

Vergleichende Untersuchungen zum kumulativen
in-vivo Irritationspotential beruflich relevanter alkoholischer Irritanzen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

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

von Sophie Welle

geboren am 06. Juni 1993 in Bad Salzungen

Gutachter:

1. Prof. Dr. Peter Elsner, Jena
2. Prof. Dr. Astrid Heutelbeck, Jena
3. Prof. Dr. Manigè Fartasch, Bochum

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.08.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	8
2	Einleitung	10
2.1	Das berufsbedingte irritative Kontaktekzem	10
2.2	Aufbau und Funktion der Hautbarriere	11
2.3	Händedesinfektionsmittel - beruflich relevante alkoholische Irritanzen.....	14
2.3.1	Händehygiene.....	14
2.3.2	Alkoholische Wirkstoffe und Wirkbereiche	14
2.3.3	Kumulatives Irritationspotential und Co-Exposition durch Okklusion	16
3	Ziele der Arbeit.....	19
4	Methodik	20
4.1	Studienaufbau	20
4.2	Probandenauswahl.....	20
4.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
4.2.2	Sicherheit der Probanden	21
4.2.3	Atopische Hautdiathese	22
4.3	Alkoholische Irritanzen.....	23
4.4	Messverfahren.....	24
4.4.1	Klinische Bewertung	24
4.4.2	Spektrophotometrie.....	25
4.4.3	Corneometrie	26
4.4.4	Tewametrie	28
4.4.5	Messbedingungen.....	29
4.4.6	Biomarkerbestimmung mit FibroTx® TAP (Studie II)	30
4.5	Untersuchungsmaterial.....	31
4.6	Repetitiver okklusiver Irritationstest (ROIT)	32
4.7	Statistik.....	33
4.8	Studie I	34
4.8.1	Fragestellung	34
4.8.2	Untersuchungsablauf	34
4.8.3	Statistische Auswertung.....	35

4.9	Studie II	36
4.9.1	Fragestellung	36
4.9.2	Untersuchungsablauf	36
4.9.3	Statistische Auswertung.....	37
4.10	Fragebogenuntersuchung	38
5	Ergebnisse	39
5.1	Probandenkollektiv	39
5.1.1	Studie I.....	39
5.1.2	Studie II.....	39
5.2	Auswertung der Klimabedingungen.....	40
5.3	Auswertung des Erlanger Atopie-Scores.....	40
5.4	Studie I	40
5.4.1	Kontrollfelder.....	40
5.4.2	Visueller Irritationsscore.....	43
5.4.3	Hautrötung	46
5.4.4	Transepidermaler Wasserverlust	47
5.4.5	Hornschichthydratation	49
5.5	Studie II	51
5.5.1	Hautphysiologische Messung	51
5.5.2	Biomarkernachweis.....	51
5.5.3	Kallikrein-assoziierte Peptidase 5	52
5.5.4	Interleukin 1 α und Interleukin-1-Rezeptorantagonist.....	54
5.6	Fragebogenuntersuchung	60
6	Diskussion.....	62
6.1	Studie I: Hautphysiologische Parameter.....	62
6.2	Studie II: Biomarker	66
6.3	Methodische Erwägungen	70
7	Schlussfolgerung und Ausblick	74
8	Literaturverzeichnis	76
9	Anhang.....	81

Abkürzungsverzeichnis

C°	Grad Celcius
%	Prozent
Δ	Differenz
Abb.	Abbildung
AE	Arbiträre Einheiten
aq.	in Wasser gelöst
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCL-27	Chemokin (C-C motif) Ligand 27
CIE	Commission Internationale de l'Eclairage
cm	Zentimeter
CXCL-2	Chemokin (C-X-C motif) Ligand 2
D65	Normlichtart mit Farbtemperatur von 6504 Kelvin
EEMCO	European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical
ELISA	enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (enzyme-linked immunosorbent assay)
eqv.	gleichwertig (engl. equivalence)
ESCD	European Society of Contact Dermatitis
g/m ² h	Gramm pro Stunde und Quadratmeter (auch: g/m ² x h)
h	Stunde
hBD-2	humanes β-Defensin 2
HSO	Handschuhokklusion
IL-1-RA	Interleukin-1-Rezeptorantagonist
IL-1α	Interleukin 1 α
IL-8	Interleukin 8
KLK-5	Kallikrein 5 (auch Kallikrein-assoziierte Peptidase 5)
μL	Mikroliter
mm	Millimeter
n	Anzahl
N	Newton (kg×m/s ²)
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter

nm	Nanometer
Nr.	Nummer
ROIT	Repetitiver okklusiver Irritationstest
Ph. Eur.	Pharmakopoea Europaea (europäisches Arzneibuch)
SD	Standardabweichung
SLS	Natriumlaurylsulfat (sodium lauryl sulfate)
Tab.	Tabelle
TAP	Transepidermales Analyse Patch. Mehrzahl=TAPs
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
v/v	Volumenprozent [ml/100ml]
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation, World Health Organization
w/w	Masseprozent [g/100g]
ϵ	relative Dielektrizitätskonstante, Dielektrizitätszahl

1 Zusammenfassung

Das irritative Kontaktekzem stellt den größten Anteil der berufsbedingten Hauterkrankungen dar. Die subtoxisch-kumulative Form wird durch wiederholte Exposition gegenüber nicht akut toxischen Hautirritanzen hervorgerufen. Feuchtarbeit, zu der auch mehrstündige Hautokklusion durch Schutzhandschuhe zählt, stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des irritativen Kontaktekzems dar. Pflegekräfte gehören zu den Hochrisikoberufsgruppen. Die Anforderungen an Händehygiene in Gesundheitsberufen beinhalten den Einsatz effektiver alkoholischer Händedesinfektionsmittel. Die enthaltenen Wirkstoffe n-Propanol, Isopropanol und Ethanol sind als milde Hautirritanzen bekannt. Ausgehend von der Hypothese, dass alkoholische Desinfektionsmittel relevante Arbeitsplatzirritanzen darstellen, wurden in der vorliegenden Studie alkoholische Testlösungen in Anlehnung an anerkannte Händedesinfektionsmittel untersucht. Ziel der Arbeit war das Erfassen des kumulativen Irritationspotentials. Es sollte insbesondere geprüft werden, welchen Effekt zusätzliche Hautokklusion durch Schutzhandschuhe auf ein etwaiges Irritationspotential hat.

Die Untersuchungen erfolgten in-vivo an hautgesunden Probanden im doppelblinden Studiendesign. In einem viertägigen repetitiven okklusiven Irritationstest an der Unterarmhaut wurden die Testlösungen zweimal täglich für je 45 Minuten appliziert. Ein Teil der Testfelder wurde täglich für acht Stunden zusätzlich mit Handschuhmaterial okkludiert. Die klinische Bewertung erfolgte mittels visuellem Irritationsscore. Die hautphysiologischen, apparativen Messungen umfassten die Messung der Hautrötung mittels Spektrophotometrie, die Messung des Transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) und die corneometrische Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit. In einem zweiten Teil der Studie wurden proteinische Biomarker, die möglicherweise relevant für Entzündungs- und Irritationsvorgänge in der Haut sind, mit der neuartigen ex-vivo-Methode FibroTx® TAP untersucht.

Hinsichtlich visueller Beurteilung der Hautirritation fand sich für die alkoholischen Testlösungen ein schwaches Irritationspotential, das in den apparativen Messungen vor allem durch eine geringe Zunahme des Transepidermalen Wasserverlustes und eine deutliche Abnahme der Hornschichtfeuchtigkeit quantifizierbar war. Zudem zeigten sich im Hinblick auf den Nachweis von Kallikrein-assoziiertes Peptidase 5 (KLK-5), Interleukin 1 α (IL-1 α) und Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1-RA) Unterschiede zwischen den alkoholischen Testlösungen. Die Ethanol-basierte

Testlösung beeinflusste die Biomarker dabei im Vergleich geringer. Insgesamt wirkte sich die zusätzliche mehrstündige Hautokklusion durch Schutzhandschuhmaterial nicht eindeutig im Sinne einer Irritationsverstärkung aus.

Die Ergebnisse der hautphysiologischen Messungen bestätigten die Erkenntnisse bisheriger Untersuchungen, dass die kurzkettigen Alkohole als milde Hautirritanzen einzustufen sind. Aus unserer Studie ging erkennbar hervor, dass beruflich relevante alkoholische Irritanzen bei repetitiver Applikation und langer kumulativer Exposition die Hautbarrierefunktion beeinträchtigen können. Interessanterweise erwies sich in unserem Testmodell die zusätzliche Handschuhokklusion nicht als Risikofaktor für eine Verstärkung der Hautbarriereschädigung durch alkoholische Irritanzen. Es fanden sich sogar Hinweise auf gegenteilige Effekte, im Sinne einer Verminderung der Barriereschädigung, durch zusätzliche Handschuhokklusion. Im Gegensatz dazu wird das Irritationspotential von Detergenzien wie Natriumlaurylsulfat (SLS), das als Vergleichsirritanz eingesetzt wurde, durch Handschuhokklusion deutlich erhöht.

Die Resultate der ex-vivo-Bestimmungen von KLK-5, die sich mit den bisherigen Forschungsergebnissen decken, sowie von IL-1 α und IL-1-RA in unserer Studie geben Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit bzw. geringere kumulative Irritabilität von Ethanol, die sich anhand hautphysiologischer Parameter (Studie I) nicht zeigte. Diese Resultate werten wir als Hinweis auf ein unterschiedliches Irritationspotential beruflich relevanter alkoholischer Lösungen, da die nachgewiesenen Biomarker unter anderem für die Homöostase der Hautbarriere sowie für Entzündungsvorgänge relevant sind. Gegenwärtig fehlen allerdings klinische Studien zum Vergleich, vor allem mit der hier angewendeten neuartigen Messmethode für die Biomarker.

Die Ergebnisse bieten Anhaltspunkte für Überlegungen zum Einsatz der Alkohole in Händedesinfektionsmitteln im berufsdermatologischen Kontext. Zusätzliche mehrstündige Hautokklusion durch Schutzhandschuhe erwies sich für das Irritationspotential alkoholischer Irritanzen als nicht wesentlich. Die Erkenntnisse auf Ebene der Biomarker bilden Anknüpfungspunkte für weitere Untersuchungen. So könnten in Zukunft bevorzugt diejenigen Händedesinfektionsmittel eingesetzt werden, deren alkoholischen Wirkstoffe sowohl hautphysiologisch als auch auf Ebene der Biomarker am besten verträglich sind und die geringste kumulative Irritabilität aufweisen.

2 Einleitung

2.1 Das berufsbedingte irritative Kontaktekzem

Die am häufigsten angezeigten Berufskrankheiten in Deutschland sind Hauterkrankungen. Die Inzidenz liegt in etwa bei sieben Neuerkrankungen pro zehntausend Beschäftigten und Jahr (Dickel et al. 2001, Diepgen und Coenraads 1999). Mit einem Anteil von über neunzig Prozent stehen Kontaktekzeme (engl. contact dermatitis) an der Spitze der berufsbedingten Hauterkrankungen (Diepgen 2012). Kontaktekzeme sind entzündliche, nicht-infektiöse Ekzemerkrankungen, die nach Kontakt mit exogenen Noxen, unter anderem im Rahmen beruflicher Exposition, auftreten können. Eine Ekzemreaktion der Haut ist charakterisiert durch das Auftreten von Hautrötung, Exsudation, Bläschen, Papeln und Schuppen, die nach- und nebeneinander bestehen können (Brasch et al. 2014). Ätiologisch werden allergische Kontaktekzeme von irritativen Kontaktekzemformen, hervorgerufen durch chemisch oder physikalisch wirkende Noxen, unterschieden. Die individuelle Erkrankungsbereitschaft wird aufgrund endogener Faktoren, wie bspw. dem Vorliegen einer atopischen Hautdiathese, erhöht (Dickel et al. 2003, Kezic et al. 2009). Des Weiteren begünstigt das Vorliegen bestimmter Umweltfaktoren, wie niedrige Luftfeuchtigkeit, hohe Temperaturen oder Hautokklusion, ebenfalls die Krankheitsentstehung (Diepgen et al. 2009). Den genannten Faktoren ist gemein, dass sie sich ungünstig auf die Hautbarriere auswirken können.

Bei berufsbedingten Kontaktekzemen handelt es sich vorwiegend um irritative Kontaktekzeme, die darüber hinaus in etwa zwei Drittel der Fälle unter anderem mit Feuchtarbeit in Verbindung gebracht werden (Caroe et al. 2014). Typischerweise sind aufgrund der Exposition bevorzugt die Hände betroffen. Die negativen, erkrankungsbedingten Auswirkungen auf die Lebensqualität von Betroffenen und der resultierende gesundheitsökonomische Aufwand hinsichtlich entstehender Kosten sind enorm und unterstreichen auch die Wichtigkeit präventiver Maßnahmen (Meding und Swanbeck 1990, Coenraads et al. 2004).

Das irritative, subtoxisch-kumulative Handekzem entsteht durch die wiederholte Einwirkung von Hautirritanzien in unterschwelligen, d.h. nicht akut toxischen, Konzentrationen und ist an exponierten Hautstellen, vorwiegend am Handrücken und Unterarmpartien, lokalisiert (Diepgen et al. 2009). Bei irritativ geschädigter Haut erhöht sich überdies durch die Begünstigung der Penetration von Allergenen die

Wahrscheinlichkeit des Auftretens sekundärer allergischer Kontaktekzeme, sogenannter Mehrphasenekzeme (Diepgen et al. 2009).

Beschäftigte in Gesundheitsberufen gehören zu den Hochrisikogruppen für die Entwicklung berufsbedingter Kontaktekzeme (Diepgen 2012, Higgins et al. 2016). Die hohen Anforderungen an Händehygiene und der daraus resultierende tägliche Kontakt mit möglichen hautirritierenden Substanzen tragen dazu bei. Für Mitarbeiter in Gesundheitsberufen werden als wichtige allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung von berufsbedingten irritativen Handekzemen in erster Linie Feuchtarbeit, aber auch der Gebrauch von Händedesinfektionsmitteln und Detergenzien zur Händehygiene angesehen (Behroozy und Keegel 2014, Friis et al. 2014). Innerhalb der Krankenhauspopulation sind vor allem Pflegekräfte betroffen (Flyvholm et al. 2007, Ibler et al. 2012). Die Prävalenz irritativer Kontaktekzeme liegt dabei unter Beschäftigten auf Intensivstationen höher (Lampel et al. 2007).

2.2 Aufbau und Funktion der Hautbarriere

Die Haut ist mit fast zwei Quadratmetern das größte Organ des Menschen. Sie erfüllt Schutz-, Abwehr- und Sinnesfunktionen, bildet eine Barriere zwischen „außen“ und „innen“ und steht dabei ständig in Kontakt mit der Umwelt. Die Haut besteht morphologisch aus drei Schichten: der Epidermis, der bindegewebigen Dermis und der aus Fettgewebe bestehenden Subkutis, die den tiefen Faszien aufsitzt.

Die Epidermis bildet die äußere Hautschicht und stellt ein verhornendes Plattenepithel dar. Sie gliedert sich histologisch von innen nach außen in das Stratum basale, das Stratum spinosum, das Stratum granulosum und das Stratum corneum. Der vorherrschende Zelltyp sind Keratinozyten, die aus den Stammzellen im Stratum basale hervorgehen und im Verlauf ihrer Reifung terminal als verhornte, kernlose Korneozyten die Hornschicht (Stratum corneum) bilden. Der sogenannte „cornified envelope“ (verhornte Hülle), bestehend aus quervernetzten Proteinen an der Membraninnenseite, erhöht die Widerstandsfähigkeit der Korneozyten. Im Stratum corneum sind die Korneozyten in eine Lipidmatrix, bestehend aus Ceramiden, Cholesterol und freien Fettsäuren, eingebettet (Elias und Feingold 1988).

Die 10-100 µm dicke Hornschicht ist wesentlicher Träger der Barrierefunktion der Haut, da sie wichtige Komponenten für Schutz- und Abwehrfunktionen, lokalisiert innerhalb der Korneozyten und im Interzellularraum, enthält (Elias 2005). Der

Keratinocytenverband, zusammen gehalten über Korneodesmosomen, sichert die mechanische Belastbarkeit der Haut, während die lamellar in Doppelschichten organisierten Lipide den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) und die Penetration äußerer Noxen begrenzen. Die hygroskopische Eigenschaft des Stratum corneum und damit dessen natürliche Hydratation wird neben dem Vorhandensein der interzellulären Lipide auch durch die sogenannten Natural Moisturizing Factors (NMF) aufrechterhalten. NMF bezeichnet eine Gruppe wasserbindender Substanzen im Stratum corneum. Zu ihnen gehören Aminosäuren und deren Derivate sowie Laktat, Zuckermoleküle und Harnstoff (Rawlings und Harding 2004). NMF sind unter anderem in der interzellulären Lipidmatrix eingebettet (Imokawa et al. 1991). Zudem kommt Glycerol im Stratum corneum als natürliches endogenes Befeuchtungsmittel vor (Verdier-Sevrain und Bonte 2007). Das Protein Filaggrin, welches aus dem Vorläuferprotein Profilaggrin hervorgeht und entscheidend für den Verhornungsprozess und für die mechanische Stabilität des Stratum corneum ist, stellt eine wichtige Vorstufe der NMF dar (Rawlings und Harding 2004). Die Kallikrein-assoziierte Peptidase 5 (KLK-5) ist ein mögliches Schlüsselenzym für die Profilaggrin-Reifung und damit an der Bildung der Hautbarriere beteiligt (Sakabe et al. 2013). KLK-5 hat überdies Einfluss auf die Desquamation der Haut, da es interzelluläre Adhäsionsmoleküle der Korneozyten spalten kann (Eissa und Diamandis 2008). Bei längerer Wasserexposition quillt die Hornschicht auf, wodurch sich deren Permeabilität erhöht, während die Elastizität und damit die Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischem Stress sinkt (Agache et al. 1973).

Das Stratum corneum ist ein wichtiger Regulator immunologischer Vorgänge der Haut. Verletzungen oder Schädigungen der Hautbarriere führen zur Freisetzung oder Produktion von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren aus lebenden Epidermiszellen (Elias 2005). Diese Proteine und Peptide sind Indikatoren biologischer Prozesse und werden als Biomarker bezeichnet. Als erster Schritt der Inflammationskaskade kommt es zur Freisetzung von Interleukin 1 α (IL-1 α) im Stratum corneum und aus Keratinocyten, was wiederum weitere Zellen zur Ausschüttung früher pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine, wie z.B. Interleukin 8 (IL-8, auch CXCL-8), anregt (Wood et al. 1992, De Jongh et al. 2006). Auch Wachstumsfaktoren, wie der Vaskuläre Endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), werden von Keratinocyten im Rahmen von Entzündungsvorgängen hochreguliert und ausgeschüttet (Palacio et al. 1997). Zur Steuerung der Inflammation kann es im weiteren Verlauf auch zur

Freisetzung anti-inflammatorischer Mediatoren, wie z.B. dem Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1-RA), im Stratum corneum und aus Keratinozyten kommen (De Jongh et al. 2007b). Das Verhältnis von anti- zu pro-inflammatorischen Zytokinen kann sich je nach Entzündungssituation ändern. Repetitive Exposition gegenüber Modellirritanzen, wie Natriumlaurylsulfat (SLS), wirkt sich auf das IL-1-RA/IL-1 α -Verhältnis aus (De Jongh et al. 2007a). Erhöhte Spiegel inflammatorischer Marker korrelieren zudem mit erhöhter Expression antimikrobieller Peptide, zu welchen auch das humane β -Defensin 2 (hBD-2) zählt (Brogden et al. 2012). Die Untersuchung entzündungsrelevanter Biomarker gibt Hinweise auf pathophysiologische Prozesse im Stratum corneum und kann helfen, Zusammenhänge besser zu verstehen.

Exogene Irritantien haben bei Hautkontakt das Potential, die Hautbarriere zu schädigen und eine Entzündungsreaktion auszulösen. Dabei laufen verschiedene Prozesse ab (Abb. 1). Das Irritanz schädigt die epidermalen Zellen, so dass es zum „Auslaufen“ (Leakage) intrazellulärer Bestandteile, wie unter anderem IL-1 α , kommt. Die Zellen werden aktiviert, was eine Ausschüttung weiterer inflammatorischer Mediatoren bewirkt. Folgen der Entzündung sind Verdickung und Schuppung sowie Rötung und Ödem der Haut (Corsini und Galli 2000). Der Störung der Hautbarriere kommt bei der Entwicklung des irritativen Kontaktekzems eine zentrale Bedeutung zu.

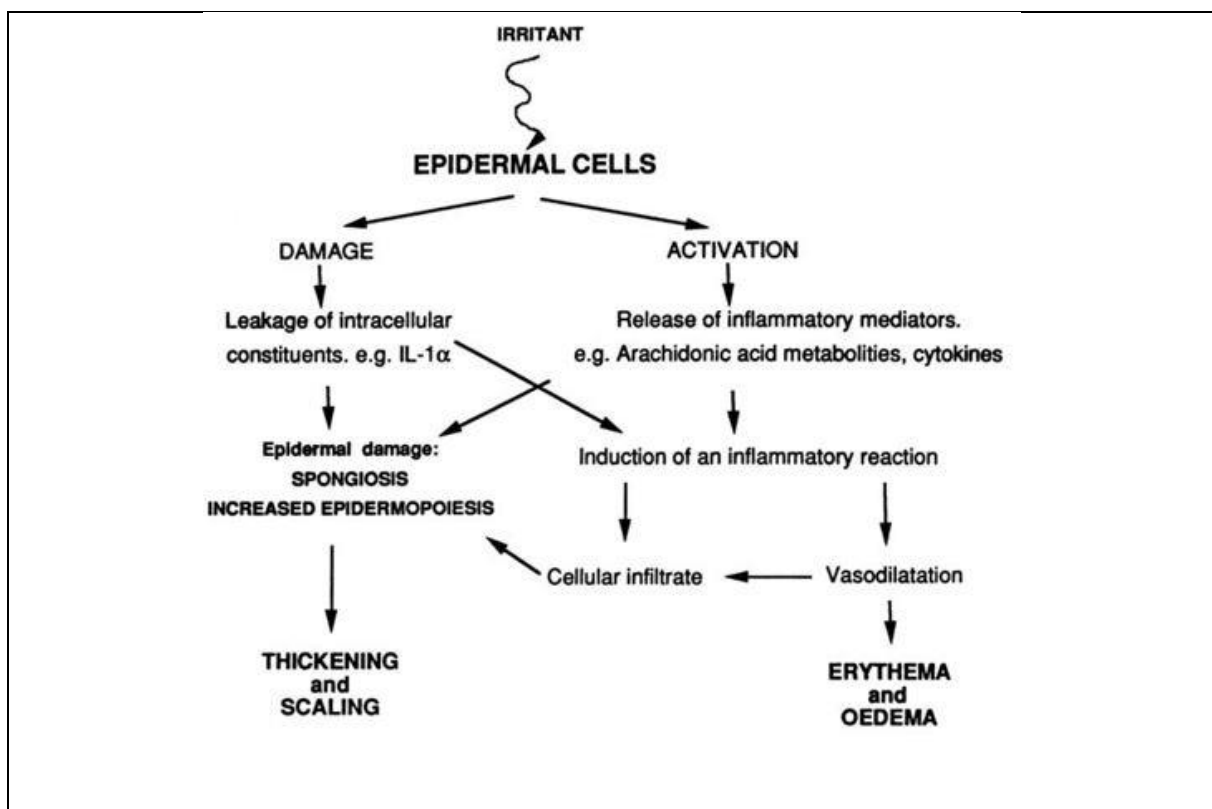


Abb. 1: Abfolge von Ereignissen nach topischer Applikation von Hautirritanzen. (nach Corsini und Galli 2000, S. 204, Fig. 1)

2.3 Händedesinfektionsmittel - beruflich relevante alkoholische Irritanzen

2.3.1 Händehygiene

Händehygiene spielt eine Schlüsselrolle in der Vermeidung nosokomialer Infektionen und ist primärer Bestandteil der Infektionskontrolle im klinischen Alltag (Barnes et al. 2014). Die Anforderungen an Händedesinfektionsmittel sind hoch. Wirksamkeit gegen multiresistente Keime und Viren soll, neben bestehender guter Hautverträglichkeit, gewährleistet sein. Die Verwendung Alkohol-basierter Händedesinfektionsmittel bildet aktuell den Standard effektiver Händehygiene (Pittet et al. 2009).

Im stationären Bereich sind vor allem auf Intensivstationen und im Operationsbereich sehr hohe Frequenzen an durchzuführenden Händedesinfektionen, entsprechend der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) formulierten „5 Momente der Händehygiene“, angezeigt (Pittet et al. 2009). Eine Untersuchung an europäischen Krankenhäusern zum Verbrauch von Alkohol-basierten Händedesinfektionsmittel in Milliliter pro Patiententag (mL/PD) ergab einen medianen Verbrauch von 21 mL/PD. Auf Intensivstationen lag der Verbrauch bei 66 mL/PD, während er auf Nicht-Intensivstationen 13 mL/PD betrug (Hansen et al. 2015). Auf Intensivstationen ergeben sich gemäß WHO-Empfehlungen acht bis zehn erforderliche Händedesinfektionen pro Patient und Stunde (Hagel et al. 2015, Scheithauer et al. 2009). Pro hygienische Händedesinfektion sollen dabei in etwa 3 mL Desinfektionsmittel verwendet werden. Neben dem Ziel der Infektionsvermeidung im klinischen Alltag kommt, bei hoher geforderter Anwendung Alkohol-basierter Händedesinfektionsmittel, der langfristigen Hautverträglichkeit eine wichtige Rolle zu, da sie überdies die Folgebereitschaft für Händedesinfektion beeinflusst (Stutz et al. 2009).

2.3.2 Alkoholische Wirkstoffe und Wirkbereiche

Entsprechend der „Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren“ stellen die Alkohole Ethanol, Isopropanol (Synonyme: 2-Propanol, Isopropylalkohol) und n-Propanol (Synonym: 1-Propanol) die in alkoholischen Händedesinfektionsmitteln zum Einsatz kommenden Wirkstoffe dar (Robert-Koch-Institut 2013). Dabei handelt es sich um kurzkettige aliphatische, einwertige Alkohole. Sie sind sehr gut wasserlöslich und leicht flüchtige Substanzen (DGUV, Gestis-Stoffdatenbank. <http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>). Im Allgemeinen beruht die desinfizierende Wirkung der Alkohole auf der unspezifischen Denaturierung von Proteinen und somit einer breiten

Wirkung gegen Mikroorganismen. Alkohole weisen aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften eine gute Hautpenetration auf und wirken schnell. Angesichts der besseren Hautverträglichkeit kurzkettiger Alkohole werden alkoholische Verbindungen mit mehr als vier Kohlenstoffatomen nicht zur Händedesinfektion eingesetzt (Robert-Koch-Institut 2016). Die im Folgenden genannten Prozentangaben entsprechen, sofern nicht anders angegeben, Volumenprozentangaben.

Ethanol entspricht der Summenformel C_2H_5OH und ist außer als Wirkstoff in Desinfektionsmitteln auch ein häufig vorkommender Naturstoff. In Händedesinfektionsmitteln wird Ethanol als Einzelsubstanz in einer Konzentration von 50%-96% eingesetzt. Unbehüllte Viren werden in der Regel erst ab einer höheren Konzentration >80% und einer längeren Einwirkdauer inaktiviert. Ethanol ist insbesondere gegen unbehüllte Viren wirksamer als die Propanole (Robert-Koch-Institut 2016). Die Propanole, n-Propanol und Isopropanol, entsprechen der Summenformel C_3H_7OH . Der Unterschied der Substanzen besteht in der Position der Hydroxylgruppe, die sich bei Isopropanol am zentralen Kohlenstoffatom befindet. Der optimale Wirkungsbereich der jeweiligen Einzelsubstanz gegen Bakterien liegt für n-Propanol zwischen 50% und 60% und für Isopropanol zwischen 60% und 85% (Robert-Koch-Institut 2016). N-Propanol ist in den in der o.g. Liste des RKI aufgeführten Händedesinfektionsmitteln in niedrigeren Konzentrationen als Ethanol und Isopropanol enthalten und nicht als alleiniger Wirkstoff, sondern in Kombination vertreten (Robert-Koch-Institut 2013). Isopropanol und Ethanol werden auch als alleinige Wirkstoffe eingesetzt. Händedesinfektionsmittel werden hinsichtlich ihres mikrobiologischen Wirkungsspektrums eingeteilt. Zur Inaktivierung von Viren geeignete Präparate werden als viruzid bezeichnet. Entsprechend der „Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und –verfahren“ (Robert-Koch-Institut 2013) werden viruzid wirkende Desinfektionsmittel von begrenzt viruzid und nicht-viruzid wirkenden Desinfektionsmitteln unterschieden. Die als viruzid eingestuften alkoholischen Händedesinfektionsmittel sind Ethanol-basiert und enthalten Ethanol entweder als Einzelwirkstoff oder in Kombination.

In der vorliegenden Studie werden alkoholische Irritanzen in Anlehnung an ihr Vorkommen in Händedesinfektionsmitteln untersucht. Der Volumenalkoholgehalt variiert in gebräuchlichen Händedesinfektionsmitteln, weshalb die untersuchten Testlösungen dahingehend ebenfalls Unterschiede aufweisen.

2.3.3 Kumulatives Irritationspotential und Co-Exposition durch Okklusion

Präzise Kenntnisse über das Irritationspotential beruflich auf der Haut zur Anwendung kommender Substanzen sind erforderlich, um u.a. Präventionsmaßnahmen gegenüber Hautirritationen zu optimieren. Das Irritationspotential wird beeinflusst von der Dauer und Häufigkeit der Einwirkung, der Co-Exposition zu weiteren Irritanzen und Umweltfaktoren, sowie der individuellen Hautempfindlichkeit und dem Hautzustand zum Zeitpunkt der Einwirkung (Chew und Maibach 2006).

Im Krankenhausbereich kommen neben der Händedesinfektion multiple Expositionen gegenüber der Haut vor. Dazu zählen besonders die Anwendungen von Detergenzien bei Handwaschung und die Hautokklusion durch Schutzhandschuhe (Diepgen 2012). Feuchtarbeit stellt einen Hauptrisikofaktor für beruflich bedingte Hautirritation dar (Behroozy und Keegel 2014). Entsprechend der „Technischen Regel für Gefahrenstoffe 401“ sind die Kriterien für Feuchtarbeit erfüllt, wenn täglich mehr als zwei Stunden mit den Händen Arbeiten im feuchten Milieu ausgeführt oder häufig die Hände gereinigt oder Schutzhandschuhe mit Okklusionseffekt für die entsprechende Zeit getragen werden. Die Anwendungen von Detergenzien und Desinfektionsmitteln werden unter anderem als gefährdende Arbeitsbedingungen betrachtet (TRGS 2008). Aufgrund ihres Vorkommens in Händedesinfektionsmitteln wurden kurzkettige Alkohole bereits in repetitiven Irritationsstudien untersucht. Ethanol, Isopropanol und n-Propanol sind seit Langem bekannte Hautirritanzen (Tupker et al. 1997a, Lübke et al. 2001). Zum Ausmaß der kumulativen Irritation bei wiederholter Einwirkung und zusätzlicher Co-Exposition mit Okklusion durch Schutzhandschuhe, wie sie im Klinikalltag vorkommt, ist bisher allerdings wenig bekannt. Selbst wenn alkoholische Händedesinfektionsmittel bereits als milde Irritanzen angesehen werden, so könnte das Irritationspotential kumulativ und unter Vorhandensein von Kofaktoren höher sein als bisher angenommen.

