

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
(Direktor Prof. Dr. med. Th. Schwarz)  
An der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

# **CAPILLARITIS ALBA**

## **Variante des allergischen Kontaktekzem?**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von  
**MERIT BRETSCHNEIDER**  
aus Karl-Marx-Stadt (Chemnitz)

Kiel 2011

1. Referent: Prof. Dr. Wiedow, Klinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie

2. Koreferent: Prof. Dr. Mönig, Klinik für Innere Medizin I

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.08.2011

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Materialien und Methoden</b> .....	<b>7</b>
2.1	Studiendesign .....	7
2.2	Epikutantestung .....	7
2.2.1	Durchführung der Epikutantestung .....	7
2.2.2	Beurteilung der Testreaktion.....	9
2.3	Auswertung und Statistik .....	10
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>11</b>
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektives .....	11
3.2	Kontaktsensibilisierung bei Capillaritis alba und Ulcera cruris.....	12
3.2.1	Gruppenvergleich .....	18
3.2.2	Abhängigkeit zur Beschwerdedauer .....	21
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>24</b>
4.1	Pathophysiologie der Capillaritis alba .....	24
4.2	Kontaktsensibilisierungen bei Capillaritis alba .....	30
4.3	Kritische Betrachtung der Methodik .....	36
4.4	Kontaktsensibilisierung bei Capillaritis alba- Ursache oder Folge? .....	37
4.5	Ausblick.....	38
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>40</b>
<b>A</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>48</b>
<b>B</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>49</b>
B.1	Datenbank .....	49
B.2	Auflistung aller positiv getesteten Substanzen auf ihr Vorkommen in Externa .....	54
<b>C</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>66</b>
<b>D</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>67</b>

## 1 EINLEITUNG

„Chronische Wunden wie das Ulcus cruris gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Deutschland. Sie führen nicht nur zu erheblichen finanziellen Belastungen und Einbußen der Lebensqualität der betroffenen Patienten, sondern stellen unter den aktuellen gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen auch eine sozioökonomische Herausforderung dar“ [1]. So beschrieb Matthias August in 2006 die damalige Versorgungssituation bei chronischen Wunden, welche sich bis heute nicht verbessert hat.

Bereits Hippokrates (460- 377 v. Chr.) beschrieb den Zusammenhang zwischen Venenerkrankungen und Unterschenkelgeschwüren [2]. Verschiedentlich wird von einigen historischen Persönlichkeiten berichtet, dass sie von Unterschenkelgeschwüren betroffen waren. Von Martin Luther weiß man, dass er nachweislich an einem Unterschenkelgeschwür des linken Beines litt, welches äußerst schlecht abheilte [2]. Während in dieser Zeit noch über Zusammenhänge spekuliert wurde, sollte es dem 20. Jahrhundert vorbehalten sein, Ursachen von Hauterkrankungen aufzuzeigen. Die Ursachen für Ulkuserkrankungen können vielfältig sein. Oft liegt eine mangelhafte Durchblutung des Gewebes vor, welche sowohl arteriell (mangelnder Blutzufuhr beispielsweise durch eine Stenose) als auch venös (behinderter Blutabfluss durch ein Krampfaderleiden) bedingt sein kann. Ein Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie und Übergewicht sind häufig als Begleiterkrankungen zu finden. Das Ulcus cruris venosum ist die schwerste Form der chronisch venösen Insuffizienz und gleichzeitig die häufigste Ursache nicht spontan abheilender Wunden. Ein Teil der Ulcera weisen zusätzlich eine besondere Schmerzhaftigkeit auf und zeigen sich klinisch typischerweise als narbenartige und avaskuläre Hautareale, welche schlecht heilen. Die Herde sind münzgroß, bizarr konfiguriert, elfenbeinfarbig und eingesunken. Diese Form wird als Capillaritis alba bezeichnet. Im histologischen Präparat ist sie als eine entzündliche Veränderung der Kapillaren mit Vernarbung einzuordnen. Typischerweise kommt es durch chronisch rezidivierende Entzündungsprozesse zu einer Dermatoliposklerose, also zum sklerotischen Umbau der Haut, des Unterhautfettgewebes und später auch der Muskelfaszie. Innerhalb dieser Sklerose sind die Kapillaren dilatiert, was makroskopisch als „rote Pünktchen“ imponiert [3]. Die Hauptlokalisation ist an den unteren Extremitäten, hier vor allem in den perimalleolären Bereichen. Jahrelang kann die Capillaritis alba ohne Beschwerden bleiben. Auf Grund der Mangel durchblutung neigt sie meist, jedoch nicht immer, zur Ulcusbildung (Abbildung 1). Einige Autoren gehen davon aus, dass eine Ulceration der Capillaritis früher oder später eintritt [4 -6]. Bereits 1929 wurde das klinische Bild der Capillaritis alba erstmalig von dem Franzosen Milian als Atrophie blanche

---

beschrieben. Milian unterschied dabei zwischen zwei Formen [7], von denen er die erste Form als *Atrophie blanche en plaque* bezeichnete. Hierbei handelt es sich um ebene, flache, elfenbeinfarbige Plaques mit einem Durchmesser von 0,5 bis 15 cm. Die Plaques sind von einem schmalen pigmentierten Saum umgeben, um den zahlreiche erweiterte Haargefäße geordnet sind. Die zweite Form beschrieb er als *Atrophie blanche segmentaire*. Sie gleicht in ihrem äußeren Erscheinungsbild einer Narbe. Die von ihm beschriebene *Atrophie blanche en plaque* ist synonym zur *Capillaritis alba* zu sehen.



*Abbildung 1: Exulcerierte Capillaritis alba*

*In der medialen Knöchelregion sieht man umschriebene, münzgroße Herde mit bizarrer Konfiguration, elfenbeinfarbig, eingesunken, welche von einem rötlichen/braunen pigmentierten Randsaum umgeben sind. Proximal ist eine Ulceration zu sehen.*

In Deutschland finden sich die ersten schriftlichen Aufzeichnungen zur *Capillaritis alba* erstmalig 1937 [8]. Später erfolgten in Deutschland nur wenige weitere Veröffentlichungen, unter anderem sind hier Nödl [9] und Schuppener [10] zu nennen. Bis heute ist dieses Krankheitsbild meist nur Dermatologen geläufig und wird häufig in der übrigen Medizin verkannt. Die *Capillaritis alba* kommt fast ausschließlich als Folge einer chronisch venösen Insuffizienz vor. Sie wurde allerdings vereinzelt auch im Zusammenhang mit Kollagenosen, Livedo und Vaskulitiden beschrieben.

In der Literatur sind nur wenige Angaben zur Häufigkeit der Capillaritis alba zu finden, 1962 bezifferte Van der Molen [11] das Vorkommen der Capillaritis alba auf 37% aller Fälle von chronisch venöser Insuffizienz. Sie wird jedoch auch unabhängig vom Auftreten einer chronisch venösen Insuffizienz beobachtet. Ulcera können ebenfalls mit und ohne Capillaritis alba auftreten, obwohl die bekannten Ursachen, insbesondere die chronisch venöse Insuffizienz, die gleichen sind. Die Pathogenese der Capillaritis alba ist demnach bisher nicht vollständig geklärt. Im klinischen Alltag fällt auf, dass viele Patienten mit einer Capillaritis alba Kontaktsensibilisierungen gegen eine Reihe von Substanzen aufweisen, welche in Produkten zur äußerlichen Anwendung vorkommen. Gegenstand dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist die Fragestellung, wie häufig Kontaktsensibilisierungen bei Patienten mit Capillaritis alba vorkommen und ob es Hinweise darauf gibt dass sie in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Entstehung der Capillaritis alba gebracht werden können. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie soll untersucht werden, wie häufig Kontaktsensibilisierungen vorliegen, welche Allergene eine Rolle spielen und welche Bedeutung der Krankheitsdauer zukommt.

---

## 2 MATERIALIEN UND METHODEN

### 2.1 Studiendesign

Diese Studie basiert auf der Untersuchung des Patientengutes der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Dabei handelte es sich um eine homogene Patientengruppe, die sich in stationärer Behandlung zwischen den Jahren 1987-2007 befand. Es konnten 68 Patienten mit einer Capillaritis alba (CA) für die retrospektive Fall-Kontroll-Studie ermittelt werden. Eine Kontrollgruppe aus ebenfalls 68 Ulcus cruris (UC) Patienten wurde bezüglich des Geschlechts, Alter und Zeitpunkt der Aufnahme ausgewählt (Altersdifferenz  $\pm 5$  Jahre). Ein weiteres Kriterium für die Aufnahme von Patienten in die Kontrollgruppe war die fehlende Beschreibung einer CA. Es handelt sich um Ulcera unterschiedlicher Genese, das heißt es wurden sowohl das Ulcus cruris arteriosum als auch venosum und mixtum zum Vergleich herangezogen. Die erkrankten Personen (68 CA-Patienten) wurden mit der Kontrollgruppe (68 UC-Patienten) bezüglich ihrer Kontaktsensibilisierungen, Dauer der Beschwerden, Alter beim initialen Auftreten und Komorbiditäten (chronisch venöse Insuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, postthrombotisches Syndrom) verglichen.

### 2.2 Epikutantestung

#### 2.2.1 Durchführung der Epikutantestung

Die Epikutantestung ist das Mittel der Wahl zur Diagnostik des allergischen Kontaktekzems. Ein allergisches Kontaktekzem liegt dann vor, wenn durch eine Epikutantestung eine Kontaktsensibilisierung gefunden wurde, die ursächlich für das Ekzem ist, was im folgendem als *klinisch relevant* bezeichnet werden wird. Der Epikutantest ist abhängig von einer suffizienten Typ-4 Immunantwort. Daher können Immunsuppressiva, Glukokortikosteroide und intensive UV-Exposition das Ergebnis verfälschen. Vor der Testung ist darauf zu achten, dass das Testareal (üblicherweise der Rücken) erscheinungsfrei und nicht vorbehandelt ist. Die Allergene werden in industriell hergestellte Testkammern eingebracht und für 24 oder 48 Stunden mittels Pflaster (z.B. Finn Chambers on Scanpor, Al-Test mit Fixierung durch Fixomull Stretch) auf der Haut okklusiv und nicht verschiebbar fixiert.

---

Entsprechend den Empfehlungen der International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) wird die Testreaktion anschließend beurteilt. Die Auswahl der Testsubstanzen richtet sich nach der jeweiligen Fragestellung, d.h. nach den anamnestisch erhobenen Expositionen des Patienten (z.B. berufliche Exposition) und nach dem klinischen Bild (Lokalisation des Ekzems). Unabhängig davon werden die häufigsten Kontaktallergene getestet, die in einer Standard-Testreihe zusammengefasst sind. Die wichtigsten Kontaktallergene sind regional unterschiedlich und ändern sich mit der Zeit, so dass die entsprechenden Testreihen fortwährend aktualisiert werden müssen. Um die Substanzen testen zu können, werden sie in geeigneten Vehikeln (meist Vaseline oder Wasser) inkorporiert. Die Testsubstanzen untergliedern sich in verschiedene Blöcke. Exemplarisch sind diese Blöcke im Folgenden aufgelistet (Stand 2006).

#### 1. Standard- Testblock:

Kaliumdichromat, Thiuram-Mix, Kobalt(II)-chlorid, Perubalsam, Kolophonium, N-Isopropyl-N'-phenyl- 4-phenylendiamin, Wollwachsalkohole, Mercapto-Mix ohne MBT, Epoxidharz, Nickel(II)-sulfat, p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz, Formaldehyd, Duftstoff-Mix, Terpentin, Chlor-Methylisothiazolinon (MCI/MI), Paraben-Mix, Cetylstearylalkohol, Zink-diethyldithiocarbamat, Dibromdicyanobutan+2-Phenoxyethanol, Propolis, Bufexamac, Kompositen-Mix, Mercaptobenzothiazol, Lyril, Dispersions-Mix Blau, Duftstoff-Mix II, Bronopol (2-Bromo-2-Nitropropane-1.3-Diol).

#### 2. Lokaltherapeuthika:

Steinkohlenteer, Salizylsäure, Ichthyol, Jod, Betaisodona, Rivanol, Hydroxychinolin/Chinosol, Benzocain, Unguentum nigrum (Schwarzsalbe), Clioquinol, Benzoylperoxid, Chloramphenicol, Methylsalicylat, Sulfanilamid, Alantolacton;

#### 3. Konservierungsmittel:

Propylenglycol, Polyethylenglycolsalbe DAB 8, Triethanolamin (TEA) (Trolamin), tert.-Butylhydrochinon, Amerchol L-101, Cocamidopropylbetain, Kokosnußdiethanolamid, Octylgallat, Butylhydroxytoluol (BHT), Butylhydroxyanisol (BHA).

#### 4. Steroidblock:

Amcinonid, Hydrocortison, Triamcinolonacetonid, Clobetasol-17-propionat, Hydrocortison-17-butytrat, Betamethason-17-valerat, Budesonid, Prednisolon, Dexamethasone-21-phosphat-Natriumsalz.

---



Zusätzlich werden bei entsprechendem klinischem Verdacht vom Patienten verwendete Substanzen, insbesondere Körperpflegeprodukte und Arzneimittel zur topischen Anwendung, getestet.

### 2.2.2 Beurteilung der Testreaktion

Die Ablesung erfolgt 24, 48 und 72 Stunden nach Anbringen der Testsubstanzen. Das Testpflaster mit den jeweiligen Allergenen in den Testkammern ist zu diesem Zweck zu entfernen. Falls es sich um Reaktionen auf Glukokortikosteroide und Metallsalze handelt oder die Reaktion fraglich ist, erfolgt eine weitere Ablesung nach 96 Stunden. Bei der Beurteilung der Testreaktion ist die Abgrenzung kontaktallergischer von irritativ-toxischen Reaktionen wichtig. Bei den kontakt-toxischen Reaktionen nimmt die Stärke der Reaktion meist nach 24 Stunden ab, man spricht vom Decrescendotyp. Bei den kontaktallergischen Reaktionen hingegen nimmt die Reaktionsstärke zu, man spricht hier vom so genannten Crescendotyp. Zusätzlich sind die toxischen Reaktionen durch eine spezielle Morphologie gekennzeichnet, nämlich scharfe Begrenzung und Petechien.

Die Beurteilung erfolgt nach Empfehlungen der ICDRG (Tabelle 1 und Abbildung 2).

Symbol	Morphe	Bedeutung
0	Keine Reaktion	Negativ
?	Nur Erythem, kein Infiltrat	Fraglich
+	Erythem, Infiltrat evtl. diskrete Papeln	Einfach-positive, allergische Reaktion
++	Erythem, Infiltrat, Papeln, Vesikel	Zweifach-positive, allergische Reaktion
+++	Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel	Allergische Reaktion
ir	Versch. Veränderungen (Seifeneffekt, Vesikel, Blase, Nekrose)	Irritativ
nt	In einem Testblock enthaltenes, aber nicht getestetes Allergen	

**Tabelle 1:** Beurteilung der Testreaktion nach Empfehlungen der International Contact Dermatitis Research Group

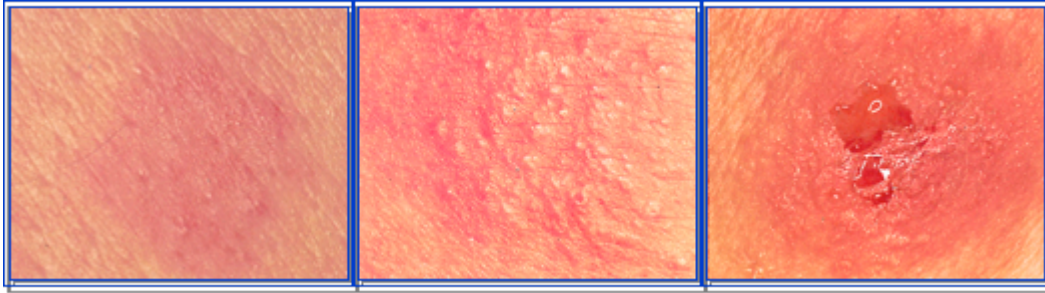


Abbildung 2: Darstellung der Reaktionstypen +, ++, +++ (von links nach rechts)

Eine Kontaktallergie liegt vor, wenn bei der Ablesung am dritten Testtag oder später eine + Reaktion gefunden wurde.

Nicht jede positive Testreaktion hat jedoch auch eine entsprechende klinische Relevanz. Eine positive kontaktallergische Testreaktion hat im Klinikalltag eine Relevanz, wenn die Hauterkrankung durch Kontakt mit einem Kontaktallergen hervorgerufen wurde, jedoch nicht, wenn sie eindeutig durch eine andere Ursache entstanden ist. Alle Substanzen, die potentiell in einem Externum, also einem Produkt (Creme, Salbe etc), das zur äußerlichen Anwendung gedacht ist, vorkommen, wurden in dieser Arbeit als *therapeutisch relevante* Substanzen gewertet und zur Auswertung herangezogen (Anhang B2)

### 2.3 Auswertung und Statistik

Mit Hilfe von Microsoft Office Access 2003 wurde eine Datenbank angelegt, in die die klinischen Daten der beiden zu untersuchenden Gruppen eingepflegt wurden. Die Signifikanz eines gefunden Unterschiedes zwischen der Capillaritis alba Gruppe und der Ulcus cruris Gruppe wurde mit der Statistiksoftware SPSS berechnet. Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden die Verteilungseigenschaften der beiden Gruppen genauer untersucht. Ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant definiert. Hierbei wurden  $p$ -Werte  $\leq 0,05$  als einfach signifikant \* und  $p$ -Werte  $\leq 0,005$  als hoch signifikant \*\* gekennzeichnet. Bei der Ermittlung von Medianwerten wurde die Schwankung als Range angegeben.

An dieser Stelle sei auf den Aufbau der Datenbank verwiesen, welche der interessierte Leser im Anhang nachvollziehen kann (Anhang B1).

