

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie am Biederstein, Technische Universität
München
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. Dr. J. Ring)

Reaktionen auf Geschmacksstoffe bei Duftstoffsensibilisierten

Nicole Fornoff

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Univ. - Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. E. Vocks
2. Univ. - Prof. Dr. Dr. B. Pontz

Die Dissertation wurde am 17.06.2003 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für
Medizin am 15.10.2003 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
1.1	Fragestellung und Ziel dieser Studie:	6
2	MATERIAL UND METHODE	7
2.1	Probanden	7
2.1.1	Ein- und Ausschlußkriterien	7
2.1.2	Einteilung in Untergruppen.....	7
2.2	Nachuntersuchung	8
2.2.1	Epikutantestung.....	9
2.2.1.1	Testsubstanzen.....	9
2.2.1.2	Durchführung des Epikutantestes	11
2.2.2	Orale Provokationstestung.....	13
2.2.2.1	Testsubstanzen.....	13
2.2.2.2	Herstellung der Provokationslösungen.....	13
2.2.2.3	Testablauf der oralen Provokation.....	15
2.3	Statistische Auswertung	16
3	ERGEBNISSE	17
3.1	Gesamtkollektiv	17
3.2	Untersuchungskollektiv (Epikutantest / ggf orale Provokation) ...	22
3.2.1	Allgemeine Daten.....	22
3.2.2	Klinische Daten.....	23
3.2.3	Epikutantestung mit Duftstoff-Mix und 11 Einzelduftstoffen	26
3.3	Orale Provokationstestung	27
3.3.1	Kollektiv	27
3.3.2	Ergebnis.....	28
4	BILDTEIL	36
5	DISKUSSION	40
5.1	Methode	40
5.1.1	Patientenrekrutierung	40

5.1.2	Nachuntersuchung.....	42
5.2	Ergebnis	44
5.3	Bedeutung:	48
6	ZUSAMMENFASSUNG	49
7	LITERATURVERZEICHNIS	51
8	TABELLEN	55
8.1	Tabelle A: Gesamtübersicht der Epikutantestergebnisse.....	55
8.2	Tabelle B: Übersicht der Reaktionen auf die Einzelsubstanzen im Epikutantest.....	56
8.3	Tabelle C: Übersicht der Oraln Provokationstestergebnisse.....	58
8.4	Tabelle D: Übersicht weiterer Daten der 23 Personen mit Oraler Provokationstestung.....	60
8.5	Tabelle E: Übersicht der Reaktionen auf die orale Provokationstestung.....	61
9	LEBENS LAUF	62
10	DANKSAGUNG	63

1 EINLEITUNG

Duftstoffe (syn. Aromastoffe) sind entweder natürlichen oder synthetischen Ursprungs. Natürliche Duftstoffe (Balsam, ätherische Öle) sind - mit wenigen Ausnahmen - Pflanzen- oder Tierprodukte (z.B. Moschus). Sie enthalten mehrere hundert chemische Stoffe, die für die Komplexität des Duftes verantwortlich sind. Synthetische Duftstoffe dagegen sind gut definierte chemische Komponenten mit einem einfachen Geruch.

Die Geschichte der Duftstoffe läßt sich nahezu 4000 Jahre zurückverfolgen. Bereits die Ägypter verwendeten duftende Kosmetika aus Ölen von Pflanzen. Auch die Griechen und Römer fanden Gefallen an wohlriechenden Bädern und verhalfen den Duftstoffen bei ihrer Verbreitung nach Arabien und in den fernen Osten. Hier erfuhren die Duftstoffe ihre Weiterentwicklung. Das erste moderne Parfüm jedoch wurde erst unter Königin Elisabeth von Ungarn im 14. Jahrhundert kreiert.

Seit dem 19. Jahrhundert werden Duftstoffe aus ätherischen Ölen oder als Extrakte aus Pflanzen hergestellt. In der heutigen Zeit werden jedoch mehr und mehr synthetische Produkte verwendet, die kostengünstiger, in immer gleicher Qualität und Zusammensetzung in großen Mengen produziert werden können (4). Heutzutage finden ungefähr 400 ätherische Öle und über 3000 synthetische Produkte ihre Anwendung (25).

Duftstoffe sind in unserem täglichen Leben allgegenwärtig. Nicht nur in Kosmetika und Cremes, Aftershave und Toilettenartikeln, in Haushaltsprodukten, Putzmitteln, Seifen und Zahnpasten, sondern auch in Medikamenten (z.B. Lokalanästhetika), Insektiziden, Papier und Verpackungsmaterialien lassen sie sich finden (4). Abgesehen davon werden viele synthetische Duftstoffe als Gewürze und Aromastoffe in Speisen und Getränken verwendet. Natürliche Duftstoffe, wie Zimt, Nelken und Vanille werden Soft Drinks, Bonbons, Kaugummi, Süßigkeiten, Eiscreme und Tabak zugegeben.

Man kann also sagen, daß nahezu jeder im täglichen Leben mit Duftstoffen in Kontakt kommt.

In Anbetracht des vielfältigen Gebrauchs von Duftstoffen, Gewürzen und Aromastoffen ist die Häufigkeit der Unverträglichkeitsreaktionen auf diese Stoffe relativ gering. Aber absolut kommt die Duftstoffallergie häufig vor. In den meisten Ländern liegt sie unter den „Top 5“, meist - nach Nickel - an

zweiter Stelle. Dies wurde in vielen Studien an großen Kollektiven nachgewiesen (4, 8, 27).

Diese Unverträglichkeitsreaktionen auf Duftstoffe sind am häufigsten allergische Kontaktdermatitis (allergisches Kontaktekzem - Typ IV-Reaktion), aber auch Sofortreaktionen (Asthma, Kontakturtikaria) und Photosensibilität kommen vor. Bei Patienten mit chronischem respiratorischem Leiden können z.B. die Symptome durch die Exposition mit Duftstoffen verstärkt werden (9).

Eine Kontakturtikaria wurde häufig auf Perubalsam, Zimtaldehyd und Zimtalkohol beobachtet. Auch wurden positive Sofortreaktionen auf Geraniol, Eugenol, Benzaldehyd und andere beschrieben (2, 23). Die Sofortreaktionen auf Duftstoffe werden in der Regel als nicht immunologisch durch eine nicht allergisch bedingte Histaminfreisetzung eingestuft (4, 6).

Viel häufiger jedoch sehen die Dermatologen allergische Kontaktekzeme auf Duftstoffe, die mittels Epikutantestung anhand positiver Reaktionen evaluiert werden können. Patientinnen kommen beispielsweise nach Anwendung einer Schönheitsmaske oder neuen Kosmetikartikeln mit heftig juckendem, je nach Stadium ekzematös verändertem Gesicht. Bei der daraufhin durchgeführten Allergietestung stellt sich eine Typ IV-Sensibilisierung auf den Duftstoff-Mix heraus, wodurch sich das Ekzem erklären läßt. Durch künftige Duftstoffkarenz stellt sich im Normalfall eine Heilung ein. Diese Patienten haben also einen klaren anamnestischen Bezug.

Aber in der Epikutantestung werden häufig Duftstoffallergien nachgewiesen, die ohne einen solchen anamnestischen Bezug sind, d.h. die Patienten können keinen Bezug zwischen Duftstoffhautkontakt und Reaktion herstellen (4, 7, 24). Es ergibt sich also die Frage nach einer anderen, nicht epikutanen Duftstoffexposition, die als Allergenquelle wirken könnte (z. B. oral über Nahrungsmittel). In der Literatur wurden Ekzemreaktionen nach oraler Aufnahme von Typ IV-(Kontakt-) Allergenen, z. B. von Nickel, Kobalt, Kaliumdichromat und Perubalsam bereits beschrieben (28, 29).

1.1 Fragestellung und Ziel dieser Studie:

Da Duftstoffsensibilisierungen somit einerseits relativ häufig sind, andererseits aber bei den betroffenen Personen überproportional oft Ekzeme ohne den anamnestischen Bezug von Duftstoffkontakt bestehen bzw. fortbestehen, stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit einem allergischen Kontaktekzem und einer Kontaktsensibilisierung auf Duftstoffe die Dermatitis eventuell durch orale Zufuhr des entsprechenden Duftstoffes als Geschmacksstoff in Lebensmitteln im Sinne eines (hämatogenen) Kontaktekzems ausgelöst wird. Da diese Substanzen in vielen Nahrungsmitteln enthalten sind, erscheint diese Untersuchung durchaus klinische Relevanz zu besitzen.

Mit dieser Studie soll bei Personen mit Ekzemen und einer Typ IV-Duftstoffsensibilisierung im Epikutantest nachgewiesen werden, ob sich deren Hauterscheinungen auch durch orale Aufnahme mit Duftstoffen auslösen bzw. verstärken lassen.

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Probanden

Die Probanden wurden anhand von EDV- mäßig erfaßten Daten und den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München rekrutiert. Als Erfassungszeitraum galten die Jahre 1994 bis 1998. Aus den Akten wurden folgende Parameter erhoben:

Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter, Beruf, Datum der Vorstellung, Vorstellungsgrund, durchgeführte Testreihen, Testergebnisse, bekannte Vorerkrankungen der Haut, Abschlußdiagnose (-n), Familienanamnese bzgl. bekannter Allergien, eventuelle Besonderheiten.

2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien

Die Probanden wurden anhand folgender Kriterien ausgewählt:

Einschlußkriterien:

- Dermatitis aktuell oder in der Anamnese
- mindestens zweifach positive Reaktion auf den Duftstoff-Mix im Epikutantest (näheres siehe unten)
- ungeachtet der klinischen Relevanz (mit oder ohne anamnestischen Bezug) (siehe unten, 2.1.2)

Ausschlußkriterien:

- andere entzündliche Dermatosen
- Asthma jeglicher Ursache aktuell oder in der Anamnese
- Soforttypreaktionen (Asthma, Kontakturtikaria, Quincke-Ödem u.a.) auf Duftstoffe in der Anamnese

2.1.2 Einteilung in Untergruppen

In Erwartung unterschiedlicher Reaktionsbereitschaft unterteilten wir das Kollektiv für die Nachuntersuchung in zwei Gruppen:

- Gruppe A: Patienten mit anamnestischen Bezug, d.h. ihre Ekzeme erklären sich durch den Duftstoffkontakt und passen zu ihrem klinischen Bild.
- Gruppe B: Patienten, deren Ekzeme sich nicht erklären lassen, da sie Duftstoffe meiden und dadurch kein Duftstoffhautkontakt für ihre Ekzeme verantwortlich zu machen ist = ohne anamnestischen Bezug.

2.2 Nachuntersuchung

Die Patienten wurden zur Nacherhebung schriftlich und / oder telefonisch einbestellt. Die Nachuntersuchungen fanden vom April 1999 bis Januar 2000 statt.

Sie bestanden aus:

- Erhebung einer Zwischenanamnese mit Erfassung von Duftstoffkarenz, Verlauf der Dermatitis, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, aktueller klinischer Befund, eventuelle Besonderheiten.
- Testungen:
 - 1) Epikutantest mit
 - a) Duftstoff – Mix
 - b) Einzelsubstanzen
 - 2) oraler Provokationstest bei den Probanden, bei denen entsprechende Epikutantestreaktionen vorlagen (näheres siehe unten)

Außerdem wurden in der Zeit von April 1999 bis Dezember 2000 weitere Patienten aus der Routinediagnostik in die Studie mit aufgenommen. Diese erfüllten ebenfalls die oben aufgeführten Kriterien, hatten aber meist noch keine Kenntnis über vorliegende Allergien. Hier wurde eine vollständige Erstanamnese erhoben, die all die oben aufgeführten Daten entsprechend enthielt. Die anschließenden Testungen wurden nach oben aufgeführtem Schema ebenso durchgeführt.

2.2.1 Epikutantestung

2.2.1.1 Testsubstanzen

Für die Epikutantestung wurde der von Larsen 1977 eingeführte Duftstoff-Mix (12) verwendet, der immer noch Standard ist. Er ist ein gutes Beispiel eines heterogenen Mix, der ein Parfüm nachahmt und ungefähr 80% der Sensibilisierungen korrekt aufdeckt, da seine acht Einzelkomponenten mit zu den häufigsten allergieauslösenden Duftstoffen zählen. Dieser 8%-ige Mix enthält zu je 1% Geraniol, Eugenol, Isoeugenol, Alpha-Amyl-Zimtaldehyd, Zimtalkohol, Zimtaldehyd, Hydroxycitronellal und Eichenmoos in Vaseline (Hermal, Reinbek Deutschland, Artikel Nr. D0029, Zul-Nr. 45a/88).

Kurze Charakteristik der acht Einzelduftstoffe des Duftstoff-Mix:

- Geraniol, eine ölige farblose Flüssigkeit, ist in den meisten ätherischen Ölen enthalten, mit charakteristischem Rosenduft.
- Eugenol, eine farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit, ist in Ölen von einigen Gewürzen (z.B. Nelken, Zimt, Lorbeer, Pigment, Safran) zu finden, sowie in Stärkungsmitteln enthalten und wird in Zahnpasten und Abdruckmaterialien des Zahnarztes verwendet.
- Alpha-Amyl-Zimtaldehyd, eine grünlich-gelbe Flüssigkeit, Bestandteil von mehreren synthetischen ätherischen Ölen, ist in Kosmetika zu finden, mit charakteristischem Jasmingeruch und wird als Geschmacksverstärker eingesetzt (z.B. Jasmintee).
- Hydroxycitronellal, ein farbloses viskoses Öl, das nicht in der Natur zu finden ist, wird in blumigen Parfüms und anderen kosmetischen Produkten (vor allem in Seifen) benutzt, aber ist auch als Zitronenöl ein pikanter Geschmacksstoff bzw. -verstärker.
- Zimtalkohol kommt in parfümierten kosmetischen Produkten vor und wird als Aromastoff benutzt.
- Zimtaldehyd, eine gelblich-ölige Flüssigkeit, ist wesentlicher Bestandteil von Stärkungsmitteln, Seifen, Detergentien und als geschmackliche Komponente in Zahnpasten, Süßigkeiten, Soft-Drinks und Konditorwaren enthalten, sowie in einigen Gewürzen.
- Isoeugenol, eine farblose-weiße Flüssigkeit, wird als wesentlicher Bestandteil von Ylang-Ylang-Öl und Muskatnußöl in der Parfümerie verwendet, sowie in aromatisierten Teemischungen und Gewürzen.

- Eichenmoos, welches von „Evernia Prunostri,, (Eichenmoos) und „Pseudevernia Furfuracia,, (Baummoos) extrahiert wird, wird in Parfüms verwendet als männlich herbe Duftkomponente.

