Zufallsstichprobe unter dänischen Landwirten konnten bzgl. Pollen in 0,5 – 1,6 %, bzw. Schweine- und Rinderepithelien in 1,1 % und bzgl. Getreideantigenen in 2,7 – 5,5 % der Fälle IgE-Antikörper nachgewiesen werden.

Andere Autoren verweisen auf das Allergierisiko für Milchbauern und beschreiben Kuhepithelien als wichtige landwirtschaftliche Allergenträger [3, 4]. Neben Epithelien gelten außerdem noch Haare, Exkremente und Speichel als Allergenquelle. So sind berufsbedingte asthmatische Beschwerden hervorgerufen durch Urin von Rind und Schwein, unter Landwirten ebenfalls zu finden [5, 6]. Hinze und Bergmann [7], die über die Symptomatik und den Verlauf des Rinderhaarasthmas berichten, geben an, daß 14 % der gesunden Landwirte mit Rinderhaltung einen positiven Pricktest zeigten. Über das Rinderhaarallergen Bos d 2 liegen Untersuchungen vor, die sich mit der Festlegung der Schwellenwertkonzentration hinsichtlich einer IgE-Sensibilisierung befassen. Derzeit wird ein Schwellenwert von 20 – 29 g Bos d 2-Allergen pro Gramm Staub diskutiert [8].

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Auch Fälle berufsbedingter Sensibilisierung gegen Geflügel werden in der Literatur beschrieben [9]. Lutsky et al. [10] untersuchten 16 symptomatische Geflügelbauern im Hauttest und im RAST auf fünf Hühnerallergene. Am häufigsten waren dabei Reaktionen auf die Geflügelmilbe (*Ornithonyssus sylviarum*) zu verzeichnen, die somit ein wichtiges Berufsallergen für Geflügelbauern darzustellen scheint.

Ferner wurden allergische Reaktionen bei Personen beobachtet, die mit Schafen in Kontakt kamen [11]. Als auslösendes Allergen wurden jedoch nicht Schafhaare oder -epithelien identifiziert, sondern Bestandteile der Schaf-Schmeißfliege *Lucilia cuprina*.

Neben Landwirten können auch Beschäftigte in Schlachthöfen, Tierpfleger, Tierärzte [12], Jäger und Förster berufsbedingt gegen Tierallergene sensibilisiert sein. Danielou [13] beschreibt den Fall einer 51jährigen Frau, die beim Ausnehmen von Hühnern Handekzem und Asthma entwickelte. In einem anderen Fall litt ein Jäger nach dem Kontakt mit erlegtem Wild unter rhinokonjunktivalen Beschwerden sowie Asthma [14]. Bei diesem Patienten konnte die Diagnose einer Soforttyp-Sensibilisierung auf Rotwild- und Gemsenepithelien gestellt werden. Von Interesse ist hierbei, daß eine Kreuzreaktivität zwischen Damhirschepithelien und Pferdeepithelien festgestellt wurde. Dies konnte in einem anderen Fall bestätigt werden [15].

Neben dem beruflichen Kontakt mit Säugetieren und Vögeln können auch Fische und Insekten allergische Symptome hervorrufen. So wurde bei der Verarbeitung von Forellen und Lachsen das Auftreten allergischer respiratorischer Beschwerden beschrieben [16, 17]. Bei 8,2 % der 291 in der Lachsverarbeitung Beschäftigten wurde allergisches Asthma diagnostiziert.

Die Ergebnisse von Hauttest, IgE-Bestimmung und bronchialer Provokation mit Extrakt aus Bienenkörpern wiesen bei einem Imker eindeutig auf eine Soforttyp-Allergie gegen Bienen hin [18].

Unter Arbeitern in der chinesischen Seidenindustrie traten asthmatische Erkrankungen auf, die auf die Exposition gegenüber Seidenraupen und deren Bestandteile zurückgeführt werden konnten [19].

Bewertung

Personen, die beruflichen Kontakt mit Nutztieren haben, sind wesentlich stärker gegenüber entsprechenden Aeroallergenen (Haar, Speichel, Exkremente, Epithelien) exponiert als die Normalbevölkerung. Besonders hoch sind Belastung und Krankheitsrisiko im landwirtschaftlichen Bereich und in der tierverarbeitenden Industrie. Von tierspezifischen Atemwegsallergien sind Erkrankungen durch Vorratsmilben, Schimmelpilze, Endotoxine und Tierparasiten abzugrenzen.

Literatur

[1] Paky, A.; Knoblauch, A.: Staubbelastung, staubbedingte Lungenkrankheiten und Atemschutzmaßnahmen in der Landwirtschaft. Schweiz. Med. Wochenschr. 125: 458-466 (1995)

[2] Nowak, D.: Obstruktive Atemwegserkrankungen bei Landwirten: Epidemiologie und Risikofaktoren. Atemw. Lungenkrkh 20(1): 5-16 (1994)

[3] Malmberg, P.: Health effects of organic dust exposure in dairy farmers. Am. J. Ind. Med. 17(1): 7-15 (1990)

[4] Terho, E. O.; Vohlonen, I.; Husman, K.; Rautalahti, M.; Tukiainen, H.; Viander, M.: Sensitization to storage mite and other work-related and common allergens among Finish dairy farmers. Eur. J. Resp. Dis. 152: 165-174 (1987)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[5] Ylonen, J.; Mantyjarvi, R.; Taivainen, A.; Virtanen, T.: IgG and IgE antibody responses to cow dander und urine in farmers with cow-induced asthma. Clin. Exp. Allergy 22(1): 83-90 (1992)

[6] Harries, M. G.; Cromwell, O.: Occupational asthma caused by allergy to pigs urine. Br. Med. J. Clin. Res. Ed. 284(6319): 867 (1982)

[7] Hinze, S.; Bergmann, K. C.: Rinderhaarasthma: Symptomatik und Verlauf. Allergo J. 4(2): 97-101 (1995)

[8] Hinze, S.; Bergmann, K. C.; Löwenstein, H.; Nordskov Hansen, G.: Differente Schwellenwertkonzentration für Sensibilisierungen durch das Rinderhaarallergen Bos d 2 bei atopischen und nicht-atopischen Landwirten. Pneumologie 50: 177-181 (1996)

[9] Schwartz, H. J.: Raw poultry as a cause of occupational dermatitis, rhinitis, and asthma. J. Asthma 31(6): 485-486 (1994)

[10] Lutsky, I.; Teichtahl, H.; Bar-Sela, S.: Occupational asthma due to poulty mites. J. Allergy Clin. Immunol. 73(1): 56-60 (1984)

[11] Kaufman, G. L.; Gandevia, B. H.; Bellas, T. E.; Tovey, E. R.; Baldo, B. A.: Occupational allergy in an entomological research centre. I. Clinical aspects of reactions to the sheep blowfly *Lucilia cuprina*. Br. J. Ind. Med. 46(7): 473-478 (1989)

[12] Lutsky, I.; Baum, G. L.; Teichtahl, H.; Mazar, A.; Aizer, F.; Bar-Sela, S.: Occupational respiratory disease in veterinarians. Ann. Allergy 55(2): 153-156 (1985)

[13] Danielou, M.: A case of allergy to chicken intestines. Allergie et Immunologie 27(1): 23 (1995)

[14] Hürlimann, A. F.; Schmid-Grendelmeier, P.; Wüthrich, B.: Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale sowie Kontakturtikaria auf Rotwild- und Gemsenepithelien bei einem Jäger. Allergo J. 4(1): 35, Abstract (1995)

[15] Huwyler, T.; Wütrich, B.: A case of fallow deer allergy. Cross-reactivity between fallow deer and horse allergy. Allergy 47(5): 574-575 (1992)

[16] Sheron, D.; Hansen, I.; Sigsgaard, T.: Occupationally related respiratory symptoms in trout-processing workers. Allergy 44(5): 336-341 (1989)

[17] Douglas, J. D.; McSharry, C.; Blaikie, T.; Morrow, T.; Miles, S.; Franklin, D.: Occupational asthma caused by automated salmon processing. Lancet 346(8977): 737-740 (1995)

[18] Ostrom, N. K.; Swanson, M. C.; Agarwal, M. K.; Yunginger, J. W.; Occupational allergy to honeybee-body dust in a honeybee processing plant. J. Allergy Clin. Immunol. 77(5): 736-740 (1986)

[19] Uragoda, C. G. und Wijekoon, P. M. B.: Asthma in silk workers. J. Soc. Occup. Med. 41: 140-142 (1991).

8. Phthalsäureanhydrid (PSA) (CAS-Nr. 85-44-9)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Vorkommen

PSA wird in großem Umfang zur Herstellung von Kunststoffen eingesetzt sowohl für die Herstellung von Alkydharzen und ungesättigten Polyesterharzen als auch als Härter für Epoxidharze. Eine Exposition besteht ferner durch Freisetzung bei Pyrolyse von PVC.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Es liegen tierexperimentelle Daten über die sensibilisierende Wirkung von PSA am Atemtrakt vor [Sarlo et al. 1992 und 1994]:

Im Meerschweinchenmodell (Exposition gegenüber PSA-Staub bei 0,5; 1,0 und 5,0 mg/m^3) fand sich ein dosisabhängiger Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpern im ELISA. Eine Exposition von 0,5 mg/m^3 PSA-Staub führte noch zur Sensibilisierung mit Nachweis spezifischer Antikörper. Im IgE-Mausmodell konnte bei lokaler Anwendung von PSA eine IgE-Freisetzung induziert werden [Dearman et al. 1992].

Es liegen kasuistische Mitteilungen [Maccia et al. 1976, Fawcett et al. 1977, Chester et al. 1977, zit. nach Wernfors et al. 1986, Bernstein et al. 1984] und Studien [Wernfors et al. 1986, Baur et al. 1995] über expositionsabhängige Rhinitis, Bronchitis und Asthma bronchiale bei PSA-Exposition vor. Die Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, daß neben dem sicher im Vordergrund stehenden irritativen Mechanismus auch Überempfindlichkeitsreaktionen am Atmungsorgan von Bedeutung sind. Hierfür sprechen die Latenzzeit zwischen Expositionsbeginn und Auftreten von Beschwerden und die Erkrankungsmanifestation bei nur einem Teil der Exponierten. Die Prävalenz von spezifischen IgE-Antikörpern gegen PSA war in den untersuchten Gruppen gering. Es konnten Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen spezifischen IgG und Expositionsintensität nachgewiesen werden [Nielsen et al. 1988].

Bewertung

PSA ist ein Irritans für die Atemwege. Ferner gibt es zahlreiche kasuistische Mitteilungen und Studien sowie tierexperimentelle Daten, die belegen, daß PSA Überempfindlichkeitsreaktionen am Atemtrakt hervorruft (siehe auch Begründungen der DFG 1972 und 1985).

Literatur

[1] Baur, X.; Czuppon, A. B.; Rauluk, I.; Zimmermann, F. B.; Schmitt, B.; Egen-Lorthaus, M.; Tenkhoff; N.; Degens, P. O.: A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. Int. Arch. Occup. Environ. Health 67: 395-403 (1995)

[2] Bernstein, D. I.; Gallagher, J. S.; D'Souza, L.; Bernstein, I. L.: Heterogeneity of specific IgE responses in workers sensitized to acid anhydride compounds. J. Allergy Clin. Immunol. 74: 794-801 (1984)

[3] Dearman, R. J.; Kimber, I.: Divergent immune responses to respiratory and contact chemical allergens: antibody elicited by phthalic anhydride and oxazolone. Clin. Exp. Allergy 22: 241-250 (1992)

[4] Drexler, H.; Schaller, K. H.; Letzel, S.; Lehnert, G.: Skin prick tests with solutions of acid anhydrides in aceton. Int. Arch. Allergy and Immunol. 100: 251-255 (1993)

[5] Fawcett, I. W.; Newman Taylor, A. J.; Pepys, J.: Asthma due to inhaled chemical agents – epoxy resin systems containing phthalic acid anhydride, trimellitic acid anhydride and triethylene tetramine. Clin. Allergy 7: 1-14 (1977)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[6] Grammer, L. C.; Harris, K. E.; Chandler, M. J.; Flaherty, D.; Patterson, R.: Establishing clinical and immunologic criteria for diagnosis of occupational immunologic lung disease with phthalic anhydride and tetrachlorophthalic anhydride exposures as a model. J. Occup. Med. 29: 806-811 (1987)

[7] Maccia, C. A.; Bernstein, L.; Emmet, E. A.; Brooks, S. M.: In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. Am. Rev. Resp. Dis. 113: 701-704 (1976)

[8] Nielsen, J.; Bensryd, I.; Almquist, H.; Dahlqvist, M.; Welinder, H.; Alexandersson, R.; Skerfving, S.: Serum IgE and lung function in workers exposed to phthalic anhydride. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63: 199-204 (1991)

[9] Nielsen, J.; Welinder, H.; Schütz, A.; Skerfving, S.: Specific serum antibodies against phthalic anhydride occupasionally exposed subjects. J. Allergy Clin. Immunol. 82: 126-133 (1988)

[10] Phthalsäureanhydrid. In: Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Weinheim, VCH, Losebl.-Ausg. (1985)

[11] Sarlo, K.; Clark, E. D.: A tier approach for evaluating the respiratory allergenicity of low molecular weight chemicals. Fundam. Appl. Toxicol. 18: 107-114 (1992)

[12] Sarlo, K.; Clar,, E. C.; Ferguson, J.; Zeiss, C. R., Hatoum, N.: Induction of type I hypersensitivity in guinea pigs after inhalation of phthalic anhydride. J. Allergy Clin. Immunol. 94: 747-756 (1994)

[13] Wernfors, M.; Nielsen, J.; Schütz, A.; Skerfving, S.: Phthalic anhydride-induced occupational asthma. Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 79: 77-82 (1986)

9. Platinverbindungen (Chloroplatinate)

Vorkommen

Chloroplatinate (Ammonium-, Kalium-, Natriumtetra- und hexachloroplatinate) werden zur Ummantelung von Elektroden für die Chlorherstellung und zur Herstellung von Katalysatoren verwendet.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Kasuistische Mitteilungen [Freedmann et al. 1968, Orbaek et al. 1982] sowie epidemiologische Querschnittstudien [Hunter et al. 1945, Biagini et al. 1985, Murdoch et al. 1986, Merget et al. 1988, Venables et al. 1989, Baker et al. 1990, Brooks et al. 1990] belegen, daß Platinkomplexsalze zu Überempfindlichkeitsreaktionen am Atemtrakt und an der Haut führen. Diese sind durch expositionsabhängige Rhinitis, asthmatische Beschwerden und Dermatitis sowie positive Haut- und bronchiale Provokationstestergebnisse belegt [Murdoch et al. 1986, Baker et al. 1990, Merget et al. 1991].

Der Prick-Hauttest mit Platinkomplexsalzen ist hochspezifisch. Spezifische IgE-Antikörper wurden nachgewiesen [Murdoch et al. 1986], sind wie die Histaminfreisetzung aus Basophilen für die Diagnosestellung von untergeordneter Bedeutung [Merget et al. 1988]. Zwischen allergenspezifischer (Platinkomplexsalze) und unspezifischer bronchialer Hyperreaktivität (Metacholin) besteht keine Korrelation [Merget et al. 1996].

Die Häufigkeit expositionsabhängiger Beschwerden wird in der Literatur mit 27 [Merget u. a. 1988] bis 69 % [Herbert 1966], die positiver Hauttestergebnisse mit 14 [Biagini u. a. 1985, Brooks u. a. 1990] bis 42 % [Roberts

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

1951] angegeben. Das Risiko des Auftretens einer Platinsalzsensibilisierung war bei Atopikern nicht höher als bei Nichtatopikern, bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern erhöht [Baker et al. 1990].

Bewertung

Es liegen ausreichende Daten (expositionsabhängige Beschwerden, positive Haut- und Provokationstestergebnisse) vor, die belegen, daß Platinkomplexsalze aggressive Allergene sind, insbesondere für die Atemwege (siehe auch Begründungen der DFG 1979 und 1995).

Literatur

[1] Baker, D. B.; Gann, P. H.; Brooks, S. M.; Gallagher, J.; Bernstein, I. L.: Cross-sectional study of platinum salts sensitization among precious metals refinery workers. Am. J. Ind. Med. 18: 653-664 (1990)

[2] Biagini, R. E.; Bernstein, I. L.; Gallagher, J. S.; Moorman, W. J.; Brooks, S.; Gann, P. H.: The diversity of reaginic immune responses to platinum and palladium-metallic salts. J. Allergy Clin. Immunol. 76: 794-804 (1985)

[3] Brooks, S. M.; Baker, D. B.; Gann, P. H.; Jarabek, A. M.; Hertzberg, V.; Gallagher, J.: Cold air challenge and platinum skin reactivity in platinum refinery workers. Chest 97: 1401-1407 (1990)

[4] Calvery, A. E.; Rees, D.; Dowdeswell, R. J.; Linnett, P. J.; Kielkowski, D.: Platinum salt sensitivity in refinery workers: Incidence and effects of smoking and exposure. Occup. Environ. Med. 52: 661-666 (1995)

[5] Freedman, S. O.; Krupey, J.: Respiratory allergy caused by platinum salts. J. Allergy 42: 233-237 (1968)

[6] Hunter, D.; Milton, R.; Perry, K. M. A.: Asthma caused by the complex salts of platinum. Brit. J. Ind. Med. 2: 92-98 (1945)

[7] International Programme on Chemical Safety (IPCS). Environmental Health Criteria 125: Platinum. World Health Organization, Geneva, 167 (1991)

[8] Merget, R.; Schultze-Werninghaus, G.; Muthorst, T.; Friedrich, W.; Meier-Sydow, J.: Asthma due to the complex salts of platinum – a cross sectional survey of workers in a platinum refinery. Clinical Allergy 18: 569-580 (1988)

[9] Merget, R.; Schultze-Werninghaus, G.; Bode, F.; Bergmann, E.-M.; Zachgo, W.; Meyer-Sydow, J.: Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. Brit. J. Ind. Med. 48: 830-837 (1991)

[10] Merget, R.; Dierske, A.; Rueckmann, A.; Bergmann, E.-M.; Schultze-Werninghaus, G.: Absence of relationship between degree of nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma due to platinum salts. Eur. Respir. J. 9: 211-216 (1996)

[11] Murdoch, R. D.; Pepys, J.; Hughes, E. G.: IgE antibody responses to platinum group metals: a large scale refinery survey. Brit. J. Ind. Med. 43: 37-43 (1986)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[12] Platinverbindungen (Chloroplatinate). In: Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Weinheim, VCH, Losebl.-Ausg. (1995)

[13] Orbaek, P.: Allergy to the complex salts of platinum. A review of the literature and three case reports. Scand. J. Work Environ. Health 8: 141-145 (1982)

[14] Pepys, J.; Pickering, C. A. C.; Hughes, E. G.: Asthma due to inhaled chemical agents- complex salts of platinum. Clinical Allergy 2: 391-396 (1976)

[15] Roberts, A. E.: Platinosis. Archives of Industrial Health and Occupational Hygiene 4: 549-559 (1951)

[16] Venables, K. M.; Dally, M. B.; Nunn, A. J.; Stevens, J. F.; Stephens, R.; et al.: Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. Brit. Med. J. 299: 939-943 (1989).

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

10. Pyromellitsäuredianhydrid (PMDA) (1,2,4,5-Benzoltetracarbonsäure) (CAS-Nr. 89-32-7)

Vorkommen

PMDA wird zur Herstellung wärmebeständiger Polyester, Polyamide, Polyimide und anderer Kunststoffe verwendet.

Arbeitsmedizinische Daten

Kasuistische Mitteilungen beschreiben zwei Asthmaerkrankungen [1] sowie ein mit IgG-Antikörpern assoziiertes αPulmonary haemorrhage syndromeα [2, 3] nach PMDA-Exposition.

Detailliert wurde ein Kollektiv von 92 Säureanhydrid-Arbeiten untersucht, von dem 86 Personen vorwiegend mit PMDA Kontakt hatten [4]. 56 Personen wiesen arbeitsplatzbezogene Beschwerden auf. Dabei stand der obere Respirationstrakt im Vordergrund (n=44), gefolgt von Husten (n=24), Konjunktivitis (n=22), Nasenbluten (n=11) und vermehrtem Auswurf (n=9). Die Beschwerden traten meist während des ersten Expositionsjahres auf (Ausnahme Nasenbluten: stets erst nach < 15 Jahren). Unter den 90, einer Lungenfunktionsprüfung unterzogenen, meist gegen verschiedene Säureanhydride exponierten Probanden zeigten elf eine Ruheobstruktion und vier weitere einen positiven Methacholinprovokationstest. In dem Gesamtkollektiv befanden sich 15 Fälle mit Säureanhydrid-spezifischen IgE-Antikörpern. Davon waren neun gegen das PMPA-HSA-Konjugat positiv (acht symptomatisch, einer asymptomatisch). Die IgE-Werte für PMDA-HSA stimmten gut mit Pricktestreaktionen auf PMDA-HSA überein [5]. Die Antikörperträger hatten signifikant häufiger Beschwerden als Antikörper-negative Personen. Diese immunologischen Untersuchungen wurden ebenso wie die positiv ausfallenden nasalen und bronchialen Provokationsteste mit eigens hergestellten PMDA-HSA-Konjugaten (analog anderen Säureanhydrid- und Isocyanatkonjugaten) durchgeführt.

Die Beobachtung, daß bei 44 der Beschwerdeträger keine IgE-Antikörper nachweisbar waren, spricht für erhebliche irritative Effekte von PMDA.

Bewertung

PMDA wirkt sensibilisierend (IgE-Antikörper nachweisbar) und v. a. in höheren Konzentrationen irritativ an den Atemwegen. Unter ungünstigen Arbeitsbedingungen wird eine Prävalenz von Erkrankungen der oberen und/oder unteren Atemwege bis etwa 50 % beschrieben.

Literatur

[1] Meadway, J.: Asthma and atopy in workers with an epoxy adhesive. J. Allergy Clin. Immunol. 68: 188-193 (1981)

[2] Czuppon, A. B.; Kaplan, V.; Speich, R.; Baur, X.: Acute autoimmune response in a case of pyromellitic acid dianhydride-induced haemorrhagic alveolitis. Allergy 49: 337-341 (1994)

[3] Kaplan, V.; Baur, X.; Czuppon, A. B.; Ruegger, M.; Russi, E.; Speich, R.: Pulmonary hemorrhage due to inhalation of vapor containing pyromellitic dianhydride. Chest. 104: 644-645 (1993)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[4] Baur, X.; Czuppon, A. B.; Rauluk, I.; Zimmermann, F. B.; Schmitt, B.; Egen-Korthaus, M.; Tenkhoff, N.; Degens, P. O.: Clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. Int. Arch. Occup. Environ. Health 67: 395-403 (1995)

[5] Baur, X.; Czuppon, A.: Diagnostic validation of specific IgE antibody concentrations, skin prick testing, and challenge tests in chemical workers with symptoms of sensitivity to different anhydrides. J. Allergy Clin. Immunol. 10: 489-494 (1995).

11. Rohkaffeestaub

Vorkommen

Eine Exposition ist für Beschäftigte in der Rohkaffeeverarbeitung gegeben.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

1950 berichteten Figley und Rawling erstmals über 7 Erkrankungsfälle an Asthma bronchiale bei Arbeitern einer rohkaffeeverarbeitenden Fabrik. Als ursächlich wurde in den Transportsäcken enthaltenes Rizinusantigen angesehen. Später wurden Kreuzreaktionen zwischen Rizinus- und grüner Kaffeebohne vermutet, jedoch nicht bestätigt. Im RAST-Hemmtest erwiesen sich Kaffee- und Rizinusbohnenextrakt als verschiedene Antigene [Lehrer et al. 1978]. Freedman et al. (1961) diskutierten auch im Kaffee enthaltene Chlorogensäure als das Hauptantigen. In weiteren Mitteilungen [Bruun 1957, Layton 1965] wurde als ursächliche Allergenquelle der Staub der Rohkaffeebohne ermittelt. In der Folgezeit erschienen weitere kasuistische Mitteilungen über allergische Rhinitis und/oder Asthma bronchiale durch Rohkaffeestaub bei beruflicher Exposition [Kaye et al. 1961, Karr et al. 1978, Wallenstein et al. 1983, Müsken et al. 1992, Treudler et al. 1996]. Karr et al. (1978) untersuchten 8 Kaffeearbeiter und 8 Kontrollen. 6 Arbeiter hatten arbeitsabhängige Symptome (Asthma, Rhinitis, Konjunktivitis, Urtikaria) und positive Hauttests auf Extrakte von grüner Kaffeebohne und Fabrikstaub. Die symptomfreien Exponierten und alle Kontrollen hatten negative Hauttests. Bei den 6 Erkrankten fanden sich IgE-Antikörper gegen grüne Kaffeebohnen (GCB) und Rizinusbohne (RB) im RAST. Der Fabrikstaub enthielt sowohl GCB- als auch RB-Antigen. Der RAST-Hemmtest ergab keine Kreuzreaktion zwischen GCB und RB.

Wallenstein et al. (1983) berichteten über 2 Patienten (beide aus einem Betrieb), die nach beruflichem Kontakt mit Rohkaffeestaub an allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale erkrankten. In beiden Fällen fanden sich im Intrakutantest mit Rohkaffeextrakten in hoher Verdünnung positive Sofortreaktionen und hohe Konzentrationen an spezifischen IgE-Antikörpern (RAST-Klassen 3 bzw. 4). Im Provokationstest (1mal bronchial, FEV-Abfall 26 % 10 min post inhalationem mit deutlichen klinischen Erscheinungen, Testabbruch und therapeutische Gabe von Isoprenalin, im Acetylcholintest leichte unspezifische bronchiale Hyperreaktivität; 1mal nasal mit Sekreteosinophilie und positiver Klinik wegen Kontraindikation für bronchiale Provokation) Sicherung der klinischen Aktualität.

Müsken et al. (1992) berichteten über einen Patienten, der als Lagerarbeiter in einer Kaffeerösterei tätig war und an arbeitsplatzbezogenem Asthma bronchiale erkrankte. In vivo (stark positiver Pricktest mit Rohkaffee-Frugoniextrakt vom Arbeitsplatz bei 2 negativen Kontrollen, fraglich positiver nasaler Test mit Rohkaffeestaubextrakt bei eindeutiger Klinik, jedoch negativem Rhinomanometriebefund, positiver bronchialer Provokationstest als Sofortreaktion mit FEV_1-Abfall von 27 %) und in vitro (RAST-Klasse 4 bei Rohkaffeestaubextrakt und Rizinusschrotextrakt) wurde eine Rohkaffeestauballergie belegt.

Treudler et al. (1996) beschrieben eine kombinierte Typ-I- und Typ-IV-Allergie bei einem in der Kaffeeindustrie arbeitenden Ingenieur, der nach 9monatiger Exposition an arbeitsabhängiger Rhinokonjunktivitis und ekzematösen Hautveränderungen erkrankte. Es fanden sich positiver Pricktest auf grüne, nicht auf geröstete Kaffeesorten, positiver CAP-RAST auf grüne Kaffeebohne (Kl. 3), negativer auf RB, positiver nasaler Provokationstest mit Rohkaffeestäuben, positiver Epikutantest auf Rohkaffeestäube und Röstkaffeestaub.

Kürzlich berichteten Lemiere et al. (1996) über einen Patienten mit beruflichem Asthma durch gerösteten Kaffee. Aufgrund der Ergebnisse in RAST-Hemmtests gehen die Autoren davon aus, daß im grünen und im gerösteten

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Kaffee dieselben Allergene, im gerösteten in geringerer Konzentration, enthalten sind.

Angaben zur Prävalenz von Beschwerden im Bereich der Augen und Atemwege bei beruflichem Kontakt zu Rohkaffee schwanken zwischen 13 [Thomas et al. 1991] und 40 % [Osterman et al. 1985].

Osterman et al. (1985) fanden im Rahmen einer Querschnittstudie von 129 Kaffeeröstereiarbeitern in 40 % arbeitsabhängige respiratorische Symptome und in 20 % positive Hauttests auf GCB und RB. Es fanden sich positive GCB-RAST nur bei positivem RB-RAST. Die weitere Untersuchung von 22 Kaffeeröstereiarbeitern mit expositionsabhängigen Beschwerden ergab bei 14/22 bronchiale Hyperreaktivität, bei 18/22 positive Pricktests auf partiell gereinigten wasserlöslichen Extrakt aus GCB, bei 8/22 positive bronchiale Provokationstests und bei 7/22 positive nasale Tests, spezifisches IgE gegen GCB-Extrakt bei 11/22 und gegen RB bei 16/22.

De Zotti et al. (1988) fanden bei 218 Hafenarbeitern mit Exposition gegenüber grünen Kaffeebohnen in 14 % (n=31) expositionsabhängige allergische Symptome (Auge, Nase, Bronchialsystem). 13/31 hatten eine Sensibilisierung gegen Arbeitsplatzallergene (GCB; RB, Extrakt aus Jutesäcken, die GCB enthielten).

Thomas et al. (1991) fanden bei der Untersuchung von 197 Arbeitern in der Kaffeeindustrie (80 % der Exponierten) in 13 % arbeitsabhängige Atemwegsbeschwerden (wheezing, Husten, Dyspnoe), in 30 % bronchiale Hyperreaktivität, in 54 % Atopie, in 15 % positive Pricktests auf GCB, in 14 % positive GCB-RAST, in 15 % positive RB-RAST. Eine signifikante Korrelation für arbeitsabhängige respiratorische Beschwerden bestand nur zum RB-RAST und zur Expositionsdauer. Die Autoren schlußfolgern, daß RB als hochpotentes Allergen die Effekte anderer Einflußfaktoren (GCB, Atopie, bronchiale Hyperreaktivität, Rauchgewohnheiten) überdeckt, und die Verunreinigung mit RB das Hauptproblem für respiratorische Beschwerden in der kaffeeverarbeitenden Industrie bleibt.

Romano et al. (1995) fanden bei der Untersuchung von 211 Kaffeearbeitern in 10 % ausschließlich Rhinokonjunktivitis und in 16 % Asthma bronchiale, nahezu stets mit Rhinokonjunktivitis einhergehend. Die Prävalenz der Sensibilisierung (Pricktest) lag bei 15 % für GCB, bei 22 % für RB sowie bei 22 % für ubiquitäre Allergene. Die Sensibilisierung gegenüber Berufsallergenen stieg signifikant bei ubiquitärer Sensibilisierung (Atopie) und war auch bei Rauchern häufiger als bei Nichtrauchern (2facher Anstieg des relativen Risikos).

Bewertung

Zahlreiche kasuistische Beobachtungen und epidemiologische Querschnittstudien belegen das Vorkommen von Atemwegserkrankungen durch grünen Kaffee. Sie sind in erster Linie IgE-bedingt, belegt durch positive Haut- und Provokationstests sowie durch den Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern.

Literatur

[1] Bruun, E.: Allergy to coffee. Acta allergologica XI, 150-154 (1957)

[2] Figley, K. D.; Rawling, F. A.: Castor bean: An industrial hazard as a contaminant of green coffee dust and used burlap bags. J. Allergy 21: 545-553 (1950)

[3] Freedman, S. O.; Krupey, J.; Sehon, A. H.: Chlorogenic acid: An allergen in green coffee bean. Nature 192: 241 (1961)

[4] Jones, R. N.; Hughes, J. M.; Lehrer, S. B.; Butcher, B. T.; Glindmeyer, H. W.; Diem, J. E.; Hammad, Y. Y.; Salvaggio, J.; Weill, H.: Lung function consequences of exposure and hypersensitivity in workers who process green coffee beans. Am. Rev. Respir. Dis. 125: 199-202 (1982)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[5] Karr, R. M.; Lehrer, S. B.; Butcher, B. T.; Salvaggio, J. E.: Coffee worker's asthma: A clinical appraisal using the radioallergosorbent test. J. Allergy Clin. Immunol. 62: 143-148 (1978)

[6] Kaye, M.; Freedman, S. O.: Allergy to raw coffee – an occupational disease. Canad. M. A. J. 84: 469-471 (1961)

[7] Kent, R.; Lehrer, S. B.; Butcher, B. T.; Karr, R. M.; Salvaggio, J. E.: Results

[8] Layton, I. L.; Greene, F. C.; Panzani, R.: Allergy to green coffee. J. Allergy 36: 84-91 (1965)

[9] Lehrer, S. B.; Karr, R. M.; Salvaggio, J. E.: Extraction and analysis of coffee bean allergens. Clin. Allergy 8: 217-226 (1978)

[10] Lehrer, S. B.; Karr, R. M.; Salvaggio, J. E.: Analysis of green coffee bean and castor bean allergens using RAST inhibition. Clin. Allergy 11: 357-366 (1981)

[11] Lemire, C.; Malo, J.-L.; McCants, M.; Lehrer, S.: Occupational asthma caused by roasted coffee: Immunologic evidence that roasted coffee contains the same antigens as green coffee, but at a lower concentration. J. Allergy Clin. Immunol. 98: 464-466 (1996)

[12] Müsken, H.; Bergmann, K.-Ch.; Wahl, R.; Hittmann-Cammann, F.: Allergisches Asthma durch Rohkaffeestaub. Allergologie 15: 25-28 (1992)

[13] Osterman, K.; Zetterström, O.; Johansson, S. G. O.: Coffee worker's allergy. Allergy 37: 313-322 (1982)

[14] Osterman, K.; Johansson, S. G. O.; Zetterström, O.: Diagnostic tests in allergy to green coffee. Allergy 40: 336-343 (1985)

[15] Patussi, V.; de Zotti, R.; Riva, G.; Fiorito, A.; Larese, F.: Allergic manifestations due to castor beans. An undue risk for the dock workers handling green coffee beans. Med. Lav. 81: 301-307 (1990)

[16] Romano, C.; Sulotto, R.; Piolatto, G.; Ciacco, C.; Capellaro, E.; Falagiani, P.; Constable, D. W.; Verga, A.; Scansetti, G.: Factors related to the development of sensitization to green coffee and castor bean allergens among coffee workers. Clin. Experim. Allergy. 25: 643-650 (1995)

[17] Smith, D.; Brott, K.; Koki, G.: Respiratory impairment in coffee factory workers in the Asaro Valley of Papua New Guinea. Brit. J. Ind. Med. 42: 495-498 (1985)

[18] Thomas, K. E.; Trigg, C. J.; Baxter, P. J.; Topping, M.; Lacey, J.; Crook, B.; Whitehead, P.; Bennett, J. B.; Davies, R. J.: Factors relating to the development of respiratory smptoms in coffee process workers. Brit. J. Ind. Med. 48: 314-322 (1991)

[19] Treudler, R.; Tebbe, B.; Orfanos, C. E.: Kaffeeallergie. Kombinierte Typ-I- und Typ-IV-Sensibilisierung. Allergo J. 5: 30 (1996)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[20] Wallenstein, G.; Schöneich, R.: Arbeitsbedingte allergische Atemwegserkrankungen durch Kaffeestaub. Dt. Gesundh.-Wesen 38: 433-435 (1983)

[21] Zotti de, R.; Patussi, V.; Fiorito, A.; Larese, F.: Sensitization to green coffee bean (GCB) and castor bean (CB) allergens among dock workers. Int. Arch. Occup. Environ. Health 61: 7-12 (1988)

[22] Zuskin, E.; Valic, F.; Kancelijak, B.: Immunological and respiratory changes in coffee workers. Thorax 36: 9-13 (1981)

12. Schimmelpilzhaltiger Staub

Vorkommen

Die Klassifizierung von Schimmelpilzen beruht auf deren Reproduktionsart, so daß die im folgenden aufgeführten Arten zu unterschiedlichen biologischen Systemen gehören. Häufig vorkommende Schimmelpilze sind *Alternaria alternata, Cladosporium herbarum, Aspergillus oryzae, Aspergillus fumigatur, Penicilium notatum, Fusarium moniliforme* u. a.. Die Sporen (reproduktive Bestandteile des Pilzes) und manchmal auch das Myzel (vegetativer Teil des Pilzes), die leicht von der Luft fortgetragen werden, können allergen wirken. Schimmelpilze sind ubiquitär. Allerdings kann es unter bestimmten Bedingungen (Lagerung feuchter organischer Materialien) am Arbeitsplatz zu einer weit überdurchschnittlichen Belastung kommen [1]. Beispiele sind schimmeliges Heu und Getreide, Sägemehl, Biomüll sowie verschmutzte Luftbefeuchter.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

IgE-vermittelte Allergien gegen Schimmelpilze beschreiben Gautrin et al. [2]. In ihrer Studie untersuchten sie 181 Angestellte einer Parkanlage im Hauttest auf acht Grasschimmelpilze. Es konnte gezeigt werden, daß die Gärtner aufgrund der beruflichen Exposition signifikant häufiger gegenüber Schimmelpilzallergenen sensibilisiert waren als die Kontrollpersonen und überhäufig unter Symptomen wie Rhinitis und Konjunktivitis litten. Eine weitere Mitteilung [3] berichtet über den Fall eines 24jährigen Holzarbeiters, der im Verlaufe seiner 2jährigen Tätigkeit Asthma entwickelte. Durch Hauttest, Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern sowie durch bronchiale Provokation konnte nachgewiesen werden, daß der Mann gegenüber Schimmelpilzen sensibilisiert war, die sich auf dem feuchten Holz angesiedelt hatten. Auch Wilhelmsson et al. [4] ermittelten im Rahmen ihrer Untersuchungen von 268 Holzarbeitern, von denen 16 % über arbeitsplatzbezogene Beschwerden klagten, in sechs Holzwerkstätten neben Holzstaub hohe Konzentrationen an Schimmelpilzen, insbesondere der Gattung *Paecilomyces*. Sensibilisierungen gegenüber Schimmelpilzen konnten unter den Arbeitern mittels Haut- und Provokationstesten gehäuft festgestellt werden.

Ein Fallbericht von Gottlieb et al. [5] beschreibt das Auftreten von Rhinokonjunktivitis und Asthma bei einem Mikrobiologen, der gegenüber dem Schleimschimmelpilz *Dictyostelium discoideum* exponiert war. Sowohl gegen den gesamten Pilz als auch gegen lysosomale Pilzenzyme konnten IgE-Antikörper im Blut des Mannes nachgewiesen werden.

Wallenstein et al. [6] wiesen in Mühlen und Bäckereien eine über das ubiquitäre Maß hinausgehende Belastung mit luftgetragenen Schimmelpilzsporen (Keimzahlen zwischen 4000 und 10000 pro m^3) nach. Vermutlich aufgrund dieser starken Exposition waren bei den betroffenen Müllern und Bäckern sowohl mittels Intrakutantest als auch mittels Provokationstest höhere Sensibilisierungsraten für *Mucor, Aspergillus* und *Cladosporium* feststellbar als in einer Vergleichsgruppe ohne berufliche Schimmelpilzexposition. Neben Mühlen- und Bäckereistäuben wurden auch in organischen Stäuben von Kraftfuttermischwerken [7] sowie in denen von Geflügelzuchtbetrieben [8] hohe Konzentrationen an Schimmelpilzsporen nachgewiesen.

Auch im Bereich der Müllentsorgung ist infolge derartiger Belastungen von einem erhöhten Allergierisiko auszugehen [9, 10].

Neben der IgE-vermittelten Allergie führt die Exposition gegenüber Schimmelpilzen in diesen Bereichen auch zu

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

der Allergieform der exogen allergischen Alveolitis (EAA) vom Typ der Farmerlunge (Tab. 1) oder zum Krankheitsbild des ODTS (organic dust toxic syndrome) das in der Regel folgenlos wieder abklingt [11, 12].

Ursächlich für die Farmerlunge, bei der sich im Serum vor allem Antikörper der Klassen IgG und IgA gegen den entsprechenden Inhalationsstoff nachweisen lassen, ist die Ansammlung von Schimmelpilzsporen im Heustaub. Dabei scheint die exogen allergische Alveolitis mit einer regelmäßigen Exposition gegenüber dem betreffenden Inhalationsstoff einherzugehen, während es nach einer einmaligen starken Exposition eher zur Ausbildung des ODTS-Krankheitsbildes kommt [13].

Schimmelpilze bleiben in manchen Fällen als Auslöser einer Atemwegskrankheit zunächst unerkannt. So wurde in den 60er Jahren irrtümlicher Weise ein Byssinose-ähnliches Krankheitsbild nach beruflicher Exposition gegenüber Federgras (*Stipa tenacissima*) beschrieben. Hinojosa et al. [14] berichten über fünf federgrasexponierte Stuckarbeiter, die die klassischen Symptome einer EAA aufwiesen. Im immunologischen Test ließen sich bei allen Probanden neben spezifischen IgG-Antikörpern gegen Federgras auch solche gegen den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* nachweisen. Aus dem Federgrasstaub konnte *Aspergillus fumigatus* als einziger Mikroorganismus isoliert werden.