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektives

Von den 136 Patienten, die Eingang in diese Arbeit fanden, waren 112 weiblich und 24 männlich (Tabelle 2). Im Durchschnitt war die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Erkrankung zwei Jahre älter. In beiden Gruppen fanden sich bei dem überwiegenden Anteil der Patienten venöse Erkrankungen (über 70%). Dabei zeigte sich bei der CA-Gruppe ein höherer Anteil an Patienten mit einer CVI (47 CA- zu 41 UC-Patienten) und einem postthrombotischen Syndrom (24 zu 19). In der UC-Gruppe hingegen fanden sich mehr Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) (10 zu 21). Soweit es die Aktenlage hergab, konnte für die meisten Patienten die Dauer der Beschwerden ermittelt werden (Median CA-Gruppe sechs Jahre, n = 64) und UC-Gruppe zwei Jahre, n=61) (Tabelle 2). Nebenbefundlich wurde beobachtet, dass die Patienten mit CA häufiger positive antinukleäre Antikörper im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen (7 zu 2) allerdings seltener eine Leukozytose (8 zu 22).

Patienten (n)	Capillaritis Alba Gruppe			Ulcus cruris Gruppe
	Nicht ulceriert (9)	Ulceriert (59)	Gesamt (68)	(68)
Geschlecht (m/w)	1/8	11/48	3/14	3/14
Beginnalter	60 (32; 76); n=8	68 (18; 92); n=60	67 (18; 92); n=68	69 (19; 94); n=61
Dauer der Beschwerden	7 (0; 42); n=8	6 (0; 62); n=56	6 (0; 62); n=64	2 (0; 49); n=61 <sup>+</sup>
Ven. Erkrankungen (%)	7 (77,8)	46 (78,0)	53 (77,9)	49 (72,1) <sup>+</sup>
CVI (%)	7 (77,8)	40 (67,8)	47 (69,1)	41 (60,3) <sup>+</sup>
PTS/ Thrombose (%)	2 (22,2)	22 (37,3)	24 (35,3)	19 (27,9) <sup>+</sup>
Art. Erkrankungen				
pAVK (%)	0	10 (17)	10 (14,7)	21 (30,9) <sup>*</sup>

**Tabelle 2: Charakterisierung des Patientenkollektives**

Die Charakteristika der beiden untersuchten Gruppen sind grundsätzlich identisch. Signifikante Unterschiede finden sich nur bei der Häufigkeit der arteriellen Erkrankungen.

\* p-Wert: < 0,05

+ nicht signifikant

Das anamnestische Beginnalter ist angegeben als Lebensjahr mit Range (Min; Max)

Die Dauer der Beschwerden ist angegeben als Median mit Range (Min; Max)

### 3.2 Kontaktsensibilisierung bei Capillaritis alba und Ulcera cruris

#### Capillaritis alba Gruppe

In der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle lag eine polyvalente Kontaktsensibilisierung gegenüber drei oder mehr Allergenen vor (Tabelle 3 und Abbildung 3). Lagen nur ein oder zwei Kontaktsensibilisierungen vor, wird dies im Folgenden als monovalent beziehungsweise als bivalent bezeichnet.

<i>Patienten (n)</i>	Capillaritis Alba Gruppe			Ulcus cruris Gruppe
	Nicht ulceriert (9)	Ulceriert (59)	Gesamt (68)	(68)
Mit ECT	8	40	48	36
Kontaktsensibilisierungen Gesamt	8	34	42	26
Monovalent		7	7	3
Bivalent	1	3	4	2
Polyvalent	7	24	31	21

**Tabelle 3:** Frequenz der Kontaktsensibilisierungen bei Capillaritis alba und Ulcus cruris

Die überwiegende Anzahl der Patienten in beiden Gruppen weist eine polyvalente Kontaktsensibilisierung auf  
ECT= Epikutantestung

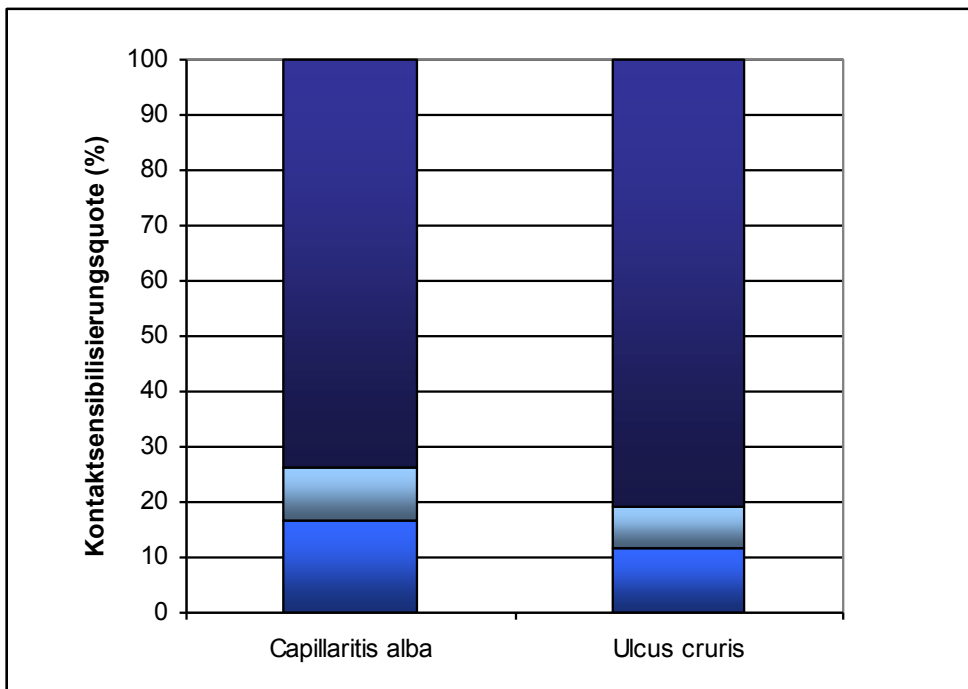


Abbildung 3: Prozentualer Anteil von mono-, bi- und polyvalenter Kontakt sensibilisierungen bei Capillaritis alba und Ulcus cruris

Über 70% der Patienten in beiden Gruppen haben eine polyvalente Kontakt sensibilisierung.

Zahl der Patienten mit einer polyvalenten Kontakt sensibilisierung

Zahl der Patienten mit einer bivalenten Kontakt sensibilisierung

Zahl der Patienten mit einer monovalenten Kontakt sensibilisierung



Insgesamt wurden 130 verschiedene Kontakt sensibilisierungen festgestellt, von denen 107 (82,3%) in Externa zu finden sind (Tabelle 4 und siehe Anhang B.2). Anhand von Daten aus vorherigen stationären Aufenthalten wurden drei Patienten identifiziert, die mit einem Externum behandelt wurden, auf dessen Inhaltsstoffe sie später positiv reagierten.

	Capillaritis Alba Gruppe			Ulcus cruris Gruppe
	Nicht ulceriert	Ulceriert	Gesamt	
Getestete Substanzen	243	243	243	243
Positiv	45	109	130	71
In Externa (%)*	38 (84,4)	90 (82,6)	107 (82,3)**	55 (77,5)**

Tabelle 4: Auswertung der Ergebnisse der Epikutantestungen

In beiden Gruppen sind über 70% der positiv getesteten Substanzen Bestandteile von Externa, ein statistisch signifikanter Unterschied ist nicht zu erkennen.

\* Prozent bezogen auf alle positiv getesteten Substanzen.

\*\* p-Wert: 0,407

### Subanalyse der Kontaktsensibilisierungen

Die häufigsten Kontaktallergene in der CA-Gruppe waren Perubalsam, Wollwachsalkohol, Amerchol L-101, Jod und Duftstoff-Mix, Unguentum nigrum (Schwarzsalbe), tert.-Butylhydrochinon und Cetylstearylalkohol (Tabelle 5). Bis auf Nickel (II)-Sulfat besitzen alle Kontaktallergene eine therapeutische Relevanz (2.2.2). Zu beachten ist, dass sich bei sechs Patienten sowohl eine Sensibilisierung auf Duftstoff-Mix als auch auf Perubalsam fand. Dies ist wahrscheinlich auf die bekannte Kreuzallergie/Gruppenallergie zwischen Perubalsam und Duftstoff-Mix zurückzuführen. Bei fünf Patienten lag die Kombination Perubalsam und Unguentum nigrum vor. Unguentum nigrum enthält zumeist Perubalsam, sodass es sich hier vermutlich um eine Kontaktsensibilisierung auf den Perubalsam in Unguentum nigrum handelt. Alle Patienten mit einer Kontaktsensibilisierung reagierten auf mindestens eine Substanz, die in Produkten zur äußerlichen Anwendung an der Haut (Externa), vorkommen (Tabelle 6).

---

Nr.	Testsubstanz	Patienten	Prozentualer Anteil*	Therapierelevanz
1	Perubalsam	15 <sup>1</sup>	37,5 %	Ja
2	Wollwachsalkohole	11	26,2 %	Ja
3	Amerchol L-101	10	23,8 %	Ja
4-5	Jod	9	21,4 %	Ja
	Duftstoff-Mix	9 <sup>2</sup>		Ja
6-8	Unguentum nigrum	8 <sup>3</sup>	19,0 %	Ja
	tert.-Butylhydrochinon	8		Ja
	<b>Cetylstearylalkohol</b>	8		Ja
9	p-Phenylendiamin	7	16,7 %	Ja
10-11	Propolis	6	14,3 %	Ja
	Terpentin	6		Ja
12-18	Benzoylperoxid	5	11,9 %	Ja
	Nickel (II)-Sulfat	5		Nein
	Neomycinsulfat	5		Ja
	Phenylquecksilberacetat	5		Ja
	Kolophonium	5		Ja
	Steinkohlenteer	5		Ja
	Bronopol(2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol)	5		Ja

**Tabelle 5:** Die 18 häufigsten Kontaktsensibilisierungen bei Capillaritis alba

Am häufigsten waren Perubalsam, Wollwachsalkohole und Amerchol L-101. Als therapierelevant wurden alle Substanzen gewertet, die nachweislich in Externa vorkommen.

\* bezogen auf alle kontaktsensibilisierte Patienten (n=42);

<sup>1</sup> davon sind 6 Patienten auch für Duftstoff-Mix positiv und 5 auf Unguentum nigrum

<sup>2</sup> davon sind 6 Patienten auch für Perubalsam positiv

<sup>3</sup> davon sind 5 Patienten auch für Perubalsam positiv

	Capillaritis Alba Gruppe			Ulcus cruris Gruppe
Patienten mit positiver ECT (n)	Nicht ulceriert (8)	Ulceriert (34)	Gesamt (42)	(26)
Relevant (%)*	100	100	100 <sup>+</sup>	96,2 <sup>+</sup>

**Tabelle 6: Therapeutische Relevanz der Sensibilisierungen**

*Die Ergebnisse beziehen sich auf Patienten mit einer positiven Epikutantestung. Die Daten zeigen, dass sowohl in der CA- als auch in der UC-Gruppe die getesteten*

*Substanzen eine therapeutische Relevanz aufweisen.*

*ECT= Epikutantestung*

*\* als relevant wurden alle Sensibilisierungen auf Kontaktallergene gewertet, die in Externa vorkommen.*

*<sup>+</sup> p-Wert: 0,200*

### Ulcus cruris Gruppe

Wie auch bei der CA-Gruppe lag hier in der überwiegenden Zahl der Fälle eine polyvalente Kontaktsensibilisierung vor, das heißt Kontaktsensibilisierungen gegenüber drei oder mehr Allergenen (Tabelle 3 und Abbildung 3).

#### Subanalyse der Kontaktsensibilisierungen

15 Patienten zeigten auf Perubalsam, sieben auf Unguentum nigrum, Duftstoff-Mix und Wollwachsalkohol eine Kontaktsensibilisierung (Tabelle 7). Auch hier ist wieder zu beachten, dass in Unguentum nigrum Perubalsam enthalten sein kann und es sich wiederum um eine Allergie auf den Perubalsam in Unguentum nigrum handeln kann (sechs Patienten). Bei sieben Patienten liegt vermutlich eine Kreuzallergie zwischen Perubalsam und Duftstoff-Mix vor. 25 Patienten reagierten auf mindestens eine Substanz die generell in Externa zu finden ist (96,2%) (Tabelle 6). 71 unterschiedliche Testsubstanzen fanden sich in der UC-Gruppe, von denen 55 (77,5%) in Externa vorkommen (Tabelle 4 und siehe Anhang B.2). Nachweislich wurde bei vier Patienten in einem Voraufenthalt die Anwendung eines Externums dokumentiert, auf dessen Inhaltsstoffe sie später positiv reagierten.



Nr.	Testsubstanz	Patienten	Prozentualer Anteil	Therapierelevanz
1	Perubalsam	15 <sup>1</sup>	57,7 %	Ja
2-4	Unguentum nigrum	7 <sup>2</sup>	26,9 %	Ja
	Duftstoff-Mix	7 <sup>3</sup>		Ja
	Wollwachsalkohole	7 <sup>4</sup>		Ja
5-6	Nickel (II)-Sulfat	5	19,2 %	Nein
	Kobalt(II)-Chlorid	5		Nein
7-12	Terpentin	4	15,4 %	Ja
	4,4 Diaminodiphenylmethan	4		Ja
	tert.-Butylhydrochinon	4		Ja
	Dibromdicyanobutan+2-Phenoxyethanol	4		Ja
	Amerchol L-101	4		Ja
	Kolophonium	4		Ja
13-16	Kaliumdichromat	3	11,5 %	Nein
	Neomycinsulfat	3		Ja
	Jod	3		Ja
	40% Terpentinöl	3		Ja

**Tabelle 7: Die 16 häufigsten Kontaktsensibilisierungen bei Ulcus cruris**

Am häufigsten waren Perubalsam, Unguentum nigrum und Duftstoff-Mix.  
Als therapierelevant wurden alle Substanzen gewertet, die nachweislich in Externa vorkommen.

\* bezogen auf alle positiv getesteten Patienten (n=26)

<sup>1</sup> davon sind auch 7 Patienten für Duftstoff-Mix positiv und 6 für Unguentum nigrum

<sup>2</sup> davon sind auch 6 Patienten für Perubalsam positiv

<sup>3</sup> davon sind auch 7 Patienten für Perubalsam positiv

<sup>4</sup> davon ist bei einem Patienten auch eine positive Kontaktsensibilisierung für Eucerin (die Grundlage von Eucerin ist Wollwachsalkohol)

### 3.2.1 Gruppenvergleich

Ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der durchgeführten Testungen und der Testergebnissen ergab, dass nicht alle Patienten epikutan getestet wurden. Für 48 der untersuchten 68 CA-Patienten lag eine Epikutantestung vor. Bei diesen Epikutantestungen konnte eine Kontaktsensibilisierungsquote von 87,5 % ermittelt werden (Tabelle 8). Bei 36 Patienten der UC-Gruppe erfolgte eine Epikutantestung mit einer Kontaktsensibilisierungsquote von 72,2% (Tabelle 8). Bezogen auf die gesamte Gruppe (n=68) entspricht dies einer Kontaktsensibilisierungsquote von 38,2% (Tabelle 9). Folglich wurden in der CA-Gruppe deutlich mehr Patienten epikutan getestet (48 CA-Patienten zu 36 UC-Patienten). Der Anteil der Patienten, die keine Kontaktsensibilisierung im Epikutantest zeigten ist für die CA-Gruppe (6 Patienten) kleiner als für die UC-Gruppe (10 Patienten), insbesondere wenn die Werte auf die Grundgesamtheit der Gruppe (68 Patienten) bezogen werden.

<i>Patienten (n)</i>	<b>Capillaritis Alba Gruppe</b>			<b>Ulcus cruris Gruppe</b>
	<b>Nicht ulceriert (9)</b>	<b>Ulceriert (59)</b>	<b>Gesamt (68)</b>	<b>(68)</b>
Ohne ECT	1	19	20	32
Mit ECT	8	40	48	36
Mit positiver ECT (%)	8 (100)	34 (85)	42 (87,5)	26 (72,2) <sup>++</sup>

**Tabelle 8: Auswertung der Ergebnisse aus den Epikutantestungen**

*Die Ergebnisse beziehen sich dabei ausschließlich auf sicher erhobene Daten  
Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl aller Patienten mit einer Epikutantestung.  
Der Unterschied an Kontaktsensibilisierungen ist statistisch nicht signifikant.*

*ECT= Epikutantestung*

*<sup>++</sup> p-Wert: 0,078; chi<sup>2</sup>-Test UC- versus CA-Gruppe gesamt*

<i>Patienten (n)</i>	Capillaritis Alba Gruppe			Ulcus cruris Gruppe
	Nicht ulceriert (9)	Ulceriert (59)	Gesamt (68)	(68)
Ohne ECT	1	19	20	32
Mit ECT (%)	8 (88,9)	40 (67,8)	48 (70,6)	36 (52,9)
Mit positiver ECT (%)	8 (88,9)	34 (57,6)	42 (61,8)	26 (38,2)**

*Tabelle 9: Auswertung der Ergebnisse aus den Epikutantestungen*

*Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl aller Patienten der jeweiligen Gruppe. Die CA-Gruppe zeigt einen signifikant höheren Anteil an Kontaktsensibilisierungen als die UC-Gruppe.*

*ECT= Epikutantestung*

*\*\* p-Wert: 0,006; chi<sup>2</sup>-Test UC- versus CA-Gruppe gesamt*

Eine Auswertung der Testergebnisse in den Jahren von 1987-1997 und 1998-2007 ergab, dass die Anzahl der Testungen in den Jahren von 1997 bis 2007 (Tabelle 10), deutlich zugenommen hat. In der CA-Gruppe wurden bis 1997 lediglich 19 von 30 Patienten (63,3%) getestet. Ab 1998 hingegen 29 von 38 Patienten (76,3%). Ähnlich verhält es sich in der UC-Gruppe. Wurden bis 1997 nur 10 von 25 Patienten (40%) getestet, waren es ab 1998 26 von 43 Patienten (60,5%). Es ist jedoch keine signifikante Änderung der Sensibilisierungsquote zu verzeichnen. Bis 1997 beträgt der Unterschied zwischen der CA-Gruppe (94,7%) zur UC-Gruppe (80%) 14,7 Prozentpunkte. Ab 1998 sinkt zwar die Sensibilisierungsquote in beiden Gruppen, jedoch im gleichen Maße (CA-Gruppe 82,2% und UC-Gruppe 68,2%), so dass der prozentuale Unterschied der beiden Gruppe 14 Prozentpunkte beträgt. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant. Dies spricht dafür, dass im Zeitraum von 1987-1997 vornehmlich Patienten getestet wurden, bei denen eine Kontaktsensibilisierung klinisch vermutet wurde. In den Jahren ab 1998 wurden offensichtlich auch die Patienten auf mögliche Kontaktsensibilisierungen getestet, welche keine eindeutigen Hinweise auf klinisch relevante Kontaktsensibilisierungen aufwiesen.