Das Irritationspotential kann sowohl in-vitro als auch in-vivo untersucht werden. Angesichts beruflicher Exposition ist vor allem das kumulative in-vivo Irritationspotential von Interesse. Da die reale Situation im beruflichen Alltag lediglich modelliert werden kann, ist der Einsatz hautphysiologischer Messverfahren, die bereits Hinweise auf subklinische Irritation geben können, erforderlich. Mithilfe neuerer Methoden zur Bestimmung von Biomarkern aus der Haut können darüber hinaus neue Erkenntnisse zur Veränderung epidermaler Enzyme und Zytokine nach Einwirkung des Irritanz gewonnen werden. Visscher et al. untersuchten Beschäftigte in

Gesundheitsberufen hinsichtlich epidermaler Biomarker und fanden Hinweise darauf, dass Händehygiene die epidermale Entzündungskaskade in Gang setzt (Visscher et al. 2010). Da Alkohole als Hauptinhaltsstoffe der Desinfektionsmittel eine Grundlage der Händehygiene im klinischen Alltag darstellen, sollen in der vorliegenden Studie alkoholische Irritanzen auf ihr kumulatives Irritationspotential und in Co-Exposition mit Handschuhokklusion untersucht werden.

Zur Untersuchung des Irritationspotentials wurde das Modell eines repetitiven okklusiven Irritationstest gewählt. Die zusätzliche Handschuhokklusion nach epikutaner Irritanzenexposition wird als Co-Irritantz betrachtet und damit die Gesamtwirkung auf der Haut im Sinne einer Tandem-Irritation bewertet (Wigger-Alberti et al. 2002, Kartono und Maibach 2006). Antonov et al. zeigten in einem repetitiven okklusiven Tandem-Irritationstest, sogenannte Tandemeffekte durch ein mildes Händewaschmittel und Handschuhokklusion (Antonov et al. 2013). Ein solcher synergistischer Tandemeffekt bedeutet, dass durch Exposition mehrerer Irritanzen eine Reaktion hervorgerufen wird, die über eine Addition der Einzeleffekte hinausgeht. Händewaschmittel und Handschuhokklusion separat zeigten entsprechend einen deutlich geringeren Anstieg des Transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) als Zeichen der Hautbarrierschädigung. Angelova-Fischer et al. fanden heraus, dass Okklusion mit Wasser vor Exposition mit n-Propanol die Hautirritation verstärkte (Angelova-Fischer et al. 2016).

In Betrachtung alkoholischer Lösungen als alleinige Irritanzen wurden bisher folgende Erkenntnisse gewonnen: Sie führen zur Abnahme der Hornschicht-Feuchtigkeit und dadurch zur Austrocknung der Haut (Löffler und Kampf 2008). Kurzkettige aliphatische Alkohole haben einen Effekt auf die Stratum corneum-Lipide (Kwak et al. 2012, Horita et al. 2015). Angelova-Fischer et al. konnten in einem repetitiven in-vivo Irritationstest mit n-Propanol 60% zudem zeigen, dass der Natural Moisturizing Factor (NMF) nach Exposition absinkt (Angelova-Fischer et al. 2016). Insgesamt wird das Irritationspotential der Alkohole, in zur Händedesinfektion gebräuchlichen Konzentrationen, in hautphysiologischen Studien eher als gering bewertet (Löffler und Kampf 2008). Im Vergleich zur Handwaschung mit oberflächen-aktiven Detergenzien zeigten sich, neben einer corneometrisch erfassbaren Hornschichtaustrocknung, niedrige bis keine Anstiege des TEWL (Slotosch et al. 2007, Löffler und Kampf 2008). Löffler et al. fanden nach einem einmaligen 48-h Patch Test mit n-Propanol, Isopropanol und Ethanol jeweils in Konzentrationen von 60% bis 90% w/w keinen

TEWL-Anstieg im Vergleich zur unbehandelten Haut (Löffler und Kampf 2008). Pedersen et al. untersuchten in einem zweitägigen offenen Irritationstest ein alkoholisches Desinfektionsmittel (78% v/v Ethanol, 5% v/v Isopropanol, Glycerol) und konnten anhand der TEWL-Messung und Messung der Hautrötung keine signifikante Hautirritation nachweisen (Pedersen et al. 2005). Auf bereits vorgeschädigter Haut können Alkohole dennoch subjektive Missempfindungen, wie Brennen und Trockenheitsgefühl hervorrufen (Löffler und Kampf 2008). Lübbe et al. fanden für n-Propanol 60% auf mit Natriumlaurylsulfat (SLS) vorirritierter Haut in einem repetitiven offenen Irritationstest einen Anstieg des TEWL, während dies nach einer Vorirritation mit Wasser nicht zu beobachten war (Lübbe et al. 2001).

Bezüglich der Effekte auf die Hautbarriere durch Hautokklusion mit Schutzhandschuhen wurden bereits viele Studien durchgeführt, die zu verschiedenen Ergebnissen kommen. Viele Autoren haben durch alleinige Hautokklusion keine bis kaum Irritation induzieren können (Ramsing und Agner 1996a, Wetzky et al. 2009, Jungersted et al. 2010, Fartasch et al. 2012). Es wird deutlich, dass es demnach gar nicht so einfach ist, experimentell in-vivo Effekte durch Hautokklusion allein zu erzeugen; nur bei sehr langer Okklusion waren Effekte messbar (Ramsing und Agner 1996b, Antonov et al. 2013). Auf bereits irritierter Haut, in klinischen Studien zumeist durch das Modellirritanz SLS induziert, zeigten sich allerdings umso ausgeprägter ungünstige Effekte durch Okklusion, in Form einer deutlich verstärkten Hautbarriereschädigung oder verzögerter Heilung (Van der Valk und Maibach 1989, Jungersted et al. 2010, Fartasch et al. 2012).

Aus der aktuellen Studienlage ergeben sich Hinweise darauf, dass die Hautbarriereschädigung durch kurzkettinge Alkohole in beruflich relevanten Konzentrationen kumulativ und in Co-Exposition mit Handschuhokklusion eine Rolle spielen könnte. Im Klinikalltag werden frisch mit Desinfektionsmitteln benetzte Hände zum Teil stundenlang in Handschuhen okkludiert. Okklusion führt zur Erweichung und kann eine Penetration von Irritantien begünstigen und damit eine Irritationswirkung verstärken, wie bereits für SLS gezeigt, jedoch bisher nicht systematisch für alkoholische Händedesinfektionsmittel untersucht. Das unterstützt die Fragestellung hinsichtlich der Untersuchung des Irritationspotentials alkoholischer Irritantien, um deren Bedeutung für die Entstehung beruflich bedingter irritativer Kontaktekzeme besser zu verstehen.

3 Ziele der Arbeit

Das Ziel der Arbeit bestand im Erfassen und Vergleichen der kumulativen Irritationswirkung wässriger alkoholischer Lösungen vor dem Hintergrund der beruflichen Exposition.

Ausgehend von der Hypothese, dass alkoholische Händedesinfektionsmittel unterschiedlicher Zusammensetzung vor allem bei Co-Exposition zu weiteren potentiell irritativen Faktoren, hier mehrstündige Okklusion durch Schutzhandschuhe, als relevante Arbeitsplatzirritanzen für die Haut zu betrachten sind, wurden alkoholische Testlösungen in einem bereits etablierten repetitiven okklusiven in vivo-Irritationsmodell (ROIT) untersucht (Frosch und Kurte 1994, Wigger-Alberti et al. 1999, Schnetz et al. 2000). Die Testlösungen unterschieden sich hinsichtlich Alkoholgehalt und –zusammensetzung.

Hierbei interessierten besonders die Fragen, inwieweit sich signifikante Irritationseffekte nachweisen lassen, inwieweit sich die anschließende Okklusion durch Schutzhandschuhe auswirkt und ob signifikante Unterschiede zwischen den Testlösungen zu finden sind. Die Irritationseffekte wurden anhand klinischer Bewertung, apparativer Messung hautphysiologischer Parameter und mittels ex vivo-Bestimmung einer Auswahl von Biomarkern mit potentieller Relevanz für die Barriereintegrität bzw. Inflammation beim Kontaktekzem mit einer neuartigen Bestimmungsmethode beurteilt.

Ziel der klinischen Studie stellte die Prüfung folgender Hypothesen dar:

- Alkoholische Irritanzen führen im repetitiven okklusiven Testmodell zu einer signifikanten Hautirritation
- Das Irritationspotential alkoholischer Irritanzen wird durch Co-Exposition mit Handschuhokklusion verstärkt
- Alkoholische Irritanzen unterschiedlicher arbeitsplatzrelevanter Zusammensetzung unterscheiden sich in ihrem Irritationspotential
- Alkoholische Irritanzen führen im repetitiven okklusiven Testmodell zu einer nachweisbaren Veränderung ausgewählter Biomarker

Eine vorgeschaltete, ergänzend durchgeführte, nicht-repräsentative Fragebogenuntersuchung an Intensivpflegekräften am Universitätsklinikum Jena diente der orientierenden Erhebung eines Meinungsbildes zum subjektiven Empfinden möglicher Hautirritationen durch Händedesinfektionsmittel.

4 Methodik

4.1 Studienaufbau

Die klinische Studie gliederte sich in zwei Teile, im Folgenden als Studie I und Studie II bezeichnet, die sich hinsichtlich der untergeordneten Fragestellung leicht unterschieden. Die Untersuchungen erfolgten monozentrisch, doppelblind, randomisiert und kontrolliert an freiwilligen Probanden im Zeitraum vom 05.12.2016 bis 03.03.2017 im hautphysiologischen Labor der Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Jena (UKJ). Im Vorfeld wurde ergänzend eine Fragebogenuntersuchung gestartet.

Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden Material und Methode, die gesamte experimentelle Durchführung betreffend, beschrieben. Daran schließen sich Aussagen zu den voneinander zu betrachtenden Teilen der Studie chronologisch an. Abschließend ist die ergänzend durchgeführte Fragebogenuntersuchung thematisiert.

4.2 Probandenauswahl

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Untersuchungen wurden an freiwilligen hautgesunden Probanden im Alter zwischen 18 und 55 Jahren durchgeführt. Studie I und Studie II fanden jeweils an einem neuen Probandenkollektiv statt. Das Studienprotokoll wurde vorab durch die Ethikkommission des UKJ zustimmend bewertet (Ethikvotum, Bearbeitungs-Nr. 4973-11/16, vom 17.11.2016). Die Teilnehmer wurden im Vorfeld der Studie in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt und stimmten der Studienteilnahme anhand einer unterschriebenen Einverständniserklärung zu.

Für den Einschluss mussten die in Tabelle 1 genannten Kriterien zutreffen. Im Falle des Zutreffens von mindestens einem der Ausschlusskriterien wurden die Probanden nicht in die Studie eingeschlossen. Aus Richtlinien für hautphysiologische Messungen geht hervor, dass individuelle Faktoren wie Lebensalter, Lichttyp, allgemeiner Gesundheitszustand und Hautbeschaffenheit die Qualität der Messergebnisse beeinflussen können (Berardesca et al. 1997, Fullerton et al. 1996, Pinnagoda et al. 1990). Diese Empfehlungen wurden in den Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt. Die Anwendung kosmetischer und medizinischer Externa und die Exposition zu UV-Licht vor und während der Untersuchungswoche war zur

Vermeidung zusätzlicher externer Irritation bzw. einer UV-Licht bedingten lokalen Immunsuppression auf dem Testareal nicht gestattet.

Tab. 1: Einschluss-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 55 Jahre ▪ Geschlecht: männlich oder weiblich ▪ Lichttyp I-IV (Fitzpatrick 1988) ▪ Reizloses Testareal ohne Tätowierung und zu starke Behaarung ▪ Bereitschaft, während der Untersuchungswoche auf Duschen und/oder Baden sowie UV-Lichtbestrahlung der Arme zu verzichten ▪ Bereitschaft, 3 Tage vor (einschließlich des Starttages) und während der Untersuchungswoche auf die Anwendung kosmetischer Externa an den Armen zu verzichten (z.B. Pflegecremes, Deocreme, Sonnencreme, Parfum) ▪ Eine Woche vor Testbeginn keine Anwendung medizinischer Externa an den Armen
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zurückliegende und/oder aktuelle chronische oder akute Hauterkrankungen ▪ Bräunung der Arme durch natürliche oder künstliche (Solarium) UV-Licht-Bestrahlung in den vergangenen vier Wochen ▪ Starke Behaarung der Unterarme ▪ Tätowierung der Unterarme ▪ Bei Frauen: Schwangerschaft und/oder Stillzeit ▪ Bekannte Kontaktsensibilisierungen gegenüber Bestandteilen der Testsubstanzen und/oder gegenüber Inhaltsstoffen in den Nitrilhandschuhen und/oder gegenüber Inhaltsstoffen in Fixomull® stretch ▪ Einnahme systemischer Immunsuppressiva und/oder Antihistaminika und/oder anderer Medikamente, die das Ergebnis nach Auffassung des Untersuchers beeinflussen können ▪ Mangelnde Compliance und Fähigkeit, den vereinbarten Anweisungen des Studienpersonals Folge zu leisten

4.2.2 Sicherheit der Probanden

Die Teilnehmer der Studie wurden vor Beginn der Testungen anhand einer Teilnehmerinformation über verwendete Substanzen, Voraussetzungen für die Studienteilnahme, Untersuchungsablauf sowie Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt. Die Teilnahme war zu jedem Zeitpunkt freiwillig und die Zustimmung konnte ohne Angabe von Gründen auch nachträglich zurückgezogen werden. Während der

Durchführung stand die Probandensicherheit an oberster Stelle. Die Testareale wurden vor jeder erneuten Applikation durch den Untersucher oder durch erfahrenes medizinisch-technisches Personal kontrolliert. Eine regelmäßige ärztliche Kontrolle war gewährleistet. In den gewählten Testverfahren waren durch die Anwendung der Testsubstanzen Hautreizungen möglich. Die alkoholischen Testlösungen enthielten keine bekannten Kontaktallergene, sodass Kontaktsensibilisierungen nicht zu erwarten waren. Bei der als Positivkontrolle verwendeten 0,5%igen Natriumlaurylsulfat-Lösung (SLS) handelt es sich um ein etabliertes Standardirritanz (Lee und Maibach 1995, Tupker et al. 1997b). Durch die wiederholte Anwendung von alkoholischen Testlösungen und SLS konnte es zu Hautreizungen in Form von leichtem Brennen, Juckreiz, Hautrötung und Schuppung im Testareal kommen. Auch Ödembildung und Exsudation waren denkbar.

Um eine zu starke Irritation einzelner Testareale zu verhindern, wurden im Vorfeld Abbruchkriterien definiert, die auf einer klinischen Bewertung anhand des Irritationsscores der European Society of Contact Dermatitis (ESCD) für kumulative Irritation basierten (Tupker et al. 1997b). Aufgetretene Abbrüche einzelner Felder wurden dokumentiert. Weiterhin konnte bei subjektiven Missempfindungen ein Abbruch jederzeit durch die Probanden selbst initiiert werden.

4.2.3 Atopische Hautdiathese

Im Rahmen der Untersuchungen wurde für jeden Probanden der modifizierte Erlanger Atopie-Score ohne Laborparameter nach Diepgen erhoben (Diepgen 1991). Er erlaubt im klinischen Alltag die standardisierte Erfassung und Beurteilung von Kriterien, die für eine atopische Hautdiathese sprechen. Die erhobenen Befunde sind mit Punkten belegt und werden addiert. Die erreichte Punktzahl gibt Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer atopischen Hautdiathese. Er diene zur besseren Beschreibung der Probandenkollektive im Hinblick auf die Repräsentation des Merkmals „Hautatopie“. Eine vorliegende atopische Hautdiathese ist unter anderem mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von irritativen Kontaktekzemen verbunden (Dickel et al. 2003, Diepgen und Coenraads 1999).

4.3 Alkoholische Irritanzen

Es wurden, in Anlehnung an die Fragestellung, inwiefern alkoholische Händedesinfektionsmittel als berufsrelevante Hautirritanzen zu betrachten sind, verschiedene alkoholische Testlösungen verwendet.

Die Komposition orientierte sich an der Wirkstoffzusammensetzung gebräuchlicher alkoholischer Händedesinfektionsmittel, die als Arzneimittel zugelassen sind, entnommen der „Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und –verfahren“ (Robert-Koch-Institut 2013). Der Fokus lag außerdem darauf, sowohl die Alkohole, als auch den Alkoholgehalt zu variieren. Untersucht wurden: eine nahezu wasserfreie Ethanol-basierte Rezeptur, deren qualitative Wirkstoffkomposition derjenigen von viruzid wirksamen Händedesinfektionsmittel ähnelt; eine weitere, ebenfalls dem viruziden Wirkungsbereich entlehnte Rezeptur mit den Inhaltsstoffen Ethanol und n-Propanol; eine nur Isopropanol-haltige Lösung, sowie eine Lösung, die die Alkohole Isopropanol und n-Propanol in Kombination enthält, mit im Vergleich zu handelsüblichen Händedesinfektionsmitteln reduziertem Gesamtalkoholgehalt.

Die genaue Zusammensetzung der verwendeten alkoholischen Lösungen ist Tabelle 2 zu entnehmen. Da in zugelassenen Händedesinfektionsmitteln neben den alkoholischen Wirkstoffen auch rückfettende Substanzen enthalten sind, wurde drei alkoholischen Testlösungen einheitlich Glycerol als Zusatzstoff beigefügt, während in der Lösung Isoprop70 auf den Zusatz verzichtet wurde. Aufgrund der Applikation der Testsubstanzen in Volumeneinheiten (in μL) wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Volumenanteil der einwertigen Alkohole in der Testlösung annähernd angegeben ($\pm 1\%$).

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde für jede Testlösungen eine Abkürzung festgelegt, die im Folgenden stets auf die jeweilige Rezeptur verweist und den Alkohol als auch den Volumenanteil repräsentiert. Die Testsubstanzen wurden von der Apotheke des Universitätsklinikums Jena unter sterilen Bedingungen am 30.11.16 hergestellt. Während des Untersuchungszeitraums wurden die Testlösungen stets in geschlossenen Glasgefäßen aufbewahrt und keinen Temperaturschwankungen sowie keiner direkten Sonneneinstrahlung ausgesetzt.

Tab. 2: Zusammensetzung der alkoholischen Testlösungen

	Rezeptur	Alkoholgehalt v/v	Abkürzung
1	Ethanol (99% v/v) 95g Glycerol (85% v/v) 1g Methylethylketon 4g	95%	Eth95
2	2-Propanol (70% v/v) 100g	70%	Isoprop70
3	Ethanol (96% v/v) 57,6g 1-Propanol (60% v/v) 10g Glycerol (85% v/v) 1g Gereinigtes Wasser 31,4g	65%	Eth/Prop65
4	2-Propanol (Ph. Eur.) 30g 1-Propanol (Ph. Eur.) 15g Glycerol (85% v/v) 1g Gereinigtes Wasser 54g	50%	Prop50

4.4 Messverfahren

4.4.1 Klinische Bewertung

Die Erfassung der Hautirritation erfolgte neben apparativen Messungen über eine visuelle Einschätzung anhand des modifizierten visuellen Irritationsscores der ESCD für kumulative Irritation (Tupker et al. 1997b). Bewertet wurden dabei durch den Untersucher die Ausprägungen für jedes Testfeld hinsichtlich Erythem, Trockenheit/Rauhigkeit/Oberfläche, Schuppung, Ödem und Fissuren (Tab. 3). Die jeweiligen erreichten Punkte wurden anschließend für jedes Testfeld zu einem Summenwert addiert. Des Weiteren wurde über den visuellen Irritationsscore ein Abbruchkriterium definiert. Im Falle des Auftretens eines Einzelwertes von 3 Punkten für mindestens eins der fünf Bewertungskriterien wurde die Applikation für das betreffende Feld vorzeitig beendet, wobei der letzte Wert in die Endauswertung fortgeschrieben wurde (last values carried forward).

Tab. 3: Visueller Irritationsscore für kumulative Irritation n. ESCD (Tupker et al. 1997b)

Erythem	
0	keine sichtbare Hautveränderung
0,5	sehr schwaches oder fragliches Erythem
1	schwaches, fleckförmiges oder diffuses Erythem
2	mäßiges Erythem
3	deutliches Erythem

Trockenheit/Rauhigkeit/Oberfläche	
0	keine sichtbare Hautveränderung
0,5	Glänzende Oberfläche
1	Leichte Rauhigkeit/Trockenheit oder Texturveränderung
2	Mäßige Rauhigkeit/Trockenheit
3	Deutliche Rauhigkeit/Trockenheit
Schuppung	
0	keine sichtbare Hautveränderung
1	leichte oder angedeutete Schuppung
2	mäßige Schuppung
3	deutlich oder große Schuppen
Ödem	
0	keine sichtbare Hautveränderung
1	angedeutetes oder leichtes Ödem
2	mäßiges Ödem
3	deutliches Ödem
Fissuren	
0	keine sichtbare Hautveränderung
1	feine oder angedeutete Fissuren
2	breite Fissuren
3	deutliche Fissurenbildung mit Hämorrhagie und/oder Exsudation

4.4.2 Spektrophotometrie

Zur Erfassung der Hautrötung wurde das Spektrophotometer® CM-600d (Firma Konica Minolta, Japan) eingesetzt. Dabei handelt es sich um ein Kugelspektralphotometer, das nach Belichten einer Messfläche über das Spektrum des sichtbaren Lichts die Remissionswerte erfasst und daraus die Farbe derselben ermittelt (KonicaMinolta 2012). Es ist ein etabliertes Verfahren zur Hautfarbmessung in dermatologischen Studien und die Durchführung erfolgte entsprechend der Richtlinien der ESCD für Erythemmessungen (Fullerton et al. 1996).

Das Gerät arbeitet mit mehreren Farbsystemen, unter anderem auf der Basis des L*a*b*-Farbsystems. Dieses Farbsystem wurde 1976 von der Internationalen Beleuchtungskommission CIE veröffentlicht und ist für die Erythemmessung relevant (Fullerton et al. 1996). Dabei werden die wahrnehmbaren Farben in einem dreidimensionalen Raum dargestellt, so dass jede Farbe einem definierten Farbort zugeordnet werden kann. Die Achsen beschreiben dabei die Farbdimensionen zwischen weiß und schwarz (L*-Achse), rot und grün (a*-Achse) und blau und gelb (b*-Achse) (Abb. 2). Die Hautfarbe stellt eine Kombination der drei genannten Dimensionen dar. Für die Messung der Hautrötung wurde die Dimension des a*-Wertes bestimmt. Eine Zunahme des a*-Wertes bedeutet eine Zunahme der

Hautrötung. Erfasst wird der Δa^* -Wert, das heißt die Differenz des von der Haut reflektierten Lichts zur Bezugslichtfarbe.

Die Lichtquelle im Messkopf des Spektrophotometers® CM-600d, eine Xenon-Blitzlampe, strahlt Licht der Normlichtart D₆₅ aus, das in einer Kugel (Durchmesser 40 mm) gestreut wird und die Haut durch die 8 mm große Messöffnung gleichmäßig aus allen Raumwinkeln belichtet. Das von der Haut unter einem Winkel von 8° reflektierte Licht, sowie Intensität und spektrale Zusammensetzung des innerhalb der Kugel gestreuten Lichts werden von Silizium-Fotodioden-Gruppen aufgenommen, gegeneinander verrechnet und entsprechend der CIE Standard-Betrachter-Kurven in Wellenlängenintervalle unterteilt (Fullerton et al. 1996, KonicaMinolta 2012). Letztendlich wird das aufgenommene Licht in digitale Datensignale umgesetzt. Die für die Erythemmessung relevante Ausprägung auf der a^* -Achse wird als Δa^* -Wert vom Gerät angeben.

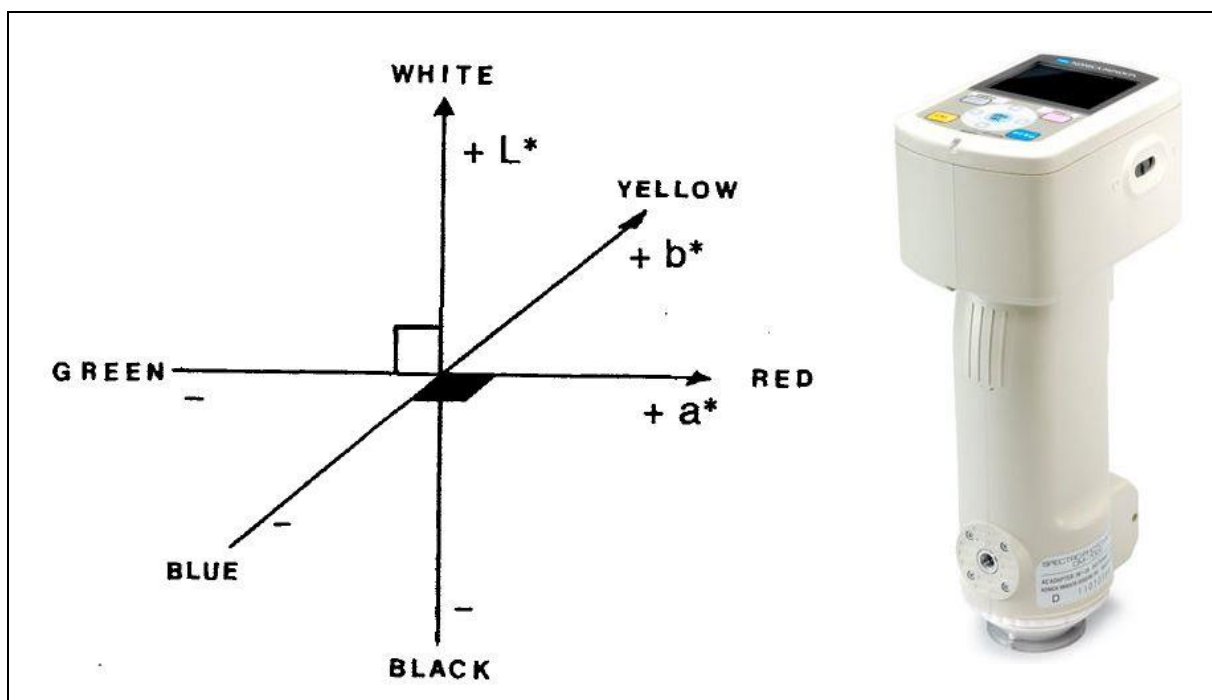


Abb. 2: Spektrophotometrie. Links: L*a*b*-Farbsystem (Fullerton et al. 1996). Rechts: Spektrophotometer®CM-600d (https://www.konicaminolta.eu/fileadmin/_migrated/pics/CM-700_CM-600_01.jpg aufgerufen am 27.7.17)

4.4.3 Corneometrie

Die Hornschichtfeuchtigkeit wurde mit dem MPA®9/Corneometer® CM 825 (Firma Courage&Khazaka electronics GmbH, Köln) bestimmt. Das Corneometer® CM 825 bezeichnet die Messsonde, die für die Durchführung der Messung an das Basisgerät

MPA®9 angeschlossen werden muss, um die Messwerte an den Computer zu übermitteln. Die Messdurchführung erfolgte entsprechend der von der Europäischen Expertengruppe für Wirksamkeitsnachweise von Kosmetika (EEMCO) veröffentlichten Empfehlungen zur Hautfeuchtigkeitsmessung (Berardesca et al. 1997).

Die Messung basiert auf einer kapazitiven Methode durch Vorhandensein eines dielektrischen Mediums. Voraussetzung dafür sind die unterschiedlichen Dielektrizitätskonstanten von Wasser mit $\epsilon=81$ und anderen Stoffen. Die Hornschicht stellt ein dielektrisches Medium dar, dessen dielektrischen Eigenschaften sich in Abhängigkeit vom Wassergehalt ändern. Metallische Leiterbahnen auf dem Sondenkopf, die durch ein Glasplättchen von der Haut getrennt sind, bauen durch Elektronenüberschuss auf der einen und Elektronenmangel auf der anderen Bahn ein elektrisches Feld auf. Während der Messung wird die Sonde auf das Messobjekt aufgesetzt und das elektrische Streufeld durchdringt die obere Hautschicht. Somit kann die Dielektrizität gemessen werden. Der Messkondensator im Sondenkopf reagiert bei Kontakt mit der Haut mit Kapazitätsänderungen in Abhängigkeit von deren Wassergehalt. Die Messdauer beträgt eine Sekunde. Der Messwert wird in relativen Einheiten von 0 bis 130 mit einer Genauigkeit von $\pm 3\%$ laut Hersteller angegeben (Courage&Khazaka 2007). Abnehmende Messwerte repräsentieren eine Abnahme der Stratum-corneum-Hydratation.

Zur Durchführung der Messung wird die 11 cm lange Sonde senkrecht auf das Testfeld plan aufgebracht (Abb. 3). Der Sondenkopf ist durch eine Feder fixiert, die während der Messzeit durch leichten Druck komprimiert wird. Somit wird ein konstanter Anpressdruck von 1,1 N – 1,5 N auf dem 49 mm² großen, runden Testareal ermöglicht. Ein zu hoher Anpressdruck oder Okklusion führen zu falsch-hohen Messwerten, da sich dabei Wasser unter der Sonde sammelt, das nicht evaporieren kann. Zur Vermeidung von Okklusionseffekten wurde die Sonde lediglich für die Messdauer von einer Sekunde kurz angedrückt und bei Mehrfachmessungen auf einem Testfeld eine Pause zwischen den Einzelmessungen eingehalten. Das Ende der Messzeit wurde durch ein akustisches Signal angezeigt (Courage&Khazaka 2007).



Abb. 3: Corneometer® CM 825. Der Sondenkopf (links im Bild, ohne Schutzkappe dargestellt) wird bei der Messung plan auf die Haut gedrückt. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.

4.4.4 Tewametrie

Das Tewameter® TM 300 (Firma Courage&Khazaka electronics GmbH, Köln) bezeichnet eine Sonde zur Erfassung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL). Für die Messung wird diese ebenfalls an das Basisgerät MPA®9 angeschlossen. Die TEWL-Messung mit dem Tewameter ist ein etabliertes Verfahren, um Aussagen über die Hautbarrierefunktion zu treffen (Agner und Serup 1989). Es ist ein sensitives Verfahren, wobei bereits subklinische Hautirritationen, die mit einer Störung der epidermalen Barriere einhergehen, festgestellt werden können (Agner und Serup 1990). Die Messungen wurden entsprechend der Empfehlungen der ESCD unter Pinnagoda et al. durchgeführt (Pinnagoda et al. 1990).

Physikalische Grundlage für das Messverfahren bildet das erste Fick'sche Diffusionsgesetz, welches aussagt, dass in einer homogenen Diffusionszone der Diffusionsstrom zum Konzentrationsgradienten und zur Diffusionsfläche proportional ist. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, bei bekannter Diffusionskonstante den Diffusionsstrom zu ermitteln. Die 15,3 cm lange Sonde besteht aus einem zylinderförmigen Sondenkopf mit einer Höhe von 2 cm und einem Innendurchmesser von 1 cm (Abb. 4, links). Dieser wird für die Messung senkrecht auf die Haut gesetzt und bildet im Inneren eine homogene Diffusionszone. In dem Hohlzylinder befinden sich Temperatur- und Feuchtesensoren, die als zwei Sensorenpaare übereinander angeordnet sind (Abb. 4, rechts).

Während der Messung wird das von der Hautoberfläche verdunstete und durch den Hohlzylinder austretende Wasser durch die Sensoren auf zwei verschiedenen horizontalen Ebenen erfasst. Ein integrierter Mikroprozessor ermittelt anschließend aus den gemessenen Wasserdampfpartialdrücken der separierten Sondenpaare die Verdunstungsrate in $\text{g/m}^2 \times \text{h}$. Diese Messmethode wird auch als Methode der „offenen

Kammer“ bezeichnet (Courage&Khazaka 2007).

Die Gesamtmessung pro Testfeld dauerte mindestens 20 Sekunden, wobei kontinuierlich pro Sekunde ein Messwert bestimmt und ein Mittelwert aus den bisherigen Messwerten errechnet wurde. Entsprechend der Voreinstellung einer Standardabweichung (SD) der Messwerte von $\leq 0,2$ vom Mittelwert wurde die Messung bei Erreichen der SD beendet und der aktuelle Mittelwert als Messwert angenommen. Dieser Vorgang wurde pro Testfeld zweimal durchgeführt.

Zur Initiierung und während der Messung muss vom Untersucher ein sich seitlich an der Sonde befindlicher Knopf gedrückt gehalten werden. Ein akustisches Signal zeigt das Ende der Messzeit an. Um Luftbewegungen, die die Messung stören können, zu vermeiden, befanden sich stets nur Proband und Untersucher im Messraum und der Atemzug war dem Messbereich abgewandt. Die Wärme der zu messenden Hautoberfläche und die der Untersucherhand am Sondengriff kann bei langandauernden Messungen bereits ab fünf Minuten zu einer Erwärmung der Sonde führen, die das Messergebnis beeinflussen kann (Pinnagoda et al. 1990). Um dem entgegenzuwirken, wurde die Messung intermittierend für wenige Minuten pausiert.