Zusätzlich wurden drei weitere Duftstoffe epikutan getestet, die nicht im Duftstoff- Mix enthalten sind:

- Benzaldehyd (5% in Vaseline), eine farblos bis leicht bräunliche Flüssigkeit, ist bevorzugt in Naturkosmetikprodukten zu finden und wird als Aromastoff Bittermandel (-öl) in Küche und Bäckerei als auch zur Herstellung von Likör verwendet.
- Pfefferminzöl (2% in Vaseline), aus den blühenden Zweigspitzen des Pfefferminzkrautes gewonnen, ist ein weitverbreiteter Aromastoff in Arzneimitteln (z.B. Halstabletten, Rheumabäder) und wird zur Herstellung von alkoholischen Getränken eingesetzt.
- Vanillin (10% in Vaseline), gebräuchlichster synthetischer Geschmacksstoff, ist praktisch in allen Backwaren und Süßspeisen enthalten und außerdem in Kosmetika sehr verbreitet.

(4, 12)

Tabelle 1*Im Epikutantest verwendete Duftstoffe*

Substanzen		
<i>Einzelsubstanzen des Duftstoff – Mix</i>	<i>%</i>	<i>Grundlage</i>
<i>Geraniol</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Eugenol</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Isoeugenol</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Alpha-Amyl-Zimtaldehyd</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Zimtaldehyd</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Zimtalkohol</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Hydroxycitronellal</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Eichenmoos</i>	<i>1</i>	<i>Vaseline</i>
Zusätzliche Duftstoffe		
<i>Benzaldehyd</i>	<i>5</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Pfefferminzöl</i>	<i>2</i>	<i>Vaseline</i>
<i>Vanillin</i>	<i>10</i>	<i>Vaseline</i>

(Hermal, Reinbek, Deutschland)

Bei allen Patienten wurde der Epikutantest mit dem Duftstoff-Mix und den oben aufgeführten 11 Einzelsubstanzen (siehe Tabelle 1) durchgeführt.

2.2.1.2 Durchführung des Epikutantestes

Der Epikutan- oder Patch-Test (Pflastertest):

Bei diesem allgemein verbreiteten standardisierten Verfahren zur Testung einer Typ IV-Kontaktsensibilisierung werden den Patienten mit sog. Finn Chambers (kleine Aluminiumkammern) auf einer Pflasterunterlage die zu testenden Substanzen auf den Rücken aufgebracht, gut mit Klebepflastern befestigt und dort für 48 Stunden belassen. In dieser Zeit dürfen die Patienten nicht duschen und sollten jegliche sportliche Betätigung

unterlassen, da das Testergebnis durch Nässe bzw. Schweiß verfälscht wird. Nach Entfernung der Testsubstanzen (also nach 48 h), sowie nach weiteren 24 Stunden (insgesamt nach 72h) erfolgt die Ablesung. Je nach Hautreaktion lassen sich die Testergebnisse folgendermaßen beurteilen:

0 = keine Reaktion

+ = einfach positiv mit Erythem und geringem Infiltrat

++ = zweifach positiv bei vorliegendem Erythem und Papeln

+++ = dreifach positive Reaktion mit Erythem mit Infiltrat und konfluierenden Vesikeln, wobei dessen Ausmaß das ursprünglich applizierte Areal um einiges übertrifft und den Patienten teils heftigen Juckreiz zufügt.

In besonderen Fällen können noch weitere Ablesungen nach ein- oder zwei Wochen indiziert sein. Außerdem kann man neben diesen allergischen Testreaktionen noch irritativ toxische Reaktionen unterscheiden (22).

2.2.2 Orale Provokationstestung

2.2.2.1 Testsubstanzen

Für die orale Provokationstestung wurden nur solche Stoffe verwendet, die auch als Aromastoffe in Lebensmitteln gebräuchlich und somit zugelassen sind.

Tabelle 2 listet die entsprechenden Duftstoffe auf.

Tabelle 2

Für orale Provokation verwendete Duftstoffe

Substanzen

Einzelkomponenten aus dem Duftstoff-Mix erhältlich als

<i>Eugenol</i>	<i>Flüssigkeit</i>
<i>Isoeugenol</i>	<i>Flüssigkeit</i>
<i>Zimtaldehyd</i>	<i>Flüssigkeit</i>
<i>Hydroxycitronellal</i>	<i>Flüssigkeit</i>

Zusätzlich verwendete Aromastoffe

<i>Benzaldehyd</i>	<i>Flüssigkeit</i>
<i>Pfefferminzöl</i>	<i>Flüssigkeit</i>
<i>Vanillin</i>	<i>Pulver</i>

(Haarmann & Reimer, Holzminden)

2.2.2.2 Herstellung der Provokationslösungen

Bei diesen Aromastoffen der Firma Haarmann & Reimer befindet sich in 1 ml Flüssigkeit 1g Duftstoff (= Originallösung). Um jedoch eine Konzentration zu erhalten, wie sie in Nahrungsmitteln üblich ist, mußte diese Originallösung in mehreren Schritten folgendermaßen verdünnt werden:

- 1.Schritt: Vorverdünnung für bessere Löslichkeit der Duftstoffe:
Erstellung einer 50 %-igen Alkohollösung mit 96 %-igem

Ethanol und Wasser im Verhältnis 1:1, wobei 1 ml Ethanol und 1 ml Wasser vermischt wurde.

- 2.Schritt: Erstellen einer 1:10 verdünnten Stammlösung:
Mit einem Teil Duftstoff und neun Teilen von dem 50%igem Alkohol Wasser-Gemisch , wobei also 100 Mikroliter (=0.1ml) Duftstoff der Originallösung und 900 Mikroliter (=0.9ml) der Vorverdünnung (aus dem 1. Schritt) zu 1 ml vermischt wurden; 1 ml dieser Stammlösung enthält 100 mg Duftstoff (= 10%).
- 3.Schritt: Erstellen der Probelösung in einer 1:100 Verdünnung:
Hierzu wurden 100 Mikroliter (=0.1ml) der 1:10 verd. Stammlösung (aus dem 2. Schritt) mit 900 Mikroliter (=0.9ml) Wasser verwendet; In 1 ml der Probelösung befinden sich 10 mg Duftstoff (=1%).
4. Schritt: Herstellung der Provokationslösung:
Jeder Patient bekam 1ml der Probelösung in 99 ml Wasser als Getränk verabreicht; In der Provokationslösung (=100 ml) befinden sich 10 mg Duftstoff (=0,01%).

Mit jedem Duftstoff wurde auf die gleiche Weise verfahren. Für die Verdünnungen wurden Eppendorfpipetten und Meßgefäße verwendet. Für die Probelösung von Vanillin wurden die 10 mg Vanillinpulver an der Feinwaage in Eppendorfgläsern abgewogen.

Tabelle 3

Verdünnungsschema für die Duftstofflösungen zur oralen Provokationstestung

Lösungen	Herstellung	Gesamtmenge	Duftstoffmenge	Duftstoffkonz. (%)
0) <i>Originallösung</i>	<i>Firma H & R</i>	<i>1ml</i>	<i>1000mg</i>	<i>100</i>
1) <i>Vorverdünnung</i>	<i>1ml 96% Ethanol + 1ml Wasser</i>	<i>2ml</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
2) <i>Stammlösung</i>	<i>0,1ml von 0) + 0,9ml von 1)</i>	<i>1ml</i>	<i>100mg</i>	<i>10</i>
3) <i>Probelösung</i>	<i>0,1ml von 2) + 0,9ml Wasser</i>	<i>1ml</i>	<i>10mg</i>	<i>1</i>
4) <i>Provokationslg</i>	<i>1ml von 3) + 99ml Wasser</i>	<i>100ml</i>	<i>10mg</i>	<i>0.01</i>

2.2.2.3 Testablauf der oralen Provokation

Nach der Endablesung des Epikutantests am dritten Tag wurde bei den Probanden, bei denen eine zwei- oder dreifach positive Reaktion auf den Duftstoff-Mix vorlag und dazu auf mindestens eine der Substanzen, die zur oralen Provokation vorgesehen waren, eine positive allergische Reaktion nachweisbar war, eine orale Provokation durchgeführt.

Zwischen diesen beiden Schritten lagen mindestens 10 Tage Pause, um den teils sehr strapazierten Hautarealen eine Erholungsphase zu bieten. Bei manchen Probanden vergingen aus Zeitgründen mehrere Wochen bis Monate, bis eine orale Provokation erfolgte.

Die orale Provokation wurde bei vielen Probanden mit nur einem von den oft mehreren in Frage kommenden Duftstoffen vorgenommen. Hierfür gab es unterschiedliche Gründe: häufig war es den Patienten zeitlich zu aufwendig, besonders nach einer oralen Provokationstestung ohne irgendwelche Reaktionen, so daß sie in einer weiteren Testung keine Relevanz mehr sahen; außerdem gab es mehrere Patienten, die einen Geschmacksstoff (häufig Zimt) nicht mochten und daher die orale Provokation ablehnten. Die Testung wurde dann mit der Substanz mit der höchsten klinischen Aktualität oder mit der stärksten Hautreaktion durchgeführt.

Dabei erhielt jeder Proband 100ml der 0,01%igen Provokationslösung mit dem entsprechenden Aromastoff (wie oben beschrieben). Nach 30 minütiger Beobachtung mit Dokumentation eventueller Reaktionen, durften die Patienten nach Hause gehen, um sich nach 24 und 48 Stunden jeweils wieder vorzustellen. Bei der Ablesung wurde - neben dem Abfragen von Symptomen und Beobachtungen vom Patienten selbst - auf die Hautareale des Epikutantestes am Rücken, auf die jeweiligen individuellen von Ekzem betroffenen Hautpartien der Patienten unter Inspektion des gesamten Integuments auf erneute oder stärker auftretende Veränderungen geachtet. Bei relevanten Reaktionen erfolgte eine fotografische Dokumentation.

Die Probanden wurden außerdem angehalten, sich bei späteren auffälligen Reaktionen auch nach mehr als 48 Stunden, selbständig wieder vorzustellen.

2.3 Statistische Auswertung

Die Auswertung wurde mittels nicht parametrischen Tests (Kruskal Wallis, Mann-Whitney) durchgeführt. Die Zeichnungen wurden mittels Box-Plots mit den Maßzahlen Median, Minimum, Maximum dargestellt (Mittelwert und Standardabweichung zu Literaturvergleich zusätzlich angegeben). Es wurde immer zweiseitig getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt. Als statistisches Programm diente SPSS Version 10.0.

Außerdem wurden Torten- und Säulendiagramme mit dem EXEL-Programm angefertigt.

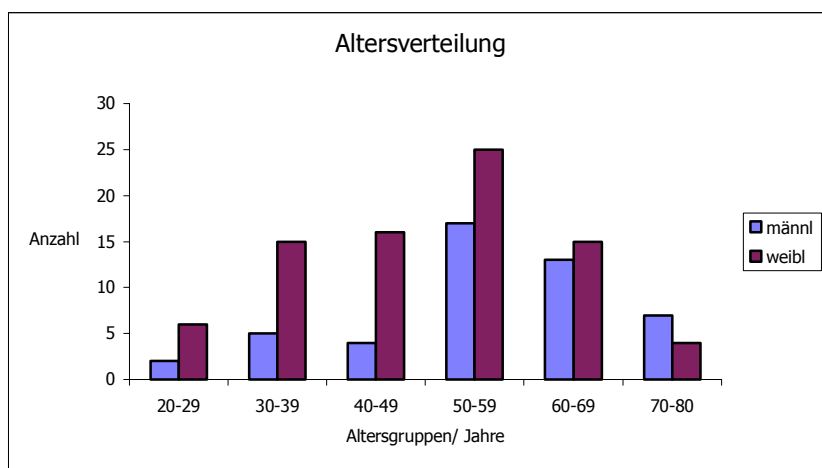
3 ERGEBNISSE

3.1 Gesamtkollektiv

Vom 1.01.1994 bis 31.12 1998 hatten von insgesamt 3 718 Personen, die mit der Epikutantest-Standardreihe getestet wurden, 912 (24,53%) eine Reaktion auf den Duftstoff-Mix. Von diesen 912 Reaktionen waren 724 einfach positiv, 160 zweifach und die übrigen 28 dreifach positiv. Nachdem von den 188 Patienten mit einer zwei- oder dreifach positiven Reaktion auf den Duftstoff-Mix einige aufgrund anderer Erkrankungen, höheren Alters (vor 1921 geboren) oder anderer Umstände weggefallen waren, blieben 129 Probanden übrig, die für die Studie geeignet waren. Unter den 129 Personen waren 49 Männer und 80 Frauen im Alter von 22 bis 79 Jahren, wobei der Anteil der über 50 Jährigen mit 84 Personen größer war als der der jüngeren (Abbildung 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der 129 Probanden).

Abbildung 1

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einer ++ - +++ fach positiven Sensibilisierung auf den Duftstoff-Mix (n=129)



118 der 129 Personen hatten im Epikutantest auf den Duftstoff-Mix eine zweifach positive Reaktion, elf Personen wiesen eine dreifach positive Reaktion auf. Neben dem Duftstoff-Mix, der als die wichtigste Standard-Testmischung für die Aufdeckung einer Duftstoff-Sensibilisierung angesehen wird, zeigt auch die Einzelsubstanz Perubalsam, die ebenfalls in der

Standardreihe enthalten ist, eine Duftstoffsensibilisierung an. Von den 129 Probanden hatten 55 zusätzlich eine positive Reaktion auf Perubalsam (34 mal einfach, zwölf mal zweifach und neun mal dreifach positiv). Bei 75/129 wurde der Duftstoff-Mix aufgeschlüsselt, d.h. die acht Einzelkomponenten des Duftstoff-Mix wurden zusammen mit drei weiteren Riechstoffen einzeln getestet. Dabei reagierten 67 von den 75 Personen auch auf einen oder mehrere der Einzelduftstoffe; bei den verbleibenden acht Patienten konnte nur eine Sensibilisierung auf den Duftstoff-Mix ohne Reaktion auf die Einzelkomponenten festgestellt werden. Bei den restlichen 54 der 129 Probanden wurde die Riechstoffreihe nicht aufgeschlüsselt und daher kann keine Aussage über Sensibilisierungen auf Einzelduftstoffe gemacht werden.

Die Duftstoffsensibilisierung war bei 29 der 129 Untersuchten die einzige positive Reaktion im Epikutan-Standardtest, bei den übrigen 100 Patienten zeigten sich neben der Duftstoffsensibilisierung noch weitere Typ IV-Sensibilisierungen. Bei keinem der 129 Probanden konnte ein Zusammenhang zwischen der Duftstoffsensibilisierung und der beruflichen Tätigkeit gefunden werden. Bei drei der 129 Patienten lag jedoch eine Berufsdermatitis auf andere Substanzen vor, nämlich bei zwei Malern mit Handekzemen eine allergische Reaktion auf Farbstoffe und bei einer Krankenschwester - ebenfalls mit Handekzem - eine Sensibilisierung auf Desinfektionsmittel.

