

**Prüfung der irritativen Wirkung von
hydrophilen und lipophilen Irritantien im
repetitiven Irritationstest**

Dissertation

zur Erlangung des doctor medicinae (Dr. med.)

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

von Alexander Krebs

geboren am 10.06.1975 in Sömmerda

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Elsner**
- 2. Prof. Dr. Schiele**
- 3. Prof. Dr. Effendy**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.12.2002

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1 Haut und ihre Schutzfunktion	1
1.2 Irritatives Kontaktekzem	
1.2.1 Pathogenese des irritativen Kontaktekzems	2
1.2.2 Epidemiologische Daten	5
1.2.3 Prävention	6
1.2.4 Testmodelle und Substanzen	8
2. Ziel der Arbeit	11
3. Eigene Untersuchungen	
3.1 Probanden	12
3.2 Testsubstanzen	13
3.3 Untersuchungsablauf	13
3.4 Klinische Beurteilung und Messungen	
3.4.1 Beurteilung des visuellen Scores	15
3.4.2 Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes	16
3.4.3 Bestimmung der Hautrötung	18
3.4.4 Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit	20
3.5 Datenerfassung und Statistik	21

4. Ergebnisse	
4.1 Visueller Score	23
4.2 Transepidermaler Wasserverlust	27
4.3 Hautrötung	29
4.4 Hornschichtfeuchtigkeit	32
5. Diskussion	
5.1 Diskussion der Methode	
5.1.1 Beurteilung des Testverfahrens	35
5.1.2 Beurteilung der Meßmethoden	36
5.2 Diskussion der Ergebnisse	39
6. Zusammenfassung	46
7. Literaturverzeichnis	48
8. Anhang	
8.1 Abkürzungsverzeichnis	62
8.2 Verzeichnis der Abbildungen	62
8.3 Verzeichnis der Diagramme	63
8.4 Verzeichnis der Tabellen	63
8.5 Probandenwerte	64

1. Einleitung

1.1.1 Haut und ihre Schutzfunktion

Die Haut stellt die Grenze zwischen Organismus und Umwelt dar, die sich wechselseitig beeinflussen.

Sie ist mit vielfältigsten Aufgaben ausgestattet, dazu zählt unter anderem die Barrierefunktion gegen mechanische, chemische und physikalische Schäden und Noxen. Der Haut obliegt der Schutz gegen das Eindringen von Stoffen von außen als auch gegenüber Verlusten von Substanzen aus dem Körperinneren an die Umwelt [Tronnier, 1987]. Außerdem wirkt sie als Außenposten der Immunabwehr und spielt eine wichtige Rolle in der Vitamin D - Synthese, sowie der Thermoregulation. Zusätzlich gewährleistet die Haut eine zum Greifen geeignete Oberfläche und hat eine bedeutende Funktion als sensorisches Organ. Nicht zuletzt ist die Haut ein Kommunikationsorgan und damit Ausdruck der Persönlichkeit.

Unsere Zeit ist geprägt von einer Zunahme schädigender exogener Einflüsse, durch erhebliche Änderungen der Reinigungs- und Pflegegewohnheiten sowie eine grundlegende Veränderung des Gesundheitsbewußtseins der Bevölkerung. Die Kenntnisse über Aufbau, Funktion und Pathomechanismen verschiedenster dermatologischer Krankheiten sind von zentraler Bedeutung für Diagnose und Behandlung daraus resultierender Hautveränderungen.

Mit einer Fläche von 1,5-2 m² und einem Gewicht von 3,5-10 kg stellt die Haut eines der größten Organe des Menschen dar [Fritsch,1998]. Die fettfreie menschliche Haut besitzt einen Wassergehalt von 60-70% [Warner and Lilly, 1994]. Somit ist die Haut nach der Muskulatur das wasserreichste Organ. Der Wassergehalt der einzelnen Schichten weist entsprechend dem Aufbau, den Eigenschaften und den verschiedenen Stoffwechselfvorgängen große Unterschiede auf. In der Epidermis liegt ein durchschnittlicher Wassergehalt von 60%, im Korium von 71,5% vor. Als Wegbereiter auf diesem Gebiet konnte *Blank* [1952] zeigen, daß das Wasserbindungs- und Wasserhaltungsvermögen der Hornschicht (Stratum corneum) und damit die strukturelle Intaktheit für die

funktionelle Belastbarkeit und den kosmetischen Eindruck der Haut eine wichtige Rolle spielen.

Für die Aufrechterhaltung einer annähernd konstanten Hydratation der Epidermis, insbesondere des Stratum corneum (SC), sind endogene Faktoren, wie der Gehalt und die Zusammensetzung der epidermalen Lipide, Hautoberflächenlipide, Zahl und Funktion der Schweiß- und Talgdrüsen, die transepidermale Diffusion oder Perspiratio insensibilis und der pH-Wert von Bedeutung. Die Beeinflussung des Hydratationsgrades erfolgt zudem von außen durch Lufttemperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung, Kontakt mit Wasser und darin gelösten Stoffen sowie Einwirkungen von Externa.

Das SC ist für die intakte Barrierefunktion der Haut von zentraler Bedeutung [Cork, 1997]. Es stellt eine heterogene Struktur, zusammengesetzt aus proteinreichen Korneozyten, die in eine lipidreiche Matrix eingebettet sind, dar. *Elias* [1983] beschreibt die Anordnung als ein „Modell aus Backsteinen und Mörtel“. Der Mörtel stellt den Interzellularraum dar, indem sich eine laminare Doppelschicht befindet, die aus Cholesterol, freien Fettsäuren und Ceramiden besteht [Elias and Feingold, 1988]. Die Anordnung dieser Interzellularlipide ist für die Barrierefunktion des SC verantwortlich [Potts, Francoeur, 1991; Rawlings et al., 1994].

Eine Veränderung der Hautbarriere tritt z.B. bei lokaler Behandlung mit irritativen Substanzen ein. Dies induziert eine Stimulation der epidermalen und dermalen Lipid - Biosynthese [Grubauer et al., 1987; Proksch et al., 1993].

1.2 Irritatives Kontaktekzem

1.2.1 Pathogenese des irritativen Kontaktekzems

Nicht - infektiöse, entzündliche Veränderungen in der Epidermis und im oberen Bereich der Cutis (Stratum papillare) werden im allgemeinen als Ekzeme bezeichnet. Sie können durch exogene Reize (toxische und allergische Umweltfaktoren) entstehen, jedoch auch durch endogene Faktoren (z.B. Atopie) begünstigt oder ausgelöst werden. Exogen induzierte Ekzeme werden als

Kontaktekzeme bezeichnet und in ein irritatives und allergisches Kontaktekzem unterteilt. Die auf Disposition beruhenden Ekzeme werden als endogene Ekzeme (atopisches, seborrhoisches, nummuläres Ekzem) zusammengefaßt.

Klinisch stehen beim akuten Verlauf Juckreiz, Rötung, Schwellung und Bläschen im Vordergrund. Der chronische Verlauf ist geprägt durch Juckreiz, Schuppung, Rhagaden, Rötung und Hyperkeratosen. Das chronische Stadium neigt sehr zu Rückfällen und kann wieder in ein akutes Stadium übergehen.

Es wurden mindestens 7 verschiedene Typen des irritativen Kontaktekzems [Diepgen, 1993] beschrieben, wobei 2 Typen im Bereich von Berufsdermatosen besonders wichtig sind:

- ➔ Akutes irritatives Kontaktekzem
- ➔ Kumulatives irritatives Kontaktekzem

a) akut irritatives Kontaktekzem

Bei Exposition der Haut mit toxischen Substanzen entsteht infolge der Schädigung von Epidermiszellen eine akut toxische Dermatitis [Frosch et al., 1996a].

Ein einmaliger, externer, überschwelliger Reiz, d.h. die Einwirkung eines irritativen Stoffes, dessen Konzentration sehr hoch oder dessen Toxizität sehr stark ist, kann bereits zu irritativen Hautreizungen führen. Meist geschieht dies bei einem Arbeitsunfall oder in einer speziellen Notsituation [Elsner, 1994c]. Der Grad der Schädigung der Epidermis ist abhängig von der Einwirkzeit und der Konzentration der schädigenden Substanz. Zu den Stoffen mit toxischer Wirkung gehören meist Chemikalien wie Lösungsmittel, Säuren, Laugen, Reinigungs- und Waschmittel [Ziegler, 1994].

Die Diagnose des akut irritativen Kontaktekzems ist üblicherweise relativ einfach zu stellen, da die Einwirkzeit kurz und der Zusammenhang zwischen Exposition und Hautsymptomen gewöhnlich klar ist. Die Verletzungen beschränken sich auf das Gebiet, in dem die Substanz das Gewebe geschädigt hat. Die Ränder der geschädigten Haut sind meist scharf begrenzt, und die asymmetrische Form der Verletzung deutet auf eine exogene Ursache hin.

b) Kumulatives irritatives Kontaktekzem

Wiederholter Kontakt der Haut mit schwach irritativen Substanzen führt zum kumulativ - subtoxischen Ekzem bzw. zur Abnutzungsdermatose und stellt die chronische Form des nicht - allergischen Kontaktekzems dar [Frosch et al., 1996b]. Eine nur einmalige Exposition mit diesen Reizstoffen führt dabei allein nicht zu klinisch sichtbaren Symptomen, da ihr Reizpotential unterschwellig ist. Folgen aber einzelne Expositionen rasch und mehrfach hintereinander, so daß die Haut keine Zeit zur Abheilung und Regeneration findet, kommt es zu einem kumulativen Effekt.

Dieser Vorgang führt mit der Zeit zur Erschöpfung der Reparationsvorgänge der geschädigten Haut. Die Reizstoffe gelangen nun in tiefere Hautschichten und schädigen die lebenden Epidermiszellen. Die Folge ist eine unspezifische Entzündung, später können sich dabei auch Erosionen und Rhagaden bilden. Klinisch kann das kumulative irritative Kontaktekzem sehr unterschiedliche Erscheinungsformen annehmen. Die Hautreaktion ist dabei abhängig von der Irritantienart, -konzentration, dem Expositionsmodus und der individuellen Hautreaktion.

Dauer und Intensität der schädigenden Einwirkung sind neben dem Reparationsvermögen der Haut für das Manifestwerden solcher Abnutzungsdermatosen maßgebend. Die Reizschwelle schwankt in gewissen Grenzen und hängt sowohl von angeborenen und erworbenen Hautfaktoren [Ziegler, 1995], als auch von Alter, Geschlecht und Rasse ab [Berardesca et al., 1994].

Das chronische Kontaktekzem wird nach dem Modell von *Malten* [1981] in zwei Unterformen unterschieden.

→ Traumiterativer Typ:

Die Schädigung erfolgt immer durch die gleiche Noxe, die sich zu schnell wiederholt.

→ Summations-Typ:

Mehrere unterschiedliche Noxen wirken auf die Haut ein. Hierbei erfolgen die Expositionen in zu kurzen Abständen, so daß die Haut sich nicht regenerieren kann.

Im Berufsleben sowie im Haushalt kommt man mit irritativen Substanzen in Kontakt. Hierbei finden vor allem kurze, aber gehäufte Expositionen mit hautaggressiven Substanzen statt. Die wiederholte Berührung wasserlöslicher und -unlöslicher Stoffe zusammen oder nacheinander, stellt dabei eine besondere Situation für die Hautbarriere dar. Dies ist z.B. bei Metallarbeiter gegeben, die beruflichen Kontakt zu Wasser, Ölen und organischen Lösungsmitteln haben [de Boer et al., 1989].

Die durch das irritative Kontaktekzem vorgeschädigte Haut fördert zudem die Penetration von Allergenen und damit die Entstehung des allergischen Kontaktekzems im Sinne eines sogenannten „Zwei – Phasen - Ekzems“.

1.2.2 Epidemiologische Daten

Das Kontaktekzem hat eine große sozialmedizinische Bedeutung, denn die Prävalenz liegt zwischen 3% und 20%, und die Wahrscheinlichkeit, einmal im Leben daran zu erkranken, beträgt näherungsweise 100% [Fritsch, 1998]. Derartige Ekzeme sind häufig berufsbedingt verursacht und stehen seit Jahren mit an der Spitze der Berufskrankheiten (BK). Es handelt sich meist um irritative Kontaktekzeme, seltener um allergische [Kanerva et al., 1995]. Sie treten in über 90% an den Händen auf [Diepgen et al., 1994].

Tabelle 1 zeigt die Häufigkeiten der gemeldeten und bestätigten Berufsdermatosen in Deutschland.

	1996	1997	1998
BK - Anzeigen	22486	21922	23349
BK - Bestätigungen	2061	2307	1855

Tab. 1: Häufigkeiten der Berufsdermatosen nach Ziffer 5101 BK

[Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung, 1999]

Daraus läßt sich erkennen, daß die BK – Anzeigen in ihren Häufigkeiten nahezu unverändert geblieben sind. In den letzten Jahren standen die Berufsdermatosen an erster Stelle aller angezeigten Berufskrankheiten. Die anerkannten Erkrankungen wurden nur durch die BK – Lärmschwerhörigkeit übertroffen.

Eine besonders hohe Inzidenz von Berufsdermatosen weisen die folgenden Berufsgruppen auf: Friseure, Floristen, Konditoren, Fliesenleger, Metallschleifer, Fräser, Zahntechniker, Maler, Köche, Gerber, Kranken- und Altenpfleger. Hierbei handelt es sich um Berufsgruppen mit einer erhöhten Exposition zu wasser- oder lipidlöslichen Irritantien oder einem großen Anteil an Feuchtarbeit.

Die Kosten für Behandlung, Arbeitsausfall, Umschulung und Invalidität sind enorm. Im Jahre 1995 betragen sie 15 Milliarden DM [Elsner et al., 1994a].

Das chronisch irritative Kontaktekzem entsteht aber nicht nur im Berufsleben, sondern auch im Haushalt. Über die Erkrankungshäufigkeit im häuslichen Bereich existieren keine zuverlässigen Daten, deshalb ist die Anzahl der Erkrankungen im Jahr viel höher einzuschätzen als Tabelle 1 zeigt.

Aus diesen Gründen ist die Erforschung der Ätiologie, die Prävention und die Therapie des chronisch irritativen Kontaktekzems von entscheidender Bedeutung zur Minimierung der Erkrankungshäufigkeit und damit der volkswirtschaftlichen Belastung.

1.2.3 Prävention

Ziel der Prävention ist es, zum einen bei hautgesunden Beschäftigten das Entstehen von beruflichen Hautkrankheiten zu verhindern (primäre Prävention). Zum anderen soll bei bereits manifesten beruflichen Hauterkrankungen das Wiederauftreten, die Chronifizierung und die Verschlimmerung verhindert werden (sekundäre Prävention) [Elsner et al., 1994a].

Die Verbesserung der Arbeitsbedingungen mit der Folge einer reduzierten Irritantienexposition gilt als wirksamste Maßnahme, um die Inzidenz des irritativen Kontaktekzems zu vermindern. Das kann z.B. durch den Austausch

irritativer Arbeitsstoffe gegen Substanzen mit geringerem Irritationspotential erfolgen oder durch den völligen Verzicht irritativer Substanzen [Mathias, 1990]. Sehr effektiv in der Prävention gegen Irritantien und Allergene sind undurchlässige Schutzhandschuhe. Die Auswahl des richtigen Handschuhs ist hierbei von großer Bedeutung. Die Handschuhe sollten für Irritantien undurchlässig sein, denn andernfalls würde der okklusive Kontakt die Irritantienwirkung an der Haut noch verstärken [Graves et al., 1995]. Zu berücksichtigen sind allerdings potentielle Nebenwirkungen von Schutzhandschuhen, wie die zunehmenden Sensibilisierungen vom Sofort- und Spättyp gegen Latex und Gummihilfsstoffe [Wigger-Alberti et al., 1998b]. Allerdings können an zahlreichen Arbeitsplätzen diese genannten Präventivmaßnahmen nicht umfassend zum Einsatz kommen. So ist z.B. durch das Tragen von Schutzhandschuhen eine eventuell erforderliche Fingerfertigkeit nicht gewährleistet oder die Unfallgefahr an Rotationsmaschinen wächst. In diesen Fällen sind die Beschäftigten auf die Verwendung von sogenannten Hautschutzpräparaten als weiterem Baustein der persönlichen Schutzausrüstung angewiesen. Die Hautpflege am Arbeitsplatz wird üblicherweise unterteilt in den Schutz der Haut vor der Exposition durch Hautschutzcremes (protective creams), die Dekontamination durch möglichst milde Reinigungsprodukte und die Unterstützung der Barriereregeneration nach arbeitsbedingten Schädigungen durch Hautpflegemittel, bei denen es sich meist um Emollientien oder Feuchtigkeitsspender handelt [Wigger-Alberti and Elsner, 1997c; Hannuksela et al., 1992]. Es konnte belegt werden, daß für einzelne Präparate ein spezifischer Schutz gegen unterschiedliche Irritantien besteht, dieser aber nicht universell ist, und die Wahl eines falschen Präparates sogar zu einer Verstärkung der irritativen Schädigung durch ein Irritans führen kann [Wigger-Alberti, 1998a].

1.2.4 Testmodelle und Substanzen

Um die unterschiedlichen Wirkungen von Irritantien auf die Barrierefunktion der Haut zu untersuchen, wurden verschiedene In - vitro- und In - vivo - Studien durchgeführt. Gleichzeitig wurde der Einfluß von unterschiedlichen Hautschutzcremes auf diese Irritantien untersucht [Lachapelle, 1996; Wigger-Alberti et al., 1999a; Wigger-Alberti et al., 1998]. Zum besseren Verständnis des chronischen irritativen Kontaktekzems und der Wirkung von Hautschutzcremes ist es von großem Interesse, die Effekte von verschiedenen Irritantien mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften auf die Hautbarriere zu untersuchen. Zu diesem Zwecke müssen Testverfahren vorhanden sein, die ein bestimmtes Anforderungsprofil erfüllen. Die Untersuchungsverfahren sollten praktikabel, aussagekräftig, praxisnah, zumutbar und vielseitig anwendbar sein [Tronnier et al., 1995]. Hierbei haben sich erst in den vergangenen Jahren Testverfahren entwickelt, die eine gewisse Praxisnähe aufzeigen. So entwickelte die Arbeitsgruppe um *Frosch* [1993a,b,c;1994] den repetitiven Irritationstest (RIT), mit dem bisher die meisten Erfahrungen in der Überprüfung der Wirksamkeit von Hautschutzsalben vorliegen. Dieses Irritationsmodell dauert 12 Tage, wobei täglich über 30min mit bestimmten Irritantien eine Hautreaktion hervorgerufen wird. Neuere Studien zeigen, daß man ebenfalls mit einem 5 – Tage - Modell (modifizierter repetitiver Irritationstest) aussagekräftige Daten gewinnen kann [Lee, Maibach, 1994; Wigger-Alberti et al., 1998a]. Das zeigt auch eine kürzlich erschienene Multicenterstudie [Schnetz et al., 2000]. Zur Objektivierung der Testreaktionen werden im Rahmen von In – vivo - Studien zumeist nicht-invasive biophysikalische Messungen durchgeführt.

In den meisten Studien zur Untersuchung der Effektivität von Hautschutzcremes wurden einzelne Irritantien eingesetzt. Dazu wurde mit einem Irritans einfach oder repetitiv eine Hautreaktion hervorgerufen und überprüft, welches Testprodukt (das präexpositionell aufgetragen wurde) am besten vor der Irritation schützt.

Häufig wurden hydrophile und hydrophobe Irritantien verwendet, wie z.B. Natriumlaurylsulfat (SLS) und Toluol (TOL).

SLS ist in der Nutzung weit verbreitet, weil es ein akutes und chronisches Kontaktekzem erzeugen kann, man von der guten Praktikabilität profitiert und

die Wirkung im SC in vielen Studien belegt wurde [Agner, 1992; Lee and Maibach, 1995]. Das SC kann durch SLS stark geschädigt werden. Damit steigt die transdermale Penetration von anderen Substanzen, was in vivo und in experimentellen Patch - Tests bewiesen wurde [Walters et al., 1993; Wilhelm et al., 1991].