Abb. 4: Tewameter® TM 300. Links: Messeinheit mit Schutzkappe. **Rechts:** Sondenkopf.
Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.

4.4.5 Messbedingungen

Die apparativen Messgeräte wurden vor Messbeginn entsprechend der Herstellervorschriften kalibriert. Die Durchführung der Messungen erfolgte gemäß der bereits genannten Richtlinien zum jeweiligen hautphysiologischen Messverfahren. Anhand dieser Empfehlungen wurden die Messbedingungen festgelegt, um Störfaktoren auszuschließen.

Probandenbezogenen Einflussfaktoren auf die Messungen wie Lebensalter, Lichttyp und Hautzustand hinsichtlich Behaarung, UV-Licht-Exposition und Exposition zu

Externa wurde durch die zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 4.2.1) entgegen gewirkt.

Vor den hautphysiologischen Messungen erfolgte jeweils eine 30-minütige Akklimatisierung der Probanden an die Klimabedingungen im Untersuchungsraum. Die Probanden hielten sich dafür sitzend mit freiliegenden Armen in dem klimatisierten Raum auf. Die klimatischen Messbedingungen waren auf $21\text{ C}^\circ \pm 1\text{ C}^\circ$ Raumtemperatur und $45\% \pm 5\%$ Raumlufffeuchtigkeit festgelegt. Die Einhaltung der Bedingungen wurde kontinuierlich mittels Datenlogger (Testo 175-H2 Logger, Testo Industrial Services GmbH, Kirchzarten) protokolliert und durch den Untersucher vor Messbeginn überprüft. Die Messungen erfolgte jeweils zur gleichen Tageszeit ($\pm 1\text{h}$) unter Tageslichtbedingungen, in einer einheitlichen Messposition, mit den Unterarmen horizontal auf dem Untersuchungstisch liegend. Direkte Lichteinstrahlung in den Messbereich wurde vermieden.

Der Messkopf bzw. die Messsonde des jeweiligen Messgeräts wurde stets senkrecht ohne Anpressdruck auf die Haut aufgesetzt und während des Messvorgangs nicht bewegt. Lediglich die Messung mit dem MPA®9/Corneometer® CM 825 erforderte einen Anpressdruck für die Dauer einer Einzelmessung.

4.4.6 Biomarkerbestimmung mit FibroTx® TAP (Studie II)

Die FibroTx® Transdermale Analyse Patches (Firma FibroTx®, Tallinn, Estland) wurden in Studie II zur Biomarkerbestimmung eingesetzt. FibroTx® TAPs wurden zur Anwendung in der Forschung entwickelt und stellen eine neuartige Technologie zur nicht-invasiven Messung proteinischer Biomarker auf der Hautoberfläche ex vivo dar (Orro et al. 2014).

Das Messverfahren beruht auf dem etablierten molekulardiagnostischen Standardverfahren des enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (ELISA). Neuartig ist die Erfassung der Biomarker direkt von der Hautoberfläche ex vivo.

Die TAPs bestehen aus einem Microarray (rund, Durchmesser 6 mm), der mit Antikörpern für die Messung der Proteinbiomarker beschichtet ist. Das Microarray ist auf einer Membran lokalisiert. Der TAP kann mithilfe der adhäsiven Bereiche seitlich der Microarray-Membran direkt auf der zu untersuchenden Haut fixiert werden. Die Anwendung erfolgte entsprechend der Herstellerangaben. Direkt nach dem Aufkleben der TAPs wird eine standardisierte Menge von vier Tropfen einer mitgelieferten phosphatgepufferten Salzlösung (phosphate-buffered saline, PBS) in die zentrale markierte Öffnung appliziert. Ein unter dieser Öffnung befindlicher Schwamm saugt die

Lösung auf und bildet so ein Reservoir über dem Microarray (Abb. 5). Die TAPs verbleiben für 20 Minuten auf der Haut. In dieser Zeit werden die Biomarker auf dem Mikroarray durch die entsprechenden Antikörper gebunden. Die TAPs wurden ausschließlich bei Temperaturen von 2° bis 8° Celsius gelagert und zur Analyse an den Hersteller versandt. Verwendet wurden zwei eigens für die Studie zusammen gestellte TAPs, wobei jeweils Antikörper für vier verschiedene Biomarker darauf platziert waren. Die TAPs wurden durch die Firma FibroTx zur Verfügung gestellt. Mit TAP Nr. 1 wurde IL-8, IL-1 α , IL-1-Rezeptorantagonist und das Chemokin CXCL-2 untersucht. Mit TAP Nr. 2 wurde KLKL-5, VEGF, hBD-2 und das Chemokin CCL-27 untersucht.

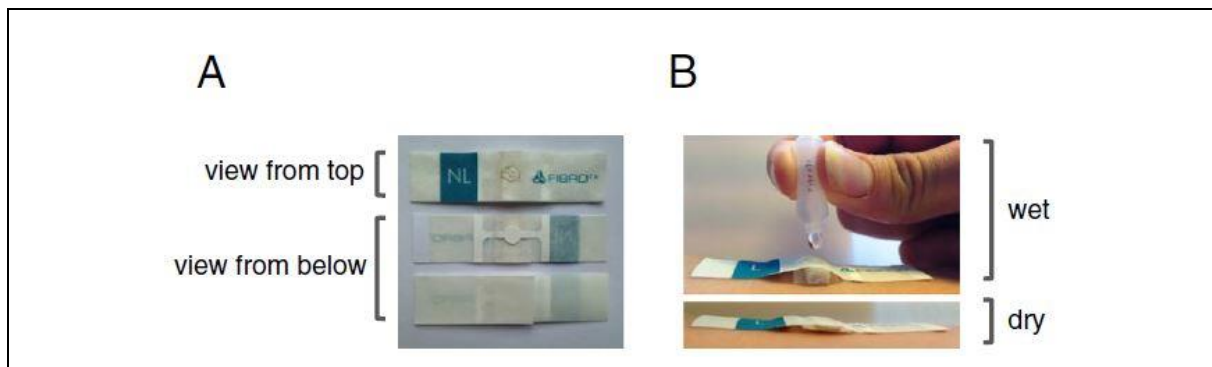


Abb. 5: FibroTx® TAP. **A:** Sicht von unten (view from below). Der TAP besteht aus einem Pflaster und einem runden Microarray. In der Sicht von oben (view from top) sieht man die Öffnung für die Pufferlösung. **B:** Der Schwamm saugt die Pufferlösung auf (wet) und bildet ein Reservoir über dem Microarray. (Orro et al. 2014)

4.5 Untersuchungsmaterial

Als Vergleichsirritanz kam Natriumlaurylsulfat (SLS, CAS-Nr. 151-21-3, Reinheit $\geq 99,5\%$; Fa. Carl Roth GmbH + co. KG, Karlsruhe) als 0,5%ige Lösung in destilliertem Wasser zum Einsatz. Bei SLS handelt es sich um ein etabliertes Standardirritanz zur Modellierung akuter und kumulativer Hautirritation (Tupker et al. 1997b, Lee und Maibach 1995).

Ein Teil der Testfelder wurde nach erfolgter Applikation der Testlösungen abgedeckt, um eine Hautokklusion durch Schutzhandschuhe zu modellieren. Verwendet wurden dafür puderfreie, latexfreie und unsterile Nitrilhandschuhe Vasco® Nitril white (B. Braun Melsungen AG, Melsungen) zum einmaligen Gebrauch. Vor dem Aufbringen auf die Testfelder wurden die Handschuhe in 3 cm x 3 cm große quadratische Stücke geschnitten. Die Fixierung der Handschuhstücke auf der Haut erfolgte mit Fixomull®

stretch (BSN medical GmbH, Hamburg), zugeschnitten auf 4,5 cm × 4,5 cm. Zur Vermeidung einer Faltenbildung des Handschuhmaterials wurden Hühneraugen-Druckschutzringe (Außendurchmesser 2,2 cm x 2,2 cm, Beiersdorf AG, Hamburg) von außen zur Stabilisierung verwendet.

Für die Markierung der Testareale auf den volaren Arminnenseiten der Probanden wurde ein Hautmarker (Skin Marker Standard Tip with flexible ruler, Code CB3150, Cory bros Ltd., Shenley, UK) eingesetzt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte okklusiv in Finn Chambers® on Scanpor® Large mit Filterpapierscheiben 12 mm (SmartPractice® Europe GmbH, Greven, vertrieben durch Dr. Ebeling & Assoc. GmbH, Hamburg). Dabei handelt es sich um Epikutantestpflaster mit einer vorgefertigten Aluminiumkammer passgenau für die Filterscheiben. Mit einer Eppendorfpipette und Einmal-Pipettenspitzen (Größe 200 µL, Brand GmbH & Co. KG, Wertheim) wurden die Testsubstanzen auf die Filterscheiben aufgebracht.

4.6 Repetitiver okklusiver Irritationstest (ROIT)

Grundlage der Durchführung der Untersuchungen des Irritationspotentials bildete die Behandlung der Testareale anhand eines repetitiven okklusiven Irritationstestmodells (ROIT). Dieser wurde sowohl in Studie I als auch in Studie II durchgeführt. Das Testmodell, ursprünglich von Frosch et al. eingeführt, wird in klinischen Studien als in-vivo-Modell zur Testung der Effizienz protektiver Hautmittel und zur Untersuchung des Irritationspotentials diverser Irritanzen modifiziert angewendet (Frosch und Kurte 1994, Wigger-Alberti et al. 1999, Schnetz et al. 2000, Schliemann et al. 2011, Angelova-Fischer et al. 2016).

An der volaren Armhaut wurden Testfelder mit einem Durchmesser von 20 mm gekennzeichnet (Abb. 6). Die Irritation der Testfelder erfolgte an vier aufeinanderfolgenden Tagen. Die Testsubstanzen waren zweimal täglich für eine Dauer von je 45 Minuten okklusiv mit Testpflastern auf der Haut aufgebracht. Das unbehandelte Feld blieb frei. Zwischen Ende der ersten und Beginn der zweiten Exposition eines Tages wurde eine Zeitspanne von 3 ± 1 h eingehalten.

Je 50 µL der Testsubstanz wurden auf die Filterscheiben, die sich in den Testkammern befanden, pipettiert und die Testpflaster aufgebracht. Zwischen Pipettiervorgang und Applikation auf die Testfelder wurden weniger als 60 Sekunden Zeit beansprucht, um eine Verdunstung der Testsubstanzen gering zu halten. Die Testpflaster wurden nach

45 min wieder entfernt. Während der Expositionsdauer hielten sich die Probanden im Wartebereich des Untersuchungsraums auf.

Nach der jeweils zweiten Exposition des Tages wurde ein Teil der Testfelder mit Nitrilhandschuhmaterial für 8 h okkludiert. Die vorbereiteten Handschuhstücke wurden direkt nach Entfernen des Testpflasters auf das Testfeld aufgebracht. Jedes Handschuhstück wurde einzeln mit ausreichendem Abstand zum benachbarten Testfeld fixiert. Die Fixierung erfolgte unter Zuhilfenahme von Hühneraugen-Druckschutzringen und Fixomull® (Abb. 6, Rechts). Die Handschuhstücke wurden nach Ablauf der Okklusionszeit durch die Probanden selbst entfernt, wobei die Teilnehmer durch den Studienleiter telefonisch kontaktiert wurden, um eine pünktliche Entfernung zu gewährleisten.

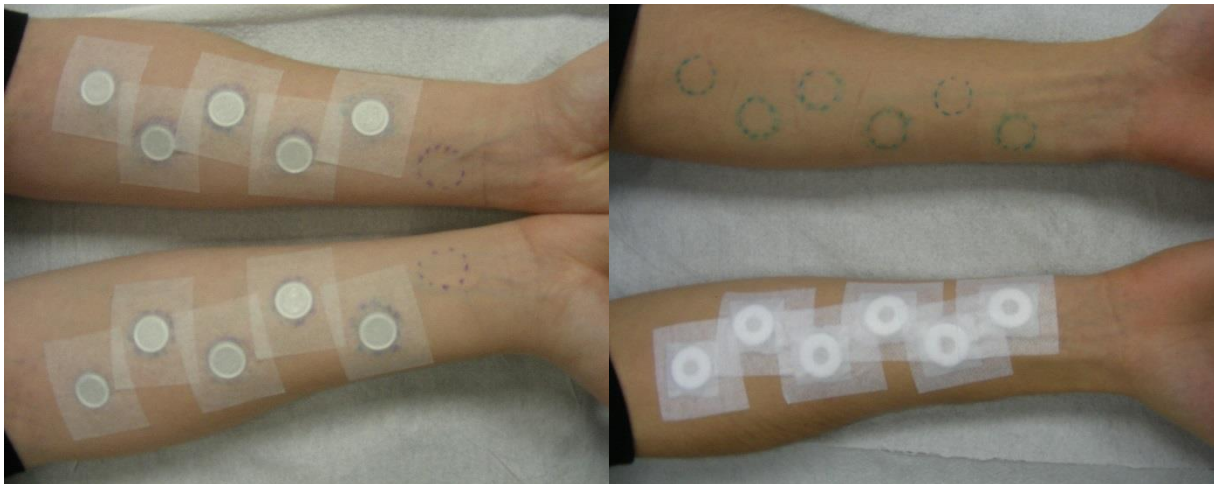


Abb. 6: Testareal. Links: Testpflaster auf der Haut während 45-minütiger Exposition. **Rechts:** Hautokklusion mit Handschuhmaterial. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.

4.7 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit der Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics (Version 24 für Windows). Diagramme wurden mit IBM® SPSS® Statistics 24 und Microsoft Excel® erstellt.

Die Darstellung und Beschreibung der Ergebnisse erfolgte unter Betrachtung der Mediane. Aufgrund der Fallzahlen (Studie I: n=18, Studie II: n=16) war bei den erhobenen Daten nicht von einer Normalverteilung auszugehen. Da das Ergebnis einer Normalverteilungsprüfung bei diesen Fallzahlen nicht zuverlässig ist, wurde auf diese verzichtet und folglich wurden nicht-parametrische Testverfahren für abhängige

Stichproben, wie der Friedman-Test, Wilcoxon-Test (Paarvergleiche) und Vorzeichen-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests mit $p \leq 0.05$ angesetzt. Da es durch multiples Testen mit Wilcoxon-Paarvergleichen zu einer Kumulierung des α -Fehlers kommen kann, erfolgte in dem Fall mittels sequenzieller Holm-Bonferroni-Korrektur eine α -Adjustierung der p-Werte.

4.8 Studie I

4.8.1 Fragestellung

Studie I hatte zum Ziel, das kumulative Irritationspotential unterschiedlich zusammengesetzter alkoholischer Irritanzien mit und ohne anschließende Handschuhokklusion (HSO) anhand hautphysiologischer Parameter zu untersuchen. Die klinische und hautphysiologische Quantifizierung der Irritation erfolgte über ein visuelles Scoring, die Messung des transepidermalen Wasserverlustes, die Messung der Hautrötung und der Hornschicht-Hydratation.

4.8.2 Untersuchungsablauf

Die Studie wurde vom 05.12.2016 bis zum 13.01.2017 durchgeführt. Die Testlösungen 1-4 (Tab. 2, Kapitel 4.3) und SLS 0,5% aq. wurden durch das biochemische Labor der Klinik für Hautkrankheiten verblindet und in neutralen Gefäßen verwendet. Der ROIT erfolgte auf der volaren Unterarmhaut und im Doppelansatz mit und ohne anschließende Handschuhokklusion.

Als Positivkontrolle wurde SLS 0,5% aq. eingesetzt. Die Negativkontrolle bildete die unbehandelte und nur handschuhokkludierte Haut. Insgesamt zwölf Testfelder wurden entsprechend eines Randomisierungsprotokolls auf beiden Unterarmen angeordnet, mit je sechs Feldern pro Unterarm. Dabei wurde ein Abstand von mindestens 4 cm zur Ellenbeuge und zum Handgelenk eingehalten. Die Testfelder 1.-6. und die zusätzlich handschuhokkludierten Felder 7.-12. befanden sich auf je einer Unterarmseite (Tab. 4). Klinische Bewertung und apparative Messungen erfolgten zu drei Zeitpunkten: vor der ersten Applikation als Ausgangsmessung an Tag 1 (Baseline), an Tag 3 sowie an Tag 5 (Abschlussmessung).

Tab. 4: Behandlung der Testfelder (ROIT)

	Ohne HSO	Mit HSO
Alkoholische Testlösung	1. Testlösung 1: Eth95 2. Testlösung 2: Isoprop70 3. Testlösung 3: Eth/Prop65 4. Testlösung 4: Prop50	7. Testlösung 1: Eth95 8. Testlösung 2: Isoprop70 9. Testlösung 3: Eth/Prop65 10. Testlösung 4: Prop50
Positivkontrolle	5. SLS 0,5% aq.	11. SLS 0,5% aq.
Negativkontrolle	6. unbehandelt	12. unbehandelt

HSO: Handschuhokklusion

4.8.3 Statistische Auswertung

Zur Bestimmung des kumulativen Irritationspotentials wurden von den Messwerten der Merkmale (Visueller Irritationsscore, Spektrophotometrie, TEWL, Corneometrie) vor Behandlung an Tag 1 (baseline) und den Messwerten nach Behandlung an Tag 5 die Differenz zwischen beiden Zeitpunkten als sogenannter Deltawert (difference to baseline) bestimmt. Dem vorausgehend erfolgte eine Auswertung der Kontrollfelder. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen zwei verbundenen Stichproben erfolgte für die metrischen Merkmale (Spektrophotometrie, TEWL, Corneometrie) mit dem Wilcoxon-Test und für ordinale Merkmale (visueller Irritationsscore) mit dem Vorzeichen-Test. Um auf Unterschiede in der zentralen Tendenz zwischen mehr als zwei verbundenen Stichproben zu prüfen, wurde der Friedman-Test verwendet.

Hypothese I: Zur Überprüfung, inwiefern sich eine signifikante Irritation an Tag 5 zeigt, wurden die Deltawerte der behandelten Felder (ohne zusätzliche HSO) gegen die unbehandelte Kontrolle getestet.

Hypothese II: Zur Prüfung, inwieweit die zusätzliche Handschuhokklusion eine Irritationsverstärkung bedingt, wurden die Testfelder (ohne zusätzliche HSO) mit denjenigen mit zusätzlicher HSO verglichen.

Hypothese III: Um auf Unterschiede zwischen den Testlösungen zu prüfen, wurde innerhalb der Gruppe ohne zusätzliche HSO getestet. Im Falle eines signifikanten Testergebnisses wurden weitere Paarvergleiche innerhalb dieser Gruppe abgeschlossen.

4.9 Studie II

4.9.1 Fragestellung

Ziel dieser Untersuchung war es, alkoholische Testlösungen in einem weiteren ROIT im Hinblick auf die Ausschüttung potentieller Biomarker mit einer neuartigen ex vivo Methode zu untersuchen. Vergleichend wurden, wie in der Voruntersuchung, ein visuelles Scoring und hautphysiologische Messungen durchgeführt. Da es sich bei dem Nachweisverfahren um eine neuartige Methode handelte, trug diese Studie Pilotcharakter. Untersucht wurden insgesamt acht Biomarker. Es handelte sich dabei um Interleukin 1 α (IL-1 α), Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA) und Interleukin 8 (IL-8), um die Chemokine CCL-27 und CXCL-2, das antimikrobielle Peptid humanes β -Defensin 2 (hBD-2), sowie Kallikrein-assoziierte Peptidase 5 (KLK-5) und den Vaskulären Endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Die Auswahl der Biomarker wurde entsprechend der Nachweisbarkeit aus einer vorangegangenen Hautirritationsstudie (Falcone et al. 2016) und der möglichen Relevanz für Irritations- und Entzündungsvorgänge an der Haut getroffen. Getestet wurden zwei aus vier der in Studie I verwendeten alkoholische Testlösungen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind sie in Tabelle 5 noch einmal aufgeführt (vgl. Tab. 2, Kapitel 4.3).

Tab. 5: Zusammensetzung der alkoholischen Lösungen für Studie II

	Rezeptur	Alkoholgehalt v/v	Abkürzung
1	Ethanol (99% v/v) 95g Glycerol (85% v/v) 1g Methylethylketon 4g	95%	Eth95
4	2-Propanol (Ph. Eur.) 30g 1-Propanol (Ph. Eur.) 15g Glycerol (85% v/v) 1g Gereinigtes Wasser 54g	50%	Prop50

4.9.2 Untersuchungsablauf

Die Durchführung erfolgte vom 16.01.2017 bis zum 03.03.2017. Die Testlösungen 1, 4 und SLS 0,5% aq. wurden verblindet und in neutralen Gefäßen verwendet. Die Behandlung der Testfelder erfolgte entsprechend des ROIT. Als Vergleichsirritanz kam, wie in Studie I, SLS 0,5% aq. zum Einsatz. Negativkontrollen bildeten die unbehandelte und nur handschuhokkludierte Haut.

Mittels FibroTx® TAP wurden acht Biomarker bestimmt. Diese waren auf zwei TAP verteilt. Ein sogenanntes Re-Sampling (zweifaches Testen hintereinander) auf einem Testfeld wurde durch zweifaches Anlegen der Testfelder vermieden. Die jeweils gleich behandelten Testfelder wurden dabei auf dem kontralateralen Arm an gleicher anatomischer Position angeordnet. Getestet wurde auf vierzehn Testfeldern, mit jeweils sieben Testfeldern pro Arm. Das unbehandelte Kontrollfeld wurde volarseitig am Oberarm rechteckig mit 40 mm x 20 mm und einem Abstand von 4 cm zur Ellenbeuge platziert. Durch die abweichende Testfeldgröße am Oberarm war es möglich, zwei TAPs simultan nebeneinander zu applizieren, um eine weitere Zunahme der Testfeldanzahl zu vermeiden. Die Applikation der Testsubstanzen auf den Unterarmfeldern erfolgte entsprechend eines Randomisierungsprotokolls. Die unbehandelten Kontrollfelder waren stets am Oberarm lokalisiert. Die Bestimmung der Biomarker erfolgte an Tag 5 nach viertägiger Irritation. Dafür wurden die FibroTx® TAPs auf die Testfelder aufgebracht (Abb. 7).

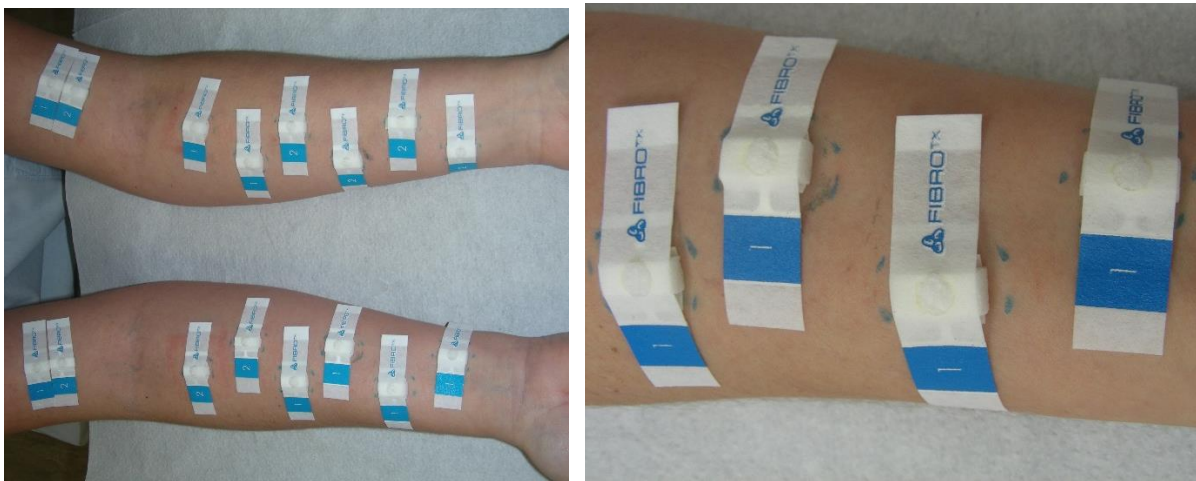


Abb. 7: Biomarkerbestimmung in Studie II. Links: Applizierte FibroTx® TAP. **Rechts:** Sichtbar aufgesogener Schwamm mit direkt darunter liegendem Microarray über dem Zentrum des Testfeldes. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.

4.9.3 Statistische Auswertung

Die Biomarker wurden nach erfolgter viertägiger repetitiver Irritation an Tag 5 bestimmt. Das unbehandelte Testfeld repräsentierte die gesunde Haut und diente als Negativkontrolle. Betrachtet wurden die Absolutwerte der nachgewiesenen Biomarker in ng/ml. Für zwei Biomarker, IL-1 α und IL-1-RA, wurde das Verhältnis beider zueinander berechnet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Boxplots unter

Angabe der Mediane. Zudem erfolgt eine Darstellung der intraindividuellen Unterschiede zwischen den Behandlungen. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen zwei verbundenen Stichproben erfolgte für die Biomarkerspiegel (metrisches Merkmal) mit dem Wilcoxon-Test.

Hypothese I: Zur Überprüfung, inwiefern die Irritation zu einer signifikanten Änderung der Biomarker-Spiegel in der Haut führte, wurden die Testfelder ohne zusätzliche Handschuhokklusion betrachtet. Die Werte der irritierten Testfelder wurden mit den Werten der unbehandelten Kontrolle verglichen.

Hypothese II: Zur Prüfung, inwieweit die zusätzliche Handschuhokklusion eine Änderung der Biomarker-Spiegel bedingt, wurden die Testfelder ohne zusätzliche Handschuhokklusion mit denjenigen mit zusätzlicher Handschuhokklusion verglichen.

Hypothese III: Um auf Unterschiede zwischen den Testlösungen zu prüfen, wurden die Testfelder ohne zusätzliche Handschuhokklusion betrachtet. Es wurden Paarvergleiche durchgeführt.

4.10 Fragebogenuntersuchung

Durchgeführt wurde die Befragung an einer Kohorte von Intensivpflegekräften am Universitätsklinikum Jena zwischen November 2016 und März 2017. Dieser Studie wurde ebenfalls im Ethikvotum zugestimmt. Der Fragebogen bestand aus insgesamt neunzehn Fragen und kann dem Anhang entnommen werden. Die Teilnehmer erhielten den Fragebogen in Papierform. Die Verteilung und Rücknahme der Bögen wurde in Zusammenarbeit mit Beschäftigten der Pflege- und Leitungsfunktion des Intensivbereichs am Universitätsklinikum Jena realisiert. Für die Bearbeitungsdauer des Fragebogens wurde keine Zeitvorgabe festgelegt. Die Teilnehmer stimmten in einer schriftlichen Einverständniserklärung der Auswertung und Verwendung der Daten zu.

Die Ergebnisse der Fragebogenuntersuchung wurden manuell in die Statistiksoftware IBM® SPSS® Statistics 24 eingegeben und deskriptiv unter Ermittlung absoluter und relativer Häufigkeiten ausgewertet. Fehlten Angaben bei einzelnen Items bzw. bei unzutreffenden Fragen, wurden diese als ungültig (missing value) gewertet. Bei Prozentangaben handelt es sich demnach um gültige Prozente.

5 Ergebnisse

5.1 Probandenkollektiv

5.1.1 Studie I

Achtzehn hautgesunde Probanden zwischen 20 und 33 Jahren nahmen an Studie I teil. Die demografischen Daten sind Tabelle 6 zu entnehmen. Während des repetitiven Irritationstests kam es zu keinen vorzeitigen Feldabbrüchen wegen zu starker Irritation, ebenso wurden keine Nachbehandlungen der Testareale erforderlich. Es gab keine Drop-outs, alle Studienprobanden nahmen bis zum Studienende teil.

Tab. 6: Demografische Daten der Probanden (Studie I).

	gesamt	n=18
Geschlecht	männlich	7
	weiblich	11
Alter (in Jahren)	Mittelwert \pm SD	25,01 \pm 3,14
	Median	24,30

(n= Anzahl, SD=Standardabweichung)

5.1.2 Studie II

Sechszehn hautgesunde Probanden zwischen 20 und 35 Jahren wurden in Studie II eingeschlossen. Die demografischen Daten sind Tabelle 7 zu entnehmen. In einer schriftlichen Einverständniserklärung stimmten die Teilnehmer der Analyse der Transdermalen Analyse Patches (TAP) im ausländischen Partnerlabor zu. Während der Testungen kam es zu keinen vorzeitigen Feldabbrüchen wegen zu starker Irritation durch die alkoholischen Irritanzen. Bei einem Probanden wurde an Tag 4 nach insgesamt sieben von acht Applikationen auf dem Positivkontrollfeld mit zusätzlicher Handschuhokklusion die Irritation wegen Erreichen des Abbruchkriteriums aufgrund eines deutlichen Erythems vorzeitig beendet. Nachbehandlungen wurden nicht erforderlich. Alle Studienteilnehmer nahmen bis zum Studienende teil.

Tab. 7: Demografische Daten der Probanden (Studie II).

	gesamt	n=16
Geschlecht	männlich	6
	weiblich	10
Alter (in Jahren)	Mittelwert \pm SD	26,61 \pm 4,16
	Median	26,33

(n= Anzahl, SD=Standardabweichung)

5.2 Auswertung der Klimabedingungen

Die mittels Datenlogger (Testo 175-H2 Logger, Testo Industrial Services GmbH, Kirchzarten) während der hautphysiologischen Messungen erfassten Klimabedingungen waren zu jedem Zeitpunkt im Zielbereich von $21\text{ C}^\circ \pm 1\text{ C}^\circ$ Raumtemperatur und $45\% \pm 5\%$ Raumluftfeuchtigkeit.

5.3 Auswertung des Erlanger Atopie-Scores

In den Probandenkollektiven wies keiner der Probanden entsprechend des modifizierten Atopie-Scores nach Diepgen et al. eine sichere atopische Hautdiathese auf, die ab einer Punktzahl ≥ 10 Punkten angenommen wurde. Bei 8-9 Punkten lag eine unklare Atopie vor.

Der Median des Atopie-Scores für Studie I (n=18) lag bei 5,75 Punkten mit einer Spannweite von 7 Punkten (Minimum 2 Punkte; Maximum 9 Punkte), der Mittelwert bei 5,64 Punkten mit einer Standardabweichung (SD) von 2,14 Punkten. Insgesamt wiesen in Studie I fünf Probanden eine unklare Atopie auf. In Studie II (n=16) lag der Median bei 4,50 Punkten mit einer Spannweite von 8,5 Punkten (Minimum 1 Punkt; Maximum 9,5 Punkte) und der Mittelwert betrug 4,81 Punkte mit einer SD von 2,67 Punkten. Drei Probanden wiesen eine unklare Atopie auf.

5.4 Studie I

5.4.1 Kontrollfelder

Die Bewertung der Irritation erfolgte klinisch anhand des visuellen Irritationsscores, sowie anhand der hautphysiologischen Parameter: Hautrötung (Spektrophotometrie), Transepidermaler Wasserverlustes (TEWL) und Hautfeuchtigkeit (Corneometrie). Die Deltawerte (differences to baseline) der Kontrollfelder an Tag 5 sind in Abbildung 8 dargestellt.

Das unbehandelte Kontrollfeld (K) erwies sich als unauffällig und zeigte keine Veränderungen des visuellen Irritationsscores bzw. der hautphysiologischen Parameter zwischen Tag 1 und Tag 5 im Sinne einer Irritation. In der Spektrophotometrie fiel eine signifikante Änderung zwischen Tag 1 und Tag 5 auf, die auf eine geringfügige Abnahme des a^* -Wertes um 0,62 Arbiträre Einheiten (AE) während der Untersuchungswoche zurückzuführen ist und damit keinen Anstieg des

a*-Wertes im Sinne einer Hautrötung darstellte.