<b>Patienten (n)</b>	<b>Capillaritis Alba Gruppe (68 Patienten)</b>			<b>Ulcus cruris Gruppe (68 Patienten)</b>			<b>Signifikanz- niveau</b>
	<b>bis 1997 (30)</b>	<b>ab1998 (38)</b>	<b>p-Werte</b>	<b>bis 1997 (25)</b>	<b>ab1998 (43)</b>	<b>p-Werte</b>	<b>p-Werte</b>
Getestete Patienten (n)	19	29	0,243	10	26	0,103	0,034
Sensibilisierungquote (%)*	94,7	82,2	0,220	80	69,2	0,518	0,078
Prozent (%)**	60	63,1	0,790	32	41,9	0,420	0,006

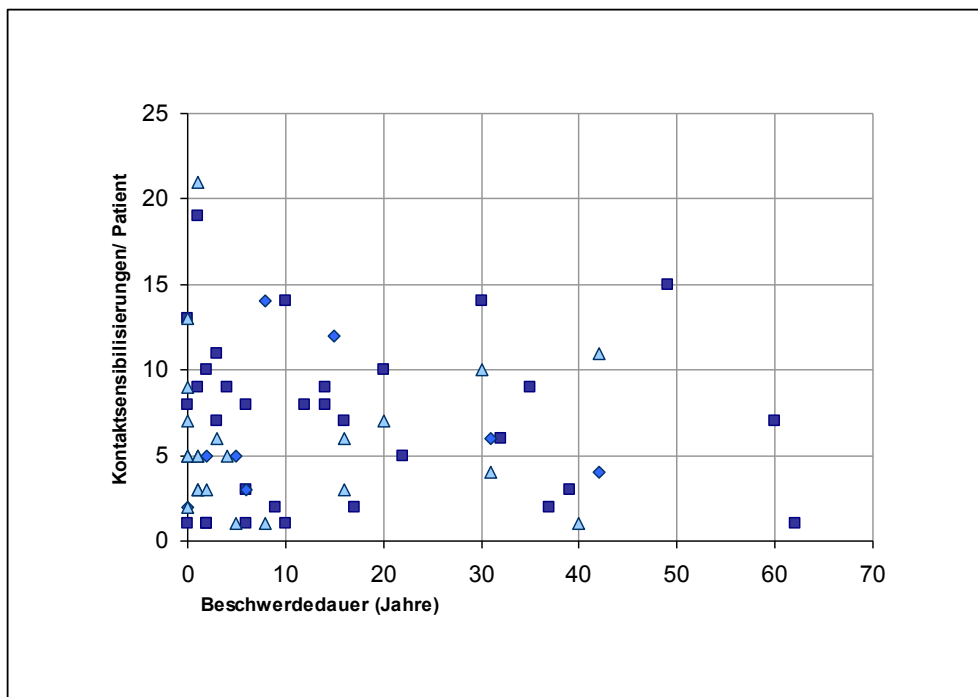
*Tabelle 10: Epikutantestfrequenz und Sensibilisierungsquote in zwei Testperioden zwischen der Capillaritis alba Gruppe und Ulcus cruris Gruppe (in den Jahren 1987 bis 1997 und 1998 bis 2007)*

*\* Sensibilisierungsquote beschreibt den Anteil der Patienten mit einer Kontaktsensibilisierung von allen getesteten Patienten*

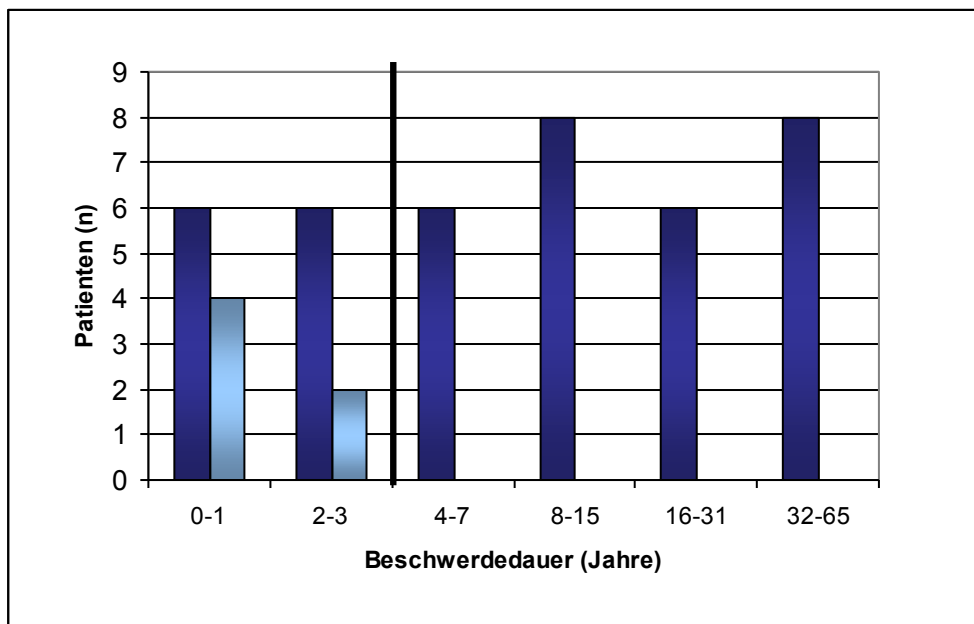
*\*\* Prozent bezogen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe*

### 3.2.2 Abhängigkeit zur Beschwerdedauer

Von weiterem Interesse war ob es einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Beschwerden und der Anzahl an Sensibilisierungen pro Patient (*Sensibilisierungsrate*) gibt. In dieser Studie ließ sich kein proportionaler Zusammenhang zwischen Beschwerdedauer und Sensibilisierungsrate feststellen. Trägt man die Anzahl der positiven Testreaktionen (y-Achse) gegen die Dauer der Beschwerden (x-Achse) auf, so sieht man, dass bei einer Beschwerdedauer unter einem Jahr bereits bei manchen Patienten eine Sensibilisierung gegenüber mehr als zehn Substanzen bestand. Patienten mit einer Beschwerdedauer von über 40 Jahren, zeigten mitunter deutlich weniger Sensibilisierungen (Abbildung 4).



Beschwerdedauer von bis zu 42 Jahren aufweisen und trotzdem an keiner Kontaktsensibilisierung leiden. Dies zeigt, dass bei den CA-Patienten eine stärkere Abhängigkeit zwischen Beschwerdedauer und Kontaktsensibilisierung besteht. In der UC-Gruppe ist das Auftreten einer Kontaktsensibilisierung anscheinend unabhängig von der Beschwerdedauer, da auch bereits nach kurzer Krankheitsdauer Kontaktsensibilisierungen auftreten und auch nach langer Krankheitsdauer nicht immer eine Kontaktsensibilisierung besteht (Abbildung 6). In der CA Gruppe zeigt sich hingegen tendenziell bei einer länger andauernden Krankheitsdauer auch eine Zunahme der Kontaktsensibilisierungen. Das Fehlen einer Kontaktsensibilisierung kann hier nur bei einer Krankheitsdauer von weniger als vier Jahren beobachtet werden (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Kontaktsensibilisierungen bei Capillaritis alba in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer

Ab einer Beschwerdedauer von mindestens vier Jahren zeigen alle Patienten eine therapeutisch relevante Kontaktsensibilisierungen.

Zahl der Patienten mit einer Kontaktsensibilisierung ■

Zahl Patienten ohne eine Kontaktsensibilisierung ■

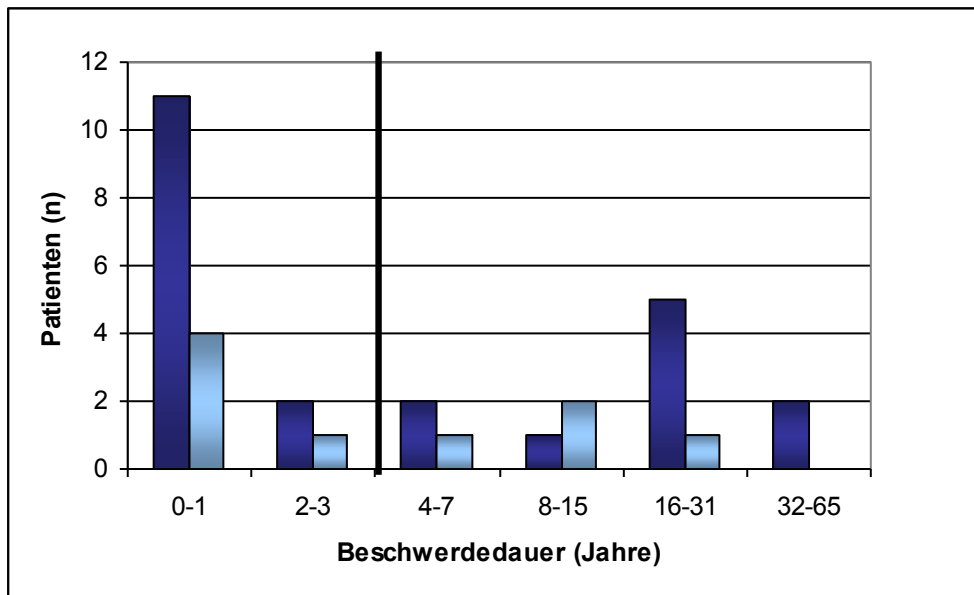


Abbildung 6: Kontaktsensibilisierungen bei *Ulcus cruris* in Abhängigkeit von der Beschwerdedauer

Auch bei einer Beschwerdedauer von über 15 Jahren finden sich nicht bei allen Patienten eine therapeutisch relevante Kontaktsensibilisierung.

Zahl der Patienten mit einer Kontaktsensibilisierung ■

Zahl Patienten ohne eine Kontaktsensibilisierung ■

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Pathophysiologie der Capillaritis alba

Ulcuserkrankungen haben eine große sozialmedizinische Bedeutung, zum einen da sie häufig und schwer zu therapieren sind und zum anderen da sie unterschiedliche Fachdisziplinen beschäftigen [12- 14]. Die Ursachen von Ulcuserkrankungen sind sehr vielfältig und in ihren Pathomechanismen noch nicht alle vollständig bekannt. Während beispielsweise die Pathophysiologie von venösen und arteriellen Ulcera relativ gut untersucht ist [15- 18] ist die Pathophysiologie der CA bisher nicht hinreichend geklärt [19]. Dementsprechend besteht ein medizinisch-wissenschaftlicher Bedarf für die Erforschung und das Verständnis der CA.

Bei der Entstehung des arteriellen Ulcus cruris (syn. Ulcus cruris arteriosum) kommt es infolge einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zum Substanzdefekt der Haut, meist an den Akren. Ursächlich ist in erster Linie eine Arteriosklerose der mittleren und großen Gefäße der unteren Extremitäten, welche zur Stenose oder Okklusion der Gefäße führen kann [20].

Im Gegensatz dazu entsteht das venöse Ulcus cruris (syn. Ulcus cruris venosum) auf dem Boden einer Varikosis, bei der es zu bindegewebigen Umbauvorgängen in den venösen Wandstrukturen kommt. Diese führen zu einer irreversiblen Kontraktilitätsabnahme, einer Dilatation und Klappeninsuffizienz [20]. Dieser Zustand wird auch als chronisch venöse Insuffizienz (CVI) bezeichnet, die zu einem pathologischen Reflux mit Hypervolämie und Hypertension in den Venen der unteren Extremitäten führt. Es schließt sich eine Gefäßdilatation und eine erhöhte transkapilläre Passage von Flüssigkeit (Ödembildung), Erythrozyten (Hämosiderinablagerung) und Proteinen ins Gewebe an. So stimulierte Fibroblasten bewirken eine überschießende Kollagensynthese (Dermatoliposklerose). Dies mündet in einer Störung der Mikrozirkulation mit Minderversorgung der Haut, welche nach ihrem klinischen Erscheinungsbild durch Widmer in drei Stadien unterteilt werden [21]. Das Endstadium entspricht dem Ulcus cruris venosum. Auch die CA wird in der Klassifikation der chronisch venösen Insuffizienz nach Widmer erfasst und tritt somit im Rahmen der chronisch venösen Insuffizienz auf. In aktuellen Studien findet man unterschiedliche Häufigkeiten über die Koinzidenz der CA mit der chronisch venösen Insuffizienz. Diese reichen von 9 bis zu 38% [8, 11, 22- 24]. Frauen sind im Schnitt viermal häufiger betroffen als Männer [19].

---





Abbildung 7: *Ulcus cruris venosum*

An der Innenseite des distalen Unterschenkeldrittels ist ein *Ulcus cruris venosum* zu sehen.

Grad	Ausprägung
I	Corona phlebectatica paraplantaris mit Ödem
II	Trophische Hautveränderungen mit Änderung der Farbe und Konsistenz von Haut und Subkutis (Ödem, Ekzem, Hyperpigmentierung, Hypodermis, Dermatosklerose, Atrophie blanche)
III	Florides oder abgeheiltes <i>Ulcus cruris venosum</i>

Tabelle 11: *Widmer-Schweregrade der CVI [21]*

Die CVI ist allerdings sicher nicht die alleinige Ursache für eine CA, da die CA auch unabhängig von einer CVI auftreten kann [25]. Verschiedene Theorien zur Pathogenese der CA betrachten deswegen weitere ursächliche Faktoren, wie zum Beispiel Störungen in der Gerinnungskaskade und Fibrinolyse [19]. Browse und seine Mitarbeiter schlugen die „Fibrin-Manschette-Theorie“ vor. Diese setzt eine CVI voraus, durch welche eine Leckage von Fibrinogen entsteht. Das Fibrinogen legt sich als „Fibrin-Manschette“ um die Kapillaren und stellt somit eine Barriere für Sauerstoff und Nährstoffe dar [26, 27]. Dies verursache die verminderte transkutan messbare Sauerstoffkonzentration, wie sie bei der CVI und bei der CA beobachtet werden kann. Diese Theorie wird allerdings bezweifelt, da nachgewiesen werden konnte, dass Fibrin keine wirkliche Barriere für Sauerstoff darstellen kann [28 29-30]. Die „Fibrin-Manschetten“ werden heute eher als ein Indikator für eine gestörte Mikrozirkulation und nicht mehr als ätiologischer Faktor in der CA gesehen.

Die Theorie des „white-cell trapping“ besagt hingegen, dass bei der CA eine venöse Hypertension eine nicht-immunologische Leukozytenanhaftung an das Endothel zu Folge hat. Es kommt zur Abgabe von proteolytischen Enzymen und Superoxiden, was in einer Zerstörung des Gewebes mündet [31, 32]. Dieser Mechanismus wurde auch beim *Ulcus cruris venosum* beschrieben [20] und scheint so ein wichtiger Einflussfaktor zu sein.

Bollinger und Mitarbeiter untersuchten Gewebeproben aus betroffenen CA-Proben mittels Fluoreszenzmikroskopie und entdeckten dort Störungen, die sie zu der Hypothese kommen ließen, dass die CA durch kleinen „Hautinfarkten“ verursacht wird, welche durch Mikrothromben entstehen [33, 34]. Das Gleichgewicht zwischen Gerinnungskaskade und Fibrinolyse sei gestört. Im letzten Schritt der Gerinnung verschließe als Endprodukt der plasmatischen Gerinnungskaskade ein Aggregat aus Fibrinpolymeren und Thrombozyten den verletzten Gefäßabschnitt (Abbildung 8). Unter Fibrinolyse versteht man die enzymatische Spaltung des Fibrins. Sie beinhaltet die Umwandlung des inaktiven Vorläuferproteins Plasminogen in die aktive Serinprotease Plasmin (Abbildung 9). Aktivierungswege laufen über den Gewebeplasminogenaktivator und über die Urokinase. Diese Enzyme werden durch spezifische Inhibitoren (PA-Inhibitor) gebunden. Das Plasmin selbst, wird durch  $\alpha_2$ -Antiplasmin gebunden [35]. Eine Störung dieser beiden Mechanismen könne zu Blutungen und thrombembolischen Ergebnissen führen [19]. Unter diesem Gesichtspunkt wäre die Entstehung der CA nicht nur im venösen Stromgebiet zu sehen, sondern auch im arteriellen, hier vor allem in den Mikrokapillaren. Durch diese Beobachtung wird jedoch nicht hinreichend geklärt, wie die CA als lokales Phänomen zu beobachten ist. Vielmehr müsste es sich demnach bei der CA um eine systemische Erkrankung handeln.