Es existieren zahlreiche hydrophobe Substanzen, die eine Hautirritation hervorrufen. Meistens werden sie zu Untersuchungen der Hautabsorption und in toxikologischen Studien eingesetzt [King and Monteiro-Riviere, 1991; Monster et al., 1993]. TOL wurde bis jetzt zum Nachweis des Nutzens von Hautschutzcremes bei einem experimentell induzierten irritativen Kontaktekzem und zur Einteilung histologischer Kriterien der Hautschädigung eingesetzt [Boman and Mellstrom, 1989; Frosch and Kurte, 1994; Frosch et al., 1993b; Frosch et al., 1993a; Mahmoud and Lachapelle, 1995; Mahmoud et al., 1994; Wigger-Alberti and Elsner, 1997b].

Allerdings beschränkt sich die berufliche und häusliche Exposition zu Irritantien oftmals nicht auf eine einzige Substanz. Der mehrmalige Kontakt zu unterschiedlichen irritativ wirkenden Substanzen stellt für die epidermale Barriere der Haut eine besondere Belastung dar. So ist beispielsweise zur Wahrung der Hygiene und zur Vorbeugung nosokomialer Infektionen im Krankenhausbetrieb wiederholtes Waschen und anschließendes Desinfizieren der Hände erforderlich. Diese chronisch rezidivierende Irritation kann im Lauf der Zeit zur starken Beeinträchtigung der epidermalen Barrierefunktion führen. Die konsekutive Einwirkung verschiedener Irritantien entspricht am ehesten den Expositionsverhältnissen an vielen Arbeitsplätzen.

Von speziellem Interesse ist demzufolge die Aufklärung des Wirkungsmechanismus verschiedener Hautschädigungen bei unterschiedlichen Irritantien, abhängig von Typ der Substanz [Fartasch, 1995; Fartasch, 1997; Willis et al., 1991; Yang et al., 1995].

Effendy [1996] untersuchte in einer Studie die Hautreaktion bei Irritation von SLS und Vitamin - A - Säure (RA) alleine und in Kombination an gesunder Haut. Dabei scheint die Vorbehandlung mit RA den irritativen Effekt von SLS, gemessen am Grad der Hornschichtfeuchtigkeit und dem kutanen Blutfluß zu reduzieren. Die Vorbehandlung mit SLS zeigte synergistische Effekte in der Hautrötung, im transepidermalen Wasserverlust (TEWL) und in der Haut-

schuppung. In einer späteren Studie konnte gezeigt werden, daß die Irritationswirkung von RA innerhalb der 1. Woche nach SLS - Applikation gegenüber der alleinigen RA - Applikation verändert ist [Ale et al., 1997].

Um mehr über das irritative Kontaktekzem und die Wirkung von Hautschutzcremes auf die Hautirritation zu erfahren, erscheint es sehr wichtig, weitere Untersuchungen mit verschiedenen, beruflich relevanten irritativen Substanzen in humanen In - vivo - Modellen durchzuführen.

2. Ziel der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, die kumulative Irritation von einem hydrophilen (Natriumlaurylsulfat) und einem lipophilen (Toluol) Irritans im Bereich der Unterarme bei 20 hautgesunden Probanden zu quantifizieren, um Informationen über Summationseffekte und Pathomechanismen des irritativen Kontaktekzems zu gewinnen. Weiterhin sollten die Untersuchungsergebnisse zur Verbesserung von humanen Testmodellen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Hautschutz/-pflegepräparaten dienen.

Zielparameter waren die Hautreaktionen auf die einzelnen Irritantienkombinationen. Die Hautveränderungen wurden mittels visuellen Scores an allen Behandlungstagen beurteilt. An den Tagen 1 bis 5 wurde der transepidermale Wasserverlust, die Hornschichtfeuchtigkeit sowie die Farbveränderung der Haut mittels nichtinvasiver Meßmethoden bestimmt.

Mit diesen Untersuchungen sollten folgende grundlegende Fragen beantwortet werden.

1. Wie unterscheiden sich die einzelnen Applikationsfolgen in ihrer Hautirritation in den 5 Tagen?
2. Wie verhalten sich die kumulativen Applikationen einer einzelnen Stoffklasse im Vergleich zu verschiedenen Stoffklassen und welche Folgen lassen sich daraus ableiten?
3. Ist der modifizierte repetitive Irritationstest geeignet, um quantifizierbare Aussagen über das kumulativ irritative Kontaktekzem zu gewinnen und praktische Relevanz herzustellen?
4. Kann man die nichtinvasiven Meßmethoden einsetzen, um reproduzierbare und aussagefähige Daten zu gewinnen?

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Probanden

Die Studie wurde an 20 freiwilligen hautgesunden Probanden, 8 Frauen und 12 Männern, durchgeführt. Die Altersspanne der Testpersonen umfasste 22-38 Jahre (Durchschnittsalter 25). Vor der Studienteilnahme wurden die folgenden Einschluß- und Ausschlußkriterien festgelegt.

Einschlußkriterien

1. Freiwillige Teilnahme
2. Alter: 18 bis 40 Jahre
3. Geschlecht: männlich oder weiblich
4. keine schweren internistischen Erkrankungen
5. keine schweren dermatologischen Erkrankungen

Ausschlußkriterien

1. Probanden mit schweren internistischen Allgemeinerkrankungen
2. Schwangerschaft, Stillzeit und unsichere Antikonzeption
3. Dermatologische Lokalthherapie innerhalb der letzten 14 Tage
4. Mangelnde Kooperationsbereitschaft
5. Immunsuppressive Therapie (Corticosteroide)

Die Teilnehmer wurden gebeten, während der Applikationszeit von 5 Tagen an ihrem Unterarm keine Seifen, Cremes, Lotionen oder Salben zu verwenden.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt und alle Testpersonen erklärten schriftlich ihr Einverständnis.

3.2 Testsubstanzen

Zur kumulativen Anwendung kamen je 50 µl Natriumlaurylsulfat höchster Reinheit 0,5% in Aqua dest. (SLS, Sigma, St. Louis, MO) und unverdünntes Toluol (TOL, E. Merck, Darmstadt, Deutschland).

Bei der Anwendung oben genannter Substanzen als Hautirritantien sind folgende Nebenwirkungen bekannt: vorübergehendes Erythem, Ödem, Schuppung und Pigmentverschiebungen am Testort, die besonders bei Probanden mit dunkler Haut und nach Belichtung der Teststellen beobachtet werden können.

3.3 Untersuchungsablauf

Die kumulativ - irritative Kontaktdermatitis wurde im Bereich von vier Teststellen der volaren Seite eines Unterarmes induziert. Dazu wurden 4 Felder auf der Haut markiert (Abbildung 1).

Mittels großer Finn Kammern (12mm Durchmesser, Aufnahmevolumen 0,05 ml, Epitest Ltd., Hyrlä, Finnland) wurden die Irritantien im Abstand von ca. 3 cm aufgetragen. Die Irritation erfolgte durch Applikation von SLS höchster Reinheit 0,5 % in Aqua dest. oder unverdünntem TOL getränkten Filterpapierscheiben okklusiv über jeweils 30 Minuten 2x täglich im Abstand von 3h an insgesamt 4 Tagen. Dabei wurden 4 Irritantienkombinationen appliziert: SLS/SLS, TOL/TOL, SLS/TOL und TOL/SLS. Behandelt wurde an den Tagen 1 bis 4 (Montag bis Donnerstag) jeweils zur gleichen Tageszeit (+/- 1h). Die Testpflaster wurden nach 30 minütiger Einwirkzeit abgenommen und die Felder mit Papiertüchern abgetupft (Abbildung 2).

Die Testfelder wurden täglich ½ h vor der ersten Irritation (Montag bis Donnerstag) und abschließend am Freitag einer klinischen Beurteilung und biophysikalischen Messungen unterzogen. Diese bestanden aus der Beurteilung des visuellen Scores (VS), der Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL), der Hautrötung und der Hornschichtfeuchtigkeit. Die Messungen erfolgten nach einem Zeitraum von 15 Minuten körperlicher Ruhe unter klimatisierten Raumbedingungen (Temperatur 20-22⁰C, relative

Luftfeuchtigkeit 34-46%). Die Untersuchung einer Substanzkombination wurde abgebrochen, wenn der VS 5 betrug. Am Abbruchtag wurden Abschlußmessungen in diesem Testareal hinsichtlich TEWL, Hornschichtfeuchtigkeit und Hautrötung durchgeführt.

In die statistische Auswertung gingen diese Zahlenwerte auch an den darauffolgenden Untersuchungstagen als Ergebnisse ein.

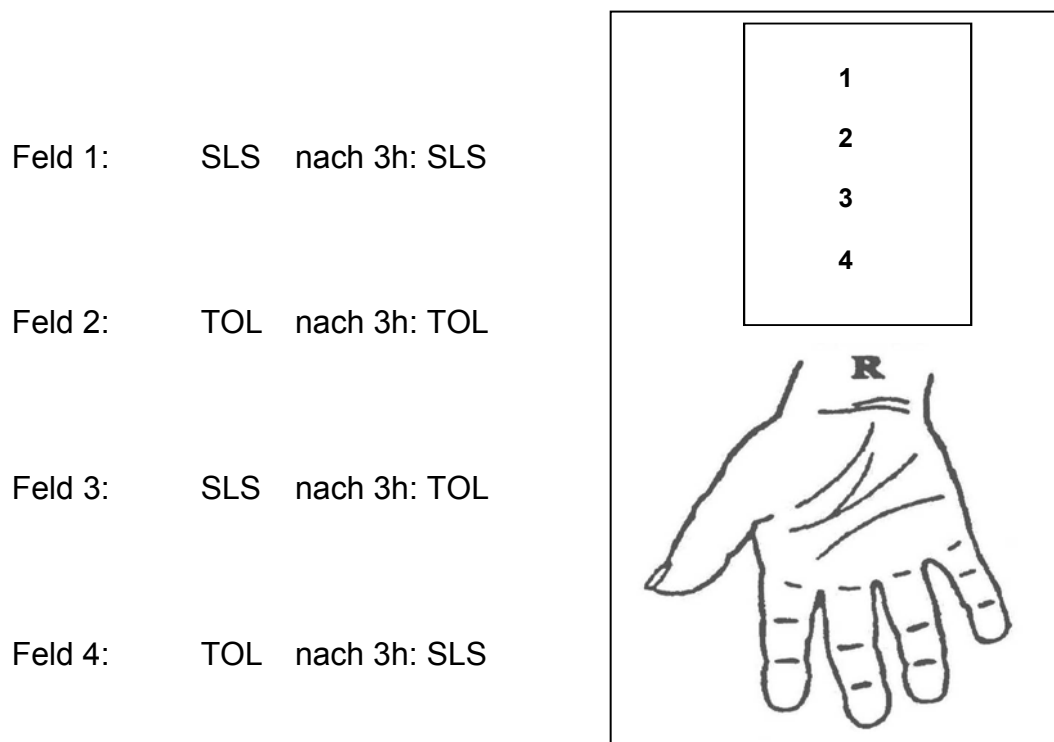


Abb.1: Applikationsfelder

Die Felder wurden randomisiert, so daß bei den nummerierten Probanden die Felder jeweils eines weiterrückten.

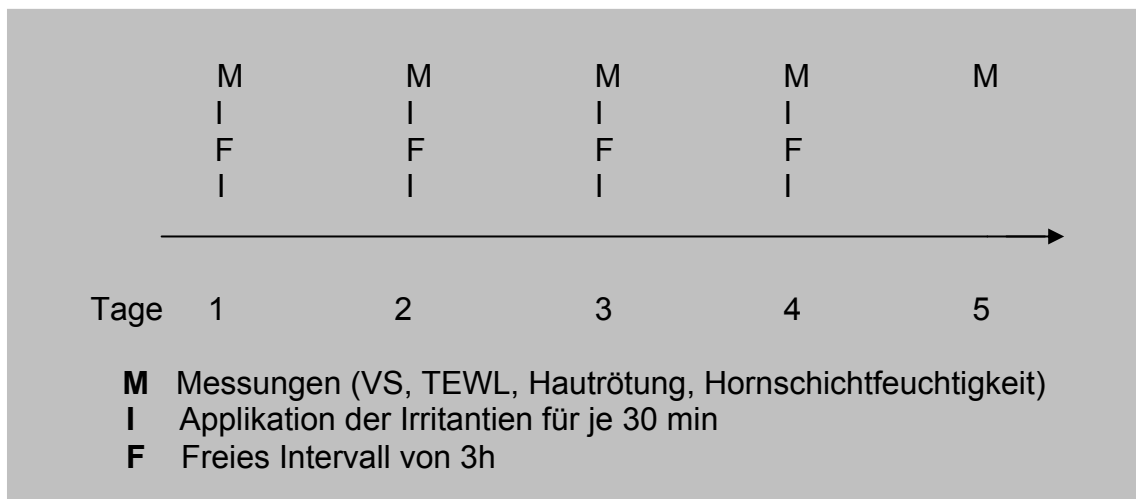


Abb. 2: Applikationschema (VS = visueller Score, TEWL = transepidermaler Wasserverlust)

3.4 Klinische Beurteilung und Messungen

3.4.1 Beurteilung des visuellen Scores

Die Testfelder wurden mittels des VS jeden Tag durch denselben Untersucher evaluiert. Die klinischen Beurteilungen erfolgten jeweils an den Tagen 1 - 4 vor der ersten Irritation und abschließend am Tag 5 anhand einer nach Willis [Willis et al., 1988] modifizierten Skala:

- 0 keine Reaktion
- 1 schwach fleckiges oder diffuses Erythem
- 2 schwaches Erythem über die gesamte Fläche
- 3 mäßiges Erythem
- 4 starkes Erythem mit Ödem oder palpabler Infiltration
- 5 sehr starkes Erythem mit epidermalen Defekten

3.4.2 Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes

Die Evaporimetrie stellt für den Dermatologen eine der wichtigsten Meßmethoden zur Beurteilung der epidermalen Barriere im SC dar. Das SC bildet eine Barriere gegen die Permeation von Wassermolekülen und schützt die Haut somit gegen übermäßigen Wasserverlust [Goh et al., 1994; Lahti et al. 1993]. Die Gesamtheit des durch die Haut diffundierenden Wasserdampfes gliedert sich in den Wasserdampfverlust als Folge des Schwitzens (Perspiratio sensibilis) und den Wasserdampf, der durch das SC diffundiert (Perspiratio insensibilis) [Rothman, 1954]. Der Vorgang der passiven Diffusion durch die Haut wird auch transepidermaler Wasserverlust (TEWL) genannt. Da der TEWL von der Intaktheit des SC abhängt, ist er ein In - vivo - Indikator für die Integrität des SC's [Elsner, 1992] und ermöglicht eine objektive Bewertung des irritativen Potentials toxischer Substanzen.

Da die Evaporimetrie die Perspiratio sensibilis und die Perspiratio insensibilis mißt, läßt sich nur dann eine zuverlässige Aussage über die Barrierefunktion für Wasser treffen, wenn keine Schweißdrüsenaktivität zu verzeichnen ist. Dieses erfordert für exogene Faktoren wie die Luftfeuchtigkeit, Raum und Hauttemperatur standardisierte Meßbedingungen wie sie von Pinnagoda et al. in einer umfangreichen Arbeit zusammengestellt wurden [Pinnagoda, 1990].

Unter normalen Bedingungen ist die menschliche Haut umgeben von einer Wasserdampfgrenzschicht [Gates, 1965], für die man ohne Druck oder Spannung auf die Haut eine Höhe von 10 mm annimmt [Nilsson, 1977a]. Sie bildet zum einen eine physikalische Barriere gegen die Umgebung und ist zugleich der Ort der Abgabe von Feuchtigkeit und Hitze des Körpers an die Umgebung.

Sieht man die Hautoberfläche als permeable Membran an, so ist der Wasserdurchtritt abhängig vom Wasserdampfgradienten [Nilsson, 1977b], der sich aus der Differenz von gemessenem Dampfdruck an zwei unterschiedlichen Höhen oberhalb der Hautoberfläche ergibt und proportional dem Wasserdampf ist, der in einer bestimmten Zeiteinheit durch diese Zone tritt. Unter steady - state - Bedingungen ergibt sich daraus ein konstanter Wert.

Das von Adolf Fick 1885 entdeckte Diffusionsgesetz bildet die physikalische Grundlage für die Messungen im sogenannten open chamber - Verfahren.

Voraussetzung dafür ist eine homogene Diffusionszone, die näherungsweise durch einen an beiden Seiten offenen Hohlzylinder geschaffen wird. Eine offene, den Gradienten berücksichtigende Kammer gewährleistet ein kontinuierliches Messen. Das durch die Epidermis diffundierende Wasser tritt durch den Zylinder aus (Abbildung 3). Der dabei auftretende Dichtegradient wird durch zwei im Zylinder befindliche Sensorpaare (Temperatur und relative Feuchte) indirekt gemessen und mit einem Mikroprozessor ausgewertet, der aus diesen Daten den TEWL-Wert in $\text{g/m}^2\text{h}$ berechnet. Die Evaporimetrie ermöglicht somit die Gewinnung von objektiven und quantitativen Daten zur Beurteilung der epidermalen Barrierefunktion, deren Schädigung und im weiteren Verlauf deren Regeneration.

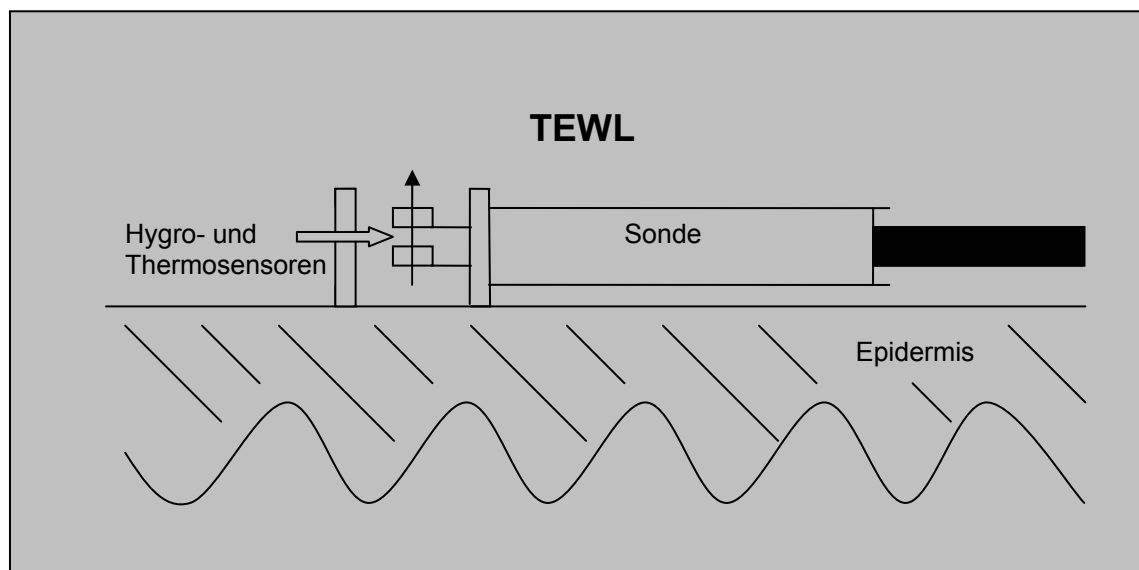


Abb. 3: Schematische Darstellung des Tewameters [aus Wigger-Alberti, 1997a]



Abb. 4: Tewameter

3.4.3 Bestimmung der Hautrötung

Die Farbe von Hautveränderungen gibt dem Dermatologen wertvolle Hinweise zur Diagnosestellung einer Dermato­se. Abhängig von der Pigmentierung der Haut, des kutanen Blutdurchflusses und der Schuppung kann die Farbintensität Auskunft über das Ausmaß eines pathologischen Prozesses geben. Der Grad der Hautrötung, ein klassisches Zeichen inflammatorischen Geschehens, gibt Hinweis auf das Ausmaß einer Entzündung [Elsner, 1994b]. Zur Gewinnung objektiver vom jeweiligen Untersucher unabhängiger Daten wurden Farbmeßgeräte entwickelt, die in der Industrie zur Klassifizierung von Farben eingesetzt werden.