Tabelle 1: **Berufsbedingte exogen allergische Alveolitiden, die durch Schimmelpilze verursacht werden [in Anlehnung an 11]**

Krankheiten	**Antigene**	**Antigenreservoir, Exposition**
Farmerlunge	Thermophile Aktinomyceten, *Aspergillus sp.*	Heustaub
Befeuchterlunge	Verschiedene Schimmelpilze und Bakterien	Kontaminierte Klimaanlagen und Luftbefeuchter
Müllarbeiterlunge	*Aspergillus sp., Penicillium sp.* u. a. Schimmelpilze	Müll
Malzarbeiterlunge	*Aspergillus clavatus, mucor mucedo*	Schimmelige Gerste
Käsewascherlunge	*Penicillium casei, P. glaucum*	Schimmel auf Käselaiben
Obstbauerlunge	*Aspergillus sp., Penicillium sp.*	Schimmel in Lagerhallen
Spätleselunge	*Botrytis cinerea*	Schimmel auf Weinstock und Reben
Suberose	*Penicillium frequentans*	Schimmeliger Korkstaub
Holz-, Papierarbeiterlunge	Schimmelpilze	Schimmeliges Sägemehl, Papierstaub
Ahornrindenschäler-Krankheit	*Cryptostroma corticale*	Verschimmelte Baumrinde, Papierstaub
Vogelhalterlunge	Vogelproteine, Schimmelpilze	Feder, Vogelkot

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Bewertung

Allergische Atemwegskrankheiten durch Schimmelpilze werden in der Literatur häufig beschrieben, wobei die IgE-unabhängigen Erkrankungen wie EAA und ODTS von den IgE-abhängigen zu unterscheiden sind. Personen, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit großen Mengen an schimmeligen Stäuben ausgesetzt sind, sind erheblich mehr gefährdet als die Allgemeinbevölkerung. Insbesondere landwirtschaftliche Stäube sowie Bäckerei- und Holzstäube können weit über das ubiquitäre Maß hinausgehende Mengen an Schimmelpilzantigenen enthalten. Es hat sich gezeigt, daß staubreduzierende Maßnahmen wie Luftabsaugvorrichtungen oder das Tragen von Filtermasken das gesundheitliche Risiko senken, jedoch nicht völlig ausschalten können [15].

Literatur

[1] Baur, X.; Allmers, H.: Berufsbedingte Allergien. Praxismagazin med. 3: 30-35 (1996)

[2] Gautrin, D.; Vandenplas, O.; DeWitte, J. D.; L'Archeveque, J.; Leblanc, C.; Trudeau, C.; Paulin, C.; Arnoud, D.; Morand, S.; Comtois, P.; et al.: Allergenic exposure, IgE-mediated sensitization, and related symptoms in lawn cutters. J. Allergy Clin. Immunol. 93(2): 437-445 (1994)

[3] Cote, J.; Chan, H.; Brochu, G.; Chan-Yeung, M.: Occupational asthma caused by exposure to neurospora in plywood factory worker. Br. J. Ind. Med. 48(4): 279-282 (1991)

[4] Wilhelmsson, B.; Jernudd, Y.; Ripe, E.; Holmberg, K.: Nasal hypersensitivity in wood furniture workers. Rhinology 23(4): 297-302 (1985)

[5] Gottlieb, S. J.; Garibaldi, E.; Hutcheson, P. S.; Slavin, R. G.: Occupational asthma to the slime mold *Dictyostelium discoideum*. J. Occup. Med. 35(12): 1231-1235 (1993)

[6] Wallenstein, G.; Bergmann, I.; Rebohle, E.; Gemeinhardt, H.; Thürmer, H.: Berufliche Atemtrakterkrankungen durch Schimmelpilze bei Getreidemüllern und Bäckern. Z. Erkrank. Atm-Org. 154: 229-233 (1980)

[7] Gemeinhardt, H.; Bergmann, I.; Wallenstein, G.: Mykologische Untersuchungen zum Nachweis und zur Häufigkeit von Schimmelpilzen in landwirtschaftlichen Stäuben. Z. ges. Hyg. 17: 745-747 (1981)

[8] Gemeinhardt, H.; Bergmann, I.: Zum Vorkommen von Schimmelpilzen im Luftstaub von Geflügelzuchtbetrieben. Zbl. Mikrobiol. 140: 375-379 (1985)

[9] Allerms, H.; Huber, H.; Baur, X.: Bronchopulmonale Schimmelpilz-Allergie eines Müllwerkers (in Vorbereitung)

[10] Poulsen, O. M.; Breum, N. O.; Rebbehol, N.; Hansen. A. M.; Ivens, U. I.; van Lelieveld, D.; Malmros, P.; Matthiasen, L.; Nielsen, B. H.; Nielsen, E. M.; et al.: Collection of domestic waste. Review of occupational health problems and their possible causes. Sci Total Environ. 170(1-2): 1-19 (1995)

[11] Baur, X.: Berufsbedingte bronchopulmonale Erkrankungen. In: Fabel, H. (Hrsg.): Pneumologie. Urban & Schwarzenberg, München, 2. Auflage, 495-518 (1995)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[12] Paky, A.; Knoblauch, A.: Staubbelastung, staubbedingte Lungenkrankheiten und Atemschutzmaßnahmen in der Landwirtschaft. Schweiz. Med. Wochenschr. 125: 458-466 (1995)

[13] Malmberg, P.; Rask-Andersen, A.; Rosenhall, L.: Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. Chest 103(4): 1202-1209 (1993)

[14] Hinojosa, M.; Fraj, J.; DeLa Hoz, B.; Alcazar, R.; Sueiro, A.: Hypersensitivity pneumonitis in workers exoposed to esperato grass (*Stipa tenacissima*) fibres. J. Allergy Clin. Immunol. 98(5), 985-991 (1996)

[15] Baur, X.: Berufskrankheit – Exogen-allergische Alveolitis. Zbl. Arbeitsmedizin 43(9): 282-283 (1993).

13. Spinnmilbenhaltiger Staub

Vorkommen

Spinnmilben (*Tetrasychidae*) sind weltweit vorkommende Pflanzenparasiten. Die rote Spinnmilbe (*Panonychus ulmi*), auch rote Baumspinne genannt, befällt überwiegend Obstbäume und Gemüsepflanzen, während die damit verwandte Art *Tetranychus urticae* auch auf verschiedenen anderen Pflanzen vorkommt. Weitere bekannte Arten sind *Panonychus citri* und *Tetranychus telarius*.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

In der Literatur wurden bisher einige Fälle von beruflich bedingten allergischen Reaktionen gegen rote Spinnmilben beschrieben [1, 2, 3]. Diese Allergien manifestieren sich meist mit geringer klinischer Ausbildung, d. h. mit Konjunktivitis, Schnupfen und Hautrötung. Kroidl et al. [2] berichten über sechs Patienten mit zum Teil starkem Asthma bronchiale nach der Exposition gegenüber roten Spinnmilben der Art *Panonychus ulmi.* Alle sechs Personen, die zum Teil beruflich exponiert waren (Obstbauern), zeigten im Hauttest mit dem entsprechenden Extrakt eine Reaktion. In 50 % der Fälle waren spezifische IgE-Antikörper gegen die Spinnmilben nachweisbar.

Auch die klinischen Symptome (Rhinokonjunktivitis und Asthma) eines 23jährigen Mannes konnten auf eine Sensibilisierung gegenüber roten Spinnmilben zurückgeführt werden [1]. Dafür sprachen ein positiver Hauttest, das Vorhandensein spezifischer IgE-Antikörper sowie das Ergebnis der bronchialen Provokation mit Spinnmilbenextrakt. Der junge Mann hatte als Beschäftigter einer Baumschule mit der Spinnmilbenart *Tetranychus urticae* Kontakt. Reunala et al. [4] beschreiben ebenfalls eine beruflich bedingte IgE-vermittelte Spinnmilbenallergie. Burches et al. [5] untersuchten 150 Landarbeiter, die beruflich gegenüber roten Spinnmilben exponiert waren. Im Hauttest zeigten 54 (36 %) eine positive Reaktion von denen wiederum 89 % in der konjunktivalen Provokation auf Spinnmilbenextrakt reagierten. Alle der im Hauttest positiven Personen besaßen spezifische IgE-Antikörper gegen *Tetranychus urticae* und *Panonychus citri.* Da auch IgE-Antikörper gegen die Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssimus* nachgewiesen werden konnten, wurde eine mögliche Kreuzreaktivität zwischen Spinnmilben und Hausstaubmilben vermutet, welche durch entsprechende Inhibitionsexperimente bestätigt werden konnte. Dieses Ergebnis wird von Ashida und Mitarbeitern [6] bestätigt, die davon ausgehen, daß Spinnmilben neben den mit Hausstaubmilben gemeinsamen antigenen Determinanten zusätzliche spinnmilbenspezifische antigene Determinanten besitzen.

Schlegel und Schulz [7] berichten über einen Obstbauern, dessen Asthmaerkrankung und Sensibilisierung gegenüber roten Spinnmilben als Berufskrankheit anerkannt wurde.

Bewertung

Insbesondere Obstbauern und Beschäftigte in Gärtnereien sind z. T. stark gegenüber roten Spinnmilben

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

exponiert. Eine Häufung berufsbedingter Allergien ist die Folge. Auch wenn eine gewisse Kreuzreaktivität zwischen Hausstaubmilben und Spinnmilben besteht und eine Hausstaubmilben-Sensibilisierung in den meisten Fällen als schicksalhaft gilt, so muß doch die berufsbedingte Spinnmilben-Sensibilisierung auf eine über das ubiquitäre Maß hinausgehende Spinnmilben-Exposition zurückgeführt werden.

Literatur

[1] Delgado, J.; Gomez, E.; Palma, J. L.; Gonzalez, J.; Monteseirin, F. J.; Martinez, A.; Martinez, J.; Conde, J.: Occupational rhinoconjunctivitis and asthma caused by *Tetranychus urticae* (red spider mite). A case report. Clin. Exp. Allergy 24: 477-480 (1994)

[2] Kroidl, R.; Maasch, H. J.; Wahl, R.: Respiratory allergies (bronchial asthma and rhinitis) due to sensitization of type I allergy to red spider mite (*Panonychus ulmi* Koch). Clin. Exp. Allergy 22: 958-962 (1992)

[3] Erlam, A. R.; Johnson, A. J.; Wiley, K. N.: Occupational asthma in greenhouse tomato growing. Occup. Med. 46: 163-164 (1996)

[4] Reunala, T.; Bjorksten, F.; Forsrom, L.; Kanerva, L.: IgE-mediated occupational allergy to a spider mite. Clin. Allergy 13: 383-388 (1983)

[5] Burches, E.; Pelaez, A.; Morales, C.; Braso, J. V.; Rochina, A.; Lopez, S.; Benito, M.: Occupational allergy due to spider mites: *Tetranychus urticae* (Koch) and *Panonychus citri* (Koch). Clin. Exp. Allergy 26: 1262-1267 (1996)

[6] Ashida, T.; Die, T.; Tabata, S.; Kunimatsu, M.; Etoh, Y.; Yoshikawa, T.; Matsunga, T.: IgE-mediated allergy to spider mite, *Panonychus citri* in occupationally exposed individuals. Arerugi 44: 1290-1296 (1995)

[7] Schlegel, J.; Schulz, V.: Berufsabhängiges Spinnmilben-Asthma. Praxis und Klinik der Pneumologie 41: 636-637 (1987)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

14. Strahlenpilzhaltiger Staub

Vorkommen

Zu den Strahlenpilzen (Aktinomyceten) im engeren Sinne sind grampositive Bakterien zu rechnen, die myzelartig wachsen. Es handelt sich um ubiquitäre Organismen, die besonders häufig in der Erde vorkommen, jedoch auch im Hausstaub zu finden sind [1]. Aktinomyceten können Sporen bilden, die längere Perioden der Austrocknung überstehen. Der einzige hitzeresistente sporenbildende Aktinomycet ist *Thermoactinomyces vulgaris*. Er ist thermophil und gehört zu der Bakterienflora, die in feuchtem Heu und organischen Abfällen vorkommt und dort zur Selbsterhitzung führen kann. Typische Arbeitsplatze, an denen Aktinomyceten vorkommen, sind in den Bereichen Land- und Forstwirtschaft, Gartenbau und Entsorgungswirtschaft zu finden (Tab. 1).

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Das Einatmen von Stäuben organischer Materialien, die mit Aktinomyceten und deren Sporen kontaminiert sind, kann eine allergische Lungenerkrankung, die exogen allergische Alveolitis (EAA), hervorrufen [2, 3]. Dabei handelt es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III/IV, bei der sich im Serum vermehrt Antikörper der IgG- und IgA-Klasse gegen den betreffenden Inhalationsstoff, in diesem Falle Aktinomyceten, nachweisen lassen [4].

Beispielsweise kann Heustaub (Farmerlunge) Ursache einer beruflichen Sensibilisierung sein [4]. So wurde an Arbeitsplätzen von Landwirten Sporenkonzentrationen von $2{,}61 \pm 1{,}8 \times 10^9$ pro m^3 Luft gefunden, während in Referenzbereichen nur $0{,}21 \pm 0{,}2 \times 10^9$ Sporen pro m^3 zu messen waren [5]. Für die Entwicklung einer Farmerlunge sind insbesondere die Bakterienarten *Saccharopolyspora rectivirgula (= Micropolyspora faeni*) und *Thermoactinomyces vulgaris* verantwortlich. Cormier und Laviolette [6] geben für die Prävalenz dieser Erkrankung unter Landwirten in Abhängigkeit von der Beschäftigungsregion Werte zwischen 0,3 und 15 % an. Bezüglich der Inzidenz der Farmerlunge zitieren Zejda und Dosman [7] Werte zwischen 0,02 und 0,05 % pro Jahr.

Katila et al. [8] untersuchten Milchbauern im Rahmen einer Längsschnittstudie bezüglich berufsbedingter Atemwegserkrankungen sowie des Gehaltes an IgG-Antikörpern gegen Aktinomyceten (*Thermoactinomyces vulgaris, Saccharopolyspora rectivirgula*) und gegen Schimmelpilze. Bei 70 % der Milchbauern war der Gehalt an spezifischem IgG identisch mit dem bei der ersten Untersuchung sechs Jahre zuvor. Die übrigen Probanden zeigten bezüglich der Antikörper gegen Aktinomyceten durchweg eine Zunahme, während der Gehalt an Antikörpern gegen Schimmelpilze bei einigen Milchbauern gesunken war. Personen, die innerhalb des Untersuchungszeitraumes das Krankheitsbild einer Farmerlunge entwickelt hatten, wiesen einen signifikanten Anstieg an IgG-Antikörpern gegen *Thermoactinomyces vulgaris* und *Saccharopolyspora rectivirgula* auf.

Tabelle 1: **Arbeitsplätze, an denen es zur Ausbildung einer berufsbedingten exogen allergischen Alveolitis durch Aktinomyceten kommen kann [in Anlehnung an 10]**

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Bereich	Bearbeitete Materialien/Exposition
Landwirtschaft	Heu, Stroh, Gemüse, Futtersilos, Viehställe
Forstwirtschaft	Holzstaub, verschimmelte Holzschnitzel
Landwirtschaft und Gartenbau	Champignonanbau auf speziellem Substrat, Umgang mit Speisepilzen und Giftpilzen, Pilzkompost
Gartenbau	Umgang mit Rindenmulch
Entsorgungswirtschaft	Kompostierung
Entsorgungswirtschaft	Wertstoffsortieranlagen, mechanisch-biologische Restmüllbehandlung
Entsorgungswirtschaft	Biologische Sanierungsverfahren
Druckereien u. a.	Luftbefeuchter, Klimaanlagen

In einer weiteren Studie wurde der Gehalt an spezifischen Antikörpern der Klassen IgG, IgA, IgM und IgE gegen *Thermoactinomyces vurgaris* und *Saccharopolyspora rectivirgula* bei 13 Patienten mit Farmerlunge über einen Zeitraum von 18 – 38 Monaten untersucht [9]. Dabei zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem Krankheitsverlauf und dem Gehalt der IgG- und IgA-Antikörper gegen Aktinomyceten.

Bewertung

Eine höhergradige Belastung der Arbeitsplatzatmosphäre mit Aktinomyceten birgt das Risiko einer exogen allergischen Alveolitis (EAA) in sich. Die Erkrankungs-Prävalenz in exponierten Kollektiven kann in solchen Fällen über 10 % betragen. Andere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Aktinomyceten sind dagegen ungewöhnlich. Eine Korrelation zwischen der Gesamtstaubmenge und der darin enthaltenen Zahl an Keimen ist nicht immer gegeben [10]. Aus diesem Grunde können staubreduzierende Maßnahmen wie Luftabsaugvorrichtungen oder das Tragen von Filtermasken das gesundheitliche Risiko senken, jedoch nicht völlig ausschalten [5].

Literatur

[1] Horak, B.; Dutkiewicz, J.; Solarz, K.: Microflora and acarofauna of bed dust from homes in Upper Silesia, Poland. Ann. Allergy Asth. Immunol. 76(1): 41-50 (1996)

[2] Sennekamp, H. J.: Exogen allergische Alveolitis und allergische bronchopulmonale Mykosen. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1994)

[3] Bergmann, K. C.: Die Pathogenese der exogen-allergischen Alveolitis: Eine Immunregulationsstörung? Allergologie 13(3): 85-90 (1990)

[4] Baur, X.: Berufsbedingte bronchopulmonale Erkrankungen. In: Fabel, H. (Hrsg.): Pneumologie. Urban & Schwarzenberg München, 2. Auflage, 495-518 (1995)

[5] Baur, X.: Berufskrankheit – Exogen-allergische Alveolitis. Zbl. Arbeitsmedizin 43(9): 282-283 (1993)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[6] Cormier, Y.; Laviolette, M.: Farmer's lung. In: Seminars in respiratory medicine. Occupational lung disease in agriculture. – Thieme Medical Publishers 14(1): 31-37 (1993)

[7] Zeida, J. E.; Dosman, J. A.: Respiratory disorders in agriculture. Tubercle and Lung Disease 74: 74-86 (1993)

[8] Katila, M. L.; Ojanen, T. H.; Mantyjarvi, R. A.: Significance of IgG antibodies against environmental microbial antigens in a farming population. Clin. Allergy 16(5): 459-467 (1986)

[9] Ojanen, T.; Terho, E. O.; Tukiainen, H.; Mantyjarvi, R. A.: Classspecific antibodies during follow up of patients with farmer's lung. Eur. Resp. J. 3(3): 257-269 (1990)

[10] Danneberg, G.: Mikroorganismen in der Arbeitsplatzatmosphäre – Aktinomyceten; Endbericht. Institut für Sicherheit in der Biotechnologie (ISB, Eschborn) im Auftrag des Vereins zur Förderung der Arbeitssicherheit in Europa e. V. Kommission für Arbeitsschutz und Normung – KAN, St. Augustin (1996)

15. Tetrachlorphthalsäureanhydrid (TCPA) (CAS-Nr. 117-08-8)

Vorkommen

Tetrachlorphthalsäureanhydrid wird als Epoxidharzhärter eingesetzt. Eine Exposition ist somit bei Personen, die entsprechende Epoxidharze herstellen bzw. verwenden, gegeben.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Asthma bronchiale durch TCPA wurde erstmalig von Schlueter et al. 1978 beschrieben. Sie berichteten über 5 Arbeiter, die in der Epoxidharzherstellung tätig waren und an rezidivierenden Atemwegssymptomen erkrankten. Im inhalativen Provokationstest mit pulverförmigem TCPA (20 min.) kam es in 3 der durchgeführten Tests (1mal kontraindiziert wegen Obstruktion, 1mal eindeutige Verschlechterung der PEFR im Schichtverlauf) zur signifikanten Lungenfunktionsverschlechterung (Sofort- und Spätreaktionen nach 4-6 Stunden).

Antikörper (geprüft IgE und IgG) konnten nicht nachgewiesen werden. 3 der 5 Patienten wurden nach Arbeitsplatzwechsel erscheinungsfrei, in 2 Fällen bleiben Funktionseinschränkungen bestehen.

Howe et al. (1983) berichteten über 7 Frauen mit Asthma bronchiale, die beruflich Kontakt zu einem TCPA-haltigen Epoxidharzpulver hatten, welches zur Ummantelung elektronischer Teile verwandt wurde. Die Latenzzeit bis zur Erkrankungsmanifestation lag im Mittel bei 2 Jahren. Der Pricktest mit TCPA-Humanserumalbumin (HSA)-Konjugat war positiv (Sofortreaktion 6mal bei 0,01 %, 1mal bei 0,001 %; negativ bei 3 gesunden Exponierten und 3 gesunden Nichtexponierten bei 1 % TCPA-HSA). Bei allen Erkrankungen waren spezifische IgE-Antikörper gegen TCPA-HSA mit RAST nachweisbar (Score bei Erkrankten median 24,3; bei 7 exponierten Gesunden median 1,55; bei 8 Nichtexponierten median 1,2). Im inhalativen Provokationstest mit TCPA-Pulver (TCPA maximal 0,95 mg/m^3, empfohlener Grenzwert des Herstellers 12 mg/m^3, d. h. $^1/_{10}$ des empfohlenen Grenzwertes) trat bei 4/4 untersuchten Patienten eine signifikante Lungenfunktionsverschlechterung (FEV_1-Abfall > 15 %) auf (2mal Dual-, 2mal isolierte Spätreaktion) bei normaler bronchialer Reaktivität (negativer Histamintest). Ein Follow up nach 4 Jahren ergab eine Besserung der Beschwerden und eine Abnahme der spezifischen IgE-Konzentration [Venables et al. 1987].

Liss et al. (1993) berichteten über Untersuchungsergebnisse von 52 Personen mit Kontakt zu TCPA-haltigen Epoxidharzen. 18 (35 %) gaben arbeitsplatzbezogene Atembeschwerden an. 7/52 (13 %) zeigten eine Lungenfunktionsverschlechterung im Schichtverlauf (Abnahme der FEV_1 > 10 %). Symptomprävalenz und Abnahme der FEV, korrelierten mit dem Expositionsgrad (ständig, intermittierend, Umgebungsexposition). Bei 15/49 (30 %) waren spezifische IgE-Antikörper nachweisbar.

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Angaben zu einer möglichen Kreuzreaktivität von TCPA zu anderen Dicarbonsäureanhydriden liegen nicht vor.

Bewertung

Es liegen von 3 Arbeitsgruppen Berichte über Atemwegserkrankungen/beschwerden (Asthma bronchiale, wheezing) infolge beruflicher TCPA-Exposition vor. Die expositionsabhängigen Atembeschwerden wurden durch bronchiale Provokation bei Konzentrationen von $^1/_{10}$ des vom Hersteller empfohlenen Grenzwertes objektiviert. Im Prick-Hauttest und RAST konnten bei Erkrankten spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden.

Literatur

[1] Grammer, L. C.; Harris, K. E.; Chandler, M. J.; Flaherty, D.; Patterson, R.: Establishing clinical and immunologic criteria for diagnosis of occupational immunologic lung disease with phthalic anhydride and tetrachlorophthalic anhydride exposures as a model. J. Occup. Med. 29: 806-811 (1987)

[2] Howe, W.; Venables, K. M.; Topping, M. D.; Dally, M. B.; Hawkins, R.; Law, S.; Newman Taylor, A. J.: Tetrachlorophthalic anhydride asthma: Evidence for specific IgE antobody. J. Allergy Clin. Immunol. 71: 5-11 (1983):

[3] Liss, G. M.; Bernstein, D.; Genesove, L.; Roos, J. O.; Lim, J.: Assessment of risk factors for IgEmediated sensitization to tetrachlorophthalic anhydride. J. Allergy Clin. Immunol. 92: 237-247 (1993)

[4] Schlueter, D. P.; Banaszak, E. F.; Fink, J. N.; Barboriak, J.: Occupational asthma due to tetrachlorophthalic anhydride. J. Occup. Med. 20: 183-188 (1978)

[5] Venables, K. M.; Topping, M. D.; Nunn, A. J.; Howe, W.; Newman Taylor, A. J.: Immunologic an functional consequences of chemical (tetrachlorophthalic anhydride)-induced asthma after four years of avoidance of exposure. J. Allergy Clin. Immunol. 80: 212-218 (1987)

[6] Venables, K.; Newman Taylor, A. J.: Exposure-response relationships in asthma caused by tetrachlorophthalic anhydride. J. Allergy Clin. Immunol. 85: 55-58 (1990)

16. Vorratsmilbenhaltiger Staub

Vorkommen

Milben zählen zu den häufigsten Auslösern von allergischen Erkrankungen. Dabei wurden lange Zeit fast ausschließlich die zur Familie der *Pyroglyphidae* gehörenden Hausstaubmilben *Dermatophagoides pteronyssinus* und *D. farinae* in der Allergiediagnostik berücksichtigt. Erst in letzter Zeit werden Sensibilisierungen gegenüber Vorratsmilben, die den Familien *Glycyphagidae* und *Acaridae* hinzuzurechnen sind, häufiger beschrieben. Zu den Vorratsmilben gehören Arten wie *Acarus siro, Lepidoglyphus destructor, Tyrophagus longior, T. palmarum, T. putrescentiae, Glycyphagus domesticus* u. a. Diese Milben sind u. a. im Heu, Getreide und Stroh anzutreffen.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Aufgrund ihres Vorkommens in organischen Stäuben sind Landwirte von IgE-vermittelten berufsbedingten Sensibilisierungen gegenüber Vorratsmilben überhäufig betroffen [1, 2, 3]. So fanden Hallas und Gudmundsson [4] 50.000 lebende Milben in einem Kilogramm Heu, das ein Jahr lang gelagert worden war. Außer in Getreide-

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

bzw. Heulagern konnten Vorratsmilben auch im Staub von Rinderställen [5] und in verschiedenen anderen, der Landwirtschaft zuzuordnenden Bereichen nachgewiesen werden [6]. So wurden in 0,1 g Staub eines Bauernhauses neben 150-640 Hausstaubmilben auch 6-120 Vorratsmilben gefunden [7].

Die Sensibilisierungsrate unter Landwirten, die in der Regel typische Symptome einer Typ-I-Reaktion zeigen, wird von Hallas und Iversen [1] zwischen 5 und 15 % angegeben. In Übereinstimmung damit geben van Hage-Hamsten et al. [2] eine Prävalenz bei 2578 schwedischen Farmern von 6,2 % und Marx et al. Bei Farmern aus Wisconsin eine Prävalenz bezüglich der Sensibilisierung gegenüber Vorratsmilben von 11,2 % an [8]. Auch Kroidl und Frank [9] führten Untersuchungen zur Beurteilung der klinisch-allergologischen Relevanz von Vorratsmilben durch. Von 39 in der Landwirtschaft tätigen Atopikern zeigten 19 (49 %) eine relevante Allergie gegen Vorratsmilben im bronchialen Provokationstest. In diesem Zusammenhang weisen die Autoren darauf hin, daß die Eingruppierung der Vorratsmilbe als αBerufsallergenα in der Landwirtschaft in Erwägung gezogen werden sollte.

Ein anderer Arbeitsbereich, in dem gehäuft über Vorratsmilbenallergien berichtet wird, ist das Backgewerbe, da hier Mehl und Korn verarbeitet werden [10]. So berichten de Zotti et al. [11], daß von 226 italienischen Bäckern und Konditoren 40 (17,7 %) auf mindestens eine Vorratsmilbe im Hauttest reagierten. In einigen Fällen war die Sensibilisierung mit dem Auftreten von Rhinokonjunktivitis und Asthma verbunden. Auch die Hauttest-Untersuchungen von 279 Angestellten einer britischen Bäckerei [12] ergaben, daß 33 % der Personen gegenüber Vorratsmilben sensibilisiert waren. Dieses Ergebnis wird von den Verfassern auf die kontinuierliche Exposition mit dem entsprechenden Staub zurückgeführt. Darüber hinaus konnten Blainey et al. [13] für Getreidehändler eine signifikante Korrelation zwischen positiven Hauttesten gegen Vorratsmilben und arbeitsabhängigen Beschwerden feststellen.

Auch unabhängig von der beruflichen Exposition werden Sensibilisierungen gegenüber Vorratsmilben festgestellt [10]. Da in diesen Fällen keine erkennbare Exposition mit Vorratsmilben vorliegt, wird eine mögliche Kreuzreaktivität zwischen Hausstaub- und Vorratsmilben diskutiert. In diesem Zusammenhang berichteten van Hage-Hamsten et al. [14] über das vollständige Fehlen einer Kreuzreaktion zwischen diesen beiden Milben. Im Gegensatz dazu stehen Arbeiten von Tee [10], Müsken et al. [15] und Harfast et al. [16], die eine, wenn auch schwache Kreuzreaktivität zwischen der Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus* und Vorratsmilben beschreiben.

Bewertung

Es wird deutlich, daß insbesondere Landwirte und z. T. auch Beschäftigte in Mühlen und Bäckereien stärker als die übrige Bevölkerung gegenüber Vorratsmilben exponiert sind. Das überhäufige Auftreten von IgE-vermittelten Atemwegsallergien ist die Folge. Auch wenn eine gewisse Kreuzreaktivität zwischen Hausstaubmilben und Vorratsmilben besteht und eine Hausstaubmilben-Sensibilisierung in den meisten Fällen als schicksalhaft gilt, so muß doch die Vorratsmilben-Sensibilisierung auf eine über das ubiquitäre Maß hinausgehende Vorratsmilben-Exposition zurückgeführt werden.

Literatur:

[1] Hallas, Te. E.; Iversen, M.: Sources of exposure to storage mites in the farming environment. Ann. Agric. Environ. Med. 3: 9-12 (1996)

[2] van Hage-Hamsten, M.; Harfast, B.; Johansson, S. G.: Dust mite allergy: an important cause of respiratory disease in farmers. Am. J. Ind. Med 25(1): 47-48 (1994)

[3] Franz, J. T.; Masuch, G.; Müsken, H.; Bergmann, K. C.: Untersuchungen zur Vorratsmilben-fauna von Bauernhöfen in Nordrhein-Westfalen: Ostwestfalen. Allergologie 18(1): 25-30 (1995)

[4] Hallas, T. E.; Gudmundsson, B.: Storage Mites in hay in Iceland. Eur. J. Resp. Dis. 71(154): 60-64 (1987)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[5] Terho, E. O.; Husman, K.; Vohlonen, I.; Rautalahti, M.; Tukjainen, H.: Allergy to storage mites or cow dander as a cause of rhinitis among finnish dairy farmers. Allergy 40: 23-26 (1985)

[6] Vieluf, D.; Pryzbilla, B.; Baur, X.; Ring, J.: Respiratory allergy and atopic eczema in a thatcher due to storage and house dust mite. Allergy 48: 212-214 (1993)

[7] Zejda, J. E.; Dosman, J. A.: Respiratory disorders in agriculture. Tubercle and Lung Disease 74: 74-86 (1993)

[8] Marx, J. J. Jr.; Twiggs, J. T.; Ault, B. J.; Marchant, J. A.; Fernandez-Caldas, E.: Inhaled aeroallergen and storage mite reactivity in a Wisconsin farmer nested case-control study. Am. Rev. Resp. Dis. 147(2),: 354-358 (1993)

[9] Kroidl, R. F.; Frank, E.: Asthma bronchiale bei klinisch aktueller Sensibilisierung gegen Vorratsmilben. Untersuchungen zur Häufigkeit und zu klinischen und allergologischen Daten (im Druck)

[10] Tee, R. D.: Allergy to storage mite. Clin. Exp. Allergy 24: 636-640 (1994)

[11] de Zotti, R.; Larese, F.; Bovenzi, M.; Negro, C.; Molinari, S.: Allergic airway disease in Italian bakers and pastry makers. Occup. Environ. Med. 51(8): 548-552 (1994)

[12] Musk, A. W.; Venables, K. M.; Crook, B.; Nunn, A. J.; Hawkins, R.; Crook, G. D. W.; Graneek, B. J.; Tee, R. D.; Farrer, N.; Johnson, D. A.; Gordon, D. J.; Darbyshire, J. H.; Newman Taylor, A. J.: Respiratory symptoms, lung function, and sensitization to flour in a British bakery. Br. J. Ind. Med. 46: 636-642 (1989)

[13] Blainey, A. D.; Tropping, M. D.; Ollier, S.; Davies, R. J.: Allergic respiratory disease in grain workers: The role of storage mite. J. Allergy Clin. Immunol. 84: 296-303 (1989)

[14] van Hage-Hamsten, M.; Johansson, S. G. O.; Johansson, E.; Wiren, A.: Lack of allergenic cross-reactivity between storage mite and *Dermatophagoides pteronyssinus*. Clin. Allergy 17: 23-31 (1987)

[15] Müsken, H.; Wahl, R.; Franz, J. T.; Masuch, G.; Sauter, C.; Bergman, K. C.: Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen die Raubmilbe *Cheyletus eruditus* und Vorratsmilben bei Patienten mit Hausstaubmilben-Sensibilisierung. Allergologie 19(1): 29-34 (1996)

[16] Harfast, B.; van Hage-Hamsten, M.; Ansotegui, I. J.; Johansson, E.; Jeddi-Tehrani, M.; Johansson, S. G.: Monoclonal antibodies to *Lepidoglyphus destructor*: delineation of crossreactivity between storage mites and house dust mites. Clin. Exp. Allergy 22(11): 1032-1037 (1992).

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

17. Zierpflanzenbestandteile
Tulipalin (CAS-Nr. 547-65-9)
Primin (CAS-Nr. 119-38-0)

I Atemwegserkrankungen

Vorkommen

Die Pollenallergie gehört zu den häufigsten außerberuflichen allergischen Erkrankungen. In rund einem Drittel der Fälle geht die Rhinitis pollinosa in ein Pollenasthma über [Wüthrich 1995].

Auslöser sind vor allem Baum-, Gräser-, Getreide- und Kräuterpollen, d.h. windbestäubte Pollen. Hinsichtlich der Verursachung berufsbedingter Pollenallergien stehen Pollen von insektenbestäubten Blumen im Vordergrund. Sie werden unter besonderen arbeitsspezifischen Bedingungen bei Gärtnern, Blumenbindern und -verkäuferinnen sowie Beschäftigten in der Züchtung beobachtet.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Epidemiologische Studien zur Prävalenz von allergischen Atemwegserkrankungen in den genannten Berufsgruppen liegen nicht vor. Es handelt sich um kasuistische Beobachtungen (siehe im folgenden) sowie um Auswertungen von Berufskrankheitengutachten [Oertmann et al. 1995]. Piirilä et al. (1994) recherchierten 90 Fälle von Atemwegserkrankungen durch 14 verschiedene Blumen.

Zahlreiche Mitteilungen finden sich über Asthma bronchiale, Rhinitis und Konjunktivitis durch Chrysanthemen [Blamoutier 1956, Zuzuki et al. 1975, van Wijk et al. 1989, zit. nach Piirilä et al. 1994, Schubert et al. 1990, Piirilä et al. 1994, Oertmann et al. 1995]. Schubert et al. (1990) berichteten über 8 Fälle von Pollinosis auf Chrysanthemen bei 15 Exponierten in einem Zuchtbetrieb, die auf arbeitsspezifische Expositionsbedingungen bei der artifiziellen Befruchtung zurückgeführt wurden. Eine besonders hohe Pollenexposition wurde beim Schneiden und Sortieren der Sorten mit offener Blüte gemessen. Der Erkrankungsnachweis erfolgte durch Reibetests und Nasaltests mit nativen Pollen sowie im Intrakutan- und Pricktest mit wäßrigen Chrysanthemenpollenextrakten. Bei 7/8 Erkrankten war im RAST spezifisches IgE (bis Klasse 4) nachweisbar. Die Autoren stufen Chrysanthemenpollen als aggressives Allergen ein. Die Allergose ist aufgrund der Expositionsbedingungen im außerberuflichen Bereich selten. Oertmann et al. (1995) sicherten die berufliche Verursachung einer Chrysanthemenpollenallergose (Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale) ebenfalls durch Haut- (Intrakutantest) und Provokationstests (positiver konjunktivaler, nasaler und inhalativer Test mit wäßrigem Extrakt). Sie berichteten, daß einige Patienten mit nachgewiesener berufsbedingter Pollenallergie ihre Beschwerden am Arbeitsplatz erst bekamen, wenn Blumen angeschnitten oder ausgebrochen wurden, insbesondere Chrysanthemen, Geranien und Sonnenblumen.

Diener et al. (1986) identifizierten 38 Antigene in Chrysanthemenpollenextrakten, 10 davon binden IgE-Antikörper im Serum von Patienten mit Chrysanthemenallergose.

Weitere Mitteilungen liegen über Erkrankungen (Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma bronchiale, Kontakturtikaria) durch Tulpen bei Gärtnern bzw. Blumenbindern vor [van der Werff 1959, Krüsman et al. 1987, zit. nach Piirilä 1994, Lahti 1986]. Piirilä et al. (1994) fanden bei einem Blumenbinder mit Rhinitis, Asthma bronchiale, Laryngitis und Urtikaria einen positiven Pricktest auf Tulpe (Zwiebel, Stengel, Blütenblätter), einen positiven RAST auf Tulpe (Pollen, Blütenblätter, Stengel) sowie einen positiven arbeitsplatzbezogenen Provokationstest (FEV_1-Abfall 28 % nach 30 min. nach 15minütigem Händeln von Tulpen).

Schubert et al. (1990) berichteten, daß in einem Gartenbaubetrieb zwischen 1981 und 1984 bei 7 von 22 Gärtnern nach ein bis 11 Expositionsperioden von jeweils 6 Monaten Rhinitis und Konjunktivitis, bei 2 zusätzlich asthmoide Bronchitis, auftraten, wenn sie Alpenveilchen künstlich bestäubten. Sie hatten für die Samengewinnung in den Monaten Oktober bis März alle Blüten von ca. 10.000 Topfpflanzen wöchentlich einmal

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

über jeweils 3 Wochen zu bestäuben. Die Diagnose wurde anhand der Anamnese (Expositionsabhängigkeit der Beschwerden) und des positiven Hauttests gestellt. Die Autoren weisen auf die besonderen Expositionsbedingungen (intensive Exposition bei der Züchtung) im Hinblick auf die hohe Erkrankungszahl (ein Drittel) hin.

Erkrankungen an allergischem Asthma bronchiale sind auch durch Freesien beschrieben [van Toorenenbergen et al. 1984, van Wijk et al. 1989, Piirilä et al. 1995]. Van Toorenenbergen et al. (1984) berichteten über eine Atopikerin (Ekzem, Rhinokonjunktivitis, intermittierendes Asthma), die bei beruflicher Tätigkeit im Gewächshaus mit Kontakt u.a. zu Freesien an einem chronischen Asthma erkrankte. Im Serum waren hohe Konzentrationen an spezifischem IgE gegen Freesien (Blüte, Stengel) nachweisbar. Der Pricktest (drei Negativkontrollen) und die Histaminfreisetzung aus Leukozyten (eine Negativkontrolle) mit Freesienblüte und -stengel waren positiv. Piirilä et al. (1994) berichteten über einen Gärtner, der über expositionsabhängige Konjunktivitis und asthmatische Beschwerden beim Schneiden von Freesien berichtete.

Die Diagnose einer Freesienallergie wurde aus der schichtbegleitenden Lungenfunktion (PEF-Abfall 50 % im Schichtverlauf), dem positiven arbeitsplatzbezogenen Provokationstest (Schneiden von Freesien 60 min; PEF-Abfall 14 % nach 30 min., FEV_1-Abfall 18 % nach 2 h), der Beschwerdefreiheit nach Karenz und der Normalisierung der bronchialen Hyperreaktivität abgeleitet. Der Pricktest mit Blumen vom Arbeitsplatz war negativ, spezifisches IgE wurde nicht bestimmt. Weitere Befunde: Gesamt-IgE-normal, Pricktest ubiquitäre Allergene negativ.

Des weiteren gibt es von Schubert et al. (1990) Fallbeschreibungen über Rhinitis und Konjunktivitis bei 3 von 8 Gärtnern, die bei der generativen Vermehrung von Knollenbegonien (Ausschütteln der Pollen, Bestäuben der Blüten) Kontakt zu Begonienpollen hatten. In allen drei Erkrankungsfällen fanden sich stark positive Pricktests mit einer Begonienpollenaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, einmal mit systemischem Charakter, drei Kontrollen waren negativ.

Weitere Kasuistiken liegen vor zu Erkrankungen durch Kontakt zu Gerbera (Rhinitis, Asthma und Konjunktivitis; van Wijk et al. 1989, zit. nach Piirilä et al. 1994), Margeriten (Rhinokonjunktivitis, Asthma, positiver Hauttest und nasaler Provokationstest mit Margeritenpollenextrakt, Oertmann et al. 1995), Sonnenblumen (Kasuistik über Rhinitis und Asthma bronchiale bei einem ganzjährig beruflich in der Züchtung tätigen Patienten; positiver Prick, RAST und Inhalationstest mit Sonnenblumenpollenextrakt; Bousquet 1985) und Spathiphyllum wallisii (Fallbeschreibung von Rhinitis, Laryngitis, Urtikaria und Asthma mit positivem Prick und RAST mit einem Extrakt aus Blume, Pollen, Stengel und Blättern; Kanerva et al. 1995).

Neben Pollen spielen für das Auftreten arbeitsabhängiger Beschwerden in den genannten Berufen weitere Phytoallergene wie Pflanzensäfte und Trockenstäube eine Rolle. Es sind Erkrankungen durch beruflichen Umgang mit Schleierkraut (Gypsophilia panniculata) beschrieben (Fallbeschreibung von Asthma, Rhinitis und Konjunktivitis durch Twiggs et al. 1982; Fallbeschreibung von Rhinokonjunktivitis und Asthma von Rudolph et al. 1983). Kaselow (1990) berichtete über die Untersuchung von 13 Personen, die in der Vitaminherstellung Kontakt zu Rosenhagebutten hatten. 9 gaben asthmatische und 5 rhinitische Beschwerden an. Bei 7 Personen waren Pricktest und ELISA mit Hagebuttenextrakt positiv, in 2/4 geprüften Fällen der bronchiale Provokationstest (FEV_1-Abfall > 20 %, keine Spätreaktion). Quirce et al. (1993) berichteten über einen Patienten mit Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma und Kontakturtikaria durch beruflichen Kontakt zu Strandflieder (Statice, Limonium tartaricum). Es fanden sich positiver Pricktest, RAST und bronchialer Provokationstest mit einem aus getrocknetem Limonium tartaricum hergestellten Extrakt (negative Kontrollen). Die Histaminfreisetzung aus Leukozyten war ebenfalls positiv.

Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma bronchiale und Kontakturtikaria wurden ferner bei beruflichem Umgang mit Birkenfeige (Ficus benjamina), einer weit verbreiteten Grünpflanze in öffentlichen Gebäuden und Büros beschrieben. Das Allergen wurde aus dem Pflanzensaft isosiert und ist in Blättern und Zweigen enthalten. Beim Schneiden oder Säubern der Pflanze besteht Kontakt zum Allergen, es wird aber auch postuliert, daß in trockener und warmer Umgebung das wasserlösliche Antigen durch Diffusion an die Oberfläche gelangt und sich an Staubpartikel bindet [Bircher et al. 1995]. In einer Untersuchung von 78 Pflanzenhaltern und Gärtnern waren 23% sensibilisiert [Axelsson et al. 1987].

Bewertung

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Pollen und andere florale Bestandteile (Pflanzensäfte, Trockenstäube) sind berufliche Inhalationsallergene für Gärtner/innen, Floristen/innen bzw. Beschäftigte in der Pflanzenzüchtung. Es handelt sich überwiegend um IgE-bedingte Sofortreaktionen bzw. um durch Provokationstest und typische expositionsabhängige Symptomatik gesicherte Überempfindlichkeitsreaktionen. Die Erkrankungen treten insbesondere bei Atopikern auf und können mit einer Nahrungsmittelallergie assoziiert sein.

Literatur

[1] Axelsson, I. G. K.; Johansson, S. G. O.; Zetterström, O.: Occupational allergy to weeping fig in plant keepers. Allergy 42 (1987), 161-167

[2] Bircher, A. J.; Langauer, S.; Levy, F.; Wahl, R.: The allergen of Ficus benjamina in house dust. Clin. Exp. Allergy 25 (1995), 228-233

[3] Bousquet, J.; Dhivert, H.; Clauzel, A.-M.; Hewitt, B.; Michel, F.-B.: Occupational allergy to sunflower pollen. J. Allergy Clin. Immunol. 75 (1985), 70-74

[4] Diener, Chr.; Schlenvoigt, G.; Jäger, L.; Prater, E.; Schubert, H.: Allergens of chrysanthemum pollen. Allergol. et Immunopathol. 14 (1986), 49-53

[5] Kanerva, L.; Mäkinen-Kiljunen, S.; Kiistala, R.; Granlund, H.: Occupational allergy caused by spathe flower (Spathiphyllum wallisii). Allergy 50 (1995), 174-178

[6] Kwaselow, A.; Rowe, M.; Sears-Ewald, D.; Ownby, D.: Rose hips: A new occupational allergen. J. Allergy Clin. Immunol. 85 (1990), 704-708

[7] Krüsman, W.; Hausen, B. M.: Tulpenallergie von Soforttyp mit Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis. Allergologie 10 (1987), 549-551

[8] Lathi, A.: Contact urticaria and respiratory symptoms from tulips and lilies. Contact Dermatitis 14 (1986), 317-319

[9] Oertmann, C.; Bergmann, K.-Ch.: Berufsbedingte Inhalationsallergien durch Pflanzen. Allergologie 18 (1995), 185-191

[10] Piirilä, P.; Keskinen, H.; Leino, T.; Tupasela, O.; Tuppurainen, M.: Occupational asthma caused by decorative flowers: Review and case reports. Int. Arch. Occup. Environ. Health 66 (1994), 131-136

[11] Quirce, S.; Garcia-Figuerosa, B.; Olaguibel, J. M.; Muro, M. D.; Tabar, A. I.: Occupational asthma and contact urticaria from dried flowers of Limonium tataricum. Allergy 48 (1993), 285-290

[12] Rudolph, R.; Käfer, R.; Kunkel, G.: Ein Fall von Schleierkrautallergie. Allergologie 6 (1983), 454-456

[13] Schubert, H.; Prater, E.; Diener, C.: Pollinosis bei Chrysanthemenzüchtern. Z. gesamte Hyg. 36 (1990), 162-163

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[14] Schubert, H.; Prater, E.: Pollinosis als Berufskrankheit bei Gärtnern. Dermatol. Mschr. 176 (1990), 97-104

[15] Twiggs, J. T.; Yunginger, J. W.; Agarwal, M. K.; Reed, C. E.: Occupational asthma in a florist caused by the dried plant, baby's breath. J. Allergy Clin. Immunol. 69 (1982), 474-477

[16] Ueda, A.; Tochigi, T.; Ueda, T.; Aoyama, K.; Manda, F.: Immediate type of allergy in statis growers. J. Allergy Clin. Immunol. 90 (1992), 742-748

[17] van Toorenenbergen, A. W.; Dieges, P. H.: Occupational Allergy in Horticulture: Demonstration of Immediate-Type Allergic Reactivity to Freesia and Paprika Plants. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 75 (1984), 44-470

[18] Wüthrich, B.: Pollenallergie. Aktuelles zur Epidemiologie, Pathogenese. Diagnostik und Therapie. Dtsch. Ärztebl. 92 (1995), C 703-707

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

II Hauterkrankungen

1 Übersicht

Vorkommen

Sesquiterpenlactone (STL) kommen in den Blatthaaren (Trichomen), Blättern, Stengeln, Blüten und Pollen von Korbblütlern (Compositae), der zweitgößten Pflanzenfamilie auf der Erde, aber auch in einigen anderen Pflanzenarten wie z. B. Magnoliengewächsen, Lebermoosen (Frullania sp.) und Lorbeer vor. Bisher wurden über 1350 verschiedene STL identifiziert [21]. Unter den Korbblütlern findet man zahlreiche Wildpflanzen (Mutterkraut, Beifuß, Wermut, Löwenzahn, Schafgarbe, Goldrute u. a.), Kräuter (Alant, Kamille, Arnika u.a.), einige Zierpflanzen (Chrysanthemen, Zinnien, Astern, Kokardenblumen, Sonnenblumen, Studentenblumen u. a.) sowie Gemüsesorten (Kopfsalat, Endivien, Artischocken, Chicorée). Pflanzenauszüge werden in Kosmetika, Wund- und Heilsalben, Shampoos, Badezusätzen, Rasierwasser, Parfums, Zahnpasten, aber auch in Bitterlikören, Kräuter-, Fruchttees und -bonbons verwendet [12]. Bei dem derzeitigen Trend zur Naturkosmetik sind diese Produkte sehr verbreitet, so daß es sowohl an Arbeitsplätzen in der Pflanzen- und Gemüsezucht, bei der Produktion und Verarbeitung von Kräuterprodukten und auch für die Allgemeinbevölkerung vielfältige Kontaktmöglichkeiten gibt.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Für ungefähr die Hälfte der STL wird aufgrund von Beobachtungen am Menschen oder Strukturähnlichkeiten eine kontaktsensibilisierende Wirkung angenommen [20, 26]. Der Zusammenhang des seit langem bekannten Kontaktekzems durch Korbblütler, Lebermoos (Frullania) und den STL wurde 1970 von Mitchell et al. beschrieben [17, 18, 25]. Von besonderer Bedeutung für die Sensibilisierung soll eine exocyclischeα-Methylengruppe am Lactonring sein, aber auch anderen Strukturen kommt offenbar sensibilisierende Wirkung zu [5, 10, 24, 26]. Gruppenreaktionen von Pflanzen und Kreuzreaktionen von STL sind wegen der Verbreitung identischer STL in unterschiedlichen Pflanzen bzw. der Strukturähnlichkeit vieler STL nahezu obligat. Sie zeigen individuelle Muster [7, 8, 13, 18]. Kreuzreaktionen mit dem α-Methyl-butyrolacton (Tulipalin) sollen nicht vorkommen [24, 26].

Es ist nicht möglich, ein Leitallergen für die Gruppe anzugeben, welches die breite Palette der Allergene abdeckt. In der Regel wird in der Praxis mit Pflanzenextrakten (Kurzetherextrakten), deren Gemischen oder Sesquiterpenlactongemischen (STL-Mix enthält Alantolacton, Costunolid, und Dehydrocostunolid) und nicht mit definierten Einzelallergenen getestet. Deshalb wird hier die Stoffgruppe abgehandelt. Die sensibilisierenden Wirkungen einzelner STL werden in der Literatur beschrieben [12, 14].

Primärsensibilisierungen und Irritationen durch diagnostische Testungen werden insbesondere bei der Verwendung von Planzenteilen oder hoch dosierten stark wirksamen STL (z. B. Alantolacton, Parthenolid, Costunolid) beobachtet [8, 22]. Es existieren zahlreiche Einzelfallberichte über STL in Pflanzen oder Pflanzenprodukten und auch Beschreibungen von Massenerkrankungen durch Wildkräuter z.B. durch Parthenium hysterophorus in Indien, Ambrosiaarten (Ragweed) in den USA [2, 4, 7, 15, 16, 19]. Chrysanthemenarten sind die häufigsten Ursachen für arbeitsbedingte Kontaktekzeme bei Gärtnern und Floristen [1, 9, 11]. Bei konsekutiven Testungen von 488 Patienten mit Compositenextrakt wurden 1974/75 in Dänemark in 2 % positive Reaktionen gesehen [22]. Von 1984-1990 fand Hausen [8] in 3,1 % von 3.851 Patienten positive Reaktionen auf ein Gemisch von Kurzetherextrakten von Korbblütlern. In einer großen Europäischen Multizenterstudie wurden in 1,6 % von 4011 getesten Personen mit dem STL-Mix (0,1 %) positive Reaktionen gefunden [3]. In England reagierten 1,8 % von 7420 Patienten auf den STL-Mix, wobei 84 % der Reaktionen als klinisch relevant bewertet wurden [23].

STL können durch direkten oder aerogenen Kontakt sowie auch nach oraler Aufnahme der Pflanzen allergische Kontaktekzeme auslösen. Daß Kontaktekzeme durch Chrysanthemen in Japan trotz der weiten Verbreitung selten sind, wird als Folge einer Immunmodellation durch den Genuß der Pflanzen als Salat erklärt [9, 26].

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Bei persistierenden Lichtreaktionen findet man nicht selten auch positive Reaktionen auf STL [6, 23, 26]. Da die aerogenen Ekzeme im Sommer an freigetragenen Partien auftreten, können sie auch persistierende Lichtreaktionen imitieren [2, 13]. Es gibt wenige Hinweise auf photoallergische Wirkungen von STL, hingegen werden für andere Inhaltsstoffe der Compositae (Polyacetylene) solche Reaktionen angenommen [26]. STL kommen in der lipophilen Phase der Zellen vor. Kontakt mit Pollen der Korbblütler kann allergisches Kontaktekzem (Typ-IV-Reaktion) auslösen [19, 27]. Die Pollenallergie vom Typ-I (allergischer Schnupfen, Asthma) wird durch wasserlösliche Proteine verursacht.

In verschiedenen Meerschweinchenmodellen (OET, GPMT) wurden für zahlreiche von STL bzw. Pflanzenextrakte schwache bis sehr starke sensibilisierende Wirkungen nachgewiesen [12, 14, 28].

Bewertung

Aufgrund der zahlreichen Fallberichte, der hohen Sensibilisierungsraten bei Ekzempatienten mit meistens klinischer Relevanz und der positiven Tierexperimente ist die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt für eine Vielzahl von Sesquiterpenlactonen hinreichend belegt.

Literatur

[1] Bleumink, E.; Mitchell, J.C.; Geissmann, T.A.; Towers, G.H.N.: Contact hypersensitivity to sesquiterpenlactones in Chrysanthemum dermatitis. Contact Dermatitis 2 (1976), 81-88

[2] Diepgen, T.L.; Häberle, M.; Bäurle, G.: Fallstricke in der Berufsdermatologie: Das aerogene Kontaktekzem auf Pflanzen. Dermatosen 37 (1989), 23-25

[3] Ducombs, G.; Benezra, C.; Talaga, P.: Patch testing with the sesquiterpene lactone mix : A marker for contact allergy to Compositae and other sesquiterpenelactone-containing plants. A multicenterstudy of the EECDRG. Contact Dermatitis 22 (1990), 249-252

[4] Epstein, S: Role of dermal sensitivity in ragweed contact dermatitis. Arch. Dermatol. 104 (1971), 48-55

[5] Evans, F.J.; Schmidt, R.J.: Plants and plant products that induce contact dermatitis. Planta Medica: J. Med. Plant Res. 38 (1980), 289-316

[6] Frain-Bell, W.; Johnson, B.E.: Contact allergic sensitivity to plants and the photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome. Br. J. Dermatol. 101 (1979), 503-512

[7] Hausen, B.M.: Arnikaallergie. Hautarzt 31 (1980), 10-17

[8] Hausen, B.M.: A 6-years experience with compositae mix. Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996), 94-9

[9] Hausen, B.M.; Schulz, K.H.: Chrysanthemen-Allergie (1. Mitteilung). Berufsdermatosen 21 (1973), 199-214

[10] Hausen, B.M.; Schmalle, H.W.: Strukture-activity aspects of 4 allergenic sesquiterpene lactones lacking the exocyclic α-methylene at the lactone ring. Contact Dermatitis 13 (1985), 329-332

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[11] Hausen, B.M.; Oestmann, G.: Untersuchungen über die Häufigkeit berufsbedingter allergischer Hauterkrankungen auf einem Blumengroßmarkt. Dermatosen 36 (1988), 117-124

[12] Hausen, B.M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed Fachverlag. 1992, Losebl.-Ausg. (Erg. 1997)

[13] Hjorth, N.; Roed-Petersen, J.; Thomson, K.: Airborne contact dermatitis from Compositae oleroesins simulating photodermatitis. Br. J. Dermatol. 95 (1976), 613-620

[14] Kayser, D., Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV. 1995, Losebl.-Sammlung (Erg. 1997)

[15] Krook, G.: Occupational dermatitis from Lactuca sativa (lettuce) and Cichorium (endive). Contact Dermatitis 3 (1977), 27-36

[16] Lonkar, A.: Destroy Parthenium campaign. Contact Dermatitis 1 (1975), 390

[17] Mitchell, J.C.; Fritig, B.; Singh, B.: Allergic contact dermatitis from Frullania and Compositae. The role of sesquiterpenlactone. J. Invest. Dermatol. 54 (1970), 233-239

[18] Mitchell, J.C.; Dupuis, G.: Allergic contact dermatitis to sesquiterpenoids from the compositae family of plants. Br. J. Dermatol. 84 (1971), 139-150

[19] Mitchell, J.C.: Parthenium pollen – parthenium dermatitis. Contact Dermatitis 7 (1981), 212-213

[20] Paulsen, E.: Compositae dermatitis: A survey. Contact Dermatitis 26 (1992), 76-86

[21] Rietschel, R.L.; Fowler jr., J.F. In: Fishers Contact Dermatitis, 4th Edition, Baltimore: Williams & Wilkins. 1995, 475

[22] Roed-Petersen, J.; Hjorth, N.: Compositae sensitivity among patients with contact dermatitis. Contact Dermatitis 2 (1976), 271-281

[23] Ross, J.S.; du Peloux Menagé, H.; Hawk, J.L.; White, I.R.: Sesquiterpene lactone contact sensitivity: clinical patterns of Compositae dermatitis and relationship to chronic actinic dermatitis. Contact Dermatitis 29 (1993), 84-87

[24] Schaeffer, M.; Talaga.P.; Stampf J.L.: Cross-reactions in allergic contact dermatitis from α-methylene--butyrolactones: importance of the cis or trans ring junction. Contact Dermatitis 22 (1990), 32-36

[25] Shelmire, B.: Contact dermatitis from weeds. Patch testing with their oleoresins. J. Am. Med. Ass. 113 (1939), 1085-1090

[26] Warshaw, E.M.; Zug, K.A.: Sesquiterpene Lactone Allergy. Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996), 1-23

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[27] Zschunke, E.: Allergische Dermatitis durch Gaillardia picta. Dermatol. Wochenschr. 132 (1955), 1321

[28] Zeller, W.; de Gols, M.; Hausen, B.M.: The sensitizing capacity of compositae Plants.

[29] Guinea Pig Sensitization experiments with ornamental plants and weeds using different methods. Arch. Dermatol. Res. 277 (1985), 28-35

2 Tulipalin A (CAS-Nr. 547-65-9)

Vorkommen

Tulipalin A kommt in einer Reihe von Pflanzen der Familien der Liliacea und Alstroemeriaceae (Ordnung Liliales) vor. Es gibt mehrere Tulipaline (A-D), welche in der Pflanze glycosidisch gebunden vorkommen (Tuliposide A-D) und durch hydrolytische Spaltung z. B. nach Verletzung des Pflanzengewebes und Lactonisierung gebildet werden. Tulipaline wirken auch fungizid, antibakteriell und hautreizend. Das instabile 1-Tuliposid A kann in das stabilere, antibiotisch inaktive 6-Tuliposid-A umgewandelt werden [7, 19, 20, 22, 23]

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Seit langem sind typische Hautveränderungen bei intensivem Kontakt mit Tulpenzwiebeln beim Roden, Putzen und Sortieren bekannt und wurden besonders aus den Niederlanden als klassisches Land der Blumenzwiebelzucht beobachtet. Auf den Fingerbeeren und in der Fingernagelumgebung, unter die freien Nagelränder greifend, treten Rötung, Schuppung, Hyperkeratosen und schmerzhafte Einrisse auf. Abszesse und Nagelveränderungen wurden beschrieben [5, 8, 15, 25]. Bertwistle [2] prägte 1935 den Begriff „Tulpenfinger“. Die Hautveränderungen können auch auf den Händen, Unterarmen, im Gesicht (aerogene Dermatitis) und generalisiert auftreten. Reaktionen der Atemwege und Konjunktivitis wurden beschrieben [12, 26]. Van der Werff [26] fand in Abhängigkeit von den verarbeiteten Tupensorten bei bis zu 40 % der Beschäftigten Beschwerden. Klaschka et al. sahen bei besonders intensivem Kontakt, weil die Zwiebeln zur Gewinnung langer Stengel zerschnitten wurden, bei 8 von 12 Exponierten Hauterscheinungen. 7 davon reagierten auf einen Pflastertest mit Pflanzenmaterial aller verwendeten Sorten (auf Zwiebeln stärker als auf Blütenblätter) [11]. Kontakturtikaria mit respiratorischen Symptomen durch Tulpen und Lilien traten bei einer Floristin auf. Da Epikutantests mit Pflanzenmaterial negativ und Scratchtests mit nativen Proben und nur mit wäßrigem Pflanzenextrakt positiv waren, wurde ein bislang unbekanntes Protein als Ursache vermutet [12].

Verspyck Minjssen wies Tulipalin A, welches bereits durch andere Forschungsgruppen isoliert und in der Struktur aufgeklärt worden war, durch positive Epikutantests in Konzentrationen bis 0,005 % als Ursache der Tulpendermatitis nach [1, 3, 24]. Alle untersuchten Kultursorten enthielten das Allergen in vergleichbaren Mengen. Hohe Konzentrationen wurden in der Epidermis der weißen Zwiebelschalen, in den Narben und abnehmend in Stengeln, Blättern und Blütenblättern gefunden. Tulipalin A war identisch mit dem α-methylen--butyrolacton, welches 1946 bereits aus Erythronium americanum isoliert worden war und sich auch aus Erythronium dens-canis (Hundszahnlilie) darstellen ließ [24].

Tuliposid A ließ sich in unterschiedlicher Konzentration in mehreren Arten der Familien der Liliaceae (Tulpen, Kaiserkrone, Lilien-, Alliumsorten u.a.) und allen Alstroemeriaceae nachweisen. Krokusse, Hyazinthen und Narzissen haben kein Tuliposid A [19, 20]. Das ebenfalls fungizide Tuliposid B (Tulipalin B) soll keine allergene Bedeutung haben [7, 20].
Alle Pflanzenarten, die Tuliposid A enthalten, zeigen in Abhängigkeit von der Konzentration, die auch saisonalen Schwankungen unterliegt, Gruppenreaktionen. Primärsensibilisierungen werden ganz überwiegen durch Tulpen und bald nach der Verbreitung von Alstroemerien (Inka-Lilie, Peru-Lilie) als beliebte Schnittblume auch durch diese berichtet [5, 10, 14, 16, 17, 18]. Rook [15] hatte bereits 1961 Unverträglichkeit von Alstroemerien bei einer Floristin mit Tulpenallergie beschrieben. Tulipalin A wurde in Konzentrationen bis zu 18 % in Extrakten von Blütenblättern und Stengeln aller Alstroemeriensorten nachgewiesen und verursacht allergisches Kontaktekzem bei Gewächshausgärtnern und Floristen auf Händen, Armen und im Gesicht. In Erfurt waren 7 von 8 Frauen, die seit 3 Jahren Alstroemerien unter Glas bearbeiteten, an schwerem Kontaktekzem erkrankt. In 6 Fällen waren

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

positive Testreaktionen mit verschiedenen Pflanzenextrakten und 0,01 % Tuliposid A und Tulipalin A in Vaseline nachweisbar.
Bei höheren Testkonzentrationen soll die Gefahr „falsch positiver“ (irritativer) Reaktionen oder aktiver Sensibilisierung bestehen, ebenso bei der Testung mit Pflanzenmaterial oder Extrakten [6]. SANTUCCI et al. fanden unter 50 Gärtnern mit Alstroemerienkontakt 3 mit allergischer Dermatitis (positive Tests mit 0,01 % 6-Tuliposid A und auf Tulipalin A in Verdünnungen bis 10^{-5}). In den Pflanzen konnte nur 6-Tuliposid A und kein 1-Tuliposid A nachgewiesen werden [4, 18]. Die Methylengruppe in α-Stellung wird als wesentlich für die sensibilisierende Wirkung angesehen [4]. Auf steigende Prävalenz von allergischem Kontaktekzem durch die Verbreitung von Alstroemerien wird auch in den USA hingewiesen. Bei Floristen und Gärtnern wurde mittels einer Fragebogenaktion eine Prävalenz von 26 % für eine Dermatitis der Hände gefunden. Von 8 Floristen mit Handekzem hatten 3 eine Allergie gegen Alstroemerien [21].

Mehrere Untersucher empfehlen die Züchtung allergenarmer Tulpen und Alstroemerien, die bisher jedoch nicht gelungen ist [4, 18]. PVC-Handschuhe werden durch Tulipalin A leicht penetriert, Handschuhe aus Nitrilkautschuk sollen zum Schutz geeignet sein [13].

Über erfolgreiche experimentelle Sensibilisierungen am Probanden durch Tulpensaft wird in der Literatur berichtet (keine näheren Angaben) [zit. bei 7].

10 von 10 Meerschweinchen (Pirbright-Stamm) konnten im offenen Epikutantest (OET) mit verschiedenen Extrakten von Blütenblättern von Alstroemerien sensibilisiert werden (Auslösung mit 0,3 bis 10 %igen Extrakten und 1 % Tulipalin A (offen) und 0,1 % (okklusiv) [6]. α-Methylen--butyrolacton wird als starkes Allergen eingeschätzt [7, 9].

Bewertung

Allergische Reaktionen bei Exponierten und die starke Sensibilisierungspotenz im Tierversuch begründen die Bewertung als sensibilisierend durch Hautkontakt (R43).

Literatur

[1] Bergmann, B.H.H.; Beijersbergen, J.C.M.; Overeem, J.C.; Kaars-Sijpesteijn, A.: Isolation and identification of a α-methylene butyrolactone, fungitoxic substance from tulips. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 86 (1967), 709-714

[2] Bertwistle, A. P.: Tulip Fingers. Br. J. Dermatol. (1935), 255

[3] Brongersma-Oosterhoff, U. W.: Structure determination of the allergic agent isolated from tulip bulbs. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 86 (1967), 705-708

[4] Christensen, L.P.; Kristiansen, K.: A simple HPLC method for the isolation and quantification of the allergens tuliposide A and tulipalin A in Alstroemeria. Contact Derm. 32 (1995), 199-203

[5] Cronin, E.: Sensitivity to Tulip and Alstroemeria. Contact Derm. Newsletter 11 (1972), 286

[6] Hausen, B.M.; Prater, E.; Schubert, H.: The sensitizing capacity of Alstroemeria cultivars in man and in guines pig. Contact Derm. 9 (1983), 46-54

[7] Hausen, B.M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed Fachverlag, 1992, Losebl.-Ausg. (Erg. 1997)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[8] Hjorth, N.; Wilkinson, D. S.: Tulip Figers, Hyacinth Itch and Lily Rash. Br. J. Dermatol. 80 (1968), 696-698

[9] Kayser, D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV, 1995, Losebl.-Sammlung (Erg. 1997)

[10] Ketel, W. G. van; Verspyck Mijnssen, G. A. W.; Neering, H.: Contact eczema from alstroemeria. Contact Derm. 1 (1975), 323-324

[11] Klaschka, F.; Grimm, W.; Beiersdorf, H.-U.: Tulpenkontaktekzem als Berufsdermatose. Hautarzt 15 (1964), 317-321

[12] Lahti, A.: Contact urticaria and respiratory symptoms from tulips and lilies. Contact Derm. 14 (1986), 317

[13] Marks, J. G.: Allergic contact dermatitis to Alstroemeria. Arch. Dermatol. 124 (1988), 914-916

[14] Mitchell, J. C.: Contact sensitivity to tulip and Alstroemeria. Contact Derm. 16 (1974), 506

[15] Rook, A.: Plant dermatitis. The significanca of variety-specific sensitization. Br. J. Dermatol. 73 (1961), 283-287

[16] Rook, A.: Dermatitis from Alstromeria: Altered clinical pattern and probable increasing incidence. Contact Derm. 7 (1981), 355-356

[17] Rycroft, R. J. G.; Calnan, C. D.: Alstroemeria Dermatitis. Contact Derm. 7 (1981), 284

[18] Santucci, B.; Picardo, M.; Ivarone, C.; Trogolo, C: Contact dermatitis to Alstroemeria. Contact Derm. 12 (1985), 215-219

[19] Slob, A.; Jekel, B.; de Jong, B.: On the occurrence of tuliposides in the Liliiflorae. Phytochemistry 14 (1975), 1997-2005

[20] Slob, A.: Tulip allergens in Alstroemeria ans some other Liliflorae. Phytochemistry 12 (1973), 811-815

[21] Thibout, D. M.; Hamory, B. H.; Marks, J. G.: Dermatoses among floral shop workers. J. Am. Acad. Dermatol. 22 (1990), 54-58

[22] Tschesche R.; Kämmerer, F.-J.; Wulff, G.; Schönbeck, F.: Über die antibiotisch wirksamen Substanzen der Tulpe (Tulipa gesneriana). Tetrahedron Letters 6 (1968), 701-706

[23] Tschesche R.; Kämmerer, F.-J.; Wulff, G.: Über die Struktur der antibiotisch aktiven Substanzen der Tulpe (Tulipa gesneriana L.). Chem. Ber. 102 (1969), 2057-2071

[24] Verspyck Mijnssen, G. A. W.: Pathogenesis and causative agent of „Tulip Finger“. Br. J. Dermatol. 81 (1969), 737-745

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[25] Welker, H.; Welker, P. D.; Rappaport, M.D.: Dermatitis due to Tulip bulbs. J. Allergy 3 (1932), 317-320

[26] Werff, P. J. van der: Occupational diseases among workers in the bulb industries. Acta allergol. 14 (1959), 338-355

3 Primin (CAS-Nr. 119-38-0)

Vorkommen

Primin kommt in den feinen Drüsenhärchen an Blatt, Stengel und Blüte von diversen Primelarten vor. Allergien werden ganz überwiegend durch die bei uns als Topfpflanze gehaltene Primula obconica (Becherprimel) verursacht. Der Allergengehalt der einzelnen Pflanze ist stark von Jahreszeit, Licht, Wetter und anderen Wachstumsbedingungen abhängig. Die Züchtung völlig priminfreier Sorten ist bisher nicht gelungen. Die Substanz wurde um 1900 isoliert und 1927 als „Primin“ bezeichnet [11]. Von Schildknecht u. a. (1967) wurde die Struktur aufgeklärt und die Substanz synthetisiert [16].

Die Vermutung, daß 2 verschiedene Allergene an der Primelallergie beteiligt sind, hat sich nicht bestätigt. Das „zweite Allergen“ wurde als eine Vorstufe des Primins erkannt [11].

Primin wurde auch in Miconia spez. [zit. bei 18] und im See-Igel [11] nachgewiesen.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Bald nach der Einführung der Becherprimel 1880 von China nach England und ihrer Verbreitung in Amerika und Europa häuften sich Berichte über allergischen und irritativen Hautausschlag durch Umgang mit der „Giftpflanze“. Shelmire [zit. bei 19] fand 1939 bei 8 % der von ihm untersuchten Gärtner Primeldermatitis. Rook et al. [19] berichteten über 25 Fälle (24 Frauen, 1 Mann), die durchschnittlich nach 17 Monaten eine Primelallergie entwickelten. Testungen mit nativem Material (Blätter) waren bei allen positiv. Hausen [9] gab einen historischen Überblick über die Primelallergie, in dem auf 420 Publikationen und über 4000 publizierte Fälle von Primelallergie hingewiesen wird. 1928 sei die Zahl der überempfindlichen Personen in der Allgemeinbevölkerung mit 6 % angegeben worden. Die Testung mit nativem Pflanzenmaterial und Pflanzenextrakten kann wegen des schwankenden Allergengehaltes zu falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen und zur aktiven Sensibilisierung nach einmaliger Testung führen [1, 2, 7]. 9 % (22/234) der Patienten, die bei der ersten Testung mit Primelextrakt negativ waren, reagierten nach einer Testwiederholung positiv [1]. Deshalb wird die Testung mit synthetischem Primin in Vaseline in einer Konzentration von 0,01 % empfohlen [2, 7, 17]. Aktive Sensibilisierungen durch die Testung sind durch diese Testsubstanz selten [13]. Das klinische Bild der Primeldermatitis kann sehr variabel sein. Überwiegend sind Gesicht, Hände und Arme betroffen [13, 20]. Es werden jedoch auch Streuungen auf Körperstellen, die keinen direkten Kontakt hatten und Photodermatitis und erythema-exudativum-multiforme-ähnlicher Ausschlag beschrieben [12, 14, 21]. Die Übertragung des Allergens kann durch direkten und indirekten Kontakt und auch aerogen erfolgen [6].

In den sechziger Jahren wurde aus Skandinavien von 5,7 % Primelallergie und bis zu 11 % positiven Testergebnissen bei Frauen in den Sommermonaten berichtet [1, 12]. In Abhängigkeit von der Beliebtheit und Verbreitung der Becherprimel sind diese Zahlen rückläufig. Bei routinemäßiger Testung von Primin in der Standardreihe reagierten 1972 in München 0,9 % von 691 Ekzempatienten positiv [2]. In Spanien nahmen die Zahlen der positiven Testungen mit Primin von 1970 bis 1980 (1 Fall) und 1981-1984 (0,45 %) bis 1987 (4/79 = 5 % Frauen, 0/38 Männern) zu, insgesamt wurden 15 Fälle von Primeldermatitis (14 Frauen, 1 Mann) in diesem Zeitraum beobachtet [5]. 1994 waren die Fallzahlen (1,8 % = 8 Frauen mit Primeldermatitis von 444 Patienten mit Kontaktekzem) wieder rückläufig [20]. Ingber et al. [13] fanden von 1984 bis 1989 in Dänemark in 1,8 % (57 von 3075), Logan u.a. 1988 [15] in England in 1 % (34/3462) und Dooms-Goossens et al. [4] in Belgien von 1985 bis 1989 in 0,3 % (13/4253) positive Testreaktionen auf Primin. Ganz überwiegend waren jeweils Frauen älterer Jahrgänge betroffen, die sich offenbar besonders der Pflege der Topfpflanzen widmeten. Über beruflich verursachte Primelallergie bei Floristen und Gärtnern wird nur noch in Einzelfällen berichtet [8, 13, 17, 20]. Von

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

64 Beschäftigten auf dem Hamburger Blumengroßmarkt, die arbeitsbedingte Hautveränderungen angegeben hatten, wurden 16 auch mit Primin (0,01 %) getestet und Allergie in 2 Fällen (3,1 % von 64) nachgewiesen [10].

Kreuzreaktionen mit strukturähnlichen Chinonen, die in anderen Pflanzen oder Holzarten vorkommen, z. B. Dalbergia-Arten, Teak (Tectona grandis) oder Pao ferro (Macherium skleroxylon) sind möglich, werden jedoch selten beobachtet [11, 18].

Primin ist eines der stärksten bekannten Allergene. Es wurde deshalb früher auch beim Menschen häufig als Modellsubstanz zum Studium allergischer Reaktionen eingesetzt und eine beträchtliche Probandenzahl experimentell sensibilisiert [9]. In Abhängigkeit von der Zubereitung und dem Allergengehalt sensibilisierten Bloch et al. [3] durch ein- oder mehrmaliges Einreiben mit Primelextrakt 40 (10/24) bis 100 % (12/12) der freiwilligen Probanden. In tierexperimentellen Untersuchungen an Meerschweinchen des Pirbright-white-Stammes erwies es sich als stärkstes Allergen von 7 natürlich vorkommenden Benzochinonen. Im Epikutantest (Induktion mit 1/100 molarer Lösung täglich 3 Wochen) waren mit einer molaren Challangekonzentration von 1/500 10/10 Tiere positiv, mit 1/2000 noch 7/10 Tiere. Nach subkutaner Induktion (1/100 molare Lösung mit FCA, 2mal im Intervall von 4 Tagen) reagierten auf eine molare Challangekonzentration von 1/500 27/27 Tieren positiv und bei 1/2000 7/10 Tieren. Aufgrund seiner Struktur wird Primin als ein ideales Allergen angesehen [18]. Hausen [11] gibt eine mittlere Reaktionsstärke (Summe der Reaktionen/Zahl der Tiere) von mR > 3 für den OET, GPMT und FCAT an (keine weiteren Angaben).

Die Benzochinonstruktur weist auf eine ausgeprägte Sensibilisierungspotenz hin, die durch Länge, Position und Konfiguration der aliphatischen Seitenkette modifiziert wird [18].

Bewertung

Sensibilisierungen von Exponierten und Probanden, die starke Sensibilisierungspotenz in Tierversuchen und Struktur-Wirkungsvergleiche begründen die Bewertung als sensibilisierend durch Hautkontakt (R43).

Literatur

[1] Agrup, G.; Fregert, S.; Hjorth, N.; Ovrum, P.: Routine patch testing with ether extract of Primula obconica. Brit. J. Dermatol. 80 (1968), 497-502

[2] Bandmann, H.-J.; Breit, R.; Fregert, S.: Kontaktallergie gegenüber Primula obconica, Häufigkeit – Aktive Sensibilisierung bei der Epikutantestung. Hautarzt 24 (1973), 240-243

[3] Bloch, B.; Steiner-Wourlich, A.: Die willkürliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen. Arch. Dermat. Syph. 152 (1926), 283-303

[4] Dooms-Goossens, A.; Biesemann, G.: Vandaele, M.; Degreff, H.: Primula dermatitis: more than one allergen? Contact Dermatitis 21 (1989), 122-124

[5] Fernández de Corres, L.; Leanizbarrutia, I.; Munoz, D.: Contact dermatitis from Primula obconica Hance. Contact Dermatitis 16 (1987), 195-197

[6] Fernández de Corres, L.; Leanizbarrutia, I.; Munoz, D.; Bernaola, G.; Fernández, E.: Contact dermatitis from neighbour' s primula. Contact Dermatitis 16 (1987), 234-235

[7] Fregert, S.; Hjorth, N.; Schulz, K.-H: Patch testing with synthetic Primin in persons sensitive to Primula obconica. Arch. Derm. 98 (1969), 144-147

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[8] Hausen, B. M.; Schulz, K. H.: Polyvalente Kontaktallergie bei einer Floristin. Dermatosen 26 (1978), 175-176

[9] Hausen, B. M.: Primelallergie – Hintergründe und Aspekte. Mat. Med. Nordmark 31 (1979), 57-75

[10] Hausen, B. M.; Oestmann, G.: Untersuchungen über die Häufigkeit berufsbedingter allergischer Hauterkrankungen auf einem Blumengroßmarkt. Dermatosen 36 (1988), 117-124

[11] Hausen, B. M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed Fachverlag, 1992, Losebl.-Ausg. (Erg. 1997)

[12] Hjorth, N.: Häufige Allergene in der dermatologischen Praxis. Fortschritte prakt. Dermatol. Venerol. 6 (1970), 75-84

[13] Ingber, A.; Menné, T.: Primin standard patch testing: 5 years experience. Contact Dermatitis 23 (1990), 15-19

[14] Ingber, A.: Primula photodermatitis in Israel. Contact Dermatitis 25 (1991), 265-266

[15] Logan, R. A.; White, I. R.: Primula dermatitis: prevalence, detection and outcome. Contact Dermatitis 19 (1988), 68-69

[16] Schildknecht, H.; Bayer, I.; Schmidt, H.: Struktur des Primelgiftstoffes. Ztschr. Naturforsch. 22b (1967), 36-41

[17] Schubert, H. J.; Prater, E.; Sell, M.: Patch testing with primin in white petrolatum. Contact Dermatitis 13 (1985) 286

[18] Schulz, K. H.; Garbe, I.:, Hausen, B. M.; Simatupang, M. H.: The sensitizing capacity of naturally occuring quinones. Experimental studies in Guinea pigs. II. Benzoquinones. Arch. Derm. Res. 264 (1979), 275-286

[19] Rook, A.; Harold, T.; Wilson, H.: Primula dermatitis. Brit. J. Dermatol. 1 (1965), 220-222

[20] Tabar, A. I.; Quirce, S.; García, B. E.; Rodríguez, A.; Olaguibel, J. M.: Primula dermatitis: versatility in its clinical presentation and the adventages of patch tests with synthetic primin. Contact Dermatitis. 30 (1994), 47-48

[21] Virgili, A.; Corazza, M.: Unusual primin dermatitis. Contact Dermatitis 24 (1991), 63-64

(Stand: Mai 1999)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

18. Zuckmückenhaltiger Staub

Vorkommen

Chironomidae sind eine Familie nicht-stechender Mücken (Ordnung: Diptera) mit weltweiter Verbreitung. Ihre Larven leben in sauerstoffarmen Gewässern und enthalten hochgradig polymorphe Hämoglobine für Sauerstoffspeicherung und -transport [15]. Kontakt besteht einerseits in wasserreichen Gebieten, in denen *Chironomidae* in großen Schwärmen auftreten (z. B. in Japan, Sudan, Wisconsin) [5, 6, 7, 9, 15, 16, 17, 18], andererseits im Rahmen der Verwendung und Verarbeitung der Mückenlarven als Fischfutter. Mückenlarven werden vor allem als Trockenfutter in der Fischzucht in Deutschland häufig verwendet, so daß Fischfutterfabrikarbeiter, Zoohändler und Hobbyaquarianer exponiert sind [11, 13].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Am besten untersucht ist die Art *Chironomus thummi*, die zwölf homologe Hämoglobine (*Chi t I-9*) exprimiert. 1978 wurden die ersten zwei Fälle einer Allergie gegen *Chironomus thummi* beschrieben [3]. In weiteren Studien an insgesamt 2119 Personen (siehe Tabelle 1) zeigte sich, daß etwa 20 % der exponierten Personen von einer Typ-I-Sensibilisierung betroffen sind. In dem Kollektiv aus Deutschland, das auch beruflich exponierte Personen enthält, sind sogar 33 % sensibilisiert. Patienten mit einer durch *Chi t I-9* induzierten Soforttypreaktion leiden überwiegend an Rhinitis und Konjunktivitis, aber auch an Bronchialasthma und Artikaria. Dabei besteht eine enge Korrelation zwischen klinischen Symptomen, Haut-Prick-Tests und spezifischen IgE-Antikörpern (bestimmt mittels EAST oder RAST). Im bronchialen Provokationstest zeigte sich, daß weniger als 10 ng des Allergens bereits eine asthmatische Reaktion auslösen können [11]. Weiterhin ließ sich ein Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zwischen Expositionsstärke einerseits und spezifischem IgE und Symptomen andererseits nachweisen. Bei einem (geschätzten) Allergenkontakt von bis zu 5 mg/Monat zeigte sich ein Anteil von 18 % Sensibilisierter im Vergleich zu etwa 40 % Sensibilisierter bei höhergradigen Expositionen. Zu extrem hoher Exposition kommt es dabei vor allem im Rahmen beruflicher Tätigkeit (Fischfutterfabrik). Innerhalb der Erkrankten sind außerdem hohe IgE-Spiegel (> 17,5 kU/l) überwiegend in den stärker exponierten Kollektiven festzustellen. Die Dauer der Exposition scheint dabei keine wesentliche Rolle zu spielen [12, 13].

Tabelle 1: Untersuchungen zur Sensibilisierung durch *Chironomidae*. Im Durchschnitt sind 20 % der exponierten Personen sensibilisiert.

							IgE-Antikörper Bestimmung (n)	Sensibilisierte (n)
Knüsel J. et al. (1983)	[10]	8 Erwachsene	Deutschland	C. thummi	Larven	8	4	8
Schou C. et al. (1991)	[17]	71 Erwachsene	Schweden	C. thummi	Mücken	71	71	55
Tee R. D.et al. (1985)	[18]	26 Erwachsene	Schweden	C. lewisi C. thummi	Mücken	26	5	12
Adachi Y. et al. (1990)	[1]	718 Kinder	Japan	C. plumosus	Mücken	718	0	200
Ferro G. et al. (1993)	[4]	680 Erwachsene	Italien	C. salinarius	Larven	680	0	36

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Baur X. et al. (1992)	[2]	290 Erwachsene	Deutschland	C. thummi	Larven	95	290	95
Baur X. et al. (1992)	[2]	94 erwachsene Atopiker	Italien	C. thummi	Mücken	0	94	9
Baur X. et al. (1992)	[2]	229 erwachsene Atopiker	Japan	C. thummi	Mücken	0	229	10
Baur X. et al. (1992)	[2]	3 klinisch sensibilisierte Erwachsene	Wisconsin	C. thummi	Mücken	3	3	3
Gesamt:		2119				1601 (75,5 %)	696 (32,8 %)	428 (20,2 %)

Im Hinblick auf die Expositionsermittlung ist auch zu beachten, daß Studien mit 33 Chironomidenarten und Seren aus Europa, Japan und Amerika belegen, daß eine immunologische Kreisreaktivität nahezu aller Familien besteht [8, 14].