Die Hände sind auch bei den Duftstoffsensibilisierten die am häufigsten befallene Körperregion, gefolgt von dem Gesicht, wie Tabelle 4 zeigt:

Tabelle 4

Lokalisation der Ekzeme und ihre Häufigkeit bei Patienten mit einer Duftstoffsensibilisierung (n=129)

<i>Lokalisation</i>	<i>Häufigkeit (n)</i>	<i>Anmerkungen</i>
<i>Hände</i>	<i>45</i>	<i>fraglich ob immer nur von Duftstoffen verursacht</i>
<i>Gesicht</i>	<i>36</i>	
<i>Generalisiert</i>	<i>26</i>	<i>häufig Oberkörper mitbefallen</i>
<i>Füße</i>	<i>16</i>	<i>in acht Fällen als Diagnose dyshidrosiformes Ekzem</i>
<i>Beine</i>	<i>13</i>	<i>bei neun älteren Patienten lag ein Ulcus cruris vor</i>
<i>Kopf</i>	<i>7</i>	<i>Unverträglichkeit eines Shampoos nachgewiesen</i>
<i>Hals</i>	<i>5</i>	
<i>Arme</i>	<i>3</i>	
<i>Achsel</i>	<i>2</i>	
<i>Ohr</i>	<i>1</i>	
<i>Dekollete</i>	<i>1</i>	
<i>Genitalbereich</i>	<i>1</i>	
<i>ohne Angabe</i>	<i>1</i>	

unter Berücksichtigung, daß bei manchen Patienten zwei Lokalisationen angegeben wurden

Bei der Festlegung einer klinischen Diagnose ergab sich nicht bei allen Patienten ein allergisches Kontaktekzem, sondern eine andere Ekzemform oder ein atopisches Ekzem. In einigen Fällen wurden auch zwei Diagnosen gestellt.

Tabelle 5 gibt eine Aufstellung der Diagnosen bezüglich ihrer Häufigkeit wieder:

Tabelle 5

*Klinische Diagnosen der Patienten mit einer Duftstoffsensibilisierung
(n=129)*

<i>klinische Diagnose</i>	<i>Häufigkeit</i>
<i>allergisches Kontaktekzem</i>	<i>82</i>
<i>aerogenes allergisches Kontaktekzem</i>	<i>1</i>
<i>irritativ-toxisches Ekzem</i>	<i>5</i>
<i>photoallergisches Ekzem</i>	<i>1</i>
<i>atopische Dermatitis</i>	<i>15</i>
<i>dyshidrosiformes Ekzem</i>	<i>8</i>
<i>nummuläres Ekzem</i>	<i>2</i>
<i>seborrhoisches Ekzem</i>	<i>2</i>
<i>nicht klassifiziertes Ekzem</i>	<i>5</i>
<i>Arzneimittlexanthem</i>	<i>2</i>
<i>Urtikaria</i>	<i>12</i>
<i>Ulcus cruris</i>	<i>9</i>
<i>Mykose</i>	<i>1</i>
<i>Erysipel</i>	<i>1</i>
<i>Lichen ruber</i>	<i>1</i>

unter Berücksichtigung, daß bei manchen Patienten zwei Diagnosen angegeben wurden

Neben den Typ IV-Sensibilisierungen fanden sich bei 57 der 129 Patienten noch Typ I-Sensibilisierungen im Sinne einer Atopie. Die zugrunde liegenden atopischen Erkrankungen waren 27 mal ein atopisches Ekzem, 21 mal eine allergische Rhinitis und 14 mal ein allergisches Asthma. Manche Patienten wiesen dabei mehrere Atopievarianten auf. Insgesamt wurde bei 67 der 129 Personen ein Pricktest durchgeführt (57 mal mit positivem, zehn mal mit negativem Ergebnis).

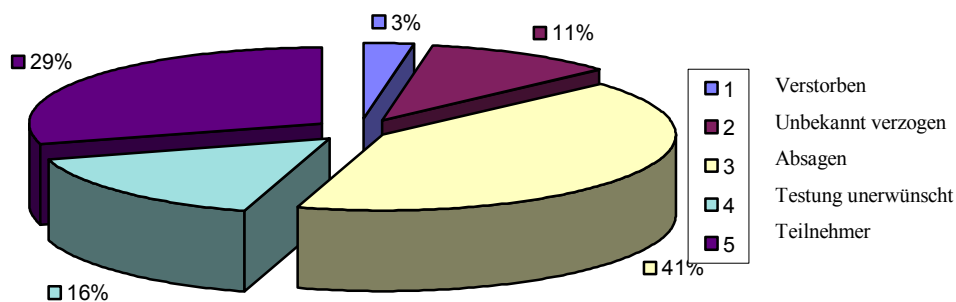
3.2 Untersuchungskollektiv (Epikutantest / ggf orale Provokation)

3.2.1 Allgemeine Daten

Da von dem Gesamtkollektiv nicht alle die Ein- und Ausschlußkriterien für die Studie erfüllten und einige in unzumutbarer großer Entfernung wohnten, wurden von den 129 Personen letztendlich 75 angeschrieben. Die Resonanz auf das Schreiben stellt sich wie folgt dar: zwei Männer waren verstorben (2,66%), acht Personen waren unbekannt verzogen (10,66%), 43 Personen lehnten die Nachuntersuchung ab (57,33%), wovon 31 Patienten generell absagten (41,33%) und zwölf der Probanden keine erneute Testung wünschten (16%), 22 Personen waren bereit, an der Studie teilzunehmen (29,33%) (Abbildung 2 zeigt die prozentuale Verteilung).

Abbildung 2

Prozentuale Verteilung der Resonanz auf das Schreiben (n=75)

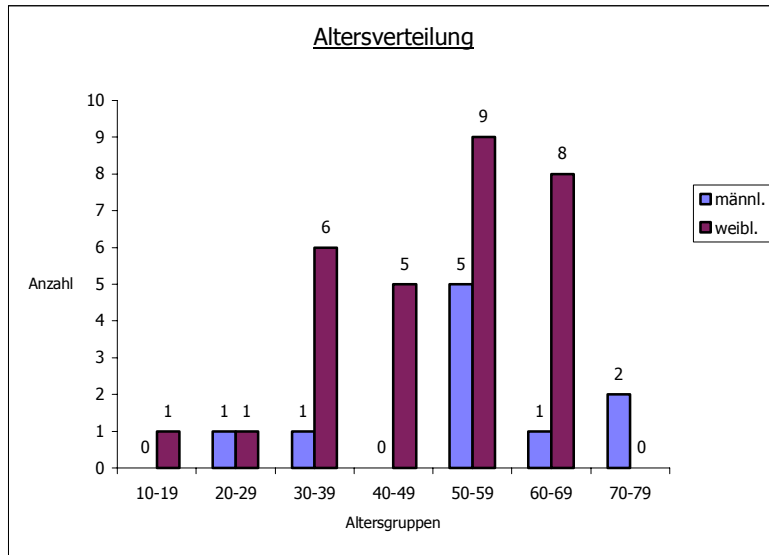


Zusätzlich fanden sich in einem Zeitraum von knapp zwei Jahren (von April 1999 bis Dezember 2000) noch weitere 27 Patienten aus dem laufenden Routinebetrieb der Allergologischen Abteilung, die für die Studie nach oben aufgeführten Kriterien geeignet waren. Davon verweigerten neun Personen die Teilnahme (zwei sahen darin keine Relevanz, zwei hatten Angst vor eventuell auftretenden Reaktionen, fünf wollten keine weiteren Tests), so daß aus dieser Gruppe noch 18 Testpersonen rekrutiert werden konnten.

Somit ergaben sich 40 Personen, die an der Studie teilnahmen. Unter diesen 40 Personen befanden sich zehn Männer und 30 Frauen im Alter von 16 bis 71 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 50,43 Jahren (Alters- und Geschlechtsverteilung in Abbildung 3 dargestellt).

Abbildung 3

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten, die an der Studie teilgenommen haben (n=40)



Die Untersuchung stellte für 22/40 Patienten eine Nachuntersuchung dar. Bei der erneuten Epikutantestung dieser Patienten konnte die in der Vorgeschichte mindestens zweifach positive Reaktion auf den Duftstoff-Mix nur noch bei 15 Patienten reproduziert werden, während sechs Personen lediglich eine einfach positive Reaktion boten und bei einer Patientin gar keine Sensibilisierung mehr nachweisbar war. Für die anderen 18/40 Personen war diese Untersuchung eine Ersttestung.

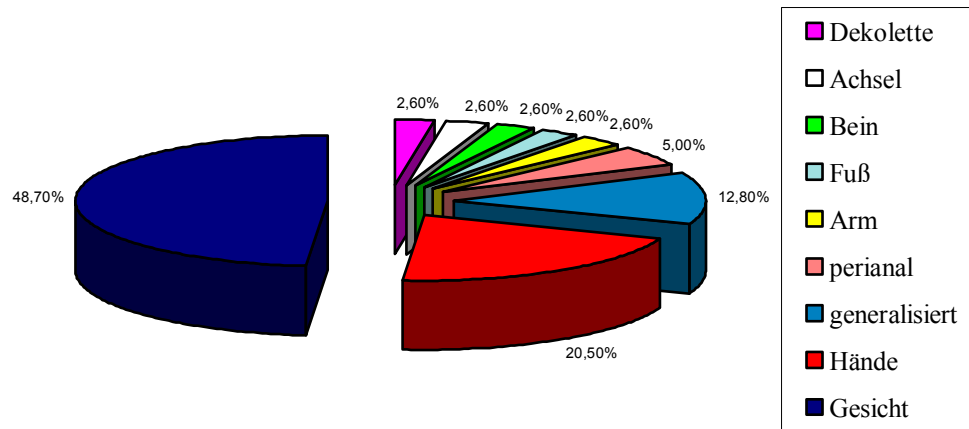
Da also bei einer Probandin keine Reaktion mehr reproduzierbar war, beziehen sich alle nachfolgenden Daten auf 39 Patienten (nähere Daten siehe Tabellenteil Tabelle A und B).

3.2.2 Klinische Daten

Von den 39 Patienten hatten 20 Personen aktuell ein Ekzem, wovon 13 Personen aus der primär rekrutierten Gruppe stammen, d.h. deren Dermatitis tritt seit mehreren Jahren immer wieder auf. Die Ekzeme treten bei den Patienten gehäuft an Gesicht (mit fast 50%) und Händen (mit 20%) auf. Die übrigen Lokalisationen waren eher selten. Im Einzelnen stellt sich die Ekzemverteilung wie folgt dar: 19 Personen mit Gesichtsekzemen (48,72%), acht Personen mit Handekzemen (20,51%), fünf Personen mit generalisierten Ekzemen (12,82%), zwei Personen mit perianalem Ekzem (5%) und je ein Patient mit Ekzem an Arm, Fuß, Bein, Achsel und Dekollete (je 2,564%) (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4

Lokalisationen der Ekzeme in prozentualer Häufigkeit (n=39)

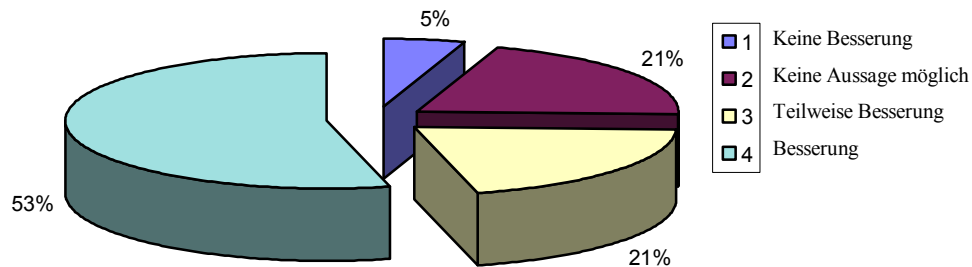


Von den 39 Probanden hatten 19 Personen (48,7%) eine Atopie, welche sich bei neun Personen als atopisches Ekzem, bei acht Personen als allergische Rhinitis und bei einer Person als Konjunktivitis äußerte. 16 der 19 Atopiker (84,2%) gehörten der Gruppe A an. Bei 18 der 39 Patienten wurde eine Pricktestung durchgeführt (13 mal mit positivem, fünf mal mit negativem Ergebnis). 15 der 19 Patienten mit einer zusätzlich vorhandenen atopischen Erkrankung hatten Gesichts- (52,6%) oder Handekzeme (26,3%).

Neben der Duftstoff-Sensibilisierung zeigten sich bei 32 der 39 Probanden (82,1%) noch weitere Typ IV-Sensibilisierungen. Jedoch gaben 21 der 39 Patienten (53,85%) eine Besserung ihrer Ekzeme an, wenn sie konsequent Duftstoff enthaltende Produkte meiden. Acht Personen (20,51%) bemerkten nur teilweise eine Besserung, weitere acht Personen (20,51%) konnten darüber keine Aussage machen (diese Personen verzichteten generell in ihrem Alltag auf Duftstoffprodukte), nur zwei Personen (5,13) konnten definitiv keine Besserung nach Verzicht auf Duftstoffe bemerken (Abbildung 5: Klinischer Verlauf nach Meidung von duftstoffenthaltenden Produkten).

Abbildung 5

Klinischer Verlauf nach Meidung von duftstoffenthaltenden Produkten in prozentualer Verteilung (n=39)



Abgesehen von den bisher aufgeführten Typ I- und Typ IV - Sensibilisierungen berichteten acht der 39 Patienten noch von einer Nahrungsmittelunverträglichkeit, die sich bei allen acht Personen unterschiedlich äußerte. Die jeweils nicht verträglichen Lebensmittel zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6

Nahrungsmittelunverträglichkeit in der Anamnese

<i>Patienten Nr.</i>	<i>Nahrungsmittel</i>
9	<i>Alkohol / Liköre</i>
19	<i>Kuhmilch</i>
21	<i>scharfe orientalische Gewürze</i>
22	<i>Pfeffer</i>
26	<i>Paprika</i>
27	<i>Nüsse, Obst</i>
37	<i>bestimmte Backwaren</i>
44	<i>Bitter Lemon (Chinin)</i>

(nähere Fallbeschreibung siehe Diskussion)

Bei der Festlegung einer klinischen Diagnose, die alle bei den Patienten erhobenen Befunde mit berücksichtigte, ergab sich mit großer Mehrheit ein allergisches Kontaktekzem und zwar bei 31 der 39 Patienten. Bei drei Personen ließ sich deren Ekzem nicht näher klassifizieren (=unklarer Genese), und die anderen Probanden zeigten andere Ekzemformen. (Tabelle 7 stellt die Abschlußdiagnosen dar)

Tabelle 7

Häufigkeit der gestellten Abschlußdiagnosen (n=39)

<i>klinische Diagnose</i>	<i>Häufigkeit</i>
<i>allergisches Kontaktekzem</i>	<i>31</i>
<i>dyshidrosiformes Ekzem</i>	<i>1</i>
<i>nummuläres Ekzem</i>	<i>1</i>
<i>periorale Dermatitis</i>	<i>1</i>
<i>perianales Ekzem</i>	<i>2</i>
<i>nicht klassifiziertes Ekzem</i>	<i>3</i>

3.2.3 Epikutantestung mit Duftstoff-Mix und 11 Einzelduftstoffen

Alle 40 Probanden wurden epikutan getestet. 32 dieser 40 Patienten gehörten in die Gruppe A, die anderen acht in Gruppe B. 33 Personen hatten dabei eine mindestens zweifach positive Reaktion auf den Duftstoff-Mix; sechs Personen hatten bei der Epikutantestung nur noch eine einfach positive Reaktion auf den Duftstoff-Mix (die früher vorhandene zweifache Sensibilisierung konnte nicht mehr nachgewiesen werden) und einmal konnte gar keine Reaktion mehr festgestellt werden. Daraus reduziert sich die Gesamtzahl der beteiligten Patienten um eins auf 39.