Die Behandlung mit SLS ohne Handschuhokklusion auf dem Positivkontrollfeld (SLS) führte für alle Parameter zu signifikanten Veränderungen zwischen Tag 1 und Tag 5. Der a*-Wert nahm im Median um 2.87 AE und der TEWL um 20.92 g/h x m² zu. Die Hautfeuchtigkeit sank um 3.3 AE. Für dieses Verfahren wurde eine große Streuung der Werte beobachtet, die auch eine Zunahme der Hornschichtfeuchtigkeit einschloss. Eine solche Zunahme zeigte sich bei einem Viertel der Probanden (n=4).

Die alleinige Handschuhokklusion (HSO) führte zu keiner signifikanten Veränderung der visuellen Irritation und der Hautrötung. Im Vergleich der Deltawerte zur unbehandelten Haut (K) nahm die Hautfeuchtigkeit im Median um etwa 2 AE zu (p=0.113). Es zeigte sich ein geringer TEWL-Anstieg (p=.007), dieser lag im Median bei 0.9 g/m² h.

Die zusätzliche Handschuhokklusion führte auf dem Positivkontrollfeld (SLS+HSO) zu einem Anstieg des visuellen Scores, des a*-Wertes und des TEWL, sowie zu einer Abnahme der Hautfeuchtigkeit im Vergleich zum nicht-handschuhokkludierten Feld (SLS). Die Deltawerte haben sich für die genannten Parameter in etwa verzweifacht und repräsentieren eine deutliche Zunahme der Irritation. Die Hautfeuchtigkeit sank im Median, zeigte aber, bei einer großen Streubreite der Werte, keinen signifikanten Unterschied zum SLS-Feld ohne Handschuhokklusion (p=0.199).

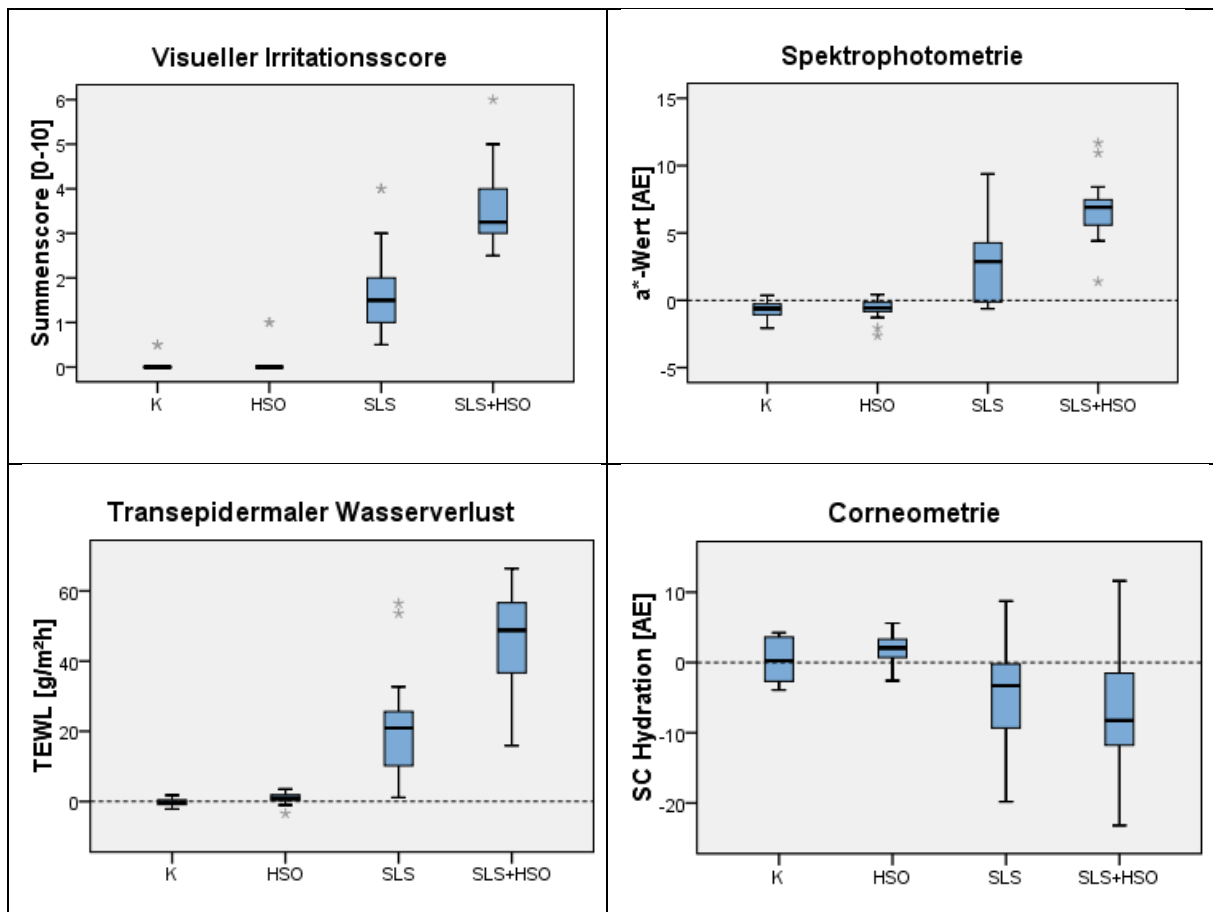


Abb. 8: Kontrollfelder. Deltawerte an Tag 5 als Boxplots (n=18). K: unbehandelt, HSO: nur Handschuhokklusion, SLS: Natriumlaurylsulfat 0,5% aq.; SLS+HSO: SLS mit zusätzlicher Handschuhokklusion; AE: Arbiträre Einheiten; *=Ausreißer, SC Hydration=Stratum corneum-Hydration, Hautfeuchtigkeit.

5.4.2 Visueller Irritationsscore

Aus Gründen der Lesbarkeit werden die Abkürzungen der Testlösungen verwendet (vgl. Tab. 2, Kapitel 4.3). Die Ergebnisse sind in Abbildung 9, Mediane und p-Werte in Tabelle 8 dargestellt. Die alkoholischen Testlösungen induzierten einen Anstieg des Summenscores und damit eine klinisch erfassbare Irritation. Im Vergleich zur unbehandelten Haut (K) ist der Anstieg für alle Testlösungen signifikant. Die vier Testlösungen erreichten jeweils im Median einen Summenwert von 1,0 Punkten.

Die zusätzliche Handschuhokklusion (HSO) bewirkte für keine der Testlösungen im Median eine Zunahme der visuell erfassbaren Irritation. Der Summenscore lag auch mit zusätzlicher HSO gleichermaßen bei 1,0 Punkten. Bei Betrachtung der Streubreite fiel auf, dass die Testlösungen Eth95 und Isoprop70 im Maximum 2,5 Punkte und im Minimum 0 Punkte im Score hervorriefen, d.h. es zeigte sich bei einigen Probanden sowohl keine sichtbare Irritation, als auch eine deutlichere Irritation im Vergleich zu den anderen beiden Testlösungen. Dem gegenüber führten die Testlösungen Eth/Prop65 und Prop50 maximal zu einer Summenbewertung von 2 Punkten und minimal zu 0,5 Punkten. Im Vergleich der Testlösungen untereinander zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der visuellen Irritation. Die Testlösung Eth95 bewirkte zwar am häufigsten (n=5) keinen Anstieg des Summenscores, unterscheidet sich dabei aber nicht signifikant von den anderen Testlösungen.

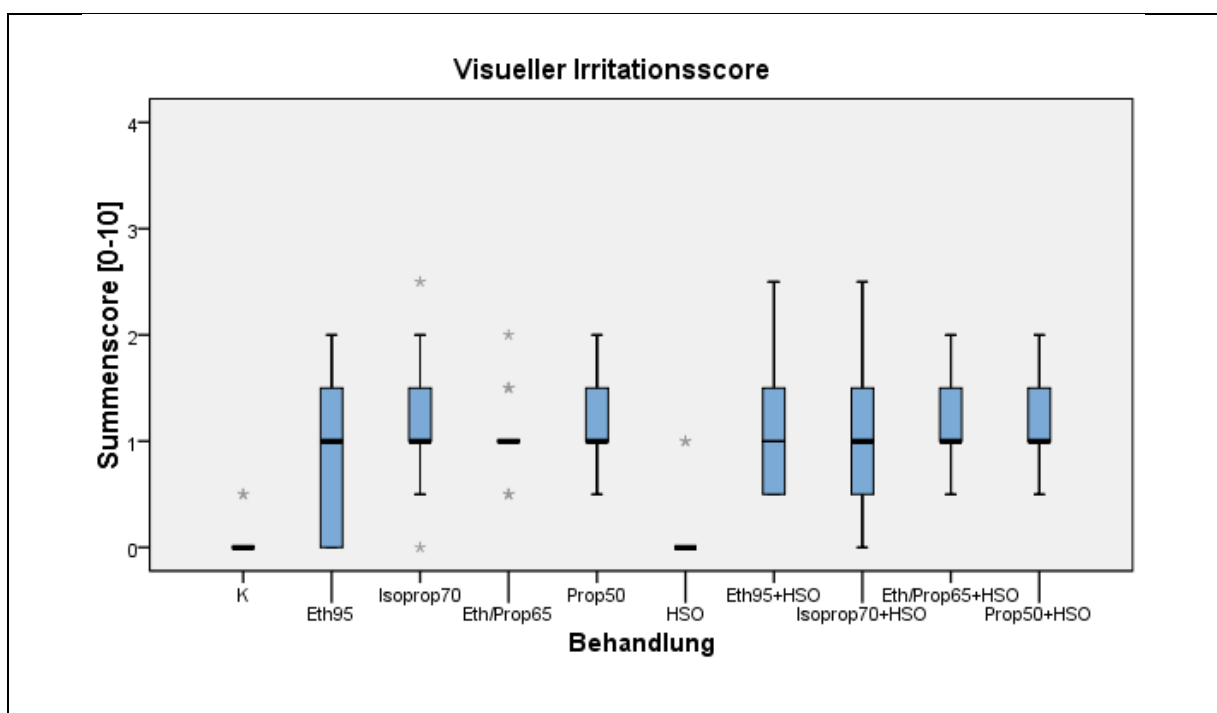


Abb. 9: Visueller Irritationsscore. Deltawerte an Tag 5 als Boxplots (n=18). K: unbehandelt, HSO: Handschuhokklusion, *=Ausreißer

Tab. 8: Visueller Irritationsscore. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.

Testlösung (TL)	Median (1. Quartil; 3. Quartil)		Vorzeichen-Test (VT)	
	TL (ohne HSO)	TL+HSO	TL vs. K	TL vs. TL+HSO
Eth 95	1.0 (0.0;1.5)	1.0 (0.5;1.6)	p<0.001	p=0.118
Isoprop 70	1.0 (1.0;1.6)	1.0 (0.5;1.6)	p<0.001	p=1.000
Eth/Prop 65	1.0 (1.0;1.1)	1.0 (1.0;1.5)	p<0.001	p=0.375
Prop 50	1.0 (0.9;1.5)	1.0 (1.0;1.6)	p<0.001	p=0.289
Friedman-Test	p=0.024			
Eth95 vs. Isoprop70	p=0.039* (VT)			
Eth95 vs. Eth/Prop65	p=0.227 (VT)			
Eth95 vs. Prop50	p=0.022* (VT)			

HSO: Handschuhokklusion. K: unbehandelte Kontrolle. (*nach alpha-Korrektur nicht mehr signifikant)

Exemplarische Beispiele für die durch die alkoholischen Testlösungen hervorgerufene visuelle Irritation an Tag 5 sind im Folgenden in den Abbildungen 10, 11 und 12 dargestellt. Im Allgemeinen zeigten sich sehr schwache bis keine Rötungen auf den Testfeldern (Abb. 10). Eine glänzende Hautoberfläche als Anzeichen für Trockenheit wurde häufig beobachtet. Durch die zusätzliche Handschuhokklusion fiel visuell keine Irritationsverstärkung auf (Abb. 11). Die Haut zeigte sich oft rau und trocken. Darüber hinaus führte besonders die Testlösung Eth95 bei einem Teil der Probanden zu einem sogenannten Whitening-Effekt der Haut (Abb. 12). Der Effekt ist für verschiedene Lösungsmittel beschrieben, wobei unklar ist, wodurch genau er hervorgerufen wird. Von einigen Autoren wird ein Zusammenhang mit der Lipidextraktion aus dem Stratum corneum angenommen (Goldsmith et al. 1988).



Abb. 10: Darstellung der Testfelder eines Probanden nach Behandlung mit den vier Testlösungen ohne HSO. Von links nach rechts: Isoprop70, Eth/Prop65, Prop50, Eth95. Es ist eine leichte bis fragliche Hautrötung in absteigender Intensität für Eth95 und Isoprop70 erkennbar.



Abb. 11: Darstellung der Testfelder von links nach rechts für Isoprop70, Eth/Prop65 und Prop50 bei einem Probanden. Links: Besonders auf dem mittleren Feld ist die glänzende Oberfläche als Zeichen von Trockenheit erkennbar. Rechts: Die gleichen Testfelder nach zusätzlicher HSO. Eine fragliche Rötung ist erkennbar.



Abb.12: Darstellung von Trockenheit/ Rauigkeit exemplarisch bei zwei Probanden.
 Links: Nach Applikation von Prop50 (oben) und Eth95 (unten) ist eine raue, trockene Hautoberfläche zu erkennen. Rechts: Darstellung des Whitening-Effekts exemplarisch nach Behandlung mit Eth95.

5.4.3 Hautrötung

Die Ergebnisse sind in Abbildung 13, sowie dazugehörige Mediane und p-Werte in Tabelle 9 dargestellt. Die alkoholischen Testlösungen bewirkten keine spektrophotometrisch quantifizierbare Rötung im Sinne eines Anstiegs des a^* -Wertes im Vergleich zur Ausgangsmessung. Die Deltawerte (differences to baseline) für den a^* -Wert bewegten sich in etwa zwischen -0.4 und +0.1 AE, sowohl mit als auch ohne zusätzliche Handschuhokklusion (HSO). Zwischen Tag 1 und Tag 5 war daher die Ausprägung der Hautrötung unverändert bzw. hat insbesondere für die Testlösung Eth/Prop65 im Median etwas abgenommen. Auf dem unbehandelten Kontrollfeld (K) gab es ebenfalls eine Tendenz zur Abnahme des a^* -Wertes zwischen Tag 1 und Tag 5. Ein deutlicher Anstieg des a^* -Wertes um 7 AE konnte lediglich auf dem Positivkontrollfeld mit zusätzlicher HSO gemessen werden (Abb. 8, Kapitel 5.4.1).

Im Vergleich zur unbehandelten Haut (K) zeigte sich für die Testlösungen Eth95, Isoprop70 und Prop50 ein um etwa 0,7 AE höherer a^* -Wert. Diese Unterschiede sind zwar statistisch signifikant, kamen aber am ehesten zustande, weil das unbehandelte Feld durch eine Abnahme des a^* -Wertes zwischen Tag 1 und Tag 5 auffiel.

Die Testlösung Eth/Prop65 wich im Median am geringsten von der unbehandelten Haut (K) ab. Im Vergleich der Testlösungen untereinander ließen sich keine Unterschiede in der zentralen Tendenz finden. Die zusätzliche Handschuhokklusion auf den Testfeldern wirkte sich nicht auf die Hautrötung aus.

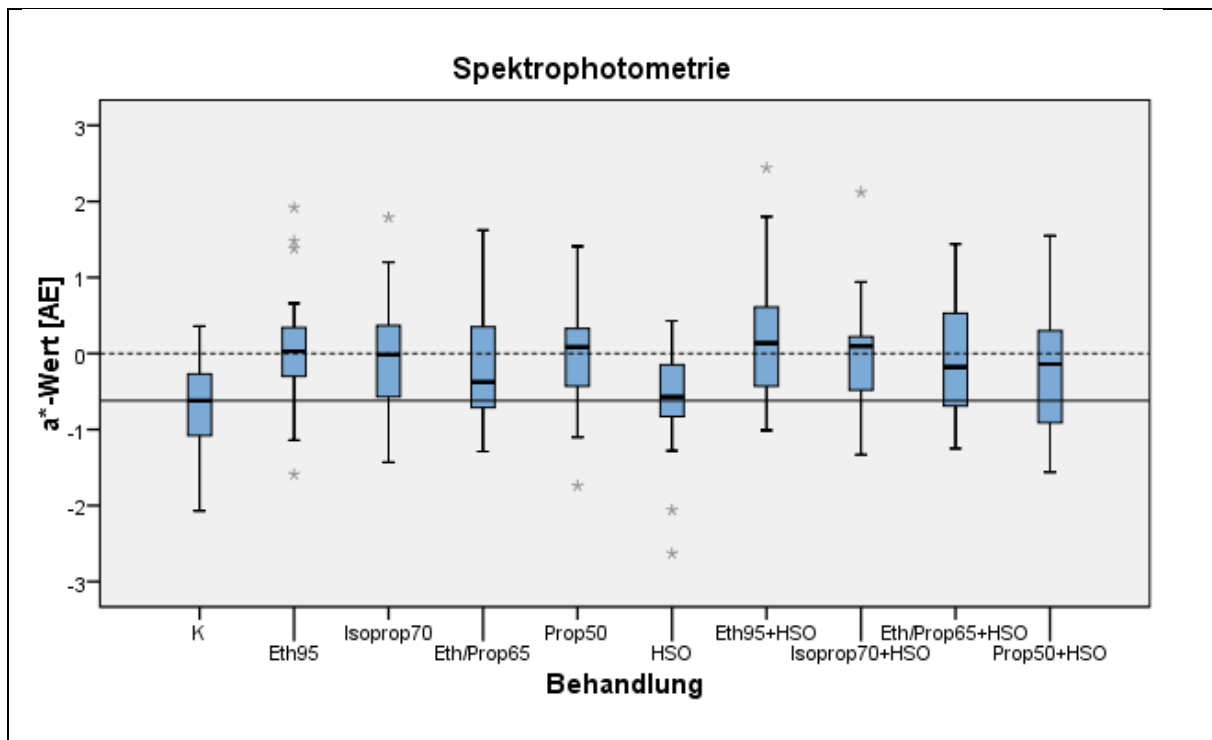


Abb. 13: Hautrötung. Darstellung der Deltawerte an Tag 5 als Boxplots mit Bezugslinie zur unbehandelten Haut (n=18). K: unbehandelt, HSO: Handschuhokklusion, AE: Arbiträre Einheiten, *=Ausreißer

Tab. 9: Hautrötung. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.

Testlösung (TL)	Median (1. Quartil; 3. Quartil)		Wilcoxon-Test	
	TL (ohne HSO)	TL+HSO	TL vs. K	TL vs. TL+HSO
Eth 95	0.03 (-0.31;0.42)	0.14 (-0.47;0.81)	p=0.004	p=0.316
Isoprop 70	-0.02 (-0.67;0.39)	0.10 (-0.52;0.29)	p=0.001	p=0.906
Eth/Prop 65	-0.38 (-0.72;0.42)	-0.18 (-0.70;0.57)	p=0.031*	p=0.755
Prop 50	0.09 (-0.45;0.37)	-0.14 (-0.96;0.39)	p=0.003	p=0.338
Friedman-Test	p=0.978			

HSO: Handschuhokklusion. K: unbehandelte Kontrolle. (*nach alpha-Korrektur nicht mehr signifikant)

5.4.4 Transepidermaler Wasserverlust

Die im Folgenden erläuterten Ergebnisse sind in Abbildung 14 und die dazugehörigen Mediane und p-Werte in Tabelle 10 dargestellt. Die alkoholischen Irritantien bewirkten einen Anstieg des Transepidermalen Wasserverlustes (TEWL). Für die Testlösung

Prop50 lag dieser im Median in etwa bei 1 g/m²h, für die drei Testlösungen Eth95, Isoprop70 und Eth/Prop65 bei etwa 2,5 g/m²h. Gegenüber der unbehandelten Kontrolle sind diese Änderungen für alle Testlösungen statistisch signifikant. Der TEWL-Anstieg lag für die Testlösung Eth95 bei 2.75 g/m²h, für die Testlösungen Isoprop70 und Eth/Prop65 bei 2.31 bzw. 2.43 g/m²h und für die Testlösung Prop50 bei 1.07 g/m²h. Zwischen den Testlösungen findet sich kein Unterschied in der zentralen Tendenz.

Durch die zusätzliche Handschuhokklusion auf den mit den alkoholischen Lösungen behandelten Feldern kam es zu geringeren TEWL-Anstiegen als ohne zusätzliche Handschuhokklusion. Der TEWL-Anstieg war für die Testlösungen Eth/Prop65 und Prop50 um etwa 1 g/m²h, für die Testlösung Eth95 um ca. 2 g/m²h geringer. Für die Testlösung Eth95 ist dieser Unterschied statistisch signifikant. Die Testlösung Isoprop70 zeigte durch zusätzliche Handschuhokklusion einen fast unveränderten TEWL-Anstieg. Der TEWL-Anstieg nach alleiniger Handschuhokklusion wies ein ähnliches bzw. ein etwas höheres Ausmaß verglichen mit dem Anstieg durch die Testlösungen Eth95, Eth/Prop65 bzw. Prop50, jeweils mit zusätzlicher Handschuhokklusion, auf. Auch wenn alleinige Handschuhokklusion bzw. die alkoholischen Testlösungen bereits zu einem leichten TEWL-Anstieg führten, so zeigten sich insgesamt keine additiven Effekte durch Kombination beider.

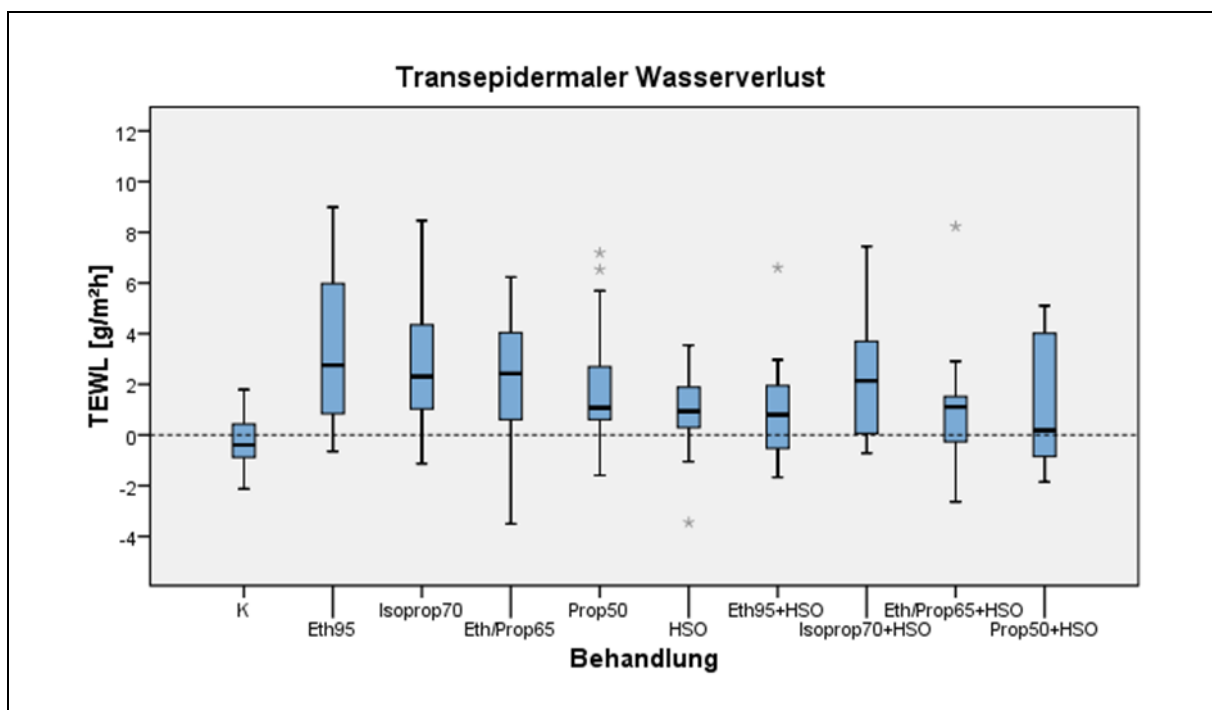


Abb. 14: TEWL. Darstellung der Deltawerte an Tag 5 (n=18). K: unbehandelt, HSO: Handschuhokklusion, AE: Arbiträre Einheiten, *=Ausreißer

Tab. 10: TEWL. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.

Testlösung (TL)	Median (1. Quartil; 3. Quartil)		Wilcoxon-Test	
	TL (ohne HSO)	TL+HSO	TL vs. K	TL vs. TL+HSO
Eth 95	2.75 (0.77;5.99)	0.80 (-0.56;2.06)	p<0.001	p=0.003
Isoprop 70	2.31 (0.93;4.95)	2.14 (0.04;3.96)	p=0.001	p=0.420
Eth/Prop 65	2.43 (0.33;4.05)	1.11 (-0.41;1.53)	p=0.007	p=0.053
Prop 50	1.07 (0.44;3.13)	0.18 (-0.87;4.01)	p=0.002	p=0.053
Friedman-Test	p=0.112			

HSO: Handschuhokklusion. K: unbehandelte Kontrolle.

5.4.5 Hornschichthydratation

Die Ergebnisse sind in Abbildung 15, sowie Mediane und p-Werte in Tabelle 11 dargestellt. Die alkoholischen Irritanzen bewirkten allesamt eine deutliche, statistisch signifikante Abnahme der Stratum corneum-Hydratation im Vergleich zur unbehandelten Haut (K). Die im Median stärkste Abnahme der Hautfeuchtigkeit um etwa 10 AE in der Corneometrie wurde durch die Testlösung Isoprop70, die geringste Abnahme durch die Testlösung Prop50 erreicht. Für die Testlösungen Eth95, Eth/Prop65 und Prop50 zeigte sich ohne zusätzliche Handschuhokklusion eine Austrocknung durch eine Abnahme um etwa 8,5 AE im Vergleich zur Ausgangsmessung. Dieses Ausmaß der Austrocknung durch die Testlösungen kam derjenigen des Positivkontrollfeldes SLS+HSO im Median somit in etwa gleich (vgl. Abb. 8, Kapitel 5.4.1). Im Vergleich der Testlösungen untereinander fiel kein signifikanter Unterschied in der zentralen Tendenz der Werte auf.

Die zusätzliche Handschuhokklusion bewirkte für keine Testlösung eine signifikante Zunahme der Austrocknung. Für die Testlösungen Eth95 und Isoprop70 blieben die Werte in etwa konstant. Für die Testlösungen Eth/Prop65 und Prop50 zeigten sich bei zusätzlicher Handschuhokklusion eine um etwa 2 AE geringere Abnahme der Stratum corneum-Hydratation und damit eine höhere Hautfeuchtigkeit als ohne Handschuhokklusion. Für die Testlösung Eth/Prop65 ist die verminderte Hautaustrocknung statistisch signifikant. Die alleinige Handschuhokklusion (HSO) führte im Median zu einer Zunahme der Hautfeuchtigkeit um etwa 2 AE. Zusätzliche

Handschuhokklusion hatte insgesamt keinen ungünstigen Effekt auf die Hautfeuchtigkeit und wirkte sich bei niedrigem Volumenalkoholgehalt der Testlösung, wie bei Eth/Prop65 und Prop50, sogar tendenziell positiv aus.

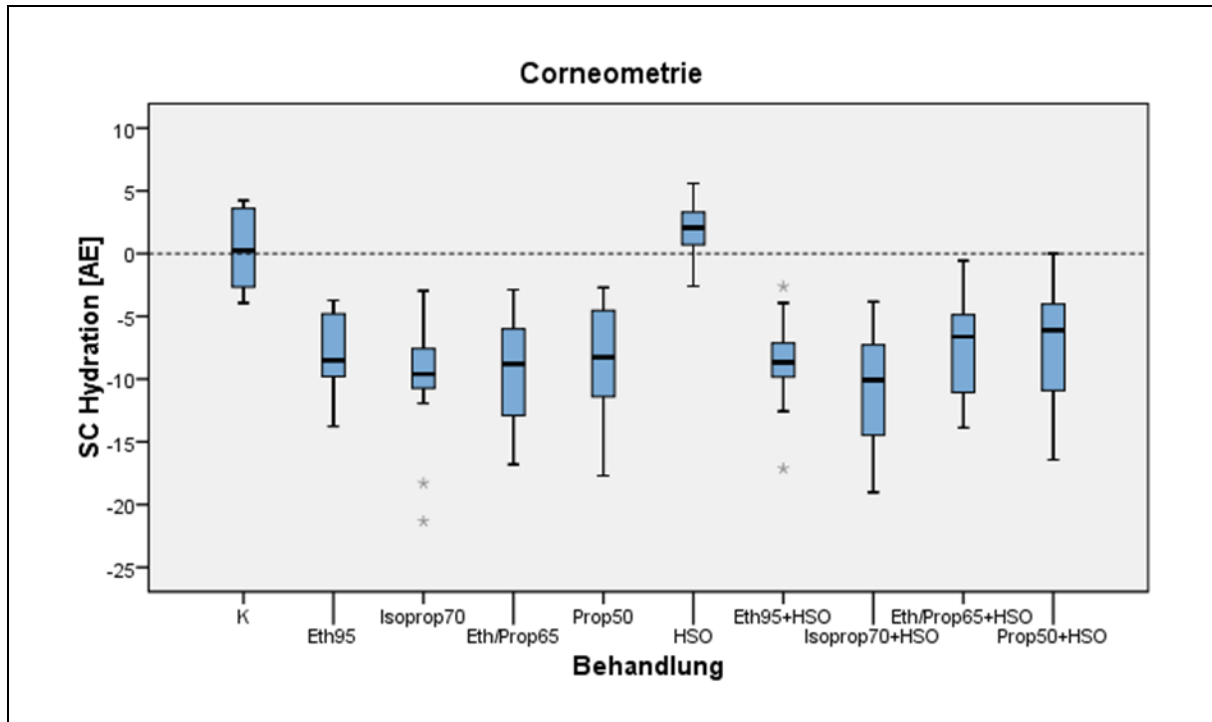


Abb. 15: Hornschichtfeuchtigkeit. Darstellung der Deltawerte an Tag 5 (n=18). K: unbehandelt, HSO: Handschuhokklusion, AE: Arbiträre Einheiten, *=Ausreißer

Tab. 11: Corneometrie. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.

Testlösung (TL)	Median		Wilcoxon-Test	
	(1. Quartil; 3. Quartil)		TL vs. K	TL vs. TL+HSO
	TL (ohne HSO)	TL+HSO		
Eth 95	-8.50 (-9.88;-4.68)	-8.67 (-9.97;-7.03)	p<0.001	p=0.435
Isoprop 70	-9.60 (-10.97;-7.40)	-10.08 (-14.49;-6.75)	p<0.001	p=0.965
Eth/Prop 65	-8.79 (-13.23;-5.96)	-6.62 (-11.01;-4.84)	p<0.001	p=0.007
Prop 50	-8.27 (-11.93;-4.52)	-6.12 (-10.98;-3.97)	p<0.001	p=0.064
Friedman-Test	p=0.086			

HSO: Handschuhokklusion. K: unbehandelte Kontrolle.

5.5 Studie II

5.5.1 Hautphysiologische Messung

Die Resultate der einzelnen hautphysiologischen Parameter wurden am neuen Probandenkollektiv im Vergleich zur vorangehenden Untersuchung im Wesentlichen bestätigt. Die Reihung der Behandlungen war in Bezug auf die Irritabilität reproduzierbar. Geringfügige Unterschiede fanden sich hinsichtlich der Irritationsstärke auf dem Positivkontrollfeld. Bei Betrachtung der Mediane im Vergleich zu Studie I induzierte SLS mit und ohne Handschuhokklusion einen um 0,5 bis 2,5 Punkte höheren Visuellen Irritationsscore, eine um 2 bis 4 AE stärkere Austrocknung in der Corneometrie und einen um etwa 10 g/m²h geringeren TEWL-Anstieg. Auf dem Positivkontrollfeld fand sich in Studie I wie in Studie II eine große Streubreite.

Auf die detaillierte Darstellung dieser Ergebnisse, die im Wesentlichen der internen Qualitätskontrolle im Vergleich zum Vorversuch dienten, wird an dieser Stelle verzichtet. Eine Wertetabelle findet sich im Anhang. Auf eine erneute statistische Auswertung der hautphysiologischen Parameter wurde verzichtet.