Einen weit verbreiteten Einsatz hat das Chromameter von Minolta gefunden. Mit diesem Meßgerät lassen sich an der Haut die Helligkeit, die Rötung und der Abbläseffekt (blanching effect) standardisiert beurteilen, da ein Farbton sehr genau durch die Qualitäten Helligkeit, Farbe und Sättigung definiert ist [Gehring et al., 1990]. Mittels reflektierten Xenon - Lichtes werden die gewonnenen

Informationen über Silizium - Fotodioden ausgewertet. Die Messungen basieren auf dem L*a*b* System, Koordinaten des international festgelegten Farbsystems für dreidimensionale Farbempfindlichkeitskurven (CIE). Die Farbkoordinate a^* umfaßt dabei die Werte +100 für sattes Rot und –100 für sattes Grün auf einer Rot – Grün - Achse und ist somit zur Beurteilung erythematöser Hautveränderungen von besonderem Interesse. In hautphysiologischen Studien wurde das Chromameter mehrfach zur Quantifizierung des Erythems bei irritativen Kontaktekzemen eingesetzt [Babulak, 1986; Lahti, 1993; Serup et al. 1990; Wilhelm et al. 1989a; Wilhelm et al. 1989b]. Es konnte gezeigt werden, daß sich die mit dem Chromameter gemessenen Werte proportional zu einem VS verhalten [Babulak, 1986; Lahti, 1993; Serup et al. 1990; Wilhelm et al. 1989b], wobei das Chromameter bei sehr geringfügigen Rötungen gegenüber dem menschlichem Auge kaum von Vorteil ist. Seine Überlegenheit zeigt sich allerdings in der Reproduzierbarkeit der Daten auch gegenüber der Laser - Doppler - Messung [Elsner, 1994b]. Die Meßmethode erfordert standardisierte Meßmethoden, wie sie von Elsner beschrieben wurden [Elsner, 1994b].



Abb. 5: Chromameter

3.4.4 Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit

Die Bestimmung des Wassergehaltes im SC ist bei Beurteilung der Zusammensetzung des Hydrolipidfilms bedeutungsvoll. In zahlreichen Studien [Ale et al. 1997; van Neste et al. 1992; Wilhelm et al. 1994] wurde schon auf die Wichtigkeit der Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit hingewiesen und die praktische Relevanz dargestellt. *Klein et al.* [1987] konnten zeigen, daß der Feuchtigkeitsgehalt der Haut bei Männern höher ist als bei Frauen und daß das Wasserbindungsvermögen im Alter nachläßt.

Die Ermittlung der Hornschichtfeuchtigkeit erfolgte mit dem Corneometer CM 820 (Courage+Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland) [Mosler, 1983] täglich vor der ersten Irritation (Abbildung 6). Dieses standardisierte Meßverfahren quantifiziert die Wasserbindungskapazität des SC, basierend auf dem Prinzip der Kapazitätsänderung eines Kondensators. Wasser weist eine hohe Dielektrizitätskonstante auf und vermag durch diese physikalische Eigenschaft die Kapazität eines Kondensators zu beeinflussen. Nimmt der Wassergehalt im SC zu oder ab, ändern sich die dielektrischen Eigenschaften [Tronnier, 1980], was mit dem dafür entwickelten Gerät meßbar ist. Die Meßwerte befinden sich auf einer Werteskala von 1 - 150 relativen Einheiten.

Im Sondenkopf des Corneometers sind metallische Leiterbahnen aus Gold, die durch ein Glasplättchen von der Haut getrennt sind, enthalten. Zwischen diesen Metallbahnen entsteht ein elektrisches Feld mit Elektronenüberschuß auf der einen Seite und Elektronenmangel auf der anderen Seite. Während der Messung durchdringt dieses elektrische Streufeld, was definiert ist durch die Auflagefläche von 49mm^2 und eine Meßtiefe von ca. $20\ \mu\text{m}$, die oberste Hautschicht, und die Dielektrizität wird gemessen [Courage, 1994].



Abb. 6: Corneometer CM 820

3.5 Datenerfassung und Statistik

Die Meßwerte aller Probanden in den jeweiligen Untersuchungen wurden in Tabellen zusammengefaßt. Zur Auswertung der Messungen wurden für jeden Tag die Differenzen zu Tag 1 (Montag) ermittelt. Aus diesen Daten wurden für jeden Untersuchungstag die Mittelwerte mit den Standardabweichungen sowie die Mediane mit den Interquartilbereichen (q_{75} - q_{25}) bestimmt und in Tabellen festgehalten. In Balkendiagrammen kommen die Mittelwerte für die einzelnen Untersuchungsmethoden zur Darstellung. Die statistische Berechnung wurden mit einem Statistikprogramm (SPSS für Windows '98) durchgeführt.

Die Boxplottedarstellung der verschiedenen Meßmethoden der einzelnen Untersuchungstage läßt erkennen, daß die gewonnenen Werte nicht normalverteilt sind. Aus diesem Grund wurde für alle statistischen Berechnungen der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen gewählt. Die Effizienz dieses Testes liegt

sowohl bei kleinen als auch bei großen Stichprobenumfängen bei 95% [Sachs, 1992]. Bei der Auswertung der Daten wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($\alpha=0,05$) angenommen. Werden Meßdaten in mehreren statistischen Tests ausgewertet, ergeben sich Probleme hinsichtlich der Signifikanz. Will man sichern, daß die festgelegte Irrtumswahrscheinlichkeit α für die Gesamtheit aller Vergleiche Gültigkeit hat, sollte eine sogenannte α - Adjustierung bzw. α - Fehler - Korrektur erfolgen. Aus diesem Grund wurde bei der statistischen Auswertung der Irritantienkombinationen am 5. Tag (Freitag) die Adjustierung nach Holm [Holm, 1979] verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Visueller Score

Die Hautreaktion wurde mit Hilfe des VS anhand einer Skala von 1 bis 5 beurteilt. Der Wert 5 bedeutet sehr starkes Erythem mit epidermalen Defekten und damit gleichzeitig Untersuchungsabbruch.

Diagramm 1 zeigt den relativen Anstieg des VS aller Kombinationsmöglichkeiten in den 5 Tagen. Die dazugehörigen Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane sowie Standardfehler der Mittelwerte sind Tabelle 3 zu entnehmen und die statistischen Signifikanzen Tabelle 2.

Alle Irritantienkombinationen zeigten über 5 Tage einen Anstieg des visuellen Scores. Ein signifikanter Unterschied lag bei jeder Applikationsfolge von Tag 1 zu Tag 5 vor.

SLS zeigte an den ersten 4 Tagen fast keine erkennbare Hautveränderung, am 5. Tag war im Durchschnitt ein diffuses Erythem zu erkennen. TOL in zweimaliger Anwendung zeigte dagegen am 2. Tag die gleiche Erhöhung, wie die Kombination unterschiedlicher Irritantien (Abbildung 7). Im Vergleich dazu stieg dann an den folgenden Tagen die Hautreaktion von TOL allein nicht mehr so stark an. Am 5. Untersuchungstag hatte die Anwendung von TOL allein einen höheren VS als die alleinige Anwendung von SLS, sie unterschieden sich aber nicht signifikant voneinander.

Die Kombinationen von SLS und TOL zeigten den stärksten Anstieg des VS. Am 5. Tag unterschieden sie sich signifikant von der Applikation nur einer Stoffklasse, untereinander war jedoch kein signifikanter Unterschied zu finden (Abbildung 8).

Im Diagramm 2 sind die Anzahl der Probanden an den jeweiligen Tagen dargestellt. Studienabbrüche waren am häufigsten bei den Kombinationen der hydrophilen und lipophilen Substanzen zu finden.

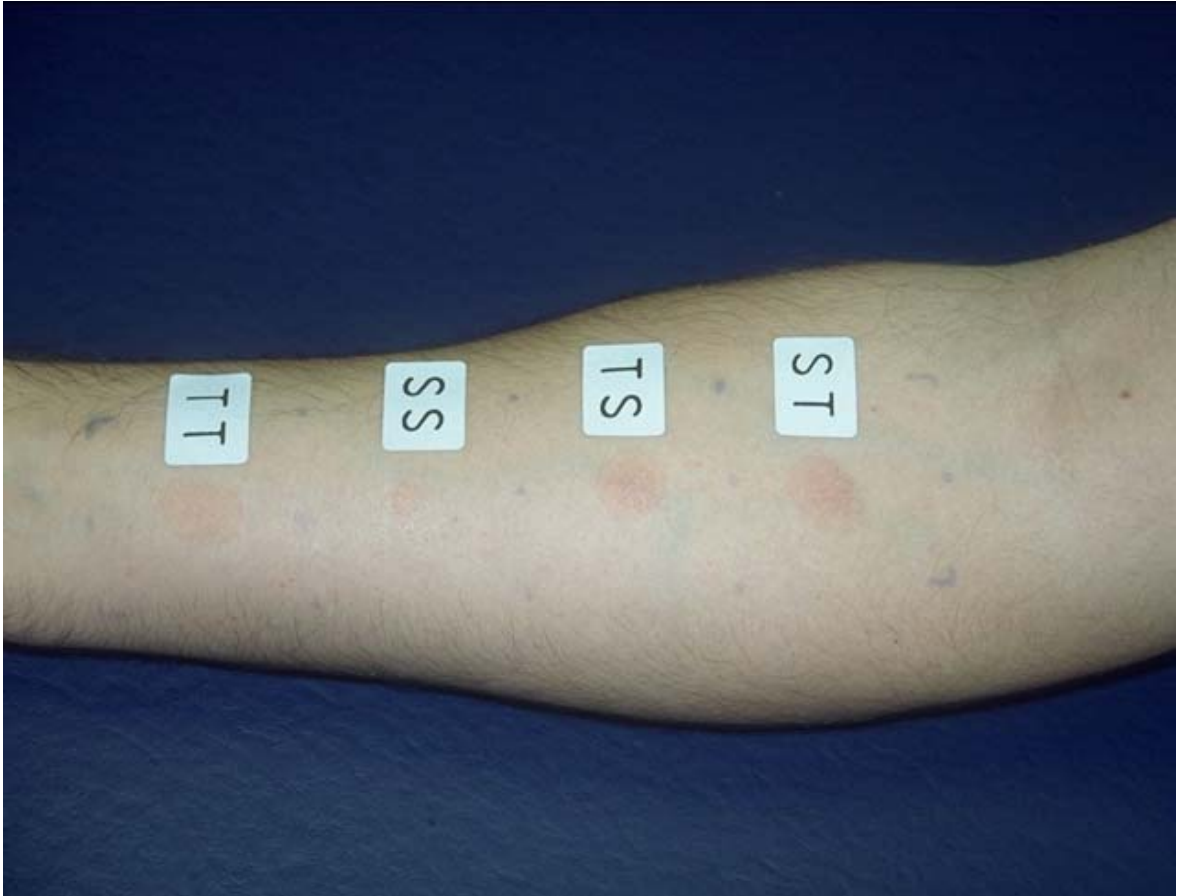


Abb. 7: Aufnahme eines Unterarmes nach 2 Tagen der Irritation

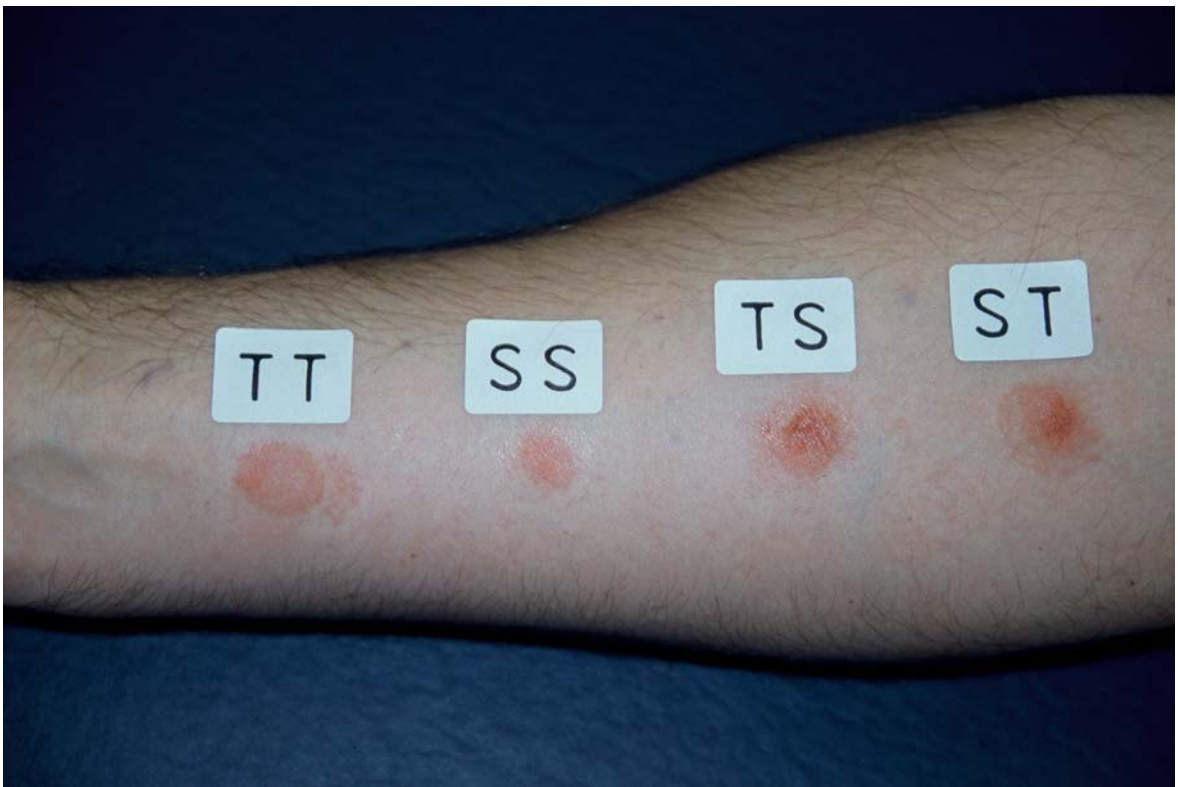


Abb.8: Aufnahme eines Unterarmes nach 5 Tagen der Irritation bei gleichem Probanden

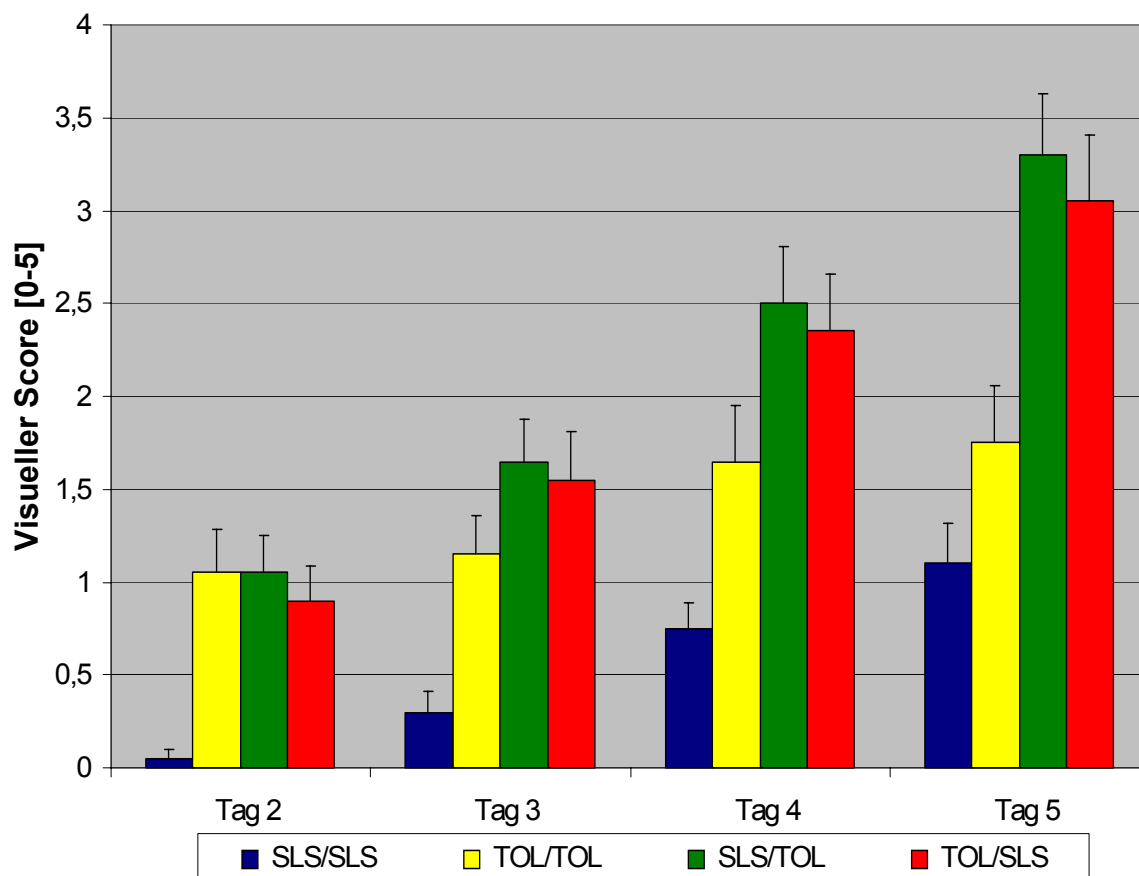


Diagramm 1: Veränderungen des Visuellen Scores im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte \pm SEM]

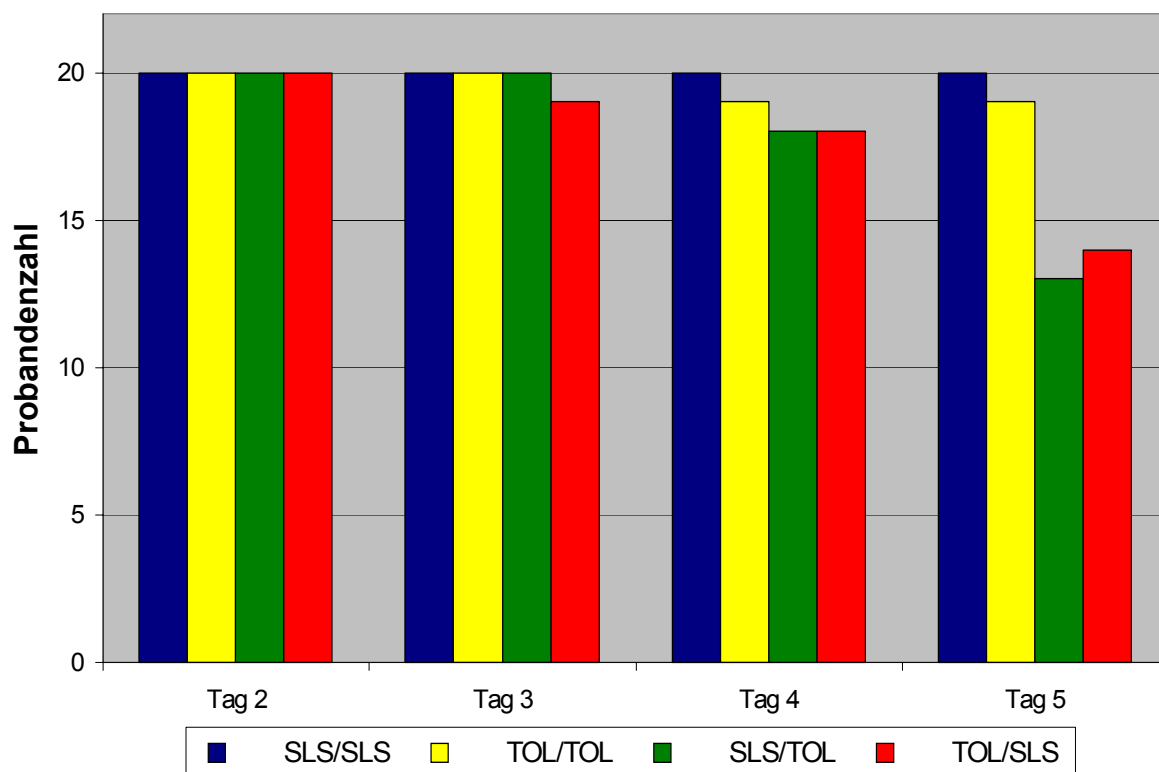


Diagramm 2: Anzahl der Probanden, für die Messwerte zu den einzelnen Untersuchungstagen vorlagen [Einschlusskriterium: VS < 5]

Parameter	Visueller Score		
	p	Adjustierung n. Holm	signifikant
SLS/SLS (Tag1;5)	0,001	entfällt	ja
TOL/TOL (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
SLS/TOL (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
TOL/SLS (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
SLS/SLS ; TOL/TOL (Tag 5)	0,026	$\alpha/2 = 0,025$	nein
SLS/SLS ; SLS/TOL (Tag 5)	0	$\alpha/6 = 0,008$	ja
SLS/SLS ; TOL/SLS (Tag 5)	0	$\alpha/3 = 0,017$	ja
TOL/TOL ; SLS/TOL (Tag 5)	0,001	$\alpha/3 = 0,017$	ja
TOL/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0,002	$\alpha/3 = 0,017$	ja
SLS/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0,399	$\alpha = 0,05$	nein

Tab. 2: Statistische Signifikanzen des VS

Visueller Score		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
2. Tag	SLS/SLS	0,05	0	0,22	0,05
	TOL/TOL	1,05	0	1,05	0,23
	SLS/TOL	1,05	1	0,8	0,2
	TOL/SLS	0,9	1	0,9	0,19
3. Tag	SLS/SLS	0,3	0	0,47	0,11
	TOL/TOL	1,15	1	0,93	0,21
	SLS/TOL	1,65	2	1,04	0,23
	TOL/SLS	1,55	1	1,1	0,26
4. Tag	SLS/SLS	0,75	1	0,64	0,14
	TOL/TOL	1,65	1,5	1,35	0,3
	SLS/TOL	2,5	2,5	1,4	0,31
	TOL/SLS	2,35	2	1,4	0,31
5. Tag	SLS/SLS	1,1	1	0,97	0,22
	TOL/TOL	1,75	2	1,37	0,31
	SLS/TOL	3,3	3	1,4	0,33
	TOL/SLS	3,05	3	1,6	0,36

Tab. 3: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes des VS

4.2 Transepidermaler Wasserverlust

Der relative Anstieg des TEWL ist für die jeweilige Applikationsfolge in Diagramm 3 dargestellt. Die Tabelle 5 gibt über die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane sowie Standardfehler des Mittelwertes Aufschluß und Tabelle 4 über die statistischen Signifikanzen.