Bei den Reaktionen auf die Einzelsubstanzen zeigten 33 der 39 Personen Reaktionen auf Einzelduftstoffe. Bei einem Patienten zeigte das gesamte Testareal eine sog. Angry back-Reaktion, wodurch dieser Epikutantest nicht verwertbar war.

Tabelle A im Tabellenteil zeigt die Gesamtübersicht der Epikutantestung.

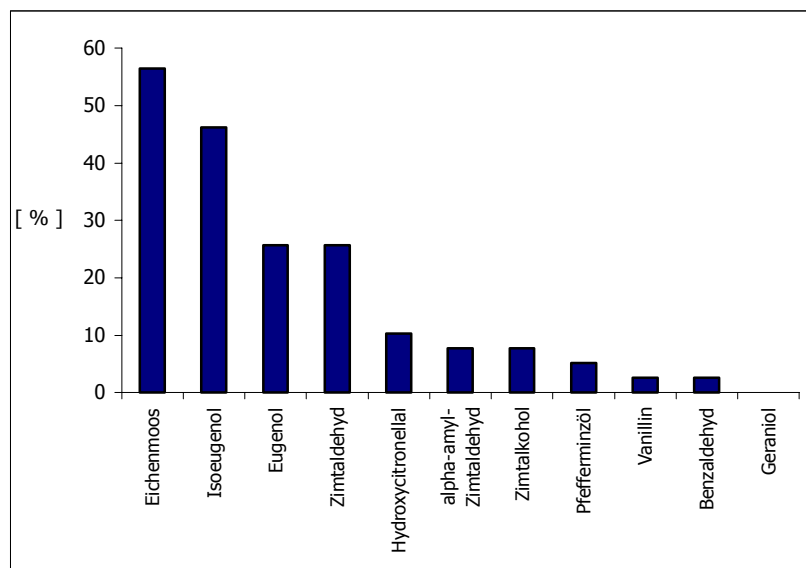
Die Testung der Einzelsubstanzen ergab folgende Ergebnisse: Eichenmoos 22/39 (56,41%), Isoeugenol 19/39 (46,15%), Eugenol 10/39 (25,64%),

Zimtaldehyd 10/39 (25,64%); andere Duftstoffe riefen seltener Reaktionen hervor, wie Hydroxycitronellal 4/39 (10,26%), Alpha-Amyl Zimtaldehyd 3/39 (7,69%), Zimtalkohol 3/39 (7,69%), Pfefferminzöl 2/39 (5,13%), Vanillin 1/39 (2,56%), Benzaldehyd 1/39 (2,56%); keiner der Patienten reagierte auf Geraniol (Abbildung 6: Darstellung der positiven Reaktionen der Einzelduftstoffe im Epikutantest).

Tabelle B im Tabellenteil zeigt die Reaktionen der Probanden auf die Einzelsubstanzen im Epikutantest.

Abbildung 6

Raten positiver Reaktionen auf elf Einzelduftstoffe bei Patienten mit einer Sensibilisierung auf den Duftstoff – Mix (n=39)



3.3 Orale Provokationstestung

3.3.1 Kollektiv

Aufgrund der Tatsache, daß nicht alle der mit dem Epikutantest ermittelten Einzelduftstoffe als Aromastoffe dienen und deren orale Provokation daher nicht sinnvoll ist (siehe 2.2.1.), kamen 23 Personen von den insgesamt 40 epikutan getesteten Probanden für die orale Provokation in Frage.

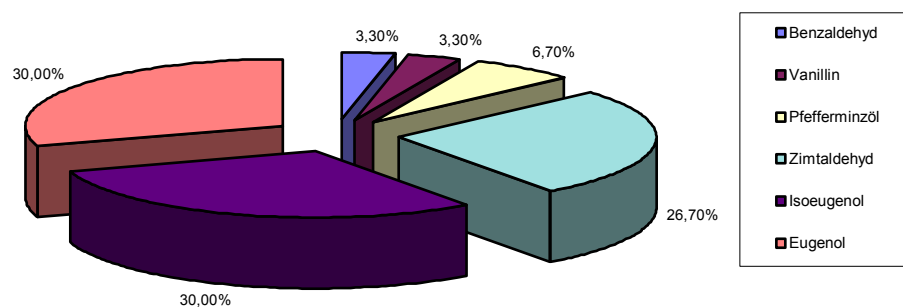
23 Probanden nahmen somit an der oralen Provokationstestung (OPT) teil, wobei manche Personen mehrere OPTs erhielten (zwei Personen bekamen zwei Substanzen, eine drei und eine vier), so daß insgesamt 30 orale Provokationstests vorgenommen wurden. 19 der 23 Personen gehörten zur Gruppe A, vier zu Gruppe B.

Tabelle C zeigt die oralen Provokationstestergebnisse in der Übersicht und aus der Tabelle D sind weitere Daten zu den 23 Probanden zu entnehmen.

Bei den 30 oralen Provokationstests wurden die entsprechenden Duftstoffe in unterschiedlicher Häufigkeit wie folgt verabreicht: neun mal Eugenol (30,0%), neun mal Isoeugenol (30,0%), acht mal Zimtaldehyd (26,7%), zwei mal Pfefferminzöl (6,7%), ein mal Vanillin und ein mal Benzaldehyd (je 3,3%).(Abbildung 7: Häufigkeit der oral provozierten Substanzen).

Abbildung 7

Prozentuale Häufigkeit der oral provozierten Substanzen (n=30 OPT's)



Zwischen dem Epikutantest und der oralen Provokationstestung lag eine Zeitspanne von einer bis zu 38 Wochen (Mittelwert = sieben Wochen) (siehe Tabelle C). Bei 17 oralen Provokationen lag das Zeitintervall innerhalb der ersten vier Wochen nach der Epikutantestung (EKT). Bei den sieben positiven Reaktionen (bei sechs Personen) auf die orale Provokation betrug das Intervall zwischen EKT und OPT im Durchschnitt drei Wochen (versus 8,3 Wochen bei OPT negativen Probanden); bei denen, die mit einem Aufflammen des EKT-Testareals reagierten, sogar nur zwei Wochen.

3.3.2 Ergebnis

Es konnten bei sechs Patientinnen, die alle der Gruppe A angehörten, insgesamt sieben Reaktionen nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis

(sieben positive Reaktionen bei 30 oralen Provokationen) ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die positiven Reaktionen lassen sich wie folgt beschreiben: bei drei Patientinnen flammte das Epikutantestareal am Rücken wieder auf, an der Stelle, an welcher der Duftstoff-Mix aufgebracht war, wobei in allen drei Fällen der Aromastoff Eugenol provoziert wurde. Bei den anderen vier Reaktionen handelte es sich jeweils um Hautrötung bzw. Auftreten / Verstärkung des Ekzems an der Stelle, an der üblicherweise das Ekzem auftrat: bei einer Patientin war die Hautrötung an beiden Füßen (siehe Foto Nr.1 a,b,c), bei der zweiten trat eine periorbitale Rötung auf (Foto Nr.3), die dritte Patientin bot eine Verstärkung des Ekzems im Gesicht (Stirn und Nasenrücken), die vierte ebenfalls im Gesicht (perioral). Die Zeitspanne von der oralen Provokation bis zum Auftreten der Reaktionen betrug sechs Stunden bis 72 Stunden. Die Dauer der Erscheinungen war ebenfalls unterschiedlich und lag in einem Zeitintervall von 24 bis zu 120 Stunden.

Tabelle E mit der Übersicht der Reaktionen auf die orale Provokationstestung.

Beschreibung der einzelnen Reaktionen auf die orale Provokationstestung:

Pat. Nr. 4: weiblich, 60 Jahre, Hausfrau / Rentnerin

Bei der Patientin ist seit Februar 1993 eine Duftstoffsensibilisierung bekannt. Sie hatte damals bereits starke Ekzeme an beiden Füßen und an den Ellenbogen. Seither verzichtete sie in ihrem Alltag auf sämtliche duftstoffenthaltende Produkte (Kosmetika, Reinigungs- und Waschmittel, etc.). Trotzdem wurde sie in all den Jahren von immer wieder auftretenden Ekzemen nicht verschont, obwohl sie eine deutliche Besserung mit ihren duftstofffreien Produkten erfuhr. Andere Sensibilisierungen, sowie andere Hauterkrankungen lagen bei ihr nicht vor.

Zum Zeitpunkt der Epikutantestung im April 1999 hatte die Patientin kleine leicht gerötete Papeln und Krusten an den Fersen, rechts etwas stärker als links. In der Epikutantestung reagierte sie auf den Duftstoff-Mix zweifach positiv, sowie auf Zimtaldehyd zweifach und auf Zimtalkohol einfach positiv. Nach gut zwei Wochen waren die Füße nahezu erscheinungsfrei, nur minimale weiße Papelchen erahnbar ohne jegliche Rötung; am Rücken keine Restmakulae erkennbar.

Die orale Provokationstestung erfolgte 2 ½ Wochen nach dem Epikutantest. 30 min nach oraler Provokation mit Zimtaldehyd waren keinerlei Veränderungen sichtbar. Nach 24 Stunden zeigten sich folgende Befunde, die bereits ca. 12 Stunden bestanden: beide Füße lateral (geringer auch medial) in Höhe der Sprunggelenke großflächig gerötete Herde bestehend aus Papeln, Papulovesikeln und Infiltrat (in Form von Söckchen) (siehe Foto Nr.1 a,b,c); zudem an den linken Lidrändern (Radius ca 1-2 mm) hellrote, kleinste Papelchen mit diskretem Infiltrat; Rücken ohne Befund.

Nach Behandlung mit Ecural Creme für die Füße und Bepanthen Augensalbe kam es nach 72 Stunden zum Abklingen der Erscheinungen.

Pat. Nr. 10: weiblich, 46 Jahre, technische Zeichnerin

Die Duftstoffsensibilisierung wurde bei der Patientin neben weiteren Typ IV-Sensibilisierungen 1996 im Rahmen einer Unterschenkelverletzung mit Tapeverband-Unverträglichkeit festgestellt. Damals waren ihr noch keine Hautveränderungen bezüglich duftstoffenthaltender Kosmetika oder Ähnlichem aufgefallen. Erst Ende 98 traten bei der Patientin perioral und am Dekollette stecknadelkopfgroße juckende Papeln auf, die nach Meidung von Duftstoffpräparaten besser wurden. Andere Hauterkrankungen waren bei ihr nicht bekannt.

Als die Patientin im Frühjahr 99 zur Epikutantestung in die Klinik kam, bestand ein leichtes periorales Ekzem, das unter Therapie mit Locacorten-Vioform- und Dermatop Basiscreme weitgehend verschwand. In der Epikutantestung reagierte sie auf den Duftstoff-Mix dreifach positiv, sowie auf Eugenol zweifach und jeweils einfach positiv auf Isoeugenol, Zimtaldehyd, Eichenmoos und Pfefferminzöl.

Drei Wochen später erfolgte die orale Exposition mit Eugenol, wobei keinerlei Reaktion stattfand. Weitere drei Wochen später wurde eine zweite orale Provokation mit Zimtaldehyd vorgenommen, die ebenfalls ohne Symptome bzw. Reaktion verlief. Zwei Wochen später (also acht Wochen nach dem Epikutantest) folgte eine dritte orale Provokation mit Pfefferminzöl. Der Rücken war komplett erscheinungsfrei, das periorale Ekzem wieder gering vorhanden mit kleinsten Papelchen (da auch seit sechs Wochen keine Therapie mehr durchgeführt wurde). Nach 24 Stunden waren keinerlei Symptome oder Veränderungen erkennbar. 12 Stunden später blühte das periorale Ekzem mit stärker geröteten und vermehrt aufgetretenen juckenden Papeln und Papulovesikeln auf. Unter Wiederaufnahme oben genannter Therapie heilte die Dermatitis nach ca. 72 Stunden langsam ab. 38

Wochen nach der Epikutantestung kam die Patientin erneut mit leichtem perioralem Ekzem und kleinsten Papulovesikeln am Dekolette; es wurde eine weitere orale Provokation mit Isoeugenol vorgenommen. Darauf trat keine Reaktion bzw. Veränderung des bestehenden Hautbefundes auf.

Pat.Nr. 11: weiblich, 51 Jahre, Bekleidungstechnikerin

Die Patientin kam im Frühjahr 1999 erstmals zur allergologischen Testung mit seit wenigen Wochen bestehenden geröteten Augenlidern mit Brennen und Juckreiz. Eine Parfümunverträglichkeit mit Rötung und Papelbildung war ihr schon seit längerer Zeit aufgefallen, welche sie dazu veranlaßt hatte, diese Produkte zu meiden; da die Hauterscheinungen daraufhin teilweise verschwanden, hatte sie es zunächst damit auf sich beruhen lassen. Bei der nun durchgeführten Testung fanden sich neben einer Atopie zahlreiche Typ IV-Sensibilisierungen, darunter auch auf Duftstoffe. Auf den Duftstoff-Mix zeigte sich eine dreifach positive Reaktion, auf Eugenol, Isoeugenol und Vanillin konnte jeweils eine einfach positive Reaktion festgestellt werden.

Nach gut einer Woche wurde die orale Provokationstestung mit Eugenol durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Lider leicht gerötet und die Epikutantestreaktionen am Rücken abgeheilt, aber noch in Umrissen sichtbar. 24 Stunden nach Exposition mit Eugenol waren die Testareale von Duftstoff-Mix und Perubalsam deutlich gerötet und juckend, was schon seit ca. 12 Stunden bestand. 48 Stunden nach oraler Provokation war das Aufflammen der Testareale am stärksten mit intensivem Juckreiz, welcher nach 120 Stunden abgeklungen war (Foto Nr.2).