5.5.2 Biomarkernachweis

Von den untersuchten Biomarkern wurden Interleukin 8 (IL-8), Chemokin Ligand 2 (CXCL-2), Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), humanes β -Defensin 2 (hBD-2) und Chemokin Ligand 27 (CCL-27) auf der unbehandelten und auf der irritierten Haut kaum nachgewiesen und die Daten folglich keiner statistischen Auswertung und Darstellung unterzogen. Für die genannten Biomarker waren jeweils in über neunzig Prozent der Proben keine Spiegel messbar. In den insgesamt 256 Proben, mit 128 Proben jeweils für TAP Nr. 1 und TAP Nr. 2, wurden hBD-2 in neun Proben, IL-8 und CXCL-2 jeweils in fünf Proben, VEGF in drei Proben und CCL-27 in einer Probe gefunden.

Interleukin 1 α (IL-1 α), Interleukin 1-Rezeptorantagonist (IL-1-RA) und Kallikrein-assoziierte Peptidase 5 (KLK-5) waren bei allen Probanden nachweisbar. Die Auswertung fokussierte sich dementsprechend auf diese drei Biomarker.

In der folgenden Deskription der Ergebnisse werden weiterhin die Mediane betrachtet. Aus Gründen der Lesbarkeit werden weiterhin die Abkürzungen der Testlösungen verwendet (vgl. Tab. 5, Kapitel 4.9.1).

5.5.3 Kallikrein-assoziierte Peptidase 5

KLK-5 zeigte auf der unbehandelten Haut (K) im Median mit 3,35 ng/mL den höchsten Spiegel. Bei Betrachtung der irritierten Felder war KLK-5 für die Testlösung Eth95 deutlich höher als für die Testlösung Prop50 und Natriumlaurylsulfat 0,5% aq. (SLS). Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 16 und 17, sowie Mediane und p-Werte in Tabelle 12 dargestellt.

Die mit der Testlösung Eth95 irritierte Haut unterscheidet sich nicht signifikant von der unbehandelten Kontrolle (K). Auf den mit der Testlösung Prop50 und mit SLS behandelten Feldern finden sich dagegen jeweils signifikant niedrigere KLK-5-Spiegel im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (K), als auch gegenüber der Testlösung Eth95. SLS führte im Median zu den niedrigsten KLK-5-Spiegeln, unterscheidet sich dabei aber nicht signifikant von der Testlösung Prop50.

Die Handschuhokklusion (HSO) alleine führte ebenfalls zu erniedrigten KLK-5-Spiegeln. Der Unterschied ist gegenüber der unbehandelten Haut (K) statistisch signifikant ($p=0.001$). Die zusätzliche HSO führte auf den mit den Testlösungen Eth95 und Prop50 behandelten Feldern zur Verminderung von KLK-5 um in etwa 0,3 bis 0,6 ng/mL. Für SLS blieb KLK-5 bei zusätzlicher HSO in etwa konstant. Insgesamt zeigt sich keine signifikante Abnahme von KLK-5 durch die zusätzliche HSO. Die Reihung ist hinsichtlich der Mediane auf Feldern mit HSO vergleichbar mit Feldern ohne zusätzliche HSO.

Abbildung 17 zeigt die individuellen KLK-5-Spiegel auf den Testfeldern ohne HSO für die einzelnen Probanden. Das Diagramm verdeutlicht, dass der Nachweis für KLK-5 interindividuell stark variierte. Insbesondere auf der unbehandelten Haut (K), als auch für die Testlösung Eth95, zeigte sich eine große Streubreite. Die in Abbildung 17 dargestellten Linien zwischen den Testfeldern spiegeln die zuvor beschriebenen Ergebnisse wider. Wie in Abbildung 16 ersichtlich, ist der KLK-5-Spiegel auf der unbehandelten und mit der Testlösung Eth95 behandelten Haut am höchsten, für die Testlösung Prop50 und SLS zeigen sich ähnlich niedrige Spiegel. Daher ist nicht davon auszugehen, dass die Unterschiede lediglich auf die Streubreite der Werte zurück zu führen sind. In diesem Sinne sind ein Teil der Probanden (P6, P7, P4) am ehesten als high-Responder einzustufen.

Die Behandlung mit den alkoholischen Testlösungen, mit SLS, als auch die Handschuhokklusion allein, führte zu einem verminderten Nachweis von KLK-5. Die Testlösung Eth95 supprimierte KLK-5 am geringsten, so dass der Spiegel in etwa

demjenigen unbehandelter Haut entsprach. Die Testlösung Prop50 führte in einem ähnlichen Ausmaß wie das Modellirritanz SLS zu deutlich niedrigeren Spiegeln des Biomarkers.

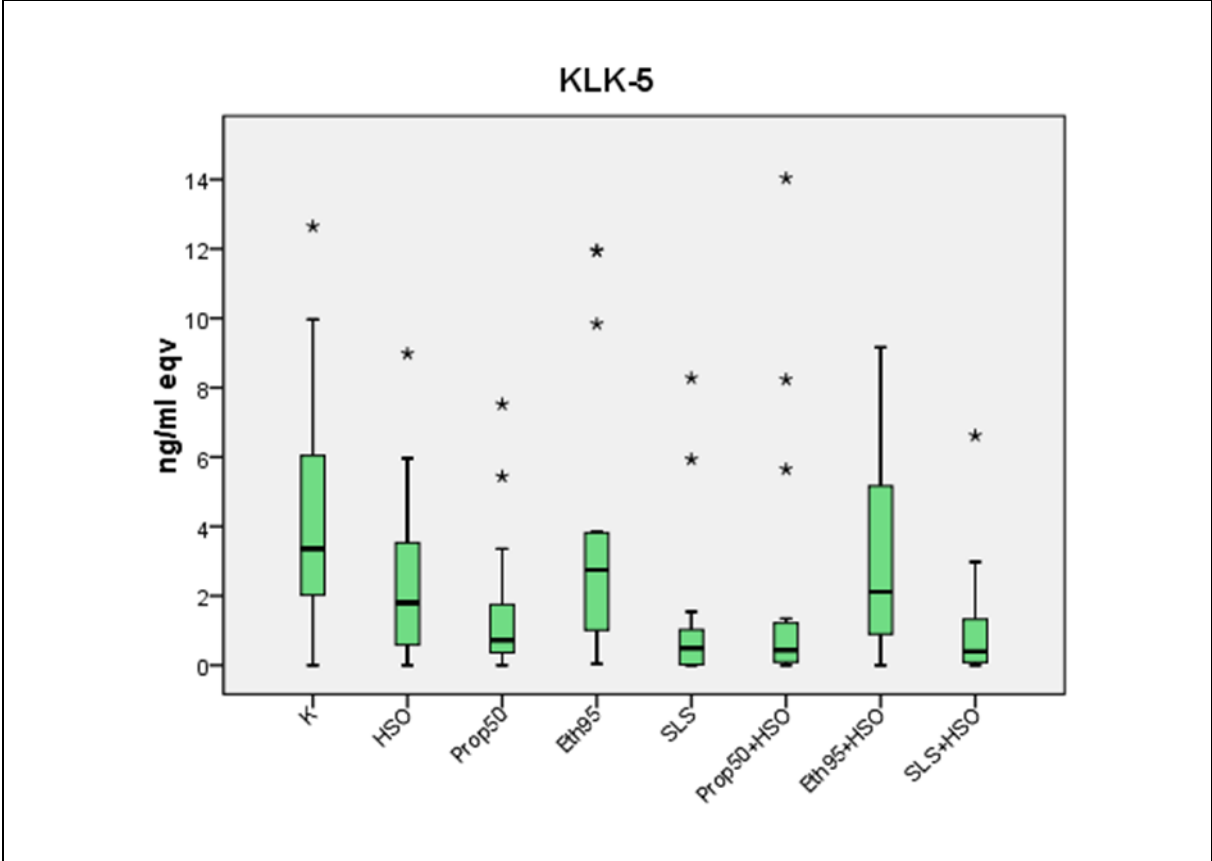


Abb. 16: Resultate für Kallikrein 5 an Tag 5. Darstellung als Boxplots. K: unbehandelt, HSO: Handschuhokklusion. (*= Ausreißer)

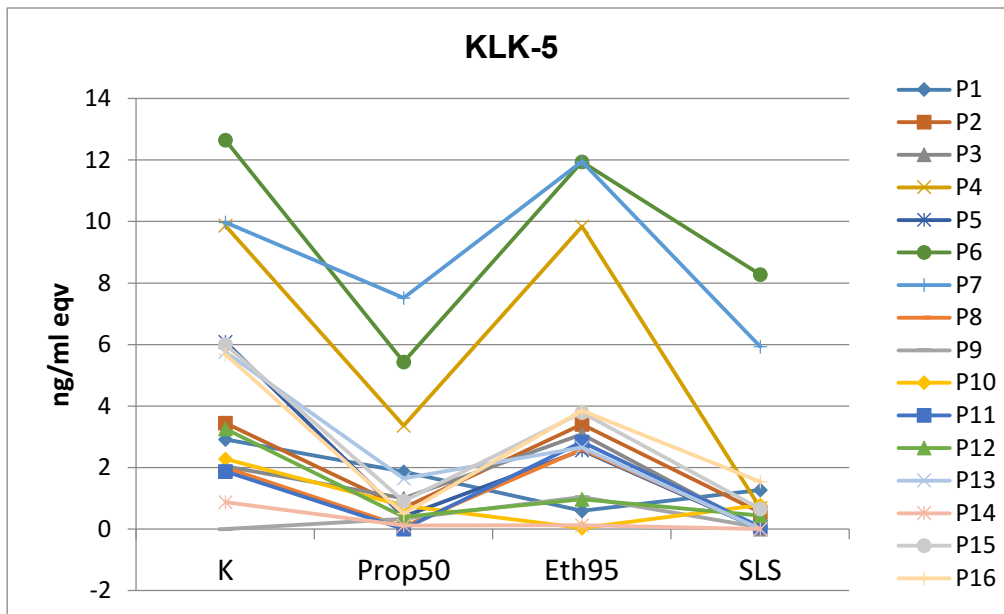


Abb. 17: Intraindividuelle Unterschiede für Kallikrein 5. Darstellung der Spiegel zwischen den Testfeldern (ohne zusätzliche HSO) für 16 Probanden (P1-P16). P: Proband. K: unbehandelt.

Tab. 12: Darstellung der Mediane der KLK-5-Spiegel an Tag 5 und p-Werte.

Testlösung (TL)	Mediane		p-Werte	
	TL (ohne HSO)	TL+HSO	TL vs. K	TL vs. TL+HSO
Eth 95	2.75 ng/mL	2.12 ng/mL	p=0.079	p=0.955
Prop 50	0.73 ng/mL	0.43 ng/mL	p=0.001	p=0.408
Kontrollfeld	Ohne HSO	+ HSO	vs. Eth 95	vs. Prop 50
SLS 0,5% aq.	0.49 ng/mL	0.40 ng/mL	p=0.002	p=0.098
K	3.35 ng/mL	1.80 ng/mL		

HSO: Handschuhokklusion. K: unbehandelte Kontrolle.

5.5.4 Interleukin 1 α und Interleukin-1-Rezeptorantagonist

Für Interleukin 1 α (IL-1 α) und Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1RA) fanden sich im Allgemeinen ähnliche Resultate. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 18 und 19, sowie dazugehörige Mediane und p-Werte in den Tabellen 13 und 14 dargestellt. Interleukin 1 α (IL-1 α) war auf der unbehandelten (K) und nur handschuhokkludierten Haut (HSO) mit in etwa 4 ng/mL am höchsten.

Für die mit den Irritantien behandelten Felder zeigte sich eine deutliche Abnahme des gemessenen IL-1 α -Spiegels. Diese war für die Testlösung Prop50 und SLS am

stärksten ausgeprägt. Auf dem mit der Testlösung Eth95 behandelten Feld war IL-1 α im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (K) um mehr als die Hälfte supprimiert. Es zeigte sich für die Irritanzen eine Reihung. Der IL-1 α -Spiegel war für die Testlösung Eth95 höher als für SLS und dieser wiederum höher als für die Testlösung Prop50. Die niedrigsten Werte fanden sich dementsprechend für Prop50. Bei nur sieben der sechzehn Probanden wurde ein Wert von $> 0,00$ ng/ml auf dem mit Prop50 behandelten Feld gemessen. Der Median lag demnach bei 0,00 ng/ml, sowohl ohne, als auch mit zusätzlicher HSO.

Die Testlösungen Eth95 und Prop50 unterscheiden sich jeweils signifikant von der unbehandelten Haut (K). Im Vergleich der Irritanzen untereinander finden sich für die Testlösung Eth95 signifikant höhere IL-1 α -Spiegel jeweils verglichen mit der Testlösung Prop50 und mit SLS. Der Unterschied zwischen der Testlösung Prop50 und SLS ist nicht statistisch signifikant. Für die zusätzlich handschuhokkludierten Felder zeigte sich die gleiche Reihung entlang der Mediane. Die zusätzliche HSO führte tendenziell zu einer weiteren Suppression des IL-1 α -Spiegels, diese ist jedoch gegenüber dem jeweils nicht handschuhokkludierten Feld für keines der Irritanzen statistisch signifikant. Die alleinige Handschuhokklusion wirkte sich nicht auf den IL-1 α -Spiegel aus.

IL-1-RA war verglichen mit IL-1 α tendenziell quantitativ geringer nachweisbar. Auf der unbehandelten (K) und nur handschuhokkludierten Haut (HSO) wurden mit etwa 1,5 ng/mL die höchsten Spiegel gemessen. Die Reihung entspricht weitestgehend den oben genannten Resultaten für IL-1 α . Bei Betrachtung der Irritanzen war IL-1-RA für die Testlösung Eth95 mit 0,54 ng/ml bzw. 0,10 ng/mL deutlich höher als für die Testlösung Prop50 und SLS. Die niedrigsten Werte fanden sich für die Testlösung Prop50 und SLS gleichermaßen, wobei die Mediane bei 0,00 ng/ml und 0,03 ng/ml lagen. Bei etwa zehn Studienteilnehmern war auf den jeweils mit Prop50 und SLS behandelten Feldern kein IL-1-RA $>0,00$ ng/ml messbar.

Die Testlösungen Eth95 und Prop50 unterscheiden sich signifikant von der unbehandelten Haut. Im Vergleich der Irritanzen untereinander fanden sich für Eth95 signifikant höhere IL-1-RA-Spiegel jeweils verglichen mit Prop50 und mit SLS. Zwischen SLS und der Testlösung Prop50 gab es keinen Unterschied. Für die zusätzlich handschuhokkludierten Felder zeigte sich, wie auch für den IL-1 α -Spiegel, die gleiche Reihung. Die zusätzliche HSO führte für die Testlösung Eth95 zu einer Abnahme des IL-1-RA-Spiegels auf etwa ein Fünftel. Es stellt sich jeweils gegenüber

dem zusätzlich handschuhokkludierten Feld kein statistisch signifikanter Unterschied dar.

Zusammenfassend ergibt sich, dass nach erfolgter Irritation mit den Testlösungen Eth95 und Prop50 der IL-1 α - als auch der IL-1-RA-Spiegel signifikant sinkt. Die Testlösung Eth95 supprimiert diese Biomarker weniger stark als die Testlösung Prop50. Die zusätzliche als auch alleinige HSO beeinflusste den IL-1 α - als auch den IL-1-RA-Spiegel nicht.

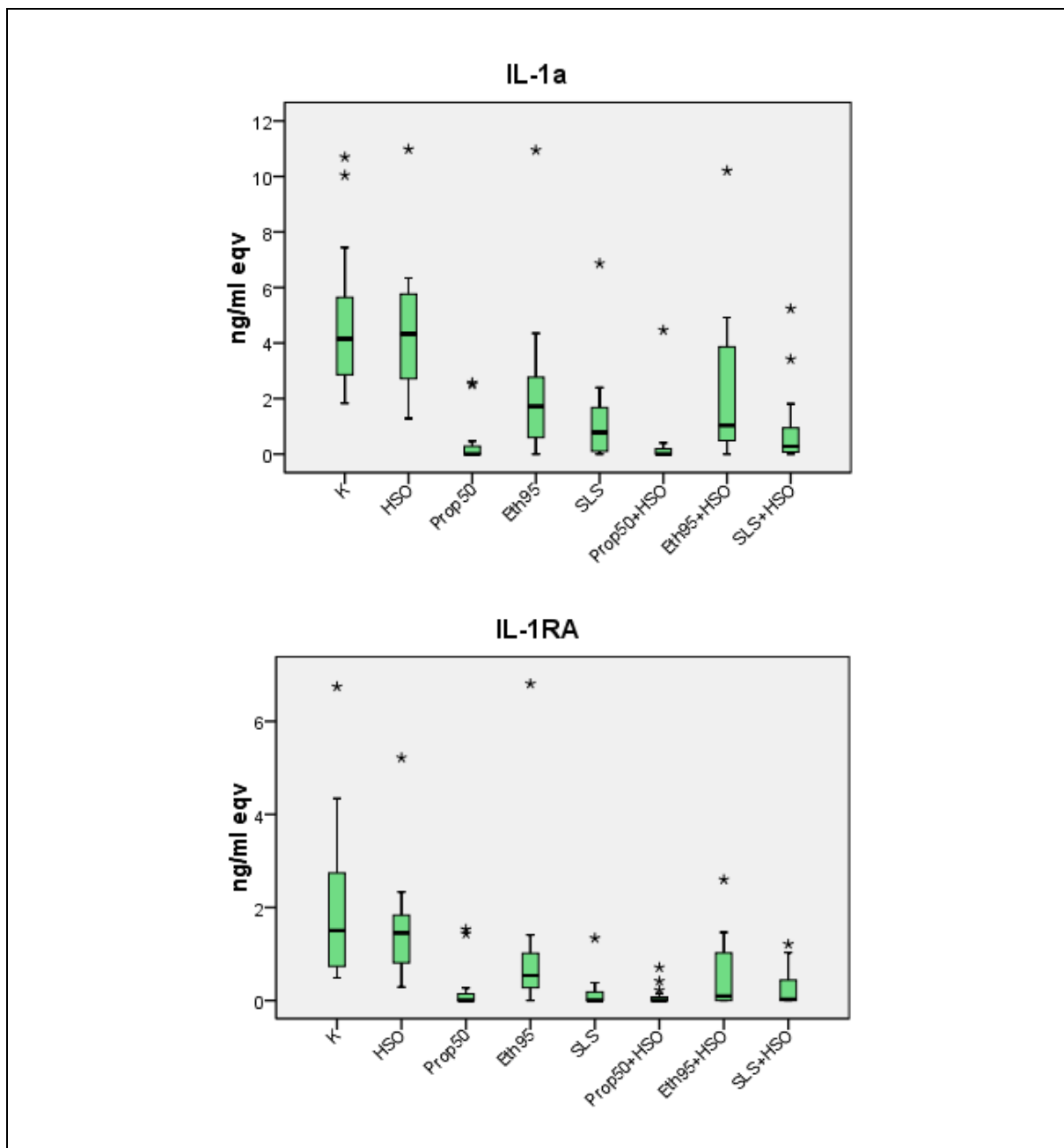


Abb. 18: Resultate für IL-1 α (oben) und IL-1RA (unten) an Tag 5. Darstellung als Boxplots. K: unbehandelt, HSO: Handschuhokklusion. (*= Ausreißer)

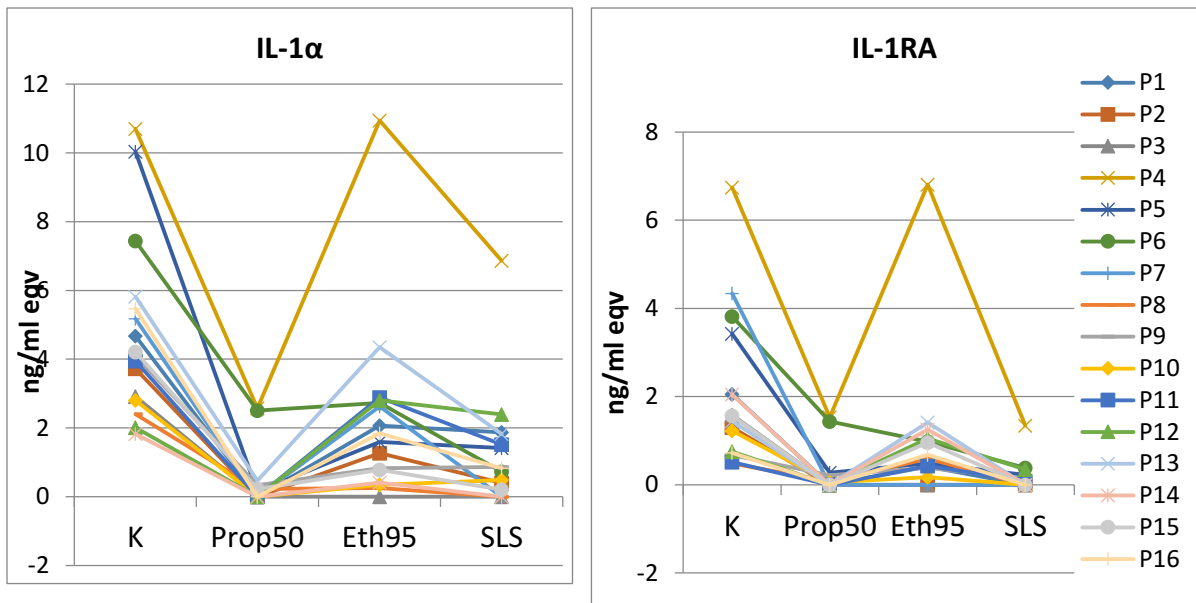


Abb. 19: Intraindividuelle Unterschiede für IL-1 α und IL-1-RA. Darstellung der Spiegel zwischen den Testfeldern für IL-1 α und IL-1-RA (ohne zusätzliche HSO) für 16 Probanden (P1-P16). P: Proband. K: unbehandelt.

Tab. 13: Darstellung der Mediane der IL-1 α -Spiegel an Tag 5 und p-Werte.

<i>IL-1α</i>	Mediane		p-Werte		
	Testlösung (TL)	TL (ohne HSO)	TL+HSO	TL vs. K	TL vs. TL+HSO
Eth 95		1.72 ng/mL	1.04 ng/mL	p=0.001	p=0.959
Prop 50		0.00 ng/mL	0.00 ng/mL	p<0.001	p=0.575
Kontrollfeld		Ohne HSO	+ HSO	vs. Eth 95	vs. Prop 50
SLS 0,5% aq.		0.78 ng/mL	0.28 ng/mL	p=0.001	p=0.023*
K		4.15 ng/mL	4.33 ng/mL		

HSO: Handschuhokklusion. K: unbehandelte Kontrolle. (*nach alpha-Korrektur nicht mehr signifikant)

Tab. 14: Darstellung der Mediane der IL-1-RA-Spiegel an Tag 5 und p-Werte.

<i>IL-1RA</i>	Mediane		p-Werte		
	Testlösung (TL)	TL (ohne HSO)	TL+HSO	TL vs. K	TL vs. TL+HSO
Eth 95		0.54 ng/mL	0.10 ng/mL	p=0.006	p=0.158
Prop 50		0.00 ng/mL	0.00 ng/mL	p<0.001	p=0.173
Kontrollfeld		Ohne HSO	+ HSO	vs. Eth 95	vs. Prop 50
SLS 0,5% aq.		0.00 ng/mL	0.03 ng/mL	p=0.001	p=0.401
K		1.50 ng/mL	1.45 ng/mL		

HSO: Handschuhokklusion. K: unbehandelte Kontrolle.

Des Weiteren wurde für die Biomarker IL-1-RA und IL-1 α das quantitative Verhältnis zueinander bestimmt (sogenannte IL-1-RA/IL-1 α Ratio). Es beschreibt die Relation

zwischen einem anti-inflammatorischen und pro-inflammatorischen Biomarkern. Sie wurde orientierend für die Behandlung ohne zusätzliche HSO berechnet und ist in Abbildung 20 dargestellt. Dafür erfolgte ein Fallausschluss jeweils pro Testfeld bzw. pro Proband, wenn aufgrund eines IL-1 α -Spiegels von 0,00 ng/ml die Berechnung des Verhältnisses nicht möglich war. Insgesamt ergaben sich für sechs Probanden gültige Werte auf allen Feldern (Abb. 20, unten).

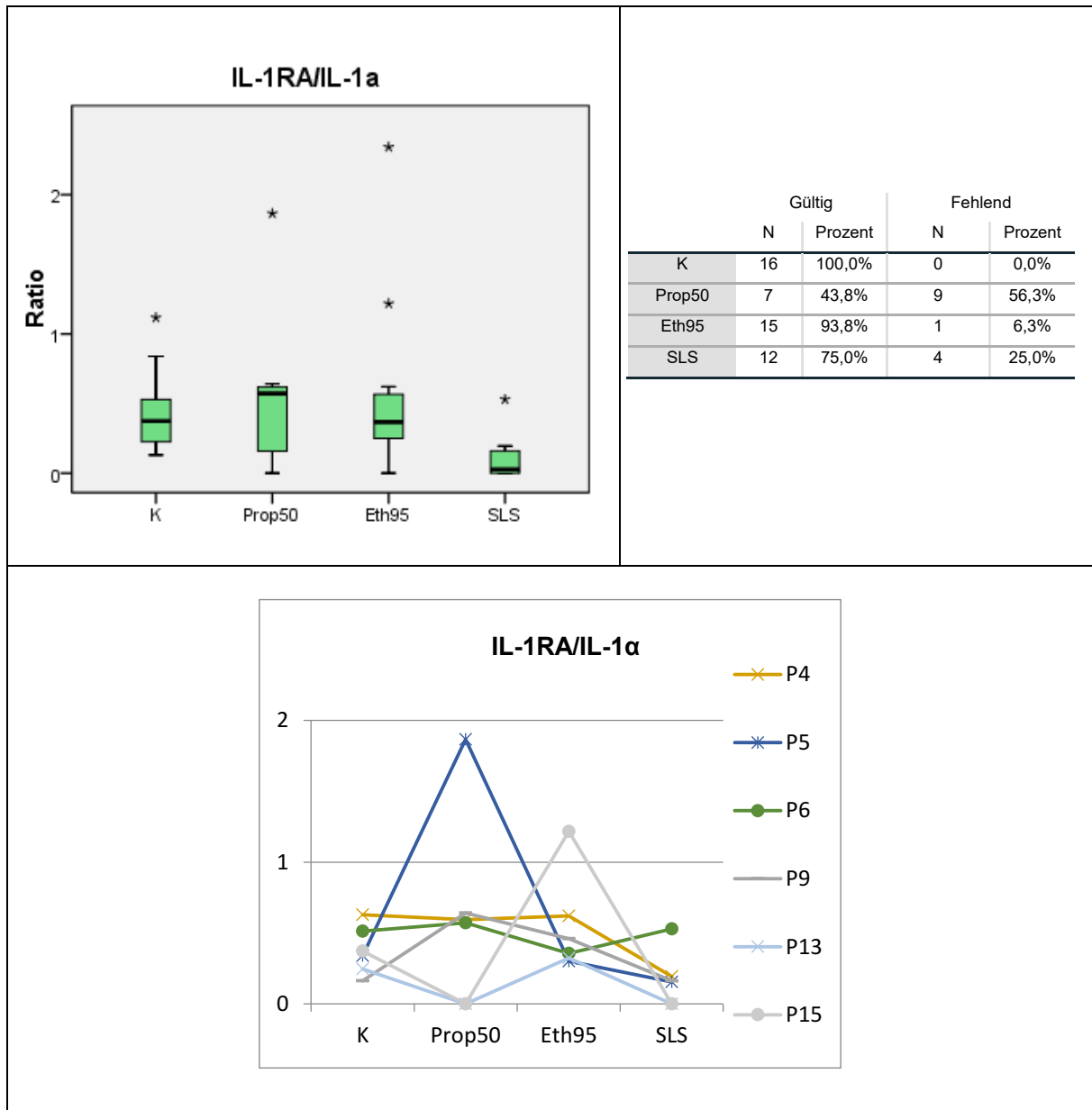


Abb. 20: IL-1RA/IL-1 α Ratio. Oben: Darstellung als Boxplots. Die dazugehörige Anzahl ausgewerteter Fälle findet sich jeweils rechts daneben. **Unten:** Darstellung der Ratio für sechs Probanden mit gültigen Werten auf allen Testfeldern. P: Proband. K: unbehandelt. N=Anzahl.

Für SLS war die Ratio mit 0,029 im Median am kleinsten (Abb. 20, oben). Auf den mit den Testlösungen Eth95 und Prop50 behandelten Feldern zeigte sich die Ratio mit Werten von in etwa 0,35 bis 0,55 ähnlich der unbehandelten Haut (K). Die Resultate sind, insbesondere für die Testlösung Prop50, aufgrund der fehlenden Werte kritisch zu betrachten. Die Darstellung in Abbildung 20 (Unten) lässt keine klaren Tendenzen in der Ratio zwischen den Testfeldern erkennen. So zeigen sich sowohl Anstiege als auch Absenkungen der Ratio für die Testlösungen Prop50 und Eth95 ausgehend vom Kontrollfeld (K). Aufgrund der geringen Fallzahl war keine weitere Auswertung sinnvoll.

5.6 Fragebogenuntersuchung

An der Fragebogenuntersuchung nahmen 58 Mitarbeiter, die im Intensivpflegebereich des Universitätsklinikums Jena tätig waren, teil. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 44,61%. Das mittlere Alter der zwischen 22 und 60 Jahre alten, 18 männlichen und 40 weiblichen, TeilnehmerInnen betrug 36,38 Jahre (SD \pm 9,23 Jahre; Median 35,0 Jahre). Mit 32,8% war die Mehrheit der Befragten seit 5 bis 10 Jahren im Intensivpflegebereich tätig, während mit 48,3% knapp die Hälfte der Teilnehmer zehn oder mehr Berufsjahre aufwiesen (Abb. 21).

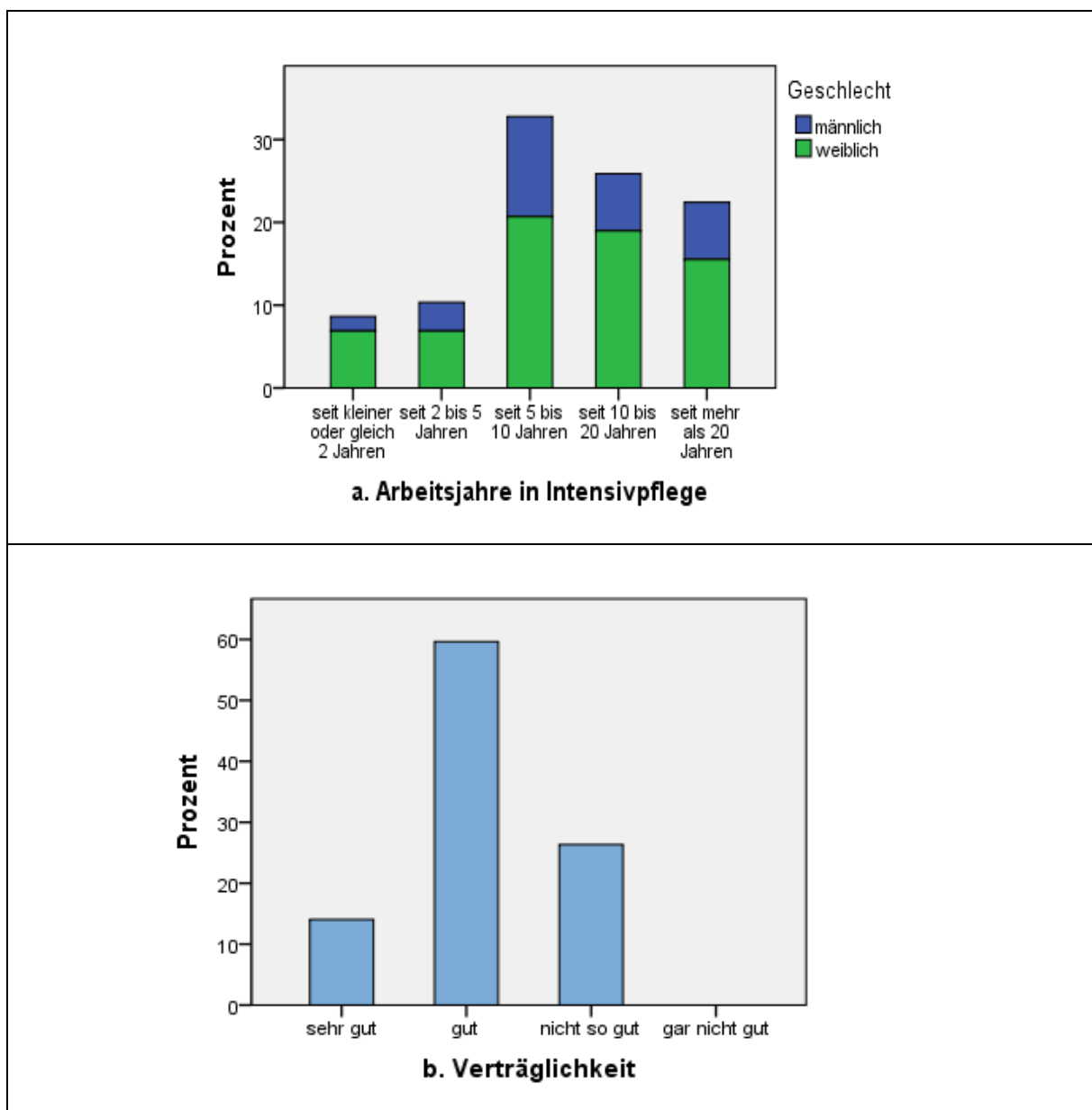


Abb. 21: Befragung. a. Prozentuale Zusammensetzung der Befragten (n=58) hinsichtlich Arbeitsjahre und Geschlechterverteilung. b. Darstellung der subjektiv eingeschätzten Verträglichkeit von Händedesinfektionsmitteln.