Alle Stoffkombinationen zeigten einen Anstieg des TEWL über 5 Tage. Ein signifikanter Unterschied lag bei jeder Applikationsfolge von Tag 1 zu Tag 5 vor.

Die Kombination von TOL zweimal täglich über 4 Tage zeigte die kleinste relative Erhöhung, gefolgt von SLS zweimal täglich. Am 5. Tag ist der TEWL des hydrophilen Irritans allein signifikant höher als der des alleinigen lipophilen Irritans. Die Applikationsfolge von SLS und TOL, sowie TOL und SLS verursachte den höchsten Anstieg. Ein signifikanter Unterschied beider Kombinationen am 5. Tag lag nicht vor.

Interessanterweise zeigte sich im Anstieg des TEWL am 5. Tag ein überadditiver Effekt der Kombination verschiedener Stoffklassen gegenüber der Kombination einer Stoffklasse. Verdeutlicht wird dies durch den signifikanten Unterschied zwischen der alleinigen Applikation von SLS oder TOL und der Kombination beider Stoffe.

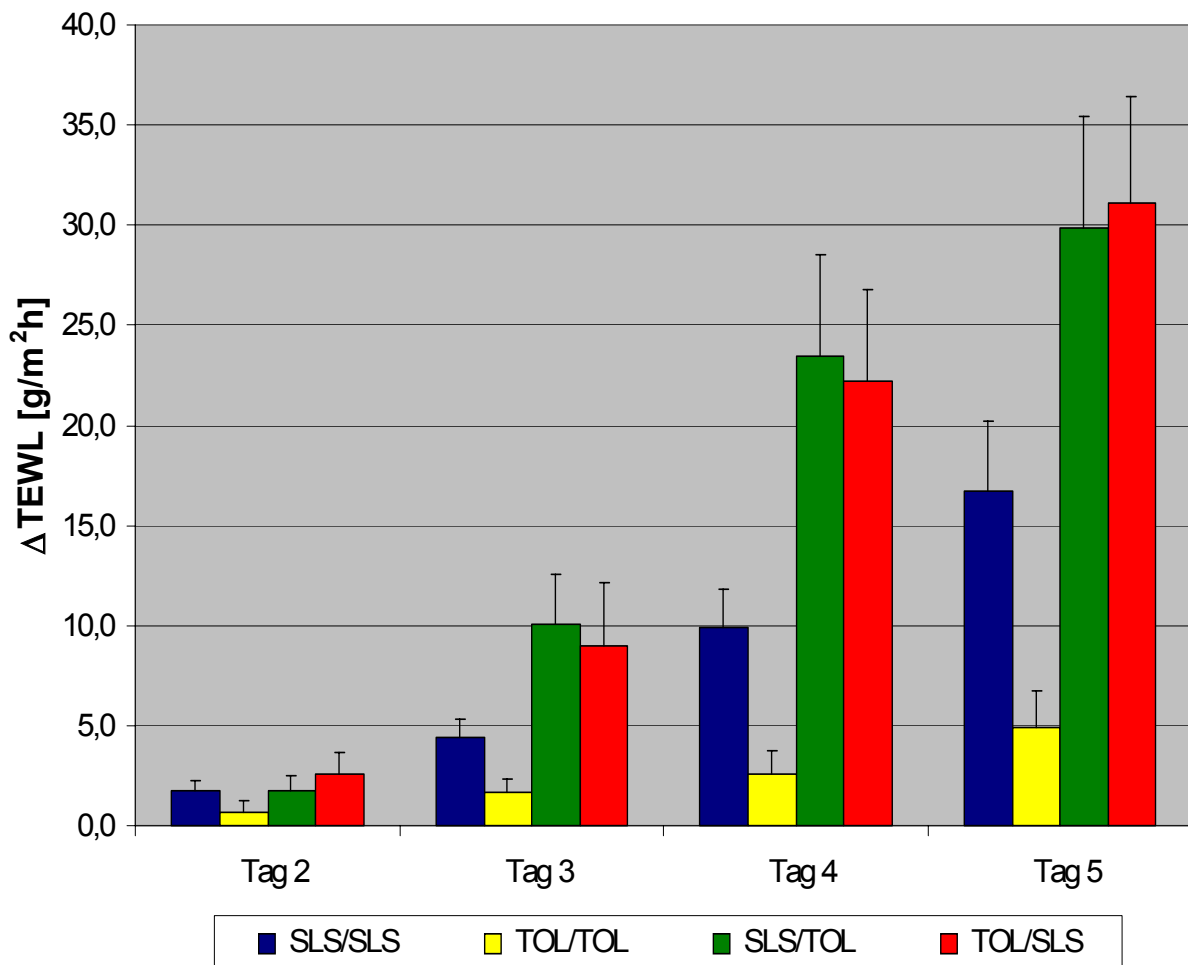


Diagramm 3: Veränderung des TEWL im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte \pm SEM]

Parameter	Δ TEWL		
	p	Adjustierung n. Holm	signifikant
SLS/SLS (Tag1;5)	0	entfällt	ja
TOL/TOL (Tag 1;5)	0,003	entfällt	ja
SLS/TOL (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
TOL/SLS (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
SLS/SLS ; TOL/TOL (Tag 5)	0,001	$\alpha/3 = 0,017$	ja
SLS/SLS ; SLS/TOL (Tag 5)	0,019	$\alpha/2 = 0,025$	ja
SLS/SLS ; TOL/SLS (Tag 5)	0,017	$\alpha/3 = 0,017$	ja
TOL/TOL ; SLS/TOL (Tag 5)	0	$\alpha/3 = 0,017$	ja
TOL/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0	$\alpha/6 = 0,008$	ja
SLS/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0,97	$\alpha = 0,05$	nein

Tab. 4: Statistische Signifikanzen des transepidermalen Wasserverlustes

Δ TEWL		Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
2. Tag	SLS/SLS	1,78	1,43	2,2	0,49
	TOL/TOL	0,63	0,2	2,75	0,61
	SLS/TOL	1,75	1,35	3,33	0,745
	TOL/SLS	2,6	1,08	4,58	1,02
3. Tag	SLS/SLS	4,42	2,75	3,97	0,89
	TOL/TOL	1,64	1,92	2,97	0,66
	SLS/TOL	10,04	10,4	11,21	2,51
	TOL/SLS	9	6,18	14,07	3,15
4. Tag	SLS/SLS	9,93	7,13	8,41	1,88
	TOL/TOL	2,6	1,4	5	1,12
	SLS/TOL	23,44	16,15	22,96	5,13
	TOL/SLS	22,21	15,68	20,61	4,61
5. Tag	SLS/SLS	16,75	13,13	15,27	3,42
	TOL/TOL	4,94	3,53	7,96	1,78
	SLS/TOL	29,83	24,3	25	5,59
	TOL/SLS	31,11	30,18	23,67	5,29

Tab. 5: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes des TEWL

4.3 Hautrötung

Die Messung der Hautrötung mit der nichtinvasiven Meßmethode der Chromametrie zeigte eine relativ gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen des VS.

In Diagramm 4 sind die relativen Änderungen der Hautrötung aller Kombinationsmöglichkeiten dargestellt. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Standardfehler des Mittelwertes sind in Tabelle 7 aufgezeichnet. Die statistischen Signifikanzen kann man Tabelle 6 entnehmen.

Alle Stoffkombinationen zeigten einen signifikanten Anstieg der Hautrötung über die 5 Untersuchungstage. Die alleinige SLS - Applikation zeigte an den ersten 4 Tagen fast keine Änderung der Hautrötung. Erst am letzten Untersuchungstag

verzeichnete sie einen Anstieg, der dann den gleichen Wert wie die alleinige TOL - Applikation erreichte.

TOL allein zeigte am 2. Untersuchungstag die gleiche Erhöhung der Hautrötung, wie die Kombination beider Irritantien. In den folgenden Tage nahm die Hautrötung bei alleiniger TOL - Applikation nicht mehr so stark zu, so daß am 5. Tag ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Kombinationsmöglichkeiten vorlag. Die Kombination verschiedener Stoffklassen zeigten den stärksten Anstieg der Hautrötung. Am 5. Untersuchungstag unterschieden sie sich signifikant von der Applikation nur einer Stoffklasse, aber untereinander war kein signifikanter Unterschied zu messen.

Genau wie beim TEWL fand man auch bei der Hautrötung einen überadditiven Effekt der Kombination verschiedener Stoffklassen gegenüber der Kombination einer Stoffklasse am 5. Tag.

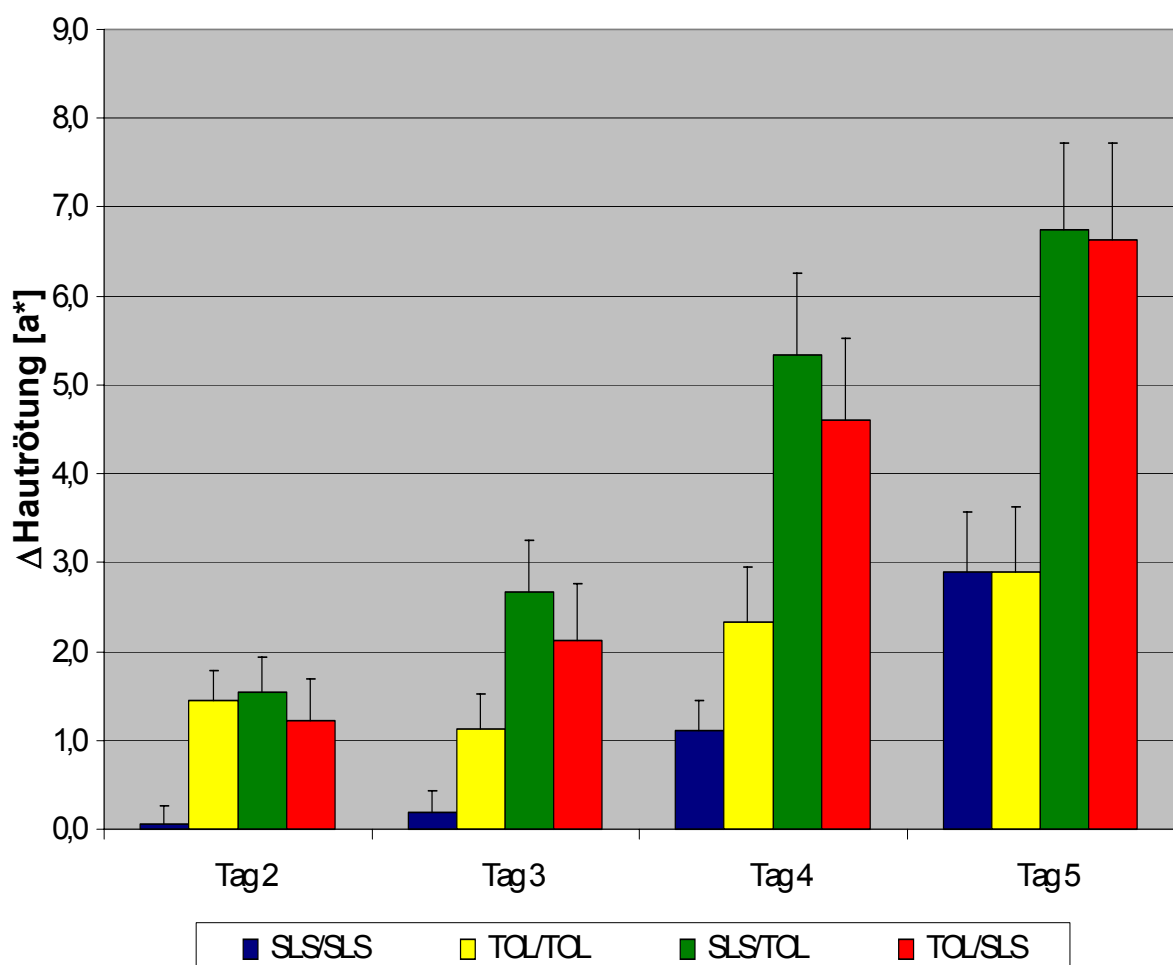


Diagramm 4: Veränderungen der Hautrötung im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte ± SEM]

Parameter	Δ Hautrötung		
	p	Adjustierung n. Holm	signifikant
SLS/SLS (Tag 1;5)	0,001	entfällt	ja
TOL/TOL (Tag 1;5)	0,001	entfällt	ja
SLS/TOL (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
TOL/SLS (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
SLS/SLS ; TOL/TOL (Tag 5)	0,55	$\alpha/2 = 0,025$	nein
SLS/SLS ; SLS/TOL (Tag 5)	0,002	$\alpha/3 = 0,017$	ja
SLS/SLS ; TOL/SLS (Tag 5)	0,002	$\alpha/3 = 0,017$	ja
TOL/TOL ; SLS/TOL (Tag 5)	0	$\alpha/6 = 0,008$	ja
TOL/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0,001	$\alpha/3 = 0,017$	ja
SLS/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0,767	$\alpha = 0,05$	nein

Tab. 6: Statistische Signifikanzen der Hautrötung

Δ Hautrötung		Mittelwert	Median	Standard- weichung	Standardfehler des Mittelwertes
2. Tag	SLS/SLS	0,06	0,34	0,94	0,21
	TOL/TOL	1,45	1,16	1,46	0,33
	SLS/TOL	1,54	1,3	1,73	0,39
	TOL/SLS	1,22	0,86	2,1	0,47
3. Tag	SLS/SLS	0,2	0,34	1,08	0,24
	TOL/TOL	1,13	1,11	1,72	0,38
	SLS/TOL	2,67	1,99	2,61	0,58
	TOL/SLS	2,13	1,63	2,8	0,63
4. Tag	SLS/SLS	1,12	0,73	1,45	0,33
	TOL/TOL	2,34	1,42	2,72	0,61
	SLS/TOL	5,33	4,84	4,18	0,93
	TOL/SLS	4,61	3,49	4,1	0,92
5. Tag	SLS/SLS	2,9	2,6	2,95	0,66
	TOL/TOL	2,9	1,48	3,26	0,73
	SLS/TOL	6,74	7,56	4,42	0,99
	TOL/SLS	6,63	7,5	4,9	1,09

Tab. 7: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler der Mittelwerte der Hautrötung

4.4 Hornschichtfeuchtigkeit

Die Ergebnisse der relativen Änderung der Hornschichtfeuchtigkeit sind im Diagramm 5 wiedergegeben. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane sowie Standardfehler des Mittelwertes sind in Tabelle 9 dargestellt und die statistischen Signifikanzen in Tabelle 8. Die Meßwerte der Irritantienkombinationen sind im Vergleich zu den vorherigen Messungen sehr unterschiedlich, so daß sich die Ergebnisdarstellung schwieriger gestaltet.

Die Hornschichtfeuchtigkeit der alleinigen TOL - Applikation sank kontinuierlich über die 5 Untersuchungstage, so daß zwischen Tag 1 und Tag 5 ein signifikanter Unterschied bestand. In den letzten zwei Tagen hat dieses Applikationsschema die höchsten Verluste der Hornschichtfeuchtigkeit.

Die Gabe von SLS allein zeigte insgesamt den geringsten Verlust der Feuchtigkeit in der Hornschicht. An den Meßtagen 2 bis 4 waren die Meßwerte relativ konstant, und am 5. Tag waren sie geringer als an den vorherigen Tagen. Ein signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und Tag 5 existierte nicht.

Die tägliche Kombination von TOL und SLS zeigte an den Tagen 2 und 3 die stärkste Abnahme der Hornschichtfeuchtigkeit. Auch an den folgenden Tagen war die Hornschichtfeuchtigkeit niedriger als am Tag 1, jedoch nicht so stark wie an Tag 2 und 3. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tag 1 und 5.

Die Applikation von SLS und TOL täglich über 5 Tage lies an allen Untersuchungstagen eine Abnahme der Hornschichtfeuchtigkeit erkennen, wobei der stärkste Verlust am Tag 3 vorlag.

Am 5. Untersuchungstag fand man unter den verschiedenen Substanzkombinationen keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei jeder Substanzkombination die Hornschichtfeuchtigkeit innerhalb der 5 Untersuchungstage abnimmt.