Zwei Wochen später erfolgte eine weitere orale Provokation mit Vanillin. Das Epikutantestareal des Duftstoff-Mix am Rücken war immer noch gerötet, die Lidränder nur leicht rot und juckend. Nach 24 Stunden hatte sich der Rücken nicht verändert; dagegen waren die Augen beidseits stark gerötet, mit infiltrierte, ekzematös veränderten Lidrändern (siehe Foto Nr.3 a,b). Die Patientin berichtete, daß die Reaktion an den Augen bereits sechs Stunden nach oraler Exposition von Vanillin aufgetreten war und immer stärker wurde. Weitere 24 Stunden später lag zusätzlich infraorbital ein Ödem vor, welches am linken Auge stärker war als am rechten. Unter Therapie mit Ficortil AS, Lisino Tabletten und Schwarzteeumschlägen waren die Lider nach ca. fünf Tagen erscheinungsfrei.

Pat.Nr.12: weiblich, 39 Jahre, Hausfrau

Die Patientin hat als einzige Typ IV-Sensibilisierung eine Duftstoffsensibilisierung, die seit Anfang 1997 bekannt ist. Damals hatte sie häufig Gesichtsekzeme, die jedoch weitgehend verschwunden sind, seitdem die Patientin parfümierte Produkte meidet. Des Weiteren besteht bei ihr eine Sonnenunverträglichkeit bei nicht vorgebräunter Haut (im Sinne einer polymorphen Lichtdermatose). Zudem bestand bei ihr eine atopische Rhinitis, von der sie allerdings seit ein paar Jahren nichts mehr verspürt.

Zum Zeitpunkt der Epikutantestung im April 99 hatte die Patientin keinerlei Beschwerden. Im Epikutantest reagierte sie auf den Duftstoff-Mix zweifach positiv sowie auf Eichenmoos und Isoeugenol ebenfalls zweifach und auf Eugenol einfach positiv.

Bei der oralen Provokationstestung mit Eugenol zwei Wochen später wies die Patientin lediglich leicht erkennbare Restmakulae am Rücken auf. Nach 24 Stunden war das Testareal des Duftstoff-Mix deutlich gerötet. Die Patientin klagt über Juckreiz des Areals, der schon 12 Stunden nach oraler Exposition aufgetreten war. Nach weiteren 12 Stunden war die Rötung wieder zurückgegangen und die Patientin hatte keine Symptome mehr.

Pat.Nr.37: weiblich, 46 Jahre, Hausfrau

Diese Patientin hatte eine Nahrungsmittelunverträglichkeit auf bestimmte Backwaren festgestellt, wobei sie nach deren Verzehr kleine Papeln und Papulovesikeln im Gesicht bemerkt hatte. Zu deren Abklärung kam sie erstmals im Januar 2000 in die allergologische Abteilung. Anamnestisch gab sie an, ein atopisches Ekzem gehabt zu haben, wobei allerdings in einer Pricktestung keine Atopie bestätigt werden konnte. An weiteren Hauterkrankungen litt die Patientin nicht.

Im Epikutantest fand sich ausschließlich eine Duftstoffsensibilisierung. Sie reagierte auf den Duftstoff-Mix zweifach positiv und jeweils einfach positiv auf Isoeugenol, Zimtalkohol, Zimtaldehyd, Hydroxycitronellal und Eichenmoos.

Zwei Wochen später erfolgte die orale Provokation mit Isoeugenol. Das Gesicht war erscheinungsfrei, die Restmakulae am Rücken noch schwach sichtbar. Acht Stunden nachher bekam die Patientin an Stirn und Nasenrücken leichte Papulovesikeln, die minimal gerötet waren und Juckreiz hervorriefen. Diese waren jedoch nach Aussage der Patientin nicht so stark

ausgeprägt wie normalerweise. Nach 24 Stunden war die Haut wieder erscheinungsfrei.

Pat.Nr.49: weiblich, 50 Jahre, Kosmetikerin

Die Patientin kam Ende des Jahres 2000 zur Ersttestung in die Klinik. Sie berichtete über jahrelang bestehende starke Handekzeme, weswegen sie in ihrem Beruf als Kosmetikerin nur noch mit Handschuhen arbeiten konnte. Dadurch bemerkte sie eine deutliche Besserung. Zudem hatte sie eine atopische Rhinitis.

Bei der Epikutantestung fanden sich mehrere Sensibilisierungen inklusive einer auf Duftstoffe. Auf den Duftstoff-Mix zeigte sich eine zweifach und auf Eugenol eine einfach positive Reaktion.

Daraufhin folgte drei Wochen später eine orale Provokationstestung mit Eugenol.

Die Hände waren trocken und rissig, aber ohne Ekzem. Der Rücken wies noch leicht erkennbare Restmakulae auf. Erst nach 72 Stunden war die Epikutanteststelle des Duftstoff-Mix gerötet. Vorher hatte die Patientin keinerlei Symptome. 24 Stunden später war die Rötung wieder zurückgegangen und nach 96 Stunden komplett verschwunden. Die Hände blieben ohne Befund.

Bei allen sechs Patientinnen mit positiver OPT war die Duftstoffsensibilisierung klinisch relevant, d.h. sie gehörten alle in die Gruppe A (versus 13/17 der OPT negativen Probanden).

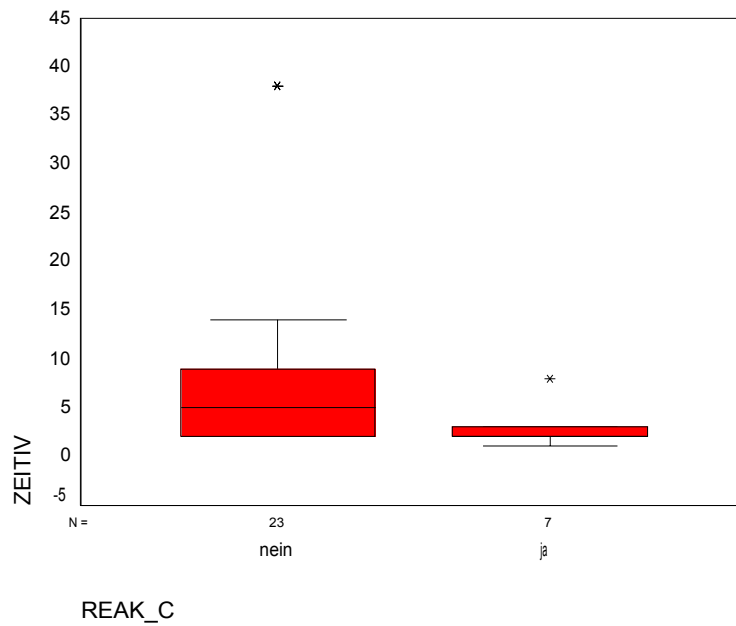
3/6 hatten ein aktuell bestehendes Ekzem (versus 8 /17 OPT negativen Patienten). Ebenfalls 3/6 hatten eine Atopie (versus 8/17) (Siehe auch Tabelle D im Tabellenteil).

Das Intervall zwischen EKT und OPT lag bei den sechs Patientinnen mit positiver OPT im Mittel bei 3 Wochen (versus 8,3 Wochen bei den OPT negativen Patienten). Je länger das Zeitintervall zwischen Epikutantest und oraler Provokation, desto seltener sind auftretende Reaktionen. Diese Beziehung ist grenzwertig signifikant ($p=0,05$) (Abbildung 8 und 9 zeigen die Beziehung zwischen Zeitintervall und aufgetretener Reaktion.).

Abbildung 8

Boxplotdarstellung mit Maximum, Minimum und Medianwerten der Reaktionen auf die oralen Provokationstestungen (OPT) in Abhängigkeit von

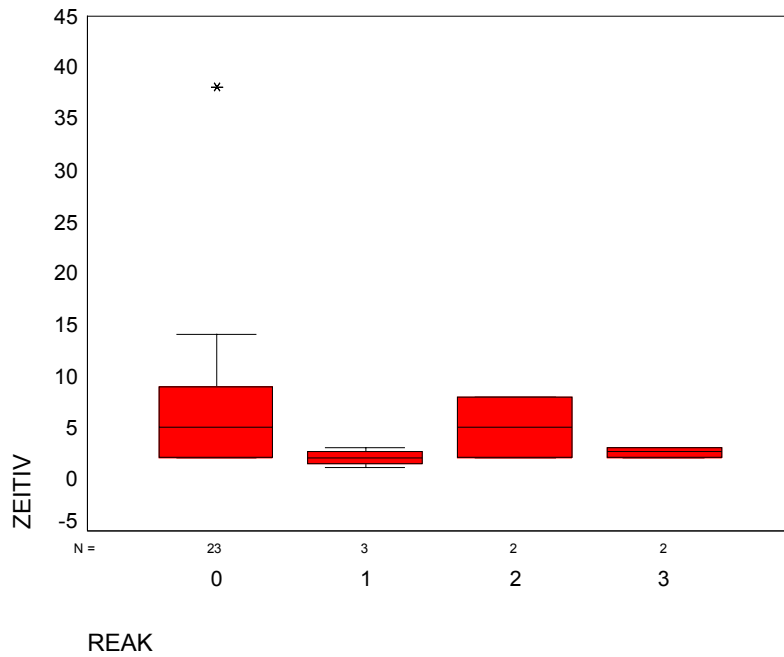
dem Zeitintervall zwischen Epikutantestung und oraler Provokationstestung
(n=30 OPT)



x-Achse = Reaktion
y-Achse = Zeitintervall in Wochen
** = zur Berechnung nötig*

Abbildung 9

Boxplotdarstellung mit Maximum, Minimum und Medianwerten mit Aufspaltung der stattgefundenen Reaktionen auf die OPT (orale Provokationstestung) in Abhängigkeit von dem Zeitintervall zwischen Epikutantestung und oraler Provokationstestung (n=30 OPT)



0 = Keine Reaktion
1 = Aufflammen des Epikutantestareals
2 = Verstärkung des Ekzems
3 = Hautrötung
n = Anzahl der OPT's
x-Achse = Reaktion
y-Achse = Zeitintervall in Wochen
* = zur Berechnung nötig

4 BILDTEIL

Foto 1a

24 Stunden nach oraler Provokation von Zimtaldehyd aufgetretenes Ekzem an beiden Füßen in der Übersicht (Pat. Nr. 4)



Foto 1b

In der Vergrößerung: Rechter Fuß mit Papeln und Papulovesikeln auf gerötetem Hautareal (Pat. Nr. 4)



Foto 1c

*Linker Fuß mit gerötetem Aussenknöchel mit Papeln und Infiltrat
(Pat. Nr. 4)*



Foto 2

*Aufflammen des Duftstoff-Mix-Areals auf dem Rücken der Patientin drei
Tage nach oraler Provokation von Eugenol (Pat. Nr. 11)*



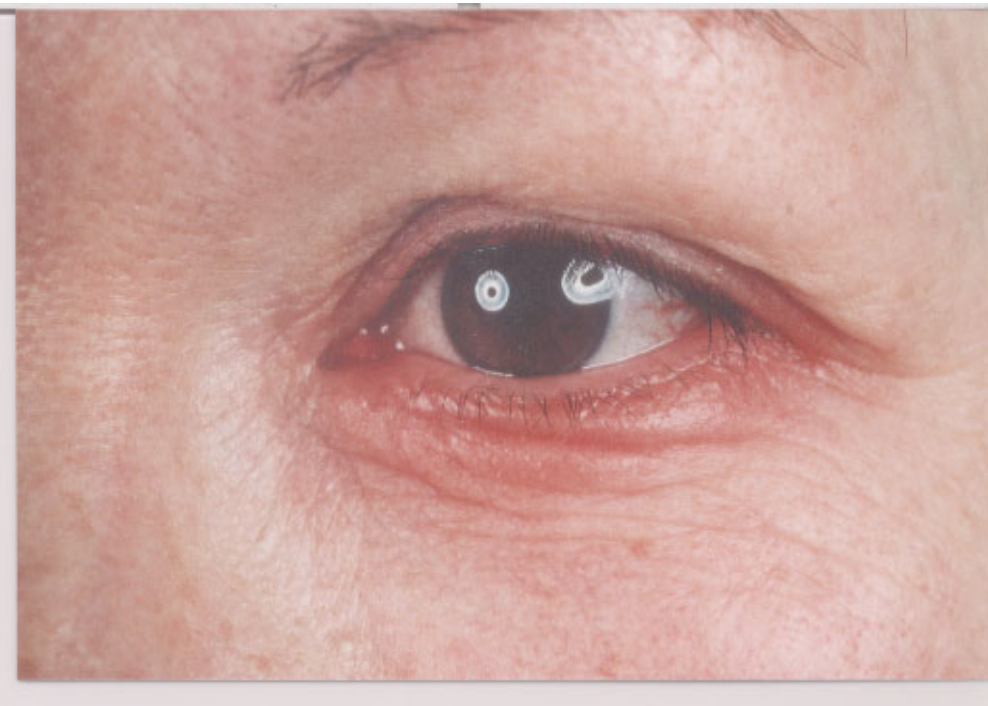
Foto 3a

Infiltrierte ekzematös veränderte Lidränder 24 Stunden nach oraler Provokation mit Vanillin in der Übersicht (Pat. Nr. 11)



Foto 3b

Die Vergrößerung zeigt das ödematös gerötete, infiltrierte juckende Unterlid (Pat. Nr. 11)



5 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß es nach oraler Aufnahme von 10 mg Duftstoff bei entsprechender Sensibilisierung zu einer Reaktion kommen kann. Die Reaktionen entsprechen einem hämatogenen Kontaktekzem. Bei allen Patienten mit aufgetretenen Reaktionen lag ein klinischer Zusammenhang zwischen Duftstoffsensibilisierung und den in der Anamnese bekannten Ekzemen vor; sie gehörten daher alle der Gruppe A an. Aktive oder kurz vorher bestandene Ekzeme (Epikutantestreaktion, persistierende Kontaktdermatitis) sind durch die systemische Duftstoffzufuhr eher zu aktivieren als länger zurückliegende Ekzeme.

Im Rahmen der Probandenrekrutierung wurden gleichzeitig epidemiologische Daten zur Häufigkeit der Duftstoffsensibilisierung im Patientengut der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München erhoben. Es zeigte sich, daß im Zeitraum von 1994 bis 1999 24,5 % aller epikutan getesteten Patienten eine positive Reaktion auf den Duftstoff - Mix zeigten und davon 20,61 % eine mindestens zweifach positive Reaktion hatten.