Bei vier Personen (6,9%) war zum Untersuchungszeitpunkt ein Kontaktekzem der Hände bekannt. 54 der 58 Befragten (93,1%) gaben an, mindestens zwei verschiedene Präparate an Händedesinfektionsmitteln anzuwenden. Entsprechend des Hygieneplans des Universitätsklinikums Jena waren Sterillium®Virugard, als Vertreter der viruzid wirksamen Händedesinfektionsmittel, sowie Sterillium® und Desderman®pure verfügbar (UKJ 2016). Sterillium® und Sterillium®Virugard wurde von je 56 Personen (96,6%) und damit am häufigsten verwendet, gefolgt von Desderman®pure (n=22). 42 Befragte (73,6%) bewerteten die Händedesinfektionsmittel als „gut“ (n=34) bzw. „sehr gut“ (n=8) verträglich. Mit 26,3% (n=15) schätzte ein Viertel die Verträglichkeit als „nicht so gut“ ein. Die Einschätzung „gar nicht gut“ wurde nicht genannt (Abb. 21). 37 der 58 Befragten gaben an, dass während oder nach Händedesinfektion Probleme an der Haut auftraten. Unter diesen Befragten waren Trockenheitsgefühl (n=33), sichtbar trockene Haut (n=24) und Spannungsgefühl (n=18) die am häufigsten genannten Probleme. Die Symptome Brennen (n=13), Rötung (n=13) und Juckreiz (n=12) wurden seltener angeführt. 45 der 58 Befragten (77,6%) hatten den Eindruck, dass sich Desinfektionsmittel untereinander in ihrer Hautverträglichkeit unterscheiden. 30 Teilnehmer (51,7%) bejahten, manche Händedesinfektionsmittel eher nicht zu vertragen. 21 dieser 30 Personen (70,0%) wählten aus fünf Desinfektionsmitteln Sterillium®Virugard als das für sie am wenigsten verträglichste. Weiterhin gaben 87,9% (n=51) an, mit noch von der Desinfektion feuchten oder nassen Händen Handschuhe anzuziehen. Die Dauer der Feuchtarbeit und Dauer der Handschuhokklusion wurde von den Befragten am häufigsten (Modalwert) auf 4 bis 6 Stunden pro Arbeitsschicht geschätzt.

6 Diskussion

6.1 Studie I: Hautphysiologische Parameter

Die untersuchten alkoholischen Irritanzen induzierten eine klinisch erkennbare Hautirritation. Der Summenwert im visuellen Irritationsscore betrug im Median 1,0 Punkte und kann somit entsprechend der Bewertungsschemata der ESCD für kumulative Irritation als schwach eingeordnet werden (Tupker et al. 1997b). Dadurch grenzen sich die alkoholischen Irritanzen vom Modellirritanz SLS ab, das eine stärkere visuelle Irritation vor allem bei zusätzlicher Handschuhokklusion hervorrief. Die im Vergleich zum Vergleichsirritanz SLS deutlich schwächere Irritation deckt sich mit den Ergebnissen bisheriger Studien (Kappes et al. 2001, Pedersen et al. 2005). Kappes et al. und Angelova-Fischer et al. stellten nach viertägiger repetitiver okklusiver Irritationstestung mit n-Propanol 60% v/v mit täglich zweimal 30-minütiger Exposition keine bis leichte visuelle Irritation, im Gegensatz zum stärker irritierenden SLS 0,5% fest (Kappes et al. 2001, Angelova-Fischer et al. 2016). Pedersen et al. fanden unmittelbar einen Tag nach einem zweitägigen offenen repetitiven Irritationstest mit einer alkoholischen Lösung (Ethanol 78% v/v, Isopropanol 5% v/v, Glycerol) keine visuelle Irritation (Pedersen et al. 2005). Darüber hinaus war in unserer Studie für alle alkoholischen Testlösungen durchaus eine schwache Irritation an Tag 5 erkennbar. Das könnte unter anderem auf die in unserer Studie im Vergleich längere Irritanzen-Exposition von kumulativ 6 Stunden (2 x 45 min pro Tag an vier aufeinanderfolgenden Tagen) zurückzuführen sein.

Visuelle Hautirritationen nach Applikation alkoholischer Lösungen auf gesunder Haut scheinen somit erst nach repetitiver Applikation und langer kumulativer Exposition aufzutreten, sind dann aber als leichte Hautirritation visuell quantifizierbar. Die visuelle Beurteilung erlaubte allerdings keine Diskrimination zwischen den verschiedenen alkoholischen Testlösungen, deren Volumengehalt kurzkettiger Alkohole zwischen 50% und 95% differierte. Dies wiederum bestätigte sich auch durch die Daten aus den hautphysiologischen Messungen.

Eine Hautrötung nach kumulativer Irritation war in der vorliegenden Studie spektrophotometrisch durch einen Anstieg des a^* -Wertes zwischen Tag 1 und Tag 5 nicht quantifizierbar, der a^* -Wertes blieb im Vergleich zur Ausgangsmessung in etwa gleich. Zwar fanden sich an Tag 5 signifikante Unterschiede zum unbehandelten Kontrollfeld, dieses fiel allerdings durch eine geringe Abnahme des a^* -Wertes

zwischen Tag 1 und Tag 5 um 0,7 AE auf. Diese Abnahme könnte im Sinne einer leichten Verzerrung für diese Messmethode auf allen Testfeldern gleichermaßen stattgefunden haben. Der a^* -Wert für die alkoholischen Testlösungen lag somit zwar im Sinne eines Anstiegs über dem der unbehandelten Haut, eine Interpretation als Zunahme der Hautrötung ist für diese Methode allerdings nicht zulässig. Es zeigte sich lediglich der geringe Unterschied zur unbehandelten Haut um 0,7 AE. Auch Kappes et al. quantifizierten für n-Propanol 60% einen vergleichbaren Anstieg des a^* -Wertes (Kappes et al. 2001). Cartner et al. verzeichneten nach repetitiver offener Applikation von Ethanol 70%, Isopropanol 70% und n-Propanol 70% mit einhundert Applikationen pro Tag über zwei Wochen hinsichtlich Hautrötung eine sehr hohe Drop-out-Rate für n-Propanol, weiter gefolgt von Isopropanol und Ethanol. Die Bewertung der Rötung erfolgte nicht-apparativ anhand einer Skala (Cartner et al. 2016). In unserer Fragebogenuntersuchung gab jede dritte Person mit subjektiven Verträglichkeitsproblemen Hautrötung als Symptom nach Händedesinfektion an. Bei der hygienischen Händedesinfektion im Klinikalltag werden die Irritanzen auf der Haut verrieben (engl. hand-rubs) und nicht, wie in der vorliegenden Studie, lediglich appliziert. Pedersen et al. ließen in einem offenen repetitiven Irritationstest die Probanden das alkoholische Desinfektionsmittel verreiben und stellten keine messbare Rötung fest (Pedersen et al. 2005). Insgesamt führten die alkoholischen Irritanzen in unserem Studienmodell gleichermaßen nur zu einer leichten bis fraglichen Hautrötung. Dies impliziert ein geringes Irritationspotential. Demgegenüber führt das Modellirritanz SLS, das spektrophotometrisch einen medianen Anstieg um mehr als 3 AE des a^* -Wertes induzierte, zu einer deutlichen Rötung.

Der TEWL gilt als einer der wichtigsten Parameter für die Hautbarrierefunktion (Pinnagoda et al. 1990). Die alkoholischen Testlösungen induzierten einen absolut betrachtet geringen, dennoch gegenüber der unbehandelten Haut signifikanten TEWL-Anstieg bis zu 3 g/m² h. In vergleichbaren repetitiven okklusiven Irritationstests von Kappes et al. und Angelova-Fischer et al. zeigte sich durch n-Propanol 60% ein TEWL-Anstieg von bis zu 5 g/m² h (Kappes et al. 2001, Angelova-Fischer et al. 2016). Lübbe et al. hingegen fanden auf mit destilliertem Wasser vorirritierter Haut nach offener Applikation von n-Propanol 60% oder H₂O gleichermaßen keinen signifikanten TEWL-Anstieg (Lübbe et al. 2001). Bei Pedersen et al., die ein Ethanol-basiertes Desinfektionsmittel offen repetitiv testeten, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter TEWL-Anstieg (Pedersen et al. 2005). Je nach Testmodell führen die alkoholischen

Irritanzen zu geringen TEWL-Anstiegen und damit zu einer zumindest leichten Beeinträchtigung der Hautbarriere. Aus unserer Studie geht ebenfalls erkennbar hervor, dass beruflich relevante alkoholische Irritanzen die Hautbarrierefunktion beeinträchtigen können. Zusätzliche Handschuhokklusion erwies sich in unserem Testmodell allerdings nicht als Risikofaktor für eine Verstärkung der Hautbarriereschädigung durch alkoholische Irritanzen. Im Gegensatz dazu wird das Irritationspotential von Detergenzien wie SLS durch Handschuhokklusion deutlich verstärkt (Van der Valk und Maibach 1989). In der vorliegenden Untersuchung, wie auch in anderen Studien, zeigte sich die deutliche Irritationsverstärkung für SLS durch Handschuhokklusion nach Exposition durch eine Erhöhung des TEWL-Anstiegs (Antonov et al. 2013, Angelova-Fischer et al. 2016). Einen möglichen Erklärungsansatz liefert die Interaktion von Detergenzien mit der Hautbarriere, wenn sie unter Okklusion sind. SLS wird durch Okklusion gewissermaßen im Stratum corneum „gefangen“ bzw. tiefer in die Schichten „getrieben“ und verursacht dort konzentrationsabhängig Irritation (Fartasch et al. 1998). Alkohole interagieren zwar bekanntermaßen auch mit dem Stratum corneum und den Lipiden, scheinen allerdings besonders unter Okklusion, im Gegensatz zu Detergenzien, eine andere Wirkung zu haben.

Hautokklusion blockiert die natürliche Evaporation von Wasser über die Hautoberfläche. Folgen sind erhöhte Temperatur, Schwitzen, Akkumulation von Feuchtigkeit und Erhöhung der Hautpenetration bestimmter Substanzen (Tiedemann et al. 2016). Angelova-Fischer et al. zeigten, dass sich durch 30-minütige Hautokklusion mit Wasser vor der Irritanzenapplikation das Irritationspotential von n-Propanol 60% erhöhte (Angelova-Fischer et al. 2016). Interessanterweise fanden wir keine derartigen, sondern sogar tendenziell gegenteilige Effekte. Diese zeigten sich in einer Verminderung der Barrierschädigung durch Handschuhokklusion nach erfolgter Exposition gegenüber den alkoholischen Testlösungen. Zwar konnten wir nur für zwei Testlösungen, Eth95 und Eth/Prop65, signifikante Unterschiede zwischen dem nicht- und zusätzlich handschuhokkludierten Feld finden, ein Trend zeigte sich allerdings auch bei den anderen Testlösungen. So fiel für die zusätzlich handschuhokkludierten Felder im Median ein geringerer TEWL-Anstieg auf, der für die Testlösung Eth95 statistisch signifikant und für die Testlösungen Eth/Prop65 und Prop50 mit $p=0.053$ knapp nicht signifikant war. Diese drei Testlösungen enthielten gleichermaßen Glycerol als Inhaltsstoff. Verbesserte anti-irritative Wirkung von Glycerol, wenn es

unter Okklusion angewendet wird, könnte diese Tendenz erklären (Fluhr et al. 1999, Tiedemann et al. 2016). Ebendiese Tendenz zeigte sich auch hinsichtlich einer geringeren Abnahme der Hornschichtfeuchtigkeit in der Corneometrie für zwei Testlösungen nach zusätzlicher Handschuhokklusion, für die Testlösung Eth/Prop65 statistisch signifikant und für die Testlösung Prop50 mit $p=0.064$ knapp nicht-signifikant. Diese beiden Substanzen enthielten verhältnismäßig den geringsten Volumenalkoholgehalt, so dass die austrocknende Wirkung durch Glycerol möglicherweise am besten abgefangen werden konnte. Es wurde unabhängig vom Volumenalkoholgehalt der Testlösung in gleicher Menge zugesetzt. Glycerol wirkt als Befeuchtungsmittel und entfaltet demnach zumindest im Modell eine restituierende Wirkung auf die Hautbarriere, die sich durch einen geringeren TEWL-Anstieg als auch für eine Testlösung als verminderte Austrocknung zeigte. Des Weiteren ergeben sich Überlegungen, dass durch die zusätzliche Handschuhokklusion, die durch die Alkohole beeinflussten Lipide des Stratum corneum möglicherweise nicht „abgelöst“ werden, sondern auf der Haut verbleiben und dadurch gegebenenfalls sogar besser als ohne Handschuhokklusion die Hautbarrierefunktion erhalten bleibt. Diese Annahme ist allerdings spekulativ und bedarf weiterführender Untersuchungen alkoholischer Irritanzenexposition mit nachfolgender Hautokklusion.

Eine Abnahme der Hornschichthydratation wird im Sinne einer Stratum corneum-Dysfunktion gewertet und als Folge nicht-physiologischen Wasserverlustes angesehen (Rawlings und Harding 2004). Die alkoholischen Irritanzen bewirkten eine deutliche Austrocknung und bei keinem Probanden eine Zunahme der Hornschichtfeuchtigkeit. Auch in der durchgeführten Fragebogenuntersuchung waren Trockenheitsgefühl und sichtbar trockene Haut die dominierenden Probleme nach Händedesinfektion.

Bereits in-vivo konnte gezeigt werden, dass kurzkettige aliphatische Alkohole die Stratum-corneum-Lipide alterieren (Kwak et al. 2012). Für die deutliche Austrocknung durch Alkohole stellt das wahrscheinlich den Hauptmechanismus dar. Zwischen den Testlösungen ließen sich dabei zwar keine signifikanten Unterschiede finden, die Austrocknung zeigte sich bei Betrachtung aller Testlösungen in der Corneometrie gleichermaßen durch eine Abnahme zwischen 8 AE und 10 AE, dennoch ließ sich eine annähernde Reihung entlang der Mediane erkennen. Die Testlösung Isoprop70 trocknete im Median am stärksten aus. In dieser Testlösung war, wie bereits erwähnt, im Vergleich zu den anderen Testlösungen kein Glycerol enthalten. Die Testlösung

Prop50 mit dem niedrigsten Volumenalkoholgehalt induzierte im Median die geringste Austrocknung von in etwa -8 AE. Die Reihung blieb bei zusätzlicher Handschuhokklusion erhalten.

Der Einfluss unterschiedlicher Volumenanteile der alkoholischen Wirkstoffe in handelsüblichen Desinfektionsmitteln scheint demnach so gering zu sein, dass er sich klinisch in-vivo nicht auswirkt. In der Tat enthielt die Lösung mit dem höchsten Alkoholgehalt den Alkohol Ethanol und die Lösung mit dem niedrigsten Alkoholgehalt ein Gemisch von Isopropanol und n-Propanol. Vor dem Hintergrund, dass die Testlösungen alle hautphysiologisch ein vergleichbares Irritationspotential zeigten, kann die Annahme guter Hautverträglichkeit für Ethanol als Wirkstoff gegenüber propanolischen Wirkstoffen unterstützt werden. Demgegenüber wurde in der Fragebogenuntersuchung von den in der Intensivpflege Beschäftigten ein Ethanol-basiertes Händedesinfektionsmittel vorwiegend als das im Vergleich weniger gut verträgliche eingestuft. Hautphysiologisch fanden wir für diese Wahrnehmung keine Erklärung. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass alkoholische Händedesinfektionsmittel die Haut deutlich austrocknen, in vergleichbarem Ausmaß wie SLS. In der Literatur wird dieser Effekt nicht häufig betont, sondern eher eine gute Hautverträglichkeit (Tupker et al. 1997a, Slotosch et al. 2007, Löffler und Kampf 2008). Die vorliegende Untersuchung bietet lediglich ein Modell und spiegelt nicht die reale Situation im klinischen Alltag wider. Zu berücksichtigen ist außerdem nach wie vor, dass Modelllösungen verwendet wurden, die ausschließlich an Kompositionen gebräuchlicher Händedesinfektionsmittel angelehnt waren, so dass eine direkte Schlussfolgerung auf reale Desinfektionsmittel kritisch zu betrachten bzw. nicht möglich ist. Insgesamt deckten sich die hautphysiologischen Ergebnisse mit denen bisheriger Studien. Handschuhokklusion verstärkte das Irritationspotential alkoholischer Irritantien entgegen der Annahme nicht.

6.2 Studie II: Biomarker

Ziel der Untersuchung war es, mögliche Auswirkungen alkoholischer Irritantien auf den Nachweis von Biomarkern aus der Haut zu erfassen. Der höchste Kallikrein-assoziierte Peptidase 5 (KLK-5)-Spiegel wurde auf der unbehandelten Haut nachgewiesen. Die Testlösung Eth95 supprimierte KLK-5 nicht. Demgegenüber führte die Testlösung Prop50, in einem ähnlichen Ausmaß wie das Vergleichsirritanz SLS,

zu einem deutlich verminderten KLK-5-Level.

Die Ursache und Bedeutung eines verminderten KLK-5-Spiegels an der Hautoberfläche im Zusammenhang mit dem irritativen Kontaktekzem ist nicht geklärt und kann in verschiedener Weise interpretiert werden. Einerseits ist zu diskutieren, ob es sich um einen gesteigerten Verbrauch von KLK-5 handelt, wenn zuvor eine vermehrte Desquamation (Schuppung) des Stratum corneum durch Irritation induziert worden ist. Zumindest klinisch gab es hierfür in unserer Untersuchung keinen Anhalt. Zum anderen könnte ein verminderter KLK-5-Spiegel im Sinne einer kompensatorischen Gegenregulation als Ausdruck einer verminderten Aktivierung von KLK-5 gedeutet werden. Infolge geringerer KLK-5-Aktivität wird die Desquamation herunter reguliert und dadurch ein kompakteres Stratum corneum gebildet, das der Wiederherstellung der Hautbarriereintegrität dient. Ein solches Phänomen ist mit dem bisher in der Literatur verwendeten Begriff des sogenannten „hardening Effekts“ vergleichbar (Heinemann et al. 2005). Dieser physiologisch sinnvolle Mechanismus ist als Ursache der geringeren KLK-5-Spiegel nach repetitiver Irritanzenapplikation am wahrscheinlichsten. Eine weitere Möglichkeit der Interpretation besteht in der Annahme, dass sich von der irritierten Hautoberfläche mit einem kompakteren Stratum corneum methodisch weniger KLK-5 „auswaschen“ lässt. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse anderer Autoren jedoch bisher nicht gestützt.

Cartner et al. untersuchten die KLK-5-Aktivität in-vitro nach Behandlung mit den Alkoholen Ethanol, Isopropanol und n-Propanol. Dabei zeigte sich für Ethanol verglichen mit n-Propanol ebenfalls eine höhere KLK-5-Aktivität (Cartner et al. 2016). Die ex-vivo-Bestimmungen unserer Studie decken sich insofern mit den Forschungsergebnissen von Cartner et al. und geben Hinweise auf eine bessere Verträglichkeit beziehungsweise geringere kumulative Irritabilität von Ethanol, die sich anhand hautphysiologischer Parameter (Studie I) nicht herausstellte. Die Wirkung der Testlösung Prop50 auf KLK-5 entsprach derjenigen des Vergleichsirritanz SLS. Im Irritationstest waren die Substanzen zweimal 45 min pro Tag und damit kumulativ für eine Dauer von sechs Stunden auf der Haut. Dass nach dieser Expositionsdauer derartige Unterschiede quantifizierbar waren, ist interessant und legt nahe, dass Alkohole, ähnlich wie sie in Händedesinfektionsmitteln vorkommen, bereits frühzeitig Einfluss auf Prozesse im Stratum corneum auf zellulärer und molekularer Ebene haben.

Darüber hinaus ist interessant, dass bereits die alleinige Handschuhokklusion zu

verminderten KLK-5-Spiegeln führte. Passend dazu zeigten sich durch die zusätzliche Handschuhokklusion, auf den mit alkoholischen Irritanzen behandelten Feldern, niedrigere KLK-5-Spiegel. Dies werten wir am ehesten im Sinne additiver Effekte. Dass Handschuhokklusion möglicherweise einen Effekt auf die KLK-5-Expression bzw. -Aktivität und damit auch Einfluss auf die Hautbarriereintegrität hat, war bislang nicht bekannt (Tiedemann et al. 2016).

Die Serinprotease KLK-5 spielt eine Rolle bei der Desquamation der Haut und ist als wichtiges Profillagrin-prozessierendes Enzym wahrscheinlich maßgeblich an Homöostase und Formation der Hautbarriere beteiligt (Sakabe et al. 2013). Die Erkenntnis, dass Ethanol und Propanol in alkoholischen Irritanzen ein abweichendes Potential haben, auf die Mechanismen der Hautbarriere Einfluss zu nehmen, könnte dazu führen, ihren Einsatz in Händedesinfektionsmitteln zu überdenken und gegebenenfalls Ethanol bevorzugt einzusetzen. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass diese ex-vivo Untersuchungsmethode bei repetitiven Irritationstests bisher noch nie gemacht wurde und daher Vergleichsstudien fehlen.

Interleukin 1 α (IL-1 α) und Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1-RA) zeigten ebenfalls jeweils auf der unbehandelten Haut und alleinig handschuhokkludierten Haut die höchsten Spiegel. Die Irritation führte zu einem verminderten Nachweis, wobei die Ethanol-basierte Testlösung (Eth95) die Biomarker dabei weniger supprimierte als die Propanol-basierte Testlösung (Prop50). Interleukin 1 α ist ein pro-inflammatorisches Zytokin, das frühzeitig die Inflammationskaskade in Gang setzt. Angesichts einer stattfindenden Hautirritation wäre dementsprechend bei akuter Irritation ein IL-1 α -Anstieg zu erwarten (Perkins et al. 2001). Allerdings zeigte sich in unserer Studie auf den mit den Irritanzen behandelten Feldern kumulativ nach viertägiger Irritation ein verminderter IL-1 α -Spiegel. Dies kann auf verschiedene Weise interpretiert werden. IL-1 α wird aus einem präformierten Pool im Stratum corneum aus Keratinozyten als erster Schritt der Inflammationskaskade ausgeschüttet (Corsini und Galli 2000). IL-1 α ist genauso wie IL-1-RA im Stratum corneum konstitutiv vorhanden und kann mithilfe der neuartigen ex-vivo Bestimmung mittels FibroTx®-TAP auf der unbehandelten Haut gemessen werden (Falcone et al. 2016). Das bestätigte sich auch in unserer Untersuchung durch die auf der unbehandelten Haut gemessenen Spiegel.

Eine Abnahme von IL-1 α könnte demnach Zeichen einer bereits stattgefundenen Ausschüttung sein. IL-1 α ist bei akuter Irritation erhöht, während es im Verlauf bei kumulativer Irritation tendenziell herunter reguliert wird. Aus der Literatur ergeben sich

Hinweise darauf, dass bei kumulativer Irritation IL-1 α vermindert und im Gegenzug IL-1-RA, als anti-inflammatorisches Zytokin, vermehrt nachweisbar ist. Diese Untersuchungen erfolgten allerdings mit anderen Nachweismethoden. De Jongh et al. fanden entsprechend in einem repetitiven Irritationstest mit SLS mittels Tape stripping und Extraktion verminderte IL-1 α -Level und erhöhte IL-1-RA-Spiegel (De Jongh et al. 2006). In unserer Studie zeigte sich ebenfalls der IL-1 α -Spiegel vermindert, als auch, entgegen der Annahme, ein verminderter IL-1-RA-Spiegel. Wie bereits oben erwähnt, könnte auch hier der sogenannte „hardening Effekt“ dazu geführt haben, dass sich die Biomarker auf irritierter Hautoberfläche methodisch schlechter „auswaschen“ lassen. Da aufgrund der Neuartigkeit der Methode Vergleichsstudien fehlen, können wir diese Annahme weder stützen noch entkräften und zur Interpretation der Ergebnisse in erster Linie lediglich das Vergleichsirritanz SLS betrachten.

Wird in unserer Studie nun der verminderte Nachweis von IL-1 α und IL-1-RA durch SLS dementsprechend als Zeichen der kumulativen Irritation gewertet, so ergeben sich Hinweise darauf, dass die alkoholischen Irritanzen, Testlösung Prop50 dabei stärker als Testlösung Eth95, bei repetitiver Testung ebenfalls eine Hautirritation bewirken, da sie auch zu einer Supprimierung dieser Biomarker führten. Falcone et al. fanden in einer Pilotstudie mit derselben Extraktionsmethode, die in unserer Untersuchung verwendet wurde (FibroTx®-TAP), nach einmaliger in-vivo Irritation durch Tape Stripping im zeitlichen Verlauf initial erhöhte IL-1 α - und IL-1-RA-Level, die am dritten Tag wieder den Ausgangswert oder sogar niedrigere Werte erreichten (Falcone et al. 2016). Hierbei handelte es sich allerdings um eine Kinetik nach einmaliger Irritation, die insofern zu den Ergebnissen einer kumulativen Irritation nicht vergleichbar sein dürften. In dieser Hinsicht bleibt unklar, inwieweit es in unserer Studie zu einem früheren Zeitpunkt, nämlich beispielsweise an Tag 1 nach der ersten Irritation, möglicherweise initial zu einem Anstieg der Biomarker gekommen sein könnte. Gegenwärtig fehlen weitere klinische Studien zur Untersuchung alkoholischer Irritanzen mit der hier angewendeten Messmethode mit FibroTx®-TAP zum Vergleich. Abschließend lässt sich schlussfolgern, dass die alkoholischen Irritanzen im repetitiven okklusiven Irritationstest die Expression von KLK-5, IL-1 α und IL-1-RA beeinflussen. Ethanol hat dabei den geringeren Einfluss. Wir werten die Resultate als Hinweis auf ein unterschiedliches Irritationspotential von alkoholischen Lösungen, da die nachgewiesenen Biomarker unter anderem für die Homöostase der Hautbarriere als auch für Entzündungsvorgänge relevant sind.

6.3 Methodische Erwägungen

Die Ergebnisse der klinischen Studie waren von zahlreichen Faktoren abhängig. Um den Einfluss äußerer Faktoren zu minimieren, erfolgten sämtliche Applikationen der Testsubstanzen auf die Testfelder doppelblind und randomisiert. Einschränkend ist hier zu nennen, dass das unbehandelte Testfeld, sowie die zusätzliche Handschuhokklusion für Versuchsleiter und Probanden sichtbar waren. Ferner zeigte sich während des repetitiven Irritationsversuchs, dass eine Verblindung des Untersuchers gegenüber der Positivkontrolle SLS nicht zuverlässig war, da sich im Verlauf ein deutliches Erythem zeigte.

Die hautphysiologischen Messungen und visuelle Beurteilung klinisch erkennbarer Hautveränderungen wurden stets vom gleichen Untersucher vorgenommen. Aufgrund der subjektiven Beurteilung können Versuchsleiterartefakte nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren schien es mithilfe des verwendeten Scoring-Systems schwierig zu sein, eine visuelle Differenzierung für schwache Irritation, wie sie durch alkoholische Irritantien hervorgerufen wird, durchzuführen. Dafür sind sensitivere Methoden, wie beispielsweise hautphysiologische Messungen, notwendig.

Wichtig für die Erfassung hautphysiologischer Parameter war der Zeitpunkt der Messung. Es sollte erreicht werden, dass die Werte die epidermale Barrierefunktion widerspiegeln und nicht restliches Wasser auf der Hautoberfläche und eine Hyperhydratation des Stratum corneum direkt nach Entfernung der Testpflaster oder der Okklusion erfassen. Dies hätte in einer Erhöhung der Werte in der TEWL-Messung und Corneometrie resultieren können. Für repetitive okklusive Tests, insbesondere mit SLS, werden Messungen mindestens 3 h und idealerweise 24 h nach Beendigung der Okklusion empfohlen (Friebe et al. 2003). Die Messungen fanden in unserer Studie etwa 20 h nach Entfernung der Testpflaster und damit 12 h nach Entfernung der Handschuhokklusion auf betreffenden Testfeldern statt. Die Zeitspanne deckte sich somit mit den genannten Empfehlungen.

Unter den apparativen Messmethoden schien die Spektrophotometrie weniger geeignet zur Erfassung leichter Rötungen nach Irritation mit Alkoholen zu sein. Das Durchscheinen der venösen Hautgefäße am Unterarm kann zu einer Abnahme des a^* -Wertes beigetragen haben (Fullerton et al. 1996). Die Testfelder wurden deshalb möglichst nicht über größeren Blutgefäßen lokalisiert, ein Einfluss auf die Messung ist allerdings nicht auszuschließen. Der unter anderem für Alkohole beschriebene sogenannte Whitening-Effekt, der auch in unserer Studie zu beobachten war, dürfte

sich nicht auf die Messung der Hautrötung ausgewirkt haben, da für den a^* -Wert die Rot-Grün-Achse gemessen wird. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass durch Whitening-Effekte Hautrötungen gegebenenfalls verdeckt werden können.

Die Biomarker wurden nach viertägiger Irritation zu einem Zeitpunkt (an Tag 5) bestimmt, die unbehandelte Haut diente als Vergleich. Es ist daher nicht auszuschließen, dass auf den Hautarealen verschiedene Ausgangswerte vorlagen. Es wurde immer genau ein FibroTx®-TAP simultan pro Testfeld appliziert. Aufgrund der Untersuchung acht verschiedener Biomarker, mit einer Anordnung von jeweils vier pro TAP, wurden die Testfelder dupliziert. Damit wurde der Fehler, der bei konsekutivem Testen auf dem gleichen Testfeld durch Auswaschung der Biomarker entstehen könnte, minimiert. Allerdings bestand dadurch die Möglichkeit, dass die Hautreaktion auf den beiden, jeweils gleich behandelten Feldern intraindividuell differierte. Durch die Anordnung an der gleichen anatomischen Position auf der Gegenseite wurde versucht, dem entgegen zu wirken.