Bewertung

Zuckmücken-Hämoglobine stellen strukturell, immunologisch und klinisch sehr genau untersuchte Allergene dar. Zahlreiche Studien belegen, daß etwa 20 % der exponierten Personen sensibilisiert sind. Dies gilt sowohl für den Kontakt mit den Mücken als auch den Larven; letztere sind vor allem im beruflichen Bereich relevant. Für den Umgang mit Larven wurde festgestellt, daß eine Exposition gegenüber mehr als 5 mg des Allergens *Chi t I-9* pro Monat mit einem erhöhten Anteil Sensibilisierter sowie gravierenden Symptomen (Asthma) einhergeht.

Literatur

[1] Adachi, Y. et al.: Landesweite Intrakutan-Tests mit Zuckmückenextrakt bei Kindern mit Asthma bronchiale in Japan. Arerugi 39 (1990), 670-677

[2] Baur, X.; Liebers, V.: Insect hemoglobins (*Chi t I*) of the Diptera genus Chironomus are relevant environmental, occupational and hobby-related allergens. Int. Arch. Occ. Environ. Health 64(1992), 185-188

[3] Baur, X.; Ziegler: Detection of potent insect antigens for human: Hemoglobins (erythrocruorin) of chironomids. Naturwissenschaften 67 (1980), 365-367

[4] Ferro, G.; Corbetta, L.; Mander, A.; Pesiri, P.; Gamba, E.: Sensitivity to chironomids in the lagoon von Venice. Allergy 48 (1993), 181

[5] Gad el Rab, M.; Kay, A. B.: Widespread immunoglobulin E-mediated hypersensitivity in the Sudan to the ‚green nimitti' midge. Cladotanytarsus lewisi (Diptera: Chironomidae). I. Diagnosis by radioallergosorbent test. J. Allergy Clin. Immunol. 66 (1980), 190-197

[6] Ito, K.; Myamoto, T.; Shibuya, T.: Skin test and radioallergosorbent test with extracts of larval and addult asthmatic patients of the metropolitan area of Tokyo. Ann. Allergy 57 (1986), 199-204

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[7] Kagen, S.; Yunginger, J.; Johnson, R. L.: Lake fly allergy: Incidende of chironomid sensitivity in an atopic population. J. Allergy Clin. Immunol. 73 (abstr) (1984), 197

[8] Kampen van, V.; Chen, Z.; Mazur, G.; Raulf, M.; Baur, X.: Epitop mapping of the insect allergen *Chi t I* component III with monoclonal antibodies. Mol. Immunol. 31; 15 (1994), 1133-1140

[9] Kino, T.; Chihara, J.; Fukuda, K.; Sasaka, X.; Shogaki, Y.; Oshima, S.: Allergy to insects in Japan. High frequency of IgE antibody response to insects (moth, butterfly, caddis fly and chironomid) in patients with bronchial asthma and immunochemical quantitation of the insect-related airborne particles smaller than 10 (m in diameter. J. Allergy Clin. Immunol. 79 (1987), 857-866

[10] Knüsel, J.; Wütherich, B.: Aquarium-Allergie: Fischfutter, auch ein häusliches All ergen. Schweiz med. Wochenschr. 113 (1983), 658-662

[11] Liebers, V.; Baur, C.: Chironomidae haemoglobin *Chi t I* – characterization of an important inhalant allergen. Clin. Exp. Allergy 24 (1994), 100-108

[12] Liebers, V.; Raulf-Heimsoth. M.; Hoernstein, M.; Czuppon, A.; Baur, X.: Allergien am Arbeitsplatz – Dosis-Wirkungsbeziehung der spez. IgE-Bildung und CD23-Expression. Dokumentationsband über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., 33. Jahrestagung in Wiesbaden vom 10. bis 13. Mai 1993, Gentner Verlag Stuttgart, 621-624

[13] Liebers, V.; Hornstein, M.; Baur, X.: Humoral immune response to the insect allergen *Chi t I* in aquarists and fish food factory workers. Allergy 48 (1993), 236-239

[14] Nagano, T.; Okano, M.; Ono, T.; Masuda, Y.: Analysis of antigenic determinants shared by two different allergens recognized by human T cells: house dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) and chironomid midge (Chironomus yoshimatsui). Allergy 47 (1992), 554-559

[15] Osmulski, P.; Leyko, W.: Structure, function and physiological role of Chironomus haemoglobin. Comp. Biochem. Physiol. 85B (1986), 701-722

[16] Sasa, M.: House dust mite and chironomid midges in Japan. In: Myamoto, T. (eds.): Int. Symp. Mite and midge allergy. Tokyo 1-21 (1988)

[17] Schou, C.; Eriksson, N.; Löwenstein, H.: IgE-binding of Chironomid-allergic patients. Allergy Clin. Immunol. News. Suppl.; Hogrete & Huber Publishers Toronto (abstr.) (1991)

[18] Tee, R.; Cranston, P.; Dewair, M. et al.: Evidence for haemoglobins as common allergenic determinants in IgE mediated hypersensitivity to chironomids (non-biting midges). Clin. Allergy 15 (1985), 335-343

19. 4-Aminodiphenylamin (CAS-Nr. 101-54-2) (p-Aminodiphenylamin, N-Phenyl-p-phenylendiamin)

Vorkommen

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

P-Aminodiphenylamin (PADA) ist Bestandteil von Farbstoffen für Haare, Pelze und Textilien.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

In Testkollektiven von verschiedenen Hautkliniken wurden in 2-25 % positive Reaktionen auf p-Aminodiphenylamin (PADA) gefunden [zit. bei 3]. Die Testung erfolgt in der Regel mit dem Hydrochlorid.

Bei der Testung hautkranker Friseure in 9 europäischen Hautkliniken wurden Sensibilisierungsraten von 0-8,3 % und bei 104 Friseurkunden mit Hautproblemen in 3,8 % positive Testreaktionen auf PADA festgestellt [1]. In einer anderen Untersuchung reagierten 4,5 % der Friseure auf PADA bzw. 4,2 % der Friseurkunden [zit. bei 3].

Von 190 Friseuren mit Ekzem hatten 7 (3,7 %) positive Reaktionen auf PADA; von diesen reagierte nur einer isoliert auf PADA, die anderen zeigten Kreuzreaktionen mit p-Phenylendiamin (PPD) und anderen p-substituierten Aminen [4]. Hoting u.a. [2] fanden bei 8/23 Patienten mit PPD-Allergie Reaktionen auf PADA. In einer anderen Untersuchung hatten 7/25 Friseuren mit PPD-Allergie Kreuzreaktionen mit PADA [5].

Im Adjuvans-Test konnten 95 % der Meerschweinchen, im offenen Epikutantest 50 % und im okklusiven Epikutantest konzentrationsabhängig (1 % und 0,1 %) 40-10 % der Tiere sensibilisiert werden [zit. bei 3].

Bewertung

Die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt wird durch die Häufigkeit positiver Testreaktionen in Testkollektiven verschiedener Kliniken und in Exponiertenkollektiven sowie durch die Ergebnisse der Tierversuche und Strukturvergleiche mit anderen p-substituierten Aminen begründet.

Literatur

[1] Frosch, P. J.; Barrows, D.; Camarasa, J. G.; Dooms-Goosens, A.; Ducombs, G.; Lahti, A.; Menné, T.; Rycroft, R. J. G.; Shaw, S.; White, I. R.; Wilkinson, J. D.: Allergic reaction to a hairdressers series: results from 9 European centres. Contact Derm. 28 (1993), 180-183

[2] Hoting, E.; Baum, C.; Schulz, K.-H.: Untersuchung zur Frage der Kreuzallergenität von amino- und nitrosubstituierten aromatischen Verbindungen. Dermatosen 43 (1995), 50-58

[3] Kayser, D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV, 1995, Losebl.-Ausg.

[4] Peters, K.-P.; Frosch, P. J.; Uter, W. u.a.: Typ IV-Allergien auf Friseurstoffe. Dermatosen 42 (1994), 50-57

[5] Wagner, E.: Zu Veränderungen des Allergenspektrums bei Friseuren in den neuen Bundesländern – Allergie gegen p-Phenylendiamin und Koinzidenz mit anderen Haarfärbemitteln und ausgewählten Textilfarben bei Friseuren. Forschungsbericht 5001 der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Berlin, 1996

(Stand: Mai 1999)

20. Ammoniumthioglykolat (CAS-Nr. 5421-46-5) (Ammoniummercaptoacetat, Mercaptoessigsäure)

Vorkommen

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Ammoniumthioglykolat (ATG) wird seit etwa 1940 zum Kräuseln (Kaltwelle) und Entkräuseln der Haare eingesetzt. Nach der Kosmetik-VO ist eine Konzentration von 11 % bei einem pH-Wert von 7-9,5 zulässig. Die Produkte müssen einen Warnhinweis erhalten. Verwendung in Enthaarungsmitteln und auch als Stabilisator in Haarfarben ist möglich [16]. ATG kann bis 2 % Dithioglykolat enthalten.

Exponiert sind die Anwender der Dauerwelle und Beschäftigte in der Herstellung.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Ganz überwiegend werden Friseure mit Verdacht auf allergisches Händeekzem mit ATG getestet. Von diesen reagierten 8 % (8/100) [9], 2,6 % (2/77) [2], 3,2 % (2/62) [14], 5 % (15/302) [7], 6,9 % (8/116) [5] auf ATG. Von 7 Patienten, die auf Kaltwelle im offenen Test reagiert hatten, zeigten 3 auch Testreaktionen auf ATG [11].

Frosch et al. [4] fanden bei einer Auswertung der Europäischen-Kontaktdermatitis-Gruppe insgesamt bei 3,8 % (31/809) Friseuren positive Testreaktionen auf ATG. In Deutschland lagen die Sensibilisierungsraten bei 5,5 %, in 9 anderen europäischen Kliniken zwischen 0 und 10,2 %. Eine Multizenterstudie in Deutschland ergab bei 2,1 % (4 von 190 Friseuren) positive Reaktionen auf ATG. Die Autoren schätzen die Sensibilisierungsrate als relativ gering ein [12].

Von 993 Untersuchten mit beruflichen Hauterkrankungen in Australien, darunter 66 Friseure, hatten insgesamt 7,7 % der Frauen und 0,4 % der Männer Reaktionen im Epikutantest auf ATG [17].

Guerra [6] berichtete über Reaktionshäufigkeit von 1,1 % bei 261 Friseurkunden mit Hauterkrankungen.

4 Friseurlehrlinge mit Händeekzem reagierten im offenen Epikutantest auf Kaltwelle (mit 5 % ATG) und ATG (5 %ig und 2 %ig), 2 auch schwach auf 1 % , keiner auf 0,1 % ATG. Diese Reaktionen wurden als Sensibilisierungen mit Relevanz für das Ekzem bewertet [18].

223 hautgesunden Probanden (1 Mann, 222 Frauen), von denen 101 Personen früher Kaltwelle angewandt hatten, wurden ATG (etwa 6 %ig) und Thioglycerollösung für 48 Stunden auf dem Rücken appliziert. Nach 2 Wochen wurde die Prozedur wiederholt. Nach dem ersten Test reagierten 24 Probanden auf ATG, nach der zweiten Testung (n=213) 25 Probanden mit einer Früh-Reaktion und einer mit Früh- und Spät-Reaktion, 16 reagierten auf beide Substanzen [3].

In verschiedenen Untersuchungen wurde der „repeated insult patch test“ an Probanden durchgeführt (Kaltwellösung oder ATG bis 18 %). Von 205 Personen reagierten 96 während der Induktion (ATG 18 %ig) oder nach der ersten Reexposition mit Erythem (irritativ). Von 7 Personen mit Erythem nach der ersten Serie wurden 3 noch einmal getestet, davon hatte nur einer ein Erythem nach 48 und 72 Stunden. Andere Studien fielen ähnlich im Sinne einer schwachen Irritation und nicht eindeutiger experimenteller Sensibilisierung aus [zit. bei 1].

20 Meerschweinchen wurde über 10 Tage eine 10 %ige Lösung von ATG offen epikutan appliziert, 2 Wochen später reagierten 3 Tiere auf 5 %ige Lösung, keines auf 2 %ige und 15 %ige Lösung [13].

30 %ige ATG-Lösung wurde 8 Hartley-Meerschweinchen okklusiv epikutan appliziert. Die Auslösekonzentrationen betrugen 0,2-30 %. 4 Tiere reagierten auf 30%ige Lösung, keines auf 0,2 % ATG [8]. In anderen Untersuchungen war der Maximisationstest mit und ohne FCA mit Kaltwellösungen (bis 8,3 % ATG) negativ [zit. bei 1].

Kreuzreaktionen mit anderen Thioglykolsäurederivaten (Th.-Hydrazid, Th.-amid, Th.-ester, insbesondere Glycerylmonothioglykolat) werden beschrieben [7, 12, 13, 15]. Die Sensibilisierungspotenz des ATG scheint verglichen mit diesen Produkten deutlich schwächer zu sein [13].

Von einigen amerikanischen Autoren wird ATG überwiegend nur als hautreizend eingeschätzt [10].

Bewertung

Aufgrund der nicht unerheblichen Zahl von Sensibilisierungen durch ATG bei Friseuren, der positiven

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Testergebnisse in verschiedenen Hautkliniken und der Kreuzreaktionen muß die sensibilisierende Wirkung für die Haut (R43) als gesichert angesehen werden. Im Vergleich mit Estern der Thioglykolsäure (z. B. Glycerylmonothioglykolat) ist die Sensibilisierungshäufigkeit deutlich geringer.

Experimentelle Untersuchungen fielen nicht eindeutig im Sinne einer Sensibilisierung aus.

Literatur

[1] Anonym (Expert Panel): Final report on the safety assessment of ammonium and glyceryl thioglykolates and thioglycolic acid - 11. J. Am. Colleg. Toxicol. 10 (1991), 135-192

[2] Cronin, E.: Contact Dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980

[3] Downing, J. G.: Dangers involved in dyes, cosmetics and permanent wave lotion applied to hair and scalp. Arch. Derm Syph. 63 (1951), 561-564

[4] Frosch, P. J.; Barrows, D.; Camarasa, J. G.; Dooms-Goosens, A.; Ducombs, G.; Lahti, A.; Menné, T.; Rycroft, R. J. G.; Shaw, S.; White, I. R.; Wilkinson, J. D.: Allergic reaction to a hairdressers series: results from 9 European centres. Contact Dermatitis 28 (1993), 180-183

[5] Gehse, M.; Scheer, T.; Gehring, W.; Gloor, M.: Das Friseurekzem – Ergebnisse gutachterlicher Bewertungen von 1984-1987. Z. Hautkrankh. 64 (1989), 172-178

[6] Guerra, L.; Bardazzi, F.; Tosti, A.: Contact dermatitis in hairdressers clients. Contact Dermatitis 26 (1992), 108-111

[7] Guerra, L.; Tosti, E.; Bardazzi, F.; Pigatto, P.; Lisi, B.; Santucci, R.; Valsecchi, R.; Schena, D.; Angelini, G.; Sertoli, A.; Ayala, F.; Kokelj, F.: Contact dermatitis in hairdressers: the Italien Experience. Contact Dermatitis 26 (1992), 101-107

[8] Itoh, M.; Ishihara, M.; Hosono, K.; Kanton, H.; Nishimura, M.: Allergens in hairdresser hand dermatitis. Skin Res. 27 (1985), 510-520

[9] James, J.; Calnan, C. D.: Dermatitis in ladies hairdressers. Zit. bei [1]

[10] Marks, J. G.: Cosmetics. In: Adams, R. M.: Occupational skin disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990, 326-348

[11] Matsunaga, K.; Hosokawa, K.; Suzuki, M. et al.: Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. Contact Dermatitis 18 (1988), 94-96

[12] Peters, K.-P.; Frosch, P. J.; Uter, W.; Schnuch, A.; Arnold, R.; Bahmer, F.; Brasch, J.; Diepgen, T. L.; Elsner, F.; Fuchs, Th.; Henseler, T.; Müller, S.; Przybilla, B.; Schulze-Dirks, A.; Stary, A.; Zimmermann, J.: Typ IV-Allergien auf Friseurstoffe. Dermatosen 42 (1994), 50-57

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[13] Schulz, K. H.: Durch Thioglykolsäurederivate ausgelöste Kontaktekzeme im Friseurberuf. Untersuchungen über Sensibilisierung und Gruppensensibilisierung gegenüber Thioglykolsäurederivaten. Berufsdermatosen 9 (1961), 244-257

[14] Seidenari, S.; Gimma, A.; Manzini, B. M.; Di Nardo, A.; Pepe, P.: Sensibilizzazione per contatto e atopia nei parrucchieri. G. Ital. Dermatol. Venereol. 126 (1991), 215-219

[15] Tosti, A.; Melino, M.; Bardazzi, F.: Contact dermatitis due to glyceryl monothioglykolate. Contact Dermatitis 19 (1899), 71-72

[16] Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetik-V) vom 25. März 1991 (BGBl. I S. 802)

[17] Wall, L. M.; Gebauer, K. A.: Occupational skin disease in Western Australien. Contact Dermatitis 24 (1991), 101-109

[18] Yamasaki, R.; Deiko, S.; Jidoi, J.: Allergic contact dermatitis to ammonium thioglykolate. Contact Dermatitis 11 (1984), 255

(Stand: Mai 1999)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

21. Ammoniumpersulfat (CAS-Nr. 7727-54-0) (Ammoniumperoxodisulfat, Ammoniumperoxydisulfat)

Vorkommen

Alkali-Persulfate sind starke Bleich- und Oxidationsmittel. Sie werden als Polymerisationsbeschleuniger, Antiseptika, bei der Bearbeitung von Metallen, in der Fotografie, bei der Herstellung von Anilinfarben, in Haarbleichmitteln (Blondiercremes) u.a. eingesetzt [6]. Die Verwendung als Mehlverbesserungsmittel ist in einer Reihe von Ländern verboten.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Etwa seit der Jahrhundertwende wurden Kalium- und Ammoniumpersulfat als Mehlverbesserungsmittel eingesetzt und war häufig Ursache für das allergische Kontaktekzem bei Bäckern. Wagner (1959) fand bei einer Analyse von 500 allergischen Kontaktekzemen in 3 Jahren aus der Hautklinik Kiel 31 Fälle mit Persulfatekzem. Bei 13 % der 223 beruflich verursachten Fälle war der Epikutantest mit Persulfat positiv [20]. Bei einer Nachuntersuchung von Bäckern mit einer Berufsdermatose konnte Forck (1968) bei 27/44 positive Epikutantestreaktionen auf Ammoniumpersulfat und bei 26/44 auf Kaliumpersulfat (beide Substanzen sind zum Nachweis einer Persulfatallergie geeignet) bestätigen [6]. Preyss (1960) berichtete über 70 Bäcker mit Dermatitis, von denen 62,8 % eine berufliche Persulfatallergie hatten. Nachdem 1957 der Einsatz in Mehl und Backwaren wegen der Häufigkeit von Allergien in der Bundesrepublik Deutschland verboten wurde, sei das Bäckerekzem deutlich zurückgegangen [18].

In den Niederlanden wurden von 1986-1990 2320 Patienten zusätzlich zu der Standardreihe mit Ammonium- und Kaliumpersulfat getestet. 22 Frauen mit Handekzem (0,9 %) zeigen positive Testreaktionen auf eines oder beide Persulfate, 14 davon waren Friseure. 16 Personen reagierten auf beide Persulfate, 3 nur auf Ammoniumpersulfat [11]. Derzeitig sind Haarbleichmittel die häufigste Ursache für ein Persulfatekzem. Prävalenzen für eine Persulfatallergie vom Spättyp werden bei der Testung von Friseuren in 24,5 % (12/49) [12], 11,3 % (34/302) [10], 15,9 % (30/189) [17] gefunden. Bei der Testung mit der Friseurserie in 9 europäischen Zentren lag die Häufigkeit der Reaktionen auf Ammoniumpersulfat zwischen 1,2 (Finnland) und 20 % (Deutschland) [7]. Guerra [9] berichtete über 7 (2,7 %) positive Reaktionen auf Ammoniumpersulfat bei 261 Friseurkunden mit Dermatitis.

Persulfate verursachen auch Überempfindlichkeitsreaktionen an den Atemwegen und der Haut unter dem Bild von Typ-I-Reaktionen (Kontakturtikaria, Rhinitis, Asthma). Darüber gibt es zahlreiche Kasuistiken und Untersuchungen zur Prävalenz bei Exponierten [1, 2, 5, 13, 15, 19, 23]. Pathogenetisch werden Irritation der Atemwege, Steigerung der unspezifischen bronchialen Reaktivität und Induktion einer subklinischen Entzündung sowie unspezifische Histaminliberation diskutiert [1, 4, 14, 16]. Die Krankheitsbilder, der Verlauf der Beschwerden und in der Regel positive Pricktests sind Hinweise für eine allergische Genese, über den Nachweis von spezifischen IgE wurde jedoch bisher lediglich einmal berichtet (keine Bestätigung durch weitere Positivkontrollen) [3]. Gleichzeitiges Auftreten von allergischem Kontaktekzem und Atemwegsbeschwerden (positiver Epikutantest und Pricktest) wurde beobachtet [21].

Hautveränderungen in Form von Juckreiz, roten Papeln und Ekzemherden („rashes“) wurden bei 20 bis 70 % von neuen Beschäftigten in der Persulfatproduktion beobachtet und als Irritation bewertet [22].

Daten von experimentellen Untersuchungen zur sensibilisierenden Wirkung durch Hautkontakt fanden sich nicht.

Bewertung

Die Häufigkeit von positiven Testreaktionen in Exponiertenkollektiven und Einzelfallbeobachtungen belegen die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) und Überempfindlichkeitsreaktionen durch Einatmen.

Literatur

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[1] Baur, X.; Mensing, T.; Marek, W.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zum Blondiermittelasthma. In: Gesundheitsgefährdung im Friseurhandwerk. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag, 1996, 82-86

[2] Blainey, A. D.; Ollier, S.; Cundell, D.; Smith, R. E.; Davie, R. J.: Occupational asthma in a hairdressing salon. Thorax 41 (1986), 42-50

[3] Brauel, R.; Brauel, P.; Stresemann, E.: Kontakturtikaria, Rhinopathie und allergisches Bronchialasthma durch Ammoniumpersulfat in Blondiermittel. Allergologie 18 (1995), 438-440

[4] Calnan, C. D.; Shuster, S.: Reactions to ammonium persulfate. Arch. Dermatol. 88 (1963), 812-815

[5] Drexler, H.; Schiel, R.; Lehnert, G.: Berufsbedingte obstruktive Atemwegserkrankungen im Friseurhandwerk. In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin. Stuttgart: Gentner Verlag, 1992, 193-196

[6] Forck, G.: Vorkommen und Persistenz von Persulfatallergien. Berufsdermatosen 16 (1968), 84-92

[7] Frosch, P. J.; Barrows, D.; Camarasa, J. G.; Dooms-Goosens, A.; Ducombs, G.; Lahti, A.; Menné, T.; Rycroft, R. J. G.; Shaw, S.; White, I. R.; Wilkinson, J. D.: Allergic reaction to a hairdressers series: results from 9 European centres. Contact Derm. 28 (1993), 180-183

[8] Gamboa, P. M.; de la Cuesta, C. G.; Garcia, B. E.; Castillo, J. G.; Oehling, A.: Late asthma reaction in a hairdresser, due to the inhalation of ammonium persulphate salts. Allergol. et Immunopathol. 17 (1989), 109-111

[9] Guerra, L.; Bardazzi, F.; Tosti, A.: Contact dermatitis in hairdressers' clients. Contact Dermatit. 26 (1992), 108-111

[10] Guerra, L.; Tosti, E.; Bardazzi, F.; Pigatto, P.; Lisi, B.; Santucci, R.; Valsecchi, R.; Schena, D.; Angelini, G.; Sertoli, A.; Ayala, F.; Kokelj, F.: Contact dermatitis in hairdressers: the Italien Experience. Contact Derm. 26 (1992), 101-107

[11] van Joost, Th.; Roeseyanto, I. D.: Sensitization to persulphates in occupational and non-occupational hand dermatitis. Contact Derm. 24 (1991), 376-378

[12] Kellett, J. K.; Beck, M. H.: Ammonium persulphate sensitivity in hairdressers. Contact Derm. 13 (1985), 26-28

[13] Meindl, K.; Meyer, R.: Asthma und Urtikaria im Friseurberuf durch Persulfat-haltige Blondiermittel. Zbl. Arbeitsmed. 3 (1969), 75-79

[14] Mensing, T.; Marek, W.; Raulf-Heimsoth, M.; Baur, X.: Blondiermittelbestandteile als Auslöser einer bronchialen Überempfindlichkeit – Untersuchungen an einem Modell für berufsbedingte Lungenschädigungen. Pneumologie 7 (1995), 418-427

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[15] Parra, F. M.; Igea, J. M.; Quirce, S.; Ferrando, M. C.; Martin, J. A.; Losada, E.: Occupational asthma in hairdressers caused by persulfate salts. Allergy 47 (1992), 656-660

[16] Parsons, J. F.; Goodwin, B. F. J.; Safford, R. J.: Studies on the action of histamine release by persulphates. Food Cosmet. Toxicol. 17 (1979), 129-136

[17] Peters, K.-P.; Frosch, P. J.; Uter, W.; Schnuch, A.; Arnold, R.; Bahmer, F.; Brasch, J.; Diepgen, T. L.; Elsner, F.; Fuchs, Th.; Henseler, T.; Müller, S.; Przybilla, B.; Schulze-Dirks, A.; Stary, A.; Zimmermann, J.: Typ-IV-Allergien auf Friseurstoffe. Dermatosen 42 (1994), 50-57

[18] v. Preyss, J. A.: Zur Beurteilung des Bäckerekzems. Berufsdermatosen 8 (1960), 68-72

[19] Schwaiblmair, M.; Baur, X.; Fruhmann, G.: Asthma bronchiale durch Blondiermittel im Friseurberuf. Dtsch. med. Wschr. 115 (1990), 695-697

[20] Wagner, G.: Eine Analyse von 500 allergischen Kontaktekzemen. Berufsdermatosen 7 (1959) 307-319

[21] Wallenstein, G.; Wagner, E.; Schöneich, R.: Polyvalente Allergie (Asthma, Ekzem) durch Friseurchemikalien – Kasuistik. Allergologie 15 (1992), 69, Autorenreferate

[22] White, I. R. et al.: Rashes amongst persulphate workers. Contact Derm. 8 (1992), 168-172

[23] Wrbitzky, R.; Drexler, H.; Letzel, S.: Early reaction type allergies and diseases of the respiratory passages in employees from persulphate produktion. Int. Arch. Occup. Environ. Health 67 (1995), 413-417

(Stand: Mai 1999)

22. Benzalkoniumchlorid (CAS Nr. 8001-54-5) (N-Alkyl-N-benzyl-N,N-dimethylammoniumchlorid)

(Gemisch von Alkylbenzyldimethylammoniumchloriden, wobei der N-Alkylrest aus aliphatischen Kohlenstoffketten der Länge C_8 bis C_{18} besteht)

Vorkommen

Benzalkoniumchlorid wird als Konservierungsmittel, Desinfektionsmittel für chirurgische Instrumente sowie von Flächen (0,2 %), Händedesinfektion (0,2 %), für Fußbäder und Waschungen (0,1 %), zur Hohlraumdesinfektion (z.B. Blasenspülung; 0,05 %), in medizinischen Gurgellösungen (3,3 %) oder Halstabletten [39], als Konservierungsmittel in topisch eingesetzten Medikamenten (z.B. Augen- und Nasentropfen, Augentropfen 0,01-0,02 % [14], Wundsalben), medizinischen Pflasterverbänden [30], zur lokalen Empfängnisverhütung (1,18 %) [34] und Kosmetika (z.B. Deodorantien, Höchstkonzentration 0,25 % [3]), Algicid in Schwimmbädern (3 ml/m^3 einer 33 %igen Lösung) und Springbrunnen eingesetzt. Technische Verwendung findet es in der Farbstoffsynthese, Metallurgie, Landwirtschaft, Textilverarbeitung [24].

Arbeitsdermatologische und experimentelle Daten

Toxische Kontaktdermatitis wurde nach Kontakt mit 1 % Benzalkoniumchlorid beschrieben [19]. Bei der

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Untersuchung an 42 gesunden Freiwilligen konnte mit 0,5 % oder 1 % Benzalkoniumchlorid in Wasser Reizeffekte bei 29 % bzw. 31 % der Probanden ausgelöst werden [51]. In einer Untersuchung an 289 Ekzempatienten und 35 Kontrollpersonen wurden mit 0,1 % Benzalkoniumchlorid positive Epikutantest-Reaktionen bei 7/289 (2,4 %) bzw. 1/35 (2,9 %) Personen beschrieben, während das Ergebnis mit 0,01 % Benzalkoniumchlorid 2/289 (0,7 %) bzw. 0/35 lautete [25]. Corazza [6] sah bei einem Fall von allergischem Kontaktekzem positive Testbefunde auf 0,1 % und 0,01 % Benzalkoniumchlorid und diskutierte eine Reizschwelle bei 0,1 %. Von 130 gesunden Probanden reagierte keiner auf 0,1 % Benzalkoniumchlorid im Epikutantest, während von 110 Ekzempatienten einer reagierte [30].

Befunde von Testkollektiven aus Hautkliniken

Zahl der Patienten	Testkonz.	Positiv	Referenz
N		N (%)	
441	0,1 %	0	Mitchel 1982 [35]
611	?	0	Meneghini 1971 [33]
627	0,1 %	8 (1,3)	De Groot [9]
4600	0,1 %	71 (1,54)	Romaguera 1980 [38]
1775	0,1 %	32 (1,8)	Brasch 1993 [4] Frosch 1994 [16]
11308	0,1 %	207 (1,8)	Schnuch 1997 [44]
2806	0,1 %	60 (2,13)	Camarasa 1979 [5]
74	0,1 %	4 (5,33)	Garcia-Perez 1975 [21]
2295	0,1 %	127 (5,5)	Perrenoud 1994 [37]
2146	0,1 %	91 (7,2)	Fuchs 1993 [17]
2146	0,1 %	16 (0,75)	Fuchs 1993 [17]

Von 1775 Patienten verschiedener Hautkliniken in Deutschland zeigten sich bei 32 Patienten (1,8 %) Befunde im Epikutantest mit 0,1 % Benzalkoniumchlorid, die als eine Sensibilisierung gewertet wurden. Zusätzlich wurden fragliche Reaktionen, die auch im Sinne einer Reizung gedeutet werden können, bei 65 Patienten (3,66 %) beschrieben. Das Verhältnis der allergischen zu den fraglich/irritativen Reaktionen betrug -0,2, womit deutlich wird, daß in einem nicht geringen Anteil auch irritative Reaktionen möglich sind [4, 16]. Von 32 Patienten einer Hautklinik reagierten 5 positiv auf 0,1 % Benzalkoniumchlorid. In einer abklärenden Untersuchung an 3 der Patienten erbrachte der „Use-Test“ mit dermaler Applikation auf den Unterarm 5x/Tag über 4 Tage nur bei einem Patienten ein positives Ergebnis [26]. In einer anderen Untersuchung war der Anwendungstest (ROAT) in 27 % positiv [17].

Befunde von ausgewählten Testkollektiven

Beschäftigte im medizinischen Bereich:

Eine Befragung von 1301 Krankenhaus-Beschäftigten ergab in 28,1 % der Fälle klinisch Hinweise auf eine Kontaktdermatitis verschiedenster Ursache. Bei der Epikutantestung dieser Personen zeigte sich in einem Fall eine positive Reaktion mit 0,25 % Benzalkoniumchlorid. Hinweise auf eine reizende Wirkung des Benzalkoniumchlorides durch arbeitsbedingte Anwendung wurde bei 24 Personen festgestellt [48]. In einer weiteren Untersuchung an Beschäftigten des Gesundheitswesens betrug die Reaktionsrate bei

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Krankenschwestern 18/703 (2,4 %), bei Zahnarzthelferinnen 3/92 (3,3 %) und bei Sprechstundenhilfen 1/150 (0,6 %) [45]. Bei einer getrennten Erfassung von Beschäftigten im Pflegebereich und Ärzten reagierten von 45 Ärzten keiner und von 323 Pflegern 5,5 % [42]. Die Testergebnisse von Ekzempatienten der Hautklinik Ulm von 1981 bis 1989 wurden nach Berufsgruppen ausgewertet. In der Gruppe der Heil- und Pflegeberufe (95 Personen) reagierten 2,1 % auf Benzalkoniumchlorid (0,1 % in Vaseline; keine Angaben zur Relevanz und Exposition) [20]. Von 371 überwiegend in medizinischen Berufen Beschäftigten in der DDR, zeigten 2 eine positive Testreaktion auf Benzalkoniumchlorid (0,1 %). Es wurde eine außerberufliche Sensibilisierung durch Augenmedikamente angenommen [40]. Von 120 Krankenhausangestellten, die Feuchtarbeit verrichteten (71 % Krankenschwestern, 16 % Reinigungskräfte, 12 % Küchenarbeiter) und an Händeekzem erkrankt waren, reagierten 4,1 % im Epikutantest auf Benzalkoniumchlorid (0,1 %, Vehikel nicht angegeben). Der Prick-Test mit 0,1 % Benzalkoniumchlorid war bei 5 von 41 Patienten positiv (Sofortreaktion). In einem Fall wurde Relevanz angenommen, da der Prick-Test mit dem Hautpflegemittel, welches Benzalkoniumchlorid enthielt, ebenfalls positiv war. Für die anderen 4 Fälle sei Relevanz wahrscheinlich [36].

Fallberichte liegen über eine Zahnarzthelferin, die auch auf Glutaraldehyd und andere Stoffe reagierte [8], einen Tierarzt [10] und eine Krankenschwester [29] vor.

Patienten, die Medikamente angewendet hatten:

Bei der Untersuchung von 100 Patienten, die mehrere Monate mit benzalkoniumchlorid-haltigen Augentropfen behandelt wurden, ergab sich im Epikutantest (0,07 %) bei 6 Personen ein positiver Befund (6 %) [1]. In einer anderen Erhebung waren es von 27 Patienten einer (3,7 %) (Benzalkoniumchlorid 0,1 %) [23] bzw. von 100 Patienten 6 (6 %) [41]. Von 142 Patienten mit Otitis externa zeigten 9 (6,3 %) positive Epikutantest-Reaktionen mit Benzalkoniumchlorid (0,1 %) [15]. Daten von 811 Patienten unter der Diagnose Stauungsdermatitis oder Unterschenkelekzem wurden aus dem Pool des IVDK (11/89 bis 6/93) ausgewertet.

Von 302 Patienten, die unter anderem auch mit speziellen Konservierungsmitteln getestet wurden, reagierten 4,3 % auf Benzalkoniumchlorid (0,1 % in Vaseline). Der Verlauf (mind. 72 Stunden Plateau- oder Crescendo, keine Decrescendoreaktionen) ließ auf eine allergische Reaktion schließen. Die Exposition wurde nicht geklärt [28]. Es wurden weitere Einzelfälle von allergischem Kontaktekzem durch Anwendung von Hautdesinfektionsmitteln [49], Augentropfen [7, 12, 13] und Deodorantien [46] dokumentiert. 5 Patienten mit Unverträglichkeit von Pflaster-/Gipsverbänden reagierten im Epikutantest auf Benzalkoniumchlorid (0,1 %) [30]. In einer weiteren Publikation der selben Arbeitsgruppe wurden bei 6 Patienten in 3 Fällen Reaktionen auf Benzalkoniumchlorid 0,1 % beschrieben, wobei diese Patienten auch auf andere Stoffe reagierten [47]. Die Testungen mit Benzalkoniumchlorid erfolgten überwiegend mit 0,1 % oder niedriger.

Kreuzreaktionen wurden mit Cetrimid (Cetyltrimethylammoniumbromid) [30] und dem Muskelrelaxans Suxamethonium [50] beschrieben. Die in Auswertungen des IVDK ermittelte, relativ hohe Kopplung mit einer Stearylalkohol-Allergie (15 %) kann als Gruppenallergie gedeutet werden, obgleich strukturell auch die Möglichkeit einer Kreuzreaktion („langkettige Aliphaten-Allergie“) diskutiert wurde [45].

Ein Draize-Test an 186 Freiwilligen (Induktion 10 x 0,5 g 5 % bzw. 1 % über jeweils 48 oder 72 Stunden, Auslösekonzentration 0,1 %) [31] sowie ein Maximierungstest an 24 Freiwilligen (Induktion 25 %, Auslösung 10 %) [27] waren negativ, ebenso Studien an 200 Freiwilligen, die über 5 Tage mit einem nicht näher charakterisierten Benzalkoniumsalz (0,1 %) behandelt wurden (Auslösekonzentration 1 %) [zit. bei 2] und an 50 Freiwilligen, die mehrfach mit Benzalkoniumchlorid 20 % in Wasser behandelt worden waren [11].

Im Mouse Ear Swelling Test (MEST) ergab sich nach Induktion mit 1 % und Auslösung mit 3 % eine geringfügige Zunahme der Ohr-Dicke bei 30 % der Tiere [18]. Dieses Ergebnis ist als fraglich positiv zu bezeichnen, insbesondere unter Berücksichtigung der bekannten Reizwirkung. Ein Maximierungstest (Induktion intradermal mit 1 % und dermal mit 10 %, Auslösung mit 3 %) war negativ [18]. In einer weiteren Studie (Induktion intradermal und epidermal mit 0,1 %) zeigten bei Auslösung nach 24 Stunden 4/20 Tieren und nach 48 Stunden 2/20 Tieren schwache Effekte [43].

In einem Bühler-Test (Induktion 10 % und Auslösung 0,5 % in Vaseline) zeigte sich eine schwach positive Reaktion bei 2/10 Tieren [22].

In einem Optimierungstest nach Maurer (intradermale Induktion 9 x 0,1 %, davon 6 x mit FCA, intradermale

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Auslösebehandlung mit 0,1 %) wurden positive Reaktionen bei 11/20 Tieren beschrieben, während bei dermaler Auslösebehandlung (0,3 %) bei 4/19 Tieren eine Reaktion zu beobachten war. Dieses Ergebnis wurde als positv nach intradermaler Auslösung und negativ nach dermaler Auslösung interpretiert [32].

Bewertung

Die Sensibilisierungsraten in Testkollektiven und speziellen Exponiertengruppen sprechen für eine sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43). Freiwillige Probanden konnten nicht sensibilisiert werden. Tierversuche fielen negativ oder nur fraglich bzw. schwach positiv aus.

In der Allgemeinbevölkerung ist Benzalkoniumchlorid ein seltenes Allergen, das aber in bestimmten (medizinischen) Berufen mit entsprechender Exposition eine Bedeutung hat. Dabei muß beachtet werden, daß aufgrund der niedrigen Reizschwelle von Benzalkoniumchlorid, die mit 0,1 % etwa im Bereich der üblicherweise verwendeten Testkonzentration liegt, die Zahl der tatsächlichen allergischen Reaktionen mit klinischer Relevanz niedriger liegen kann, als die im Epikutantest ermittelten Daten.