5.1 Methode

5.1.1 Patientenrekrutierung

Die Patientenerhebung basierte auf systematisch erfaßten EDV - Daten , wobei keine Selektion vorgenommen wurde (sofern man von einer gewissen Vorselektion der Allergologischen Klinik des Hauses absieht). Die prozentuale Häufigkeit der Duftstoffsensibilisierungen mit 24,5% ist - verglichen mit der Literatur (4,S.78: zwischen 6 und 11%; 14,S.291: zwischen 13,5 und 17,1% Sensibilisierungen auf den Duftstoff - Mix) erhöht. Dieses könnte regionale Ursachen haben, wie Schnuch et al aufgezeigt hat; dort wurde die höchste Sensibilisierungsrate auf den Duftstoff - Mix in München gefunden (16,9%), während diese in anderen Städten wesentlich geringer war (z.B. Dortmund 9,1%) (27,S.204). Auch Larsen hat über geographische Unterschiede berichtet (19). Als weitere Erklärungsmöglichkeit muß die Ablesemethode des Epikutantests als solche betrachtet werden, da eine allergische von einer irritativen Reaktion nicht immer klar abzugrenzen ist (22). Andererseits spiegelt sich auch hier die Zunahme der Allergene der letzten Jahre wieder. Johansen zeigte bereits die zunehmende Bedeutung der Duftstoffallergene anhand der ansteigenden

Rate der Duftstoffsensibilisierungen von 1993 auf 1994 um mehr als 3,5% (14,S.291).

Die Lokalisationen der allergischen Kontaktekzeme auf Duftstoffe entsprechen den Daten der Literatur, wobei überall Hand - und Gesichtsekzeme die Spitzenreiter sind (4,S.63: Gesichtsekzeme 40%, 24: Handekzeme 41%, Gesicht 25%, 19, 20). Allerdings gibt es hier bei den Handekzemen berechnete Zweifel, ob sie alle einzig und allein auf den Kontakt mit Duftstoffen zurückzuführen sind (Vgl. auch 4,S.63:” Es sei deren persönliche Erfahrung, daß Duftstoffe selten die alleinige Ursache von Handekzemen sei, obwohl es keine veröffentlichten Beweise gibt, die dies bestätigen.”).

Die Aufschlüsselung im Gesamtkollektiv (n=129) und die Sensibilisierungsraten auf die Einzelduftstoffe (89,33%) sowie die klinische Relevanz ergeben relativ hohe Zahlen. Diese ergeben sich allerdings aus der Selektion dieser Studie (Patienten mit nur ++ - fach positiven Reaktionen auf den Duftstoff - Mix) und entsprechen somit auch den Daten der Literatur. Frosch et al. stellte bereits deutlich heraus, daß Unverträglichkeitsreaktionen auf Duftstoffe ohne klinische Relevanz selten sind, wobei dies nur bestätigt werden kann (8).

Bei der Auswahl der Patienten für die Nachuntersuchung fielen viele Probanden weg. Dies ergab sich einmal aus den Ein - und Ausschlußkriterien, zum anderen aber auch aus praktischen Gründen, da vielen der häufige Besuch in der Klinik nicht möglich war (zu große Entfernung, Beruf und Familie, da auch sehr viele weibliche Probanden betroffen waren). Außerdem ergaben sich naturgemäß Absagen infolge mangelndem Krankheitswertes bzw. mangelnder Beschwerden, was somit unvermeidbar ist.

Für die Studie war die Anzahl der Teilnehmer (n=40 bzw. n=23) - statistisch gesehen - ausreichend.

Eine Kontrollgruppe für die orale Provokation (Personen ohne Duftstoffsensibilisierung) erschien aus mehreren Gründen nicht sinnvoll, da jeder von uns täglich mit Duftstoffen in Nahrungsmitteln in Kontakt kommt, und keinerlei Reaktionen bzw. Symptome bei nicht Sensibilisierten auftreten und somit auch nicht zu erwarten sind. Außerdem wurde dieses in mehreren Studien mit oraler Provokation von Nickel belegt, wobei die auslösbaren Reaktionen ausschließlich bei nickelsensibilisierten Personen aufgetreten sind (28).

5.1.2 Nachuntersuchung

Die Duftstoffsensibilisierung wurde mit dem Epikutantest nachgeprüft bzw. verifiziert. Diese seit 1977 verwendete und standardisierte Methode erschien hierfür am geeignetsten, da auch in mehreren Studien (u.a. 4, 8, 16) keine aussagekräftigere Methode bzw. keine passendere Duftstoffkombination gefunden wurde und somit immer noch Standard ist. Allerdings konnten Frosch und De Groot ebenso darlegen, daß nur ca. 80% aller Duftstoff - Sensibilisierungen mit dem gegenwärtig 8% igen Duftstoff - Mix entdeckt werden. Somit könnten durchaus noch andere Duftstoffe relevant sein, da sich auch gezeigt hat, daß z.B. Patienten mit Vanillinsensibilisierung auch auf den Duftstoff - Mix reagierten (obwohl Vanillin nicht im Duftstoff - Mix enthalten ist). Aufgrund dieser Tatsachen ergab sich für die vorliegende Fragestellung eine eindeutige Allergenauswahl, die neben den acht Einzelsubstanzen des Duftstoff - Mix noch drei weitere Aromastoffe mit einschloß, welche als häufige Nahrungsmittelzusätze in der Lebensmittelbranche Verwendung finden.

Mit der Epikutantestung wurde nicht nur der Ausgangspunkt für die orale Provokationstestung gelegt, sondern auch die Aktualität der zweifach positiven Reaktion auf den Duftstoff - Mix überprüft, da vorangehende Studien zeigten, daß die Reproduzierbarkeit der Epikutantestreaktionen nicht immer zufriedenstellend ist (22, 23,S.598: nur 50% Reproduzierbarkeit). So konnten auch hier bei sieben Patienten die in der Vorgeschichte aufgetretenen zweifach positiven Reaktionen auf den Duftstoff - Mix in der aktuellen Untersuchung nicht mehr nachgewiesen werden.

Für die orale Provokation kamen nur Duftstoffe in Frage, die auch tatsächlich als Aromastoffe in Lebensmitteln angewendet werden. Dadurch fand gewissermaßen wiederum eine Selektion statt, da die mit Abstand häufigsten Reaktionen im Epikutantest auf Eichenmoos zu verzeichnen waren. Dieses entspricht den Daten in der Literatur (4, 8). Diese Substanz, ein natürlich vorkommendes Produkt der Pflanzenwelt, ist in keinsten Weise zum Verzehr geeignet und konnte daher auch nicht oral verabreicht werden.

Zudem galt es, einige Probleme zu überwinden, da es keine Daten bzw. Voruntersuchungen über oral provozierte Aromastoffe gab: Zuerst mußten die konzentrierten Duftstoffe auf eine geschmacklich angemessene Basis gebracht werden, um sie in praktikabler Darreichungsform den Patienten verabreichen zu können. Daher wurden die Substanzen mit etwas Alkohol löslich gemacht und anschließend mit Wasser ausreichend verdünnt. Dann

musste eine geeignete Testdosis gefunden werden, die einerseits einer in Nahrungsmitteln enthaltenen üblichen Menge entsprach, andererseits aber auch mit der Realität, in der durchaus mehrere Joghurtbecher oder einige Kekse an einem Tag verzehrt werden, in Einklang gebracht werden musste.

Die übliche Konzentration von Geschmacksstoffen in Nahrungsmitteln beträgt meist 10 mg/kg Nahrungsmittel, dies entspricht einer Konzentration von 0,001% (z.B. bei 100 g Nahrungsmittel (ca. ein Joghurt) bedeutet dies eine Duftstoffdosis von 1 mg (= 0.001%ige Lösung). Die von uns verwendete Menge von 10 mg Duftstoff (in 100 ml Wasser aufgelöst) entspricht somit bei diesem Vergleich mit der Duftstoffmenge, die in einem Liter (künstlich aromatisierten) Joghurt enthalten ist, lediglich in einer zehnfach höheren Konzentration, die im Rahmen dieser Studie gegeben wurde. Diese Werte liegen allerdings noch weit unter den toxischen Daten: Die akute orale LD 50 (Ratten) von Zimtaldehyd liegt bei 2220 mg/kg Körpergewicht (11b, 13); die orale LD 50 von Isoeugenol liegt bei 1560 mg/kg Körpergewicht (11a, 21). (In einer Studie an Ratten hatten 10 g Isoeugenol / kg Körpergewicht über 16 Wochen keinen Effekt erzielt). Für manche Geschmacksstoffe, wie z.B. Vanillin liegt die verwendete Konzentration gewöhnlich um das fünffache höher und beträgt demnach 50 mg/kg Nahrungsmittel (=0,005 %). In den Kaugummis von Wrigley findet man ebenfalls mehr Geschmacksstoff, z.B. 3 mg Menthol auf 100 ml Kaugummimasse (=0,003%) (laut Vertreter im Januar 2000).

Daher erschien die Konzentration von 10 mg Duftstoff in 100 ml Wasser als guter Durchschnittswert und lag weit unter der Schleimhautirritationsschwelle.

Bei der Ablesung nach oraler Provokation stellte sich heraus, daß die meisten Reaktionen innerhalb der ersten beiden Tage auftraten, zumal nach mehreren Tagen eine eindeutige Zuordnung zur oralen Provokation immer schwieriger wurde. Veien et al beschrieb in seiner Studie über die orale Provokation von Nickel und Cobalt ähnliche Beobachtungen. Auch hier traten die Reaktionen in überwiegender Zahl in den ersten zwei Tagen auf. Bei ihm galt eine Reaktion dann als positiv, wenn sie innerhalb von vier Tagen nach Exposition mit der jeweiligen Substanz aufzufinden war (28). So wurde auch in der vorliegenden Studie die Ablesephase nur in Einzelfällen (z.B. bei bekannter verzögerter Reaktionsdauer aus vorherigen Tests und persönlicher Erfahrung der Patienten) über drei Tage hinaus durchgeführt.

5.2 Ergebnis

Die orale Provokation von 10 mg Duftstoff rief bei 6/23 duftstoffsensibilisierten Personen (bzw. in 7/30 =23% OPTs) eine Hautreaktion hervor. (Dieses Ergebnis ist nicht signifikant.) Diese geringe Zahl entspricht eigentlich nicht den Erwartungen, wenn man es beispielsweise mit den Daten in der Literatur vergleicht. Veien et al hatte bei oraler Testung mit Nickel bzw. Cobalt bei Nickel - bzw. Cobalt - Sensibilisierten in 52% eine Hautreaktion hervorrufen können (28). In deren Studie hatten allerdings alle Patienten eine persistierende Dermatitis. Dieses war aber in der vorliegenden Studie nicht der Fall, was eine mögliche Erklärung für die niedrige Reaktionsrate bedeuten könnte. Veien konnte in seiner Studie an Nickel bzw. Cobalt sensibilisierten Patienten fast ausschließlich Aufflammreaktionen vorhandener Ekzeme (überwiegend handelte es sich um Handekzeme) erkennen (28). Diese Beobachtungen bezüglich aufflammender Epikutantestareale bzw. Verstärkung vorhandener Ekzeme konnte auch in unserer Studie gemacht werden. Da jedoch zum Zeitpunkt der oralen Provokationstestung viele Epikutantestareale bereits seit Wochen / Monaten abgeheilt waren, könnte dies ein weiterer Grund für die geringe Reaktionsrate bei unseren Tests sein. Eine weitere mögliche Ursache könnte die einmalige OPT und somit eine zu niedrige Dosis bedeuten. Im täglichen Leben nimmt man kontinuierlich viel mehr Aromastoffe zu sich. In der Studie von Veien wurde diese Allergenakkumulation simuliert, indem die Testdosis an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurde (28). Dies würde auch für uns den Schluß zulassen, daß bei wiederholten OPTs bzw. höheren Einzeldosen ebenfalls mehr Reaktionen zu verzeichnen wären.

Da aber noch niemand zuvor mit Duftstoffen derartige orale Tests gemacht hatte, war die einmalige OPT (mit bereits höherer Konzentration als in Nahrungsmitteln üblich) als Initialuntersuchung angezeigt. Trotz eventuell sehr geringer Allergenmenge konnte in diesem Kontext doch gezeigt werden, daß Reaktionen auftreten können.

Die beobachteten Reaktionen auf die OPTs waren ausschließlich Verstärkungen bzw. Hautrötungen vorhandener Dermatitisen bzw. noch nicht restlich abgeheilter Epikutantestareale, was den dringenden Schluß zuläßt, daß aktive Ekzeme eher aufflammen als abgeklungene. Dies erscheint schlüssig, da an den Reaktionsstellen in der Haut gehäuft ortsständige T - memory - Zellen vorhanden sind, welche über Freisetzung von Mediatoren (Lymphokine oder Zytokine) eine entzündliche Reaktion bewirken (22). In diesem Zusammenhang auffallend war, daß bei allen drei

Patienten nach oraler Provokation von Eugenol die Epikutanteststelle des Duftstoff - Mixes und nicht etwa die von Eugenol aufgeflammt war. Hierbei spielt sicherlich ein gewisser Summationseffekt eine entscheidende Rolle, zumal die Reaktionen auf den Duftstoff - Mix im Epikutantest bei allen drei Patientinnen zwei - oder sogar dreifach positiv waren im Vergleich zu einer jeweils nur einfach positiven Reaktion auf Eugenol. In der Literatur wurden auch derartige Summationseffekte beschrieben, wobei dabei die Einzelkonzentrationen der Substanzen als zu gering angesehen wurden und eben erst die Kombination der Einzelstoffe die Symptome hervorriefen (15, 26).

Alle Patientinnen, bei denen eine Reaktion auf eine orale Provokation aufgetreten war, gehörten der Gruppe A an, konnten also in ihrem täglichen Leben einen Bezug zwischen Duftstoffkontakt und auftretender Dermatitis herstellen. Diese Gruppe war auch sehr groß (32/39) im Vergleich zu den Patienten, die keinen Bezug zwischen Hautkontakt und ihren Ekzemen herstellen konnten (7/39). Dies stimmt mit den Daten der Literatur überein, wobei zwei - und dreifach positive Reaktionen mehr mit einer positiven Duftstoffanamnese assoziiert wurden als dies bei schwachen Reaktionen der Fall war (4, 7).

In unserer Studie konnten 12/23 Patienten auch eine deutliche Besserung ihrer Ekzeme beobachten, wenn sie in ihrem Alltag auf Duftstoffe verzichteten. Den Patienten der Gruppe B war eine Aussage diesbezüglich nicht möglich, da sie auch nicht wußten, was ihre Ekzeme auslöste, was wiederum eine logische Schlußfolgerung darstellt. Viele dieser Patienten mit einer Duftstoffsensibilisierung können allerdings durchaus manche parfümierten Produkte vertragen, wodurch manche Patienten verunsichert sind, wie dies zu ihrer Sensibilisierung passen soll. Dieses könnte daran liegen, daß der entsprechende Stoff, auf den sie im Test reagieren, nicht in diesem Produkt enthalten ist oder aber die Konzentration zu gering ist, als daß die allergische Reaktion ausgelöst werden könnte (4, 25).