Es war eine große interindividuelle Streubreite der Biomarkerspiegel feststellbar, was zu der Vermutung führt, dass es wahrscheinlich sogenannte high- und low-Responder gibt. Die Bestimmung von KLK-5, IL-1 α und IL-1-RA erbrachte verwertbare Daten und stand dadurch im Fokus der Auswertung. Die Methode war sensitiv genug, um eine Diskrimination zwischen irritierter und unbehandelter Haut hinsichtlich dieser Biomarker durchzuführen. Fünf Biomarker (hBD-2, IL-8, CXCL-2, VEGF und CCL-27) waren nicht bei allen Probanden, sondern nur vereinzelt nachweisbar. Das deckt sich mit den Resultaten der Pilotstudie zur ex-vivo Bestimmung mittels FibroTx®-TAP, in der vor allem für IL-1 α und IL-1-RA nach Irritation dynamische Veränderungen nachweisbar waren, KLK-5 wurde nicht untersucht (Falcone et al. 2016). IL-1 α und IL-1-RA sind auf gesunder Unterarmhaut mit FibroTx®-TAP sensitiv detektierbar (Orro et al. 2014). Ob die nicht detektierten Biomarker nicht exprimiert wurden oder methodenbedingt, aufgrund zu geringer Sensitivität oder Stabilität, nicht bestimmt werden konnten, bleibt fraglich. Aufgrund der Neuartigkeit der Methode existieren bisher keine weiteren vergleichbaren Studien zur Biomarkerbestimmung mittels FibroTx®-TAP. Zudem können anhand der vorliegenden klinischen Studie noch keine Aussagen zur Dynamik der Biomarkerexpression im zeitlichen Verlauf der Irritation getroffen werden. So könnte einem Abfall der Biomarker an Tag 5 ein initialer Anstieg voraus gegangen sein, welcher dann nicht erfasst worden wäre. Zur Klärung dieser Fragestellung, sind weiterführende Untersuchungen notwendig, die beispielsweise

eine sequentielle Analyse derselben Hautstelle im Verlauf der Irritation beinhalten. Sequentielle Beprobungen sind mit den bisher verfügbaren Methoden, die meistens mittels Bestimmung aus entferntem Stratum corneum oder aus Biopsien erfolgten, nicht möglich (De Jongh et al. 2006). Daher bietet die hier erstmals im Zusammenhang mit experimenteller kumulativer Irritation angewendete nicht-invasive Methode mittels Microarray neue interessante Möglichkeiten.

Bei Vergleichen mit der Literatur ist zu bedenken, dass die meisten Ergebnisse anderer Autoren in Bezug auf die Biomarker nicht aus der Messung bzw. Bestimmung direkt von der Hautoberfläche stammen, sondern aus der Analyse des gesamten Stratum corneums (tape stripping) oder mittels Biopsien erfolgten. Damit ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien als sehr gering einzuschätzen.

Die Auswertung der FibroTx®-TAP wurde im externen Partnerlabor durchgeführt. Die TAPs wurden gekühlt und per Expressversand zwischen Januar 2017 und März 2017 jeweils wöchentlich verschickt. In diesem Zeitraum kam es natürlicherweise zu wechselhaften außenklimatischen Bedingungen. Eine zwischenzeitliche Abweichung von der vorgegebenen Temperatur oder Beschädigung der Proben während des Transports kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

Die verwendeten Testsubstanzen waren an Rezepturen gebräuchlicher Händedesinfektionsmittel angelehnt und unterschieden sich somit in Volumenalkoholgehalt und enthaltener Wirkstoffe. Drei Testlösungen enthielten Wasser als inertes Lösungsmittel. In repetitiven okklusiven Irritationstests als Kontrollsubstanz eingesetzt, zeigte sich die Reaktion auf Wasser derjenigen der unbehandelten Haut ähnlich (Slotosch et al. 2007, Angelova-Fischer et al. 2016). In einer wasserfreien Testlösung war Methylkethylketon als neutraler Inhaltsstoff enthalten. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass als inert betrachtete Inhaltsstoffe zum Irritationspotential der Testlösungen beigetragen haben. Des Weiteren enthielt ein Teil der Testlösungen Glycerol als rückfettende Substanz. Die direkte Übertragung auf als Arzneimittel zugelassene Händedesinfektionsmittel, die zum Teil noch weitere Inhaltsstoffe enthalten, ist nicht möglich. Zudem lässt sich in diesem Testmodell der Effekt der Einzelkomponenten nicht aufschlüsseln.

Die Fragebogenuntersuchung wies mit knapp 45% eine eher geringe Rücklaufquote auf und war schon vom Ansatz her als nicht-repräsentativ einzuordnen. Daraus ergibt sich ein erhöhtes Potential für Verzerrungen durch Antworttendenzen. Für das subjektive Meinungsbild gegenüber Händedesinfektionsmitteln können neben der

Hautverträglichkeit auch Geruch, Farbe und Dauer bis zur vollständigen Einwirkung des Produkts ausschlaggebend sein. Girard et al. fanden heraus, dass die von den Anwendern am besten akzeptierten Händedesinfektionsmittel nicht unbedingt die am besten hautverträglichsten darstellen (Girard et al. 2006). Die Fragebogenuntersuchung wurde lediglich ergänzend durchgeführt, um die Relevanz im klinischen Berufsalltag zu unterstreichen und mögliche Problemfelder zu erkennen.

7 Schlussfolgerung und Ausblick

Ziel der klinischen Studie war es, beruflich relevante alkoholische Irritanzen hinsichtlich ihres kumulativen Irritationspotentials, sowohl hautphysiologisch als auch auf Ebene von Biomarkern, zu untersuchen. Es sollte insbesondere geprüft werden, welchen Effekt zusätzliche Handschuhokklusion auf ein etwaiges Irritationspotential alkoholischer Irritanzen hat. In Anbetracht dessen erfolgt im Folgenden die Stellungnahme zu den eingangs aufgestellten Hypothesen.

Alkoholische Irritanzen zeigen ein schwaches Irritationspotential. Dieses scheint vor allem bei hoher kumulativer Dauer der Anwendung aufzutreten und übersteigt eine alleinige Austrocknung der Haut. Die zusätzliche Handschuhokklusion verstärkt das Irritationspotential nicht. Der Volumenanteil der kurzkettigen Alkohole in den Irritanzen scheint hinsichtlich des mittels hautphysiologischer Parameter festgestellten Irritationspotentials eine untergeordnete Rolle einzunehmen. Alle Testlösungen irritierten hinsichtlich hautphysiologischer Parameter vergleichbar. Im Nachweis bestimmter Biomarker fanden sich jedoch Unterschiede, die im Rahmen hautphysiologischer apparativer Messungen nicht quantifizierbar waren. Es zeichnete sich eine klare Reihung ab - Propanol suppressierte die Biomarker deutlich stärker als Ethanol. Auf molekularer Ebene scheinen sich die Effekte von Ethanol und Propanol daher deutlich zu unterscheiden.

Wenngleich die getesteten alkoholischen Irritanzen im Hinblick auf hautphysiologische Parameter ein gleichartig schwaches Irritationspotential aufweisen, so zeigen sich auf Ebene der Biomarker Unterschiede, die in Anbetracht häufiger und dauerhafter Anwendung auf der Haut einen Einfluss auf die Entstehung irritativer Kontaktekzeme haben könnten.

Kein Produkt für die Händehygiene ist frei von Risiken. Umso wichtiger ist es, auch für milde Irritanzen das Irritationspotential zu kennen und den Beitrag zur Entstehung berufsbedingter Hauterkrankungen pathophysiologisch besser zu verstehen, um beispielsweise gezielte Präventionsmaßnahmen anbieten zu können. Obwohl alkoholbasierte Händedesinfektionsmittel effektivere Händehygiene und weniger Hautirritation als die alternative Handwaschung mit Seifen ermöglichen, scheinen vor allem Beschäftigte in Gesundheitsberufen, wie Pflegekräfte auf Intensivstationen, die diese sehr häufig anwenden müssen, Hautsymptome mit stattgehabter Händedesinfektion in Verbindung zu bringen und dadurch Bedenken gegenüber der Hautverträglichkeit zu haben. Umso wichtiger ist in diesem Zusammenhang die

Erkenntnis dieser Untersuchung, dass, entgegen der subjektiven Wahrnehmung der befragten Pflegekräfte, ein vermehrtes kumulatives Irritationspotential von alkoholischen Lösungen, die in ihrer Zusammensetzung Produkten mit viruzider Auslobung entsprechen, nicht nachweisbar war.

Das Irritationspotential war hautphysiologisch quantifizierbar, während sich vor allem klinische Unterschiede zwischen den getesteten alkoholischen Lösungen in arbeitsplatzrelevanten Zusammensetzungen nicht finden ließen. Hervorzuheben ist die deutliche Austrocknung der Haut durch Händedesinfektionsmittel, die in der Literatur unterschätzt wird. Die vorliegende Studie konnte keinen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Irritationspotential alkoholischer Irritanzien durch mehrstündige Hautokklusion, in Anlehnung an das Tragen von Schutzhandschuhen, im Sinne von Feuchtarbeit zeigen. Beachtenswert ist jedoch, dass die Alkohole, vor allem Ethanol verglichen mit Propanol, unterschiedlichen Einfluss auf die Biomarker der Haut in-vivo haben. Diese Ergebnisse bieten Anlass zu Überlegungen zum Einsatz der Alkohole in Händedesinfektionsmitteln. So könnten in Zukunft zunehmend diejenigen Händedesinfektionsmittel eingesetzt werden, deren Alkohole sowohl hautphysiologisch als auch auf Ebene der Biomarker am besten verträglich sind und am wenigsten Entzündungs- und Umbauprozesse in der Haut in Gang setzen.

Um ein besseres Verständnis für die Hautauswirkungen bspw. im klinischen Alltag zu gewinnen, sollten betroffene Berufsgruppen untersucht werden. Alleine hier können die realen kumulativen Auswirkungen eruiert werden, auch wenn sich das Problem der Störfaktoren damit erhöht. Zudem bilden die auf Ebene der Biomarker in der Haut gefundenen Unterschiede Anknüpfungspunkte für weitere Untersuchungen. Beispielsweise ist denkbar, dass bereits subklinische Irritationen auf Ebene der Biomarker detektierbar werden könnten.

Weitere Erkenntnisse zum Irritationspotential beruflich relevanter alkoholischer Irritanzien und damit verbunden die Einleitung präventiver Maßnahmen könnten sich positiv auf das Auftreten berufsdermatologischer Erkrankungen auswirken und sollten daher Gegenstand weiterführender Forschung sein, vor allem aufgrund der herausragenden Bedeutung der Händedesinfektion als Hygienemaßnahme im klinischen Alltag.

8 Literaturverzeichnis

- Agache P, Boyer JP, Laurent R. 1973. Biomechanical properties and microscopic morphology of human stratum corneum incubated on a wet pad in vitro. *Arch Dermatol Forsch*, 246 (3):271-283.
- Agner T, Serup J. 1989. Skin reactions to irritants assessed by non-invasive bioengineering methods. *Contact Dermatitis*, 20 (5):352-359.
- Agner T, Serup J. 1990. Sodium lauryl sulphate for irritant patch testing--a dose-response study using bioengineering methods for determination of skin irritation. *J Invest Dermatol*, 95 (5):543-547.
- Angelova-Fischer I, Stilla TR, Kezic S, Fischer TW, Zillikens D. 2016. Barrier Function and Natural Moisturizing Factor Levels After Cumulative Exposure to Short-chain Aliphatic Alcohols and Detergents: Results of Occlusion-modified Tandem Repeated Irritation Test. *Acta Derm Venereol*.
- Antonov D, Kleesz P, Elsner P, Schliemann S. 2013. Impact of glove occlusion on cumulative skin irritation with or without hand cleanser-comparison in an experimental repeated irritation model. *Contact Dermatitis*, 68 (5):293-299.
- Barnes SL, Morgan DJ, Harris AD, Carling PC, Thom KA. 2014. Preventing the transmission of multidrug-resistant organisms: modeling the relative importance of hand hygiene and environmental cleaning interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35 (9):1156-1162.
- Behroozy A, Keegel TG. 2014. Wet-work Exposure: A Main Risk Factor for Occupational Hand Dermatitis. *Saf Health Work*, 5 (4):175-180.
- Berardesca E, European Group for Efficacy Measurements on C, Other Topical P. 1997. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res Technol*, 3 (2):126-132.
- Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kranke B, Jung K, Przybilla B, Biedermann T, Werfel T, John SM, Elsner P, Diepgen T, Trautmann A, Merk HF, Fuchs T, Schnuch A. 2014. Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. *Allergo J Int*, 23 (4):126-138.
- Brogden NK, Mehalick L, Fischer CL, Wertz PW, Brogden KA. 2012. The emerging role of peptides and lipids as antimicrobial epidermal barriers and modulators of local inflammation. *Skin Pharmacol Physiol*, 25 (4):167-181.
- Caroe TK, Ebbelohj N, Agner T. 2014. A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010. *Contact Dermatitis*, 70 (1):56-62.
- Cartner T, Brand N, Tian K, Saud A, Carr T, Stapleton P, Lane ME, Rawlings AV. 2016. Effect of different alcohols on stratum corneum kallikrein 5 and phospholipase A2 together with epidermal keratinocytes and skin irritation. *Int J Cosmet Sci*.
- Chew A-L, Maibach HI. 2006. *Irritant Dermatitis Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg*.
- Coenraads PJ, Bouma J, Diepgen TL. 2004. [Quality of life of patients with occupationally-induced hand eczema]. *Hautarzt*, 55 (1):28-30.
- Corsini E, Galli CL. 2000. Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicology*, 142 (3):203-211.
- Courage&Khazaka. 2007. Information und Gebrauchsanweisung zum Multi Probe Adapter und anschließbaren Sonden (Corneometer® CM 825, Tewameter® TM 300).
- De Jongh CM, Lutter R, Verberk MM, Kezic S. 2007a. Differential cytokine expression in skin after single and repeated irritation by sodium lauryl sulphate. *Exp Dermatol*, 16 (12):1032-1040.
- De Jongh CM, Verberk MM, Spiekstra SW, Gibbs S, Kezic S. 2007b. Cytokines at different

- stratum corneum levels in normal and sodium lauryl sulphate-irritated skin. *Skin Res Technol*, 13 (4):390-398.
- De Jongh CM, Verberk MM, Withagen CE, Jacobs JJ, Rustemeyer T, Kezic S. 2006. Stratum corneum cytokines and skin irritation response to sodium lauryl sulfate. *Contact Dermatitis*, 54 (6):325-333.
- Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. 2003. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol*, 121 (1):37-40.
- Dickel H, Kuss O, Blesius CR, Schmidt A, Diepgen TL. 2001. Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999: a population-based study. *Br J Dermatol*, 145 (3):453-462.
- Diepgen TL. 2012. Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10 (5):297-313; quiz 314-295.
- Diepgen TL, Coenraads PJ. 1999. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health*, 72 (8):496-506.
- Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Kollner A, Skudlik C, John SM, Worm M. 2009. Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges*, 7 Suppl 3:S1-16.
- Diepgen TL, Fartasch, M., Hornstein, O.P. 1991. Criteria of atopic skin diathesis. *Dermatosen*, 39:79-83.
- Eissa A, Diamandis EP. 2008. Human tissue kallikreins as promiscuous modulators of homeostatic skin barrier functions. *Biol Chem*, 389 (6):669-680.
- Elias PM. 2005. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*, 125 (2):183-200.
- Elias PM, Feingold KR. 1988. Lipid-related barriers and gradients in the epidermis. *Ann N Y Acad Sci*, 548:4-13.
- Falcone D, Spee P, Salk K, Peppelman M, Kerkhof PCMvd, Erp PEJv. 2016. Measurement of skin surface biomarkers by Transdermal Analyses Patch following different in vivo models of irritation: a pilot study. *Skin Research and Technology*.
- Fartasch M, Schnetz E, Diepgen TL. 1998. Characterization of detergent-induced barrier alterations -- effect of barrier cream on irritation. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 3 (2):121-127.
- Fartasch M, Taeger D, Broding HC, Schoneweis S, Gellert B, Pohrt U, Bruning T. 2012. Evidence of increased skin irritation after wet work: impact of water exposure and occlusion. *Contact Dermatitis*, 67 (4):217-228.
- Fitzpatrick TB. 1988. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 124 (6):869-871.
- Fluhr JW, Gloor M, Lehmann L, Lazzerini S, Distante F, Berardesca E. 1999. Glycerol accelerates recovery of barrier function in vivo. *Acta Derm Venereol*, 79 (6):418-421.
- Flyvholm MA, Bach B, Rose M, Jepsen KF. 2007. Self-reported hand eczema in a hospital population. *Contact Dermatitis*, 57 (2):110-115.
- Friebe K, Effendy I, Löffler H. 2003. Effects of skin occlusion in patch testing with sodium lauryl sulphate. *Br J Dermatol*, 148 (1):65-69.
- Friis UF, Menne T, Schwensen JF, Flyvholm MA, Bonde JP, Johansen JD. 2014. Occupational irritant contact dermatitis diagnosed by analysis of contact irritants and allergens in the work environment. *Contact Dermatitis*, 71 (6):364-370.
- Frosch PJ, Kurte A. 1994. Efficacy of skin barrier creams (IV). The repetitive irritation test (RIT) with a set of 4 standard irritants. *Contact Dermatitis*, 31 (3):161-168.
- Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm KP, Takiwaki H, Serup J. 1996. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, 35 (1):1-10.
- Girard R, Bousquet E, Carre E, Bert C, Coyault C, Coudrais S, Regard A, Garcia EL, Valdeyron ML, Pergay V. 2006. Tolerance and acceptability of 14 surgical and hygienic alcohol-based hand rubs. *J Hosp Infect*, 63 (3):281-288.
- Goldsmith LB, Friberg SE, Wahlberg JE. 1988. The effect of solvent extraction on the lipids of the stratum corneum in relation to observed immediate whitening of the skin. *Contact*

- Dermatitis, 19 (5):348-350.
- Hagel S, Reischke J, Kesselmeier M, Winning J, Gastmeier P, Brunkhorst FM, Scherag A, Pletz MW. 2015. Quantifying the Hawthorne Effect in Hand Hygiene Compliance Through Comparing Direct Observation With Automated Hand Hygiene Monitoring. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 36 (8):957-962.
- Hansen S, Schwab F, Gastmeier P, group Ps, Pittet D, Zingg W, Sax H, Gastmeier P, Hansen S, Grundmann H, van Benthem B, van der Kooi T, Dettenkofer M, Martin M, Richet H, Szilagyi E, Kozpont OE, Heczko PB, Holmes A, Kyratsis Y, Ahmad R, Allegranzi B, Magiorakos A, Cookson B, Wu AW. 2015. Provision and consumption of alcohol-based hand rubs in European hospitals. *Clin Microbiol Infect*, 21 (12):1047-1051.
- Heinemann C, Paschold C, Fluhr J, Wigger-Alberti W, Schliemann-Willers S, Farwanah H, Raith K, Neubert R, Elsner P. 2005. Induction of a hardening phenomenon by repeated application of SLS: analysis of lipid changes in the stratum corneum. *Acta Derm Venereol*, 85 (4):290-295.
- Higgins CL, Palmer AM, Cahill JL, Nixon RL. 2016. Occupational skin disease among Australian healthcare workers: a retrospective analysis from an occupational dermatology clinic, 1993-2014. *Contact Dermatitis*, 75 (4):213-222.
- Horita D, Hatta I, Yoshimoto M, Kitao Y, Todo H, Sugibayashi K. 2015. Molecular mechanisms of action of different concentrations of ethanol in water on ordered structures of intercellular lipids and soft keratin in the stratum corneum. *Biochim Biophys Acta*, 1848 (5):1196-1202.
- Ibler KS, Jemec GB, Flyvholm MA, Diepgen TL, Jensen A, Agner T. 2012. Hand eczema: prevalence and risk factors of hand eczema in a population of 2274 healthcare workers. *Contact Dermatitis*, 67 (4):200-207.
- Imokawa G, Kuno H, Kawai M. 1991. Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator. *J Invest Dermatol*, 96 (6):845-851.
- Jungersted JM, Hogh JK, Hellgren LI, Jemec GB, Agner T. 2010. Skin barrier response to occlusion of healthy and irritated skin: differences in trans-epidermal water loss, erythema and stratum corneum lipids. *Contact Dermatitis*, 63 (6):313-319.
- Kappes UP, Goritz N, Wigger-Alberti W, Heinemann C, Elsner P. 2001. Tandem application of sodium lauryl sulfate and n-propanol does not lead to enhancement of cumulative skin irritation. *Acta Derm Venereol*, 81 (6):403-405.
- Kartono F, Maibach HI. 2006. Irritants in combination with a synergistic or additive effect on the skin response: an overview of tandem irritation studies. *Contact Dermatitis*, 54 (6):303-312.
- Kezic S, Visser MJ, Verberk MM. 2009. Individual susceptibility to occupational contact dermatitis. *Ind Health*, 47 (5):469-478.
- KonicaMinolta. 2012. Benutzerhandbuch Spectrophotometer CM-700d/600d.
- Kwak S, Brief E, Langlais D, Kitson N, Lafleur M, Thewalt J. 2012. Ethanol perturbs lipid organization in models of stratum corneum membranes: An investigation combining differential scanning calorimetry, infrared and (2)H NMR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta*, 1818 (5):1410-1419.
- Lampel HP, Patel N, Boyse K, O'Brien SH, Zirwas MJ. 2007. Prevalence of hand dermatitis in inpatient nurses at a United States hospital. *Dermatitis*, 18 (3):140-142.
- Lee CH, Maibach HI. 1995. The sodium lauryl sulfate model: an overview. *Contact Dermatitis*, 33 (1):1-7.
- Löffler H, Kampf G. 2008. Hand disinfection: how irritant are alcohols? *J Hosp Infect*, 70 Suppl 1:44-48.
- Lübbe J, Ruffieux C, van Melle G, Perrenoud D. 2001. Irritancy of the skin disinfectant n-propanol. *Contact Dermatitis*, 45 (4):226-231.
- Meding B, Swanbeck G. 1990. Consequences of having hand eczema. *Contact Dermatitis*, 23 (1):6-14.
- Orro K, Smirnova O, Arshavskaja J, Salk K, Meikas A, Pihelgas S, Rumvolt R, Kingo K, Kazarjan A, Neuman T, Spee P. 2014. Development of TAP, a non-invasive test for qualitative and quantitative measurements of biomarkers from the skin surface. *Biomark Res*, 2:20.

- Palacio S, Schmitt D, Viac J. 1997. Contact allergens and sodium lauryl sulphate upregulate vascular endothelial growth factor in normal keratinocytes. *Br J Dermatol*, 137 (4):540-544.
- Pedersen LK, Held E, Johansen JD, Agner T. 2005. Short-term effects of alcohol-based disinfectant and detergent on skin irritation. *Contact Dermatitis*, 52 (2):82-87.
- Perkins MA, Osterhues MA, Farage MA, Robinson MK. 2001. A noninvasive method to assess skin irritation and compromised skin conditions using simple tape adsorption of molecular markers of inflammation. *Skin Res Technol*, 7 (4):227-237.
- Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J. 1990. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, 22 (3):164-178.
- Pittet D, Allegranzi B, Boyce J, World Health Organization World Alliance for Patient Safety First Global Patient Safety Challenge Core Group of E. 2009. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 30 (7):611-622.
- Ramsing DW, Agner T. 1996a. Effect of glove occlusion on human skin. (I). short-term experimental exposure. *Contact Dermatitis*, 34 (1):1-5.
- Ramsing DW, Agner T. 1996b. Effect of glove occlusion on human skin (II). Long-term experimental exposure. *Contact Dermatitis*, 34 (4):258-262.
- Rawlings AV, Harding CR. 2004. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther*, 17 Suppl 1:43-48.
- Robert-Koch-Institut. 2013. Liste der vom Robert Koch-Institut geprüften und anerkannten Desinfektionsmittel und -verfahren. 12.
- Robert-Koch-Institut. 2016. Wirkstoffe der alkoholischen Händedesinfektionsmittel. *Epidemiologisches Bulletin*.
- Sakabe J, Yamamoto M, Hirakawa S, Motoyama A, Ohta I, Tatsuno K, Ito T, Kabashima K, Hibino T, Tokura Y. 2013. Kallikrein-related peptidase 5 functions in proteolytic processing of profilaggrin in cultured human keratinocytes. *J Biol Chem*, 288 (24):17179-17189.
- Scheithauer S, Haefner H, Schwanz T, Schulze-Steinen H, Schiefer J, Koch A, Engels A, Lemmen SW. 2009. Compliance with hand hygiene on surgical, medical, and neurologic intensive care units: direct observation versus calculated disinfectant usage. *Am J Infect Control*, 37 (10):835-841.
- Schliemann S, Antonov D, Manegold N, Elsner P. 2011. Sensory irritation caused by two organic solvents-short-time single application and repeated occlusive test in stingers and non-stingers. *Contact Dermatitis*, 65 (2):107-114.
- Schnetz E, Diepgen TL, Elsner P, Frosch PJ, Klotz AJ, Kresken J, Kuss O, Merk H, Schwanitz HJ, Wigger-Alberti W, Fartasch M. 2000. Multicentre study for the development of an in vivo model to evaluate the influence of topical formulations on irritation. *Contact Dermatitis*, 42 (6):336-343.
- Slotosch CM, Kampf G, Löffler H. 2007. Effects of disinfectants and detergents on skin irritation. *Contact Dermatitis*, 57 (4):235-241.
- Stutz N, Becker D, Jappe U, John SM, Ladwig A, Spornraft-Ragaller P, Uter W, Löffler H. 2009. Nurses' perceptions of the benefits and adverse effects of hand disinfection: alcohol-based hand rubs vs. hygienic handwashing: a multicentre questionnaire study with additional patch testing by the German Contact Dermatitis Research Group. *Br J Dermatol*, 160 (3):565-572.
- Tiedemann D, Clausen ML, John SM, Angelova-Fischer I, Kezic S, Agner T. 2016. Effect of glove occlusion on the skin barrier. *Contact Dermatitis*, 74 (1):2-10.
- TRGS. 2008. Ausschuss für Gefahrenstoffe (AGS). Technische Regel für Gefahrenstoffe (TRGS) 401. Gefährdung durch Hautkontakt - Ermittlung - Beurteilung - Maßnahmen. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.
- Tupker RA, Schuur J, Coenraads PJ. 1997a. Irritancy of antiseptics tested by repeated open exposures on the human skin, evaluated by non-invasive methods. *Contact Dermatitis*, 37 (5):213-217.
- Tupker RA, Willis C, Berardesca E, Lee CH, Fartasch M, Agner T, Serup J. 1997b. Guidelines

- on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*, 37 (2):53-69.
- UKJ. 2016. Hygieneplan
- Van der Valk PG, Maibach HI. 1989. Post-application occlusion substantially increases the irritant response of the skin to repeated short-term sodium lauryl sulfate (SLS) exposure. *Contact Dermatitis*, 21 (5):335-338.
- Verdier-Sevrain S, Bonte F. 2007. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol*, 6 (2):75-82.
- Vischer MO, Said D, Wickett R. 2010. Stratum corneum cytokines, structural proteins, and transepidermal water loss: effect of hand hygiene. *Skin Res Technol*, 16 (2):229-236.
- Wetzky U, Bock M, Wulfhorst B, John SM. 2009. Short- and long-term effects of single and repetitive glove occlusion on the epidermal barrier. *Arch Dermatol Res*, 301 (8):595-602.
- Wigger-Alberti W, Caduff L, Burg G, Elsner P. 1999. Experimentally induced chronic irritant contact dermatitis to evaluate the efficacy of protective creams in vivo. *J Am Acad Dermatol*, 40 (4):590-596.
- Wigger-Alberti W, Spoo J, Schliemann-Willers S, Klotz A, Elsner P. 2002. The tandem repeated irritation test: a new method to assess prevention of irritant combination damage to the skin. *Acta Derm Venereol*, 82 (2):94-97.
- Wood LC, Jackson SM, Elias PM, Grunfeld C, Feingold KR. 1992. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest*, 90 (2):482-487.

9 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Erlanger Atopie-Score (n. Diepgen et al. 1991)

Fragebogen

Originaldaten Studie I und Studie II

Ehrenwörtliche Erklärung

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Abfolge von Ereignissen nach topischer Applikation von Hautirritanzen. (Corsini und Galli 2000, S. 204, Fig. 1)
Abb. 2	Spektrophotometrie. Links: L*a*b*-Farbsystem (Fullerton et al. 1996). Rechts: Spektrophotometer®CM-600d (https://www.konicaminolta.eu/fileadmin/_migrated/pics/CM-700_CM-600_01.jpg aufgerufen am 27.7.17)
Abb. 3	Corneometer® CM 825. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.
Abb. 4	Tewameter® TM 300. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.
Abb. 5	FibroTx® TAP. (Orro et al. 2014, S.3, Fig. 1)
Abb. 6	Testareal. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.
Abb. 7	Biomarkerbestimmung in Studie II. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.
Abb. 8	Kontrollfelder. Deltawerte an Tag 5 als Boxplots (n=18).
Abb. 9	Visueller Irritationsscore. Deltawerte an Tag 5 als Boxplots (n=18).
Abb. 10	Darstellung der Testfelder eines Probanden nach Behandlung mit den vier Testlösungen ohne HSO. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.
Abb. 11	Darstellung der Testfelder von links nach rechts für Isoprop70, Eth/Prop65 und Prop50 bei einem Probanden. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.
Abb. 12	Darstellung von Trockenheit/ Rauigkeit exemplarisch bei zwei Probanden. Copyright: Klinik für Hautkrankheiten, Jena.
Abb. 13	Hautrötung. Darstellung der Deltawerte an Tag 5 als Boxplots (n=18).
Abb. 14	TEWL. Darstellung der Deltawerte an Tag 5 als Boxplots (n=18).
Abb. 15	Hornschichtfeuchtigkeit. Darstellung der Deltawerte an Tag 5 als Boxplots (n=18).
Abb. 16	Resultate für Kallikrein 5 an Tag 5.
Abb. 17	Intraindividuellen Unterschiede für Kallikrein 5.
Abb. 18	Resultate für IL-1 α (oben) und IL-1RA (unten) an Tag 5.
Abb. 19	Intraindividuellen Unterschiede für IL-1 α und IL-1RA.
Abb. 20	IL-1RA/IL-1 α Ratio.
Abb. 21	Befragung. a. Prozentuale Zusammensetzung der Befragten (n=58) hinsichtlich Arbeitsjahre und Geschlechterverteilung. b. Darstellung der subjektiv eingeschätzten Verträglichkeit von Händedesinfektionsmitteln.

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Einschluss-und Ausschlusskriterien
Tab. 2	Zusammensetzung der alkoholischen Testlösungen
Tab. 3	Visueller Irritationsscore für kumulative Irritation nach ESCD (Tupker et al. 1997b)
Tab. 4	Behandlung der Testfelder (ROIT)
Tab. 5	Zusammensetzung der alkoholischen Lösungen für Studie II
Tab. 6	Demografische Daten der Probanden (Studie I).
Tab. 7	Demografische Daten der Probanden (Studie II).
Tab. 8	Visueller Irritationsscore. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.
Tab. 9	Hautrötung. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.
Tab. 10	TEWL. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.
Tab. 11	Corneometrie. Darstellung der Lageparameter der Deltawerte an Tag 5 und p-Werte.
Tab. 12	Darstellung der Mediane der KLK-5-Spiegel an Tag 5 und p-Werte.
Tab. 13	Darstellung der Mediane der IL-1 α -Spiegel an Tag 5 und p-Werte.
Tab. 14	Darstellung der Mediane der IL-1-RA-Spiegel an Tag 5 und p-Werte.