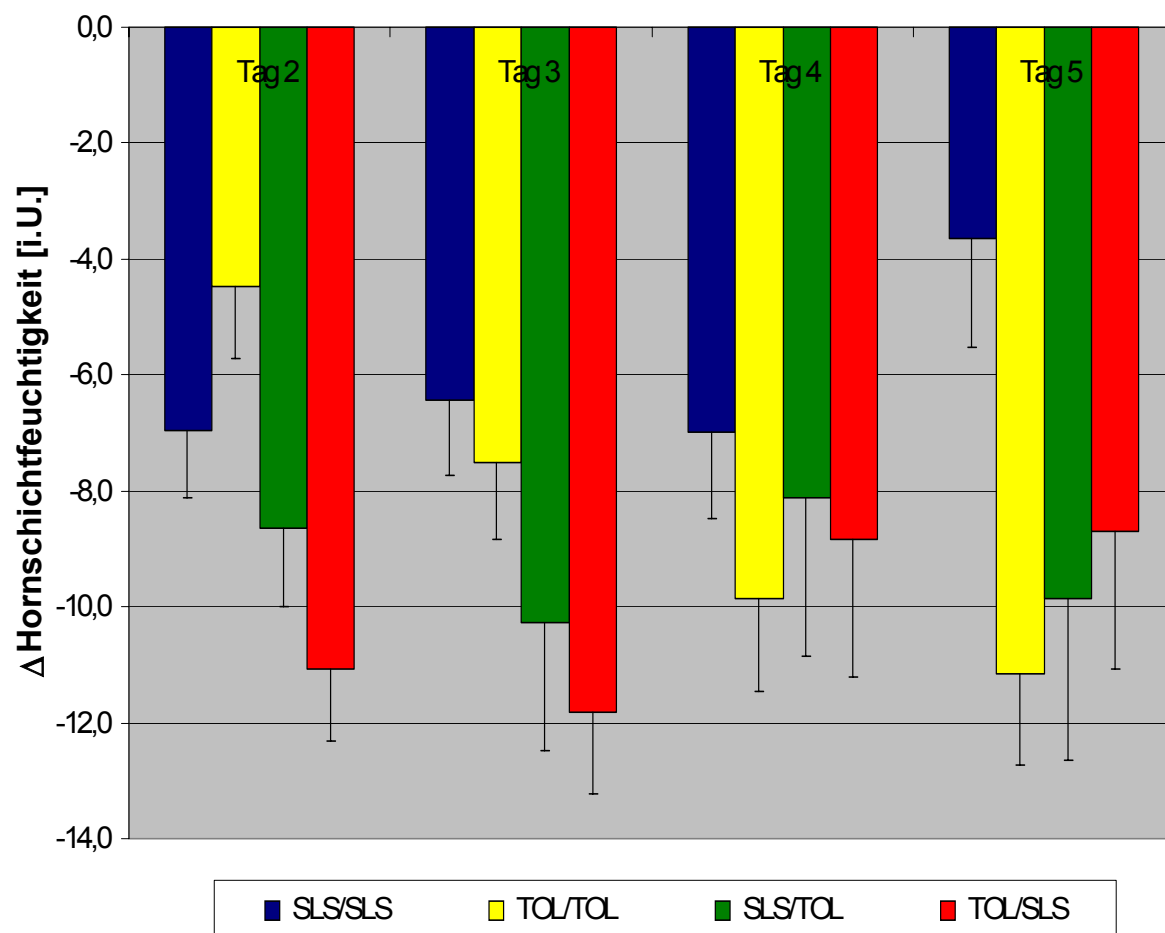


Diagramm 5: Veränderung der Hornschichtfeuchtigkeit im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte \pm SEM]

Parameter	Δ Hornschichtfeuchtigkeit		
	p	Adjustierung n. Holm	signifikant
SLS/SLS (Tag1;5)	0,093	entfällt	nein
TOL/TOL (Tag 1;5)	0	entfällt	ja
SLS/TOL (Tag 1;5)	0,005	entfällt	ja
TOL/SLS (Tag 1;5)	0,001	entfällt	ja
SLS/SLS ; TOL/TOL (Tag 5)	0,011	$\alpha/6 = 0,008$	nein
SLS/SLS ; SLS/TOL (Tag 5)	0,113	$\alpha/3 = 0,017$	nein
SLS/SLS ; TOL/SLS (Tag 5)	0,026	$\alpha/3 = 0,017$	nein
TOL/TOL ; SLS/TOL (Tag 5)	0,92	$\alpha = 0,05$	nein
TOL/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0,433	$\alpha/3 = 0,017$	nein
SLS/TOL ; TOL/SLS (Tag 5)	0,681	$\alpha/2 = 0,025$	nein

Tab. 8: Statistische Signifikanzen der Hornschichtfeuchtigkeit

Δ Hornschichtfeuchtigkeit		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
2. Tag	SLS/SLS	-6,95	-7,17	5,24	1,17
	TOL/TOL	-4,48	-4,5	5,47	1,22
	SLS/TOL	-8,63	-10,17	6,08	1,36
	TOL/SLS	-11,08	-12,17	5,5	1,23
3. Tag	SLS/SLS	-6,43	-7,67	5,82	1,3
	TOL/TOL	-7,52	-7,33	5,85	1,31
	SLS/TOL	-10,28	-11	9,81	2,19
	TOL/SLS	-11,82	-11,17	6,4	1,42
4. Tag	SLS/SLS	-6,98	-8,5	6,64	1,49
	TOL/TOL	-9,85	-10,33	7,17	1,6
	SLS/TOL	-8,12	-9,83	12,23	2,73
	TOL/SLS	-8,85	-11	10,5	2,35
5. Tag	SLS/SLS	-3,63	-4,17	8,42	1,88
	TOL/TOL	-11,17	-11,33	6,93	1,55
	SLS/TOL	-9,85	-13,17	12,59	2,81
	TOL/SLS	-8,7	-6	10,5	2,36

Tab. 9: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes der Hornschichtfeuchtigkeit

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

5.1.1 Beurteilung des Testverfahrens

Wiederholte und kurzzeitige Applikationen irritativer Substanzen stellen reale Arbeitsbedingungen in Haushalt und Beruf dar [Boman et al., 1995]. In der vorliegenden Arbeit wurde experimentell ein chronisch irritatives Kontaktekzem induziert. Reinigungsmittel (hydrophil) sind Irritantien, die sehr häufig im Haushalt und am Arbeitsplatz verwendet werden. Organische Lösungsmittel (lipophil) werden sehr intensiv in verschiedenen Industriezweigen genutzt, z.B. in Farben, Lacken und als Bestandteile in der Plastikherstellung [Boman et al., 1995].

Die vorliegende Studie wurde anhand des modifizierten RIT durchgeführt. Dabei wurden zweimal täglich über 30 Minuten im Abstand von 3 Stunden Irritantien an 5 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Dieses Untersuchungsverfahren ist praktikabel, für die Probanden zumutbar und vielseitig verwendbar. Damit ist das Anforderungsprofil für ein Irritationsmodell nach *Tronnier et al.* [1995] erfüllt. Inwieweit das Modell der Unterarmirritation mit den Arbeitsplatzbedingungen korreliert und damit praxisnah ist, muß noch im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

Es konnte gezeigt werden, daß die Irritation zweier verschiedener Substanzen die Hautbarriere stärker schädigt, als die Irritation nur einer Substanz. Die SLS/TOL - und TOL/SLS - Irritation zeigte keinen signifikanten Unterschied, wenn man ein Zeitintervall von 3 Stunden zwischen den einzelnen Applikationen wählte. Ob bei einem längerem Intervall ein Unterschied zu verzeichnen wäre, bleibt derzeit unbeantwortet. Eine Applikationspause von 5 oder 8 Stunden würde wahrscheinlich nicht den realen Arbeitsplatzbedingungen entsprechen.

Die Konzentrationen von 0,5% SLS und unverdünnten TOL (100%) zeigten ein ausreichendes irritatives Potential. Obwohl es in der einfachen Applikation von SLS keinen Studienabbrucher aufgrund starker Testreaktionen gab, sollte die Konzentration von SLS nicht höher gewählt werden, da die kombinierte

Applikation von TOL und SLS dagegen bei einigen Probanden zum Teil sehr starke Hautreaktionen bewirkte. Wenn man das Irritationsmodell noch praxisnäher gestaltet und täglich nicht nur zweimal, sondern drei oder viermal in kürzeren Expositionzeiten Substanzen appliziert, sollte man eine geringere Konzentration von SLS wählen. Zu bedenken ist jedoch, daß eine Konzentrationsenkung nicht notwendigerweise eine geringere Testreaktion bedingt. Desweiteren hängt die Hautreaktion nicht nur von der SLS - Konzentration ab, sondern auch von der TOL – Konzentration.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß der modifizierte repetitive Irritationstest geeignet ist, um quantifizierbare Aussagen über das chronische irritative Kontaktekzem zu gewinnen und praktische Bezüge herzustellen. Dies ist eine Bestätigung der kürzlich erschienen Studien, die das 5 - Tage - Irritationmodell befürworten [Schnetz et al., 2000; Wigger-Alberti et al., 1998a].

5.1.2 Beurteilung der Meßmethoden

Die Messung der Hautirritation erfolgte mit Hilfe nicht invasiver biophysikalischer Techniken. Zur Anwendung kamen der TEWL, die Messung der Hautrötung und der Hornschichtfeuchtigkeit. Weiterhin wurde noch der VS bestimmt.

Das chronisch irritative Kontaktekzem verursacht ein Erythem, ein epidermales Ödem, eine Schuppung und Rhagaden der Haut [Wilhelm et al., 1989b]. Diese Hautveränderungen sollte man mit Meßmethoden quanti- und qualifizieren, die praktikabel, aussagefähig und für den Probanden zumutbar sind.

Die Bestimmung von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1), die von *von den Driesch et al.* [1995] als Marker einer Hautirritation herausgefunden wurden, zählt sicher zu den wissenschaftlich sehr interessanten Methoden. Für die Untersuchung sind allerdings Hautbiopsien erforderlich, die nicht in unserem Applikationsverfahren zu integrieren waren.

Zur Beurteilung der irritativen Hautreaktion wurde in der vorliegenden Arbeit der VS nach Willis bestimmt. Dies ist ein einfaches, aber erprobtes und bewährtes Beurteilungsverfahren [Wilhelm et al., 1994; Ale et al., 1997; Wigger-Alberti et al., 1999]. Anhand einer Skala von 1 - 5 kann die Hautreaktion hinsichtlich Rötung

und sekundären Hauteffloreszenzen schon richtungsweisend beurteilt werden. Dabei bedeutete eine Reaktion von 5 (epidermale Defekte) gleichzeitig Untersuchungsabbruch. Die Bestimmung des VS stellte somit einen wichtigen Bestandteil der Studie dar. Jedoch kann eine Hautreaktion durch unterschiedliche Untersucher verschieden bewertet werden. Zur Minderung dieser Fehlerquelle sollte die Beurteilung immer durch denselben Untersucher erfolgen und durch nichtinvasive biophysikalische Meßmethoden ergänzt werden.

Es wurde weiterhin die Hautrötung mit dem Chromameter bestimmt. Der Grad der Hautrötung, ein klassisches Zeichen inflammatorischen Geschehens, gibt Hinweis auf das Ausmaß einer Entzündung [Elsner, 1994b]. Das Chromameter wurde zur Gewinnung objektiver, vom jeweiligen Untersucher unabhängiger, Daten entwickelt. Hierbei wird das Erythem standardisiert beurteilt. In hautphysiologischen Studien wurde das Chromameter mehrfach zur Quantifizierung des Erythems bei irritativen Kontaktekzemen eingesetzt [Babulak, 1986; Lahti, 1993; Serup et al. 1990; Wilhelm et al. 1989a; Wilhelm et al. 1989b]. Es konnte gezeigt werden, daß sich die mit dem Chromameter gemessenen Werte proportional zum VS verhalten [Babulak, 1986; Lahti, 1993; Serup et al. 1990; Wilhelm et al. 1989b], wobei das Chromameter bei sehr geringfügigen Rötungen gegenüber dem menschlichem Auge keinen Vorteil zeigte. Seine Überlegenheit zeigte sich allerdings in der Reproduzierbarkeit der Daten [Elsner, 1994b]. Zudem sind die Messungen schnell und leicht durchzuführen, und die Methode ist sehr sensitiv zur Beurteilung der Hautrötung [Wilhelm et al., 1995; Wilhelm et al., 1989a].

Mit der Messung des TEWL kann man Aussagen über die Intaktheit der Barrierefunktion im Stratum corneum machen [Nilsson, 1977a]. In der vorliegenden Arbeit wurde der TEWL mit Hilfe der Evaporimetrie bestimmt. *Berardesca et al.* [1990] konnten mit der Evaporimetrie zeigen, daß sich eine gestörte Barrierefunktion des SC in einem erhöhten TEWL manifestiert. Die Evaporimetrie ermöglicht die Gewinnung von objektiven und quantitativen Daten zur Beurteilung der epidermalen Barriere und im Verlauf deren Schädigung [Wigger-Alberti et al., 1997a]. Viele Studien zeigten, daß die Bestimmung des TEWL ein sehr empfindlicher Indikator für eine durch Irritantien verursachte Hautschädigung ist [Wilhelm et al., 1989b; Agner et al., 1992; Wilhelm et al.,

1990; van der Valk et al., 1984]. *Agner* [1992] beurteilte in einer Arbeit die Bestimmung des TEWL als beste Methode aller nichtinvasiver Meßmethoden zur Feststellung der Barrierschädigung. Die Bestimmung des TEWL mit Hilfe der Evaporimetrie hat jedoch eine sehr hohe Meßempfindlichkeit, so daß geräte-, umgebungs- oder probandenabhängige Änderungen im Mikroklima die Messungen empfindlich stören können. Eine umfassende Übersicht über die bisher untersuchten Einflußfaktoren auf den TEWL wurden von *Fartasch et al.* [1993] zusammengestellt. Diese sollten bei Anwendung der Evaporimetrie unbedingt beachtet werden.

Die Messung der Hornschichtfeuchtigkeit mit dem Corneometer CM 820 wurde schon vielfach durchgeführt [Ale et al., 1997; Wilhelm et al., 1994]. In diesen Studien wurde nach einem bestimmten Irritationsmodell die Hornschichtfeuchtigkeit über 20 bzw. 30 Tage nachbeobachtet. Eine gestörte Barrierefunktion zeigt sich durch eine verminderte Wasserbindungskapazität im SC [Berardesca et al., 1990]. Dies ist auch in unserer Arbeit nachvollziehbar.

In der vorliegenden Studie läßt sich kein Unterschied der einzelnen Irritationskombinationen anhand der Hornschichtfeuchtigkeit feststellen. In einer Arbeit von *Agner* [1992] wurde darauf hingewiesen, daß die Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit nicht immer hilfreich in der Beurteilung der Hautirritation ist. Sie unterliegt starken intraindividuellen Schwankungen. Dies könnte unter anderem den nicht signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Stoffkombinationen in unserer Arbeit begründen. Die Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit mit dem Corneometer ist leicht durchzuführen und nicht zeitaufwändig. Die Aussagekraft ist jedoch bei Anwendung des modifizierten RIT eingeschränkt und bringt zu den anderen nichtinvasiven biophysikalischen Meßmethoden keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Zusammenfassend kann sagen, daß die Bestimmung des VS, der Hautrötung und des TEWL aussagekräftige und reproduzierbare Techniken zur Qualifizierung der Barrierschädigung der Haut sind. Die Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit erscheint nicht zweckmäßig bei Anwendung des modifizierten RIT.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Eine wichtige Aufgabe der Haut ist in der Barrierefunktion zusammengefaßt. Sie beinhaltet vor allem den Schutz vor eindringenden Schadstoffen sowie vor Wasserverlust durch die Haut. Viele Substanzen können bei wiederholtem Hautkontakt ein chronisch irritatives Kontaktekzem verursachen, der Wirkungsmechanismus dieser Stoffe ist aber noch nicht vollständig geklärt. Um die biologische Reaktion von normaler humaner Haut bei der alleinigen und kombinierten Applikation zweier verschiedener Irritantien (0,5% SLS und unverdünnten TOL) zu untersuchen, wurde der modifizierte RIT durchgeführt.

Das chronisch irritative Kontaktekzem stellt ein großes klinisches Problem dar. Die bisherigen Untersuchungen mit wiederholter Applikation subklinischer Konzentrationen von SLS sollten hilfreich in der Voraussage des irritativen Effektes einer mehrfachen Applikation zweier verschiedener Irritantien sein. Mit Unterstützung von nichtinvasiven biophysikalischen Messungen wurde bisher herausgefunden, daß die Verwendung von niedrigen Konzentrationen eines Irritants ein anderes Reaktionsmuster hat als höhere Applikationskonzentrationen [Park and Eun, 1995].

Um eine kritische Bewertung der Untersuchungsergebnisse vornehmen zu können, wurde in der vorliegenden Studie eine klinische Beurteilung mittels VS vorgenommen, sowie instrumentell der TEWL, die Hautrötung und die Hornschichtfeuchtigkeit bestimmt. Die letztgenannten Untersuchungen sind anerkannte Verfahren, die die komplizierte, chemisch verursachte Hautirritation durch unterschiedliche biophysikalische Veränderungen widerspiegeln können [Wilhelm et al., 1989b; English et al., 1999].

Aufgrund seiner Emulsionsfähigkeit, Löslichkeit und Oberflächenspannung ist SLS Bestandteil vieler Produkte und wird als Hilfsstoff in der Produktion sowie als Modellirritans in der Forschung verwendet [Effendy and Maibach, 1995]. Die Applikation von SLS bewirkt eine Hautreaktion, die durch ein Erythem, den Anstieg des TEWL und eine Hautrötung charakterisiert ist. SLS 0,5% stellt eine geeignete Konzentration dar, um ein gleichmäßiges, moderates bis intensives Erythem zu erzeugen. Dies wurde in experimentellen Studien, die ein chronisch irritatives Kontaktekzem erzeugt haben, festgestellt [Basketter et al., 1998; de

Fine Olivarius et al., 1993; Wilhelm et al., 1994; Wilhelm et al., 1991]. Diese Ergebnisse konnten in der vorliegenden Arbeit für die alleinige SLS - Irritation bestätigt werden. Der VS und die Hautrötung zeigten in allen Studien an den ersten 3 Untersuchungstagen eine geringe Zunahme, jedoch am 4. und 5. Tag eine deutliche Steigerung. Über alle Untersuchungstage hinweg kam es zu einem stetigen Anstieg des TEWL, die Hornschichtfeuchtigkeit sank am 1. und 2. Tag. Vom 3. bis 5. Tag stieg die Hornschichtfeuchtigkeit im Bezug zum Vortag wieder an, insgesamt blieb sie aber geringer als zu Untersuchungsbeginn. *Wilhelm et al* [1994] zeigten bei längerer Nachbeobachtung den weiteren Abfall der Hornschichtfeuchtigkeit, erst danach war ein Anstieg zum Ausgangswert zu verzeichnen.

Neben diesen experimentellen Studien existieren auch Untersuchungen, die die ultrastrukturellen Veränderungen in der Epidermis durch SLS - Einwirkung beobachteten. Die topische SLS - Applikation verursacht Parakeratose und einen Anstieg der epidermalen Zellproliferation [Willis et al., 1989]. *Forsey et al.* [1998] fanden eine Korneozytenproliferation nach 24h - Exposition von 5%igem SLS. Nach 24h - und 48h - Applikation wurde eine Korneocytenapoptose induziert, die aber keinen Einfluß auf die Anzahl und die Verteilung der Langerhanszellen hatte. Es wurde gezeigt, daß die SLS - Applikation in tieferen Kernschichten der Epidermis einen intensiven Schaden verursacht [Fartasch, 1995; Fartasch 1997; Yang et al., 1995]. Dagegen bleibt in den oberen Schichten des SC eine reguläre, laminäre Anordnung der Lipide nach Exposition von SLS für 24h erhalten [Fartasch et al., 1998]. Es konnte demonstriert werden, daß eine einzelne Applikation von 0,5% SLS für 24h ein fokales interzelluläres Ödem verursacht und die Anordnung der Laminarkörperchen in der parallelen Lipiddoppelschicht im unteren SC zerstört [Fartasch et al., 1998]. Die chronische Kurzzeitexposition mit 0,5% SLS verursacht in den Korneozyten eine Fetttropfenbildung und ein interzelluläres Ödem, das sich in der Kernschicht der Epidermis befindet. Die Sekretion und Transformation von Laminarkörperchen in der Lipiddoppelschicht wird gestört, wobei sich im unteren SC noch eine reguläre Anordnung der laminären Lipidschicht zeigt [Fartasch et al., 1998]. Die Behandlung mit irritativen Substanzen führt beim Menschen zu einer signifikanten Veränderung der spezifischen Lipide im SC, die Gesamtlipidmenge bleibt aber konstant. Das Verhältnis von freiem Cholesterol zu Cholesterolestern

steigt und die Quantität der Ceramide bleibt unverändert, obwohl einige Ceramidspezies zerstört werden. Die freien Fettsäuren teilen sich in zwei verschiedene Gruppen, wovon eine unter der Behandlung abnimmt [Fulmer and Kramer, 1986]. Die immunologischen Veränderungen in der Epidermis und Dermis nach Behandlung mit SLS wurden in einer Arbeit von *Tupker et al.* [1997] zusammengefaßt.

Organische Lösungsmittel sind dafür bekannt, daß sie eine tiefgreifende Schädigung der Hautbarriere verursachen. Dies zeigt sich in einem Erythem und einer Hautschuppung, Reaktionsformen eines irritativen Kontaktekzems [Wahlberg, 1984b]. Wahlberg applizierte TOL an Kaninchen, Meerschweinchen und an menschlicher Haut (volarer Unterarm). In diesen Untersuchungen zeigt er, daß TOL eine geeignete Substanz ist, um ein Ödem an Tier- und Menschenhaut zu erzeugen [Wahlberg, 1984a; Wahlberg, 1984b]. In weiteren Studien wurde herausgefunden, daß die wiederholte Gabe von TOL einen moderaten Anstieg des TEWL und der Hautrötung über die Testperiode verursachen kann [Wigger-Alberti et al. 1999]. Auch in der vorliegenden Arbeit ist bei der TOL - Applikation der geringste Anstieg aller Irritantienkombinationen im TEWL, in der Hautrötung und im VS zu verzeichnen [Wigger-Alberl et al., 2000]. Die Hornschichtfeuchtigkeit zeigt einen kontinuierlichen Abfall über die 5 Untersuchungstage, wie er auch bei *Frosch et al.* [1994] beschrieben ist.