Literatur

[1] Afzelius, H.; Thulin, H.: Allergic reactions to benzalkonium chloride. Contact Derm. 5 (1979), 60

[2] BIBRA Toxicity Profile 1989

[3] Blaue Liste, Inhaltstoffe kosmetischer Mittel. Aulendorf: Editio Cantor, 1989

[4] Brasch, J.; Henseler, T.; Frosch, P. J.: Patch test reactions to a preliminary preservatives series. – A retrospective study based on data collected by the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK) in Germany. Dermatosen 41 (1993), 71-76

[5] Camarasa, J. M. G.: First epidemiological study of contact dermatitis in Spain – 1977. Acta Dermatovener. Suppl. 59 (1979), 33-37

[6] Corazza, M.; Virgili, A.: Airborne allergic contact dermatitis from benzalkonium chloride. Contact Derm. 28 (1993), 195-196

[7] Cox, N. H.: Allergy to benzalkonium chloride simulating dermatomyositis. Contact Derm. 31 (1994), 40

[8] Cusano, F.; Luciano, S.; Contact allergy to benzalkonium chloride and glutaraldehyde in a dental nurse. Contact Derm. 28 (1993) 127

[9] De Groot, A. C.; Weyland, J. W.; Bos, J. D.; Jagtman, B. A.: Contact allergy to preservatives. Contact Derm. 14 (1986), 120-121

[10] Falk, E. S.; Hektoen, H.; Thune, P. O.: Skin and respiratory tract symptoms in veterinary surgeons. Contact Derm. 12 (1985), 274-278

[11] Finnegan, J. K.; Dienna, J. B.: Toxicological Observations on Certain Surface-Active Agents. Proc. Scient. Sect. Toilet Goods Ass. 20 (1953), 16-19

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[12] Fisher, A. A.; Stillmann, M. A.: Allergic Contact Sensitivity to Benzalkonium Chloride. Arch. Derm. 106 (1972), 169-171

[13] Fisher, A. A.: Allergic contact dermatitis and conjunctivitis from benzalkonium chloride. Cutis 39 (1987), 381-383

[14] Foster, J. H. S.: Preservation of ophthalmic solutions – Part 2. Manufacturing Chemist and Aerosol News 36 (1965), 43-46

[15] Fräki, J. E.; Kalimo, K.; Tuohimaa, P.; Aantaa, E: Contact allergy to various components of topical preparations for treatment of external otitis. Acta Otolaryngol. (Stockh.) 100 (1985), 414-418

[16] Frosch, P. J.: Kontaktallergene in Kosmetika. Bundesgesundheitsbl. 10 (1994), 418-419

[17] Fuchs, Th.; Meinert, A.; Aberer, W.; Bahmer, F. A.; Peters, K. P.; Lischka, G.; Schulze-Dirks, A.; Enders, F.; Frosch, P. J.: Benzalkoniumchlorid – relevantes Kontaktallergen oder Irritans? – Ergebnisse einer Multicenter-Studie der Deutschen Kontaktallergiegruppe. Hautarzt 44 (1993), 699-702

[18] Gad, S. C.; Dunn, B. J.; Dobbs, D. W.; Reilly, Ch.; Walsh, R. D.: Development and Validation of an Alternative Dermal Sensitization Test: The Mouse Ear Swelling Test (MEST). Toxicol. Appl. Pharmacol. 84 (1986), 93-114

[19] Gall, H.: Toxisches Kontaktekzem auf die quarternäre Ammoniumverbindung Benzalkoniumchlorid. Dermatosen 27 (1979), 139-140

[20] Gall, H.; Hutter, J.; Kaufmann, R.; Seidel, H.-J.: Epikutantest-Ergebnisse in Frauenberufen. Dermatosen 45 (1997), 160-164

[21] Garcia-Perez, A.; Moran, M.: Dermatitis from quaternary ammonium compounds. Contact Dermatitis 1 (1975), 316-317

[22] Goh, C. L.: Contact sensitivity to topical antimicrobials. (II). Sensitizing potentials of some topical antimicrobials. Contact Dermatitis 21, (1989), 166-171

[23] Hätinen, A.; Teräsvirta, M.; Fräki, J. E.: Contact allergy to components in topical ophthalmologic preparations. Acta Ophthalmologica 63 (1985), 424-426

[24] Hausen, B. M.; Brinkmann, J.; Dohn W.: Bezalkoniumchlorid. In: Lexikon der Kontaktallergene, Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech (1992/1994)

[25] Itoh, M.; Ishihara, M.; Hosono, K.; Kantoh, H.; Kinoshita, M.; Yamada, K.; Nishimura, M.: Results of Patch Tests Conduced between 1978 and 1985 using Cosmetic Ingredients. Skin Research 28 (1986), Suppl. 2, 110-119

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[26] Klein, G. F.; Sepp, N.; Fritsch, P.; Allergic reactions to benzalkonium chloride? Do the use test! Contact Derm. 25 (1991), 269-270

[27] Kligman, J.: The Identification of Contact Allergens by Human Assay. III. The Maximization Test: A Procedure for Screening and Rating Contact Sensitizers. Invest. Derm. 47 (1966), 393

[28] Lange-Ionescu, S.; Pilz, B.; Geier, J.; Frosch, P.-J.: Kontaktallergien bei Patienten mit Stauungsdermatitis oder Ekzem der Beine. Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken und der Deutschen Kontaktallergiegruppe. Dermatosen 44 (1996), 14-22

[29] Lombardi, P.; Gola, M.; Acciai, M. C.; Sertoli, A.: Unusual occupational allergic contact dermatitis in a nurse. Contact Derm. 20 (1989), 302-303

[30] Lovell, C. R.; Staniforth, P.: Contact allergy to benzalkonium chloride in plaster of Paris. Contact Derm. 7 (1981), 343-344

[31] Marzulli, F. N.; Maibach, H. I.: The Use of Graded Concentrations in Studying Skin Sensitizers: Experimental Contact Sensitization in Man. Fd. Cosmet. Toxicol. 12 (1974), 219-227

[32] Maurer, Th.: The Optimization Test. Curr. Probl. Derm. 14 (1985), 114-151

[33] Meneghini, C. L.; Rantuccio, F.; Lomuto, M.: Additives, Vehicles and Active Drugs of Topical Medicaments as Causes of Delayed-Type Allergic Dermatitis. Dermatologica 143 (1982), 137-147

[34] Meyer, U.; Runnebaum, G. B.: Benzalkonium-Chlorid zur vaginalen Kontrazeption – der Scheidenschwamm. Geburtsh. und Frauenheilk. 50 (1990), 542-547

[35] Mitchell, J. C.; Adams, R. M.; Glendenning, W. E.; Fisher, A.; Kanof, N.; Larsen, W.: Maibach, H. I.; Rudner, E. J.; Schnorr, W.; Storrs, F.; Taylor, J. S.: Results of Standard Patch Tests with Substances abandoned. Contact Derm. 8 (1982), 336-337

[36] Nilsson, E.: Contact sensitivity and urticaria in „wet“ work. Contact Derm. 13 (1985), 321-328

[37] Perrenoud, D.; Bircher, A.; Hunziker, T.; Suter, H.; Bruckner-Tuderman, L.; Stager, J.; Thurlimann, W.; Schmid, P.; Suard, A.; Hunziker, N.: Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Swiss Contact Dermatitis Research Group. Contact Derm. 30 (1994), 276-279

[38] Romaguera, C.; Grimalt, F.: Statistical and comparative study of 4600 patients tested in Barcelona (1973-1977). Contact Derm. 6 (1980), 309-315

[39] Rote Liste 1996. Arzneimittelverzeichnis. Aulendorf: Editio Cantor, 1996

[40] Rothe, A.; Fiß, I.; Wagner, E.: Zum Kontaktekzem durch formaldehydfreie Desinfektionsmittel. Hyg. Med. 18 (1993), 167-175

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[41] Rudzki, E.; Kecik, T.; Rebandel, P.; Portacha, L.; Pauk, M.: Frequency of contact sensitivity to drugs and preservatives in patients with conjunctivitis. Contact Derm. 33 (1995), 270

[42] Rustemeyer, Th.; Pilz, B.; Frosch, P. J.: Kontaktallergien in medizinischen Berufen. Hautarzt 45 (1994), 834-844

[43] Schallreuther, K. U.; Schulz, K. H.: A comparative study of the allergenicity of quaternary ammonium compounds in guinea-pigs. Clin. Experiment. Dermatol. 11 (1986), 460-466

[44] Schnuch, A.: Benzalkoniumchlorid. Dertmatosen 45 (1997), 179-180

[45] Schnuch, A.; Arnold, R.; Bahmer, F.; Brasch, J.; Diepgen, T. L.; Enders, F.; Frosch, P. J.; Fuchs, Th.; Geier, J.; Henseler, T.; Müller, St.; Peters, K.-P.; Schulze-Dirks, A.; Stary, A.; Uter, W.; Zimmermann, J.: Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe – Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). Dermatosen 41 (1993), 176-183

[46] Shmunes, E.; Levy, E. J.: Quaternary Ammonium Compound Contact Dermatitis from a Deodorant. Arch. Derm. 105 (1972), 91-93

[47] Staniforth, P.; Lovell, C. R.: Contact dermatitis related to constituent of an orthopaedic wool. Brit. Med. J. 283 (1981), 1297

[48] Stingeni, L.; Lampomarda, V.; Lisi, P.: Occupational hand dermatitis in hospital environments. Contact Derm. 33 (1995), 172-176

[49] Trevisan, G.; Kokelj, F.; Briscik, E.: Dermatite da contato al benzalconio cloruro simulante una dermatite da metalli. G. Ital. Dermatol. Venereol. 123 (1988), 513-515

[50] Weston, A.; Assem, E. S. K.: Possible link between anaphylactoid reactions to anaesthetics and chemicals in cosmetics and biocides. Agents Actions 41 (1994), C138-C139

[51] Willis, C. M.; Stephens, J. M.; Wilkinson, J. D.: Experimentally-induced irritant contact dermatitis. Determination of optimum irritant concentrations. Contact Derm. 18 (1988), 20-24

(Stand: Mai 1999)

23. 2-Chlor-10-(3-dimethyl-amino)propyl)-phenothiazin (CAS-Nr. 69-09-0) (Chlorpromazin)

Vorkommen

Chlorpromazin ist ein Medikament, das als Neuroleptikum, Antihistaminikum und Antiemetikum wirkt. Die Substanz gehört zur Klasse der Phenothiazine. Das Chlorpromazinpräparat wurde 1952 eingeführt, wird in der Humanmedizin allerdings seit längerem nur noch selten eingesetzt. In der Landwirtschaft wird es zur Sedierung von Ferkeln und Schlachtschweinen verwendet.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Schon bald nach seiner Einführung wurden photokontaktallergische Ekzeme beobachtet [1], und zwar fast ausschließlich beim Krankenpflegepersonal [2], das durch Hautkontakt mit dem Medikament sensibilisiert worden war. Nach verschiedenen Antibiotika und Lokalanaesthetika gehörten Phenothiazine zu den häufigsten beruflichen Kontaktallergenen im Gesundheitswesen der DDR [3]. Im Rahmen größerer Photopatchtest-Auswertungen fand sich Chlorpromazin unter den häufiger ermittelten Photoallergenen [4, 5].

Die Zahl der Neuerkrankungen im Gesundheitsdienst konnte durch Dragierung der Tabletten und durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit Ampullen allmählich vermindert werden.

Chlorpromazin wird als Humanarznei nur noch selten angewandt, kommt jedoch in der Landwirtschaft beim Zusammenbringen von Ferkelwürfen und zur Sedierung von Schlachtschweinen gelegentlich zum Einsatz. Der kaum vermeidbare Hautkontakt der Landwirte und der früher fehlende Warnhinweis hatten zur Folge, daß aus diesem Bereich über Photokontaktekzeme, aber auch über persistierende schwere Lichtüberempfindlichkeiten gegen Ultraviolett A („persistent light reaction“) berichtet wurde [6-9].

Bewertung

Chlorpromazin ist ein Photosensibilisator für die Haut (R43).

Literatur

[1] Schulz, K. H.; Wiskemann, A.; Wolf, K.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die photodynamische Wirksamkeit von Phenothioazinderivaten, insbesondere von Megaphen. Arch. klin. exp. Derm. 202 (1956), 285-298

[2] Rudzki, E.: Occupational dermatitis among health service workers. Dermatosen 27 (1979), 112-125

[3] Rothe, A.; Bräunlich, A.: Zur Epidemiologie der Berufsdermatosen in der ehemaligen DDR. In: J. Ring (Hrsg.): Epidemiologie allergischer Erkrankungen. München: MMV, Medizin Verlag, 1991, 83-97

[4] Wennersten, G.; Thune, P.; Brodthagen, H.; Jansen, C.; Rystedt, I.: The Scandinavian multicenter photopatch study. Preliminary results. Contact Dermatitis 10 (1984), 305-309

[5] Hölzle, E.: Photopatch-Test: Ergebnisse der multizentrischen Studie. Akt. Dermatol. 17 (1991), 117-123

[6] Ertle, T.: Beruflich bedingte Kontakt- und Photokontaktallergie bei einem Landwirt durch Chlorpromazin. Dermatosen 30 (1982), 120-122

[7] Schauder, S.: Olaquindox und Chlorpromazin verursachen persistierende Lichtreaktionen bei Landwirten. Hautnah Derm. 8 (1992), 364-376

[8] Weyer, U.; Kowalzick, L.; Köster, W.; Ring, J.: Persistent light reaction associated with photoallergy towards chlorpromazine in a pigbreeder. Schweiz. med. Wschr. 121 (1991), Suppl. 40, II, 91

[9] Amblard, P.; Beani, J. C.; Reymond, J. L.: Persistent light reaction due to phenothiazines in atopic disease. Ann. Dermatol. Venereol. 109 (1992), 225-228

(Stand: Mai 1999)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

24. 2-Chloracetamid (CAS-Nr. 79-07-2) (Chloracetamid, 2-Chloressigsäureamid)

Vorkommen

Chloracetamid wird in Konzentrationen bis 0,4 % als Konservierungsmittel in technischen Produkten (Kühlschmiermitteln, Waschrohstoffen, Farben, Leimen, Leder, Schuhcreme u.a.), in Kosmetika (bis 0,3 % zugelassen) und auch in Heil- und Pflegecremes eingesetzt [6]. Kosmetika müssen den Hinweis „Enthält Chloracetamid“ erhalten [10].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

In ersten Berichten sind Einzelfälle von allergischem Kontaktekzem durch Chloracetamid in Babycreme, Hirudoid-Cremes oder andere Kosmetika publiziert worden. In weiteren Kasuistiken wurden Lederschuhe, Farben, Schneidöl u.a. konservierte Industrieprodukte als Ursache beschrieben. In allen Fällen waren Epikutantests mit Chloracetamid und vereinzelt auch mit N-Methylol-Chloracetamid positiv [Übersicht bei 6]. Durch Testung ausgewählter Exponiertengruppen wurden bei 3/70 Ulcus-cruris-Patienten [zit. bei 6], 18/51 Wollwachsalkoholallergikern [2] und 5/190 Malern [14] Sensibilisierungen gegen Chloracetamid nachgewiesen. Von den 5 Malern reagierten 4 auf einen Kleber, der 0,12 % Chloracetamid enthielt und auf Verdünnungen des Klebers (20 und 50 %). Übliche Testkonzentrationen für Chloracetamid sind 0,1 % und 0,2 %. Es wurde auch über eine positive Testreaktion auf 0,001 % Chloracetamid berichtet [15]. In Testkollektiven von Hautkliniken reagierten in Holland 0,6 % (3/501) Patienten [5], in der Schweiz 1989 1,5 % von 2295 Patienten mit Verdacht auf Kontaktekzem bzw. 3 % von 606 Testpatienten auf Chloracetamid [11, 7]. Fuchs u.a. [4] berichteten über 9,4 % (21/224) positive Testergebnisse mit Chloracetamid. Eine Multizenterstudie in Deutschland ergab von 1987 bis 1989 bei 53/4948 (1,1 %) Getesteten positive Reaktionen im Epikutantest [12]. Eine Auswertung von Daten von 11432 Getesteten aus deutschen Hautkliniken (1990 bis 1994) ergab Sensibilisierungen in 1,2 % (142) [13]. Von insgesamt 31 Getesteten mit Lederchemikalien zeigte eine Schuhfabrikarbeiterin eine Reaktion auf Chloracetamid, die nicht als relevant beurteilt wurde [9]. In den USA sind Sensibilisierungen gegen Chloracetamid selten (1/648 Getesteten) [zit. bei 6].

Bei experimentellen Studien an Freiwilligen konnten von Marzulli u.a. mit einem modifizierten Draize-Test mit einer Creme, die 1,25 % Chloracetamid enthielt (Okklusivtest für 48 oder 72 Stunden in 10 Applikationen) 17 % (35/205) sensibilisiert werden [zit. bei 1, 6]. Jordan et al. [8] führten einen modifizierten Draize-Test an 150 Probanden durch (Induktion mit 0,5 % Chloracetamid in Wasser, epikutane Applikation an je 3 Tagen für 3 Wochen, nach 2 Wochen 2 mal 48 Stunden Challangeapplikation von 0,5 % Chloracetamid) und sensibilisierten 31 % (47/150), 57 % der Frauen und 24,6 % der Männer. Cronin [3] berichtete über eine mögliche Sensibilisierung durch Epikutantestung mit 2 % Chloracetamid.

Sensibilisierungsversuche an Meerschweinchen (Maximierungstest mit FCA, Buehler Test, offener Epikutantest, auch auf abradierter Haut) waren bisher negativ oder maximal bei einem Tier positiv [zit. bei 1, 6].

Bewertung

Eine Vielzahl von Kasuistiken, die Sensibilisierungsraten in Exponiertenkollektiven, der Anteil positiver Reaktionen in Testkollektiven und die Ergebnisse von Sensibilisierungsversuchen am Menschen belegen die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) für 2-Chloracetamid in Anwendungskonzentrationen (bis ca. 0,4 %).

Literatur

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[1] Anonym (Expert Panel): Final report on the safety assessment of chloracetamide. J. Am. Coll. Toxicol. 10 (1991), 21-32

[2] Auth, R.; Pevny, I.; Gernot. P.: Ein Beitrag zur Wollwachsallergie. Akt. Dermatol. 10 (1984), 215-220

[3] Cronin, E.: Contact Dermatitis. Edinburgh, London and New York: Churchill Linvingstone, 1980

[4] Fuchs, T.; Ippen, H.: Hautallergien durch Konservierungsmittel. Pharmatechnol. 6 (1985), 52-55

[5] de Groot, A. C.; van Joost, T.; Bos, J. D.; Jagtman, B. A.; Bruynzeel, D.P.; Weyland, J. W.: Contact allergy to preservatives (II). Contact Derm. 15 (1986) 218-222

[6] Hausen, B. M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed Fachverlag, 1992, Losebl.-Ausg.

[7] Hunziker, N.: Prevalence of sensitization to 13 preservatives in Switzerland. Contact Derm. 23 (1990), 245

[8] Jordan, W. P.; King, S. E.: Delayed hypersensitivity in females. Conatact Derm. 3 (1977), 19-26

[9] Koch, P.; Nickolaus, G.; Geier, J.: Kontaktallergie bei Lederherstellern, Lederverarbeitern und in der Schuhindustrie. Dermatosen 44 (1996), 257-262

[10] Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetikverordnung) (Bek. der Neufassung vom 7. Oktober 1997), BGBl. I S. 2410-2448

[11] Perrenoud, D.; Bircher, T.; Hunziker, H. et al.: Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Contact Derm 30 (1994), 276-279

[12] Scheuer, B.; Rüther, T.; v. Bülow, V. et al.: Häufige Kontaktallergene. Akt. Dermatol. 18 (1992), 44-49

[13] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P.J.: Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. Br. J. Dermatol. 138 (1998), 467-476

[14] Wahlberg, J. E.; Högberg, M.; Skare, L.: Chloracetamide allergy in house painters. Contact Derm. 4 (1978), 116-117

[15] Wantke, F.; Demmer, C. M.; Götz, M.; Jarisch, R.: Sensitization to chloracetamide. Contact Derm. 29 (1993), 213-214

(Stand: Mai 1999)

25. 5-Chlor-2-methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on und 2-Methyl-2,3-dihydroisothiazol-3-on (CAS-Nr. 26172-55-4 und 2682-20-4) (CMI/MI)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Die Einzelsubstanzen CMI und MI liegen normalerweise als Gemisch [CAS 55965-84-9] im Verhältnis 3:1 in den in den Handel gebrachten Produkten vor.

Vorkommen

CMI/MI ist ein Biozid mit bakterizider (CMI) und fungizider (MI) Wirkung. Es wird eingesetzt in Kühlschmierstoffen, Klebern, Wachsen, Leder- und Textilien, wassermischbaren Farben, Holzschutzmitteln, bei der Papierherstellung (als Papierschleimbekämpfungsmittel), in (geschlossenen) Kühlwasserkreisläufen sowie in verschiedenen Kosmetika. Die Einsatzkonzentration liegt zwischen 5 ppm (0,0005 %) (Papierherstellung) und 30 ppm (0,003 %) (wässrige Farben). In Kosmetika sollte die Konzentration von 15 ppm nicht überschritten werden (rins-off-produkte), bei „leave-on"-Produkten soll die Konzentration, wenn es dort überhaupt eingesetzt wird, noch niedriger liegen [1–3]. Unterschiedliche Konzentrationen in verschiedenen Anwendungen scheinen vertretbar, da die Freisetzung von der Formulierung abhängt – z.B. geringere Freisetzung aus Polymer-Emulsionen und Farben, als aus wässrigen Lösungen [4]. Während im industriellen Bereich CMI/MI in großem Maßstab eingesetzt wird, ist seine Verwendung in Kosmetika deutlich zurückgegangen [5].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

CMI/MI erwies sich sowohl bei humanen als auch tierexperimentellen Untersuchungen zur Sensibilisierungspotenz als Sensibilisator [6–10]. Beziehungen zwischen der Induktionsdosis und der Sensibilisierung konnten ermittelt werden [6], wobei bis zur Konzentration von 15 ppm an über 200 Versuchspersonen keine Sensibilisierung erzeugt werden konnte [9]. In einer anderen Serie reagierten nach einer Induktion mit 12,5 ppm 1/84 und mit 20 ppm 2/45 [9], so daß die Induktionsschwelle wohl zwischen 10 und 20 ppm liegt. Konzentrationsschwellenbestimmungen ergaben, daß bis zu einer Konzentration von 7 ppm im okklusiven Epikutantest noch Reaktionen bei CMI/MI-Sensibilisierten nachgewiesen werden. Bei Untersuchungen zur Struktur-Allergenitätsbeziehung zeigte sich, daß das chlorierte (CMI) und (ausgeprägter) das dichlorierte Isothiazolinon (als geringe Verunreinigung in CMI/MI enthalten) eine stärkere Sensibilisierungspotenz aufweisen, als das nicht chlorierte MI [11]. Hingegen ist die Sensibilisierungspotenz von Isothiazolinonen mit „länger-kettiger" Substitution wie N-Octylisothiazolinon (OIT) oder 1,2-Benzisothia-zolinon (BIT) deutlich geringer [8, 12]. Während CMI/MI-Allergiker sowohl auf CMI als auch (seltener) auf MI reagieren [13], sind Kreuzreaktionen zwischen CMI/MI und OIT [14] oder CMI/MI und BIT [15, 16] praktisch nicht beobachtet worden. Auf Abbauprodukte von CMI/MI wurden keine allergischen Reaktionen nachgewiesen [17].

Die Häufigkeit der Sensibilisierung in der Bevölkerung hängt von der Selektion der untersuchten Bevölkerungsgruppe ab. In der Allgemeinbevölkerung wurde eine Rate von 0,4 % (Männer) und 1,0 % (Frauen) ermittelt – zum Vergleich mit anderen Allergenen: Duftstoffe (1,1/1,0), Nickel (2,2/11,1), Kaliumdichromat (0,7/0,3) [18]. Bei Patienten mit Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem ist die Rate höher, schwankt jedoch erheblich in Abhängigkeit von der Region, dem Untersuchungszeitraum und der demographischen Zusammensetzung des Kollektivs [19].

In einer großen multizentrischen Studie unter Beteiligung zahlreicher europäischer Kliniken lagen die Raten zwischen 0,4 % und 11,1 % [20]. In Nordamerika spielen die Isothiazolinone nicht die Rolle als Allergen, die sie in Europa einnahmen [21, 22]. In den achtziger Jahren ermittelten Kliniken der DKG noch eine Rate von 5,2 % [23], wohingegen die letzten Auswertungen der Kliniken des IVDK das CMI/MI im Bereich von etwas über 2 % finden [24], nach einem stetigen, wenn auch langsamen Rückgang über die letzten Jahre [25, 26]. In Kollektiven mit einem hohen Anteil an berufsdermatologischen Fällen liegt die Sensibilisierungsrate höher [24]. Einzelne Berufszweige sind durch ihre berufsspezifische Exposition offenbar häufiger betroffen [27–29]. Einzelfälle einer aerogenen Kontaktdermatitis wurden beobachtet [30–32].

Trotz eines weiten Einsatzes in den USA wurden dort nicht so hohe Raten wie in Europa beobachtet. Als das entscheidende Problem erscheint ein ungeeigneter (z.B. in leave-on Produkten) oder unsachgemäßer Einsatz in zu hohen Einsatzkonzentrationen in „nicht-Kosmetika". Der Arbeitsschutz sollte auf strikte Einhaltung und ggf. Überwachung der Konzentrationen gerichtet sein.

Abschließende Bewertung

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

CMI/MI ist ein Biozid mit hautsensibilisierender Wirkung (R43).

Literatur

[1] Bruze, M.; Gruvberger, B.; Björkner, B.: Kathon CG – an unusual contact sensitizer. In: T. Menne, H. I. Maibach (Eds): Exogenous dermatoses: Environmental dermatitis. Boca Raton Ann Arbor Boston: CRC Press,1990, 283-298

[2] de Groot, A. C.: Methylisothiazolinone/Methylchloroisothiazolinone (Kathon CG) Allergy: An Updated Review. Am. J. Contact Dermatitis 1 (1990), 151-156

[3] Hausen, B. M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed Fachverlag, 1992/1994, Losebl.-Ausg.

[4] Jayjock, M. A.; Hazelton, G. A.; Lewis, P. G.; Wooder, M. F.: Formulation Effect on the Dermal Bioavailability of Isothiazolone Biocide. Food Chem. Toxicol. 34 (1996), 277-282

[5] Ellis, J.: Preservatives in cosmetic products – „Hitlists“ and EEC legislation. Preservatech Conference Proceedings. Augsburg: Verlag für chemische Industrie, H. Ziolkowsky, 1995, 136-158

[6] Chan, P. K.; Baldwin, R. C.; Parsons, R. D.; Moss, J. N.; Stiratelli, R.; Smith, J. M.; Hayes, A. W.: Kathon Biocide: Manifestation of Delayed Contact Dermatitis in Guinea Pigs is Dependent on the Concentration for Induction and Challenge. J. Invest. Dermatol. 81 (1983), 409-411

[7] Bruze, M.; Fregert, S.; Gruvberger, B.; Persson, K.: Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG in the guinea pig. Acta Derm. Venereol. 67 (1987), 315-320

[8] Botham, P. A.; Hilton, J.; Evans, C. D.; Lees, D.; Hall, T. J.: Assessment of the relative skin sensitizing potency of 3 biocides using the murine local lymph node assay. Contact Dermatitis 25 (1991), 172-177

[9] Cardin, C. W.; Weaver, J. E.; Bailey, P. T.: Dose-response assessments of Kathon biocide. (II). Threshold prophetic patch testing. Contact Dermatitis 15 (1986), 10-16

[10] Gruvberger, B.: Methylisothiazolinones. Diagnosis and prevention of allergic contact dermatitis, Acta Dermatol. Venereol. (1997) Suppl. 200

[11] Bruze, M.; Gruvberger, B.; Persson, K.: Contact allergy to a contaminant in Kathon CG in the guinea pig. Dermatosen 35 (1987), 165-168

[12] Emmett, E. A.; Ng, S. K.; Levy, M. A.; Moss, J. N.; Morici, I. J.: The irritancy and allergenicity of 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (Skane M-8), with recommendations for patch test concentration. Contact Dermatitis 20 (1989), 21-26

[13] Bruze, M.; Dahlquist, I.; Gruvberger, B.: Contact allergy to dichlorinated methylisothiazolinone. Contact Dermatitis 20 (1989), 219-220

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[14] Geier, J.; Schnuch, A.: No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. Contact Dermatitis 34 (1996), 148-149

[15] Taran, J. M.; Delaney, T. A.: Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the carpet industry. Australas J. Dermatol. 38 (1997), 42-43

[16] Damstra, R. J.; van-Vlotten, W. A.; van-Ginkel, C. J.: Allergic contact dermatitis from the preservative 1,2-benzisothiazolin-3-one (1,2-BIT; Proxel): a case report, its prevalence in those occupationally at risk and in the general dermatological population, and its relationship to allergy to its analogue Kathon CG. Contact Dermatitis 27 (1992), 105-109

[17] Bruze, M.; Gruvberger, B.: Patch testing with degradation products of Kathon CG. Contact Dermatitis 21 (1989), 124-125

[18] Nielsen, N. H.; Menné, T.: Allergic contact sensitization in an unselected danish population – the Glostrup allergy study, Denmark. Acta Derm. Venereol. 72 (1992), 456-460

[19] Schnuch, A.: PAFS – Population adjusted frequency of sensitization (I) – Influence of sex and age. Contact Dermatitis 34 (1996), 377-382

[20] Menné, T.; Frosch, P. J.; Veien, N. K.; Hannuksela, M.; Björkner, B.; Lachapelle, J.-M.; White, I.R.; Veilsgaard, G.; Schubert, H. J.; Andersen, K. E.; Dooms-Goossens, A.; Shaw, S.; Wilkinson, J. D.; Camarasa, J. G.; Wahlberg, J. E.; Brandrup, F.; Brandao, F. M.; van der Walle, H. B.; Angelini, G.; Thestrup-Pedersen, K.; Burrows, D.; Ducombs, G.; Tosti, A.: Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MCI/MI) – A European multicentre study. Contact Dermatitis 24 (1991), 334-341

[21] Marks Jr.; J. G.; Moss, J. N.; Parno, J. R.; Fowler Jr., J. F.; Storrs, F. J.; Belsito, D. B.; Taylor, J. S.; Rietschel, R. L.; DeLeo, V. A.; Maibach, H. I.; Adams, R. M.; Larsen, W. G.: Methylisothiazolinone/Methylchloroisothiazolinone (Kathon CG) Biocide – United States Multicenter Study of Human Skin Sensitization. Am. J. Contact Derm. 1 (1990), 157-161

[22] Holness, D. L.; Nethercott, J. R.: Patch testing in an occupational health clinic. Am. J. Contact Derm. 5 (1994), 150-155

[23] Frosch, P. J.: Aktuelle Kontaktallergene. Hautarzt 41 (1990), Suppl. 10, 129-133

[24] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P. J.; Lehmacher, W.; Aberer, W.; Agathos, M.; Arnold, R.; Fuchs, Th.; Laubstein, B.; Lischka, G.; Pietrzyk, P. M.; Rakoski, J.; Richter, G.; Rueff, F.: National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). Contact Dermatitis 37 (1997), 200-209

[25] Schnuch, A.; Uter, W.; Lehmacher, W. T.; Müller, St.; Peters, K.-P.; Schulze-Dirks, A.; Stary, A.; Zimmermann, J.: Epikutantestung mit der Standardserie – Erste Ergebnisse des Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK). Dermatosen 41 (1993), 60-70

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[26] Schnuch, A.; Geier, J.: Die häufigsten Kontaktallergene im Jahr 1994/Auswertung aus den Kliniken des IVDK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergiegruppe. Dermatosen 43 (1995), 275-278

[27] Uter, W.; Schaller, S.; Bahmer, F. A.; Brasch, J.; Diepgen, T. L.; Enders, F.; Frosch, P. J.; Fuchs, Th.; Henseler, T.; Müller, S.; Peters, K. P.; Przybilla, B.; Schaller, J.; Schnuch, A.; Schulze-Dirks, A.; Stary, A.: Contact allergy in metal workers – a one-year analysis based on data collected by the „information network of dermatological clinics“ (IVDK) in Germany. Dermatosen 41 (1993), 220-227

[28] Nethercott, J. R.; Rothman, N.; Holness, D.L.; O'Toole, T.: Health problems in metal workers exposed to a coolant oil containing Kathon 886 MW. Am. J. Contact Derm. 1 (1990), 94-99

[29] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P.J.: Contact allergy to preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Br. J. Dermatol. 138 (1998), 467-476

[30] Finkbeiner, H.; Kleinhans, D.: Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints. Contact Dermatitis 31 (1994), 275-276

[31] Fernandez-de-Corres, L.; Navarro, J. A.; Gastaminza, G.; Del-Pozo, M. D.: An unusual case of sensitization to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI) Contact Dermatitis 33 (1995), 215-216

[32] Schubert, H.: Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI). Contact Dermatitis 36 (1997), 274

(Stand: Mai 1999)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

26. 1,2-Dibrom-2,4-dicyanbutan (CAS-Nr. 35691-65-7) (BCB, 2-Brom-2-(brommethyl)-glutardinitril, Methyldibromoglutaronitrile)

Vorkommen

1,2-Dibrom-2,4-dicyanbutan (BCB) wird als Konservierungsmittel, überwiegend in Kombination mit Phenoxyethanol als Euxyl K 400, eingesetzt. Es wird in Kosmetika, Hautreinigungsmitteln, feuchtem Toilettenpapier und industriell in Farben auf Wasserbasis, Kühlschmierstoffen, Klebstoffen, Spezialzementen, Polituren, Holzimprägniermitteln, Entwicklerlösungen u.a. verwendet [1, 2].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Obgleich tierexperimentell nur eine schwache Sensibilisierungspotenz (Meerschweinchen-Maximierungstest negativ, modifizierte FCA-Methode schwach positiv) nachgewiesen wurde [2], fielen bald nach dem verbreiteten Einsatz des BCB Einzelfälle von allergischem Kontaktekzem auf [1, 4, 7]. Inzwischen wird über steigende Sensibilisierungsraten in größeren Testkollektiven von 1,2 % bis 1,7 % (Italien, 1991), 0,5 % - 4 % (Niederlande, 1991, 1994), 0,8 % - 2 % (Deutschland, 1991, 1994), 1,5 % (USA, 1990 bis 1994) berichtet [2, 3, 4, 5, 6].

Bewertung

Die Beobachtungen am Menschen, ergänzt durch einen schwach positiven Tierversuch, begründen eine Bewertung als sensibilisierend durch Hautkontakt (R43).

Literatur

[1] Fuchs, Th.; Enders, F.; Przybilla, B. et al.: Contact allergy to Euxyl K 400. Dermatosen 39 (1991), 151-153

[2] Geier, J.; Schnuch, A.; Fuchs, Th.: Zunahme der Kontaktallergien gegen Methylbromoglutaronitril in Deutschland. Allergologie 19 (1996), 399-402

[3] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 2-Brom-2-(brommethyl)-pentandinitril (1,2-Dibrom-2,4-dicyanbutan), 1996, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[4] Hausen, B. M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed, 1992, Losebl.-Ausg.

[5] Kayser, D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV. 1995, Losebl.-Sammlung (Erg. 1997)

[6] Marks, J. G., Jr.: North american contact dermatitis group standard tray patch test results (1992-1994). Amer. J. Contact Derm. 7 (1995), 61 (abstract)

[7] Mathias, C. G. T.: Contact Dermatitis to a new biocide (Tectamer 38® used in paste glue formulation. Contact Dermatitis 9 (1983), 418-419

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

(Stand: Mai 1999)

27. Glycerylmonothioglykolat (CAS-Nr. 30518-84-9) (Mercaptoessigsäuremonoester mit 1,2,3-Propantriol, Thioglykolsäure-α-monoglycerylester)

Vorkommen

Glycerylmonothioglykolat wird als Wellmittel in der sogenannten „sauren“ Dauerwelle eingesetzt. Durch das Angebot von Alternativprodukten geht die Verwendung dieser Dauerwelle in Deutschland offenbar deutlich zurück.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Nach Einführung der sauren Dauerwelle, die Glycerylmonothioglykolat (GMTG) enthält, wurden 1980/81 nach nur 4 Monaten Exposition bei 5 von 7 Friseuren positive Tests auf GMTG beobachtet [14]. In Deutschland reagierten 9 von 32 Friseuren positiv auf GMTG [1]. 6 Kasuistiken über allergisches Ekzem durch GMTG bei Friseuren und anderen wurden aus Italien berichtet [10]. In einer Multizenter-Studie in Deutschland wurden 1989 196 Patienten, davon 87 Friseure, mit GMTG getestet. 43 (21,9 %) zeigten Reaktionen auf GMTG. Für 23 von den 33 Friseuren mit positivem Test wurde Relevanz angenommen [2]. Ein Screening mit Friseurchemikalien erbrachte bei 178 Patienten aus 11 Kliniken eine Sensibilisierungsrate von 30,9 % [3]. Von 1990-1991 wurden in 8 deutschen Kliniken 191 Patienten mit Friseurchemikalien getestet, 65 (32 %) reagierten positiv auf GMTG [8].

In Europa wurden in einer Studie in 9 Zentren Sensibilisierungsraten von 0-51 % bei erkrankten Friseuren gefunden [4]. 34 (11,3 %) von 302 hautkranken Friseuren und 9 von 261 (3,4 %) Friseurkunden mit Dermatitis waren in Italien gegen GMTG sensibilisiert [5, 6]. 59 (57 %) von 103 Friseuren reagierten in den Niederlanden auf GMTG [12]. In Australien lag GMTG hinter Nickel und Thiuram an 3. Stelle der Berufsallergene für Frauen (12,5 % von 103 Frauen mit allergischer Kontaktdermatitis) [12].

3 Jahre nach Einführung des GMTG in den neuen Bundesländern betrug die Sensibilisierungsrate bei 68 Friseuren mit Händeekzem 45,8 % [13].

Nur selten werden kombinierte Reaktionen mit Ammoniumthioglykolat festgestellt [3, 13].

Die Ester der Thioglykolsäure haben im Tierversuch eine höhere sensibilisierende Potenz als die Salze [9]. Daten zum GMTG liegen nicht vor.

Bewertung

Aufgrund der hohen Sensibilisierungsraten in Exponiertenkollektiven nach kurzer Expositionszeit, der Kasuistiken und des Nachweises ist sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) ausreichend belegt.

Literatur

[1] Frosch, P. J.: Aktuelle Kontaktallergene. Z. Hautkr. 62 (1987), 1631-1638

[2] Frosch, P. J.; Kleinhans, D.; Fuchs, T.; Schnuch, A.; Ippen, H.; Ring, J.; Przybilla, B.; Rakosi, J.; Stary, A.; Merk, H.; Lischka, G.; Brasch, J.; Bahmer, F.; Goerz, G.: Formaldehyde and glyceryl monothioglykolate: Results of the German Contact Dermatitis Researche Group. Curr. Topic Contact Derm.; Berlin: Springer, 1989, 274-279

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[3] Frosch, P. J.: Aktuelle Kontaktallergene. Hautarzt 41 (1990), Suppl. X, 129-133

[4] Frosch, P. J.; Barrows, D.; Camarasa, J. G.; Dooms-Goosens, A.; Ducombs, G.; Lahti, A.; Menné, T.; Rycroft, R. J. G.; Shaw, S.; White, I. R.; Wilkinson, J. D.: Allergic reaction to a hairdressers series: results from 9 European centres. Contact Derm. 28 (1993), 180-183

[5] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Glycerylmonothioglykolat, 1993, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[6] Guerra, L.; Tosti, E.; Bardazzi, F.; Pigatto, P.; Lisi, B.; Santucci, R.; Valsecchi, R.; Schena, D.; Angelini, G.; Sertoli, A.; Ayala, F.; Kokelj, F.: Contact dermatitis in hairdressers: the Italien Experience. Contact Derm. 26 (1992), 101-107

[7] Guerra, L.; Bardazzi, F.; Tosti, A.: Contact dermatitis in hairdressers' clients. Contact Derm. 26 (1992) 108-111

[8] Peters, K.-P.; Frosch, P. J.; Uter, W.; Schnuch, A.; Arnold, R.; Bahmer, F.; Brasch, J.; Diepgen, T. L.; Elsner, F.; Fuchs, Th.; Henseler, T.; Müller, S.; Przybilla, B.; Schulze-Dirks, A.; Stary, A.; Zimmermann, J.: Typ IV-Allergien auf Friseurstoffe. Dermatosen 42 (1994), 50-57

[9] Schulz, K. H.: Durch Thioglykolsäurederivate ausgelöste Kontaktekzeme im Friseurberuf. Untersuchungen über die Sensibilisierung und Gruppensensibilisierung gegenüber Thioglykolsäurederivaten. Berufsdermatosen 9 (1961), 244-257

[10] Tosti, A.; Melino, M.; Bardazzi, F.: Contact dermatitis due to glyceryl monothioglycolate. Contact Derm. 19 (1988), 71

[11] Wagner, E.: Zu Veränderungen des Allergenspektrums bei Friseuren in den neuen Bundesländern – Allergie gegen p-Phenylendiamin und Koinzidenz mit anderen Haarfärbemitteln und ausgewählten Textilfarben bei Friseuren. Forschungsbericht 5001 der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Berlin, 1996

[12] Walle, van der, H. B.; Brunsveld, V. M.: Dermatitis in hairdressers (I.) The expierience of the past 4 years. Contact Derm. 30 (1994), 217-221

[13] Wall, L. M.; Gebauer, K. A.: Occupational skin disease in Western Australien. Contact Derm. 24 (1991), 101-109

[14] Warshawski, L.; Mitchell, J. C.; Storrs, F. J.: Allergic contact dermatitis from glyceryl monothioglycolate in hairdressers. Contact Derm. 7 (1981), 351-352

(Stand: Mai 1999)

28. N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-chinoxalin-carboxamid-1,4-dioxid (CAS-Nr. 23696-28-8) (Olaquindox)

Vorkommen

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Olaquindox und andere strukturverwandte Chinoxalindioxide (Carbadox, Quindoxin) sind Chemotherapeutika mit starker antibakterieller Wirkung gegen verschiedene grampositive und -negative Keime. Seit Ende der 70er Jahre wird Olaquindox als Wachstumspromotor innerhalb der EG, insbesondere in der Ferkelaufzucht, eingesetzt. Es wird in Form von Mineralmischungen dem Futter zugegeben oder ist in der Endmischung (50 mg/kg) oder im Milchersatzfutter (50-100 mg/kg) bereits enthalten [7, 8, 13].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

1985 wurde erstmals über allergische Kontaktdermatitis durch Olaquindox in Tierfutter berichtet, wobei der unbelichtete Patch-Test positiv war [1]. 1986 wurde der erste Fall einer photoallergischen Reaktion bei einem Schweinezüchter beschrieben, bei dem nur der belichtete Läppchentest mit 0,5 % Olaquindox in Vaseline positiv ausfiel [6]. Vorher waren bereits einige Fälle von photoallergischem Kontaktekzem durch das strukturähnliche Quindoxin bekannt geworden [15]. In den folgenden Jahren wurden in verschiedenen europäischen Ländern und Australien Erkrankungen in Form von photoallergischem aerogenem Ekzem bei Landwirten, die Olaquindox in pulverförmiger, staubender Form als Futterzusatz verwendet hatten, beobachtet [3, 5, 9, 12]. Aus Deutschland gibt es eine Übersicht von 15 Landwirten mit photoallergischem Kontaktekzem durch Verwendung von Olaquindox bei der Ferkelaufzucht und weitere Einzelfallberichte [2, 4, 8, 11, 14]. In allen Fällen war der Photo-Patch-Test, in Einzelfällen auch der unbelichtete Patch-Test positiv. Es wird eine Testkonzentration von 1 % Olaquindox in Vaseline empfohlen [13]. Bemerkenswert ist der schwere und chronische Verlauf dieser Lichtdermatosen, die wegen der speziellen Verwendung von Olaquindox insgesamt nicht häufig sind, für den Betroffenen jedoch wegen der Persistenz des Ekzems, der nicht selten nachfolgenden allgemeinen Lichtempfindlichkeit gegen UVA und auch UVB (chronische aktinische Dermatitis) und möglicher Kombination mit weiteren Photoallergien (Lichtschutzsubstanzen u.a.) zu einer erheblichen Minderung der Lebensqualität führt [13, 7]. Durch Pelletierung des Futterzusatzes wird die Staubentwicklung erfolgreich gemindert. Die Direktive 70/524/EWG von 1996 schreibt einen Warnhinweis bei dem Zusatz von Olaquindox in Tierfutter vor.