Erlanger Atopie-Score (n. Diepgen et al 1991)

Atopische Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)

	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Ekzeme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Rhinitis/ Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	

Atopische Eigenanamnese:

	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Beugenekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-, -	
Rhinitis/Konjunktivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Asthma allergicum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Milchschorf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Juckreiz(verstärkt bei Schwitzen auf unbef. Haut)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Textilunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Metallunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Photophobie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Nahrungsmittelunverträglichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-, -	

Atopische Minimalformen (anamnestisch/klinisch)

	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Xerosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Ohrrhagaden/-ekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. Dyshidrose/dyshidr. Handekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Pityriasis alba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. Winterfuß/Pulp. Sicca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Brustwarzenekzem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Perlèche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	

Atopische Stigmata:

	nein	unklar	mäßig	stark	Punkte	Erreichte Punkte
Palmare Hyperlinearität	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Hertoghe Zeichen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Sog. „Dirty neck“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2	
Keratosis pilaris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
Doppelte Lidfalte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-, -	
Periorbitale Verschattung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-, -	
Pelzmützenförmiger Haaransatz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-, -	

Dermales Neurovegetativum:

	nein	ja	k.A.	Punkte	Erreichte Punkte
Weißer Dermographismus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3	
Akrozyanose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1	
				<u>Summe:</u>	_____

Beurteilung: Atopische Hautdiathese

Punkte	%Anteil	<u>Atopische Hautdiathese</u>
0-3	0	keine
4-7	5	unwahrscheinlich
8-9	34	unklar
10-14	78	sicher
15-19	97	sicher
>20	100	sicher

Fragebogen

Fragebogenuntersuchung zur Erhebung eines Meinungsbildes zur Anwendung und Hautverträglichkeit von Händedesinfektion im Berufsalltag

Mein Name ist Sophie Welle und ich bin Doktorandin an der Hautklinik Jena. Im Rahmen einer Studie möchte ich mit Ihnen eine Befragung zum Thema hygienische Händedesinfektion durchführen und freue mich, wenn Sie sich dafür einige Minuten Zeit nehmen könnten. Bitte füllen Sie für die Teilnahme unbedingt auch die dazugehörige *Einverständniserklärung* aus. Ziel der Befragung ist es, ein Meinungsbild zur Hautverträglichkeit der Händedesinfektion im klinischen Berufsalltag zu erheben. Ihre Angaben werden vertraulich behandelt und sind vollständig anonym. Ich bitte Sie den Fragebogen aufrichtig und möglichst vollständig auszufüllen. Vielen Dank für Ihre Beteiligung und damit Unterstützung der Studie.

Hinweise zur Beantwortung der Fragen: Die meisten Fragen sind zum **Ankreuzen**. Bitte markieren Sie die von Ihnen gewählte Antwort mit einem **X** in dem **O**. In Frage 1 wird nach einem Datum gefragt. Tragen Sie das Datum bitte entsprechend DD.MM.JJJJ ein.

Sollten **Mehrfachnennungen möglich** sein, wird das in der Fragestellung vorher erwähnt, falls nicht, bitte immer nur eine Antwort ankreuzen. Ist in der Fragestellung von einer Arbeitsschicht die Rede, sehen Sie dies bitte als einen Zeitraum von ca. 8 Stunden Arbeitszeit an.

Symbole: ≥ größer gleich; ≤ kleiner gleich

1.	Datum der Befragung (heutiges Datum)	DD.MM.JJJJ
2.	Alter in JahrenJahre
3.	Geschlecht	<input type="radio"/> Männlich <input type="radio"/> Weiblich
4.	Sind Sie zurzeit im Intensivpflegebereich tätig?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
5.	Seit wie vielen Arbeitsjahren sind Sie bereits im Intensivpflegebereich tätig?	<input type="radio"/> seit ≤ 2 Jahren <input type="radio"/> seit ca. 2 bis 5 Jahren <input type="radio"/> seit ca. 5 bis 10 Jahren <input type="radio"/> seit ca. 10 bis 20 Jahren <input type="radio"/> seit mehr als 20 Jahren
6.	Ist bei Ihnen eine Hauterkrankung der Hände bekannt?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
7.	Ist bei Ihnen ein Kontaktekzem bekannt?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
8.	Welche Händedesinfektionsmittel verwenden Sie oder haben Sie verwendet? (Mehrfachnennungen möglich)	<input type="radio"/> Sterillium® <input type="radio"/> Desderman® pure <input type="radio"/> Sterillium Virugard® <input type="radio"/> Spitacid® <input type="radio"/> Aseptoman Viral®
9.	Was schätzen Sie, wie lange haben Sie während einer Arbeitsschicht nasse und/oder feuchte Hände durch Wasser, Desinfektionsmittel oder sonstige Flüssigkeiten?	<input type="radio"/> weniger als 1 Stunde <input type="radio"/> ≥ 1 Stunde <input type="radio"/> ≥ ein Viertel der Zeit (2h) <input type="radio"/> ≥ die Hälfte der Zeit (4h) <input type="radio"/> ≥ drei Viertel der Zeit (6h)

10.	Wie lange tragen Sie insgesamt während einer Arbeitsschicht Schutzhandschuhe?	<input type="radio"/> weniger als 1 Stunde <input type="radio"/> ≥ 1 Stunde <input type="radio"/> ≥ ein Viertel der Zeit (2h) <input type="radio"/> ≥ die Hälfte der Zeit (4h) <input type="radio"/> ≥ drei Viertel der Zeit (6h)
11.	Kommt es vor, dass Sie manchmal mit, noch von der Desinfektion feuchten oder nassen Händen, Handschuhe anziehen?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
12.	Wie gut vertragen Sie Händedesinfektionsmittel?	<input type="radio"/> sehr gut <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> nicht so gut <input type="radio"/> gar nicht gut
13.	Hatten Sie während oder nach einer Händedesinfektion schon einmal Probleme mit der Verträglichkeit?	<input type="radio"/> Ja (weiter mit Frage 14) <input type="radio"/> Nein (weiter mit Frage 15)
14.	Falls ja, welche Probleme sind bei Ihnen an der Haut aufgetreten? (Mehrfachnennung möglich)	<input type="radio"/> Trockenheitsgefühl <input type="radio"/> Spannungsgefühl <input type="radio"/> Brennen <input type="radio"/> Juckreiz <input type="radio"/> Sichtbar trockene Haut <input type="radio"/> Rötung <input type="radio"/> Schwellung <input type="radio"/> Schuppung
15.	Haben Sie den Eindruck, dass manche Händedesinfektionsmittel auf Ihrer Haut verträglicher sind als andere?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein
16.	Gibt es Händedesinfektionsmittel, die Sie eher nicht vertragen?	<input type="radio"/> Ja (weiter mit Frage 17 und 18) <input type="radio"/> Nein (Beantwortung fertig)
17.	Falls ja, welches der genannten Händedesinfektionsmittel vertragen Sie <u>am wenigsten</u> ? (nur eine Antwort wählen)	<input type="radio"/> Sterillium® <input type="radio"/> Desderman® pure <input type="radio"/> Sterillium Virugard® <input type="radio"/> Spitacid® <input type="radio"/> Aseptoman Viral®
18.	Falls ja, wie äußert sich die Unverträglichkeit dieses Händedesinfektionsmittels (aus Frage 17) bei Ihnen? (Antwort bitte kurz frei formulieren)

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Originaldaten

Originaldaten Studie I: Deltawerte (Differences to baseline) an Tag 5

Visueller Irritationsscore in [Punkten]. Deltawerte. (n=18)

VS	Behandlung											
	1	2	3	4	1+HSO	2+HSO	3+HSO	4+HSO	S	S+HSO	K	HSO
P1	0,5	2,0	1,0	1,0	0,5	2,0	1,0	1,0	2,0	3,0	0,5	0,0
P2	2,0	2,5	2,0	2,0	2,5	2,5	2,0	2,0	1,5	2,5	0,0	0,0
P3	1,0	0,5	1,0	0,5	2,0	0,5	1,0	1,0	1,0	3,0	0,0	0,0
P4	1,0	1,0	0,5	1,5	1,5	0,5	1,0	0,5	1,5	4,0	0,0	0,0
P5	1,5	1,5	1,0	2,0	0,5	1,5	1,0	1,5	2,0	3,0	0,0	0,0
P6	1,5	2,0	1,5	2,0	2,0	1,5	1,5	2,0	2,0	3,0	0,0	0,0
P7	1,5	2,0	1,5	1,5	1,0	2,0	1,5	2,0	3,0	3,0	0,0	0,0
P8	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	0,5	3,0	0,0	0,0
P9	0,5	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,5	3,5	0,0	0,0
P10	0,5	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	1,0	2,5	3,5	0,0	0,0
P11	0,0	1,0	0,5	0,5	0,5	0,0	0,5	1,0	4,0	3,0	0,0	0,0
P12	2,0	0,5	1,0	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0	2,0	5,0	0,0	1,0
P13	0,0	0,0	0,5	0,5	1,0	0,5	1,0	1,0	1,5	3,5	0,0	0,0
P14	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	1,0	2,5	0,0	0,0
P15	0,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	1,0	1,5	3,5	0,0	0,0
P16	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0	2,0	2,0	2,0	4,0	6,0	0,5	1,0
P17	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	5,0	0,0	0,0
P18	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,5	1,0	1,0	1,0	4,0	0,0	0,0

Legende: P1-P18=Probanden. 1-4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 2=Isoprop70. 3=Eth/Prop65. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Chromametrie. a*-Werte in Arbiträren Einheiten [AE]. Deltawerte. (n=18)

Chr.	Behandlung											
	1	2	3	4	1+HSO	2+HSO	3+HSO	4+HSO	S	S+HSO	K	HSO
P1	0,2	-0,5	-0,7	-0,4	0,3	0,2	0,4	0,7	2,9	7,0	-0,4	-0,5
P2	-0,1	0,4	0,0	-0,5	0,1	0,2	-1,2	-0,6	1,8	7,4	-0,9	-2,1
P3	1,5	0,2	0,9	0,3	1,8	0,0	-0,1	0,1	1,1	7,4	-1,6	-0,2
P4	-0,1	0,4	0,3	0,2	-0,4	0,1	-0,6	-0,3	5,7	10,9	0,4	-0,1
P5	0,0	0,1	0,7	0,1	-0,8	0,5	0,0	0,1	3,5	8,4	-0,3	-0,3
P6	0,7	-1,1	-0,1	0,1	0,5	0,2	-0,2	0,3	1,3	4,4	-1,1	-0,8
P7	0,3	0,0	0,6	0,6	0,6	0,0	0,8	0,6	9,4	7,9	-0,6	-0,8
P8	0,1	-0,1	-0,6	0,2	0,2	-0,2	-0,7	-0,6	-0,1	1,4	-0,3	0,4
P9	-0,3	0,3	-0,6	-0,3	-1,0	0,0	-0,8	0,2	5,5	7,5	0,0	-1,3
P10	-0,9	-0,4	0,0	-0,4	-0,2	-1,0	-0,5	-1,1	3,3	6,9	-0,7	-0,6
P11	-0,3	1,8	-0,4	0,1	1,6	0,2	0,7	1,5	6,4	6,1	-0,3	-0,6
P12	1,9	-0,6	-0,4	-0,6	0,2	-1,3	-0,7	-1,6	2,8	5,6	-1,1	0,1
P13	0,1	1,1	-0,7	0,5	0,1	0,9	0,8	-0,6	3,8	6,9	-0,3	-0,5
P14	-1,6	-1,4	-1,3	-1,7	-1,0	-0,5	-0,7	-1,4	-0,6	4,6	-2,1	-2,6
P15	0,2	-1,1	-0,4	0,5	1,4	0,9	1,4	0,1	-0,5	5,1	-1,8	-0,1
P16	1,4	1,2	1,6	1,4	2,4	2,1	0,5	1,0	4,3	11,7	0,0	0,3
P17	-0,2	-1,0	-1,2	-0,4	-0,4	-1,3	-0,9	-1,1	-0,1	6,5	-0,8	-0,9
P18	-1,1	-0,5	-1,3	-1,1	-0,6	-0,7	-0,1	-0,9	-0,6	6,5	-0,7	-0,8

Legende: P1-P18=Probanden. 1-4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 2=Isoprop70. 3=Eth/Prop65. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Tewametrie. TEWL in [g/m² h]. Deltawerte. (n=18)

TEWL	Behandlung											
	1	2	3	4	1+HSO	2+HSO	3+HSO	4+HSO	S	S+HSO	K	HSO
P1	6,6	4,3	4,1	6,5	1,7	5,6	1,6	4,1	24,9	36,7	0,8	0,9
P2	2,4	6,9	4,0	5,7	-0,7	0,1	2,9	2,1	20,4	66,0	0,8	1,7
P3	6,1	7,0	4,1	0,9	2,4	2,5	1,1	1,2	10,2	49,0	0,2	1,4
P4	3,1	3,9	-0,5	1,9	0,9	-0,1	0,9	0,4	32,6	59,3	1,8	2,7
P5	3,1	2,7	1,6	0,9	0,7	4,7	1,5	-0,9	30,5	49,3	0,2	-3,4
P6	7,5	6,8	4,8	7,2	6,6	7,4	8,2	5,1	18,4	52,0	-1,6	3,5
P7	6,0	3,7	6,2	4,4	3,0	5,2	2,6	4,0	56,4	56,6	-1,5	1,5
P8	4,9	0,1	2,9	-0,2	1,4	-0,7	1,2	-1,7	2,2	15,9	0,8	-0,2
P9	0,5	1,4	1,4	-0,8	-0,5	0,0	-1,0	-0,9	25,6	46,3	-0,6	0,8
P10	1,1	-0,6	-1,5	-0,1	2,5	2,5	-1,5	4,0	21,5	49,2	-0,6	1,0
P11	0,8	8,5	2,4	1,0	0,5	3,7	1,4	4,3	53,6	58,8	0,4	3,1
P12	4,1	1,3	0,6	2,7	1,5	0,1	1,1	0,2	12,2	66,4	-0,5	0,4
P13	9,0	1,9	-3,5	1,1	-0,9	1,9	-2,6	-0,1	24,6	36,1	0,0	1,9
P14	1,7	1,0	2,5	0,6	-1,7	1,7	-0,8	0,2	5,9	17,3	-1,4	-1,1
P15	1,8	0,6	1,8	1,0	-1,7	-0,1	1,4	-1,8	14,4	40,3	-0,7	0,6
P16	-0,2	1,7	2,5	2,4	1,9	2,5	0,7	-0,5	23,6	48,6	-0,3	2,6
P17	-0,7	-1,1	-1,1	-1,6	0,2	2,4	-0,1	-0,8	1,1	35,1	-0,9	-0,4
P18	0,4	3,7	2,5	1,4	0,3	1,8	-0,3	0,1	4,7	46,1	-2,1	0,3

Legende: P1-P18=Probanden. 1-4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 2=Isoprop70. 3=Eth/Prop65. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Corneometrie. Stratum corneum-Hydration in Arbiträren Einheiten [AE]. Deltawerte. (n=18)

Corn.	Behandlung											
	1	2	3	4	1+HSO	2+HSO	3+HSO	4+HSO	S	S+HSO	K	HSO
P1	-9,3	-9,8	-8,6	-8,2	-2,6	-4,7	-6,2	-1,0	-2,0	-2,5	4,2	5,6
P2	-5,7	-6,3	-6,5	-4,5	-9,8	-8,3	-8,2	-4,4	4,0	-2,8	-2,4	1,7
P3	-10,1	-21,3	-14,2	-14,1	-11,8	-16,3	-11,1	-10,9	-17,6	-10,5	1,7	0,7
P4	-9,8	-10,6	-7,2	-8,5	-9,0	-8,0	-5,3	-7,1	-2,6	-16,6	3,7	3,7
P5	-4,3	-8,9	-5,8	-8,3	-7,9	-14,5	-11,6	-16,4	7,0	-9,0	3,8	3,8
P6	-4,8	-10,5	-12,9	-6,7	-4,5	-19,0	-6,3	-4,0	-0,2	-1,5	0,1	-0,1
P7	-7,8	-3,0	-2,9	-7,2	-7,5	-3,8	-0,6	-4,3	-8,9	-8,6	-3,7	-2,5
P8	-3,7	-6,6	-6,0	-2,7	-6,7	-4,9	-4,3	0,0	-3,3	-2,6	-3,9	1,2
P9	-5,2	-8,1	-7,1	-7,8	-9,6	-5,2	-5,0	-5,1	-3,1	-11,3	3,3	2,2
P10	-4,1	-6,9	-4,1	-4,5	-10,4	-14,5	-4,1	-3,8	8,7	5,3	4,1	-1,2
P11	-10,6	-18,3	-16,8	-13,5	-17,1	-15,7	-11,7	-14,3	-19,8	-23,2	-2,9	2,3
P12	-9,6	-10,7	-12,7	-16,3	-9,0	-7,3	-7,0	-11,2	-3,3	-11,8	3,6	-2,6
P13	-3,8	-10,6	-10,6	-3,8	-3,9	-10,1	-10,5	-10,1	-10,4	-12,1	0,4	1,0
P14	-7,1	-11,9	-14,4	-2,9	-7,1	-10,4	-11,1	-2,5	-7,2	-1,1	-1,2	2,5
P15	-9,2	-8,2	-9,0	-8,6	-9,6	-7,5	-4,7	-7,3	0,7	6,3	0,6	3,3
P16	-13,8	-11,7	-14,4	-10,5	-12,6	-10,0	-13,9	-12,5	-4,7	-7,9	-2,9	1,9
P17	-11,0	-9,4	-4,8	-11,4	-7,2	-14,2	-4,9	-4,3	-9,3	-12,3	-2,7	2,5
P18	-9,7	-7,6	-11,1	-17,7	-8,4	-10,5	-8,9	-10,5	-14,6	11,6	-1,2	4,1

Legende: P1-P18=Probanden. 1-4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 2=Isoprop70. 3=Eth/Prop65. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Originaldaten Studie II: Deltawerte (Differences to baseline) an Tag 5

Visueller Irritationsscore (VS) in [Punkten]. Deltawerte. (n=16)

VS	Behandlung													
	1		4		1+HSO		4+HSO		S		S+HSO		K	HSO
P1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5	1,0	1,0	2,0	3,0	6,0	6,0	0,0	0,0
P2	0,5	0,5	1,0	1,0	0,5	0,0	1,0	1,0	3,0	3,0	3,0	3,0	0,0	0,0
P3	1,0	1,0	0,5	0,5	0,0	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	6,0	6,0	0,0	0,0
P4	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,5	6,0	6,0	0,0	0,0
P5	0,5	0,5	1,0	1,0	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	0,0	0,0
P6	0,5	0,5	1,5	1,5	1,0	1,5	0,5	1,0	0,5	1,0	5,0	3,0	0,0	0,0
P7	1,5	1,5	1,0	1,0	1,5	2,0	1,0	1,0	2,0	2,0	6,0	7,0	0,0	0,0
P8	3,0	3,0	3,0	3,0	2,5	2,5	2,5	2,5	1,5	1,5	6,0	6,0	0,0	0,0
P9	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	1,5	5,0	5,0	0,0	0,0
P10	1,0	0,5	1,0	1,0	1,0	2,0	1,5	1,0	2,0	5,0	5,0	6,0	0,0	0,0
P11	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	7,0	7,0	5,0	0,0	0,0
P12	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0	5,0	5,0	0,0	0,0
P13	3,0	2,5	2,5	2,5	3,0	3,0	2,0	2,0	5,0	4,0	5,5	5,5	0,0	0,0
P14	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0	2,0	2,5	2,0	2,0	6,0	6,0	0,0	0,0
P15	1,5	3,0	2,0	1,5	2,5	2,5	1,0	1,0	2,0	2,0	9,0	9,0	0,0	0,0
P16	1,0	1,5	2,0	1,0	1,5	1,5	2,0	2,0	1,5	1,5	5,0	3,0	0,0	0,0

Legende: P1-P16=Probanden. 1, 4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Chromametrie (Chr.). a*-Werte in Arbiträren Einheiten [AE]. Deltawerte. (n=16)

Chr.	Behandlung													
	1		4		1+HSO		4+HSO		S		S+HSO		K	HSO
P1	0,3	0,6	0,7	-0,2	2,4	1,1	-0,8	0,4	1,1	4,5	11,4	7,4	-1,0	-0,8
P2	1,3	1,5	0,7	0,5	-0,4	0,5	1,4	1,1	5,0	1,8	7,8	9,5	-0,2	-0,5
P3	-0,5	-0,1	-0,4	0,0	-2,3	-1,3	0,2	-0,9	0,4	0,0	8,4	7,9	0,3	-0,7
P4	0,1	-0,4	-0,1	0,3	0,2	0,4	0,3	-0,5	0,9	1,7	10,5	11,2	-0,7	0,0
P5	0,1	-1,4	-0,6	-0,7	-0,5	0,0	0,0	-0,5	0,7	-0,9	5,8	2,8	-0,8	-1,6
P6	-1,8	0,2	-0,3	0,9	1,0	-0,4	-0,6	0,7	0,8	1,0	5,9	3,3	0,0	-0,4
P7	0,2	0,3	0,7	-0,1	-0,1	-0,4	-0,7	-0,6	1,3	0,0	8,2	7,5	-1,1	-0,8
P8	0,9	-0,2	-0,6	0,2	0,0	-0,3	-0,3	-0,2	0,4	0,2	5,5	4,0	-0,6	-0,6
P9	-0,4	-0,5	-0,1	-1,2	-0,2	0,1	-0,2	0,3	0,1	0,4	5,8	6,5	-0,4	-1,8
P10	-0,5	-0,8	0,4	0,6	0,7	2,1	0,3	0,4	2,5	4,9	11,8	10,0	-2,0	-4,0
P11	-3,0	-1,2	-1,2	0,3	-0,3	0,3	-0,9	-0,3	3,6	9,0	9,0	7,1	-0,6	-0,1
P12	0,3	0,0	-0,2	0,0	0,0	0,2	-0,3	0,6	2,5	1,2	8,2	9,5	-0,4	-0,1
P13	2,7	1,0	0,3	0,2	0,4	-0,3	-0,5	-0,1	1,9	1,3	6,9	5,9	0,1	-0,3
P14	-0,3	0,5	-0,4	0,2	-0,1	-0,1	-1,0	-0,4	3,2	2,5	11,0	9,4	-0,8	-0,1
P15	0,5	0,9	0,1	0,1	-0,3	-0,2	0,2	0,0	0,1	0,4	10,1	8,8	0,0	-0,7
P16	1,0	0,5	0,6	0,5	0,7	0,8	0,7	-0,1	0,2	0,6	4,6	2,3	-0,7	-0,2

Legende: P1-P16=Probanden. 1, 4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Tewametrie. TEWL in [g/m² h]. Deltawerte. (n=16)

TEWL	Behandlung													
	1		4		1+HSO		4+HSO		S		S+HSO		K	HSO
P1	5,1	8,4	2,1	2,1	6,1	8,6	3,1	2,1	15,9	29,4	45,8	33,9	-0,4	-1,3
P2	4,9	3,1	2,5	1,2	1,6	0,6	1,4	1,1	23,2	13,3	35,8	40,1	0,3	1,7
P3	-0,1	1,8	3,9	4,0	0,1	-0,2	-2,0	-1,8	8,8	7,6	61,7	55,4	-0,7	-0,2
P4	2,0	1,1	2,8	1,2	1,3	-0,2	2,4	1,2	6,6	5,9	36,3	48,6	-1,1	1,8
P5	0,1	-1,6	-0,9	0,8	-1,3	-1,0	-1,5	0,9	3,1	6,4	32,6	20,7	-0,1	-1,7
P6	2,0	0,8	0,0	1,3	-1,2	2,8	2,1	0,6	2,1	1,5	30,4	22,7	-0,7	2,2
P7	0,9	2,2	-0,6	4,9	3,0	4,5	-0,2	2,4	4,1	4,9	34,6	35,6	0,0	-1,1
P8	5,6	2,8	2,2	2,4	1,3	1,5	1,4	2,0	7,5	7,1	33,8	29,7	-1,6	-2,1
P9	-0,6	-0,2	1,8	2,9	0,6	-0,3	-1,5	-1,3	5,7	2,7	39,7	44,7	0,5	-0,7
P10	0,4	1,6	-0,6	1,2	0,0	-1,7	-1,2	-0,6	8,2	24,6	50,3	44,8	-3,0	0,4
P11	3,1	2,3	6,5	4,8	2,8	1,9	3,9	3,0	41,8	53,4	68,2	59,1	1,0	-0,3
P12	1,0	2,3	3,4	1,8	1,3	-0,4	0,3	-0,2	17,8	21,8	50,3	50,0	-0,5	-1,0
P13	3,8	3,2	1,6	3,9	6,5	2,7	1,7	3,0	13,4	13,8	38,4	33,7	-0,2	1,3
P14	3,3	3,5	2,4	4,3	2,2	4,4	1,2	2,7	19,0	19,5	36,6	42,7	-0,4	-0,2
P15	4,3	2,1	4,4	5,8	4,3	2,3	1,9	0,8	9,8	11,5	63,8	73,6	-0,9	-0,4
P16	0,4	3,0	1,0	1,5	1,4	-0,5	0,5	2,4	6,8	6,9	41,0	12,2	-0,2	-0,5

Legende: P1-P16=Probanden. 1, 4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Corneometrie. Stratum corneum-Hydration in Arbiträren Einheiten [AE]. Deltawerte. (n=16)

Corn.	Behandlung													
	1		4		1+HSO		4+HSO		S		S+HSO		K	HSO
P1	-13,3	-11,0	-7,3	-9,7	-11,0	-13,8	-5,6	-3,8	-9,3	-0,8	-20,0	-17,3	-4,6	-1,4
P2	-12,5	-11,0	-14,8	-17,4	-10,2	-13,1	-10,1	-6,0	-10,8	-9,4	-10,0	-17,2	-4,3	1,7
P3	-7,9	-11,0	-7,6	-18,1	-17,5	-19,7	-4,3	-17,3	-9,5	-19,3	-26,1	-14,6	-5,7	0,4
P4	-9,1	-7,6	-12,3	-9,5	-6,7	-7,7	-10,3	-11,5	-8,8	-14,9	-23,7	-23,8	-6,0	0,2
P5	0,3	-9,0	-7,1	-10,9	-13,2	-9,3	-6,3	-4,7	-2,7	-9,6	7,3	4,3	1,2	4,7
P6	-7,6	-7,3	-9,6	-6,7	-10,1	-7,7	-1,6	-1,9	-12,5	-9,5	1,1	5,3	2,1	-0,2
P7	-6,9	-1,6	-7,6	-10,1	-9,7	-10,8	-8,8	-6,7	-7,5	-11,1	-23,5	-19,0	1,1	1,3
P8	-11,5	-9,6	-3,6	-4,0	-10,2	-9,3	-5,9	-4,8	7,3	-0,6	-10,5	-8,3	-1,3	1,6
P9	-11,2	-11,2	-8,9	-7,1	-10,6	-8,4	-6,2	-6,0	-11,1	-8,2	-7,9	-5,9	-3,8	-6,2
P10	-6,8	-15,6	-7,3	-9,1	-15,4	-7,7	-4,3	-12,8	-2,5	-3,6	-20,5	-11,9	0,4	6,0
P11	-5,0	-5,3	-2,7	-4,1	-2,8	-2,5	-5,2	-4,3	-1,8	-11,9	-8,3	-5,0	5,4	4,5
P12	-3,5	-13,0	-6,0	-10,8	-10,7	-9,8	4,9	-2,7	9,0	-1,6	-8,1	-10,2	4,2	3,3
P13	-6,5	-9,0	-5,7	-6,9	-5,3	-9,0	-3,2	-3,9	-6,3	-4,2	-2,4	-0,4	3,7	1,0
P14	-3,3	-4,6	-7,7	-3,5	-5,5	-3,4	-4,6	-8,1	-3,6	-5,6	-9,5	-11,1	0,3	1,6
P15	-10,6	-9,1	-9,1	-10,4	-17,6	-12,3	-4,7	-6,0	1,3	-11,4	-21,3	-18,5	0,3	3,8
P16	-5,4	-11,4	-9,5	-4,3	-10,2	-12,2	-5,9	2,0	-2,8	-15,2	-2,0	-1,6	-1,2	3,9

Legende: P1-P16=Probanden. 1, 4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 4=Prop50. S=SLS. HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Originaldaten Studie II: Biomarker Kallikrein 5(KLK-5), Interleukin 1 α (IL-1 α),
Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1-RA) an Tag 5

Kallikrein-assoziierte Peptidase 5 (KLK-5). Biomarkerspiegel an Tag 5 in [ng/mL]. (n=16)

KLK-5	Behandlung							
	1	4	1+HSO	4+HSO	S	S+HSO	K	HSO
P1	0,591	1,861	2,721	0,964	1,272	1,302	2,913	3,413
P2	3,403	0,688	1,536	1,350	0,547	0,242	3,446	0,457
P3	3,082	1,001	0,577	0,595	0,000	0,000	2,045	0,715
P4	9,837	3,360	9,164	5,649	0,689	6,618	9,871	8,979
P5	2,558	0,407	5,222	0,279	0,000	0,672	6,085	2,317
P6	11,939	5,440	5,114	8,234	8,276	2,748	12,647	5,619
P7	11,950	7,521	8,208	14,034	5,933	2,977	9,970	5,963
P8	2,589	0,073	0,851	0,101	0,036	0,044	2,001	0,000
P9	1,045	0,338	1,555	0,000	0,054	0,750	0,000	1,179
P10	0,037	0,762	0,827	1,092	0,779	0,000	2,280	1,530
P11	2,834	0,000	0,000	0,000	0,074	0,263	1,879	0,000
P12	0,971	0,396	1,972	0,085	0,435	0,000	3,261	1,004
P13	2,658	1,643	2,262	0,466	0,000	0,477	5,757	3,203
P14	0,127	0,119	0,937	0,117	0,000	0,316	0,872	0,210
P15	3,788	0,912	5,341	0,069	0,654	1,356	6,002	2,074
P16	3,848	0,497	3,144	0,403	1,540	0,128	5,682	3,650

Legende: P1-P16=Probanden. 1, 4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 4=Prop50. S=SLS.
HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Interleukin 1 α (IL-1 α). Biomarkerspiegel an Tag 5 in [ng/mL]. (n=16)

IL-1 α	Behandlung							
	1	4	1+HSO	4+HSO	S	S+HSO	K	HSO
P1	2,070	0,000	3,452	0,000	1,867	3,417	4,678	5,763
P2	1,265	0,000	0,000	0,000	0,397	0,000	3,727	2,622
P3	0,000	0,000	3,921	0,000	0,000	0,345	2,910	1,282
P4	10,946	2,572	10,203	4,463	6,866	5,235	10,697	10,979
P5	1,594	0,145	4,918	0,405	1,414	0,000	10,043	6,338
P6	2,730	2,503	0,544	0,228	0,726	1,118	7,442	1,474
P7	2,627	0,000	0,722	0,209	0,000	0,225	5,177	4,312
P8	0,254	0,221	0,677	0,000	0,000	0,000	2,403	5,766
P9	0,831	0,335	0,424	0,174	0,869	0,330	4,098	5,301
P10	0,339	0,000	0,000	0,000	0,485	0,767	2,804	4,750
P11	2,886	0,000	3,811	0,000	1,521	0,143	3,943	4,138
P12	2,804	0,000	0,652	0,000	2,393	0,150	2,009	4,342
P13	4,352	0,466	3,942	0,174	1,826	0,383	5,821	3,959
P14	0,409	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,829	1,822
P15	0,784	0,224	1,350	0,000	0,200	1,808	4,211	2,816
P16	1,846	0,000	2,484	0,000	0,832	0,156	5,470	5,934

Legende: P1-P16=Probanden. 1, 4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 4=Prop50. S=SLS.
HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1-RA). Biomarkerspiegel an Tag 5 in [ng/mL]. (n=16)

IL-1RA	Behandlung							
	1	4	1+HSO	4+HSO	S	S+HSO	K	HSO
P1	0,413	0,000	1,464	0,000	0,000	1,210	2,054	1,688
P2	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,301	1,030
P3	0,000	0,000	2,599	0,000	0,000	0,000	1,583	1,583
P4	6,807	1,529	1,335	0,710	1,341	0,579	6,744	5,218
P5	0,483	0,271	0,666	0,417	0,220	1,030	3,428	1,456
P6	0,975	1,434	0,307	0,220	0,385	0,481	3,816	0,696
P7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	4,341	1,813
P8	0,596	0,070	0,000	0,000	0,000	0,000	0,488	2,331
P9	0,384	0,215	0,087	0,152	0,143	0,102	0,671	0,711
P10	0,173	0,058	0,054	0,000	0,000	0,396	1,226	1,859
P11	0,430	0,000	0,000	0,000	0,087	0,051	0,514	0,289
P12	1,053	0,000	0,108	0,000	0,346	0,252	0,753	1,453
P13	1,411	0,000	1,390	0,000	0,000	0,000	1,442	1,411
P14	1,251	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	2,043	1,936
P15	0,955	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	1,570	0,808
P16	0,678	0,000	0,708	0,000	0,000	0,000	0,722	0,808

Legende: P1-P16=Probanden. 1, 4= alkoholische Testlösungen. 1=Eth95. 4=Prop50. S=SLS.
HSO=Handschuhokklusion. K=unbehandelte Haut.

Ehrenwörtliche Erklärung

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

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

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. P. Elsner und OÄ Dr. S. Schliemann.

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

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

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

Ort, Datum

Sophie Welle