Lipophile Irritantien erzeugen eine Extraktion verschiedener Lipide im SC [Fartasch, 1997; Yang et al., 1995]. Es existiert eine Vielzahl von Studien über ultrastrukturelle Veränderungen der Epidermis, die eine SLS - Irritation hervorruft. Auf welche Weise TOL die menschliche Hautbarriere schädigt, ist noch nicht vollständig geklärt. Aceton, auch eine lipophile Substanz beeinträchtigt die Barrierefunktion der Epidermis durch die Extraktion von SC - Lipiden [Grubauer et al., 1987] und durch eine schnellere Sekretion von Laminarkörperchen aus der unteren Granularzellschicht [Menon et al., 1992].

Einige wenige Studien untersuchten die Effekte der lokalen TOL - Applikation auf die epidermale Hautbarriere. Histologisch zeigt sich nach 2h okklusiver Verabreichung von TOL an Meerschweinchenhaut eine Degeneration der epidermalen Zellen. Diese beinhaltet eine Pyknosis der Kerneocytenzellkerne, ein perinukleäres Ödem und große Blasen mit homogenem serösen Exsudat

[Mahmoud et al., 1984]. Die Epidermis war fast vollständig von der Dermis abgetrennt. In einer späteren Veröffentlichung derselben Autoren wurde gezeigt, daß auch nach Applikation von TOL über 10min an Meerschweinchenhaut degenerative Veränderungen der Zellkerne zu finden sind. Hierbei ist eine fokale Karyopyknosis und ein leichtes perinukleäres Ödem zu beobachten. Außerdem war ein intrazelluläres Ödem (Spongiose) in der Epidermis zu finden [Mahmoud and Lachapelle, 1985; Kronevi et al., 1981].

Es ist zweifelhaft, ob die berichteten histologischen Veränderungen am Meerschweinchen nach Exposition von unverdünnten TOL für 2h auf die menschliche Haut übertragen werden können, insbesondere wenn man Untersuchungen mit weniger aggressivem Applikationsmodus durchführt. In der vorliegenden Arbeit wurden kürzere Expositionszeiten verwendet. Die Hautirritation war dabei nicht sehr intensiv [Wigger-Alberici et al., 2000]. Andere Studien zeigten, daß eine 30 minütige Irritation pro Tag von TOL über 12 Untersuchungstage eine starke Belastung für die Hautbarriere darstellt. Für die Praxis ist dies etwas unrealistisch, aber niedrigere Konzentrationen und kürzere Expositionszeiten zeigten keine suffiziente Irritation [Frosch and Kurte, 1994]. Organische Lösungsmittel erweisen sich in experimentellen Studien als problematisch, da sie entweder keine oder eine zu starke Hautreaktion hervorrufen. Auf der anderen Seite handelt es sich meist um Stoffgemische, die schwierig zu standardisieren sind.

Organische Lösungsmittel sind dafür bekannt, daß sie in und durch intakte Haut dringen können [Bird, 1991]. Dieser Mechanismus kann gesteigert werden, wenn die Hautbarriere durch Reinigungsmittel vorgeschädigt ist. Intensive Untersuchungen über die perkutane Absorption von TOL und anderen organischen Lösungsmitteln wurden am Meerschweinchen schon durchgeführt. Überraschenderweise sank die Absorption von TOL bei akutem Stripping (Abriß der Hornschicht) und subakuten (irritatives oder allergisches Kontaktekzem) Hautschäden [Boman and Wahlberg, 1989]. Quantifiziert wurden diese Ergebnisse durch eine Blutanalyse. Untersuchungen organischer Lösungsmittel haben gezeigt, daß die Aufnahme dieser Stoffe über die Haut von der Art der Substanz abhängig ist [Boman et al., 1989]. Weiterhin ist die Absorption von Lösungsmitteln abhängig vom Dampfdruck der verschiedenen Stoffe [Boman et al., 1995], von der Behandlung mit Hautschutzcremes [Boman and Mellstrom,

1989; Boman et al., 1982; Lachapelle et al., 1990] und anderen Substanzen wie DMSO (Dimethylsulfoxid) oder Olivenöl. Bei beiden Stoffen resultiert ein Abfall der Resorption von TOL [Boman, 1989].

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, daß die Applikation von SLS/TOL und TOL/SLS eine intensivere Reaktion als SLS/SLS und TOL/TOL hervorruft. Dies wurde anhand des VS, der Hautrötung und des TEWL quantifiziert. Anhand der Hornschichtfeuchtigkeit konnten keine Aussagen über das Irritationpotential der Stoffkombination gemacht werden. Aus vorherigen Untersuchungen [Wigger-Alberti, 1999] ist bekannt, daß die Exposition mit SLS einen höheren TEWL als TOL hervorruft. Aus diesem Grund könnte die SLS/TOL- und die TOL/SLS - Applikation einen geringeren Anstieg des TEWL als die SLS/SLS - Irritation verursachen. Dieser Effekt trat aber nicht ein. Ganz im Gegenteil zeigt die Hautreaktion bei der Applikation zweier verschiedener Substanzen einen überadditiven Effekt. Das bedeutet, daß die Hautirritation stärker als bei der doppelten Applikation einer einzelnen Substanz ist. Die Applikationsreihenfolge beider Stoffe hat dabei keinen Einfluß auf die Intensität der Hautreaktion. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, daß eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der TOL - Irritation bei Vorbehandlung mit SLS besteht und umgekehrt. SLS erleichtert die TOL - Einwirkung durch eine verbesserte Penetration von TOL durch das SC. Ebenso kann TOL die Penetration von SLS durch die Extraktion von SC - Lipiden verbessern. Die unterschiedliche chemische Natur der Irritantien ist verantwortlich für den spezifischen epidermalen Schaden, wie die Denaturierung von epidermalem Keratin oder die Abnahme von Oberflächenlipiden. Dieser Mechanismus könnte den verstärkten Anstieg der irritativen Hautreaktion durch Summationseffekte zweier verschiedener Substanzen erklären.

Die SLS induzierte Hautreaktion kann die transdermale Permeation von verschiedenen Verbindungen beeinflussen [Walters et al., 1993; Wilhelm et al., 1991]. *Effendy et al.* [1996] untersuchte in einer Studie die Irritation von SLS und RA alleine und in Kombination. Die Kombination von SLS und RA zeigte dabei eine stärkere Irritation als die einfache Applikation. Es wurde spekuliert, daß die Vorbehandlung mit SLS eine höhere Permeabilität im SC verursacht und damit mehr RA penetrieren kann.

Man weiß, daß SLS in der Epidermis akkumuliert [Patil et al., 1994]. An Rattenhaut konnte gezeigt werden, daß nach einer 24 h - Exposition von 1%igem SLS noch nach 7 Tagen im Gewebe Spuren von SLS nachzuweisen waren [Patil et al., 1995; Szolar-Platzer et al., 1996]. Beim Menschen zeigte sich ein Anstieg des TEWL über 9 Wochen nach einem chronisch irritativen Kontaktekzem und damit eine Beeinflussung der epidermalen Barrierefunktion [Widmer et al., 1994]. Eine Klärung der längerfristigen TEWL - Erhöhung nach Normalisierung der Hautbarriere wurde durch ultrastrukturelle Untersuchungen versucht [Fartasch et al., 1998]. Niedrige Konzentrationen von Irritantien führten zu keiner Beeinflussung der bestehenden Lipidsubstanz, aber zu Veränderungen der Neubildung epidermaler Lipide. Zu beobachten war eine direkte Veränderungen des Laminarkörpersekretionssystems in den Zellen des Stratum granulosum, die Störung des Laminarkörperaufbaus im Intrazellularraum des SC und eine indirekte Induktion einer gestörten Differenzierung der Epidermis (intrazelluläre Vakoulen, zytoplasmatisches Ödem, Aufweitung des Interzellularraumes). Vermutet wird, daß dieser SLS - Effekt bei der Applikation zweier Substanzen überwiegt und demzufolge die chronologische Reihenfolge der Irritantien keinen Einfluß auf die Hautirritation hat. Das könnte die Ursache dafür sein, daß in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der SLS/TOL - und TOL/SLS - Exposition bestand.

Um mehr über die Interaktionen verschiedener Irritantien zu erfahren, sollten in Zukunft weitere Studien durchgeführt werden. Andere im Arbeitsprozess relevante Kombinationen von Irritantien sollten ebenfalls hinsichtlich ihrer Veränderungen an der Ultrastruktur der Haut und der Zytokinaktivität, sowie ihrer Wirkung nach Anwendung protektiver Cremes untersucht werden. Die Zytokinaktivierung wurde schon für die Einzelapplikation von Irritantien überprüft [Nickoloff and Naidu, 1994; Tsai et al., 1994; Wilmer et al., 1994; Wood et al., 1992]. In diesen Studien wurde herausgefunden, daß die Keratinocyten bei einem chronisch irritativen Kontaktekzem vermehrt $TNF\alpha$ und Zytokine ($IL1\alpha$, $IL1\beta$, $IL8$) produzieren. Warum die Anzahl der Zytokine bei einer Schädigung der Hautbarriere steigt, ist zur Zeit noch nicht geklärt. Eine Kontaktdermatitis durch SLS - Irritation führt ebenfalls zu einer Senkung der Integrine und zum Anstieg von Adhäsionsmolekülen wie ICAM-1 [von den Driesch et al., 1995]. Diese

könnten als Marker für eine Irritation der Haut in vivo benutzt werden. Über die Zytokinaktivität und die Ultrastruktur der Haut bei Applikation zweier verschiedener Irritantien existieren derzeit noch keine Studien. Der Hautschutz durch protektive Cremes wurde in vielen Untersuchungen mit dem RIT überprüft [Schlüter-Wigger et al., 1996; Wigger-Alberti et al., 1998a]. Diese zeigten den positiven Einfluß verschiedener protektiver Cremes bei der Einzelirritation mit SLS. Bei der Irritation von TOL kann es sogar bei Auswahl der falschen Creme zu einer Verstärkung der Hautirritation kommen [Wigger-Alberti et al., 1998a]. Dies deutet auf die Wichtigkeit des Einsatzes der richtigen Hautschutzcreme hin. Über den Einsatz von Schutzcremes im Falle einer Irritation durch mehrere Substanzen liegen ebenfalls noch keine Untersuchungsergebnisse vor, obwohl aus arbeitstechnischer Sicht der häufigere Applikationsmodus (wiederkehrende Kurzzeitexposition unterschiedlicher Irritantien) vorherrscht. Daher ist das vorliegende Modell sehr gut geeignet, um Hautschuttsalben gegenüber der Exposition verschiedener Irritantienkombinationen zu testen.

Unsere Untersuchung zeigt die Wichtigkeit der speziellen Schutzmaßnahmen gegenüber der Exposition von TOL bei zusätzlichem Umgang mit SLS.

6. Zusammenfassung

In der klinischen Praxis ist die Exposition der Haut gegenüber verschiedenen Irritantien wie Reinigungsmitteln und Lösungsmitteln sehr häufig. In den letzten Jahren wurde die durch einzelne Irritantien verursachte chronische Kontaktdermatitis intensiv untersucht. Unsere Kenntnisse über den komplexen Mechanismus der Hautschädigung einer mehrfachen Applikation verschiedener Irritantien sind begrenzt. Aus diesem Grund untersuchten wir den irritativen Effekt von 0,5% Natriumlaurylsulfat und unverdünntem Toluol im modifizierten repetitiven Irritationstest. Die Irritantien wurden dabei zweimal täglich über 30 Minuten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen in unterschiedlicher Applikationsreihenfolge aufgetragen. Die Studie wurde an 20 Probanden am volaren Unterarm durchgeführt. Die Hautirritation wurde mittels visuellen Scores und nichtinvasiven biophysikalischen Messungen wie der transepidermale Wasserverlust, der Hautrötung und der Hornschichtfeuchtigkeit beurteilt.

Die wiederholte Applikation von Substanzen wie Natriumlaurylsulfat und Toluol induzierte eine Hautreaktion, die durch den Anstieg des visuellen Scores, der Hautrötung und des transepidermalen Wasserverlustes charakterisiert ist. Dabei zeigte die zweimal tägliche Toluol – Applikation, wie auch in vorherigen Studien, eine mäßige Erhöhung im transepidermalen Wasserverlust, die geringer als bei der alleinigen Natriumlaurylsulfat – Applikation war. Die Applikation von Natriumlaurylsulfat und Toluol zeigte eine signifikant stärkere Hautreaktion als die zweifache Irritation nur einer Substanz pro Tag. Die Reihenfolge der beiden Irritantien hatte dabei keinen Einfluß auf die Intensität der Hautreaktion.

Unsere Untersuchung demonstriert den überadditiven Effekt der Hautirritation bei der kombinierten Anwendung eines organischen Lösungsmittels und anionischem Detergenz. Die Studienergebnisse zeigen, daß eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Toluol - Irritation bei Vorbehandlung mit Natriumlaurylsulfat besteht und umgekehrt. Demzufolge ist es notwendig spezielle Schutzmaßnahmen gegenüber der Hautabsorption von Toluol zu treffen, wenn man Umgang mit Reinigungsmitteln wie Natriumlaurylsulfat hat.

Mit der Studie konnte gezeigt werden, daß die Messungen des visuellen Scores, der Hautrötung und des transepidermalen Wasserverlustes aussagekräftige und

reproduzierbare Techniken zur Qualifizierung der Barrierschädigung der Haut sind. Die Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit dagegen erscheint bei Anwendung des modifizierten repetitiven Irritationstest nicht zweckmäßig.

Der modifizierte repetitive Irritationstest eignet sich, Informationen über das chronische irritative Kontaktekzem zu gewinnen und praktischen Bezug herzustellen.

Unsere Untersuchung zeigt damit die Bedeutung der Erfassung von Irritantien – Interaktionen für eine adäquate Expositionsbeurteilung am Arbeitsplatz auf.

7. Literaturverzeichnis

1. **Agner T.** Noninvasive measuring methods for the investigations of irritant patch test reaction. A study of patients with hand eczema, atopic dermatitis and controls. *Acta Dermatol venereol (Suppl)* 1992; 173: 1-26
2. **Ale SI, Laugier J-PK, Maibach HI.** Differential irritant skin responses to tandem application of topical retinoic acid and sodium lauryl sulphate: II. Effect of time between first and second exposure. *Br J Dermatol* 1997; 137: 226-33
3. **Babulak SW.** Quantitation of Erythemain a soap chamber test using the Minolta Chroma (Reflectance) Meter: comparison of instrumental results with visual assessment. *J Soc Cosmet Chem* 1986; 37:475
4. **Basketter DA, Miettinen J, Lahti A.** Acute irritant reactivity to sodium lauryl sulfate in atopics and non atopics. *Contact dermatitis* 1998; 38: 253-257
5. **Berardesca E, Distante F.** The modulation of skin irritation. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 281-287
6. **Berardesca E, Fideli D, Borroni G, Rabbiosi G, Maibach HI.** In vivo hydration and water-retention capacity of stratum corneum in clinically uninvolved skin in atopic and psoriatic patients. *Acta Derm Venerol* 1990; 70: 400-404
7. **Bird MG.** Industrial solvents: some factors affecting their passage into and through the skin. *Ann Occup Hyg* 1981; 24: 235-244
8. **Blank IC.** Factors with influence the water content of the Stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1952; 18: 433-440

9. **Boman A, Blute I, Fernstrom P, Carlfors J, Rydhag L.** Percutaneous absorption of 4 organic solvents in the guinea pig (II). Effect of surfactants. *Contact dermatitis* 1989; 21: 92-104
10. **Boman A, Hagelthorn G, Magnusson K.** Percutaneous absorption of organic solvents during intermittent exposure in guinea pigs. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 114-119
11. **Boman A, Mellstrom G.** Percutaneous absorption of 3 organic solvents in the guinea pig (III). Effect of barrier creams. *Contact dermatitis* 1989; 21:134-140
12. **Boman A, Wahlberg JE, Johansson G.** A method for the study of the effect of barrier creams and protective gloves on the percutaneous absorption of solvents. *Dermatologica* 1982; 164: 157-160
13. **Boman A, Wahlberg JE.** Percutaneous absorption of 3 organic solvents in the guinea pig (I). Effect of physical and chemical injuries to the skin. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 36-45
14. **Boman A.** Percutaneous absorption of 3 organic solvents in the guinea pig (V). Effect of "accelerants". *Contact Dermatitis* 1989; 21: 304-311
15. **Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung.** Arbeitssicherheit`99 Unfallverhütungsbericht Arbeit 1999; 44-47
16. **Cork MJ.** The importance of skin barrier function. *J Dermatol Treat* 1997; 8: 7-13
17. **Courage W.** Hardware and measuring principle: Corneometer. In: Elsner P, Beraderdesca E, Maibach HI. *Bioengineering of the skin: Water and the Stratum corneum.* Boca Raton: CRC Press 1994; 171-175

18. **de Boer EM, van Ketel WG, Bruynzeel DP.** Dermatoses in metal workers (I). Irritant contact dermatitis. *Contact dermatitis* 1989; 20: 212-218
19. **de Fine Olivarius F, Agner T, Menne T.** Skin barrier function and dermal inflammation. An experimental study of transepidermal water loss after dermal tuberculin injection compared with SLS patch testing. *Br J Dermatol* 1993; 129: 554-557
20. **Diepgen TL, Schmidt A, Schmidt M, Fartasch M.** Berufsekzeme und Berufskrankheitsverfahren – epidemiologische Aspekte. *Allergologie* 1994; 17: 84-89
21. **Diepgen TL.** Adäquate Hautschutzmöglichkeiten, Grenzen, Gefahren. *Allergologie* 1993; 16: 25-34
22. **Effendy I, Maibach HI.** Surfactants and experimental irritant contact dermatitis. *Contact dermatitis* 1995; 33: 217-225
23. **Effendy I, Weltfriend S, Patil S, Maibach HI.** Differential irritant skin responses to topical retinoic acid and sodium lauryl sulphate: alone and in crossover design. *Br J Dermatol* 1996; 134: 424-30
24. **Elias PM, Feingold KR.** Lipid-related barriers and gradients in the epidermis. *NY Acad Sci* 1988; 548: 4-13
25. **Elias PM.** Epidermal lipids, barriere function and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983; 80: 44-49
26. **Elsner P, Wigger-Alberti W.** Der Hautschutz in der Prävention der Berufsdermatosen. *Deutsches Ärzteblatt* 1994a; 22: 1489-1492
27. **Elsner P.** Funktion und Erhalt der Hautbarriere. *Pharmazeutische Zeitung* 1992; 49: Suppl. 4-12

28. **Elsner P.** Chromatometry: Hardware, measuring principles, and standardization of measurements. In: Beradesca E, Elsner P, Maibach H. Bioengineering of the Skin: Cutaneous blood flow and erythema. Boca Raton: CRC Press 1994b; 347-352
29. **Elsner P.** Irritant dermatitis in the workplace. *Dermatol Clin* 1994c; 12: 461-467
30. **English JS, Ratcliffe J, Williams HC.** Irritancy of industrial hand cleaners tested by repeated open application on human skin. *Contact dermatitis* 1999; 40: 84-88
31. **Fartasch M, Hüner A, Tepe A, Funke U, Diepgen TL.** Hautphysiologische Untersuchungsmethoden in der Berufsdermatologie. *Allergologie* 1993; 16: 25-34
32. **Fartasch M, Schnetz E, Diepgen TL.** Characterization of detergent-induced barrier alterations - effect of barrier cream on irritation. *J Invest Dermatol Symp Proceed* 1998; 3: 121-127
33. **Fartasch M.** Human barrier formation and reaction to irritation. *Curr Probl Dermatol* 1995; 23: 95-103
34. **Fartasch M.** Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. *Microsc Res Tech* 1997; 37: 193-199
35. **Forsey RJ, Shahidullah H, Sands C, McVittie E, Aldridge AD, Hunter JAA, Howie SEM.** Epidermal Langerhans cell apoptosis is induced in vivo by nonanoic acid but not by sodium lauryl sulfate. *Br J Dermatol* 1998; 139: 453-461
36. **Fritsch P.** *Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas.* Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998; 3-4,162-163

37. **Frosch PJ, Kurte A, Pilz B.** Efficacy of skin barrier creams (III). The repetitive irritation test (RIT) in humans. *Contact dermatitis* 1993c; 29(3): 113-118
38. **Frosch PJ, Kurte A.** Efficacy of skin barrier creams (IV). The repetitive irritation test (RIT) with a set of 4 standard irritans. *Contact dermatitis* 1994; 31(3):161-168
39. **Frosch PJ, Rustemeyer T, Schnuch A.** Kontaktdermatitis Teil I. *Hautarzt* 1996b; 47: 874-882
40. **Frosch PJ, Rustemeyer T, Schnuch A.** Kontaktdermatitis Teil II. *Hautarzt* 1996a; 47: 945-961
41. **Frosch PJ, Schulze-Dirks A, Hoffmann M, Axthelm I, Kurte A.** Efficacy of skin barrier creams (I). The repetitive irritation test (RIT) in the guinea pig. *Contact dermatitis* 1993a; 28(2): 94-100
42. **Frosch PJ, Schulze-Dirks A, Hoffmann M, Axthelm I.** Efficacy of skin barrier creams (II). Ineffectiveness of a popular „skin protector“ against various irritans in the repetitive irritation test (RIT) in the guinea pig. *Contact dermatitis* 1993b; 29(2): 74-77
43. **Fulmer AW, Kramer GJ.** Stratum corneum lipid abnormalities in surfactant-induced dry scaly skin. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 598-602
44. **Gates DM.** In: Wexler A and Amdur EJ. Humidity and moisture. New York, Van Nostrand Rheinhold, 1965; 33
45. **Gehring W, Gloor M.** Persistierende Spontanerytheme durch topische Anwendung von Fumarsäuremonoethylester- eine obligate Mastzelldegranulation? *Dermatol-Monatsschr* 1990; 123-128

46. **Goh CL, GanSL.** Efficacies of a barrier creame and a afterwork emollient cream against cutting fluid dermatitis in metalworkers: a prospective study. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 176-180
47. **Graves CJ, Edwards C, Marks R.** The occlusive effects of protective gloves on the barrier properties of the stratum corneum. In: *Elsner P, Maibach HI, eds. Irritant dermatitis. New clinical and experimental aspects.* Basel, New York: Karger 1995; 87-94
48. **Grubauer G, Feingold KR, Elias PM.** Relationship of epidermal lipogenesis to cutaneous barrier function. *J Lipid Res* 1987; 28: 746-752
49. **Hannuksela A, Kinnunen T.** Moisturizers prevent irritant dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1992; 72: 42-44
50. **Holm S.** A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Statist.* 1979; 6: 65-70
51. **Kanerva L, Jolanski R, Toikkanen J, Tarvainen K, Estlander T.** Statistics on occupational dermatoses in Finland. In *Elsner P, Maibach HI, eds. Irritant dermatitis. New clinical and experimental aspects.* Basel New York, Karger 1995; 28-40
52. **King JR, Monteiro-Riviere NA.** Effects of organic solvent vehicles on the viability and morphology of isolated perfused porcine skin. *Toxicology* 1991; 69: 11-26
53. **Klein K, Voß HW, Voß M.** Untersuchungen zur Oberflächencharakteristik der menschlichen Haut, Teil II. *Umwelt & Gesundheit aktuell* 1987; 2: 1-4
54. **Kronevi T, Wahlberg JE, Holmberg B.** Skin pathology following epicutaneous exposure to seven organic solvents. *Int J Tissue React* 1981; 3: 21-30

55. **Lachapelle JM, Nouaigui H, Marot L.** Experimental study of the effects of a new protective cream against skin irritation provoked by the organic solvents n-hexane, trichlorethylene and toluene. *Derm Beruf Umwelt* 1990; 38: 19-23
56. **Lachapelle JM.** In „Prevention of contact dermatitis“. Elsner P, Lachapelle JM, Wahlberg J, Maibach HI, eds.; Karger, Basel 1996; pp.182-192
57. **Lahti A, Kopola H, Harila A, Myllyla R, Hannuksela M.** Assessment of skin erythema by eye, laser Doppler flowmeter, spectroradiometer, two-channel erythema meter and Minolta chroma meter. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 278-282
58. **Lee CH, Maibach HI.** Study of cumulative irritant contact dermatitis in man utilizing open application on subclinically irritant skin. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 271-275
59. **Lee CH, Maibach HI.** The sodium lauryl sulfate model: an overview. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 1-7
60. **Mahmoud G, Lachapelle JM, van Neste D.** Histological assessment of skin damage by irritants: its possible use in the evaluation of a `barrier cream`. *Contact dermatitis* 1984; 11: 179-185
61. **Mahmoud G, Lachapelle JM.** Evaluation of the protective value of an antisolvent gel by laser Doppler flowmetry and histology. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 14-19
62. **Malten KE.** Thoughts on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 238-247
63. **Mathias CG.** Prevention of occupational contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 742-748

64. **Menon GK, Feingold KR, Elias PM.** Lamellar body secretory response to barrier disruption. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 279-289
65. **Monster AC, Kezic S, van de Gevel I, de Wolff FA.** Evaluation of biological monitoring parameters for occupational exposure to toluene. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 65: 159-162
66. **Mosler K.** Hautfeuchtigkeitsmessung- kein Problem mit dem Corneometer CM 420. *Parf Kosmet* 1983; 64: 374-379
67. **Nickoloff BJ, Naidu Y.** Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 535-546
68. **Nilsson GE.** Measurement of water exchange through skin. *Med Biol Eng Comput* 1977a; 15: 209-218
69. **Nilsson GE.** On the measurement of evaporative water loss. Methods and clinical applications. Dissertation. Linköping, Linköping University Medical, 1977b
70. **Park KB, Eun HC.** A study of skin responses to follow-up, rechallenge and combined effects of irritants using non-invasive measurements. *J Derm Sci* 1995; 10: 159-165
71. **Patil S, Singh P, Sarasour K, Maibach HI.** Quantification of sodium lauryl sulfate penetration into skin and underlying tissue after topical application - pharmacological and toxicological implications. *J Pharm Sci* 1995; 84: 1240-1244
72. **Patil SM, Singh P, Maibach HI.** Cumulative irritancy in man to sodium lauryl sulfate: the overlap phenomenon. *Int J Pharm* 1994; 110: 147-154

73. **Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J.** Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 164-178
74. **Potts RO, Francoeur ML.** The influence of Stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 495-499
75. **Proksch E, Holleran WM, Menon GK, Elias PM, Feingold KR.** Barrier function regulates epidermal lipid and DNA synthesis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 473-478
76. **Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser A.** Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 731-740
77. **Rothman S.** Insensible water loss. Chicago, The University of Chicago Press, 1954
78. **Sachs L.** *Angewandte Statistik.* Springer Verlag Berlin Heidelberg 1992; 178-180, 410-413
79. **Schlüter-Wigger W, Elsner P.** Efficacy of 4 commercially available protective creams in the repetitive irritation test (RIT). *Contact Dermatitis* 1996; 34: 278-283
80. **Schnetz E, Diepgen TL, Elsner P, Frosch PJ, Klotz AJ, Kresken J, Kuss O, Merk H, Schwanitz HJ, Wigger-Alberti W, Fartasch M.** Multicentre study for the development of an in vivo model to evaluate the influence of topical formulations on irritation. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 336-343

81. **Serup J, Agner T.** Colorimetric quantification of erythema - a comparison of two colorimeters (Large Micro Color and Minolta Chroma Meter CR-220) with a clinical scoring schema and laser-Doppler flowmetry. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 267-272
82. **Szolar-Platzer C, Patil S, Maibach HI.** Effect of topical laurocapram (azone) on the in vitro percutaneous permeation of sodium lauryl sulfate using human skin. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 182-185
83. **Tronnier H, Heinrich U, Herling M.** Über ein Irritationsmodell für die menschliche Haut und seine Anwendungsmöglichkeiten. *Dermatosen* 1995; 43: 59-62
84. **Tronnier H.** Balneotherapie in der Dermatologie. *Ärztl Kosmetol* 1987; 17: 284-300
85. **Tronnier H.** Differenzierte Feuchtigkeitsmessung an der menschlichen Haut. *Ärztl Kosmetol* 1980; 10: 291-308
86. **Tsai JC, Feingold KR, Crumrine D, Wood LC, Grunfeld C, Elias PM.** Permeability barrier disruption alters the localization and expression of TNFalpha protein in the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 242-248
87. **Tupker RA, Willis C, Berardesca E, Lee CH, Fartasch M, Agner T, Serup J.** Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 53-69
88. **van der Valk PJM, Nater JP, Bleumink E.** Skin irritancy of surfactants as assessed by water vapor loss measurements. *J Invest Dermatol* 1984; 82: 291-293
89. **van Neste D, de Brouwer B.** Monitoring of skin response to sodium lauryl sulphate: clinical scores versus bioengineering methods. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 151-156

90. **von den Driesch P, Fartasch M, Hüner A, Ponec M.** Expression of integrin receptors and ICAM-1 on keratinocytes in vivo and in vitro reconstructed epidermis: effect of sodium dodecyl sulphate. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 249-253
91. **Wahlberg JE.** Erythema-inducing effects of solvents following epicutaneous administration to man - studied by laser Doppler flowmetry. *Scand J Work Environ Health* 1984b; 10: 159-162
92. **Wahlberg JE.** Erythema-inducing effects of solvents following topical administration. *Derm Beruf Umwelt* 1984a; 32: 91-94
93. **Walters KA, Bialik W, Brain KR.** The effects of surfactants on penetration across the skin. *Int J Cosmet Sci* 1993; 15: 269-270
94. **Warner RR, Lilly NA.** Correlation of water content with ultrastructure in the Stratum corneum. In: *Elsner P, Berardesca E, Maibach HI. Bioengineering of the skin: Water and the Stratum corneum.* Boca Raton: CRC Press 1994; 3-11
95. **Widmer J, Elsner P, Burg G.** Skin irritant reactivity following experimental cumulative irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 35-39
96. **Wigger-Alberti W, Caduff L, Burg G, Elsner P.** Experimentally-induced chronic irritant contact dermatitis to evaluate the efficacy of protective creams in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 590-596
97. **Wigger-Alberti W, Elsner P.** Do barrier creams and gloves prevent or provoke contact dermatitis? *Am J Contact Dermat* 1998b; 9: 100-106
98. **Wigger-Alberti W, Elsner P.** Evaporimetrie. Diagnostische Verfahren in der Dermatologie, Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin-Wien 1997a; 65-70

99. **Wigger-Alberti W, Elsner P.** Petrolatum prevents irritation in a human cumulative exposure model in vivo. *Dermatology* 1997b; 194: 247-250
100. **Wigger-Alberti W, Elsner P.** Preventive measures in contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1997c; 661-665
101. **Wigger-Alberti W, Krebs A, Elsner P.** Experimental irritant contact dermatitis due to cumulative epicutaneous exposure to sodium lauryl sulfate and toluene: single and tandem application. *Br J Dermatol* 2000; 143: 551-556
102. **Wigger-Alberti W, Rougier A, Richar A, Elsner P.** Efficacy of protective creams in a modified repeated irritation test (RIT): methodological aspects. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998a; 78: 270-273
103. **Wilhelm KP, Freitag G, Wolff HH.** Surfactant-induced skin irritation and skin repair: Evaluation of a cumulative human irritation model by noninvasive techniques. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 944-949
104. **Wilhelm KP, Maibach HI.** Evaluation of irritation test by chromametric measurements. In: *Bioengineering of the skin: Cutaneous blood flow and erythem* (Berardesca E, Elsner P, Maibach HI, eds). Boca Raton : CRC Press 1995: 269-280
105. **Wilhelm KP, Maibach HI.** Skin color reflectance measurements for objective quantification of erythema in human beings. *J Am Acad Dermatol* 1989a; 21: 1306-1308
106. **Wilhelm KP, Saunders JC, Maibach HI.** Increased stratum corneum turnover induced by subclinical irritant dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122: 793-798

107. **Wilhelm KP, Surber C**, Effect of sodium lauryl sulfate-induced skin irritation on in vitro percutaneous absorption of four drugs. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 963-967
108. **Wilhelm KP, Surber C, Maibach HI**. Quantification of sodium lauryl sulfate irritant dermatitis in man: comparison of four techniques: skin color reflectance, transepidermal water loss, laser Doppler flow measurement and visual scores. *Arch Dermatol Res* 1989b; 281: 293-295
109. **Willis C, Stephens C, Wilkinson J**. Epidermal damage induced by irritants in man: a light electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 695-699
110. **Willis CM, Stephens CJM, Wilkinson JD**. Selective expression of immune-associated surface antigens by keratinocytes in irritant contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 505-511
111. **Willis CM, Stephens JM, Wilkenson D**. Experimentally induced irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 20-24
112. **Wilmer JL, Burleson FG, Kayama F, Kanno J, Luster MI**. Cytokine induction in human epidermal keratinocytes exposed to contact irritants and its relation to chemical-induced inflammation in mouse skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 915-922
113. **Wood LC, Jackson SM, Elias PM, Grunfeld C, Feingold KR**. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest* 1992; 90: 482-487
114. **Yang L, Mao-Qiang M, Taljebini M; Elias PM, Feingold KR**. Topical stratum corneum lipids accelerate barrier repair after tape stripping, solvent treatment and some but not all types of detergent treatment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 679-685

115. **Ziegler G, Rast H.** Berufliche Hautkrankheiten, SUVA, 6 Auflage 1995

116. **Ziegler G.** Abteilung Arbeitsmedizin, SUVA, 7 Auflage 1994

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

SLS	Natriumlaurylsulfat
TOL	Toluol
RA	Vitamin A Säure
DMSO	Dimethylsulfoxid
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
VS	Visueller Score
SC	Stratum corneum
ca.	circa
z.B.	zum Beispiel
bzw.	Beziehungsweise
RIT	repetitiver Irritationstest
d.h.	das heißt
BK	Berufskrankheiten
SEM	Standardfehler des Mittelwertes

8.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1:	Applikationsfelder	14
Abb. 2:	Applikationschema	15
Abb. 3:	Schematische Darstellung des Tewameters	17
Abb. 4:	Tewameter	18
Abb. 5:	Chromameter	19
Abb. 6:	Corneometer CM 820	21
Abb. 7:	Aufnahme eines Unterarmes nach 2 Tagen Irritation	24
Abb. 8:	Aufnahme eines Unterarmes nach 5 Tagen Irritation bei gleichem Probanden	24

8.3 Verzeichnis der Diagramme

Diagramm 1: Veränderungen des Visuellen Scores im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte \pm SEM]	25
Diagramm 2: Anzahl der Probanden, für die Messwerte zu den einzelnen Untersuchungstagen vorlagen [Einschlusskriterium: $VS \leq 5$]	25
Diagramm 3: Veränderung des TEWL im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte \pm SEM]	28
Diagramm 4: Veränderungen der Hautrötung im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte \pm SEM]	30
Diagramm 5: Veränderung der Hornschichtfeuchtigkeit im Vergleich zum Ausgangswert [Mittelwerte \pm SEM]	33

8.4 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Häufigkeiten der Berufsdermatosen nach Ziffer 5101 BK	5
Tabelle 2: Statistische Signifikanzen des VS	26
Tabelle 3: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes des VS	26
Tabelle 4: Statistische Signifikanzen des TEWL	28
Tabelle 5: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes des TEWL	29
Tabelle 6: Statistische Signifikanzen der Hautrötung	31
Tabelle 7: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes der Hautrötung	31
Tabelle 8: Statistische Signifikanzen der Hornschichtfeuchtigkeit	33
Tabelle 9: Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes der Hornschichtfeuchtigkeit	34

8.5 Probandenwerte

Proband Nr.	Visueller Score				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag5
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	1	1
3	0	0	0	0	0
4	0	0	1	2	2
5	0	0	1	2	3
6	0	0	1	1	2
7	0	0	0	1	1
8	0	0	1	1	2
9	0	0	0	1	1
10	0	0	0	1	2
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	1	2
13	0	1	1	1	2
14	0	0	0	1	2
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	1	1
17	0	0	1	1	1
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
Mittelwerte	0,00	0,05	0,30	0,75	1,10
Standard.	0,00	0,22	0,47	0,64	0,97
Median	0	0	0	1	1
Q 75	0	0	1	1	2
Q 25	0	0	0	0	0
Interquart.	0	0	1	1	2

Tab. 10: Probandenwerte Visueller Score bei der Irritantienkombination SLS/SLS

Proband Nr.	TEWL				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0	-0,35	0,95	2,55	4,5
2	0	-0,05	2,35	5,65	13,2
3	0	1,05	2	3,75	4,4
4	0	2,65	10,4	26,85	26,85
5	0	3,85	9,7	21,5	52,05
6	0	5,55	10,4	20,35	34,8
7	0	0,25	2,15	8,85	14,6
8	0	1,65	3,15	6,4	15,55
9	0	0,1	2,3	7,85	11,7
10	0	3,75	10,95	15,95	23,4
11	0	1,25	3,45	3,6	0,95
12	0	5,2	6,75	23,05	53,2
13	0	6,45	11,3	20,5	24,35
14	0	2,2	4,75	8,15	17,5
15	0	-0,55	1,4	3,95	3
16	0	-1,45	-0,85	2,2	6,55
17	0	2,05	3,55	13,05	13,05
18	0	0,4	2,2	0,55	2,9
19	0	-0,05	0,15	0,95	3,85
20	0	1,6	1,35	2,95	8,65
Mittelwerte	0,00	1,78	4,42	9,93	16,75
Standard.	0,00	2,20	3,97	8,41	15,27
Median	0	1,425	2,75	7,125	13,125
Q 75	0	2,925	7,4875	17,05	23,6375
Q 25	0	0,0625	1,85	3,4375	4,475
Interquart.	0	2,8625	5,6375	13,6125	19,1625

Tab. 11: Probandenwerte TEWL bei der Irritantienkombination SLS/SLS

Proband Nr.	Hautrötung				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	-0,41	-0,19	-0,42	-0,81
2	0,00	0,68	1,16	1,80	3,37
3	0,00	0,78	0,53	0,85	1,08
4	0,00	-0,39	1,48	3,04	3,04
5	0,00	-0,29	-0,10	2,98	8,24
6	0,00	0,90	2,31	3,73	6,98
7	0,00	0,37	0,31	0,21	1,94
8	0,00	1,18	0,73	2,70	6,35
9	0,00	0,45	0,28	0,60	2,56
10	0,00	0,27	-1,69	-0,18	3,22
11	0,00	0,18	0,37	0,33	1,86
12	0,00	0,72	0,64	2,24	6,67
13	0,00	1,91	0,92	2,52	6,47
14	0,00	-1,78	-1,56	0,16	5,77
15	0,00	-1,62	-1,11	-0,64	-1,01
16	0,00	-1,19	-1,24	-0,33	0,38
17	0,00	0,36	1,62	2,06	2,63
18	0,00	-0,63	-0,18	-0,14	-0,33
19	0,00	-0,72	-0,76	-1,08	-1,30
20	0,00	0,35	0,42	1,92	0,89
Mittelwerte	0,00	0,06	0,20	1,12	2,90
Standard.	0,00	0,94	1,08	1,45	2,95
Median	0	0,34	0,34	0,73	2,60
Q 75	0	0,6883333	0,7758333	2,3083333	5,9166667
Q 25	0	-0,4666667	-0,335	-0,149167	0,7641667
Interquat.	0	1,155	1,11083333	2,4575	5,1525

Tab. 12: Probandenwerte Hautrötung bei der Irritantienkombination SLS/SLS

Proband Nr.	Hornschichtfeuchtigkeit				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	-4,00	-4,33	-8,33	-10,00
2	0,00	-2,67	-5,00	-7,67	-9,33
3	0,00	-0,33	5,33	2,00	4,67
4	0,00	-11,00	-8,33	-11,67	-11,67
5	0,00	-7,00	-10,00	6,67	10,00
6	0,00	-9,33	-12,00	2,33	9,33
7	0,00	-14,67	-12,00	-10,00	-4,00
8	0,00	-8,00	-9,33	-9,33	1,67
9	0,00	-8,67	-12,33	-4,67	6,67
10	0,00	-9,00	6,33	-1,00	0,67
11	0,00	-6,00	-7,00	-14,33	-18,67
12	0,00	2,00	-4,00	2,67	7,33
13	0,00	-5,67	-1,33	-8,67	-4,33
14	0,00	-5,00	-3,33	-9,67	0,67
15	0,00	-8,33	-11,00	-12,00	-9,00
16	0,00	-21,33	-15,33	-20,00	-13,00
17	0,00	-7,33	-3,67	-8,33	-7,00
18	0,00	-4,00	-9,67	-4,67	-3,67
19	0,00	-9,00	-11,00	-13,00	-14,33
20	0,00	0,33	-0,67	-10,00	-8,67
Mittelwerte	0,00	-6,95	-6,43	-6,98	-3,63
Standard.	0,00	5,24	5,82	6,64	8,42
Median	0	-7,17	-7,67	-8,50	-4,17
Q 75	0	-4	-3,583333	-3,75	2,416667
Q 25	0	-9	-11	-10,41667	-9,5
Interquart.	0	5	7,416667	6,666667	11,916667

Tab. 13: Probandenwerte Hornschichtfeuchtigkeit bei der Irritantienkombination SLS/SLS

Proband Nr.	VisuellerScore				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag5
1	0	0	0	1	1
2	0	0	1	1	2
3	0	0	0	1	1
4	0	2	2	2	2
5	0	2	2	3	3
6	0	2	1	2	2
7	0	2	2	2	2
8	0	1	2	2	3
9	0	0	1	1	1
10	0	2	1	2	2
11	0	0	1	1	1
12	0	2	2	3	3
13	0	2	2	2	2
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	2	2	4	4
17	0	3	3	5	5
18	0	0	0	0	0
19	0	1	1	1	1
20	0	0	0	0	0
Mittelwerte	0,00	1,05	1,15	1,65	1,75
Standard.	0,00	1,05	0,93	1,35	1,37
Median	0	1	1	1,5	2
Q 75	0	2	2	2	2,25
Q 25	0	0	0	1	1
Interquart.	0	2	2	1	1,25

Tab. 14: Probandenwerte Visueller Score bei der Irritantienkombination TOL/TOL

Proband Nr.	TEWL				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0	-0,95	0,2	0,35	1,75
2	0	-5,15	-7,25	-8,9	-7,45
3	0	-0,5	-0,05	1,05	0,85
4	0	0,35	-0,5	4	4
5	0	-0,4	2,45	1,45	5,55
6	0	2,55	4,6	4,3	4,35
7	0	-1,95	-1,85	-0,05	1,7
8	0	1,45	3,6	4,1	28,5
9	0	-0,3	0,8	3,65	4,15
10	0	-0,95	3,1	-0,7	4,85
11	0	0,05	2,45	1,5	-3,45
12	0	8,8	6	14,85	20,7
13	0	3	5,4	7,55	8,6
14	0	0,6	1,75	0,6	3,05
15	0	-0,1	1,1	1,35	1,2
16	0	1,15	3,25	4,55	4,8
17	0	4,25	4,85	12,6	12,6
18	0	0,9	2,1	0,4	1,55
19	0	-1,35	-0,05	-1,05	1,3
20	0	1,1	0,8	0,45	0,2
Mittelwerte	0,00	0,63	1,64	2,60	4,94
Standard.	0,00	2,75	2,97	5,00	7,96
Median	0	0,2	1,925	1,4	3,525
Q 75	0	1,225	3,3375	4,15	5,025
Q 25	0	-0,6125	0,1375	0,3875	1,275
Interquart.	0	1,8375	3,2	3,7625	3,75

Tab. 15: Probandenwerte TEWL bei der Irritantienkombination TOL/TOL

Proband Nr.	Hautrötung				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	0,14	-0,20	1,57	0,06
2	0,00	1,63	1,58	1,81	1,32
3	0,00	0,95	1,34	1,27	1,78
4	0,00	0,46	1,14	0,98	0,98
5	0,00	1,36	2,16	3,57	6,16
6	0,00	2,19	2,57	3,65	4,10
7	0,00	1,77	0,67	0,51	1,63
8	0,00	2,35	3,30	5,63	8,62
9	0,00	0,42	0,31	0,49	0,84
10	0,00	2,20	-1,70	-0,46	0,29
11	0,00	0,84	0,76	2,14	3,17
12	0,00	3,18	3,14	5,55	7,17
13	0,00	4,03	2,07	3,85	4,89
14	0,00	-1,34	-1,77	-0,15	1,16
15	0,00	0,77	0,02	0,59	-0,25
16	0,00	3,17	3,68	7,49	8,29
17	0,00	4,26	3,93	8,60	8,60
18	0,00	-0,32	1,08	0,25	0,42
19	0,00	0,20	-1,57	-1,40	-1,19
20	0,00	0,65	0,16	0,78	-0,07
Mittelwerte	0,00	1,45	1,13	2,34	2,90
Standard.	0,00	1,46	1,72	2,72	3,26
Median	0	1,16	1,11	1,42	1,48
Q 75	0	2,2408333	2,2641667	3,6991667	5,2041667
Q 25	0	0,45	0,125	0,5075	0,3866667
Interquat.	0	1,79083333	2,13916666	3,19166666	4,8175

Tab. 16: Probandenwerte Hautrötung bei der Irritantienkombination TOL/TOL

Proband Nr.	Hornschichtfeuchtigkeit				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	0,33	-9,00	7,00	3,00
2	0,00	2,67	-5,00	-7,67	-12,33
3	0,00	-1,33	5,00	3,00	2,33
4	0,00	-6,67	-9,33	-13,67	-13,67
5	0,00	-3,67	-9,67	-10,00	-11,33
6	0,00	-8,67	-6,67	-15,67	-17,33
7	0,00	-13,00	-17,67	-17,00	-14,67
8	0,00	-9,67	-10,00	-10,67	-2,33
9	0,00	-4,33	-13,33	-12,33	-10,33
10	0,00	-9,33	-6,33	-11,00	-11,33
11	0,00	-5,33	-8,00	-15,00	-14,33
12	0,00	-4,67	-13,33	-17,00	-23,00
13	0,00	-0,33	-2,33	-8,67	-16,67
14	0,00	-3,00	-0,67	-10,67	-18,67
15	0,00	-5,00	-10,67	-5,67	-8,67
16	0,00	-4,67	-3,67	-5,67	-10,00
17	0,00	2,00	-1,00	-8,67	-8,67
18	0,00	-0,33	-3,67	-4,00	-8,33
19	0,00	-18,33	-19,33	-26,00	-21,33
20	0,00	3,67	-5,67	-7,67	-5,67
Mittelwerte	0,00	-4,48	-7,52	-9,85	-11,17
Standard.	0,00	5,47	5,85	7,17	6,93
Median	0	-4,50	-7,33	-10,33	-11,33
Q 75	0	-0,3333333	-3,666667	-7,166667	-8,583333
Q 25	0	-7,166667	-10,16667	-14	-15,16667
Interquart.	0	6,8333333	6,5	6,8333333	6,5833333

Tab. 17: Probandenwerte Hornschichtfeuchtigkeit bei der Irritantienkombination

TOL/TOL

Proband Nr.	Visueller Score				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0	1	1	1	2
2	0	0	1	1	2
3	0	0	0	1	1
4	0	2	2	3	3
5	0	2	2	4	4
6	0	1	2	4	5
7	0	2	2	2	2
8	0	0	0	1	3
9	0	1	2	2	2
10	0	1	2	3	3
11	0	1	2	3	5
12	0	0	2	3	5
13	0	2	3	4	5
14	0	1	1	1	2
15	0	0	0	1	2
16	0	2	3	5	5
17	0	3	4	5	5
18	0	0	1	1	1
19	0	1	2	3	5
20	0	1	1	2	4
Mittelwerte	0,00	1,05	1,65	2,50	3,30
Standard.	0,00	0,89	1,04	1,40	1,49
Median	0	1	2	2,5	3
Q 75	0	2	2	3,25	5
Q 25	0	0	1	1	2
Interquart.	0	2	1	2,25	3

Tab. 18: Probandenwerte Visueller Score bei der Irritantienkombination SLS/TOL

Proband Nr.	TEWL				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0	-0,55	1	2,55	7,3
2	0	-5,5	-5,8	-5,45	-3,95
3	0	-0,75	-0,4	0,85	1,75
4	0	5,95	21,85	38,85	38,85
5	0	1,3	15,4	35,75	43,75
6	0	3	16	54,65	48,55
7	0	-1,85	0,1	2,55	3,4
8	0,00	-1,10	-2,90	4,70	16,95
9	0	0,25	10,6	13,6	9,1
10	0	3,3	11,2	18,7	22,8
11	0	2,85	12,05	29,3	25,8
12	0	10,1	13,6	46,45	69,25
13	0	4,45	21,5	36,75	45,75
14	0	1,45	4,5	4,45	26,65
15	0	-0,05	2,5	6,45	12,95
16	0	1,05	24,6	49,8	49,8
17	0	6	40,15	79,65	79,65
18	0	1,4	1,85	1,7	4,5
19	0	1,1	10,2	34,9	71,8
20	0	2,65	2,7	12,5	21,9
Mittelwerte	0,00	1,75	10,04	23,44	29,83
Standard.	0,00	3,33	11,21	22,96	25,00
Median	0	1,35	10,4	16,15	24,3
Q 75	0	3,075	15,55	37,275	46,45
Q 25	0	-0,175	1,6375	3,975	8,65
Interquart.	0	3,25	13,9125	33,3	37,8

Tab. 19: Probandenwerte TEWL bei der Irritantienkombination SLS/TOL

Proband Nr.	Hautrötung				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	0,79	0,50	1,68	3,86
2	0,00	-0,02	-0,07	-0,40	0,42
3	0,00	1,32	1,16	1,96	3,87
4	0,00	1,28	4,80	6,66	6,66
5	0,00	2,50	5,32	9,27	11,52
6	0,00	3,75	5,41	11,48	8,80
7	0,00	2,56	3,05	0,67	1,89
8	0,00	1,65	1,44	2,79	9,89
9	0,00	0,23	1,12	-0,25	-0,40
10	0,00	1,43	2,55	4,07	2,86
11	0,00	0,66	5,50	9,36	13,31
12	0,00	1,76	3,08	9,42	12,92
13	0,00	4,12	6,33	11,69	11,09
14	0,00	-1,10	-0,07	1,16	5,45
15	0,00	0,41	-0,45	2,29	2,45
16	0,00	5,13	5,95	10,58	10,58
17	0,00	4,55	7,31	8,45	8,45
18	0,00	-0,26	-0,91	1,86	1,35
19	0,00	0,07	0,59	8,23	10,12
20	0,00	0,05	0,81	5,61	9,73
Mittelwerte	0,00	1,54	2,67	5,33	6,74
Standard.	0,00	1,73	2,61	4,18	4,42
Median	0	1,3016667	1,9933333	4,8366667	7,555
Q 75	0	2,5283333	5,365	9,3116667	10,35
Q 25	0	0,1925	0,5683333	1,8141667	2,76
Interquat.	0	2,3358333	4,7966667	7,4975	7,59

Tab. 20: Probandenwerte Hautrötung bei der Irritantienkombination SLS/TOL

Proband Nr.	Hornschichtfeuchtigkeit				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	6,33	0,67	15,67	8,67
2	0,00	-6,33	-10,67	-9,33	-14,67
3	0,00	-12,67	-3,33	-7,00	-8,00
4	0,00	-12,33	-2,67	-17,33	-17,33
5	0,00	-2,00	-1,33	0,67	-8,33
6	0,00	-12,67	-12,33	0,33	-17,33
7	0,00	-16,00	-12,00	-17,67	-17,33
8	0,00	-7,67	-15,33	-18,33	-20,33
9	0,00	-10,00	-13,00	-10,00	-11,67
10	0,00	-1,33	-16,67	-17,00	-18,00
11	0,00	-16,67	-21,67	-16,00	-26,33
12	0,00	-10,33	-23,00	-8,00	-3,67
13	0,00	-9,00	-11,00	-0,33	-18,67
14	0,00	-4,00	-8,67	-14,33	-17,33
15	0,00	-14,00	-17,00	-25,00	-23,33
16	0,00	-12,33	-11,00	-5,00	-5,00
17	0,00	-1,67	18,33	26,00	26,00
18	0,00	-12,00	-8,33	-9,67	-10,00
19	0,00	-15,33	-27,00	-19,67	7,00
20	0,00	-2,67	-9,67	-10,33	-1,33
Mittelwerte	0,00	-8,63	-10,28	-8,12	-9,85
Standard.	0,00	6,08	9,81	12,23	12,59
Median	0	-10,17	-11,00	-9,83	-13,17
Q 75	0	-3,666667	-7,083333	-3,833333	-4,666667
Q 25	0	-12,66667	-15,66667	-17,08333	-17,5
Interquart.	0	9	8,583333	13,25	12,833333

Tab. 21: Probandenwerte Hornschichtfeuchtigkeit bei der Irritantienkombination SLS/TOL

Proband Nr.	Visueller Score				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag5
1	0	1	1	1	1
2	0	0	1	1	2
3	0	0	0	0	0
4	0	1	1	2	2
5	0	2	2	2	2
6	0	1	2	4	5
7	0	1	2	3	5
8	0	1	3	3	4
9	0	0	1	2	3
10	0	3	5	5	5
11	0	0	1	2	3
12	0	1	1	3	5
13	0	2	3	4	5
14	0	0	0	1	2
15	0	0	1	2	2
16	0	1	2	5	5
17	0	2	2	3	4
18	0	0	1	1	1
19	0	1	1	1	2
20	0	1	1	2	3
Mittelwerte	0,00	0,90	1,55	2,35	3,05
Standard.	0,00	0,85	1,15	1,39	1,61
Median	0	1	1	2	3
Q 75	0	1	2	3	5
Q 25	0	0	1	1	2
Interquart.	0	1	1	2	3

Tab. 22: Probandenwerte Visueller Score bei der Irritantienkombination TOL/SLS

Proband Nr.	TEWL				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0	-0,55	-0,5	0,8	3,65
2	0	-2,25	-4,2	-4,85	-2,3
3	0	-0,05	-1,2	-0,8	-0,9
4	0	0,05	8,6	13,95	13,95
5	0	1,85	5,65	10,7	14,75
6	0	7,6	22,1	49,5	71,5
7	0	-1	4,45	26,6	49,1
8	0	2	12,95	43,7	61,75
9	0	0,05	6,7	26,45	35,75
10	0	14	60,85	60,85	60,85
11	0	3,1	7,9	17,4	16,3
12	0	13,7	9,7	30,4	60,15
13	0	7,65	23,05	56,45	57,5
14	0	-0,8	0,3	0,8	12,3
15	0	0,95	3,5	9,8	12,35
16	0	0,15	8,5	44,35	44,35
17	0	2,1	7,25	38,45	43,7
18	0	1,2	1,9	2,3	7,05
19	0	0,95	1,6	5,25	28,6
20	0	1,35	0,9	12,05	31,75
Mittelwerte	0,00	2,60	9,00	22,21	31,11
Standard.	0,00	4,58	14,07	20,61	23,67
Median	0	1,075	6,175	15,675	30,175
Q 75	0	2,35	8,875	39,7625	51,2
Q 25	0	0,025	1,425	4,5125	12,3375
Interquart.	0	2,325	7,45	35,25	38,8625

Tab. 23: Probandenwerte TEWL bei der Irritantienkombination TOL/SLS

Proband Nr.	Hautrötung				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	-0,76	-0,93	-1,02	-0,67
2	0,00	1,69	1,70	2,16	1,41
3	0,00	0,88	0,96	0,36	1,15
4	0,00	0,11	2,04	2,66	2,66
5	0,00	2,93	2,33	2,93	6,78
6	0,00	0,98	5,27	9,28	14,03
7	0,00	0,83	1,34	5,27	9,42
8	0,00	4,57	6,42	12,50	15,32
9	0,00	0,22	0,48	2,12	5,28
10	0,00	7,55	9,88	9,88	9,88
11	0,00	0,04	1,92	4,83	8,83
12	0,00	0,96	1,56	7,23	12,04
13	0,00	3,08	5,06	11,83	12,53
14	0,00	-1,49	-0,71	0,33	4,49
15	0,00	-1,36	-1,86	1,62	0,94
16	0,00	1,65	3,73	8,57	8,57
17	0,00	2,26	2,13	6,49	8,23
18	0,00	0,05	1,22	1,02	0,35
19	0,00	-0,36	-1,04	0,07	2,26
20	0,00	0,58	1,04	4,05	9,03
Mittelwerte	0,00	1,22	2,13	4,61	6,63
Standard.	0,00	2,12	2,81	4,11	4,88
Median	0	0,86	1,63	3,49	7,50
Q 75	0	1,835	2,6783333	7,5675	9,5358333
Q 25	0	0,0458333	0,8391667	1,4666667	2,0508333
Interquat.	0	1,7891667	1,8391667	6,1008333	7,485

Tab. 24: Probandenwerte Hautrötung bei der Irritantienkombination TOL/SLS

Proband Nr.	Hornschichtfeuchtigkeit				
	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
1	0,00	-5,33	-16,67	13,67	1,00
2	0,00	-10,67	-21,33	-18,67	-22,00
3	0,00	-19,00	-5,67	-12,67	-4,67
4	0,00	1,67	-7,67	-17,00	-17,00
5	0,00	-4,00	-8,33	-8,00	-17,33
6	0,00	-10,00	-8,33	11,67	19,33
7	0,00	-14,00	-16,33	-9,33	-5,33
8	0,00	-15,33	-14,00	-7,00	-2,67
9	0,00	-13,00	-5,67	-0,33	-3,33
10	0,00	-8,67	-0,67	-0,67	-0,67
11	0,00	-16,00	-18,00	-18,00	-22,00
12	0,00	-16,33	-14,33	-13,67	-5,00
13	0,00	-14,33	-8,00	6,00	-6,67
14	0,00	-8,33	-3,00	-15,67	-7,67
15	0,00	-17,33	-22,00	-23,00	-26,67
16	0,00	-15,67	-16,67	-13,67	-13,67
17	0,00	-3,67	-6,00	-4,67	-3,33
18	0,00	-11,33	-11,33	-13,33	-17,33
19	0,00	-15,00	-21,33	-23,33	-16,67
20	0,00	-5,33	-11,00	-9,33	-2,33
Mittelwerte	0,00	-11,08	-11,82	-8,85	-8,70
Standard.	0,00	5,52	6,37	10,50	10,53
Median	0	-12,17	-11,17	-11,00	-6,00
Q 75	0	-7,583333	-7,25	-3,666667	-3,166667
Q 25	0	-15,41667	-16,66667	-16	-17,08333
Interquart.	0	7,833333	9,416667	12,33333	13,916667

Tab. 25: Probandenwerte Hornschichtfeuchtigkeit bei der Irritantienkombination

TOL/SLS

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist und daß ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe.

Folgende Person hat mich bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt: Dr. med. W. Wigger-Alberti.

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

Die Dissertation habe ich noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht. Ebenso habe ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht.

Bad Langensalza, 10.12.2001

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Professor Dr. med. P. Elsner für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die allseitige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Besonderer Dank gilt auch Dr. med. W. Wigger-Alberti für wertvolle Hinweise bei der experimentellen Untersuchung, die anregenden und hilfreichen Diskussionen, sowie seine nette und stets motivierende Betreuung.

Mein Dank gilt schließlich auch noch denjenigen, die sich für diese Studie als Probanden zur Verfügung gestellt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Alexander Krebs
Geboren: 10.06.1975 in Sömmerda
Familienstand: ledig
Wohnhaft: Illebener Weg 21
D-99947 Bad Langensalza
Tel. 0049-3603/891860

Schulbildung:

1982-1990 Polytechnische Oberschule „Wilhelm Pieck“ in Erfurt
1990-1991 Leistungsklasse an der Polytechnischen Oberschule
in Erfurt
1990-1994 Albert – Schweitzer - Gymnasium Erfurt
Abschluß mit der allgemeinen Hochschulreife

Ausbildung:

Jun.1994 - Jun.1995 Grundwehrdienst als Sanitätssoldat in Bad
Frankenhausen
Jul. - Sep. 1995 Ausbildung zum Rettungssanitäter
Okt. 1995 Studium der Humanmedizin an der FSU Jena
Sep. 1997 Ärztliche Vorprüfung an der FSU Jena
Sep. 1998 1. Staatsexamen an der FSU Jena
Sep. 2000 2. Staatsexamen an der FSU Jena
Nov. 2001 3. Staatsexamen an der FSU Jena

Besondere Tätigkeiten:

seit März 1996 Ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter
beim Arbeiter-Samariter-Bund in Erfurt

Bad Langensalza, 10.12.2001