Nach oraler Aufnahme sind beim Schwein, bei der Ratte und beim Meerschweinchen phototoxische Reaktionen aufgetreten. In verschiedenen experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen konnten weder eine sensibilisierende Wirkung noch ein photosensibilisierendes Potential nachgewiesen werden. Ein Lymphknotentest an Ratten war negativ [zit. bei 10].

Bewertung

Durch Beobachtungen am Menschen wird die sensibilisiernde und photosensibilisierende Wirkung von Olaquindox durch Hautkontakt belegt (R43).

Literatur

[1] Bedello, P. G.; Goitre, M.; Cane, D.; Roncarolo, G.: Allergic contact dermatitis to Bayo-N-Ox-I. Contact Dermatitis 12 (1985), 284

[2] Derharsching, J.: Photoallergisches Kontaktekzem auf Olaquindox. Z. Hautkr. 69 (1994), 548

[3] de Vries, H.; Bojarski, J.; Donker, A. A.; Dakri, A.; Beyersbergen van Henegouwen, G. M. J.: Photochemical reactions of quindoxin, olaquindox and cardox with protein, indicating photoallergic properties. Toxicology 63 (1990), 85-95

[4] Dunkel, F. G.; Elsner, P.; Pevny, I.; Burg, G.: Olaquindox-induced photoallergic contact dermatitis and persistent light reaction. Am. J. Cont. Derm. 1 (1990), 235-239

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[5] Fewings, J.; Hoton, J.: Photoallergic dermatitis to a pig feed additive. Astr. J. Dermatol. 36 (1995), 99

[6] Francalanci, S.; Gola, M.; Giogini, S.; Mucinelli, A.; Sertoli, A.: Occupational photocontact dermatitis from Olaquindox. Contact Dermatitis 15 (1986), 112-114

[7] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Olaquindox, 1993, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[8] Hochsattel, R.; Gall, H.; Weber, L.; Kaufmann, R.: Photoallergische Reaktion auf Olaquindox. Hautarzt 42 (1991), 233-236

[9] Jagtmann, B. A.: Foto-allergische Contactekzeem door het Varkensvoeder additief Olaquindaox. Nederl. Tijdschr. Dermatol. Venerol. 1 (1991), 77-78

[10] Kayser, D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV, 1995 , Losebl.-Ausg.

[11] Kütting, B.; Brehler, R.; Forck, G.: Photokontaktallergie gegen Olaquindox bei Landwirten. Allergologie 15 (1992), 324

[12] Kumar, A.; Freeman, S.: Photoallergic contact dermatitis in a pig farmer caused by olaquindox. Contact Dermatitis 25 (1996), 249-250

[13] Schauder, S.; Schröder, W.; Geier, J.: Olaquindox-induced airborne photoallergic contact dermatitis followed by transient or persistent light reactions in 15 pig breeders. Contact Dermatitis 25 (1996), 344-354

[14] Schauder, S.: Gefahren durch Olaquindox. Photoallergie, chronisch photosensitive Dermatitis und extrem gesteigerte Lichtempfindlichkeit beim Menschen, Hypoaldosteronismus beim Schwein. Dermatosen 37 (1989), 183-185

[15] Zaynoun, S.; Johnson, B. E.; Frain-Bell, W.: The Investigation of quindoxin Photosensitivity. Contact Dermatitis 2 (1976), 343-352

(Stand: Mai 1999)

29. 2-Nitro-p-phenylendiamin (CAS-Nr. 5307-14-2) (o-Nitro-p-phenylendiamin, 1,4-Diamino-2-nitrobenzol, 2-Nitro-4-aminoanilin)

Vorkommen

O-Nitro-p-phenylendiamin (ONPPD) wird in permanenten und semipermanenten Haarfarben eingesetzt.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Fälle von isolierter Allergie gegen o-Nitro-p-phenylendiamin (ONPPD) werden nur sehr selten berichtet. Cronin [2] beobachtete von 1965 bis 1976 5 Patienten (2 Friseure und 3 Anwender von Haarfarben) mit positivem Epikutantest auf ONPPD ohne nachweisbare Allergie gegen p-Phenylendiamin (PPD). Ansonsten werden

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

positive Testergebnisse im Rahmen einer Gruppenallergie mit PPD und ggf. anderen aromatischen Aminen festgestellt. In Friseurkollektiven waren zwischen 4 % und 31 % auch Sensibilisierungen gegen ONPPD nachweisbar, Reaktionen auf PPD überwogen demgegenüber. Bei Friseurkunden betrug die Sensibilisierungsrate 24 % (12/49) bei 39 % Reaktionen auf PPD [zit. bei 3]. Untersuchungen zur Kreuzallergie aromatischer Amine ergaben bei 4/23 bzw. 9/25 Untersuchten mit Allergie gegen PPD auch positive Reaktionen auf ONPPD [4, 5].

50 % (10/20) Meerschweinchen (Pibright-White-Stamm) konnten in einem Epikutantest mit FCA (modifizierter Maximierungstest) sensibilisiert werden (Challengekonzentration 1 %). In einer anderen Studie wurde durch Applikation von ONPPD (1 %) bei 8/10 Meerschweinchen Sensibilisierung festgestellt, eine 0,1 %ige Lösung war negativ. 5/19 Meerschweinchen, die mit einer modifizierten FCA-Methode gegen p-Phenylendiamin sensibilisiert worden waren, reagierten auch auf ONPPD (1 %) [3]. Nach topischer Applikation von 3 %iger Lösung von ONPPD täglich für 3 Wochen ließ sich nach 2 Wochen Pause bei 4/20 Tieren eine Sensibilisierung nachweisen. Der gleiche Test mit 4-Nitro-o-phenylendiamin ergab eine Sensibilisierung von 18/20 [zit. bei 1].

Bewertung

Die Sensibilisierungsraten beim Menschen, insbesondere bei einer Gruppenallergie gegen p-Phenylendiamin u.a., sowie die Ergebnisse aus Tierversuchen und Struktur-Wirkungsvergleiche begründen die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) hinreichend.

Literatur

[1] Anonym (Expert Panel): Final report on the safety assessment of 2-nitro-p-phenylendiamine and 4-nitro-o-phenylendiamin. J. Am. Coll. Toxicol. 4 (1985), 161-197

[2] Cronin, E.: Contact Dermatitis. Edinburgh, London and New York: Churchill Linvingstone, 1980

[3] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 2-Nitro-p-phenylendiamin, 1996, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[4] Hoting, E.; Baum, C.; Schulz, K. H.: Untersuchungen zur Frage der Kreuzallergenität von amin- und nitrosubstituierten aromatischen Verbindungen. Dermatosen 43 (1995), 50-58

[5] Wagner, E.: Zu Veränderungen des Allergenspektrums bei Friseuren in den neuen Bundesländern – Allergie gegen p-Phenylendiamin und Koinzidenz mit anderen Haarfärbemitteln und ausgewählten Textilfarben bei Friseuren. Forschungsbericht 5001 der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Berlin, 1996

(Stand: Mai 1999)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

30. Phenol-Formaldehydharz (CAS-Nr. 9003-35-4)

Novolak: Unter saurer Katalyse im Überschuß von Phenol hergestellt.

Resol: Unter alkalischer Katalyse im Überschuß von Formaldehyd hergestellt.

Vorkommen

Phenol-Formaldehydharz (PFH) wurde 1872 als erster vollsynthetischer Kunststoff hergestellt, 1907 patentiert und kam unter dem Handelsnamen Bakelit auf den Markt.

Die Harze werden in der Elektro- und Elektronikindustrie, bei der Oberflächenbeschichtung und Imprägnierung von Papier und Textilien, als Bindemittel in Farben, für technische Fasern, Industrieformen, Sandpapier und Spanplatten, als Klebstoffe und in Kombination mit anderen Kunstharzen eingesetzt [4]. Exponiert sind Beschäftigte, die mit dem nicht ausgehärteten Kunstharz umgehen.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Seit 1943 sind eine Reihe von Einzelfällen von allergischem Kontaktekzem durch PFH in Klebstoffen, Laminaten, Baustoffen, Bindemittel, Korrekturpapier u.a. beschrieben worden [1, 11, 12, 16, 18, 20, 23].

Meneghini et al. (1961) werteten 1377 Fälle mit positiven Läppchenproben nach Berufsgruppen und Noxen aus und fanden 23 positive Reaktionen auf Phenolharz (nicht näher definiert). Es lag unter den 10 häufigsten Allergenen. Beschäftigte in der Kunstharzindustrie (16 Fälle von 45 positiven Reaktionen insgesamt) waren besonders häufig betroffen, aber auch Schreiner und Möbellackierer mit 4 von 38 positiven Reaktionen [21]. Goldmann (1963) fand unter 244 Fällen von allergischer Dermatitis in einem chemischen Betrieb 14 Fälle durch PFH verursacht [14]. Hjorth und Fregert (1967) sahen insgesamt bei 2,4 % von 4508 Getesteten PFH-Allergie und wiesen darauf hin, daß entgegen früherer Annahmen Koinzidenz mit Formaldehydallergie (in 0,1 % bzw. 0,6 % dieser Fälle) eher selten sei [15].

Von 238 Exponierten antworteten 218 auf eine Fragebogenaktion und 98 gaben Hauterkrankungen an. 89 von diesen wurden getestet und 9 reagierten auf PFH (Resol) und einer auf Formaldehyd (insgesamt 4,2 % der Beschäftigten) [9]. Das in der Standardreihe getestete p-tert. Butyl-Phenol-Formaldehydharz ist kein guter Anzeiger für eine PFH-Allergie [4, 10]. Bruze (1985) testete zusätzlich 2 Resole und sah bis 3 % Reaktionen auf ein Resol bei 440 Patienten, hingegen nur in 0,8 % Reaktionen auf p-tert. BPFH [2, 3]. Aus PF-Harzen wurden mehrere sensibilisierende Monomere (Methylol-Verbindungen) mit Molekulargewichten (MW) von 124-260 isoliert und untersucht [4, 5]. Die Reaktionsmuster fallen bei Sensibilisierten unterschiedlich aus [19]. Von 1990-1993 wurden in Finnland 1567 Fälle von berufsbedingtem allergischen Kontaktekzem registriert, davon wurden 147 (9 %) durch Kunstharze verursacht und von diesen 27 Fälle durch PFH (zusätzlich 12 durch p-tert. BPFH) [17].

In Deutschland wurden von 1992-1995 bei 2563 Patienten Novolak und 1836 Patienten Resol getestet und in 0,6 % (n=14) positive Reaktionen auf Novolak und 0,1 % (n=1) auf Resol festgestellt (keine Angaben zur Exposition und Relevanz) [13].

Bei 45 Probanden wurden 4-12 Pinselungen mit Phenolharz (nicht näher definiert, Konzentration nicht angegeben) auf dem Rücken durchgeführt. Nach 6-30 Tagen zeigten 19 (42 %) positive Reaktionen (positiver Epikutantest und „flare-up“). Irritationen traten nicht auf [21].

Im TINA-Test (modifizierter Meerschweinchen-Adjuvans-Test) konnten 5/21 Tiere (21 %) gegen ein PFH mit einem MW von 500 sensibilisiert werden. PFH mit einem MW von 2000 löste keine Sensibilisierung (0/25) aus. Die Induktionskonzentration betrug 5 bzw. 100 % i.m. und die Challengekonzentration 10 % [23].

Bruze (1985) konnte für eine Reihe von Methylol-Phenol-Verbindungen im Meerschweinchen-Maximisationstest (GPMT) sensibilisierende Wirkung nachweisen. Durch 4,4-Dihydroxy-(hydroxymethyl)-diphenylmethan konnten

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

83 % (20/24) der Tiere sensibilisiert werden [3, 4].

Bewertung

Die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) wird durch Fälle von allergischem Kontaktekzem und positiven Testbefunden bei Exponierten sowie Testreaktionen in niedriger Prävalenz bei konsekutiven Testungen in verschiedenen Kliniken begründet. Die Ergebnisse von experimentellen Sensibilisierungen sind unterschiedlich ausgefallen und weisen auf ein sensibilisierendes Potential der Monomeren hin. Gruppenreaktionen mit p-tert. Butyl-Formaldehyd-Harz und Formaldehyd werden wahrscheinlich durch den Gehalt an freiem Formaldehyd verursacht. Ausgehärtetes Phenol-Formaldehydharz sensibilisiert in der Regel nicht.

Literatur

[1] Brunner, L.: Neuere beruflich bedingte Hauterkrankungen. Berufsdermatosen 10 (1962), 61

[2] Bruze, M.: Patch testing with a mixture of 2 phenol-formaldehyde resins. Contact Dermatitis 19 (1988), 116-119

[3] Bruze, M.: Detection of contact allergy to phenol formaldehyde resins. Contact Dermatitis 14 (1986) 127

[4] Bruze, M.; Zimerson, E.: Contact allergy to 3-methylol phenol, 2,4-dimethylol phenol and 2,6-dimethylol phenol. Acta dermatol. venereol. 65 (1985), 548-551

[5] Bruze, M.: Contact sensitizers in resins based on phenol and formaldehyde. Acta dermatol. venereol. (1985) Suppl. 119, 1-83

[6] Bruze, M.: Simultaneous reactions to phenol-formaldehyde resins colophony/hydroabietyl alkohol and balsam of Peru/perfume mixture. Contact Dermatitis 14 (1986), 119-120

[7] Bruze, M.; Fregert, S.; Zimerson, E.: Contact allergy to phenol-formaldehyde resins. Contact Dermatitis 12 (1985), 81-86

[8] Bruze, M.: Sensitizing capacity of 4,4-dihydroxy-(hydroxymethyl)-diphenylmethanes in the guinea pig. Acta dermatol. venereol. 66 (1986), 110-116

[9] Bruze M.; Almgren, G.: Occupational dermatoses in workers exposed to resins based on phenol and formaldehyde. Contact Dermatitis 19 (1988) 272-277

[10] Fregert, S.: Contact allergy to phenoplastics. Contact Dermatitis 7 (1981), 170

[11] Fregert, S.; Tegner, E.: Allergic contact dermatitis due to phenolic resin in ready products. Contact Dermatitis Newsletter 12 (1972), 328

[12] Gaul, L. E.; Underwood, M. D.: The condensation of phenol and formaldehyde to produce a sensitizer unrelated to the formaldehyde component. J. Invest. Dermatol. 12(1949), 1-3

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[13] Geier, J.: Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Göttingen (pers. Mitteilung)

[14] Goldmann, P.: Betriebsbedingte Hauterkrankungen in der chemischen Industrie. Z. Haut. Geschlechtskr. 35 (1963), 14-30

[15] Hjorth, N.; Fregert, S.: Sensitivity to formaldehyde and formaldehyde resins. Contact Dermatitis Newsletter 2 (1967), 18-19

[16] Jordan, W. P.; Bourlas, M.: Contact dermatitis from typewritter paper. Cuitis 15 (1975), 594

[17] Kanerva, L.; Jolanki, R.; Toikkanen, J.; Tarvainen, K.; Estlander, T.: Statistics on occupational Dermatoses in Finland. In: Curr. Probl. Derm. vol. 23, Irritant Dermatitis. Elsner, P.; Maibach, H. I. (eds.); Basel: Karger, 1995, 28-40

[18] Ketel, van W. G.: Plastics and glues. Contact Dermatitis Newsletter 16 (1974), 470

[19] Malten, K. E.: Kontaktekzeme durch Leime bei Schuhmachern und Schuhträgern. Berufsdermatosen 10 (1962), 264-268

[20] Malten, K. E.; Seutter, E.: Phenolformaldehyde resin in paper. Contact Dermatitis 11 (1984), 127-128

[21] Meneghini, C. L.; Rantuccio, F.; Ghislanconi, G.: Experimentelle ekzematöse Sensibilisierung durch Phenol- und Epoxidharz beim Menschen. Berufsdermatosen 11 (1963), 350-355

[22] Meneghini, C. L.; Rantuccio, F.; Riboldi, A.: Klinisch-allergologische Beobachtungen bei beruflichen ekzematösen Kontakt-Dermatosen. Berufsdermatosen 11 (1963), 181-202, 280-293

[23] Sonneck, H. J.: Hautschäden durch Kunstharzsäurekitte. Berufsdermatosen 12 (1964), 42

[24] Ziegler, V.; Süß, E.: The TINA test. Curr. Probl. Derm. vol. 14, Basel: Karger, 1985, 172-192

(Stand: Mai 1999)

31. Quecksilberverbindungen, organisch Thiomersal (CAS-Nr. 54-64-8) (Merthiolat, Ethylmercurithiosalicylat-Natriumsalz) Mercurochrom (CAS-Nr. 129-16-8) (Merbromine) Phenylquecksilbersalze (-acetat (CAS-Nr. 62-38-4), -chlorid (CAS-Nr. 100-56-1), -borat (CAS-Nr.102-98-7), -nitrat (CAS-Nr. 55-68-5), -propionat (CAS-Nr. 103-27-5))

Vorkommen

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Thiomersal wird verbreitet als Konservierungsmittel, so z.B. in Impflösungen, Hyposensibilisierungslösungen, Augen- und Ohrentropfen, Kontaktlinsenflüssigkeit, Augenkosmetika, Zahnputzmitteln eingesetzt und findet auch im Pflanzenschutz und in der Veterinärmedizin Verwendung [14]. Mercurochrom wird zur Wund-desinfektion eingesetzt. Phenylquecksilbersalze werden als Antiseptika, Desinfektionsmittel und Konservierungsstoffe in medizinischen Produkten, Kosmetika, Kontrazeptiva, Farben u. a. und im Pflanzenschutz verwendet [17]. Nach der Kosmetikverordnung sind Thiomersal und Phenylquecksilbersalze in 0,007 % (als Hg) nur in Schmink- und Abschminkmitteln für die Augen zugelassen und müssen deklariert werden [26].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Typ-IV-Sensibilisierungen gegen Thiomersal sind sehr häufig. Bei routinemäßigen Testungen von Patienten mit Hauterkrankungen fanden sich in der Schweiz 4,2 % [27], in Österreich bis 19 % [21], in den USA bis 10,6 % positive Testreaktionen [23]. Bei der Epikutantestung hautgesunder Erwachsener wurden hohe Prävalenzen von positiven Reaktionen besonders bei jungen Menschen beobachtet [10, 13, 26, 32]. In Deutschland ergaben die Testdaten von 19.339 Patienten (Thiomersal 0,1 % in Vaseline) eine Sensibilisierungsrate von 5,7 % [30]. Auf die Testung mit 0,05 % Thiomersal in Vaseline (n=19.454) reagierten 778 (4 %) positiv, davon 4,2 % Frauen und 3,6 % Männer [31]. Bei der Auswertung von insgesamt über 40.000 Epikutantestungen von 1990 bis 1995 lag Thiomersal an 4. Stelle der häufigsten Allergene [30]. In einer Gruppe von Schulkindern (n=416) hatten alters- und geschlechtsabhängig 8 % bis 15,1 % positive Testreaktionen auf Thiomersal (0,1 % oder 0,05 % in Vaseline) [4]. Es handelte sich überwiegend um klinisch nicht relevante, asymptomatische Sensibilisierungen, die vermutlich durch thiomersalhaltige Impfstoffe (z.B. Tetanus-Impfstoff) induziert worden waren [13, 29]. Offenbar treten bei erneuter Impfung in der Regel keine wesentlichen Intoleranzerscheinungen auf [1]. Es wurden nur wenige Fälle von Urtikaria oder generalisiertem Ekzem durch Impfungen beschrieben [28, 35]. Kreuzreaktionen mit anderen organischen und anorganischen Quecksilberverbindungen, insbesondere mit Ethylquecksilbersalzen, die ein struktureller Bestandteil des Thiomersal sind, wurden gefunden [8, 10, 14]. Häufiger wurde die Verursachung des insgesamt eher seltenen allergischen Kontaktekzems durch Thiomersal in Kontaktlinsenflüssigkeit beobachtet [18, 34].

Allergisches Kontaktekzem und Sofort-Typ-Reaktionen durch Mercurochrom wurden in Einzelfällen beschrieben [2, 6, 7, 18]. In einem Kinderkollektiv mit allergischer Kontaktdermatitis reagierten 15 von 54 im Läppchentest auf Merbromin [22].

Phenylquecksilbersalze wurden in Einzelfällen als Ursache von allergischem Kontaktekzem durch Aufbewahrungsflüssigkeit für Thermometer [15], durch ein Spermizid [3] oder durch gebeiztes Saatgetreide [16] nachgewiesen. Vereinzelt wurde über allergische Sofortreaktionen berichtet [25, 33]. Bei konsekutiven Testungen mit Phenylquecksilberacetat (0,05 % in Vaseline oder 100 ppm in Wasser) wurden in Deutschland 5,5 % (n=1852) bzw. 1,7 % (n=10.974) positive Reaktionen ohne Angaben zur Relevanz gefunden. Die Testzubereitung von 0,05 % in Vaseline wirkt nicht selten irritativ, deshalb sind insbesondere fragliche Reaktionen auf Phenylquecksilbersalze in diesen Konzentrationen kritisch zu bewerten [31]. Bei Kindern gehören Quecksilberverbindungen zu den häufigen Allergenen. Von 416 Schulkindern, die aus diagnostischen Gründen getestet wurden, reagierten altersabhängig bis zu 9,6 % der Mädchen und keine Jungen auf Phenylquecksilberacetat. Kreuzreaktionen mit Thiomersal und Quecksilber-(ammonium)chlorid wurden beobachtet [4].

Zwischen 1977 und 1983 wurden bei der Testung mit Phenylquecksilberborat (0,025 % in Vas.) Sensibilisierungsraten von 0,7 % ermittelt [9]. Im Vergleich zu Sensibilisierungen durch Thiomersal liegen die Prävalenzen für Phenylquecksilbersalze deutlich niedriger.

Ein Arzt bekam eine Urtikaria und asthmatische Beschwerden nach Kontakt mit Bettwäsche und Arbeitskleidung, die mit einem phenylquecksilberpropionathaltigen Weichspüler behandelt worden war. Der Pricktest mit 0,85 %igem Phenylquecksilberpropionat und der bronchiale Provokationstest mit insgesamt 3 g der Substanz waren positiv, ebenso ein Prausnitz-Küster-Test an 10 Freiwilligen [25].

Nach epikutaner Induktion mit 2 % Phenylquecksilbernitrat konnten bei 24/25 Probanden positive Reaktionen mit 0,5 % Phenylquecksilbernitrat (reizende Konzentration) ausgelöst werden [20]. In einem modifizierten Draize-Test an 56 Probanden wurde 10 mal für 48-72 Stunden Phenylquecksilberacetat (0,125 % in Vas.) appliziert. 16

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Probanden reagierten auf eine Auslösung mit 0,1 %, 12 auf 0,05 % und einer auf 0,01 %. Allerdings reagierten auch von 36 Kontrollpersonen 6, 2 bzw. keiner auf diese Auslösekonzentrationen [24].

In verschiedenen experimentellen Sensibilisierungen am Meerschweinchen mit Thiomersal (Maximisierungstest, FCA-Test, Optimisationstest) ließen sich in den meisten Fällen mehr als die Hälfte der Tiere sensibilisieren [zit. bei 12 u.14].

Durch einen Bühler-Test (nicht näher dokumentiert) mit Phenylquecksilberacetat wurden 14/18 Meerschweinchen sensibilisiert [5].

Bewertung

Die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) von Thiomersal, Mercurochrom und verschiedenen Phenylquecksilbersalzen ist durch gesicherte Fallmitteilungen, zum Teil hohen Prävalenzraten bei konsekutiven Epikutantestungen und durch experimentelle Untersuchungen am Menschen und am Tier nachgewiesen. Kreuzreaktionen der organischen Quecksilberverbindungen untereinander und auch mit anorganischem Quecksilber werden gefunden.

Literatur

[1] Aberer, W.: Vaccination despite thiomersal sensitivity. Contact Dermatitis 24 (1991), 6-10

[2] Baradazzi, F.; Vassilopoulou, A.; Valenti, R.; Paganini, P.; Morelli, R.: Mercurochrome-induced allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 23 (1990), 381-382

[3] Bonnetblanc, J. M.; Delrous, J. L.: Connubial dermatitis from phenylmercuri nitrat. Contact Dermatitis 34 (1996), 367

[4] Brasch, J.; Geier, J.: Patch test results in schoolchildren. Contact Dermatitis 37 (1997), 286-293

[5] Bühler, E. V.: Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. Arch. Dermatol. 91 (1965), 171-175

[6] Camarasa, G.: Contact dermatitis from mercurochrome. Contact Dermatitis 2 (1976), 120

[7] Corrales Torres J. L.; de Corres, F.: Anaphylactic hypersensitivity to mercurochrome (merbrominum). Ann. Allergy 54 (1985), 230-232

[8] Fräki, J. E.; Peltonen, L.; Hopsu-Havu, V. K.: Allergy to various components of topical preparations in stasi dermatitis and leg ulcer. Contact Dermatitis 5 (1979), 97-100

[9] Gollhausen, R.; Enders, F.; Przybilla, B.; Burg, G.; Ring, J.: Trend in allergic contact sensitization. Contact Dermatitis 18 (1988), 147-154

[10] Goncalo, S.; Goncalo, M.; Azenha, A.; Barros, M. A.; Sousa Bastos, A.; Brandao, F. M.; Faria, A.; Marques, M. S. J.; Pecegueiro, M.; Rodrigues, J. B.; Salgueiro, E.; Torres, V.: Allergic contact dermatitis in children. Contact Dermatitis 26 (1992), 112-1125

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[11] Goncalo, M.; Figueiredo, A.; Goncalo, S.: Hypersensitivity to thiomersal: the sensitizing moiety. Contact Dermatitis 34 (1996), 201-203

[12] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Quecksilberverbindungen, organische, 1998, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[13] Hansson, H.; Möller, H.: Patch test reactions to merthiolate in healthy young subjects. Br. J. Derm. 83 (1970), 349-356

[14] Hausen, B. M.; Brinkmann, J.; Dohn, W.: Lexikon der Kontaktallergene. Landsberg/Lech: Ecomed Fachverlag, 1992, Losebl.-Ausg.

[15] Ippen, H.: Akutes Axillarekzem durch Quecksilber-Verbindungen. Dermatosen 27 (1979), 54

[16] Jung, H. D.: Arbeitsdermatosen durch Pestizide. Dt. Gesundh.-Wesen 34 (1979), 1144-1148

[17] Kayser, D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV, 1995, Losebl.-Ausg.

[18] van Ketel, W. G.; Melzer van Riemsdijk, F. A.: Conjunktivitis due to soft lens solution. Contact Dermatitis 6 (1980), 321-324

[19] van Ketel, W. G.: Sensitization to mercury from Mercurochrome. Contact Dermatitis 6 (1980), 499

[20] Kligman, A. M.: The identification of contact allergens by human assay. III. The maximisation test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. I. Invest. Dermatol. 47 (1966), 393-409

[21] Kränke, B.; Binder, M.; Derharsching, J.; Komericki, P.; Pirkhammer, D.; Ziegler, V.; Aberer, W.: Epikutantestung mit der „Standardreihe Österreich“ – Test-epidemiologische Kenngrößen und Ergebnisse. Wien Klin. Wochenschr. 107 (1995), 323-330

[22] Levy, A.; Hanau, D.; Foussereau, J.: Contact dermatitis in children. Contact Dermatitis 6 (1980), 260-262

[23] Marks jr., J. G.; Belsito, D. V.; DeLeo V. A.; Fowler jr.; J. F.; Fransway, A. F.; Maibach, H. I.; Mathias, T.; Nethercott, J. R.; Rietschel, R. L.; Rosenthal, L. E.; Sherertz, E. F.; Storrs, F. J.; Taylor, J. S.: North american contact dermatitis group standard tray patch test results (1992 to 1994). Am. J. Contact Dermatitis 6 (1995), 160-165

[24] Marzulli, F. N.; Maibach, H. I.: Antimicrobials: experimental contact sensitization in man. J. Soc. Cosmet. Chem. 24 (1973), 399-421

[25] Mathews, K. M.; Pan, P. M.: Immediate type hypersensitivity to phenylmercuric compounds. Am. J. Med. 44 (1968), 310-318

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[26] Nielsen, N. H.; Menné, T.: Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. Acta Derm. Venereol. 72 (1992), 456-460

[27] Perrenoud, D.; Bircher, T.; Hunziker, H. et al.: Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. Contact Dermatitis 30 (1994), 276-279

[28] Pierchalla, P.; Petri, H.; Rüping, K. W.; Stary, A.: Urtikarielle Reaktion nach Injektion von H-B-Vax bei Sensibilisierung auf Thiomersal (Merthiolat). Allergologie 10 (1987), 97-99

[29] Schäfer, T.; Enders, F.; Przybilla, B.: Sensitization to thiomersal ans previous vaccination. Contact Dermatitis 32 (1995), 114-116

[30] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P. J.; Lehmacher, W.; Aberer, W.; Agathos, M.; Arnold, R.; Fuchs, Th.; Laubstein, B.; Lischka, G.; Pietrzyk, P. M.; Rakoski, J.; Richter, G.; Rueff, F.: National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Contact Dermatitis 37 (1997), 200-209

[31] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P.J.: Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. Br. J. Dermatol. 138 (1998), 467-476

[32] Seidenari, S.; Manzini, B. M.; Danese, P.; Motolese, A.: Patch and prick test study of 593 healthy subjects. Contact Dermatitis 23 (1990), 292-294

[33] Torresani, C.; Capari, E.; Manara, G. C.: Contact urticaria syndrome due to phenylmercuric acetate. Contact Dermatitis 29 (1993), 282-283

[34] Tosti, A.; Tosti, G.: Thiomersal: a hidden allergen in ophthalmology. Contact Dermatitis 18 (1988), 268-273

[35] Tosti, A.; Melina, M.; Bardazzi, F.: Systemic reactions due to thiomersal. Contact Dermatitis 15 (1986), 187-188

[36] Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetikverordnung) (Bek. der Neufassung vom 7.10.1997). BGBl. I, S. 2410-2448

(Stand: Mai 1999)

32. Terpentinöl (CAS-Nr. 8006-64-2)

Vorkommen

Terpentinöle (CAS-Nr. 8006-64-2) sind etherische Öle, die durch verschiedene Destillationsverfahren aus dem Harz (Terpentin) von Nadelhölzern (Pinusarten) gewonnen werden. Hauptbestandteile der Terpentinöle sind mono- und bicyclische gesättigte und ungesättigte Terpene wie α-Pinen, β-Pinen, d- und l-Limonen, -3-Caren und Camphen. Die quantitative Zusammensetzung der Terpene variiert z.T. erheblich, wofür im wesentlichen die botanische Spezies und die geographische Herkunft der Ursprungspflanze sowie das Herstellungsverfahren maßgebend sind (z.B. hoher -3-Caren-Anteil in ost- und nordeuropäischen, niedriger in südeuropäischen oder ostasiatischen Spezies). Unter allergologischen Gesichtspunkten sind von den Inhaltstoffen die verschiedenen Terpene bedeutsam. Terpentinöl und seine Derivate finden sich in Lacken, Farben, Schuhcremes,

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Lösungsmitteln, Bodenreinigungsmitteln, Harzen, antirheumatischen Mitteln, Insektiziden und Hustenmitteln [1].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Terpentinöle erwiesen sich sowohl bei humanen als auch bei tierexperimentellen Untersuchungen als sensibilisierend durch Hautkontakt. Im Maximierungstest reagierten 16 von 25 Meerschweinchen, im Maximierungstest am Menschen 18 von 25 Probanden positiv [1]. Als allergene Inhaltsstoffe wurden nicht nur -3-Caren, sondern auch α-Pinen, β-Pinen und Dipenten (Limonen) ermittelt, wobei dem α-Pinen bei -3-Caren-armem oder -freiem Terpentinöl Bedeutung zukommt [2–5]. Es stellte sich weiterhin heraus, daß nicht die genannten Terpene, sondern ihre Oxidationsprodukte (Hydroperoxide und Epoxide) sensibilisierend wirken [6–10].

Die Sensibilisierungsraten von Terpentinöl sind in den letzten 30 Jahren stetig zurückgegangen. Bis Mitte der siebziger Jahre in verschiedenen Untersuchungen mit Raten von weit über 1 % noch als bedeutendes Allergen eingestuft [11–13], nahm die Sensibilisierungshäufigkeit in der Folge ab [14, 15] und lag bei Auswertungen des IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) Anfang der neunziger Jahre unter 1 % [16, 17]. Das dürfte vor allem auf eine verminderte Exposition zurückzuführen sein, da Terpentinöl zunehmend durch andere Lösungsmittel ersetzt wurde, wie Testbenzin oder halogenierte Aliphate [18]. Zu berücksichtigen ist bei chronologischen oder geographischen Vergleichen allerdings, daß mit unterschiedlichen Produkten in unterschiedlichen Konzentrationen und unterschiedlichen Vehikeln getestet wurde.

Diese Entwicklung ließ den Gedanken aufkommen, Terpentinöl nicht mehr standardmäßig zu testen [14, 19]. Neuere, unveröffentlichte Auswertungen der Jahre 1996 und 1997 aus dem IVDK zeigen jedoch erneut einen Anstieg der Terpentinöl-Sensibilisierungen mit Raten zwischen 2 und 3 %. Diese Daten sind als Warnhinweis zu deuten, und zwar nicht in der Art, daß Terpentinöl als Allergen erneut eine Rolle spielen würde, als vielmehr, daß offenbar eine zunehmende berufliche und nicht berufliche Exposition gegen verschiedene Terpene zu verzeichnen ist, die zu Terpen-Sensibilisierungen führt. In diesem Zusammenhang sind der „umwelt-verträgliche“, industriell in großem Maßstab eingesetzte Lösungsstoff Limonen [20] und z.B. das im privaten Bereich zunehmend geschätzte Teebaumöl [21, 22] zu nennen.

Bewertung

Terpentinöl wirkt ungeachtet seiner Herkunft in seiner autooxidierten Form sensibilisierend durch Hautkontakt (R43). Terpentinöl-Allergien sind gegenwärtig weniger auf eine nennenswerte Terpentinöl-Exposition zurückzuführen, als wahrscheinlich auf andere Terpen-Expositionen im beruflichen und privaten Bereich.

Literatur

[1] Kayser, D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV Medizin Verlag, 1995, Losebl.-Ausg.

[2] Schubert, H.; Rudzki, E.; Berova, N. et al.: Kontaktallergie auf Terpentinöl – ein Rückblick (Vortragsabstrakt). Zbl. Haut 158 (1991), 672

[3] Cachao, P.; Menezes Brandao, F.; Carmo, M.; Frazao, S.; Silva, M.: Allergy to oil of turpentine in Portugal. Contact Dermatitis 14 (1986), 205-208

[4] Romaguera, C.; Camarasa, J. M.; Grimalt, F.; Alomar, A.: Turpentine: an attempt to explain sensitization to this allergen in Spain. Contact Dermatitis 9 (1983), 384-386

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[5] Lear, J. T.; Heagerty, A. H; Tan, B. B.; Smith, A. G.; English, J. S.: Transient re-emergence of oil of turpentine allergy in the pottery industry. Contact Dermatitis 35 (1996), 169-172

[6] Hellerström, S.; Lodin, A.; Rajka, G.; Swedin, B.; Widmark, G.: Sensitization of pigs with 3-carene. Acta Derm. Venereol. 43 (1963), 311-323

[7] Hellerström, S.; Thyresson, N.; Blohm, S. G.; Widmark, G.: On the nature of the eczematogenic component of oxidized delta-3-carene. J. Invest. Dermatol. 24 (1955), 217-224

[8] Pirilä, V.; Kilpiö, O.; Olkkonen, A.; Pirilä, L.; Siltanen, E.: On the chemical nature of the eczematogens in oil of turpentine, V. Dermatologica 139 (1969), 183-194

[9] Grimm, W.; Gries, H.: Untersuchungen über die Terpentinöl-Allergie, III. Dermatosen 18 (1970), 165-177

[10] Karlberg, A.-Th.; Dooms-Goossens, A.: Contact allergy to oxidized d-limonene among dermatitis patients. Contact Dermatitis 36 (1997), 201-206

[11] Bandmann, H. J.; Calnan, C. D.; Cronin, E.; Fregert, S.; Hjorth, N.; Magnusson, B.; Maibach, H.; Malten, K. E.; Meneghini, C. L.; Pirilä, V.; Wilkinson, D. S.: Dermatitis from applied medicaments. Arch. Dermatol. 106 (1972), 335-337

[12] Magnusson, B.; Blohm, S. G.; Fregert, S.; Hjorth, N.; Hovding, G.; Pirilä, V.; Skog, E.: Routine patch testing. III. Frequency of contact allergy at six Scandinavian clinics. Acta Derm. Venereol. 46 (1966), 396-400

[13] Fregert, S.; Hjorth, N.; Magnusson, B.; Bandmann, H.-J.; Calnan, C. D.; Cronin, E.; Malten, K.; Meneghini, C. L.; Pirilä, V.; Wilkinson, D. S.: Epidemiology of contact dermatitis. Transactions St. John's Hospital Derm. Soc. 55 (1969), 17-35

[14] Cronin, E.: Oil of turpentine – a disappearing allergen. Contact Dermatitis 5 (1979), 308-311

[15] Gollhausen, R.; Enders, F.; Przybilla, B.; Burg, G.; Ring, J.: Trends in allergic contact sensitization. Contact Dermatitis 18 (1988), 147-154

[16] Schnuch, A.; Uter, W.; Lehmacher, W.; Fuchs, Th.; Enders, F.; Arnold, R.; Bahmer, F.; Brasch, J.; Diepgen, T. L.; Frosch, P. J.; Henseler, T.; Müller, St.; Peters, K.-P.; Schulze-Dirks, A.; Stary, A.; Zimmermann, J.: Epikutantestung mit der Standardserie – Erste Ergebnisse des Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK). Dermatosen 41 (1993), 60-70

[17] Schnuch, A.; Geier, J.: Die häufigsten Kontaktallergene im Jahre 1994 – Auswertungen aus den Kliniken des IVDK in Zusammenarbeit mit der DKG. Dermatosen 43 (1995), 275-278

[18] Ippen, H.: Kontaktekzem zwischen Skylla und Charybdis. Dermatosen 46 (1998), 4

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[19] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P.J.; Lehmacher, W.; Aberer, W.; Agathos, M.; Arnold, R.; Fuchs, Th.; Laubstein, B.; Lischka, G.; Pietrzyk, P. M.; Rakoski, J.; Richter, G.; Rueff, F.: National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). Contact Dermatitis 37 (1997), 200-209

[20] Ippen, H.: Limonen – Dipenten, Citrus-Öle und Citrus Terpene. Teil I: Allgemeines, Vorkommen, Verwendung, Penetration, Kinetik, Metabolismus. Dermatosen 46 (1998), 18-25

[21] Buchbauer, G.: Über das Teebaumöl. Euro Cosmetics 5 (1997), 21-26

[22] Knight, T. E.; Hausen, B. M.: Melaleuca oil (tea tree oil) dermatitis. J. Am. Acad. Dermatol. 30 (1994), 423-427

(Stand: Mai 1999)

33. N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin (THT) (CAS-Nr. 4719-04-4)
(Hexahydro-1,3,5-tris(2-hydroxyethyl)-s-triazin (HTHT), 1,3,5-Triethylol-hexahydro-s-triazin)

Vorkommen

THT wird als formaldehydabspaltendes Konservierungsmittel für wassergemischte Kühlschmierstoffe, technische Emulsionen, Desinfektionsreiniger u. ä. eingesetzt [3].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Es gibt eine Reihe von Kasuistiken über allergisches Kontaktekzem durch THT und positive Epikutantestungen. Ganz überwiegend sind Exponierte gegenüber wassergemischten Kühlschmierstoffen betroffen. In Untersuchungen größerer Exponiertengruppen wurden bei 12 bis 33 % von hautkranken und bei 5,9 bis 7,7 % von hautgesunden Exponierten positive Testreaktionen festgestellt. Auf die irritative Wirkung von THT und Möglichkeit zweifelhafter Reaktionen auf höhere Testkonzentrationen wird hingewiesen. Ein Teil der Sensibilisierten reagiert auch auf Formaldehyd [3].

Bei einer Analyse der Testergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken von 1990 bis 1993 zeigten 16 (1,4 %) von 1120 Getesteten positive Testreaktionen auf THT (1 %V). 7/14 reagierten gleichzeitig auf Formaldehyd [2]. In einer Multizenterstudie waren 1787 Patienten mit industriellen Bioziden getestet worden, darunter auch 1772 mit THT. 17 (1 %) zeigten allergische und 10 fragliche oder irritative Reaktionen [5].

Mit dem Maximisationstest ließen sich nach Induktion mit 0,5 % THT i. d. und 20 % epikutan nur mit einer Challangekonzentration von 4 % THT bei 10 % der Meerschweinchen Sensibilisierungen nachweisen. 100 % der Tiere reagierten jedoch nach intradermaler Challange mit 1 % THT bzw. Irritation der Haut durch Abrasion oder Na-Laurylsulfat. Die hohen Raten nach irritierenden Maßnahmen werden durch schlechte Penetration des THT durch die intakte Haut erklärt [4]. Bei einem Vergleich der Ergebnisse des Meerschweinchen-Maximisations-Testes unter anderem mit THT wurden in Kopenhagen – bei Induktion mit 1 % THT i. d. und 25 % e.c. und Challange mit 1 % - 20 % (4/20) der Tiere und in Stockholm (0,25 % i.d., 25 % e.c., Challange 1 %) 74 % (14/19) der Tiere sensibilisiert [1].