Als weiterer komplizierender Faktor zur Beurteilung einer allergischen Erkrankung stellt eine gleichzeitig vorhandene Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis dar. Hierzu gibt es ebenfalls Daten in der Literatur, wobei jedoch die Zahlen sehr schwanken. Larsen stellte bei einer Studie mit Patienten mit Verdacht auf eine Duftstoffallergie eine höhere Anzahl zusätzlich vorhandener atopischer Erkrankungen fest (19). Diepgen und Fartasch berichteten über 27,4% Atopiker in der Allgemeinbevölkerung (5). Im Vergleich dazu ist die Zahl der Atopiker unter den

Duftstoffsensibilisierten in unserer Studie mit 19/39 (= 48,7%) bzw. 11/23 (= 47,8%) ebenfalls überdurchschnittlich hoch. 3/6 Patientinnen mit Reaktion auf die OPT hatten in der Vorgeschichte eine atopische Dermatitis, so daß grundsätzlich die Frage berechtigt ist, ob deren Reaktion wirklich eine kontaktallergische und nicht ein zufälliger Neurodermitisschub ist. Bei der Patientin Nr.11 beispielsweise ergab sich dieses Problem, als sie nach oraler Provokation von Vanillin das in Foto Nr.3 dargestellte Lidexzem bot. Rein anamnestisch könnte es sich natürlich um ein atopisches Ekzem handeln. Entsprechend der klinischen Beurteilung erfahrener Dermatologen, der Vorgeschichte einer länger dauernden Remission der Neurodermitis und dem zeitlichen Zusammenhang zur oralen Provokation konnte die Reaktion auf die OPT jedoch als (hämatogene) allergische Kontaktdermatitis eingestuft werden.

Im Zusammenhang mit der oralen Provokation ist als weiterer Punkt eine eventuell vorhandene Nahrungsmittelunverträglichkeit in der Anamnese von Interesse. 8/39 Probanden hatten diesbezüglich eine Anamnese, wobei neben klassischen Unverträglichkeiten wie Kuhmilch, Nüsse, Obst und Gewürze seltenere Lebensmittel angegeben wurden. Eine Patientin, deren orale Provokation auf Isoeugenol ohne Reaktion verlief, hatte aber eine Unverträglichkeit auf Chinin, dem Inhaltsstoff von Bitter Lemon. Bei oraler Provokation von Bitter Lemon traten bei der Patientin nach ca. 2 Stunden großflächige, stark juckende überwärmte Erytheme am Stamm und den proximalen Extremitätenbeugeseiten auf. Während der Pricktest negativ ausfiel, konnte im Epikutantest eine Typ IV - Sensibilisierung auf Chinin sowie auf Perubalsam nachgewiesen werden. De Groot beschrieb bei Duftstoff - Sensibilisierten mit gleichzeitiger Sensibilisierung auf Perubalsam bei Genuß bestimmter Speisen (darunter Zitrusfrüchte wie Limonen und bestimmte aromatisierte Backwaren) Verschlechterungen bestehender Dermatitis (4). Eine derartige Unverträglichkeit bestimmter Backwaren stellte auch eine andere Patientin fest (Pat.Nr.37), deren Ekzem sich auch bei oraler Provokation von Isoeugenol nachweislich verstärkte. Neben Isoeugenol hatte die Patientin auch eine Typ IV - Sensibilisierung auf Zimtaldehyd. Beide Duftstoffe werden besonders häufig in zahlreichen Nahrungsmitteln inklusive Backwaren verwendet. Diese häufige Verwendung könnte auch die zahlreich vorkommenden Sensibilisierungen auf diese beiden Substanzen erklären (19/39 positive Reaktionen auf Isoeugenol; 10/39 auf Zimtaldehyd im EKT). Einschließlich Eugenol (10/39) und Eichenmoos (22/39) entsprechen die Zahlen den Daten der Literatur (4,8,17). An diesen Zahlen zeigt sich auch die höhere

Sensibilisierungspotenz von Isoeugenol im Vergleich zu Eugenol, welche auf die unterschiedliche chemische Struktur zurückzuführen ist (11a).

Allerdings konnte bei den durchgeführten OPTs dreimal eine Reaktion auf Eugenol (von insgesamt neun OPTs mit Eugenol), und je einmal eine Reaktion auf Zimtaldehyd (von insgesamt acht OPTs), Isoeugenol (von neun OPTs), Pfefferminzöl (von zwei OPTs) und Vanillin (nur eine OPT) hervorgerufen werden. Alle diese aufgeführten Aromastoffe sind in vielen Nahrungsmitteln enthalten. Diese Verteilung der Reaktionen auf die OPTs scheint aber nicht von der verabreichten Substanz abzuhängen, als vielmehr zufällig so aufgetreten, da es sich doch um eine geringe Fallzahl und daher auch um ein nicht signifikantes Ergebnis handelt. Für die betroffenen Personen jedoch ist diese Erkenntnis durchaus hilfreich für ihren Alltag, da sie jetzt bewußter bestimmte Nahrungsmittel meiden und dadurch ihre Ekzeme positiv beeinflussen können.

In der Literatur wurden ähnliche Erfolge mit einer Perubalsamdiät bei Patienten mit Perubalsamsensibilisierung und dadurch hervorgerufenen Ekzemen beschrieben. Nachdem bestimmte Perubalsam enthaltende Lebensmittel vermieden wurden, trat eine wesentliche Besserung der Ekzeme auf (3). Bei Veien wurden 30/64 Patienten durch eine perubalsamfreie Diät von ihren Beschwerden befreit (25, 30). Bei Leifer wurde bereits 1951 ein ähnlicher Fall auf Zimt beschrieben (25).

Allerdings handelte es sich bei den Untersuchungen mit Duftstoffen (abgesehen von Perubalsam) immer nur um Einzelfallbeschreibungen, die aber zeigen, daß dieses Problem durchaus schon längere Zeit besteht.

Die größte Schwierigkeit bei derartigen oral provozierten Untersuchungen stellt jedoch die zeitliche Korrelation zwischen EKT und OPT dar. Wenn zum Zeitpunkt der Testung keine aktive Dermatitis vorhanden ist, nehmen die noch nicht vollständig verheilten Epikutantestareale eine entscheidende Rolle bei der Auswertung der oralen Provokationstestung ein. Je größer dieses Zeitintervall ist, desto geringer ist die Reaktionswahrscheinlichkeit (dieses Ergebnis war mit $p=0,05$ grenzwertig signifikant, trotz der geringen Fallzahl). In der Realität gab es leider zahlreiche Gründe, insbesondere berufliche Verpflichtungen, die ein optimales Zeitintervall zwischen EKT und OPT fast unmöglich machten. Wenn dies gelingen würde, hätte man sicherlich höhere Reaktionsraten, da alle in dieser Studie aufgetretenen Aufflammreaktionen nach OPT in einem Zeitintervall von ein bis drei Wochen lagen (Mittelwert = zwei Wochen). Die anderen Reaktionen mit Rötung und Verstärkung vorhandener Ekzeme traten in einem Zeitraum von

zwei bis acht Wochen auf (Mittelwert = 3,7 Wochen). Im Vergleich dazu lag der Mittelwert des Zeitintervalls zwischen EKT und OPT bei den 23 OPTs ohne Reaktion bei 7,8 Wochen und bestärkt somit die Forderung auf kurze Zeitabstände für eindeutigere Ergebnisse.

5.3 Bedeutung:

Da in unserer Zeit Duftstoffe weit verbreitet sind und die Zahl der Duftstoffsensibilisierten beträchtlich ist, handelt es sich hier um ein relevantes und sicherlich vorhandenes Problem. Täglich nehmen wir Aromastoffe mit unserer Nahrung auf, wodurch wiederholte OPTs zur genaueren Abklärung nötig sind. So lassen sich vielleicht viele trotz kutaner Duftstoffkarenz persistierende Ekzeme bzw. Ekzeme bei Patienten, die keinen Bezug zwischen Duftstoffsensibilisierung und ihren Ekzemen herstellen können, erklären. Weitere Untersuchungen lohnen sich auch im Hinblick darauf, daß bereits in mehreren Studien mit oraler Provokation von Nickel gezeigt werden konnte, daß eine Beziehung zwischen applizierter Dosis und auftretender Reaktion vorhanden ist (28).

Nur wenn die Patienten wissen, worauf sie allergisch reagieren, können sie eine Allergenkarenz erfolgreich durchführen und von ihren Beschwerden befreit werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Duftstoffallergie steht in den meisten Ländern an zweiter Stelle unter den „Top 5“ Allergien. Es handelt sich hierbei mit großer Mehrheit um allergische Kontaktekzeme, die mittels Epikutantestung als positive Reaktionen auf den Duftstoff-Mix diagnostiziert werden. Nicht alle Patienten mit einer positiven Reaktion im Epikutantest können jedoch einen anamnestischen Bezug zum Duftstoffkontakt herstellen. Da Duftstoffe auch als Aromastoffe in Nahrungsmittel weit verbreitet sind, wurde untersucht, ob die orale Zufuhr von Duftstoffen bei Sensibilisierten eine klinische Reaktion auslöst.

Das Patientengut stammte aus den Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München aus den Jahren 1994 bis 1998 sowie aus der Allergieabteilung in der Zeit vom April 1999 bis Dezember 2000.

Aus dem Datenbestand der oben genannten fünf Jahre wiesen 188 Personen eine zwei- oder dreifach positive Reaktion auf den Duftstoff-Mix im Epikutantest auf, wovon 129 den Einschlusskriterien entsprachen und für die Studie in Frage kamen. Auf Grund großer Entfernungen und einiger Ablehnungen aus anderen Gründen waren schließlich 22 Personen bereit, an der Studie teilzunehmen. Weitere 27 Patienten aus dem aktuellen Betrieb der allergologischen Abteilung erfüllten die Kriterien der Studie ebenso, wovon sich 18 als Probanden zur Verfügung stellten.

Bei den insgesamt 40 Teilnehmern wurde ein Epikutantest mit dem 8%igen Duftstoff-Mix, dessen acht Einzelkomponenten (Geraniol, Eugenol, Isoeugenol, Alpha-Amyl-Zimtaldehyd, Zimtaldehyd, Zimtalkohol, Hydroxycitronellal, Eichenmoos) je 1%ig, so wie drei weiteren Duftstoffen Benzaldehyd 5%ig, Pfefferminzöl 2%ig und Vanillin 10%ig entsprechend den Richtlinien der International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) und dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) durchgeführt.

Bei 39 der 40 Probanden war die Epikutantestreaktion auf den Duftstoff-Mix reproduzierbar (daher beziehen sich alle weiteren Daten auf 39 Patienten), davon reagierten sechs nur noch einfach positiv.

33/39 Personen hatten zusätzlich eine positive Reaktion auf mindestens einen Einzelduftstoff. Da nicht alle dieser im Epikutantest positiven

Duftstoffe als Aromastoffe Verwendung finden, wurden nur bei 23 Patienten (teils mehrfache) orale Provokationen mit dem Duftstoff, auf den sie im Epikutantest reagiert hatten, durchgeführt. Dazu wurde je 10 mg des jeweilig in Frage kommenden Duftstoffes, gelöst in 100 ml Wasser (= 0,01%ige Lösung) verwendet, einer ernährungsrelevanten Dosis entsprechend. Diese oralen Provokationen wurden im Durchschnitt 7 Wochen nach dem Epikutantest vorgenommen (bei 17 davon innerhalb von 4 Wochen).

Von den insgesamt 30 oralen Provokationen wurden 9 mit Eugenol, 9 mit Isoeugenol, 8 mit Zimtaldehyd, 2 mit Pfefferminzöl, 1 mit Vanillin und 1 mit Benzaldehyd durchgeführt. Davon verliefen 23 negativ und 7 positiv: Bei drei Patientinnen flammte die Reaktion im Epikutantestareal am Rücken wieder auf; bei zwei Patientinnen wurde das bestehende Gesichtsekzem verstärkt; die anderen beiden Reaktionen bestanden in einer Dermatitis an der Stelle, an der auch sonst das chronisch rezidivierende Ekzem der Patientinnen auftrat. Die Zeitspanne zwischen der oralen Provokation und der Hautreaktion betrug 6 bis 72 Stunden.

Bei Duftstoffsensibilisierten führte die einmalige orale Zufuhr eines entsprechenden Duftstoffes in einer ernährungsrelevanten Dosis von 10 mg nicht zu signifikanten Reaktionen. Zugleich zeigte sich, dass aber (besonders bei optimalem Zeitintervall) die Auslösung einer Dermatitis/hämatogener Ekzeme durchaus möglich ist. Ob Duftstoffe in Nahrungsmitteln somit eine klinische Relevanz für Duftstoffsensibilisierte haben, muss in weiteren Untersuchungen mit höheren Einzel- und vor allem Kumulativdosen sowie an größeren Kollektiven geklärt werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abifadel, R., Mortureux, P., Perromat, M., Ducombs, G., Taieb, A.
Contact sensitivity to flavourings and perfumes in atopic dermatitis
Contact Dermatitis 27 (1992) 43-46
2. Becker, K., Temesvari, E., Nemeth, I.
Patch testing with fragrance mix and its constituents in a Hungarian
population
Contact Dermatitis 30 (1994) 185-186
3. Cronin, E.
Contact Dermatitis XVII,
Reactions to contact allergens given orally or systemically
Br. J. Dermatol 86 (1972) 104-107
4. De Groot, A. C., Frosch, P. J.
Adverse reactions to fragrances, A clinical review
Contact Dermatitis 36 (1997) 57-86
5. Diepgen, T., Fartasch, M.
Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis
Acta Derm Venerol (Stockh) 127 (1992) 221-227
6. Emmons, W. W., Marks, J. G. Jr.
Immediate and delayed reactions to cosmetic ingredients
Contact Dermatitis 13 (1985) 258-265
7. Frosch, P. J., Pilz, B., Burrows, D., Camarasa, J. G., Lachapelle, J.-M.,
Lahti, A., Menné, T., Wilkinson, J. D.
Testing with the fragrance mix, is the addition of sorbitan sesquioleate
to the constituents useful?
Results of a Multicentre Trial of the European Environmental and
Contact Dermatitis Research Group (EECDRG)
Contact Dermatitis 32 (1995) 266- 272
8. Frosch, P. J., Johansen, J. D., White, J. R. (Eds.)
„Fragrances: beneficial an adverse effects“
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998