In einer Studie von Shornick et al. [36] konnte eine gestörte Expression von t-PA in den Endothelzellen der betroffenen Areale bei CA-Patienten nachgewiesen werden. Jedoch bewiesen sie die verminderte Expressionsrate von t-PA nicht, da mindestens 20 % der 118 Kontrollpersonen dieselben Werte im Serum wie CA-Patienten zeigten. Außerdem wurde häufig eine verminderte Expressionsrate des t-PA bei gleichzeitig erhöhten Expressionsleveln des PA-Hemmstoffs und der Antiphospholipid-Antikörper auch bei Patienten mit *Livedo vasculitis* durch Klein und Pittelkow berichtet [37]. Dies spricht dafür, dass diese Veränderungen in der Gerinnungskaskade ein unspezifischer und wenig pathognomonischer Aspekt unterschiedlicher Hauterkrankungen sind.

---

In der Doppelblindstudie von Ibbtson et al. [38], in der 20 Patienten, die an venösen Ulcera litten, mit gesunden Probanden verglichen wurden, zeigte sich eine systemische Erhöhung von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-I-Antigen (PAI-I-Antigen), Fibrinogen, Faktor VIII und dem Von-Willebrand-Faktor und somit eine Verminderung der Koagulation durch eine relative Thrombozytopenie und Hyperaggregation der Thrombozyten. Die Zeit der Blutstichprobenerhebung der individuellen Patienten wurde jedoch nicht festgesetzt. Dies macht die Ergebnisse für das Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Antigen weniger zuverlässig, weil es einer täglichen Schwankung unterworfen ist. In anderen Studien konnte keine statistisch signifikante Zunahme von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Antigen bei CA und CVI Patienten gezeigt werden [19].

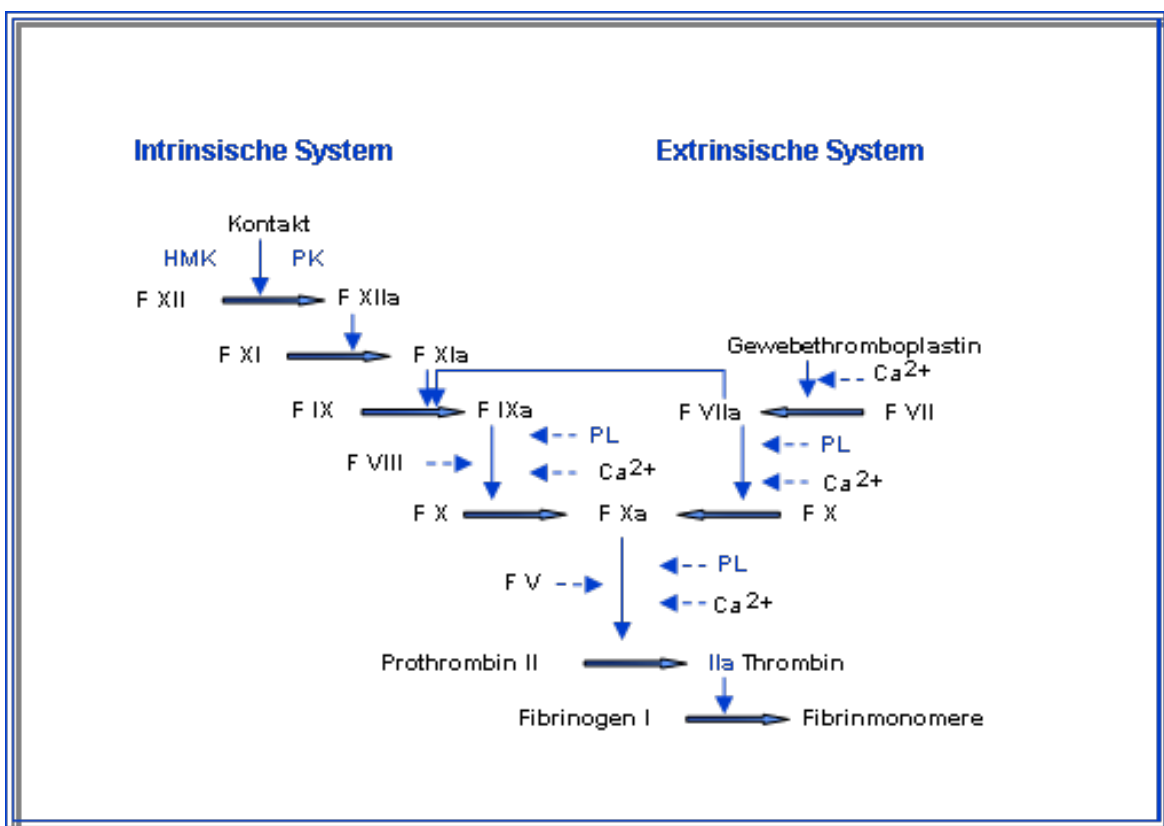


Abbildung 8: Gerinnungskaskade (nach [35])

Umwandlung	→
Enzymatische Wirkung	→
Nichtenzymatische Wirkung	- - - →
Aktiviert	a
Phospholipide	PL

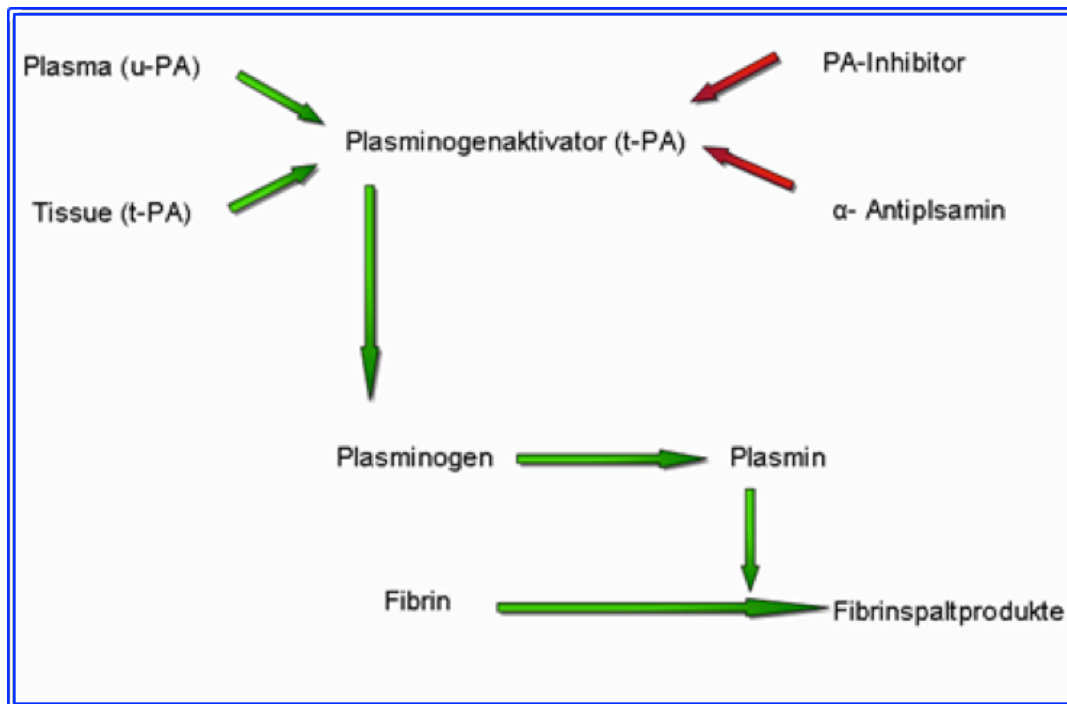


Abbildung 9: Fibrinolyse (nach [19])

Aktivierung →  
Hemmung →

Falanga et al. [39] fanden bei in einer Stichprobe bei sechs von elf CA-Patienten eine erhöhte Fibrinbildung. Diese Gruppe war jedoch zum einen sehr klein und zum anderen gab es keinen Unterschied zu CVI Patienten. Erhöhte Antiphospholipid/- und Antikardiolipin Antikörperkonzentrationen könnten unter Umständen auch eine Rolle spielen. Die bisherigen Studien zu dieser Theorie waren jedoch statistisch nicht signifikant [40]. In einem weiteren Ansatzpunkt wird vermutet, dass die CA auf dem Boden einer Vasculitis entsteht [41, 42]. Schroeter und Mitarbeiter [42] sahen eine für eine Vasculitis typische Immunfluoreszenz mit einem positiven Nachweis von c-ANCA bei 15 Patienten. Betrachtet man diese Studie jedoch genau, fällt auf, dass die allgemein gültigen Kriterien, wie klinisches Aussehen, typisches Labor und charakteristische Bildgebung, für eine Vasculitis nicht erfüllt wurden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass auch die pAVK keinen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung einer CA spielen kann. Denn in der CA-Gruppe fanden sich signifikant weniger Patienten, die an einer pAVK litten, als in der UC-Gruppe (Tabelle 2).

Vielmehr lässt diese Arbeit einen neuartigen Ansatz in der Pathophysiologie der CA vermuten, welcher auf einer vorangegangenen Kontaktsensibilisierung beruht. Kontakt mit verschiedensten Substanzen kann eine Kontaktsensibilisierung hervorrufen. Die häufigsten Kontaktallergene bei UC-Patienten sind Perubalsam, Duftstoff-Mix, Neomycin, Gentamycin,

Glukokortikoide und Lanolin [43 -50]. Für die CA-Gruppe zeigten sich ähnliche Kontaktallergene: Perubalsam, Wollwachsalkohole und Amerchol L-101. Unterschiede beruhen auf den unterschiedlichen topischen Behandlungen. Der Vergleich von Patienten mit UC und CA zeigt einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Kontaktsensibilisierungen, welche häufiger mit der CA vergesellschaftet sind (Tabelle 9). In bisherigen Studien wurde die Koinzidenz von Kontaktsensibilisierungen und Ulcus cruris mit 60-85% angegeben [43, 45- 49, 51- 53], dabei wurde jedoch nicht differenziert, ob gleichzeitig eine CA vorlag. Dieser neue Ansatzpunkt in der Pathophysiologie in der CA steht nicht im Widerspruch zu den bisherigen Theorien und könnte das Verständnis für diese Erkrankung ergänzen.

---

Die Vielzahl an Hypothesen zur Pathogenese der CA lassen sich auch durch die unterschiedlichen Erfolge bzw. Misserfolge verschiedener Therapieansätze überprüfen. Da die CA sehr häufig mit einer CVI einhergeht, ist deren Behandlung ein wesentlicher therapeutischer Ansatz. Eine adäquate Kompressionstherapie stellt die Basistherapie der CVI dar. Sapin et al. beschreiben, dass die CA zum Teil reversibel ist [54]. Weitere therapeutische Ansätze greifen in die gestörte Hämostase und Fibrinolyse ein. Die Kombination von Phenformin (Phenyläethylbiguanid) und Ethylstrenol steigert das Vorkommen von Plasminogenaktivatoren [55]. Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (Cyclooxygenasehemmer) führen zu einer Verminderung der Expressionsrate von Thromboxan A<sub>2</sub> und Prostaglandin I<sub>2</sub> [38]. Dipyridamol hemmt die Synthese von Thromboxan A<sub>2</sub> und stimuliert die Abgabe von Prostaglandin I<sub>2</sub> [56]. Pentoxifyllin soll die Blutviskosität durch einen Einfluss auf die Verformbarkeit der Erythrozyten senken [57]. Nach Purcell und Hayes [58] ist auch Nifedipin, welches an der glatten Muskulatur eine Erweiterung der Arteriolen bewirkt, einsetzbar. Da es sich bei diesen Berichten um Casereports handelt, sollte in Zukunft diese Vielzahl der Therapieansätze in randomisierten Studien mit einem möglichst großen Patientenkollektiv weiter geprüft werden, mit dem Ziel Leitlinien zur Therapie der CA zu entwickeln und in der Praxis umzusetzen.

## **4.2 Kontaktsensibilisierungen bei Capillaritis alba**

Kontaktsensibilisierungen sind bei CA-Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung. Insgesamt gehen vorsichtige Schätzungen davon aus, dass 10-20% der Bevölkerung an einer allergischen Erkrankung leiden [59]. Die chronisch venöse Insuffizienz bedingt immunologische Veränderungen, wie eine Schädigung der epidermalen Barrierefunktion, die den Kontakt von immunkompetenten Zellen zu externen Allergenen erleichtert. So kommt es zu einer Sensibilisierungsprädisposition gegenüber Externa, so dass in diesem Patientengut häufig Kontaktsensibilisierungen gesehen werden [60, 61].

In der vorliegenden Studie hatten in der CA-Gruppe 87,5% und in der UC-Gruppe 72,2% eine Kontaktsensibilisierung ( $p=0,078$ ), wenn man wie in der Literatur üblich, die Kontaktsensibilisierungsquote ermittelt, in dem die Anzahl der Kontaktsensibilisierungen auf alle Patienten der jeweiligen Gruppe bezieht. Vergleicht man dann diese Daten mit den bereits beschriebenen, so zeigt sich, dass sich in dieser Studie eine ähnlich hohe Sensibilisierungsrate für Ulcera cruris Patienten ergab (Tabelle 11 und [50, 62 -68]. Etwas niedrigere Werte, nämlich von 55-64%, fanden sich bei anderen Autoren (Tabelle 11 und [69]).

---

In der CA-Gruppe als auch in der UC-Gruppe in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle eine polyvalente Kontaktsensibilisierung vor (CA-Gruppe 73,8%; UC-Gruppe 80,8%; Tabelle 3). In der Literatur werden geringere Sensibilisierungsquoten beschrieben, diese reichen von 31-58% (Tabelle 11 und [40, 69 -71]). Der Grund für diese niedrigeren Sensibilisierungsquoten kann in einem verminderten qualitativen und quantitativen Umfang der zugrundeliegenden Epikutantestungen liegen. Weiterhin erschwert die uneinheitliche Einschätzung der Relevanz einer Kontaktsensibilisierung die Erklärung für die Diskrepanz. Auch die Selektion des Patientenkollektives, in das bei einigen Studien Ulcera verschiedener Genese aufgenommen wurden, könnte zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben.

Der Ablesetag der Epikutantestergebnisse hat auch einen Einfluss auf die Kontaktsensibilisierungsquote. In einer aktuellen Studie von Smart et al. [72] wird eine Abnahme der Kontaktsensibilisierungen auf 46% beschrieben, dies ist jedoch dadurch zu erklären, dass die Ergebnisse bereits nach 48 Stunden abgelesen wurden. Nach Paramsothy et al. finden sich die größte Zahl an positiven Reaktionen bei UC-Patienten (32%) jedoch erst nach Ablesung am vierten Tag [73]. In dieser Arbeit wurden Daten verarbeitet, die nach Ablesen nach 72 Stunden gewonnen wurden, womit die meisten Kontaktsensibilisierungen erfasst sein sollten.

---

	STUDIEN													
	1973-1990				1991-2007									
	Katsarou -Katsari [51] 1973- 1974	Ange- lini [74] 1975	Fräki [75] 1979	Param- sothy [73] 1988	Machet [44] 1975- 1990	Wil- son [52] 1991	Katsarou -Katsari [51] 1994- 1995	Gallen- kemper [45] 1998	Le Coz [46] 1998	Reichert- Pénétrat [47] 1999	Ma- chet [44] 1991- 2003	Liliana Saap [12] 2003	Eigene Studie	
Patienten (n)	40	306	192	100		81	25	36	50	359		54	48	36
Sensibilisierung														
N	30	177	133	55		54	10	28	36	296		34	42	26
%	75	58	69	55		67	40	78	78	83		63	88	72
<b>Allergen*</b>														
<b>Perubalsam</b>	17,5	4,8	21,4	11	22,2	9,9	8	22,2	40	39,3	40	30	35,7	57,7
<b>Dufstoff-Mix</b>	NE	NE	11,9	16	5,6	7,4	12	8,3	28	25,1	18	20	21,4	26,9
<b>Wollwachsalk.</b>	NE	NE	0	NE		NE	0	8,3	8	2,5		14	26,2	26,9
<b>Neomycinsulfat</b>	15	16,3	34	14		19,8	8	16,7	2	14,5		13	11,9	11,5
Nickel (II) sulfat	0	2,3	NE	10		14,8	0	16,7	4	5,29		11	11,9	19,2
Formaldehyd	NE	0,67	4,2	1		2,5	8	5,6	4	0,83		9	9,52	7,69
<b>Amerchol L-101</b>	15	8,5	22,9	26	30,6	23,4	12	33,3	14	19,5	21	9	23,8	15,4
<b>Aminoglykoside</b>	15	0,3	33,9	14	2,8	22	16	16,7	2	14,5	9,4		11,9	11,5
<b>Thiuram-Mix</b>	NE	NE	0	5	0	3,7	0	NE	4	2,5	1,9		0	3,85

Tabelle 11: Sensibilisierung bei Ulcus cruris Patienten: kumulative Ergebnisse von 12 veröffentlichten Studien in der Literatur 1973- 2003

Im Vergleich zu anderen Studien liegt in dieser Studie eine höhere Kontaktsensibilisierungsquote vor.

NE = nicht erhoben;

\* Angaben in Prozent;

Fettgedruckte Substanzen haben eine klinische Relevanz. CA = Capillaritis alba; UC = Ulcus cruris



Bei der CA-Gruppe ergab sich in dieser Studie eine höhere Kontaktsensibilisierungsquote im Vergleich zur in der UC-Gruppe, nämlich 87,5% zu 72,2% ( $p=0,078$ ). Dies liegt die Vermutung nahe, dass in dieser Gruppe die Sensibilisierung eine größere Rolle für die Pathogenese spielen könnte. Der Vergleich dieser Daten mit anderen Studienergebnissen gestaltet sich schwierig, da andere Autoren in ihren Arbeiten nicht untersucht oder nicht angegeben haben, wie viele ihrer UC-Patienten tatsächlich oder zusätzlich an einer CA erkrankt waren.

Im Gegensatz zur Normalbevölkerung finden sich bei Capillaritis alba und Ulcera cruris Patienten häufig Kontaktallergien gegen schwachpotente Allergene [60]. Die gefundenen relevanten Kontaktsensibilisierungen bei UC-Patienten waren Perubalsam, Unguentum nigrum, Duftstoff-Mix, Wollwachsalkohole, Kolophonium und Amerchol L-101.

Die Sensibilisierungsquote gegenüber Perubalsam war bei der CA-Gruppe deutlich niedriger (35,7%) als in der UC-Gruppe. In einigen anderen Studien zeigten sich für Perubalsam ähnlich hohe Sensibilisierungsquoten [44]. Bei der Mehrzahl der betrachteten Studien fiel sie geringer aus (ca. 15-30%) [51]. Handelte es sich bei dem untersuchten Patientenkollektiv um Asiaten oder Italiener ergaben sich Werte von 4-9% [74]. Smart und Mitarbeiter [72] fanden in ihrer aktuellen Studie von 2008 eine Kontaktsensibilisierungsquote für Perubalsam von 10% und führten dies auf die konsequente Meidung potentiell allergener Substanzen bei ihnen in der Klinik zurück. In dieser Studie wurde hingegen ein Patientengut in dem Zeitraum von 1987 bis 2007 betrachtet, was die unterschiedlichen Kontaktsensibilisierungsquoten zu Smart et al. erklären könnte.

Für Duftstoff-Mix und Wollwachsalkohol fand sich eine Sensibilisierungsquote von 21-27%. Ähnlich hohe Werte für Duftstoff-Mix fanden sich auch bei Reichert-Pénétrat [47] (25%), bei Le Coz (28%) [46] und weiteren klinische Studien [12]. Bei der Untersuchung von Asiaten ergab sich wiederum ein geringerer Wert von 4,5% [76]. In der aktuellen Studie von Thyssen et al. zeigte sich eine Abnahme der Kontaktsensibilisierung gegenüber Duftstoff-Mix [77]. Abweichend sind die Werte für Wollwachsalkohol. Saap et al. [12], Fräki et al. [75], und Blondeel [63] beschreiben eine Quote von 14 -20 %. In anderen Studien liegen die Werte für Wollwachsalkohol deutlich darunter [46]. Ähnlich hohe Werte fanden sich bei Zmudzinska [67] und Lindemayr [78]. Bei Asiaten fanden sich abermals Werte von nur 7% [76].

Zusammenfassend wurden auch in dieser Studie die Kontaktallergene für UC-Patienten gefunden, die bereits in der Literatur beschrieben sind. Unterschiede bezüglich der Substanzen erklären sich durch die regional unterschiedlichen Standardbehandlungen. So

---

verwundert es nicht, dass bei Asiaten 16% der Patienten an Kontaktsensibilisierungen gegenüber topischen traditionell chinesischen Medizinprodukten litten [76].

Potentielle Allergene und Sensibilisierungsquoten unterliegen dem Wandel der Zeit und müssen ständig aktualisiert werden. So fand Machet et al. [44] eine Zunahme der Kontaktsensibilisierungen um 6,5 Prozentpunkte in den Jahren von 1975 bis 2003. Ferner beschrieb er eine Abnahme der Kontaktsensibilisierung gegenüber Lanolin. Ein weiteres Beispiel zeigt, dass bei Malten et al. [79] eine Zunahme an Kontaktsensibilisierungen gegenüber Perubalsam beschrieben wurde. Er verwies bereits darauf, dass Perubalsam nicht mehr verwendet werden sollte. Dies könnte also die Abnahme bei Smart et al. [72] erklären. Durch den Gebrauch immer neuerer Externa/Wundprodukte steigt auch gegen diese die Rate der Kontaktsensibilisierungen an [80]. Eine Zunahme für Allergene der Gummi-Gruppe wurde bei Tavadia [50] und Gooptu [64] gesehen. Diese erklären beide Autoren durch das Tragen von Kompressionsstrümpfen, welche im Rahmen der CVI als adäquate Therapie üblicherweise verordnet werden. Des Weiteren wurden Hydrokolloide als neue potentielle Allergene identifiziert [12, 81- 83]. Auch in dieser Studie fanden sich vereinzelt Kontaktsensibilisierungen auf Hydrokolloide. Das Vorkommen einer Sensibilisierung gegenüber Benzocain wird als Folge einer Kreuzallergie der Para-Gruppe gesehen [74].

Pasche-Koo et al. [48] beschreiben für die Sensibilisierung gegenüber Emulgatoren bei Ulcus cruris Patienten eine höhere Prävalenz als in der Normalbevölkerung und empfehlen Produkte mit Emulgatoren zu meiden. Dieser Hinweis sollte auch bei CA-Patienten angewendet werden, da diese hohe Sensibilisierungen gegenüber Wollwachsalkohol und Amerchol L-101 zeigten.

Antibiotika wie zum Beispiel Neomycin sind auch potentielle Auslöser einer Kontaktsensibilisierung. In dieser Studie lag die Kontaktsensibilisierungsquote für beide Gruppen um die 12%. Dieses Ergebnis liegt etwas unter den Werten, die in den meisten anderen Studien veröffentlicht werden. Diese reichen von 9-34% [12, 44, 51, 52, 67, 72, 75, 78]. Auch Antiseptika sind potentielle Allergene [62]. Nicht nur diese sondern auch parfümierte Salben sollten wenn möglich keine Anwendung mehr bei UC und CA-Patienten finden.

Alle Patienten mit einer CA oder einem UC sollten generell eine Epikutantestung erhalten, um eine adäquate Behandlung zu ermöglichen. Neuere potentielle Allergene sollten standardisiert in die Testblöcke aufgenommen werden [62]. Hier wäre eine Möglichkeit eine neue Testreihe speziell für UC- und CA-Patienten zu erstellen. Dies würde mit Sicherheit

---

einen Rückgang der Kontaktsensibilisierungen zur Folge haben. Solch ein Rückgang wird für Duftstoff-Mix und Mercapto-Mix in der aktuellen Studie von 2009 bei Thyssen et al. für die Normalbevölkerung genauso beschrieben wie bei Patienten mit einer Stauungsdermatitis [84].

Dotterud et al. [85] berichten über eine Prävalenz der Kontaktsensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung von 14,8% bei Männern und 35,4% bei Frauen. Häufige Allergene aus Externa waren hier Thiomersal (1,9%), Duftstoff-Mix (1,8%) und Kolophonium (1,2%). In dieser Studie zeigten sich sowohl bei UC- als auch bei CA-Patienten deutlich höhere Kontaktsensibilisierungsquoten, als in der Normalbevölkerung. Daraus lässt sich ableiten, dass die Kontaktsensibilisierungen durch Externa erworben sind.

Vergleicht man die UC- und die CA-Gruppe finden sich in der CA-Gruppe im Wesentlichen Kontaktsensibilisierungen auf identische Substanzen. Die häufigste Sensibilisierung besteht gegen Perubalsam, gefolgt von Wollwachsalkohol und Duftstoff-Mix. Dies sind alle Substanzen, die in medizinischen Produkten zur äußerlichen Anwendung zu finden sind. Auffallend in der CA-Gruppe ist jedoch, dass Cetylstearylalkohol einen deutlich höheren Stellenwert als mögliches Kontaktallergen darstellt. ( $p=0,28$  Tabelle 5 und Tabelle 7). Seit den 70er Jahren wird Cetylstearylalkohol als Kontaktallergen beschrieben [63]. Kontaktallergische Reaktionen wurden unter anderem besonders häufig bei UC-Patienten gesehen und deshalb gemieden. Heute ist es genau aus diesem Grund ein seltenes Allergen bei UC-Patienten. Diese Erkenntnis zeigt, dass Cetylstearylalkohol auch bei CA-Patienten nicht zur Anwendung kommen sollte. Ebenso sollten alle CA-Patienten epikutan getestet werden, um eine adäquate Therapie wählen zu können und weitere Sensibilisierungen zu vermeiden.

Paramsothy [73] und Marasovic [43] fanden einen Zusammenhang zwischen der Dauer einer Kontaktdermatitis und der Anzahl an Sensibilisierungen. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Dauer der CA und UC und der Anzahl an Kontaktsensibilisierungen pro Patient gezeigt werden (Abbildung 4) vgl. [12, 68]. Jedoch fand sich ein Zusammenhang zwischen der Beschwerdedauer bei einer CA und dem Auftreten einer Kontaktsensibilisierung (Abbildung 5). Je länger die Beschwerdedauer ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten mit Externa behandelt werden, gegen die die Patienten bereits eine Kontaktsensibilisierung haben oder gegen die die Patienten eine Kontaktsensibilisierung entwickeln werden. Ab einer Beschwerdedauer von mehr als vier Jahren haben alle CA-Patienten eine Kontaktsensibilisierung entwickelt. Bei den Ulcus cruris Patienten sind es hingegen nur 73%. So kann man davon ausgehen, dass die CA in

---

unmittelbaren Zusammenhang mit einer bestehenden Kontaktsensibilisierung gebracht werden kann.

### 4.3 Kritische Betrachtung der Methodik

Die Etablierung einer passenden Kontrollgruppe zur CA-Gruppe zeigte sich insofern schwierig, als dass die Inzidenz des UC kleiner als seine Prävalenz ist, da es sich um eine langwierige Erkrankung handelt. Die lange Liegezeit der UC-Patienten im Krankenhaus suggerierte eine hohe Inzidenz, die tatsächlichen Fälle sind jedoch seltener als gedacht. In Deutschland leiden etwa 1,5 Millionen Menschen an Ulcus cruris, das entspricht ca. 2% der Bevölkerung [86]. In der 2003 publizierte Bonner Venenstudie wurde für ein abgeheiltes UC in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren eine Prävalenz von 2,4% und von 0,3% für ein florides Ulcus cruris ermittelt [71]. Aus diesem Grund wurden nicht nur venöse Ulcera cruris in die Studie aufgenommen, sondern auch arteriell bedingte Ulcera, welche in ihrer Pathogenese anders zu werten sind.

Die geringe Anzahl an UC-Patienten machte es auch unumgänglich, dass der Vorgang des Matching bezüglich des Alters auf eine Spanne von  $\pm 5$  Jahre erweitert werden musste. Dies ist jedoch nicht von großer Bedeutung, da die Alterabhängigkeit der Sensibilisierungen nicht so ausgeprägt ist.

Ein weiteres Problem stellte der Umgang mit dem nicht getesteten Patientenkollektiv dar. In der CA-Gruppe (n=68) wurden 48 Patienten epikutan getestet, bei 42 Patienten war eine Kontaktsensibilisierung zu finden. In der UC-Gruppe (n=68) lag bei 36 Patienten eine Epikutantestung vor, von denen 26 Patienten eine Kontaktsensibilisierung hatten. In beiden Gruppen ergibt sich somit ein nicht getestetes Patientenkollektiv (CA-Gruppe 20 Patienten, UC-Gruppe 32 Patienten). Streng genommen müsste dieses Patientenkollektiv von der Statistik ausgeschlossen werden, da keine eindeutige Aussage über eine mögliche Kontaktsensibilisierung getroffen werden kann. Die Kontaktsensibilisierungsquote wäre dann nur auf die Patienten zu beziehen die tatsächlich epikutan getestet wurden (Tabelle 8). Die Tatsache jedoch, dass im Laufe der Jahre immer mehr Patienten epikutan getestet wurden (Tabelle 10), lässt Rückschlüsse auf das nicht getestete Patientenkollektiv zu. Aller Voraussicht nach wurden bis 1997 nur Patienten epikutan getestet, die klinische Beschwerden im Sinne eines Kontaktekzems hatten. Ab 1998 hingegen wurden offensichtlich auch die Patienten auf eine mögliche Kontaktsensibilisierung getestet, die keine eindeutige Klinik besaßen. Da die Sensibilisierungsquote jedoch in beiden Patientengruppen gleichermaßen abnimmt, ist davon auszugehen, dass nicht getestete Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zur Sensibilisierungsquote beigesteuert hätten.

---

Ausgehend von der Vorstellung, dass nicht getestete Patienten auch keine Kontaktsensibilisierung aufwiesen, kann die Sensibilisierungsquote auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen werden, insbesondere, wenn wie in den Jahren bis 1997 nur wenige Patienten getestet wurden. Dies wiederum würde bedeuten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen UC-Patienten und CA-Patienten hinsichtlich der Kontaktsensibilisierungen gefunden wurde. In keiner der existierenden Studien zur Kontaktsensibilisierungsquote bei UC wurde diese Unterscheidung getroffen, so dass sich die Frage stellt, wie viele Patienten zusätzlich eine CA aufwiesen.

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass in den Testblöcken der Epikutantestung lediglich eine Auswahl von möglichen Allergenen getestet wird. Es bleibt offen wie hoch die Dunkelziffer für nicht getestete Substanzen ist. Es ist also unklar, ob einige Patienten eine Kontaktsensibilisierung gegen Substanzen aufweisen, welche jedoch nicht getestet wurden. Einige Studien [87] gehen davon aus, dass nur 25% aller Allergene wirklich identifiziert werden. Bedenkt man, dass bei 82,3% der CA-Patienten Sensibilisierungen gegenüber Allergenen aus Externa ermittelt wurden, ist davon auszugehen, dass ein erheblich größerer Anteil der CA-Patienten eine klinisch relevante Kontaktsensibilisierung aufweist als aus den Daten der vorliegenden Studie hervorgeht. Weiter ist die Bestandsdauer einer Kontaktsensibilisierung zu beachten. Diese sind nach mehreren Jahren oft nicht mehr nachweisbar. Da die CA langfristig bestehen bleibt, besteht auch hier eine Dunkelziffer.

#### **4.4 Kontaktsensibilisierung bei Capillaritis alba- Ursache oder Folge?**

Zusammenfassend bleibt die Frage zu klären ob Kontaktsensibilisierungen als Ursache der CA angesehen werden können oder ob diese erst im Krankheitsverlauf bedingt durch die Behandlung mit Externa verursacht werden. Diese Arbeit legt nahe, dass Kontaktsensibilisierungen ursächlich in der Pathogenese der CA mitwirken, da sie im Krankheitsverlauf sehr früh auftreten. Weiter zeigen sich höhere Kontaktsensibilisierungsquoten als bei UC-Patienten und eine hohe Relevanz der Allergene. Die Beobachtung, dass auch bei UC-Patienten auch hohe Kontaktsensibilisierungsquoten auftreten, legt hingegen nahe, dass auch bei der CA die Kontaktsensibilisierung als Folge der Erkrankung bzw. ihrer Behandlung auftreten könnte. Abschließend spricht vieles dafür, dass die Kontaktallergie für einen Teil der Fälle der CA neben der CVI als mitursächlich angesehen werden kann.

---

### 4.5 Ausblick

Um die Hypothese, dass die CA in kausalen Zusammenhang mit einer kontaktallergischen Genese gebracht werden kann, zu untermauern, sollte auf der Grundlage dieser Arbeit eine prospektive Studie folgen, in welcher die Kriterien für das Vorliegen einer CA genauer definiert werden, wie z.B. Größe und Schmerzhaftigkeit der CA, sowie eine Differenzierung zwischen ulcerierter und nicht ulcerierter Form vorgenommen wird. Darüber hinaus sollte die Beschwerdedauer und die Anwendung der bisher verwendeten Externa möglichst genau eruiert werden. Weiter könnte von diesem neuen Patientenkollektiv eine Probebiopsie zur histologischen Sicherung der Diagnose CA entnommen werden. In der Kontrollgruppe sollte darauf geachtet werden, dass nur *Ulcus cruris venosum* Patienten in die Studie aufgenommen werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen. Selbstverständlich müssten alle Patienten epikutan getestet werden, damit das Problem, welches sich in dieser Arbeit ergab, nämlich wie mit nicht getesteten Patienten umzugehen sei, bei der Beurteilung der Ergebnisse nicht im Wege steht.

Es wird angenommen, dass die Kontaktallergie in der Wundheilung bei chronisch venösen *Ulcerata* einen beeinträchtigenden Faktor spielt [50, 52, 72, 88, 89]. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass eine Kontaktallergie die Wundheilung beeinflusst [90]. Eine Abnahme der Häufigkeit an Kontaktsensibilisierung wurde bereits durch Vermeidung bestimmter Allergene beobachtet [84]. So sollte auch auf dieser Studie basierend ein weiterer Ansatzpunkt in der Therapie der CA die Meidung potentieller Allergene sein. Das langfristige Senken der Häufigkeit von Kontaktsensibilisierungen bei CA-Patienten könnte auch Aufschluss darüber geben welche Rolle die Allergene für CA spielen. Zu klären wäre dabei, ob eine Kontaktsensibilisierung nicht nur, wie bisher bekannt, einen ungünstigen Einfluss auf Krankheitsverlauf und Wundheilung hat, sondern auch eine Schlüsselfunktion in der Pathogenese besitzt. Die Daten dieser Arbeit, die deutlich häufiger eine Kontaktsensibilisierung bei CA-Patienten als bei UC-Patienten aufzeigen, lassen dies vermuten. Sollte sich die Hypothese bestätigen, dass eine CA auf Grund einer jahrelangen Anwendung verschiedener Externa und der daraus resultierenden Kontaktsensibilisierung entsteht, müsste folglich die CA als neues und eigenständiges Krankheitsbild gewertet werden [91].

---

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Capillaritis alba geht mit einer hohen Morbidität der Patienten einher, da es sich um einen langwierigen Krankheitsprozess handelt und sich in einem Drittel der Fälle ein Ulcus cruris bildet. Sie tritt in der Regel im Rahmen einer chronisch venösen Insuffizienz auf, wenngleich sie auch unabhängig von dieser bestehen kann. Verschiedene Hypothesen betrachten nicht nur die chronisch venöse Insuffizienz als Aspekt der Pathogenese, sondern auch ein Ungleichgewicht in der Hämostase und Fibrinolyse. In dieser Arbeit wurde die Bedeutung von Kontaktsensibilisierungen für die Pathogenese untersucht

Im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurde das statistische Matching angewendet, in dem 68 Patienten mit einer Capillaritis alba mit 68 Patienten mit einem Ulcus cruris verglichen wurden. Dabei wurde untersucht, wie häufig Kontaktsensibilisierungen vorlagen, welche Allergene eine Rolle spielen und welche Bedeutung der Krankheitsdauer zukommt.

Es zeigte sich, dass Capillaritis alba-Patienten signifikant häufiger Kontaktsensibilisierungen aufwiesen als die Ulcus cruris-Patienten (61,8% zu 38,2%) und dass im Wesentlichen Allergene, die in Externa vorkommen, eine Bedeutung für beide Krankheitsbilder hatten. In Bezug auf die Beschwerdedauer zeigte sich eine Zunahme der Kontaktsensibilisierungen in Korrelation zu der Dauer der Beschwerden bei Capillaritis alba. Hier war zu beobachten, dass sich im Gegensatz zu den Patienten mit Ulcus cruris alle Kontaktsensibilisierungen der Capillaritis alba-Patienten in den ersten vier Jahren der Erkrankung entwickelt haben.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass die Exposition gegenüber Allergenen die in Externa zur Behandlung der Capillaritis alba enthalten sind eine größere Rolle für die Pathogenese der Erkrankung spielen als bisher angenommen wurde. Es sollten daher alle Patienten mit einer Capillaritis alba epikutan getestet werden und potente Allergene wie Cetylstearylalkohol in der Therapie soweit als möglich gemieden werden.

---

**6 LITERATURVERZEICHNIS**

1. Augustin et al. Studiensynopsis: Versorgungssituation bei chronischen Wunden: Studie zur leitliniengerechten und evidenzbasierten Versorgung des Ulcus cruris in Hamburg. 8/2006
  2. Krüger M., Klein B. Farbatlas Ulcus cruris (2. Auflage). Hannover : Schlütersche, 2000. S. 8.
  3. Czarnetzki B., Kerl H. und Sterry W. Dermatologie und Venerologie mit Repetitorium. Berlin/ New York : De Gruyter Lehrbuch, 1992. S. 321.
  4. Gonin R. Traitment des ulcères algiques consécutifs a` l'atrophie blanche de la peau. Dermatologica 1952; 105: 225–238.
  5. Wilson JF. Atrophie blanche et ulcère de jambe. AMA Arch Derm Syphilol 1953; 67: 227-228.
  6. Nelson LM. Atrophie blanche en plaque. AMA Arch Derm 1955 ; 72: 242-51.
  7. Milian MG. Les atrophies cutanées syphilitiques. Bull Soc Franc Derm Syphil 1929; 36: 865–871.
  8. Wesener G. Über die klinische Reversibilität der Atrophie blanche. Z Haut-Geschlechtskr 1967; 42: 925–927.
  9. Nödl F. Zur Histo-Pathogenese der Atrophie blanche Milian. Dermatol Wochenschr 1950; 121: 193–200.
  10. Schuppener HJ. Zur Kenntnis der Atrophia alba (Atrophie blanche Milian). Arch Klin Exp Dermatol 1957; 204: 500–522.
  11. Molen van der HR. Revacularisatie van de “atrophie blanche” van Milian. Ned Tijdschr Geneesk 1953; 97: 2194–2197.
  12. Saap L, Fahim S, Arsenault E, Pratt M, Pierscianowski T, Falanga V, Pedvis-Leftick A. Contact sensitivity in patients with leg ulcerations: a North American Study Arch Dermatol 2004; 140: 1241-1246.
  13. Wienert V: Epidemiology of leg ulcers. Curr Probl Dermatol 1999; 27: 65–69.
-



- 
14. Pereira T, Flour M, Goossens A. Allergic contact dermatitis from modified colophonium in wound dressings. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 5-9.
  15. Braun S, Jünger M. Therapy of ulcus cruris venosum. *Hautarzt* 2003; 54:1059-1064.
  16. Maksimović ZV. Ulcus venosum cruris--etiopathogenesis, clinical features and surgical treatment. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136: 97-108.
  17. Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 349-357.
  18. Balkau B, Vray M, Eschwege E. Epidemiology of peripheral arterial disease. *J Cardiovasc Pharm* 1994; 23: 8-16.
  19. Maessen-Visch MB, Koedam MI, Hamulyák K, Neumann HA. Atrophie blanche. *International Journal of Dermatology* 1999; 38: 161-172.
  20. Braun-Falco, Plewig, Wolff, Burgdorf und Landthaler; *Dermatologie und Venerologie*, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2005, 5. Auflage.S.818-828.
  21. Widmer LK, Stahlin HB, Nissen C, DaSilva A. Venen-, Arterien-Krankheiten, coronare Herzkrankheiten bei Berufstätigen (Basler Studie I-III). Bern: Huber 1981.
  22. Folescu F. Venous disease: epidemiological and clinical aspects. *Scripta Phlebologica* 1994; 2: 42.
  23. Frain-Bell W. Atrophie blanche. *Transactions of the St John's Hospital Dermatological Society* 1959; 42: 59-65.
  24. Maessen-Visch MB, Neumann HAM, Koedam MI, Groeneweg DA. Répercussion de l'atrophie blanche chez les patients atteints d'un ulcus cruris venosum. *Phlébologie* 1996; 50: 367-370.
  25. Amato L, Chiarini C, Berti S, Massi D, Fabbri P. Idiopathic atrophie blanche. *Skinmed* 2006; 5:151-154.
  26. Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. *Lancet* 1982; ii: 243-245.
-

- 
27. Burnand KG, Whimster I, Naidoo A, Browse NL. Pericapillary fibrin in the ulcer-bearing skin of the leg; the cause of lipodermatosclerosis and venous ulceration. *Br Med J* 1982; 285: 1071–1077.
  28. Michel CC. Oxygen diffusion in edematous tissue and through capillary cuffs. *Phlebology* 1990; 5: 223–230.
  29. Neumann HAM, Broek van den MJTB, Boersma IH, Veraart JCJM. Transcutaneous oxygen tension in patients with and without pericapillary fibrin cuffs in chronic venous insufficiency, porphyria cutanea tarda and non-venous leg ulcers. *VASA, Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 1996; 25: 127–134.
  30. Franzeck UK, Haselbach P, Speiser D, Bollinger A. Microangiopathy of cutaneous blood and lymphatic capillaries in chronic venous insufficiency (CVI). *Yale J Biol Med* 1993; 66: 37–46.
  31. Coleridge Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988; 296: 1726–1727.
  32. Thomas PRS, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: a possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J* 1988; 296: 1693–1695.
  33. Bollinger A. Atrophie blanche: Hautinfarkt verschiedener Pathogenese? *VASA, Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 1981; 10: 67–69.
  34. Bollinger A, Leu AJ. Evidence for microvascular thrombosis obtained by intravital fluorescence videomicroscopy. *VASA, Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 1991; 20: 252–255.
  35. H. Burchardi, R. Larsen, H.-P. Schuster und Suter, P. M. *Die Intensivmedizin* 10. Auflage. Heidelberg : Springer, 2008. S. 282.
  36. Shornick JK, Nicholes BK, Bergstresser PR, Gilliam JN. Idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol.* 1983; 8: 792–798.
  37. Klein KL, Pittelkow MR. Tissue plasminogen activator for treatment of livedoid vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 923–933.
-

- 
38. Ibbotson SH, Layton AM, Davies JA, Goodfield MJD. The effect of aspirin on haemostatic activity in the treatment of chronic venous leg ulceration. *Br J Dermatol* 1995; 132: 422–426.
  39. Falanga V, Kruskal J, Franks JJ. Fibrin- and fibrin related antigens in patients with venous disease and venous ulceration. *Arch Dermatol* 1991; 127: 75–78.
  40. Papi M, Didona B, De Pita O, et al. Purple (atrophie blanche): clinical, histological and immunological study of twelve patients. *J Eur Acad Dermatol* 1997; 9: 223–228.
  41. Winkelmann RK, Schroeter AL, Kierland RR, Ryan TM. Clinical studies of livedoid vasculitis (segmental hyalinizing vasculitis). *Mayo Clin Proc* 1974; 49: 746–750.
  42. Schroeter AL, Diaz-Perez JL, Winkelmann RK, Jordon RE. Livedo vasculitis (the vasculitis of atrophie blanche). *Arch Dermatol* 1975; 111: 188–193.
  43. Marasovic D, Vuksic I. Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 107–109.
  44. Machet L, Couhé C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975–2003 data. *British Journal of Dermatology* 2004; 150: 929–935.
  45. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 274–278.
  46. Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E. Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998; 125: 694–699.
  47. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Ulcères de jambes: étude allergologique de 359 cas. *Ann Dermatol Vénéréol* 1999; 126: 131–135.
-

- 
48. Pasche-Koo F, Piletta P.-A, Hunziker N, Hauser C. High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 226-228.
  49. Uter W, Geier J, Pfahlberg A, Effendy I. The spectrum of contact allergy in elderly patients with and without lower leg dermatitis. *Dermatology* 2002; 204: 266-272.
  50. Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS, McEvoy M, Wiggins E, Hamill E, Urcelay M, Strong AM, Douglas WS. Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 261-265.
  51. Katsarou-Katsari A, Armenaka M, Katsenis K et al. Contact allergens in patients with leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 9–12.
  52. Wilson CL, Cameron J, Powell SM et al. High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients—implications for management. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 250–253.
  53. Truchetet F. Allergy test batteries for leg ulcers. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 364-368.
  54. Sapin G. Etude clinique de l'atrophie blanche: le point de vue du phlébologue. *Phlébologie* 1986; 39: 589–592.
  55. Gilliam JN, Herndon JH, Prystowsky D. Fibrinolytic therapy for vasculitis of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 1974; 109: 664–667.
  56. FitzGerald GA. Dipyridamole drugtherapy. *N Engl J Med* 1987; 316: 1247–1257.
  57. Sauer GC. Pentoxifylline (Trental) therapy for the vasculitis of atrophie blanche. *Arch Dermatol* 1986; 122: 380–381.
  58. Purcell SM, Hayes TJ. Nifedipine treatment of idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 851–854.
  59. Bauer R, Böhm I, Hengesbach B, Brody M. Untersuchungen über allergologische Trends und Standards als Wechselwirkungen zwischen Haut und Umwelt im Zeitraum 1982-1991. *Hautnah dermatol* 1994; 10: 194-220.
-

- 
60. Gallenkemper G, Schultz-Ehrenburg U. Kontaktallergisierung bei chronisch venöser Insuffizienz. *Phlebologie* 1999; 28: 27–39.
  61. Degreef H, Dooms-Goossens A, Gladys K. Eczema de contact chez les patients atteints d'ulcères de jambe. *Phlebologie* 1986; 39: 135–143.
  62. Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ., Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicentre study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 279-287.
  63. Blondeel A, Oleffe J, Achten G. Contact allergy in 330 dermatological patients. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 270-276.
  64. Gooptu C, Powell SM. The problems of rubber hypersensitivity (Types I and IV) in chronic leg ulcer and stasis eczema patients. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 89-93.
  65. Zaki I, Shall L, Dalziel KL. Bacitracin: a significant sensitizer in leg ulcer patients? *Contact Dermatitis* 1994; 31: 92-94.
  66. Lembo G, Balato N, Giordano C, Ayala F. Contact sensitization in stasis dermatitis and chronic leg ulcers. Study of 112 patients. *Minerva Med* 1984; 75: 1133-1135.
  67. Zmudzinska M, Czarnecka-Operacz M, Silny W, Kramer L. Contact allergy in patients with chronic venous leg ulcers-- possible role of chronic venous insufficiency. *Contact Dermatitis* 2006; 54:100-105.
  68. Jankićević J, Vesić S, Vukićević J, Gajić M, Adamič M, Pavlović M. Contact sensitivity in patients with venous leg ulcers in Serbia: comparison with contact dermatitis patients and relationship to ulcer duration. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 32-36.
  69. Ebner H, Lindemayr H. Ulcus crurus und allergisches Kontaktekzem. Untersuchungen über die Häufigkeit lokalthérapeutisch induzierter Kontaktallergien. *Wien Klin Wochenschr* 1977; 89: 185–188.
  70. Le Roy R, Grosshans E, Foussereau J. Investigation of contact allergies in 100 cases of ulcus cruris. *Derm Beruf Umwelt* 1981; 29: 168-170.
-

- 
71. Rabe E, Pannier-Fischer F, Schuldt K et al.: Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003; 32: 1–14.
  72. Smart V, Alavi A, Coutts P, Fierheller M, Coelho S, Linn Holness D, Sibbald RG. Contact allergens in persons with leg ulcers: a Canadian study in contact sensitization. *Int J Low Extrem Wounds* 2008; 7: 120-125.
  73. Paramsothy Y, Collins M, Smith AG. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. The prevalence of late positive reactions and evidence against systemic ampliative allergy. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 30–36.
  74. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 81–87.
  75. Fraki JE, Peltonen L, Hopsu-Havu VK. Allergy to various components of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 97–100.
  76. Lim KS, Tang MB, Goon AT, Leow YH. Contact sensitization in patients with chronic venous leg ulcers in Singapore. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 94–98.
  77. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 95-10.
  78. Lindemayr H, Drobil M. Eczema of the lower leg and contact allergy. *Hautarzt* 1985; 36: 227-231.
  79. Malten KE, Kuiper JP. Réactions allergiques au contact sur 100 patients sélectionnés atteints d'un ulcère de la jambe. *Phlebologie* 1985; 38: 375–381.
  80. Motolese A, Capriata S, Simonelli M. Contact sensitivity to 'advanced' wound dressings in 116 patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 107.
  81. Lehnen M, Kohaus S, Körber A, Hillen U, Grabbe S, Dissemond J. Contact allergies in patients with chronic wounds: results of a study from 1999 to 2004. *Hautarzt* 2006; 57: 303-306, 308.
-

- 
82. Schliz M, Rauterberg A, Weiss J. Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings. *Contact Dermatitis* 1996; 34:146-147.
83. Körber A, Kohaus S, Geisheimer M, Grabbe S, Dissemond J. Allergic contact dermatitis from a hydrocolloid dressing due to colophony sensitization. *Hautarzt* 2006; 57: 242-245.
84. Dooms-Goossens A, Degreef H, Parijs M, Kerkhofs L. A retrospective study of patch test results from 163 patients with stasis dermatitis or leg ulcers. I. Discussion of the patch test results and the sensitization indices and determination of the relevancy of positive reactions. *Dermatologica* 1979; 159: 93–100.
85. Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007; 56:10-15.
86. Azizzadeh A., Hepp W. *Gefässchirurgie*; 2. Auflage. München : Elsevier, 2007.
87. Saripalli YV, Achen F, Belsito DV. The detection of clinically relevant contact allergens using a standard screening tray of twenty-three allergens. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 65-69.
88. McDaniel HB, Marston WA, Farber MA, Mendes RR, Owens LV, Young ML, Daniel PF, Keagy BA. Recurrence of chronic venous ulcers on the basis of clinical, etiologic, anatomic, and pathophysiologic criteria and air plethysmography. *J Vasc Surg* 2002; 35: 723-728.
89. Shai A, Halevy S. Direct triggers for ulceration in patients with venous insufficiency. *International Journal of Dermatology* 2005; 44: 1006-1009.
90. Singhal N, Kar S, Srinivas CR, Rao SG. Effect of allergic contact dermatitis on wound healing. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 47-48.
91. Elisaf M, Nikou-Stefanaki S, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Atrophie blanche. Clinical diagnosis and treatment. *Ann Med Interne (Paris)* 1991; 142: 415-418.
-

**A ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Art.	Arteriell
CA	Capillaritis alba
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
UC	Ulcus cruris
Ven.	Venös

---



## B ANHANG

### B.1 Datenbank

In diesem Abschnitt wird der Aufbau der Datenbank beschrieben. Das Design der Datenbank gliedert sich in sechs Schichten. Die unterste Schicht ist dabei die einzige, die die primären Daten enthält (Tabellen). Nur auf dieser Schicht werden die Daten (über Formulare) eingegeben und gepflegt. Die darüber liegenden Schichten bestehen aus Abfragen, sind technisch motiviert und sollen im Folgenden beschrieben werden (Abbildung 10).

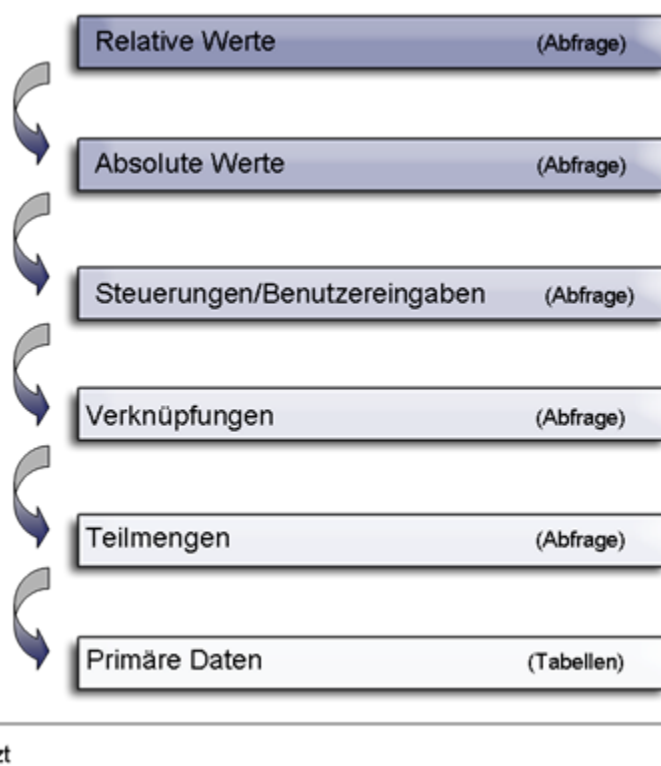


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Aufbaus der Datenbank

#### Primäre-Schicht (Tabellen)

Die Tabellen (Abbildung 11) der Datenbank sind in der „3. Normalform“ gehalten. Damit ist gewährleistet, dass keine Information redundant (und somit anfällig für Inkonsistenzen) abgelegt ist. Jede Tabelle hat einen eindeutigen Primärschlüssel der aus genau einem Attribut besteht. Inhaltliche Verknüpfungen werden über eine Fremdschlüsselbeziehung hergestellt.

Beispiel:

In der Tabelle Patient werden alle Attribute eines Patienten festgehalten. Das Primärschlüssel-Attribut ist „Patient-ID“. Die Tabelle UlcusCapAlba enthält alle Einträge zu einem Ulcus und zu einer Capillaritis alba. Da eine CA oder ein Ulcus immer eindeutig einem Patienten zuzuordnen ist, gibt es in dieser Tabelle einen Fremdschlüssel (Patient-ID), der auf den entsprechenden Eintrag in der Tabelle Patient referenziert. Analog werden in der Tabelle PatientSubstanz alle Ergebnisse aufgelistet, wann ein Patient auf eine Substanz in welchem Maße reagiert hat. Diese Tabelle enthält fast ausschließlich Fremdschlüsselattribute.

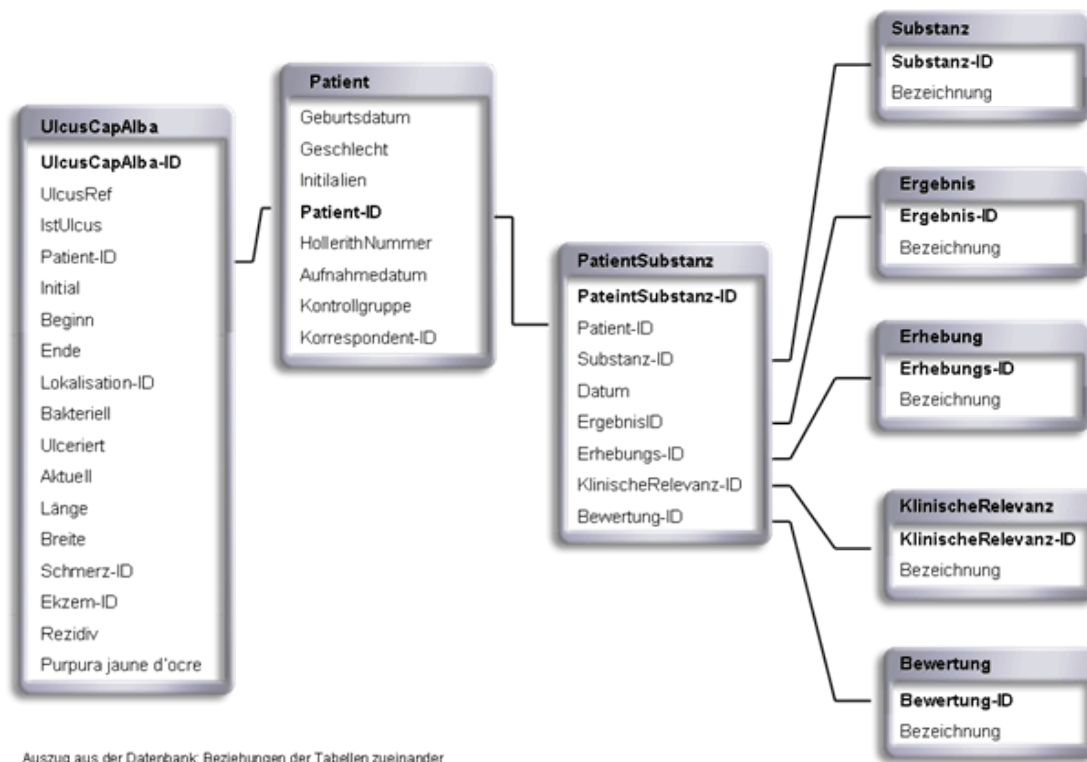


Abbildung 11: Auszug aus der Datenbank: Beziehung der Tabellen zueinander

### Teilmengen (Abfrage)

Auf dieser Schicht (Subset-Schicht) werden Abfragen definiert, die eine fachlich motivierte Teilmenge der primären Daten ermitteln. Kernidee ist es, eine Abfrage auf dieser Schicht so zu gestalten, dass sie von überliegenden Schichten verwendet werden kann und die Abfrage die einzige ist, die die Logik zur (technischen) Ermittlung dieser Teilmenge beinhalten. Abfragen auf dieser Schicht genügen der folgenden Namenskonvention:

**S\_[Ergebnis]\_[Fachliche Beschreibung]**Beispiel:

Eine relevante Teilmenge im Kontext dieser Arbeit ist die Menge aller Person-Substanzen-Paare, bei denen die Person nachweislich (d.h. Erhebungs-ID = Allergiepass oder Eigentestung) positiv auf diese Substanz reagiert hat. „Person-Substanzen-Paare“ werden durch eine PatientSubstanz-ID referenziert. Die Abfrage lautet dann S\_PatientSubstanzID\_SicherPositivGetestet und hat folgende Form:

**S\_PatientSubstanz\_SicherPositivGetestet**

```
SELECT *
FROM S_PatientSubstanz_SicherGetestet
# Ist eine Teilmenge von allen Patient die verlässlich getestet
# wurden
WHERE ErgebnisID<>1;
# Der Primärschlüssel für "hat nicht reagiert" ist 1.
```

**Verknüpfungs-Schicht (Abfrage)**

Die Verknüpfungs-Schicht benutzt sowohl die Primäre- als auch die Subset-Schicht, in dem sie verschiedene fachlich relevante Teilmengen miteinander verknüpft. Auch sie unterliegt einer eindeutigen Namenskonvention:

**V\_[Ergebnis]\_[Fachliche Beschreibung]**Beispiel:

Alle Patienten sollen abgefragt werden, welche sicher auf eine Substanz positiv reagierten. Da viele Patienten nicht nur auf eine einzige Substanz reagiert haben, wird die Abfrage so definiert, dass jede Patient-ID nur einmal aufgelistet wird.

**V\_PatientID\_SicherPositivGetestet**

---

```
SELECT DISTINCT Patient[PatientID]
# Alle Patienten werden nur einmal aufgelistet
FROM Patient, S_PatientSubstanz_SicherPositivGetestet
WHERE (Patient.[Patient-ID] =
S_PatientSubstanz_SicherPositivGetestet.[Patient-ID]);
```

### Steuerungs-Schicht (Abfrage)

Diese Schicht ist vor allem technisch motiviert. Die Ergebnisse dieser Ausarbeitung beruhen im Wesentlichen auf der Vergleichbarkeit verschiedener Personengruppen. Dazu wird ein Phänomen sowohl in der Patientengruppe als auch in einer Vergleichsgruppe untersucht. Technisch muss man dazu die gleiche Anfrage mit unterschiedlichen Parametern stellen.

Die Abfrage S\_Patient ist die einzige, die eine Eingabe des Aufrufers zulässt. Alle Abfragen dieser Schicht beinhalten lediglich eine Verknüpfung der Abfrage S\_Patient mit der entsprechenden Abfrage der darunterliegenden Schicht. Auf diese Weise kann der Aufrufer ab dieser Schicht steuern, für welche Gruppe das Ergebnis präsentiert werden soll.

Beispiel: Es sollen alle Patienten ermittelt werden, die nachweislich auf eine Substanz positiv reagiert haben. Die Patienten sollen dabei nur aus der Gruppe kommen, die der Aufrufer eingibt.

#### A\_PatientID\_SicherPositivGetestet

```
SELECT S_Patient[PatientID]
FROM S_Patient, V_PatientID_SicherPositivGetestet
# Die Abfrage S_Patient ist so gestaltet, dass der Benutzer eine
# Eingabe zur gewünschten Gruppe machen muss
WHERE S_Patient.[Patient-ID] =
V_PatientID_SicherPositivGetestet.[Patient-ID];
```

### **Absolute Werte-Schicht (Abfrage)**

Hier werden absolute Werte (Count-Schicht) als Ergebnis geliefert. Die einzelnen Datensätze sind nicht mehr von Bedeutung. Es zählt nur noch das aggregierte Ergebnis. Die Nomenklatur ist analog zu den unteren Schichten zu sehen.

**C\_[Ergebnis]\_[Fachliche Beschreibung]**

Beispiel: Basierend auf dem Beispiel aus 0 soll jetzt die Anzahl der Patienten ermittelt werden, bei denen mit Sicherheit eine positive Reaktion auf eine getestete Substanz vorlag. Da diese Abfrage auf einer Abfrage aus der Steuerungsschicht aufsetzt, wird der Aufrufer gefragt, für welche Personengruppe das Ergebnis ermittelt werden soll.

**C\_PatientID\_SicherPositivGetestet**

```
SELECT COUNT (*) AS Anzahl
FROM A_PatientID_SicherPositivGetestet;
```

### **Relative Werte (Abfrage)**

Da absolute Werte die Vergleichbarkeit mindert, ist es notwendig, relative Werte zu ermitteln. Der Name einer Abfrage auf dieser Schicht entspricht folgendem Muster:

**P\_[Ergebnis]\_[Fachliche Beschreibung]**

Beispiel: Das Ergebnis aus Beispiel 0 soll nun in relativen Werten ausgedrückt werden.

**P\_PatientID\_SicherPositivGetestet**

```
SELECT C_PatientID_SicherPositivGetestet.Anzahl*100/
C_PatientID.Anzahl
AS Prozent
FROM C_PatientID_SicherPositivGetestet, C_PatientID;
```

## B.2 Auflistung aller positiv getesteten Substanzen auf ihr Vorkommen in Externa

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
1	Kaliumdichromat		nein
2	Thiuram-Mix	Vulkanisationsbeschleuniger in der Gummiindustrie für Gummiartikel aller Art	ja
3	Kobalt(II)-Chlorid		nein
4	Perubalsam		ja
5	Kolophonium	Kolophonium und seine Derivate kommen in zahlreichen alltäglich gebrauchten Materialien vor. Pflastern Kosmetika wie Lidschatten, Maskara, Enthaarungsmitteln Hydrokolloidverbänden Kolophonium kann auch in Arzneimitteln enthalten sein.	ja
6	N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiami	Vorkommen als Alterungsschutzmittel für Gummi in Gummibändern für Unterwäsche in orthopädischen Stützkorsetts	ja
7	Wollwachsalkohole	Lanolin Alcohol (INCI) Vorkommen in Arzneimitteln zur äußerlichen Anwendung (In Massage Creme; Augensalbe; Hämorrhoidensalbe) in Kosmetika (Salben, Cremes, Lotionen, Seifen, Lippenstiften, Shampoos etc.) in Imprägnierungsmitteln für Leder und Textil	ja
8	Mercapto-Mix ohne MBT	als Vulkanisationsbeschleuniger in der gummiverarbeitenden Industrie für Gummiprodukte aller Art	ja
9	Epoxidharz		nein
10	Nickel (II)-Sulfat		nein
11	p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz		nein
12	Formaldehyd	Grundstoff bei der Herstellung von Kunststoffen und Kunstharzen, vor allem mit Harnstoff, Phenolen und Melamin. Die Harze werden als Klebstoffe für Spanplatten, zur Oberflächenbehandlung und als Isolierschäume eingesetzt. in Desinfektionsmitteln für Kliniken und Labors, auch zur Sterilisation von Instrumenten, zur Fixierung und Konservierung histologischer und anatomischer Präparate in der Farb- und Gummiindustrie in der Pelz- und Lederindustrie als Konservierungsmittel für Kosmetika	nein

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
13	Duftstoff-Mix	in Kosmetika in medizinischen Zubereitungen wie Salben, Zäpfchen in Reinigungsmitteln in Waschmitteln und Weichspülern	ja
14	Terpentin	in Kosmetika wie z.B. Flüssigseifen, Badeölen, Cremes und Lotionen in arzneilich verwendeten Präparaten wie lokale Antiseptika, Salben, Badezusätze Kreuzallergien zu Kolophonium; Perubalsam; Limonen; Geraniol	Ja
15	(Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI)	In Kosmetika, Hautcremes und Körperlotionen aller Art, Shampoos und anderen Haarpflegemitteln, Seifen Sonnenschutzpräparaten, Duschgelen und Schaumbädern	Ja
16	Paraben-Mix	Häufig als Konservierungsstoffe in der pharmazeutischen Industrie, in Kosmetika sowie in bestimmten Lebensmitteln eingesetzt, z.B. in Arzneimitteln sowohl zur äußeren als auch zur inneren Anwendung in Kosmetika wie Cremes, Lotionen, Make-up, Lippenstiften, Rasierwässern, Seifen, Sonnenschutzmitteln, Enthaarungsmitteln etc.	Ja
17	Cetylstearylalkohol	Lanette(R) O in pharmazeutischen und kosmetischen Präparate enthalten wie z.B. in Salben und Cremes (u.a. Augensalben, Vaginalcremes, Nasensalben, Wundsalben etc.) medizinischen Seifen Sonnenschutzmitteln Hautpflegemitteln	Ja
18	Zink-diethyldithiocarbamat	Vorkommen als Vulkanisationsbeschleuniger bei der Herstellung von Gummiprodukten	Ja
19	Dibromdicyanobutan+2-Phenoxyethanol	sind Konservierungsmittel. in Körperpflegemitteln, Hautpflegemilchen, Gesichts- und Handcremes, Kinderpflegecremes in Duschbädern, -gelen, Waschemulsionen, Shampoos in Massageölen und -emulsionen	Ja
20	Propolis	in kosmetischen Präparaten, z. B. in Hautcremes, -lotionen, Lippenstiften, Zahnpasten sowie Mundwässern in Pflastern (Klebstoff) in der Textilindustrie	Ja

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
21	Bufexamac	Die Substanz wird eingesetzt zur Behandlung von Entzündungen der Haut. Hauptanwendungsgebiete sind Ekzeme aller Art, Neurodermitis, leichte Verbrennungen, Sonnenbrand, Juckreiz	Ja
22	Kompositen-Mix	Die Extrakte werden aus den Blüten von Arnika, Kamille, Mutterkraut und aus dem Kraut von Rainfarn und Schafgarbe hergestellt. in Shampoos und Haarspülungen, Pflegecremes, Hautlotionen, Lippenbalsam Heilsalben, Tinkturen oder ähnlichen Produkten zur Linderung von Entzündungen und/oder Schwellungen	Ja
23	Mercaptobenzothiazol	Vulkanisationsbeschleuniger in der gummiverarbeitenden Industrie für Gummiprodukte aller Art, z. B. Reifen, Hartgummi, Stoffgummierung, Gummiteile von Schuhen und Stiefeln als Fungizid und Bakterizid	Ja
24	Lyräl	Synonym:Hydroxymethylpentylcyclohexencarboxaldehyd ist ein synthetischer Duftstoff.	Nein
25	Dispersions Mix Blau	zum Färben von dunkelfarbigem Textilien verwendet, insbesondere solchen aus Kunstfasern (z.B. Polyester, Feinstrumpfhosen) und Samt (z.B. Leggings). Sie können allerdings auch in "leuchtend" weißen Kunstfasern zum Aufhellen eingesetzt werden.	Ja
26	Duftstoff-Mix II		Ja
27	Bronopol(2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol)	als Konservierungsmittel in Medikamenten zur äußerlichen Anwendung, Kosmetika	Ja
28	Steinkohlenteer		Ja
30	Ichthyol		Ja
31	Jod		Ja
32	Betaisadonna		Ja
34	Hydroxychinolin/Chinosol		Ja



ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
35	Benzocain	Vorkommen Benzocain ist ein häufig verwendetes Arzneimittel zur örtlichen Schmerzunterdrückung und wird beispielsweise eingesetzt in Arzneimitteln gegen Erkältungserscheinungen in hustenstillenden Zubereitungen in schmerzstillenden Mitteln (Halsschmerzen, Magenschmerzen, Zahnungsbeschwerden, Rheumaschmerzen) in Adstringentien in Mitteln gegen Fußpilz in Mitteln gegen Hühneraugen, Schwielen und Warzen in Mitteln gegen Hämorrhoiden in Zubereitungen zur Hautdesinfektion und Wundbehandlung	Ja
36	Ungentum nigrum		Ja
37	Clioquinol	ist ein Antiseptikum gegen Bakterien und Pilze. Haupteinsatzgebiete sind Arzneimittel zur äußerlichen Anwendung auf der Haut,	ja
38	Benzoylperoxid	Dibenzoylperoxid Benzylsuperoxid Vorkommen Die Substanz kommt vor in Zubereitungen zur Behandlung von Akne	Ja
39	Chloramphenicol	in Präparaten zur Behandlung von Akne und Ulcus cruris	Ja
40	Methylsalicyclat		Ja
44	Propylenglycol	in Kosmetika und Hygieneartikeln in jeder Art von z. B. Cremes, Hautemulsionen, Salben in Arzneimitteln zur Anwendung auf der Haut	Ja
46	Triethanolamin (TEA) (Trolamin)	als Emulgator in vielen kosmetischen und medizinischen Produkten wie Cremes, Lotionen, Salben, Gelen	Ja
47	tert.-Butylhydrochinon	ist ein Antioxidans. Es wird eingesetzt in Kosmetika, vor allem in Lippenstiften und Haarfarben; gelegentlich in Arzneimitteln	Ja
48	Amerchol L-101	Synonym: Lanolin Alcohol (INCI) ist ein Emulgator, der insbesondere zur Herstellung dünnflüssiger Cremes und Salben sowie Lotionen eingesetzt wird. in kosmetischen Zubereitungen sowie in Pflegepräparaten enthalten sein, ebenfalls in Arzneimitteln zur Anwendung auf der Haut.	Ja