Bewertung

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Die Beobachtungen am Menschen und die Ergebnisse von Tierversuchen rechtfertigen eine Einstufung mit R43. Die sensibilisierende Wirkung wird anscheinend durch mechanische oder chemische Irritation der Haut deutlich erhöht.

Literatur

[1] Andersen, K. E.; Boman, A.; Haman, K.; Wahlberg, J. E.: Guinea pig maximizations tests with formaldehyd releasers. Contact Derm. 10 (1984), 257-266

[2] Geier, J.; Kleinhans, D.; Peters, K.-P.: Kontaktallergie durch industriell verwendete Biozide. Dermatosen 44 (1996), 154-159

[3] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. N,N',N''-Tris(β-hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin (THT), 1988, 1995, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[4] Poitou, P.; Marignac, B.: Sensitizing effect of Grotan BK in the guinea pig. Contact Derm. 4 (1978), 166

[5] Schnuch, A.; Geier, J.; Uter, W.; Frosch, P. J.: Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study.

(Stand: Mai 1999)

34. Zimtaldehyd (CAS-Nr. 104-55-2) (Chem. Bezeichnung: 3-Phenyl-2-propenal, Cinnamylaldehyd, cinnamaldehyde, cinnamic aldehyde, cinnamal, β-Phenylacrolein)

Vorkommen

Als Duftstoff und Geschmackskorrigens in Kosmetika, Pflanzenextrakten, Reinigungsmitteln, Zahnpasta, Mundwasser und Nahrungsmitteln (z. B. Getränken) [16, 22], indirekt auch nach chemischer oder metabolischer Umwandlung von Zimtalkohol [2].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

In größeren Patientenkollektiven, die wegen des Verdachtes auf ein allergisches Kontaktekzem epikutan getestet worden waren, reagierten 0,8-9 % positiv auf Zimtaldehyd [zit. bei 13, 20], wobei regionale Unterschiede bestehen [24]. In einer europäischen Multizenter-Studie lag die Rate bei 0,9 % [5], in einer Auswertung der Nordamerikanischen Kontaktallergiegruppe bei 3,1 % [16, 17], in Italien (n=1500) bei 0,2 % [23]. Die mit verschiedenen Testkonzentrationen (zwischen 0,05 und 2 %) ermittelten Ergebnisse zeigen, daß die Raten mit steigender Testkonzentration höher ausfallen [zit. bei 13]. Konzentrationen von 2 % werden wegen der hohen Zahl falsch positiver Reaktionen als zu hoch angesehen [3, 29]. Allgemein üblich ist mittlerweile die Testung mit 1 % in Vaseline [7].

Von 6.766 Patienten, die in den Jahren 1990 bis 1994 in den Kliniken des IVDK mit Zimtaldehyd (1 % in Vaseline) getestet worden waren, reagierten 131 (1,9 %) positiv [6].

Einer Berufe/Allergen-Matrix ist zu entnehmen [28], daß Zimtaldehyd als Allergen bei Ernährungsberufen [18, 27] und Zahnmedizinischem Personal eine Rolle spielt. Auch bei industrieller Verwendung kann es zu Sensibilisierungen kommen [19]. In einem berufsdermatologisch selektionierten Patientengut wurde in 13 % eine

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

berufliche Verursachung durch Zimtaldehyd angenommen [11].

In einer Studie, die von Verbrauchsartikel-Herstellern durchgeführt wurde, reagierte keiner von 3.987 Personen aus der Allgemeinbevölkerung, die mit zimtaldehydhaltigen Produkten epikutan getestet worden waren, allergisch. Die üblicherweise in kosmetischen Produkten eingesetzten Zimtaldehyd-Konzentrationen von weniger als 1 % werden deshalb von diesen Untersuchern als sicher angesehen [1]. In einer anderen Studie reagierten hingegen Personen mit einer bekannten Zimtaldehydallergie noch im Einzelfall auf Konzentrationen von 0,02 % in Vaseline und Ethanol im Epikutantest und auf 0,1 % Zimtaldehyd in Ethanol im wiederholten Gebrauchstest (ROAT) [12].

Zimtaldehyd ist Bestandteil des standardmäßig im Epikutantest eingesetzten Duftstoffmixes, dessen Sensibilisierungsraten in den neunziger Jahren auf über 10 % angestiegen waren [25]. Bei Einzeltestung der Bestandteile gehört Zimtaldehyd zu den häufig positiven Substanzen [5, 8, 15, 22, 26].

Da Zimtaldehyd auch als Geschmackskorrigens in Nahrungsmitteln, Kaugummi und Zahnpasta vorkommt, kann es gelegentlich auch durch orale Aufnahme zu generalisierten Ekzemen oder Urtikaria kommen [24]. Die Fälle von Kontakturtikaria sprechen dafür, daß neben mitunter schweren kontaktekzematösen Reaktionen [9] auch Allergien vom Sofort-Typ bzw. pseudoallergische Reaktionen ausgelöst werden können [14, 27].

Im Maximierungstest an jeweils 25 Freiwilligen wurden mit einer Konzentration von 0,5 % in Vaseline zwei Sensibilisierungen, bei 2 % in Vaseline 11 Sensibilisierungen und bei 3 % in Vaseline drei Sensibilisierungen induziert [1, 20]. Im Human repeat insult patch test wurden bei den Konzentrationen 1,0 und 1,25 % in Ethanol 5/41 bzw. 5/10 Sensibilisierungen induziert [1]. Zahlreiche Tierversuche mit und ohne Adjuvans belegen die Sensibilisierungsfähigkeit der Substanz. So waren der Optimierungstest nach Maurer mit 19-20/20 Tieren positiv und der Okklusive Epikutantest mit 3/5 Tieren [zit. bei 13].

Konzentrationen von 2 % zur Induktion und 0,5 % bei der Reexposition waren ausreichend [20].

Patienten mit einer Zimtaldehydallergie reagieren häufig auch auf Perubalsam [20, 22]. Da Zimtaldehyd in Perubalsam nicht vorkommen soll [10], müssen die gemeinsamen Reaktionen als Kreuzallergie mit anderen Bestandteilen (z.B. Zimtalkohol) gedeutet werden. Kreuzreaktionen mit Zimtsäure, Benzoesäure, Benzaldehyd [4, 27] sowie Benzoin [22] und Ketoprofen [21] wurden berichtet. Auswertungen des IVDK von 6.766 Patienten, die mit Zimtalkohol und gleichzeitig mit Zimtaldehyd getestet worden waren, ergaben in über 50 % der Fälle jeweils auch eine positive Reaktion auf die andere Substanz [6].

Bewertung

In der Allgemeinbevölkerung und in Gruppen beruflich Exponierter führt der Kontakt mit Zimtaldehyd zu einer nicht unerheblichen Zahl von Sensibilisierungen und Erkrankungen. Eine Vielzahl von Kasuistiken (allergisches Kontaktekzem und Kontakturtikaria) werden beschrieben. Die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) ist auch durch Sensibilisierungsversuche am Menschen und Tierexperimente hinreichend belegt.

Literatur

[1] Danneman, P. J.; Booman, K. A.; Dorsky, J.; Kohrman, K. A.; Rothenstein, A. S.; Sedlak, R. I.; Steltenkamp, R. J.; Thompson, G. R.: Cinnamic aldehyde: a survey of consumer patch-test sensitization. Fd. Chem. Toxic. 21 (1983), 721-725

[2] Dennis, K. J.; Shibamoto, T.: Photochemical products of transcinnamic alcohol: possible fromation of skin irritants and allergens. J. Toxicol. Cut. Ocular. Toxicol. 9 (1990), 149-57

[3] Fergurson, J.; Sharma, S.: Cinnamic aldehyde test concentrations [letter]. Contact Dermatitis 10 (1984), 191-192

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[4] Forsbeck, M.; Skog, E.: Immediate reactions to patch tests with balsam of Peru. Contact Dermatitis 3 (1977), 201-205

[5] Frosch, P. J.; Pilz, B.; Andersen, K. E.; Burrows, D.; Camarasa, J. G.; Dooms-Goossens, A.; Ducombs, G.; Fuchs, T.; Hannuksela, M.; Lachapelle, J. M. et al.: Patch testing with fragrances: results of a multicenter study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes. Contact Dermatitis 33 (1995), 333-342

[6] Geier, J.; Schnuch, A.: Reaktionen auf Zimtalkohol und Zimtaldehyd. Dermatosen 45 (1997), 29

[7] de Groot, A. C.: Patch testing. Amsterdam: Elsevier, 1986

[8] de Groot, A. C.; van-der-Kley, A. M.; Bruynzeel, D. P.; Meinardi, M. M.; Smeenk, G.; van Joost, T.; Pavel, S.: Frequency of false-negative reactions to the fragrance mix. Contact Derm. 28 (1993), 139-140

[9] Goh, C. L.; Ng, S. K.: Bullous contact allergy from cinnamon. Dermatosen 36 (1988), 186-187

[10] Hausen, B. M.; Simatupang, T.; Bruhn, G.; Evers, P.; Koenig, W. A.: Identification of New Allergenic Constituents and Proof of Evidence for Coniferyl Benzoate in Balsam of Peru. Am. J. Contact Derm. 6 (1995), 199-208

[11] Holness, D. L.; Nethercott, J. R.: Patch testing in an occupational health clinic. Am. J. Contact Dermatitis 5 (1994), 150-155

[12] Johansen, J. D.; Andersen, K. E.; Rastogi, S. C.; Menné, T.: Threshold response in cinnamic-aldehyd-sensitive subjects: results and methological aspects. Contact Dermatitis 34 (1996), 165-171

[13] Kayser D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV, 1995, Losebl.-Ausg.

[14] Kirton, V.: Contact urticaria and cinnamic aldehyde. Contact Dermatitis 4 (1978), 374-375

[15] Larsen, W.; Nakayama, H.; Lindberg, M.; Fischer, T.; Elsner, P.; Burrows, D.; Jordan, W.; Shaw, S.; Wilkinson, J.; Marks, Jr. J. G.; Sugawara, M.; Nethercott, J.: Fragrance contact dermatitis: A worldwide multicenter investigation (part I). Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996), 77-83

[16] Marks, Jr. J. G.: North American Contact Dermatitis Group standard tray patch test results (1992 to 1994). Am. J. Contact Derm. 7 (1996), 61

[17] Marks, Jr. J. G.; Belsito, D. V.; DeLeo, V. A.; Fowler, J. F.; Fransway, A. F.; Maibach, H. I.; Mathias, C. G. T.; Nethercott, J. R.; Rietschel, R. L.; Rosenthal, L. E.; Sherertz, E. F.; Storrs, F. J.; Taylor, J. S.: North American Contact Dermatitis Group Standard Tray Patch Test Results (1992 to 1994). Am. J. Contact Derm. 6 (1995), 160-165

[18] Meding, B.: Skin symptoms among workers in a spice factory. Contact Dermatitis 29 (1993), 202-205

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[19] Nethercott, J. R.; Pilger, C.; O'Blenis, L.; Roy, A. M.: Contact dermatitis due to cinnamic aldehyde induced in a deodorant manufacturing process. Contact Dermatitis 9 (1983), 241-242

[20] Opdyke, D. L. J.: Fragrance raw materials monographs: Cinnamic aldehyde. Food Cosm. Toxicol. 17 (1979), 253-258

[21] Pigatto, P.; Bigardi, A.; Legori, A.; Valsecchi, R.; Picardo, M.: Cross-reactions in patch testing and photopatch testing with ketoprofen, thiaprophenic acid, and cinnamic aldehyde. Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996), 220-223

[22] Rietschel, R. L.; Fowler (Eds.) J. F.: Fisher's Contact Dermatitis. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, 4th ed.

[23] Santucci, B.; Cristaudo, A.; Cannistraci, C.; Picardo, M.: Contact dermatitis to fragrances. Contact Dermatitis 16 (1987), 93-95

[24] Scheinman, P. L.: Allergic Contact Dermatitis to Fragrance: A Review. Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996), 65-76

[25] Schnuch, A.; Geier, J.: Die häufigsten Kontaktallergene im Jahr 1994 / Auswertung aus den Kliniken des IVDK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergiegruppe. Dermatosen 43 (1995), 275-278

[26] Schnuch, A.: Nebenwirkungen kosmetischer Mittel. In: A. Beyer, D. Eis (Hrsg.), Praktische Umweltmedizin. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1995, Teil 8, 1-37

[27] Seite-Bellezza, D.; el-Sayed, F.; Bazex, J.: Contact urticaria from cinnamic aldehyde and benzaldehyde in a confectioner. Contact Dermatitis 31 (1994), 272-273

[28] Shenefelt, Ph. D.: Two-way tables listing irritant or allergen versus occupation. Am. J. Contact Dermatitis 6 (1995), 105-109

[29] Speight, E. L.; Lawrence, C. M.: Cinnamic aldehyde 2 % pet. is irritant on patch testing. Contact Dermatitis 23 (1990), 379-380

(Stand: Mai 1999)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

35. Zink-dibutyldithiocarbamat (CAS-Nr. 136-23-2) (Bis(dibutyldithiocarbamato)zink, ZBC, ZDBC) Zink-diethyldithiocarbamat) (CAS-Nr. 14324-55-1) (Bis(diethyldithiocarbamato)zink, Zink-N-diethyldithiocarbamat, ZDC)

Vorkommen

Zink-Dithiocarbamate werden als schnell wirkende Vulkanisationsbeschleuniger in der Gummiherstellung eingesetzt und können verbreitet in Gummiartikeln am Arbeitsplatz und im häuslichen Bereich vorkommen.

Dithiocarbamate sind auch als Fungizide wirksam. Als solche können sie im Gartenbau, in der Landwirtschaft und als Konservierungsmittel in Farben, Ölen, Kühlschmiermitteln u.a. eingesetzt werden.

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Bei der standardmäßigen Testung mit dem Carba-Mix (ZBC, ZDC und Diphenylguanidin) wurden positive Reaktionen zwischen 0,9 und 17,3 % beobachtet [zit. bei 3].

Einige Untersucher fanden eine Relevanzrate der Testergebnisse von über 70 %. In Untersuchungen mit den Einzelsubstanzen wurden überwiegend häufiger positive Reaktionen auf ZDC als auf ZBC gesehen bzw. Gruppenreaktionen. Irritative Reaktionen des Carba-Mixes sollen durch Diphenylguanidin verursacht werden [zit. bei 3]. Bei Untersuchten mit Gummikontaktekzem wurden Sensibilisierungsraten bis 34,5 % auf den Carba-Mix [7] bzw. 24 % auf ZDC [8] gefunden. Die häufigste Ursache für eine Kontaktallergie gegen Zink-Dithiocarbamate sind Gummihandschuhe. Von 80 Patienten mit beruflich verursachter Gummiallergie waren 67 (84 %) durch Gummihandschuhe sensibilisiert, davon reagierten 25 % auf den Carba-Mix. 26 wurden mit einzelnen Gummichemikalien getestet und 5 davon reagierten auf ZDC [4]. Von 95 Beschäftigten in Heil- und Pflegeberufen reagierten 9,5 % und von 52 Reinigungskräften 5,8 % im Epikutantest auf den Carba-Mix. Als Ursache der Sensibilisierung wurden Gummihandschuhe angenommen [2].

Kreuzreaktionen treten mit strukturverwandten Thiuramen, die ebenfalls häufig als Vulkanisationsbeschleuniger eingesetzt werden, auf. Die Stoffklassen sollten deshalb nicht alternativ z.B. in Gummihandschuhen empfohlen werden.

Der Maximierungstest an Meerschweinchen (Induktion mit 5 % und 25 %, Challenge mit 0,5 % und 2 %) war mit strukturverwandten Dithiocarbamaten, die als Fungizide eingesetzt werden, positiv (80 % bis 100 % Sensibilisierungsrate) [6]. Im Lymphknotentest (LINA) wurde an Gruppen von je 3 Mäusen und epikutaner Applikation von ZDC an 3 Tagen (2,5 % bis 10 %) konzentrationsabhängig eine schwache Proliferation nachgewiesen [5].

Bewertung

Die sensibilisierende Wirkung durch Hautkontakt (R43) wird durch die Sensibilisierungsraten bei Gummiexponierten und in Testkollektiven sowie durch Kreuzreaktivität mit strukturverwandten Stoffen und die Ergebnisse tierexperimenteller Sensibilisierungen begründet.

Literatur

[1] Fuchs, T.: Gummi und Allergie. München-Deisenhofen: Dustri, 1995

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[2] Gall, H.; Hutter, J.; Kaufmann, R.; Seidel, H.-J.: Epikutantest-Ergebnisse in Frauenberufen. Dermatosen 45 (1997), 160-164

[3] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Dithiocarbamate, 1996, Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[4] von Hitzenstern J.; Heese, A.; Koch, H. U.; Peters, K.-P.; Hornstein, O. P.: Frequency, spectrum and occupational relevance of type IV allergies to rubber chemicals. Contact Derm. 42 (1991), 244-252

[5] Ikarashi, Y.; Tsuchiya, T.; Nakamura, A.: Evaluation of contact sensitivity of rubber chemicals using the murine local lymph node assay. Contact Derm. 28 (1993), 77-80

[6] Matsushita, T.; Arimatsu, Y.; Nomura, S.: Experimental study on contact dermatitis caused by dithiocarbamates Maneb, Mancozeb, Zineb, and their related compounds. Int. Arch. Occup. Environ. Health 37 (1976), 169-178

[7] Song, M.; Degreff, H.; de Maubeuge, J.; Dooms-Goossens, A.; Oleffe, J.: Contact-sensitivity to rubber additives in Belgium. Dermatologica 158 (1979), 163-167

[8] Wilson, H. T. H.: Rubber dermatitis. An investigation of 106 cases of contact dermatitis caused by rubber. Brit. J. Dermatol. 81 (1969), 175-179

(Stand: Mai 1999)

36. N-Methyl-N,2,4,6-tetranitroanilin (Tetryl) (CAS-Nr.: 479-45-8) (N-Methyl-N,2,4,6-tetranitrobenzolamin, N-Pikryl-N-methylnitramin, Nitramin, Tetralit)

Vorkommen

Tetryl wird als empfindlicher Sprengstoff insbesondere zur Füllung von Sprengkapseln, Granaten und Torpedos verwendet und wurde im 2. Weltkrieg verbreitet eingesetzt [11, 14].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Cripps [3] beschrieb bereits 1917 Hautveränderungen beim Umgang mit Tetryl und nahm eine irritative Wirkung an. Er forderte u. a. Maßnahmen einer Eignungsuntersuchung für diese Exposition.

Die „Tetryldermatitis“ war in den vierziger Jahren in Munitionsfabriken die häufigste Hauterkrankung [16]. In Arbeitsbereichen mit hoher Belastung mit staubförmigem Tetryl kam es neben einer intensiven gelb-orange Verfärbung der Haut und Haare nach kurzer Expositionszeit zu einer hohen Inzidenz von akuter Kontaktdermatitis an unbedeckten Körperpartien. Nicht selten traten auch Beschwerden wie Irritation der Augen und der oberen Atemwege, Nasenbluten und asthmaähnliche Symptome auf. Für die Kontaktdermatitis werden Erkrankungsraten bis über 50 % (PROBST et al., 1944, 62 %; EDDY, 1943, 40 %; SCHWARTZ, 1944, 30 %; BERGMAN, 1952, 4,2 % bis 7,7 % über 10 Jahre) angegeben. Einige Autoren berichteten über „Gewöhnung“ („Hardening“) nach einigen Wochen bei einem erheblichen Teil der Erkrankten, z. B. 3 von 4 [4], 8 5 % [15], 60-68 % [5], die dann die Arbeit fortsetzen konnten. Andere Betroffene erlitten bei geringstem Kontakt mit Tetryl Rezidive, so daß in diesen Fällen allergische Reaktionen angenommen wurden. Hauttestungen wurden nur selten durchgeführt. Parmeggiani [12] berichtete 1956, daß von 200 Exponierten in 2 Jahren 37 an einer Dermatitis erkrankten und in 2 Fällen davon der Hauttest positiv (in 5 weiteren schwach positiv) war. Nach BAIN

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

u. THOMSON [1] war die Tetryldermatitis die häufigste Ursache für die Tätigkeitsaufgabe in der hochexponierten Abteilung einer englischen Munitionsfabrik.

Wegen des eingeschränkten Umganges gibt es nur wenige neuere Mitteilungen zum Tetryl. GOH u. RAJAN [9] sahen bei einer Frau mit Dermatitis beim Umgang mit Tetryl und Trinitrotoluol (TNT) nur einen positiven Patch-Test mit 5 % TNT in Vaseline und nicht auf Tetryl (0,1 % in Olivenöl). Später wurde der Fall einer Munitionsarbeiterin mit Kontaktdermatitis beschrieben, die positive Tests auf 0,05 % bis 0,5 % Tetryl in Vaseline (negativ in Olivenöl und Aceton) zeigte, nachdem sie in einer früheren Testung nur positiv auf 5 % TNT in Vaseline und nicht auf 0,1 % Tetryl in Olivenöl reagierte (es wird nicht ganz klar, ob es sich hier um zwei verschiedene Fälle gehandelt hat). Die Autoren diskutieren eine Kreuzreaktion zwischen Tetryl und TNT. Die Testung mit Cyclotrimethylentrinitramin und 20 Kontrolltestungen mit 0,1 % Tetryl in Vaseline waren negativ [8].

Gell [7] exponierte Meerschweinchen durch (1) i.c. Injektion, (2) dermale Applikation auf verbrühter Haut, (3) subcutane Implantation, (4) dermale Einreibung in Lanolin und (4) Inhalation (0,4 mg/L, 6 Tage für 30 Min., Gesamtaufnahme 7-10 mg). Nach intradermaler und subcutaner Induktion sowie Inhalation und kutaner Auslösung waren nahezu alle Tiere sensibilisiert. Durch die Methoden (2) und (4) wurden keine oder nur zweifelhafte Reaktionen ausgelöst. Nach Inhalation reagierten 6 Tiere im Hauttest positiv. Sensibilisierte Tiere zeigten Kreuzreaktionen zu Trinitrophenetol, Picrylchlorid, Methylpicramid, Picramid, nicht jedoch auf Trinitrotoluol. Tetryl war nicht hautreizend.

6 Ratten konnten mit der intradermalen Technik (10 mal 1 % Tetryl in Propylenglycol) nicht sensibilisiert werden [12].

In einem Bühler-Test am Meerschweinchen wurden für Tetryl und Dinitrobenzol keine und für Trinitrobenzol eine schwache sensibilisierende Wirkung gefunden. Tetryl wirkte stark irritierend am Kaninchenauge, jedoch nicht an der Haut [6].

Ob Tetryl auch durch Einatmen sensibilisierend wirken kann, ist bisher nicht ausreichend untersucht [10].

Bewertung

Auch wenn die allergische Verursachung für einen großen Teil der Fallberichte nicht hinreichend abgeklärt wurde, ist sehr wahrscheinlich und durch positive Epikutantests in Einzelfällen belegt, daß Tetryl sensibilisierend durch Hautkontakt wirkt (R 43). Die Ergebnisse aus den Tierversuchen sind nicht eindeutig zu interpretieren.

Literatur

[1] Bain, W. A.; Thomson, G. H.: Pilot Trial of an Antihistaminic Drug in the Control of „Tetryl“ Dermatitis. Br. J. Ind. Med. 11 (1954), 25-30

[2] Bergman, B. B.: Tetryl Toxicity: A Summary of Ten Years Experience. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 5 (1952), 10-20

[3] Cripps, L.: The Properties of Tetryl. Br. J. Dermatol. 29 (1917), 3-17

[4] Eddy J. H.: Some Toxic Reactions of common Exposives. Ind. Med. 12 (1943), 483-486

[5] Fischer, C. N.; Murdock H. D.: Tetryl Exposure - Analysis of four Years of medical Experience with Tetryl. Ind. Med. 15 (1946), 428-429

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[6] Fitzgerald, G. B.; Austin, A.; Diguilio, N.: Acute Toxicity Evaluation of Nitroaromatic Compounds. Toxikon Corp., Woburn, WA, USA , 199, 70 S.

[7] Gell, P. G. H.: Sensitization to „Tetryl“. Br. J. Exper. Path. 25 (1944), 174-192

[8] Goh, C. L.: Allergic contact dermatitis from tetryl and trinitrotoluene. Contact Dermatitis 10 (1984), 108

[9] Goh, C. L.; Rajan, V. S.: Contact sensitivity to trinitrotoluene. Contact Dermatitis 9 (1983), 433-434

[10] Greim, H. (Hrsg): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. N-Methyl-N,2,4,6-tetranitroanilin, 1995, Weinheim: WILEY – VCH- Losebl.-Ausg.

[11] Kayser, D.; Schlede, E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie - Eine bewertende Zusammenstellung. München: MMV, 1997 , Losebl.-Ausg.

[12] Parmeggiani, L.; Bartalini, E.; Sassi, C.; Perini, A.: Patologia professionale e sperimentale da Tetrile: Ricerche sperimentali Osservazioni cliniche e Prevenzione. Med. Lavoro 47 (1956), 293-313

[13] Probst, E. W.; Mund, M. H.; Lewis, L. D.: Effects of Tetryl. J. A. M. A. 126 (1944), 424-427

[14] Römpp: Chemie Lexikon. Hrsg. Falbe, J.; Reglitz, M. 9. Auflage, Stuttgart: G.Thieme-Verlag, 1989-1992

[15] Schwartz, L.: Dermatitis from Explosives. J. A. M. A. 125 (1944), 186-190

[16] Schwartz, L.; Tulipan, L.; Birmingham, D. J.: Occupational Diseasas of the Skin. Philadelphia: Lea & Febiger, 1957, 439-444

(Stand: Oktober 1999)

37. Phenylhydrazin (CAS-Nr.: 100-63-0) (Phenylhydrazin-HCl (CAS-Nr. 59-88-1))

Vorkommen

Phenylhydrazin wird zur Herstellung von Arzneimitteln (Analgetica), Farbstoffen und Pigmenten, Herbiziden und Pflanzenschutzmitteln, Fotoentwickler (Phenidon) u. a. eingesetzt. Eine Anwendung ohne chemische Umsetzung findet nicht statt. Natürliches Vorkommen wurde in einigen Pflanzenarten nachgewiesen (Lorbeerbaum, Leguminosen) [1].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Bald nach der Entdeckung von Phenylhydrazin wurde um 1900 aus der Arbeitsgruppe um Emil Fischer u. a. auch über Hautausschlag berichtet. Testungen erfolgten nicht. Später gab es Beobachtungen von „Hautreizungen“ bei Arbeitern in der chemischen Industrie und 2 Kasuistiken über Dermatosen mit positivem Patch-Test nach Umgang mit Phenylhydrazin [zit. bei 1]. 1983 wurde von PEVNY et al. [8] über eine Primärsensibilisierung durch Phenylhydrazin bei einem Chemiestudenten berichtet, bei dem auch Umgang und eine Gruppenallergie mit anderen Pyridin- und Hydrazinderivaten festgestellt wurde. Eine Arbeit von BORELLI und DÜNGEMANN [2] wird

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

in diesem Zusammenhang häufig zitiert. Die Autoren testeten 300 Metallarbeiter unter anderem auch mit Phenylhydrazin und sahen bei 7,4 % positive Reaktionen, die sie selbst wegen der angeblich zu hohen Testkonzentration von 0,5 % nicht weiter bewerteten.

Über Kreuzreaktionen nach Primärsensibilisierung mit Phenylhydrazin- oder Hydrazinderivaten wird berichtet [4, 8, 9]. ROTHE [9] testete 4 von 5 Chemiestudenten mit akuter Kontaktdermatitis durch N-(Chlorobenzyliden)-phenylhydrazin auch mit Phenylhydrazin (0,2 % in Aceton) und sah in einem Fall eine positive Kreuzreaktion. Nach Primärsensibilisierung durch Hydrazinderivate (in Fleckenwasser, Lötwasser) zeigten einige der Untersuchten im Epikutantest auch Kreuzreaktionen auf Phenylhydrazin u. a. Hydrazinverbindungen [3, 6].

Jadassohn [5] pinselte Meerschweinchen mit unverdünntem Phenylhydrazin und sah nach 3-5 Tagen Rötung und Schuppung. Pinselungen mit 10 %iger alkoholischer Lösung führten zu gleichem, etwas schwächerem Ergebnis. 2-3 Wochen später riefen Pinselungen (10 % in Alkohol) nach 24 Stunden Rötung und Schuppung und teilweise Herdreaktionen am Ort der primären Applikation hervor.

In einem offenen epikutanen Ohr-Flankentest (ohne Freud'sches Adjuvans) konnten 7 von 8 Albino-Meerschweinchen sensibilisiert werden, davon zeigten 5 schwache Reaktionen (Induktion und Challange mit 10 % Phenylhydrazin in Dinonylphthalat) [10]

Mayer [7] prüfte Kreuzreaktionen an 35 Meerschweinchen, die mit 1-Hydrazinophthalazin-HCl sensibilisiert worden waren, und sah nur bei 2 Tieren schwache Reaktionen auf Phenylhydrazin.

Bewertung

Die Kriterien für die Einstufung als sensibilisierend durch Hautkontakt (R 43) werden durch Einzelfallbeobachtungen am Menschen, Kreuzreaktionen mit Strukturverwandten und positive Tierexperimente erfüllt.

Literatur

[1] Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA): Phenylhydrazin. BUA-Stoffbericht. 1994, Stuttgart: S. Hirzel

[2] Borelli, S.; Düngemann, H.: Aktuelle Kontaktekzem-Ursachen in der Metallindustrie. Berufsdermatosen 12 (1964), 1-37

[3] Frost, J.; Hjorth, N.: Contact dermatitis from hydrazine chloride in soldering flux. Cross sensitization to apresoline and isoniazid. Acta Derm. Venereol. 39 (1959), 82-86

[4] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten: Phenylhydrazin. 1995, Weinheim: WILEY – VCH-Losebl.-Ausg.

[5] Jadassohn, W.: Sensibilisierung der Haut des Meerschweinchens auf Phenylhydrazin. Klin. Wochenschr. 9 (1930), 551

[6] Ketel, W. G. van: Contact Dermatitis from a hydrazin-derivate in a stain remover. Cross sensitization to apresoline and isoniazid. Acta Derm. Venereol. 44 (1964), 49-53

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[7] Mayer, R. L.; Eismann, P. C.; Jaconia, D.: Experimental sensitization of guinea-pigs to 1-hydrazinophthalazine; with a discussion on the use of guinea-pigs for the forecast of clinical sensitizations. J. invest. Dermatol. 24 (1955), 281-291

[8] Pevny, I.; Peter, G.: Allergisches Kontaktekzem auf Pyridin- und Hydazinderivate. Dermatosen 31 (1983), 78-83

[9] Rothe, A.: Contact dermatitis from N-(α-chlorbenzylidene)phenylhydrazine. Contact Dermatitis 18 (1988), 16-19

[10] Stevens M. A.: Use of the albino guinea-pig to detect the Skin-seneitizing ability of chemicals. Br. J. industr. Med. 24 (1967), 189-202

(Stand: Oktober 1999)

38. 1-Phenylazo-2-naphthol (CAS-Nr. 842-07-9) (Solvent Yellow 14, Sudan I)

Vorkommen

Solvent Yellow 14 ist ein Azofarbstoff, der selbst zum Färben eingesetzt wird und als technische Verunreinigung in anderen Azofärbemitteln vorkommt [1, 2, 5].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

In Japan ist der Farbstoff Brillant Lake Red R die häufigste Ursache für eine pigmentierte Kontaktdermatitis durch Kosmetika. KOZUKA et al. ermittelten Solvent Yellow 14 als Hauptverunreinigung im technischen Brillantrot und als auslösendes Allergen bei 5 Personen mit pigmentierter Kontaktdermatitis. Kreuzreaktionen mit strukturverwandten Azofarbstoffen, nicht jedoch mit 1-Naphtholderivaten, die auch nicht als Verunreinigung nachgewiesen wurden, wurden beobachtet. Die Testungen erfolgten mit 5 % Brillantrot in Vaseline und Extrakten mit Ethylacetat (1 % in Vaseline) in verschiedenen Fraktionen sowie mit synthetisiertem 1-Phenylazo-2-naphthol (1 % in Vaseline) [4]. In einer späteren Untersuchung testeten die Autoren 8 Patienten mit pigmentierter Kontaktdermatitis durch Kosmetika mit einer Reihe von Azofarbstoffen und fanden bei allen deutliche Reaktionen auf Solvent Yellow 14 (0,1 % in Vaseline), Orange SS und schwächer ausgeprägt auf Brillant Lake Red R und andere 2-Naphtholderivate. Die Testung mit 2-Naphthol (1 % in Vaseline) war negativ. Eine Kontrollgruppe von 28 gesunden Frauen zeigte keine positiven Reaktionen auf diese Substanzen [3]. Ein pigmentiertes Kontaktekzem der Hände und Füße wurde bei einem Beschäftigten in einer Farbenfabrik durch Solvent Yellow 14 verursacht. Patchtests waren mit Solvent Yellow (0,1 % in Vaseline) und Vacancaine Red positiv, mit anderen Azofarbstoffen fraglich und mit Brillant Lake Red R negativ [2]. Von FREGERT und GRUVBERGER [1] war ein Fall von Kontaktekzem ohne Pigmentierung durch Solvent Yellow 14 bei der Verwendung in Kunststoffen beschrieben worden.

SATO et al. [5] entwickelten für Stoffe, die sich schlecht für eine intradermale Applikation eignen, einen modifizierten epikutanen FCA-Test. Sie applizierten männlichen Albino-Meerschweinchen nach FCA-Injektion und dermaler Abrasion 3mal für 24 h Solvent Yellow 14 (0,1 %) in verschiedenen Vehikeln und nach Vorbehandlung mit Na-Laurylsulfat einmal für 48 Stunden. 21 Tage später zeigten nach offener Applikation von 1000 ppm und 100 ppm (in Aceton) 30/30 Tiere, bzw. von 10 ppm 19/30 Tiere positive Reaktionen. Auf eine Challenge-Konzentration von 1ppm in Aceton reagierten noch 3/30 Tiere positiv. Mit Vaseline als Vehikel fielen die Ergebnisse etwas schwächer aus. Der Maximierungstest war vergleichbar konzentrationsabhängig positiv. Der Bühler-Test und der offene Epikutantest nach Klecak waren mit diesen Konzentrationen negativ.

Bewertung

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Die Kriterien für eine Einstufung als sensibilisierend durch Hautkontakt (R 43) werden durch positive Tierversuche, mehrere Einzelfallberichte über allergisches Kontaktekzem beim Menschen und Nachweis einer Kreuzreaktivität erfüllt.

Literatur

[1] Fregert. S,; Gruvberger, B.: Allergic contact dermatitis from solvent yellow 14 used in plastics. Contact Dermatits 2 (1976), 126

[2] Fujimoto, K.; Hashimoto, S.; Kozuka, T.; Tashiro, M.; Sano, S.: Occupational pigmented contact dermatitis from azo-dyes. Contact Dermatitis 12 (1985), 15-17

[3] Kozuka, T.; Tashiro, M.; Sano, S.; Fujimoto, K.; Nakamura, Y.; Hashimoto, S.; Nakaminami, G.: Pigmented contact dermatitis from azo-dyes (1). Cross-sensitivity in humans. Contact Dermatitis 6 (1980), 130-136

[4] Kozuka, T.; Tashiro, M.; Sano, S.; Fujimoto, K.; Nakamura, Y.; Hashimoto, S.; Nakaminami, G.: Brillant Lake Red as a cause of pigmented contact dermatitis. Contact Dermatitis 5 (1979), 297-304

[5] Sato, Y.; Katsumura, Y.; Ichikawa, H.; Kobyashi, T.; Kozuka, T.; Morikawa, F.; Ohta, S.: A modified technique of giunea-pig testing to identify delayed hypersensitivity allergens. Contact Dermatitis 7 (1981), 225-237

(Stand: Oktober 1999)

39. 9-Vinylcarbazol (CAS-NR. 1484-13-5) (N-Vinylcarbazol; 9H-Carbazole, 9-ethenyl)

Vorkommen

9-Vinylcarbazol wird als Copolymer für die Produktion von Kunststoffen verwendet. Es hat als reaktives Enamin auch in der synthetischen Chemie Bedeutung erlangt [1, 2]. Gegenwärtig wird es nur noch selten eingesetzt [3].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

In 2 Betrieben der Elektroindustrie traten allergische Dermatitiden bei Beschäftigten auf, die bei der isolierenden Beschichtung von elektrotechnischen Bauelementen beruflichen Kontakt mit 9-Vinylcarbazol hatten. 5 von 6 Personen mit direktem Kontakt zu 9-Vinylcarbazol erkrankten. In Kollektiven mit überwiegend indirektem Kontakt war der Anteil betroffener Personen geringer, aber ebenfalls hoch (14 von 30 bzw. 7 von 30 Personen). Wesentliche systemische Effekte, abgesehen von Fieber, traten nicht auf. Erste Hautsymptome traten binnen weniger Tage bis 3 Wochen nach dem ersten Kontakt mit 9-Vinylcarbazol auf [5].

Berichtet wurde ferner über 57 Fälle von allergischen Dermatitiden in der chemischen Industrie im Zeitraum 1955-1971, ausgelöst durch 9-Vinylcarbazol. Angaben zu Testungen wurden nicht gemacht [6]. Aus demselben Großbetrieb wurden 3 weitere Fälle im darauf folgenden Zeitraum berichtet [7]. Über zwei Fälle beruflich erworbener allergischer Dermatitis durch 9-Vinylcarbazol aus diesem Chemiebetrieb wurde bereits 1955 berichtet. Im ersten Fall handelte es sich um einen 26 Jahre alten Laborarbeiter, dessen ungeschützte Hautpartien (Hände und Gesicht) Kontakt mit Dämpfen von 9-Vinylcarbazol gehabt hatten. Die Testreaktion mit 1 % der Substanz in Cyclohexan war stark positiv, bei 6 Kontrollpersonen hingegen negativ. Im zweiten Fall war ein 20 Jahre alter Schlosser betroffen, der in einer Werkshalle, in der Butanol und 9-Vinylcarbazol verarbeitet

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

wurden, beim Abriß und Verlegen von Rohrleitungen Kontakt mit Dämpfen und Stäuben von 9-Vinylcarbazol gehabt hatte. Erste Hautsymptome traten 7 Wochen nach Arbeitsaufnahme auf. Die Testreaktionen mit 9-Vinylcarbazol waren in folgenden Lösemitteln und Verdünnungen positiv bzw. negativ (in Klammern): in Cyclohexan, 1 % bis 1 ppm; in Butanol 100 ppm (negativ 10 ppm); in Ethanol, 1 % bis 10 ppm (negativ 1 ppm). Die Kontrolltests mit den Lösemitteln verliefen negativ [4].

In einer älteren tierexperimentellen Studie wurden 0,2 bis 0,5 ml einer 1 %igen Lösung von 9-Vinylcarbazol in Ethanol bei Meerschweinchen täglich auf die Haut appliziert. Nach 4-6 Tagen starben ca. 80 % der Tiere unter “asthmaähnlichen Symptomen“. Bei den überlebenden Tieren führte die Pinselung zur Sensibilisierung gegen 9-Vinylcarbazol [8].

Bewertung

Die Fallzahlen von Kontaktdermatitis im Vergleich zu den berichteten Größen der exponierten Kollektive ebenso wie die kurzen Zeiträume zwischen Erstkontakt und Ausbruch der Erkrankung deuten darauf hin, daß das Risiko einer Kontaktdermatitis für den Menschen erheblich zu sein scheint, sofern eine Exposition stattfindet.

In einer älteren Studie an Meerschweinchen wurde mit der wenig sensitiven Methode der Hautpinselung in hoher (toxischer) Dosierung eine Sensibilisierung nachgewiesen.

Für eine sensibilisierende Wirkung des polymerisierten Kunststoffes auf der Basis von 9-Vinylcarbazol als Copolymer gibt es keine Hinweise.

Die Erfahrungen am Menschen und der Tierversuch begründen die sensibilisierende Wirkung von 9-Vinylcarbazol durch Hautkontakt (R 43) [siehe auch 3].

Literatur

[1] Römpp Chemie Lexikon, CD-Version 1. Stuttgart/New York: Thieme, 1995

[2] Ullmann's Enzyklopädie der technischen Chemie, Bd. 23, S. 616-617. – 4. Auflage, Weinheim: Verlag Chemie, 1983

[3] Greim H. (Hrsg): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Vinylcarbazol, 1997, Weinheim: WILEY – VCH-Losebl.-Ausg.

[4] Gockell, W.: Vinylcarbazol als hautschädigende Noxe in der chemischen und elektrotechnischen Industrie. – Berufsdermatosen 3 (1955), 9-14

[5] Tabershaw, I. R.; Skinner, J. B.: Dermatitis due to vinyl carbazole. – J. Industr. Hyg. 26 (1944), 313-315

[6] Goldmann, P. J.: Allergene und Hautkrankheiten in der werksärztlichen Praxis eines chemischen Industriebetriebes. – Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 7 (1972), 98-100

[7] Thiess, A. M.: Chemie und Allergie (Werksärztliche Beobachtungen in der Großchemie BASF von 1955-1983). – Vortrag zum Konsultationsgespräch zwischen Vertretern aus Wissenschaft und Industrie beim Verband der Chemischen Industrie am 29.03.1984 in Frankfurt/Main, 29.03.1984, 2-13. Zit. in: 3.