9. Guin, J. D., Berry, V. K.
Perfume sensitivity in adults females: a study of contact sensitivity to a perfume mix in two groups of student nurses
J. Am. Acad. Dermatol. 3 (1980) 299-302
10. Haarmann & Reimer. Holzbinden Deutschland
11. Hansen, B. M., Brinkmann, J., Dohn, W.
Lexikon der Kontaktallergene
Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech, 1992
a) 2. Erg. – Lfg. 6/ 96
b) 3. Erg. – Lfg. 12/ 96
12. Hermal
Die Diagnostik der Kontaktallergie, Allgemeine und aktuelle Informationen
Reinbek Deutschland, 1994
13. Jenner P. M.
Food Cosm. Toxicol. 2 (1964) 327
14. Johansen, J. D., Rastogi, S. C., Andersen, K. E., Mennè, T.
Content and reactivity to product perfumes in fragrance mix positive and negative eczema patients, A study of perfumes used in toiletries and skin-care products
Contact Dermatitis 36 (1997) 291-296
15. Johansen, J. D., Skov, L., Volund, A., Andersen, K., Menné, T.
Allergens in combination have a synergistic effect on the elicitation response: a study of fragrance – sensitized individuals
Br. J. of Dermatol. 139 (1998) 264-270
16. Katsarma, G., Gawkrödger, D. J.
Suspected fragrance allergy requires extended patch testing to individual fragrances allergens
Contact Dermatitis 41 (1999) 193-197
17. Katsarou, A., Armenaka, M., Kalogeromitros, D., Koufou, V., Georgala, S.
Contact reactions to fragrances
Ann. Allergy Asthma Immunol. 82 (1999) 449-455

- 18.**Katz, A. S., Sherertz E. F.
Facial dermatitis: patch test results and final diagnoses
Am. J. Contact Dermatitis 10 (1999) 153-156
- 19.**Larsen, W., Nakayama, H., Lindberg, M., Fischer, T., Elsner, P.,
Burrows, D., Jordan, W., Shaw, S., Wilkinson, J., Marks, J.Jr.,
Sugawara, M., Nethercott, J.
Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation
(Part I)
Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996) 77-83
- 20.**Larsen, W., Nakayama, H., Fischer, T., Elsner, P., Frosch, P., Burrows,
D., Jordan, W., Shaw, S., Wilkinson, J., Marks, J..Jr, Sugawara, M.,
Nethercott, M., Nethercottdagger, J.
A study of new fragrances mixtures
Am. J. Contact Dermatitis 9 (1998) 202-206
- 21.**Opdyke, D. L. J.
Food Cosm. Toxicol. 13 (1975) 815
- 22.**Ring, J.
„Angewandte Allergologie“
MMV Medizinverlag GmbH, München, 1995, 2. Auflage
- 23.**Safford, R. J., Basketter, D. A., Allenby, C. F., Goodwin, B. F. J.
Immediate contact reactions to chemicals in the fragrance mix and a
study of the quenching action of eugenol
Br. J. Dermatol. 123 (1990) 595-606
- 24.**Santucci, B., Cristaudo, A., Cannistraci, C., Picardo, M.
Contact dermatitis to fragrances
Contact Dermatitis 16 (1987) 93-95
- 25.**Scheinmann, P. L.
Allergic contact dermatitis to fragrance: a review
Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996) 65-76
- 26.**Scheinmann, P. L.
The foul side of fragrance-free products: what every clinican should
known about managing patients with fragrance allergy
J. Am. Acad. Dermatol. 41 (1999) 1020-1024

- 27.** Schnuch, A., Geier, J., Uter, W., Frosch, P. J., Lehmacher, W., Aberer, W., Agathos, M., Arnold, R., Fuchs, Th., Laubstein, B., Lischka, G., Pietrzyk, P. M., Rakoski, J., Richter, G., Rueff, F.
National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series, Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40000 patients from a multicenter study (IVDK)
Contact Dermatitis 37 (1997) 200-209
- 28.** Veien, N. K., Hattel, T., Justesen, O., Norholm, A.
Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and / or cobalt
Acta. Derm. Venerol (Stockh.) 67 (1987) 321-325
- 29.** Veien, N. K., Hattel, T., Laurberg, G.
Chromat-allergic patients challenged orally with potassium dichromat
Contact Dermatitis 31 (1994) 137-139
- 30.** Veien, N. K., Hattel, T., Laurberg, G.
Can oral challenge with balsam of Peru predict possible benefit from a low – balsam diet?
Am. J. Contact Dermatitis 7 (1996) 84-87

8 TABELLEN

8.1 Tabelle A: Gesamtübersicht der Epikutantestergebnisse

Getestete Personen	Duftstoff-Mix ++ - +++	Duftstoff-Mix +	Duftstoff-Mix Negativ	Reaktion auf die Einzelsubstanzen		Nicht verwertbar
				Ja	Nein	
Gesamt 40	33	6	1*	33	6	1
Gruppe A 32	28	4	0	27	4	0
Gruppe B 8	5	2	1	6	2	1

* = Duftstoffsensibilisierung nicht mehr reproduzierbar, daher fällt diese Patientin weg →weitere Studie mit 39 anstelle der 40 Patienten (n=39)

8.2 Tabelle B: Übersicht der Reaktionen auf die Einzelsubstanzen im Epikutantest

Gruppe	Pat. NR	Duftmix	Ger	Eug	Isoeug	AAZA	Z-alc	Z-ald	HydC	Em	B-ald	Pmö	Van	Orale Provokation	
														Ja	Nein
A	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	3	++	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	X	
	4	++	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	X	
	6	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-		X
	8	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-		X
	9	+++	-	+	++	-	-	+	-	+	-	-	-	X	
	10	+++	-	++	+	-	-	+	-	+	-	-	-	X	
	11	+++	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	X	
	12	++	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
	13	++	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-		X
	14	+++	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-		X
	15	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-		X
	19	++	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	X	
	20	+++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	X	
	21	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	22**	++	-	-	+	-	-	-	-	++	-	-	-		X
	24	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-		X
	25	+++	-	++	++	-	-	-	-	+	+	-	-	X	
	26***	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?		X
	27	++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
	29	++	-	-	+	-	-	-	-	++	-	-	-	X	
	30	++	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	X	
	31	+++	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	X	
	33	+++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
	34	++	-	-	++	+	-	-	-	+	-	-	-	X	
	36	++	-	+	++	+	-	+	+	+	-	-	-	X	

Tabelle B
Fortsetzung

	37	++	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	X	
	42	+++	-	-	+++	-	-	+++	-	+++	-	-	-	-	-	X	
	43	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	44	++	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
	49	++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
B																	
	16	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	17*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	18	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	23	++	-	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
	28	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		X
	35	++	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
	40	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	
	48	++	-	-	+	-	-	-	++	+	-	-	-	-	-	X	
Summe			0	10	19	3	3	10	4	22	1	2	1	1			

Erläuterung der Abkürzungen in der ersten Zeile der Tabelle:

Duftmix = Duftstoff-Mix	Z-ald = Zimtaldehyd
Ger = Geraniol	HydC = Hydroxy-Citronellal
Eug = Eugenol	Em = Eichenmoos
Isoeug = Isoeugenol	B-ald = Benzaldehyd
AAZA = Alpha-Amyl-Zimtaldehyd	Pmö = Pfefferminzöl
Z-alc = Zimtalkohol	Van = Vanillin

Anmerkungen:

- * = Duftstoffsensibilisierung nicht mehr reproduzierbar, daher fällt diese Patientin weg → weitere Studie mit 39 anstelle der 40 Patienten (n=39)
- ** = Damals oraler Aromastoff Isoeugenol nicht verfügbar; später konnte Patientin nicht mehr wegen Krankheit
- *** = Patient mit Angry-back-Phänomen, daher keine Ablebung möglich

Die fehlenden Patientennummern sind die Patienten, welche die Testung verweigerten

8.3 Tabelle C: Übersicht der Oralen Provokationstestergebnisse

Gruppe	Pat. NR.	Zeitintervall EKT – OPT (in Wochen)	Oral provozierte Substanz	Reaktion	ggf. weitere Duftstoffsensibilisierungen Anzahl	Substanz
A	3	2	Zimtaldehyd	Nein		
	4	2	Zimtaldehyd	Ja		
	9	2	Zimtaldehyd	Nein		
		3	Eugenol	Nein		
		38	Isoeugenol	Nein		
	10	3	Eugenol	Nein		
		6	Zimtaldehyd	Nein		
		8	Pfefferminzöl	Ja		
		38	Isoeugenol	Nein		
	11	1	Eugenol	Ja		
		3	Vanillin	Ja	1	Isoeugenol
	12	2	Eugenol	Ja	1	Isoeugenol
	19	6	Zimtaldehyd	Nein	1	Hydroxycitronellal
	25	4	Eugenol	Nein		
		14	Benzaldehyd	Nein	1	Isoeugenol
	27	2	Eugenol	Nein		
	29	2	Pfefferminzöl	Nein	1	Isoeugenol
	30	5	Zimtaldehyd	Nein	1	Isoeugenol
	31	2	Eugenol	Nein	1	Isoeugenol
	33	8	Isoeugenol	Nein		
	34	10	Isoeugenol	Nein		
	36	2	Isoeugenol	Nein	3	Eugenol Zimtaldehyd Hydroxycitronellal
	37	2	Isoeugenol	Ja	2	Zimtaldehyd Hydroxycitronellal
	42	10	Zimtaldehyd	Nein	1	Isoeugenol
	44	12	Isoeugenol	Nein		
	49	3	Eugenol	Ja		

Tabelle C

Fortsetzung

B	23	2	Eugenol	Nein	1	Isoeugenol
	35	8	Isoeugenol	Nein		
	40	8	Isoeugenol	Nein		
	48	4	Zimtaldehyd	Nein	2	Isoeugenol Hydroxycitronellal

Anmerkung:
Zeitintervall zwischen Epikutantestung (EKT) und oraler Provokationstestung (OPT)

8.4 Tabelle D: Übersicht weiterer Daten der 23 Personen mit Oraler Provokationstestung

Gruppe	Pat. NR.	Aktuelle Dermatitis	Nach Meiden von Duftstoffen		Weitere Typ IV – Sensibilisierungen	Atopie	Nahrungsmittel Unverträglichkeit	Abschlussdiagnose
			Besserung	Teilweise				
A	3	Keine	X		Nein	Nein	Nein	Allerg. KE
	4	Ja	X		Nein	Nein	Nein	Allerg. KE
	9	Ja	X		Ja	Nein	Ja	Allerg. KE
	10	Ja	X		Ja	Nein	Nein	Allerg. KE
	11	Ja		X	Ja	Ja	Nein	Allerg. KE
	12	Keine	X		Nein	Ja	Nein	Allerg. KE
	19	Ja	X		Ja	Ja	Ja	Allerg. KE
	25	Keine		X	Ja	Ja	Nein	Allerg. KE
	27	Keine		X	Ja	Ja	Ja	Allerg. KE
	29	Keine	X		Ja	Ja	Nein	Allerg. KE
	30	Keine	Keine Aussage möglich		Ja	Ja	Nein	Allerg. KE
	31	Keine	X		Ja	Ja	Nein	Ekzem unklarer Genese
	33	Ja	X		Nein	Nein	Nein	Allerg. KE
	34	Ja	X		Ja	Ja	Nein	Allerg. KE
	36	Ja		X	Ja	Nein	Nein	Allerg. KE
	37	Keine	X		Nein	Nein	Ja	Allerg. KE
42	Keine		X	Ja	Nein	Nein	Allerg. KE	
44	Keine	X		Ja	Nein	Ja	Allerg. KE	
49	Keine	X		Ja	Ja	Nein	Allerg. KE	
B								
	23	Ja	Keine Aussage möglich		Ja	Nein	Nein	Ekzem unklarer Genese
	35	Ja	Keine Aussage möglich		Nein	Nein	Nein	Perianales Ekzem
	40	Ja	Keine Aussage möglich		Ja	Nein	Nein	Allerg. KE
48	Keine	Keine Aussage möglich		Ja	Ja	Nein	Allerg. KE	

Anmerkung: Allerg. KE = allergisches Kontaktekzem

8.5 Tabelle E: Übersicht der Reaktionen auf die orale Provokationstestung

Pat. NR.	Zeitintervall (in Wochen)	Oral provozierte Substanz	Reaktionsbeschreibung:		1. Auftreten	Dauer (in Stunden)*
			Art	Lokalisation		
4	2	Zimtaldehyd	Hautrötung	Füße beidseits Linkes Auge	12 Stunden p. E.	72
10**	8	Pfefferminzöl	Verstärkung des Ekzems	Gesicht (perioral)	36 Stunden p. E.	72
11	1	Eugenol	Aufflammen des Epikutantestareals von Duftstoff-Mix	Rücken	12 Stunden p. E.	120
	3	Vanillin	Hautrötung	Gesicht (periorbital)	6 Stunden p. E.	120
12	2	Eugenol	Aufflammen des Epikutantestareals von Duftstoff-Mix	Rücken	12 Stunden p. E.	36
37	2	Isoeugenol	Verstärkung des Ekzems	Gesicht (Stirn, Nase)	8 Stunden p. E.	24
49	3	Eugenol	Aufflammen des Epikutantestareals von Duftstoff-Mix	Rücken	72 Stunden p. E.	96

Anmerkungen:

p.E. = post Expositionem

* = Dauer der Hauterscheinung vom ersten Auftreten bis zum Verschwinden

** = Patientin hat insgesamt an vier oralen Provokationstestungen teilgenommen, doch nur mit einmaliger Reaktion

9 LEBENSLAUF

Name: Nicole Fornoff

Anschrift: Königinstr. 83
80539 München

Geboren: 17. Mai 1974
in Kösching

Familienstand: ledig

Konfession: römisch – katholisch

Eltern: Egon Fornoff, Versicherungskaufmann
Edith Fornoff – Riepel, Versicherungskauffrau

Schulbildung: 1980 – 1984 Volksschule in Pförring
1984 – 1993 Gnadenthal – Gymnasium in
Ingolstadt, mit dem Abschluss
Abitur

Berufsausbildung: Sep. 93 – Juli 95 Ausbildung zur medizinisch –
technischen Radiologieassistentin

Studium: ab WS 94 Immatrikulation an der Universität
Regensburg für die Vorklinik
(aber ohne Teilnahme wegen
Berufsausbildung)
von WS 95 – SS 98 Medizinstudium – Vorklinik
an der Uni Regensburg
von WS 98 – SS 03 klinischer Abschnitt an der
TU München, mit Beendigung
des Studiums am 6. Mai 2003

10 DANKSAGUNG

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. phil. J. Ring, der es mir ermöglichte, meine Dissertation an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München zu erstellen.

Herzlichst danke ich Frau Professor Dr. med. E. Vocks für die Themenstellung, die tatkräftige Unterstützung und die allzeit hilfsbereite Betreuung.

An Frau R. Busch, Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München geht mein Dank für die Beratung und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Grossen Dank an die Mitarbeiter der Allergieabteilung am Biederstein, insbesondere an Herrn Professor J. Rakoski für die wertvollen Anregungen und Beratung sowie Schwester A. Cerci, die mir bei der Patientenplanung unschätzbare Hilfestellung leistete.

Meiner Schwester für die Geduld und die Hilfe bei meinen computertechnischen Problemen.