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
49	Cocamidopropylbetain	ist eine waschaktive Substanz(Tensid), die vorkommt in Kosmetika, Shampoos, Waschlotionen und Badepräparaten, Augen-Make-up-Entfernern	Ja
50	Kokosnußdiethanolamid	ist ein Schaumstabilisator und Emulgator. Die Substanz ist zu finden in Kosmetika	Ja
51	Octylgallat	ist ein Konservierungsstoff/Antioxidans. Sie schützt insbesondere fetthaltige Produkte vor dem Ranzigwerden. Gallate können enthalten sein in Hautpflegeprodukten, die Fettbestandteile enthalten. Dieses sind Salben und Cremes, insbesondere Fettcremes. Aromen, z. B. etherische Öle	Ja
52	Butylhydroxytoluol (BHT)	ist ein synthetisches Antioxidans und findet sich als Stabilisator in Arzneimitteln wie z. B. medizinischen Ölbädern, Salben, Cremes und Lösungen in Kosmetika wie z.B. Salben, Cremes, Lippenstiften	Ja
54	Amcinonid	ist ein Arzneimittel. Die Substanz gehört in die Gruppe der Corticosteroide. wird überwiegend bei entzündlichen Hauterkrankungen eingesetzt und bei Psoriasis. Die Substanz kann in Cremes, Lotionen oder Salben enthalten sein.	Ja
59	Betamethason-17-valerat	wird bei entzündlichen Hauterkrankungen eingesetzt.	Ja
60	Budesonid		Ja
67	Tolubalsam	Es handelt sich um Ölharz, das gewonnen wird aus den Stämmen des Myroxylon balsamum und M. balsamum var. pereirae. Es enthält 25 - 50 % freie oder zusammengesetzte Säuren, z.B. Benzoe- und Zimtsäure. Eingesetzt wird es z.B. in Kosmetika und Parfüms; in der Seifenindustrie	Ja
68	Nitrofurazon		Ja
73	4,4 Diaminodiphenylmethan		Ja
74	Poly(hexa)methylenbiguanid (PHMB)		Ja

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
75	Neomycinsulfat	Als Antibiotikum in vielen Arzneimitteln zur äußerlichen Anwendung bei Entzündungen wie z.B. Cremes, Puder, Salben (in der Roten Liste in mehreren Cremes/ salben gefunden: Jellin- Neomycin; Lokalison antimikrobielle Creme N, Myacyne Salbe; Neobac Salbe --> diese werden aber nicht direkt zur Ulcustherapie verwendet)	Ja
76	p-Phenylendiamin		Ja
80	Vanillin	in Kosmetika und in Arzneimitteln als Duftstoff zu finden.	Ja
81	Phenylquecksilberacetat	Als Konservierungsstoff in Kosmetika	Ja
82	Natriumdisulfit	als Konservierungsmittel in Medikamenten; in Kosmetika	Ja
83	Benzylalkohol	als Konservierungsmittel in Kosmetika, z. B. Sonnenschutzmitteln, Salben, Gelen, Cremes, Haarfärbemitteln in Arzneimitteln, z.B. Salben, Gelen, Lotionen, Injektionslösungen, Säften, Sprays etc.	Ja
84	Parfenac Salbe		Ja
85	Farnesol	ist ein Duftstoff. Als Bestandteil von Duftstoffkompositionen wird die Substanz in Kosmetika eingesetzt. Zudem besitzt Farnesol eine antibakterielle Wirkung und ist aufgrund dieser Eigenschaft u.a. zu finden in: Deodorants, Fußsprays, desodorierende Waschemulsionen, Pflegeproducten bei Akne	Nein
87	Irujol-Salbe		Ja
88	Mercucrom		Ja
89	Sulfisomidin		Nein
91	Diachylon		Ja
92	Chloracetamid	ist ein Konservierungsmittel für Kosmetika aller Art (Pflegelotionen, Pflegecremes, Sonnenschutzmitteln, Haarpflegepräparaten, Rasierschäumen, Deodorantien etc.)	Ja
93	Natriumtimerfonat		Ja
94	Thiomersal	als Konservierungsmittel eingesetzt in Kosmetika nur in Mitteln zum Schminken und Abschminken der Augen	Ja
95	Quecksilberamidchlorid	Desinfektions- und Konservierungsmittel Hinweise Quecksilberamidchlorid wurde früher in einigen Arzneimitteln verwendet.	Ja

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
98	PolyvidonJod		Ja
		<p>zählt zu der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antiseptika und Desinfektionsmittel.</p> <p>Die Substanz wird insbesondere in kosmetischen Präparaten eingesetzt sowie in Arzneimitteln. Lösungen zur Flächen- oder Gerätedesinfektion können ebenfalls diese Substanz enthalten.</p> <p>Beispiele: Kosmetik, Hautpflegeprodukte, z. B. Gesichts- und Handcremes, Gesichtsmasken, Gesichtswasser</p> <p>Reinigungscremes, Waschemulsionen, Duschgele, Badebalsame, Babypflegemittel, Massagecremes und -lotionen, Fußpflegemittel, Sonnenschutzmittel</p> <p>Arzneimittel Cremes, Lotionen, Gele, Salben</p>	
99	Phenoxyethanol	zurück zur Kontaktallergen	Ja
100	Melkfett		Ja
101	Formaldehydharz		Nein
102	Jasmin (Öl)	<p>Jasmin absolut ist eine häufig verwendete Grundkomponente in der Feinparfümerie.</p> <p>In Kosmetika z. B. in: Seifen; Duschlotionen&lt;, Badezusätzen Cremes</p> <p>Hinweise Jasmin absolut enthält die in der Eu deklarationspflichtigen Duftstoffe: Benzoylbenzoat, Linalool, Benzylalkohol, Eugenol, Benzylsalicylat</p>	Nein
103	Eichenmoos (Parfüm)	<p>Eichenmooserzeugnisse finden vielfach Verwendung in kosmetischen Mitteln als "männlich-herbe" Duftkomponente.</p> <p>Enthalten sein kann Eichenmoos z. B. in Parfüms Rasierwässern Deodorantien Körperlotionen</p>	Ja
110	Gentamicinsulfat	<p>ist es in Arzneimitteln zu finden wie z.B. Präparaten zur Behandlung von Pyodermien, Follikulitiden, infizierten Ekzemen, Ulcus cruris (offenen Beinen) ;Brandsalben</p> <p>Gruppenallergie mit Neomycin-/Kanamycin-Gruppe wahrscheinlich --&gt; nachschauen??</p>	Ja
111	Framycetinsulfat	<p>in Medikamenten zur äußerlichen Anwendung bei Haut- und Schleimhautinfektionen</p> <p>Gruppenallergie möglich mit Neomycin, Streptomycin, Kanamycin und Paromomycin</p>	Ja

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
120	Methylisothiazolon	In Kosmetika kann es enthalten sein in Hautcremes und Körperlotionen aller Art Shampoos und anderen Haarpflegemitteln Seifen Sonnenschutzpräparaten Duschgelen und Schaumbädern	Ja
121	Fusidinsäure	Die Substanz wird äußerlich zur Behandlung infizierter (eiternder) Hauterkrankungen angewandt, z. B. in Cremes Gelen Salben Gazeen Lösungen Pudern	Ja
122	Fixomüllpflaster		Ja
124	Wollwachs		Ja
125	Bepanthen		Ja
126	Diprogenta		Ja
133	Dibromdicyanobutan	zählt zu der großen Gruppe der Konservierungsstoffe. in Kosmetika, die ausgespült werden wie z. B. in Duschbädern, -gelen, Waschemulsionen, Shampoos	Ja
135	Polidocanol	Behandlung trockener, juckender Haut als Emulgatoren in Cremes und Lotionen	Ja
136	Lanette N Cetyl Stearylalkohol	Cetylstearylalkohol	Ja
143	Sorbitanmonooleat		Nein
146	Chlortetracyclin		Ja
147	Oxytetracyclin	in Cremes, Gelen, Salben, Pudern und Sprays zur äußerlichen Anwendung bei eitrigen Hauterkrankungen	Ja
148	Tetracyclin		Ja
149	Quinolinmix		Ja
150	Imidazolidinylharnstoff (Germal 115)	ist ein Konservierungsstoff in Körperlotionen Außerdem kommt er vor in Arzneimitteln in Salben und Cremes Hinweise Da diese Substanz in geringen Mengen Formaldehyd abspaltet (Formaldehydabspalter), besteht bei einer Reaktion auf imidazolidinylharnstoffhaltige Zubereitungen grundsätzlich die Möglichkeit einer Kontaktallergie gegen den Konservierungsstoff selbst, gegen Formaldehyd oder gegen beide Substanzen. Gruppenallergie möglich mit Diazolidinylharnstoff; evtl. Formaldehyd	Nein

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
151	Diazolidinylharnstoff	ist ein Konservierungsmittel in Körperlotionen Hinweise Diazolidinylharnstoff ist ein Formaldehydabspalter. Daher besteht bei einer Reaktion auf diazolidinylharnstoffhaltige Zubereitungen grundsätzlich die Möglichkeit einer Kontaktallergie gegen den Konservierungsstoff selbst, gegen Formaldehyd oder gegen beide Substanzen. Gruppenallergie Imidazolidinylharnstoff, evtl. Formaldehyd	Nein
152	Eucerin		Ja
153	p- Toluylendiamin		Nein
154	Zellaforte plus		Nein
155	Procain		Nein
156	Anilin		Ja
158	Benzoessäure		Ja
159	Lanolinalkohole		Ja
160	Holzteere	als Arzneimittel zur äußerlichen Anwendung in Kosmetika Hinweise Kontaktallergische Reaktionen auf Holzteere weisen auf Allergien gegenüber Perubalsam und ähnlichen Ölen (Duftstoffen) hin.	Ja
161	Perubalsam Boneol		Ja
162	Eucerin anhydricum		Ja
163	Benzoetinktur		Nein
164	Emulgatorwachs		Ja
165	Chlorkresol	zählt zur Gruppe der Konservierungsmittel. in Arzneimitteln (Salben, Cremes, Gelen, Suspensionen, Injektionslösungen) in Kosmetika (verboten in Erzeugnissen, die mit den Schleimhäuten in Berührung kommen)	Ja
166	Framycetin	siehe neomycin	Ja
167	Kamamycin		Ja
168	Neomycin		Ja
169	40% Terpentinöl		Ja!
170	Myacinesalbe		Ja

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
171	Sorbinsäure	ist ein Konservierungsmittel. Einsatzbereiche sind z. B. Arzneimittel für die interne und externe Anwendung, Kosmetika aller Art	Nein
174	Kobalt	ist das synonym zu Kobalt(II)-chlorid?	Nein
175	Butylhydroxyamid		Nein
176	Majantol	ist ein Duftstoff. Dieser ist zum Beispiel zu finden in: Toilettenartikeln/Hygieneartikeln, Reinigungs- und Waschmitteln, Seifen	Nein
178	Chlorhexidingluconat	ist als Konservierungsstoff zu finden in Kosmetika wie z. B. Cremes und Emulsionen, Seifen, Waschgelen Arzneimitteln wie z. B. Hautdesinfektionsmitteln (z. B. in Krankenhäusern), Wunddesinfektionssprays	Nein
179	Jodpropinylbutylcarbammat	ist ein Konservierungsmittel/industrielles Biozid. Es kommt vor in Kosmetika und Hygieneartikeln	Nein
182	Sunil		Nein
183	Salicylvaselin		Ja
184	5% Anaesthesiesalbe		Ja
185	Ursolvaseline		Ja
187	4% Formalin	ist das mit Formaldehyd synonym?	Nein
188	10% Nickelsulfat	ist das mit Nickel(II)-sulfatgleich zu setzen?	Nein
191	Dichlorophen	zählt zu der Gruppe der antimikrobiellen Substanzen. in Kosmetika mit einer zulässigen Höchstkonzentration im kosmetischen Fertigerzeugnis von 0,5 %	Ja
193	Osmaron	Die Substanz zählt zu der Gruppe der Desinfektionsmittel. Sie wird hauptsächlich eingesetzt in Melkfetten. In jüngster Zeit werden Melkfette auch als "Naturheilmittel" zur Hautpflege bei trockener Haut, insbesondere bei Ekzemen (Neurodermitis) und Psoriasis angewendet.	Nein
196	Mafenid	4-(Aminomethyl)benzolsulfonamid alpha-Amino-p-toluenesulfonamide Homosulfaminum Mesudin Vorkommen als Arzneimittel früher häufig in Pudern und Mullverbänden zur Wundbehandlung in Salbentamponaden	Ja

ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
197	p-Hydroxybenzoesäureester	Benzyl-4-hydroxybenzoat (Paraben) 3 % in Vaseline Synonyma Benzylparaben 4-Hydroxybenzoesäurebenzylester Vorkommen Die Verwendung dieses Konservierungsmittels in Kosmetika, Lebensmitteln und Medikamenten ist weltweit nicht erlaubt.	Ja
198	Pellidol		Ja
199	Chlorocresol (PCMC)	ist ein Konservierungsmittel. in Arzneimitteln (Salben, Cremes, Gelen, Suspensionen, Injektionslösungen) in Kosmetika (verboten in Erzeugnissen, die mit den Schleimhäuten in Berührung kommen)	Ja
200	Chloroxylenol (PCMX)	Chloroxylenol (INCI) 4-Chloro-3,5-dimethylphenol Parachlormetaxylenol Vorkommen als Konservierungsmittel in Kosmetika wie z.B. Shampoos, Seifen als antimikrobieller Zusatz in Arzneimitteln zur äußerlichen Anwendung als technisches Konservierungsmittel in der Leder und Textil verarbeitenden Industrie	Nein
201	Marfanil- Puder		Nein
204	chinosol		Ja
207	Adepes skillus		Nein
211	Diaminodiphenylmethan		Nein
212	Benzalkoniumchlorid	ist ein Konservierungs- und Desinfektionsmittel.	Ja
213	Sublimat 1:1000		Ja
214	5% Ammoniumpersulfat	in Haarbleichmitteln	Nein
216	Sulfathiazol		Ja
217	Urovaseline		Ja
218	2% Nipasol		Nein
219	2% Nipagin		Nein
220	Pfeilring Lanolin		Ja
221	Satina Creme		Ja
222	DDD stark		Ja
223	Sublimatlösung 1%		Ja
224	Chrom III Chloridlösung 1,25%		Nein



ID	Testsubstanz	Nähere Angaben	In Externa = Relevant
225	Myacyne Lösung		Ja
226	Seife		Ja
227	Cyrin Salbe		Nein
228	Chromsäure 1%		Nein
230	Varihesive Verbansmaterial		Ja
233	Kohleteer		Nein
234	Anika Blütenextrakt		Nein
236	Sorbitansesquiolet	Dufstoff Mix	Ja
237	Zimtalkohol	in Styrax, Hyazinthenblütenöl, Narzissenöl, Zimtblätteröl, Perubalsam Zimtalkohol findet Verwendung in der Parfümindustrie zur Erreichung eines Veilchen- oder Hyazinthen-Duftes. Als Dufstoff kann er praktisch in allen parfümierten kosmetischen Artikeln des täglichen Lebens zu finden sein	Ja
238	Zmtaldehyd	in etherischen Pflanzenölen vor, z. B. im Hyazinthenöl, Zimtblattöl, Cassiaöl, Lavendelöl, Weintraubenöl, Teeblätteröl Als Dufstoff in Kosmetika	Ja
239	Eugenol	ist ein Bestandteil von Nelkenöl und Zimtöl. Es wirkt antiseptisch, antibakteriell und schmerzstillend. in Parfüms, Seifen	Ja
240	alpha- Amylzimtaldehyd	in vielen Blütenölen, insbesondere in Jasminöl. Es ist ein Dufstoff, der den Aufbau sehr naturgetreuer Jasmin-Düfte in der Parfümindustrie gestattet.	Ja
241	Hydroxycitronellae		Ja
242	Geraniol	in ätherischen Ölen, z.B. in Lavendel, Jasmin, Geranien, Rosen. Geraniol ist einer der am häufigsten angewendeten Dufstoffe und ist somit in fast allen Parfüms enthalten, besonders in solchen mit Rosenduft.	Ja
243	Isoeugenol	ist ein Dufstoff, der in Kosmetika eingesetzt wird. Als natürlicher Bestandteil kommt Isoeugenol in Pflanzen und ihren ätherischen Ölen vor, insbesondere in Nelkenöl.	Ja

**C DANKSAGUNG**

Zu besonderen Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. Thomas Schwarz für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes sowie meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Oliver Wiedow und Herrn Prof. Dr. med. Michael Weichenthal, für die Überlassung des Themas und die durchgehende Betreuung und Unterstützung, verpflichtet. Im gleichen Atemzug danke ich der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Michael Weichenthal, insbesondere sind hier Birgit Leopold (MDA) und Doris Jurkschat (MDA) zu nennen, die mir bei der Recherche der Akten/ Patienten geholfen haben. Weiterer Dank gilt Frau Inga Kreiselmeier, Herrn Torben Kaeding, Frau Imke Lettau und meinen Eltern für ihre Unterstützung und Motivation. Besonders seien hier auch meine Brüder Marco und Manuel Bretschneider erwähnt, die mir sowohl bei der Datenbank als auch bei der Textverarbeitung stets zur Hilfe standen.

---

## **D LEBENS LAUF**

### **Persönliche Daten**

Name: Merit Bretschneider  
Gurtsdaten: 18.11.1982 in Karl-Marx-Stadt (jetzt Chemnitz)  
Anschrift: Rendsburger Landstraße 327  
24111 Kiel  
Kontakt: 0176/ 61 26 28 20  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: Ledig

### **Hochschulstudium**

12/2009 Abschluss des Medizinstudiums an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
08/2008- 07/2009 Praktisches Jahr  
10/2006 Beginn der Promotionsarbeit in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein  
10/2003 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
10/2002 Lehramtsstudium Mathematik und Französisch an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

### **Schulbildung**

2002 Allgemeine Hochschulreife  
1993-2002 Hans-Geiger-Gymnasium, Kiel  
1989-1993 Hans-Christian-Andersen-Schule, Kiel

---