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[8] BASF AG: Unveröffentlichte Untersuchung. Schreiben vom 13.12.1956. – Zit. auch in: H. Zeller: Zur Prüfung epidermal sensibilisierender Stoffe im Tierversuch. – Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 232 (1957), 239-240

(Stand: Oktober 1999)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

40. 4-Aminophenol (CAS-Nr.: 123-30-8) (4-Amino-1-hydroxybenzol, p-Aminophenol, p-Hydroxyanilin)

Ausgabe: Oktober 2002

Vorkommen

p-Aminophenol (P-AP) wird in Oxidationshaarfärbemitteln eingesetzt, kann als Reduktionsmittel in fotografischen Entwicklern verwendet werden und als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Fotochemikalien, Färbemitteln, Arzneimitteln oder Schädlingsbekämpfungsmitteln vorkommen. P-AP ist auch ein Metabolit beim Abbau von Phenacetin und Paracetamol [4].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Erste Beobachtungen zur Gruppenallergie von p-Phenylendiamin als Pelzfärbemittel mit anderen p-substituierten Aminen u. a. auch P-AP machte bereits Mayer 1928 [zit. bei 22]. 7 von 12 Patienten, die primär durch p-Phenylendiamin sensibilisiert worden waren, reagierten neben anderen Aminen auch auf P-PAP (1 % in Eucerin/Olivenöl) [22]. Der Einfluss der Seitenkettensubstituenten auf das Reaktionspotential wurde an 60 Probanden mit einer „Para-Gruppenallergie“ untersucht. Auf P-AP (1 % in Vaseline) reagierten 7 (12 %) jedoch nur 2 (3 %) auf N-Methyl-4-aminophenol (Metol®), welches als Fotochemikalie eingesetzt wird [7]. Von 160 Personen mit positivem Epikutantest auf p-Phenylendiamin reagierten 37,3 % auch auf P-AP (2 % in Vaseline) [15]. 31 Beschäftigte einer Chemiefabrik wurden wegen Hauterkrankungen mit verschiedenen Berufsstoffen u. a. auch mit P-AP (1 %, 0,5 % und 0,1 % in Vaseline) getestet. 9 zeigten positive Reaktionen auf 1 %, einer auch auf 0,1 % [20]. Ein Reiniger in einem chemischen Betrieb erkrankte nach einer unfallartigen Benetzung mit Methylendianilin (4,4'-Diaminodiphenylmethan) mit einem akuten Kontaktekzem. Die Testung war mit MDA und anderen Aminen, einschließlich P-AP (5 % in Vaseline), stark positiv [13].

Routinemäßig wird P-AP neben anderen Haarfärbemitteln bei Friseuren getestet. Die Sensibilisierungsraten sind bei Unverträglichkeiten auf Haarfarbeninhaltsstoffe erhöht. Von 191 Friseuren mit Verdacht auf allergisches Händeekzem reagierten 5 (2,6 %) auch auf P-AP [21]. 6,3 % von 32 Friseuren mit Handdermatitis reagierten im Epikutantest auf P-AP [11]. Bei der Auswertung von Gutachten über das Friseurekzem hatten 2/86 (2,3 %) auch Reaktionen auf P-AP (2 % in Vaseline) [8]. Zwischen 1993 und 1995 wurden im Informationsverbund dermatologischer Kliniken (IVDK) 528 hautkranke Friseure mit Friseurstoffen getestet. 3,2 % reagierten auch auf P-AP [26].

Jeweils 1/22 und 1/4 getesteten Friseuren mit Händeekzem reagierten auf P-AP [23, 19]. In zwei Fällen von Ekzem durch Haarfärbemittel reagierten die Betroffenen auf Wasserstoffperoxid und andere Friseurstoffe, darunter auch auf P-AP (1 % in Vaseline). Nur einer war auch gegen p-Phenylendiamin allergisch [1].

Gruppenreaktionen finden sich auch mit Azofarben für Textilien und P-AP. Als Suchtest auf eine Textilfarbenallergie wurden von 1973 bis 1977 4 600 Patienten einer Hautklinik in Spanien mit Benzidin und anderen p-Aminoverbindungen, darunter auch P-AP, getestet. 231 Getestete (5,02 %) reagierten auf Benzidin, davon 38 (16,4 %) auch auf andere Amine, 1 % (46) auch auf P-AP. Relevanz dieser Reaktionen wurde nicht nachgewiesen [10]. Von 100 Patienten mit einer Textilfarbenallergie reagierten 9 von 98 Getesteten auch auf P-AP (1 % in Vaseline) [24]. Ein weiterer Einzelfall mit Reaktionen auf Textilfarben und P-AP wurde berichtet [18].

Von 10 Patienten mit früheren Sensibilisierungen gegen p-Phenylendiamin waren diese in 8 Fällen reproduzierbar und von diesen reagierten 5 unter anderem auch auf P-AP, von 10 Kontrollen ohne Hinweis auf Sensibilisierungen gegen p-Phenylendiamin keiner. Im Meerschweinchen-Maximisationstest erwies sich Metol® als starkes Allergen; 9/10 Tieren waren positiv (Auslösung mit 5 %). 8/10 dieser Tiere zeigten auch Kreuzreaktionen auf P-AP (5 %) [3]. 6/22 Patienten mit einer Allergie gegen p-Phenylendiamin und 31/116 mit einer Sensibilisierung gegen einen „Para-Stoff“ reagierten im Epikutantest auch auf P-AP (1 % in Vaseline). Die Untersucher halten mehrere Wege der Gruppenreaktion für möglich, z. B. neben der Bildung von Benzochinon

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

auch den Effekt der Para-Stellung der Substituenten [17].

Landsteiner und Jacobs fanden sensibilisierende Wirkung an der Meerschweinchenhaut [zit. bei 4]. Hartley-Meerschweinchen wurden 4 mal 24 Stunden okklusiv epikutan mit 2 % P-AP in Vaseline behandelt. Nach 14 Tagen wurden Auslösekonzentrationen von 2 %, 1 %, 0,5 % 0,1 % in Vaseline appliziert. In Abhängigkeit von der Konzentration reagierten 9/10 (2 %), 6/10 (1 %), 5/10 (0,5 %) und 3/10 (0,1 %). Im Vergleich mit anderen p-Amino-Benzolverbindungen war P-AP nach p-Phenylendiamin ein stärkeres Allergen als Verbindungen mit Sulfonsäure, Carbonsäure oder Nitrogruppen [16]. Ein Epikutantest am Meerschweinchen mit 3 % P-AP zur Induktion und Provokation war negativ [zit. bei 5]. Ein Adjuvans-Test am Meerschweinchen war bei 40 % der 12 Tiere positiv, wenn eine Mischung von Adjuvans und 0,18 mmol P-PA/l in die Hinterpfote injiziert wurde, und negativ, wenn nach der Injektion von Adjuvans zweimal eine offene dermale Applikation von 0,18 mmol P-AP/l erfolgte. Die Auslösung erfolgte jeweils offen epikutan mit 0,09 mmol/l. Kreuzreaktionen wurden mit p-Phenylendiamin gefunden, nicht jedoch mit o- oder m- Aminophenol [6]. Ein okklusiver Epikutantest am Meerschweinchen mit 1 % P-AP in Vaseline (48 Stunden, 3mal wöchentlich über 2 Wochen) war in Abhängigkeit von der Auslösekonzentration bei 1/10 (10 %) der Tiere mit 1 % P-AP positiv und bei 0/10 Tieren mit 0,1 % P-AP negativ. Im Vergleich zu anderen Haarfärbemitteln wurde P-AP im Tierversuch als schwaches Allergen bewertet; aufgrund der Reaktionshäufigkeit bei Dermatitispatienten wurde eine mittlere Potenz angenommen [12]. Ein modifizierter Single Injektion Adjuvans Test am Meerschweinchen (Induktion mit 1 %, Provokation mit 5 % P-AP) und ein kumulativer Epikutantest mit Adjuvans (Induktion mit 10 %, Provokation mit 5 % P-AP) waren bei 7/10 bzw. 5/10 Tieren positiv. Kreuzreaktionen wurden auf Benzochinon sowie o- und m-Aminophenol beobachtet [2]. Im Meerschweinchen-Maximisationstest erwies sich Metol® als starkes Allergen; 9/10 Tieren waren positiv (Auslösung mit 5 %); 8/10 dieser Tiere zeigten auch Kreuzreaktionen auf P-AP (5 %) [3]. Ein Mauseohr-Schwelltest nach intraperitonealer Injektion von P-AP inkubierten Milzzellen und Fütterung von Vitamin A war nicht eindeutig positiv [14].

Fotosensibilisierende Wirkung konnte für P-AP nicht bestätigt werden [zit. bei 9]. Lymphozyten vom Meerschweinchen, die gegen p-Phenylendiamin sensibilisiert wurden, zeigten zu 50 % auch Kreuzreaktionen mit P-AP [25].

Bewertung

Kasuistiken über relevante Primärsensibilisierungen durch p-Aminophenol liegen nicht vor. Sensibilisierungsraten in zahlreichen Testkollektiven (insbesondere bei Friseuren) aus verschiedenen Ländern, ausgeprägte Kreuzreaktivität mit anderen p-substituierten Aminen und die positiven Ergebnisse aus Tierexperimenten mit und ohne Adjuvans begründen die Bewertung als sensibilisierend durch Hautkontakt (R 43).

Literatur

[1] Aguirre, A.; Zabala, R.; Sanz, C. et al.: Positive patch tests to hydrogen peroxide in 2 cases. Contact Dermatitis 30 (1994), 113

[2] Basketter, D. A.; Goodwin, B. F. J.: Investigation of the prohapten concept. Cross reactions between 1,4-substituted benzene derivates in the guinea pig. Contact Dermatitis 19 (1988), 248-253

[3] Basketter, D. A.; Lidén, C.: Further investigation of the prohapten concept: reactions to benzene derivates in man. Contact Dermatitis 27 (1992), 90-97

[4] Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie): Toxikologische Bewertungen Nr. 27b, p-Aminophenol. BG Chemie Heidelberg, 1995

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[5] CIR (Cosmetic Ingredient Review): Final report on the safety assessment of p-aminophenol, m-aminophenol and o-aminophenol. J. Am. Coll. Toxicol. 77 (1988), 279-333

[6] Dossou, K. G.; Sicard, C.; Kalopissis, G.; Reymond, D.; Schaefer, H.: Method for assessment of experimental allergy in guinea pigs adapted to cosmetic ingredients. Contact Dermatitis 13 (1985), 226-234

[7] Düngemann, H.; Borelli, S.: Untersuchungen zur Gruppenallergie bei aromatischen Aminoverbindungen – Testergebnisse zur sogenannten „Paragruppen“ – Allergie – Berufsdermatosen 14 (1966), 281-336

[8] Gehse, M.; Scheer, T.; Gehring, W.; Gloor, M.: Das Friseurekzem – Ergebnisse gutachterlicher Bewertungen von 1984–1987. H+G Zeitschr. Hautkr. 64 (1989), 172-178

[9] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 4-Aminophenol, 30. Lieferung 2000 Weinheim: VCH-Losebl.-Ausg.

[10] Grimalt, F.; Romaguera, C.: Cutaneous sensitivity to Benzidine. Dermatosen 29 (1981), 95-97

[11] Holness, L.; Nethercott, R.: Dermatitis in Hairdressers. Dermatologic Clinics 8 (1990), 119-126

[12] Ishihara, M.; Nogami, T.; Itoh, M.; Nishimura, M.: Sensitization potency of dye intermediates and modifiers in guinea pigs. Hifu 27 (1985), 585-590

[13] van Joost, T.; Heule, F.; De Boer, J: Sensitization to methylendianiline and para-struktures. Contact Dermatitis 16 (1987), 246-248

[14] Kalish, R.; Wood, J. A.: Sensitization of mice to paraphenylendiamine and strukturally-related compounds: adjuvant effects of vitamin A supplementation. Contact Dermatitis 33 (1995), 407-423

[15] Kleniewska, D.: Studies on Hypersensitivity to „Para Group“. Berufsdermatosen 23 (1975), 31-36

[16] Kleniewska, D.; Maibach, H.: Allergenicity of Aminobenzene Compounds: Structure-Function Relationships. Dermatosen 28 (1980), 11-13

[17] Lisi, P.; Hansel, K.: Is benzochinone the prohapten in cross-sensitivity among aminobenzene compounds? Contact Dermatitis 39 (1998), 304-306

[18] Mathelier-Fusade, P.; Aissaoui, M.; Chabane, M. H. et al.: Chronic generalized eczeme caused by multiple dye sensitization. Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996), 224-225

[19] Matsunaga, K.; Hosokawa, K.; Suzuki, M. et. al.: Occupational allergic contact dermatitis in beauticians. Contact Dermatitis 18 (1988), 94-96

[20] Naniwa, S.: Industrial contact dermatitis due to nitro and amino derivates. J. Dermatol. 6 (1979), 59-63

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[21] Peters, K.-P.; Frosch, P. J.; Uter, W. et al.: Typ IV-Allergien auf Friseurberufsstoffe. Ergebnis einer multizentrischen Studie in acht Kliniken der Deutschen Kontaktallergiegruppe und des „Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken“ in Deutschland. Dermatosen 42 (1994), 50-57

[22] Schulz, K. H.: Allergien gegenüber aromatischen Amino- und Nitro-Verbindungen. Berufsdermatosen 10 (1962), 69-91

[23] Seidenari, S.; Gimma, A.; Manzini, B. M. et al.: Sensibilizzazione per contatto e atopia nei parrucchieri. G. Ital. Dermatol. Venereol. 126 (1991), 215-219

[24] Seidenari, S.; Manzani, B. M.; Danese, P.: Contact sensitization to textile dyes: description of 100 subjects. Contact Dermatitis 24 (1991), 253-258

[25] Shigematsu, T.; Ozawa, N.; Nakayama, H.: In vitro study of the cross-sensitivity of hair dye using hapten-specific lymphocytes. Contact Dermatitis 19 (1988), 30-35ipa

[26] Uter, W.: Aktuelle Allergene. In: Schwanitz, H. J.; Uter, W.; Wulfhorst, B. (Hrsg.): Neue Wege zur Prävention – Paradigma Friseurekzem. Osnabrück: Universitätsverlag Rasch, 1996, 68-77

(Stand: Mai 2002)

41. 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (CAS-Nr: 97-00-7) (DNCB)

Ausgabe: Oktober 2002

Vorkommen

In der industriellen Produktion dient DNCB als Ausgangsprodukt für Explosiv-, Farb-, Gummihilfsstoffe und Fotochemikalien. Es entsteht als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Chloramphenicol. Als Nachweisreagenz für Nikotinsäure und andere Pyridinverbindungen sowie bei der Qualitätskontrolle ist DNCB auch gelegentlich in analytischen und als experimenteller Sensibilisator in immuntoxikologischen Laboratorien anzutreffen. Zeitweise war die Substanz auch als Algizid in Klimaanlagen im Handel. [4, 5, 9]. Außerdem wird DNCB zur Feststellung des Immunstatus bei immundefizienten Patienten und zur Immuntherapie bei verschiedenen Erkrankungen eingesetzt [1]. Die Jahresproduktion beträgt > 1 000 t. Die Produktion und Verwendung erfolgt in geschlossenen Systemen. Beim Umladen oder Verladen können Personen jedoch mit dem Stoff in Berührung kommen [4].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

DNCB verfügt über ausgesprochen stark sensibilisierende Eigenschaften, die gut dokumentiert und am Menschen schon im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts nachgewiesen wurden [5, 9]. Bei experimentell durchgeführten Untersuchungen ergab sich eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung: 62,5 µg führten bei 8 %, 500 µg bei 100 % der Probanden zu Sensibilisierungen [2]. Prädisponierte Individuen, nämlich solche mit multiplen Sensibilisierungen [8], und Frauen [7, 10] sind empfindlicher. Die DNCB-Reaktivität bleibt auch nach einem Zeitraum von über 10 Jahren bestehen [7]. Untersuchungen zur Struktur-Wirkungsbeziehung zeigten, dass 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (DNCB) stark, und 1,2,4-Trinitrobenzol schwach wirksam sind, hingegen 1,2-Dichlor-4-nitrobenzol, 2-Chlor-1,4-dinitrobenzol und 1,3,5-Trinitrobenzol keine Allergien induzieren (Sulzberger und Baer 1938, zit. nach 9] . Mit allergischen Kreuzreaktionen auf chemisch verwandte halogenierte Nitrobenzole ist bei beruflichem Kontakt zu rechnen, insbesondere auf 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol und 1-Chlor-2,4,6-trinitrobenzol [3]). Über den therapeutischen Einsatz der Substanz als Immunmodulator wird zusammenfassend

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

bei [1] berichtet. Klinisch äußert sich die Sensibilisierung gegen DNCB fast ausschließlich unter dem Bild eines Kontaktekzems. Es sind aber auch Fälle von Kontakturticaria bekannt geworden [11].

Die nahezu nur beruflich bedingten Sensibilisierungen, meist in chemischen Betrieben (Laboratorien, Gummi-, Farben-, Keramik-, Sprengstoff-Industrie), stammen aus der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts [4, 9], und traten auch nach nur aerogenem Kontakt beim Be- oder Entladen – auch bei Büroangestellten – auf [4]. Als die Substanz in den siebziger Jahren als Algizid in Kühlsystemen eingesetzt wurde, traten bei einigen mit der Wartung beschäftigten Arbeitern Sensibilisierungen auf [9]. Weitere Fälle traten bei Arbeitern in der Chemieindustrie, der Textilindustrie und der Gummindustrie sowie bei Transportarbeitern auf [4-6, 9].

Das starke Sensibilisierungsvermögen von DNCB wurde erstmalig 1935 an Meerschweinchen nachgewiesen. Die Substanz wurde im Tierexperiment häufig als Positivkontrolle und zur Validierung von Testmethoden eingesetzt. Bei verschiedenen Testmethoden mit und ohne Adjuvans kam es bei Meerschweinchen zu Sensibilisierungsraten von bis zu 100 % [5, 9].

Bewertung

2,4-Dinitrochlorbenzol (DNCB) besitzt starke hautsensibilisierende Eigenschaften (R 43), die sowohl beim Menschen als auch im Tierexperiment nachgewiesen wurden.

Literatur

[1] Epstein, W. L., Stricker, R. B.: Immunomodulation by Allergic Contact Sensitization: The Dinitrochlorobenzene Story. Am. J. Contact Derm. 6 (2), 117-121 (1995)

[2] Friedmann, P. S., Moss, C., Shuster, S., Simpson, J. M.: Quantitative relationships between sensitizing dose of DNCB and reactivity in normal subjects. Clin. Exp. Immunol. 53, 709-715 (1983)

[3] Garcia-Perez, A: Occupational dermatitis from DNFB with cross sensitivity to DNCB. Contact Dermatitis 4, 125-7 (1978)

[4] Hausen, B. M., Kiehn, M.: Berufsbedingte Kontaktallergie auf Dinitrochlorbenzol (DNCB). Akta Dermatol. 16, 84-87 (1990)

[5] Kayser D., Schlede E. (Hrsg.): Chemikalien und Kontaktallergie – eine bewertende Zusammenstellung. MMV Medizin Verlag, München (1995/1997/2001)

[6] Lübbe, D.: Professionelle Dinitrochlorbenzol-Kontaktdermatitis – elf Fälle in der Nitrieranlage eines Chemiewerkes. Derm. Beruf Umwelt 41, 19-24 (1993)

[7] Lübbe, D., Fiedler, H.: Experimentelle DNCB-Kontaktallergie, eine 10-Jahresstudie bei 137 Probanden. Z. Hautkr. 66, 954-956 (1991)

[8] Moss, C., Friedmann, P. S., Shuster, S., Simpson, J. M.: Susceptibility and amplification of sensitivity in contact dermatitis. Clin. Exp. Immunol. 61, 232-41 (1985)

[9] Greim H. (Hrsg): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. N.N., 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol. Weinheim: Verlag Chemie, 22. Lfg. (1996)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

[10] Rees, J. L., Friedmann, P. S., Matthews, J. N. S.: Sex differences in susceptibility to development of contact hypersensitivity to dinitrochlorobenzene (DNCB). Br. J. Dermatol. 120, 371-4 (1989)

[11] Valsecchi, R., Foiadelli, L., Reseghetti, A., Cainelli, T.: Generalized urticaria from DNCB. Contact Dermatitis 14, 254-5 (1986)

(Stand: Mai 2002)

42. N-Cyclohexyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin (CAS-Nr.: 101-87-1) (1,4-Benzenediamine, N-cyclohexyl-N'-phenyl, CPPD, Flexone 6-H, Santoflex GP)

Ausgabe: Oktober 2002

Vorkommen

N-Cyclohexyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin (CPPD) wurde als Alterungsschutzmittel (Antioxidans) und, um das Nachdunkeln heller Gummisorten zu verhindern, in Gummiprodukten eingesetzt. Angeblich wird es in der Gummiindustrie nicht mehr verwendet. Es steht deshalb nicht mehr als Testsubstanz zur Verfügung [1]. In Schutzhandschuhen werden p-Phenylendiamin (PPD)-Abkömmlinge in Deutschland offenbar nicht eingesetzt [7].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Allergisches Kontaktekzem durch technische Gummimischungen ist bei entsprechender Exposition nicht selten. Zur Abklärung dieser Verdachtsdiagnose wurde bis etwa 1992 ein sog. PPD-Mix verwendet, der die Antioxidantien N-isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin (IPPD), N-dimethyl-1,3-butyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin (DMPPD) und CPPD enthielt. Positive Reaktionen auf diesen Mix wurden in Deutschland in 0,9-1,6 % der getesteten Patienten, [1] gefunden. Neben IPPD reagierte CPPD häufiger bei der Testung der Einzelstoffe des Mixes [1]. Über positive Epikutantestreaktionen auf den PPD-Mix („Schwarzgummi-Mix“) wurde in Europa und Nordamerika in 0,5 % bis 3 % berichtet [zit. nach 2]. In Österreich wurde CPPD (2 % in Vaseline), aber nicht IPPD bei 1 385 Patienten in einer Standardreihe mitgetestet. Man fand 1975 und 1976 bei 10,5 % (43) bzw. 9,5 % (37) positive Reaktionen. Von 1972 bis 1974 hatten insgesamt nur 10 Personen reagiert [4]. Von 436 Patienten einer Hautklinik reagierten 18 Männer und 7 Frauen auf CPPD (0,25 % in Vaseline) immer gekoppelt mit anderen PPD-Derivaten. Überwiegend wurde berufliche Relevanz angenommen [6]. Von 1976 bis 1980 erkrankten von 1 798 Gummiwerkern (Produktion von Reifen bzw. Gummischuhen) 21 an einem allergischen Kontaktekzem, davon wurde für 14 Fälle eine Verursachung durch PPD-Verbindungen gefunden. In 5 Fällen war auch die Testung mit CPPD positiv [5]. In der Reifenindustrie waren PPD-Verbindungen, insbesondere IPPD, die häufigsten Ursachen der allergischen Kontaktdermatitis durch Gummi. Kreuzreaktionen von IPPD und CPPD waren sehr oft zu finden, mit PPD weniger [3].

Ein Maximierungstest nach Magnusson u. Kligmann mit intradermaler Injektion von 0,5 % CPPD in Olivenöl, Freund's Adjuvans und epidermaler Applikation von 1 % CPPD in Vaseline ergab in Abhängigkeit von der Auslösekonzentration von 0,05 % und 0,5 % in Vaseline eine Sensibilisierung bei 50 bzw. 90 % der 20 Hartley-Meerschweinchen. Kontrollen waren negativ. Die Sensibilisierungspotenz wurde als mittel bis hoch bewertet. Von den mit CPPD behandelten Tieren reagierten auch 15 positiv auf p-Phenylendiamin (0,05 % in Vaseline) und 5 auf N-Phenyl-N'-dimethyl-1,3-butyl-p-Phenylendiamin (0,05 % in Vaseline) im Sinne einer Kreuzreaktion.

Bemerkung: Der PPD-Mix wurde inzwischen durch IPPD als einen guten Anzeiger für eine Allergie gegen schwarze technische Gummimischungen ersetzt.

Bewertung

Sensibilisierungen am Menschen wurden insbesondere als Gruppenallergien gegen PPD-Verbindungen, die als

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Antioxidantien in technischen Gummisorten eingesetzt werden, nachgewiesen. Kasuistiken mit einer relevanten Zuordnung des Einzelstoffes liegen nicht vor.

Die sensibilisierende Wirkung von CPPD und die Kreuzreaktivität wurden im Tierversuch bestätigt. Eine Bewertung mit R 43 ist begründet.

Literatur

[1] Fuchs, T.: Gummi und Allergie. München-Deisenhofen: Dustri, 1995

[2] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. P-Phenylendiamin-Verbindungen, 1996, Weinheim: VCH. Losebl.-Ausg.

[3] Herve-Bazin, B.; Gradiski, D.; Duprat, P.; Marignac, B.; Foussereau, J.; Cavalier,C.; Bieber, P.: Occupational eczema from N-isopropyl-N'-phenylparaphenylendiamine (IPPD) and N-dimethyl-1,3-butyl-N'-phenylparaphenylendiamine (DMPPD) in tyres. Contact Dermatitis 3 (1977), 1-15

[4] Jarisch, R.; Sandor, I.: Epikutanstandardtestung: Ergebnisse aus fünf Jahren und ihre Auswirkungen auf zukünftige Untersuchungen. Z. Hautkr. 53 (1978), 463-470

[5] Kilpikari, I.: Occupational contact dermatitis among rubber workers. Contact dermatitis 8 (1982), 359-326

[6] Korossy, S.; Nebenführer, L.; Vincze, E.: Häufigkeit, Relevanz und Latenz der chemischen Allergie bei Krankenhauspatienten in Budapest. Dermatosen Beruf Umwelt 31 (1983), 39-44

[7] www.gisbau.de/Allergen/Allergene.html

(Stand: Mai 2002)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

43. p-Phenetidin (CAS-Nr.: 156-43-4)

Ausgabe: Oktober 2002

Vorkommen

4-Ethoxyanilin (EA), häufig auch als p-Phenetidin bezeichnet, ist ebenso wie die beiden anderen stellungsisomeren Ethylether von o- und p-Aminophenol ein Zwischenprodukt für die Synthese von Riech- und Farbstoffen, Pflanzenschutzmittelwirkstoffen, Pharmaka und Laborchemikalien. Insbesondere ist EA nicht nur eine Vorstufe bei der Herstellung von Phenacetin und anderen strukturell verwandten Schmerzmitteln, sondern wird auch neben dem Hauptmetaboliten Paracetamol als ein weiterer wichtiger Metabolit nach Einnahme von Phenacetin im Körper des Menschen gebildet.

EA ist ferner ein Ausgangsstoff für die Synthese des Antioxidans-Wirkstoffs Ethoxyquin und tritt als Verunreinigung in technischen Ethoxyquin-Gemischen auf, die z. B. als Alterungsschutzmittel in der Kautschukindustrie und für Futtermittelstabilisatoren verwendet werden.

Darüber hinaus wird EA bei der Herstellung des (in Deutschland inzwischen verbotenen) Süßstoffes Dulcin verwendet.

Allein in Deutschland wird EA in Mengen von mehr als 1 000 Tonnen/Jahr hergestellt (VCI 1988, 1995).

Arbeitsmedizinische, pharmakologische und experimentelle Daten

In der arbeitsmedizinischen Literatur wurde EA erstmals Anfang der 70er Jahre als sensibilisierender Stoff erwähnt (PAMBOR, 1971). In einem Betrieb, der Futtermittel herstellte, wurde als ekzemauslösende Noxe ein Produkt „Niflex D“ ermittelt, das Ethoxyquin als antioxidierenden Wirkstoff und als Verunreinigung 1-2 % EA enthielt. „Niflex D“ wurde als Stabilisator mit einem Anteil von 1-2 % den Wirkstoffmischungen zugesetzt. Nach 3 Monaten Verwendung des Stabilisators kam es infolge der starken Staubentwicklung beim Mischen und Abfüllen der Wirkstoffmischungen bei 8 Produktionsarbeitern unter Juckreiz zu einer Hautentzündung, zunächst an den freien Körperstellen, später auch an Stamm und Oberschenkeln. 18 Beschäftigte des Betriebes wurden untersucht, wobei die 8 Patienten (6 männlich und 2 weiblich) bei unterschiedlicher Verteilung der Ekzemherde morphologisch gleichartige Befunde boten. Mykologische Untersuchungen waren negativ.

Im Epikutantest zeigten 4 der erkrankten Patienten eine positive Reaktion gegenüber EA ab 0,1-1 %, 3 davon auch gegenüber dem unverdünnten Stabilisator. Auch 1 % p-Phenylendiamin löste bei diesen 4 Patienten eine positive Reaktion im Sinne einer Gruppenallergie aus, andere Parastoffe wie 10 % Benzokain und 2 % Anilin waren hingegen negativ. Bei den übrigen 14 Stabilisator-exponierten Beschäftigten war die Testung mit Berufssubstanzen negativ mit Ausnahme von unverdünntem EA, das in 6 Fällen eine positive Reaktion verursachte. Nach Abheilen des Ekzems reagierten die 4 Patienten mit nachgewiesener epidermaler Allergie prompt auf eine erneute Exposition, bei den anderen 4 Ekzempatienten traten Ekzemrückfälle erst nach längerer Zeit der Exposition wieder auf.

Zum Vergleich wurde ein weiterer Epikutantest mit 58 Patienten aus dem unausgewählten Krankengut der Klinik sowie mit 12 Patienten mit bekannter p-Phenylendiamin-Allergie durchgeführt. Tests mit 1 % EA und 1 % p-Phenylendiamin ergaben weitgehend übereinstimmende Ergebnisse im Sinne einer Gruppenallergie. EA in Konzentrationen von 1 % und 5 % ergab bei 15 bzw. 17 Testpersonen eine positive Reaktion, 10 % und 100 % EA (toxische) positive Reaktionen bei 24 bzw. 48 der 70 Patienten. Parastoffe wie 10 % Benzokain, 2 % Anilin oder 1 % p-Aminophenol führten bei 9 bzw. 3 bzw. bei 2 von den 70 Patienten zu positiven Hautreaktionen.

In einer anderen Untersuchung zeigte sich, dass auch das Antioxidans Ethoxyquin in dem Stabilisator „Niflex D“ Ekzeme auslösen kann (SCHUBERT et al., 1973). In einem Kälberaufzuchtmittel war der Stabilisator zu ca. 1 % und Ethoxyquin zu ca. 0,01 % enthalten. Nur die 3 Arbeiter, die Ekzeme entwickelt hatten, reagierten im Epikutantest positiv auf das Futtermittel selbst, auf den unverdünnten Stabilisator sowie auf 0,2 % Ethoxyquin. 7

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

weitere exponierte Arbeiter sowie ein nicht exponiertes Kontrollkollektiv von 10 Personen reagierten nicht auf diese Stoffe. Keine der 20 getesteten Personen reagierte auf 1 % EA bzw. eine ganze Reihe weiterer getesteter, z. T. typischer Futtermittelzusatzstoffe. Im Maximierungstest nach Magnussen und Kligman wurden je 10 Meerschweinchen mit maximal 5 % Testsubstanz in Freund'schem Adjuvans vorbehandelt. Testung nach 14 Tagen mit 0,2 % Ethoxyquin bzw. 1 % EA ergab nur mit Ethoxyquin bei 7 von 10 Tieren eine positive Reaktion, während EA nur bei einem Tier eine fraglich positive Reaktion auslöste, ansonsten aber negativ war. Eine Kreuzreaktion zwischen beiden Stoffen zeigte sich nicht.

Bereits Anfang der 70er Jahre war bekannt, dass chronischer Phenacetin-Missbrauch das pathologisch von anderen Nierenerkrankungen abgrenzbare Bild der interstitiellen Nephritis mit Papillen-Nekrosen erzeugen kann. Als mögliche Ursache wurde die Bildung des Phenacetin-Metaboliten EA sowie seiner besonders toxischen Folgemetaboliten 2-Hydroxy-EA und N-Hydroxy-EA angesehen (z. B. RAAFLAUB und DUBACH, 1972). Diese Autoren stellten die Hypothese auf, dass der Abbauweg des Phenacetins über EA möglicherweise durch einen immuntoxischen Mechanismus die Niere schädigt.

Zur Erhärtung der Hypothese wurden Epikutantests auf Phenacetin und seinen Metaboliten Paracetamol und EA in Salbenform (0,3 %, 1 %, 3 % und 10 %, Vaseline als Grundlage) an 21 Patienten mit regelmäßiger Einnahme von phenacetinhaltigen Analgetika und verschiedenen Nierenkrankheiten sowie an 29 nierengesunden Patienten durchgeführt (RÜEGGER et al., 1973). Bei der Kontrollgruppe reagierten 2 Probanden schon bei der niedrigsten Konzentration von EA mit ausgeprägter Rötung der ganzen Kontaktfläche, 2 weitere mit schwacher Rötung ab 3 % EA, weitere 8 Probanden mit schwacher oder deutlicher Rötung bei 10 % EA. 5 der Kontrollprobanden reagierten ab 3 % Paracetamol, weitere 4 bei 10 % Paracetamol mit schwacher oder deutlicher Rötung.

Hingegen trat bei keinem der Patienten mit regelmäßiger Phenacetin-Einnahme eine Epikutanreaktion auf.

Bei den beiden empfindlichsten Probanden waren Stimulationstests in kultivierten Lymphozyten mit EA und 2-Hydroxy-EA positiv, nicht aber mit Paracetamol. Die Studie weist zwar methodische Mängel auf (Beurteilung der Reaktion nach 24 Stunden) und ist deshalb nur begrenzt bewertbar, das Ergebnis ist aber in der Tendenz unerwartet.

Für dieses Ergebnis lieferten FREY et al. (1974) eine mögliche Erklärung: Im Test am Meerschweinchen kann die orale Aufnahme von EA oder Phenacetin Immuntoleranz und Desensibilisierung erzeugen. Zunächst zeigten sie, dass Meerschweinchen durch intradermale oder epikutane Applikation von EA und 2-Hydroxy-EA, nicht aber durch Phenacetin oder Paracetamol sensibilisiert werden. Mit EA lag die Sensibilisierungsschwelle bei 5 × 10 µg intradermal. Die Challenge nach 21-35 d erfolgte epikutan mit 0,3 %, 1 % oder 3 % bzw. intradermal mit der Prüfsubstanz. Zwischen EA und 2-Hydroxy-EA traten Kreuzreaktionen auf. Im Lymphozyten-Transformationstest konnte mit EA eine deutliche und dosisabhängige Stimulation der DNA-Synthese in Lymphozyten sensibilisierter Tiere nachgewiesen werden.

Immuntoleranz wurde durch orale Verabreichung relativ hoher Dosierungen, nämlich von jeweils 50, 100 oder 200 mg EA/kg KG pro Tag für eine Dauer von 8 Wochen vor der intradermalen Applikation mit 5 × 1 mg EA erzielt (epikutane Testung nach 56-105 Tagen bzw. nach 384 Tagen). Auch die orale Verabreichung von 200 bzw. 400 mg Phenacetin/kg KG für 6 Wochen erzeugte Immuntoleranz gegen EA. Eine intravenöse Applikation mit 1 × 60 mg EA/kg KG 21 Tage vor der intradermalen Applikation bei sonst gleicher Versuchsanordnung führte nicht zur Immuntoleranz.

Ebenso waren Versuche zur Desensibilisierung nur nach oraler Verabreichung erfolgreich (5 × 200 mg EA/kg KG pro Woche für 6 Wochen): Eine Woche nach Ende der oralen Behandlung waren 2 von 24 Tieren, weitere 2 Wochen später 7 von 24 Tieren desensibilisiert. In der Kontrollgruppe blieben alle Tiere sensibilisiert. Auch die Ausprägung der Sensibilisierung sank in der behandelten Gruppe deutlich gegenüber der Kontrollgruppe.

Ein neuerer Maximierungstest nach Magnusson und Kligman (OECD-Versuchsprotokoll unter GLP) mit 5 % EA intradermal bzw. unverdünnter Prüfsubstanz topisch ergab bei der Provokation mit unverdünnter bzw. 25 %iger Prüfsubstanz eine Reaktion nach 48 h bei 65 % bzw. 90 % der behandelten Tiere, bei den Kontrollen 10 % bzw. 0 %. Eine zweite Provokation mit 12 %iger bzw. 3 %iger Prüfsubstanz ergab eine Reaktion nach 48 h bei 25 % bzw. 5 % der Tiere (BAYER AG, 1992).

Zur Prüfung auf eine Sensibilisierung vom Soforttyp wurden 8 weibliche Meerschweinchen 3mal intradermal

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

induziert (10 % EA in Maiskeimöl, jeweils 2 × 100 µl). Nach 21-24 Tagen erfolgte eine Provokation mit 23 mg EA/m^3 in der Atemluft für ca. 30 min. Am 25. Tag wurden die Tiere getötet, Lunge und Trachea wurden makroskopisch und histologisch untersucht. Spirometrische und histologisch-pathologische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Sensibilisierung der Atemwege durch EA beim Meerschweinchen (BAYER AG, 1993).

Bewertung

Über die primäre Sensibilisierung von 4 Personen durch EA im Sinne einer Kontaktallergie liegt ein Fallbericht vor. Für diesen und in einem Testkollektiv mit anamnestisch bekannter p-Phenylendiamin-Allergie wurde auch über Kreuzreaktionen mit diesem Parastoff berichtet. Der Maximierungstest am Meerschweinchen war positiv. Die Sensibilisierung gelang auch ohne Adjuvans. Beim Meerschweinchen wurde eine Kreuzreaktion mit dem EA-Metaboliten 2-Hydroxy-EA nachgewiesen. Human- oder Meerschweinchen-Lymphozyten konnten im Transformationstest mit EA konzentrationsabhängig stimuliert werden. Die in vivo-Befunde beim Meerschweinchen und beim Menschen begründen die Einstufung von EA als sensibilisierend durch Hautkontakt (R 43).

Literatur

[1] Bayer AG (1992): p-Phenetidin dest. – Untersuchungen auf hautsensibilisierende Wirkung bei Meerschweinchen (Maximierungstest nach Magnusson und Kligman). – Bericht Nr. 21472 vom 1.7.1992 (Autoren: M. Dreist und J. Kolb; unveröffentlicht)

[2] Bayer AG (1993): p-Phenetidin. – Orientierende Untersuchungen zur Lungensensibilisierung am Meerschweinchen nach intradermaler Induktion. – Bericht Nr. 22223 vom 30.4.1993 (Autor: J. Pauluhn; unveröffentlicht)

[3] Pambor, M.: Ein p-Phenetidin-haltiges Antioxydans als berufliches Ekzematogen bei der Herstellung von Spezialfuttermischungen. Dermatosen 19 (1971), 285-91

[4] Raaflaub, J. und Dubach, C. U.: Zur Frage der Pathogenese der chronisch-interstitiellen Nephritis nach protrahiertem Schmerzmittelabusus. – Klin. Wschr. 55 (1972), 489-497

[5] Rüegger et al.: Immunologische Aspekte der Sensibilisierung auf Phenacetin. – Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973), 762-769

[6] Schubert, H., et al.: Untersuchungen zur Sensibilisierungsfähigkeit von Aethoxyquin und p-Phenetidin. Dermatol. Monatsschrift 159 (1973), 791-796

[7] VCI (1988): Verband der Chemischen Industrie (Hrsg.): VCI-Altstoffliste. – Chem. Ind. – Zeitschr. für Chemie, Umwelt und Wirtschaft. – Sonderdruck aus Heft 4/88

[8] VCI (1995): Verband der Chemischen Industrie (Hrsg.): Altstoff-Grunddatensätze, Band 11. – Frankfurt/Main

(Stand: Mai 2002)

44. Triisobutylphosphat (CAS-Nr.: 126-71-6)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

(Phosphorsäuretriisobutylester)

Ausgabe: Oktober 2002

Vorkommen

Triisobutylphosphat wird als Hilfsmittel bei der Papier- und Textilherstellung verwendet [2].

Arbeitsmedizinische und experimentelle Daten

Die Daten zur Hautsensibilisierung von Triisobutylphosphat sind den aktuellen Dokumentationen der MAK-Kommission [1] sowie der Berufsgenossenschaft der BG Chemie [2] entnommen.

Bei der Herstellung und beim Umgang mit Triisobutylphosphat in 2 Betrieben wurden bisher keine Fälle von Hautsensibilisierungen beobachtet. Weitere Daten zu Erfahrungen am Menschen liegen nicht vor [1, 2].

Im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman an Meerschweinchen (OECD Richtline 406; Induktion intradermal 0,05 % in Paraffinöl, Induktion und Auslösung dermal 4 % in Vaseline) zeigten 9 von 10 Tieren in der Behandlungsgruppe eine positive Reaktion (sehr leichte bis starke Reaktionen). Keines der 5 Kontrolltiere zeigte Hautbefunde. Im Bühler-Test (OECD Richtlinie 406; Induktion 75 %, Auslösung 50 % in Olivenöl) reagierten 9 von 18 Tieren mit leichten bis gut definierten Hautreaktionen, während die Kontrolltiere keine Reaktionen zeigten. In einem weiteren Bühler-Test (OECD Richtlinie 406; Induktion und Auslösung unverdünnt) kam es dagegen nicht zu Hautreaktionen als Hinweis auf eine Hautsensibilisierung. Die Ursache dieser differierenden Befunde im Bühler-Test sind anhand der vorliegenden Unterlagen nicht zu klären [1, 2].

Bewertung

In Tierversuchen gemäß OECD Richtlinie 406 zeigt Triisobutylphosphat ein sensibilisierendes Potential durch Hautkontakt (R 43).

Literatur

[1] Greim, H. (Hrsg): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Tributylphosphat. 2000, Weinheim: VDH. Losebl.-Ausg.

[2] BG Chemie: Toxikologische Bewertung Nr. 112 – Triisobutylphosphat – Ausgabe11/00 (2000)

copyright © 1998, 2006 ecomed MEDIZIN, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH