

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schneider

**Zur Frage der Hautverträglichkeit von
Parfum – Grundstoffen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Uta Felicitas Hawle
aus Maulbronn

1975

Zur Frage der Hautverträglichkeit von
Parfum – Grundstoffen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Uta Felicitas Hawle
aus Maulbronn

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 5

I. LITERATURHINWEISE

1. Produktion und Verbrauch 5
2. Toxizität - Allergie - Sensibilisierung ... 8

II. METHODE UND MATERIAL

1. Der Epicutantest 13
2. Die Parfümgrundstoffe 16

III. TABELLEN 27

IV. DISKUSSION

1. Ergebnisse 31
2. Fehlermöglichkeiten 37

V. ZUSAMMENFASSUNG 39

VI. LITERATURVERZEICHNIS 41

**Zur Frage der Hautverträglichkeit von
Parfum – Grundstoffen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Uta Felicitas Hawle
aus Maulbronn**

Dekan: Prof. Dr. U. Feine

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Tronnier

2. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Schneider

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung 5

I. LITERATURHINWEISE

1. Produktion und Verbrauch 5
2. Toxizität - Allergie - Sensibilisierung ... 8

II. METHODE UND MATERIAL

1. Der Epicutantest 13
2. Die Parfümgrundstoffe 16

III. TABELLEN 27

IV. DISKUSSION

1. Ergebnisse 31
2. Fehlermöglichkeiten 37

V. ZUSAMMENFASSUNG 39

VI. LITERATURVERZEICHNIS 41

" Die Geschichte der Kosmetik in der abendländischen Medizin ist so alt wie die menschlichen Kulturen. Von dem ursprünglichen griechischen Begriff des 'kosmein', des Schmückens, bis zur systematischen Körperpflege nach den Erkenntnissen der modernen Dermatologie, der Salben- und Externa-Forschung ist ein sehr weiter Weg, der oft von Modeströmungen, Riten und ethischen Gepflogenheiten beeinflußt und natürlich dem Wandel der Erkenntnisse und der Kritik ausgesetzt war." (34)

I. LITERATURHINWEISE

1. Produktion und Verbrauch

Der dekorativen und präparativen Kosmetik sowie der Prophylaxe dienen zahlreiche Präparate. (30,12) Nach ihrem Verwendungszweck lassen sie sich einteilen in :

1. Haarkosmetika
2. Crèmes
3. Lippen-, Augenbrauenstifte, Lid-, Wimpern-, Wangenschminken
4. Nagellacke,
5. Puder
6. Seifen, Shampoo, Rasiercrème
7. Zahn- u. Mundpflegemittel
8. Parfum. (21)

Insbesondere die dekorative Kosmetik ist aus dem Leben der Völker mit hohem Lebensstandard nicht mehr wegzu-denken. Die Entwicklung der gesellschaftlichen Stellung der Frau und die Zunahme der Erwerbsquote der weiblichen Bevölkerung tragen ebenso dazu bei, den Verbrauch kosmetischer Präparate zu steigern (12) wie der Trend, mehr denn je das Exterieur als bestimmenden Faktor des Individuums in den Vordergrund zu rücken. Somit ist eine der zukunftssträchtesten Verbrauchsgüterindustrien hinsichtlich Popularität und Gewinnchancen die Kosmetika-herstellung.

1966 hielt man den deutschen Kosmetikmarkt für am Anfang seiner Entwicklung. Dieser Optimismus stützte sich auf die Tatsache, daß von den potentiellen Verbraucherinnen

erst 40 % Kosmetikartikel verwendeten. (8)

1965 betrug der Pro-Kopf-Verbrauch 32 DM bezogen auf die 40 % tatsächlicher Verbraucher, und 25 DM je Bürger zwischen 14 und 70 Jahren. In diesen Betrag teilen sich die dekorativen Kosmetika - auf sie entfallen 5 DM - und die pflegenden Schönheitsmittel mit 20 DM. (8)

1972 lag der Kosmetikmarkt der BRD mit Zuwachsraten von 8 % - 10 % innerhalb der chemischen Industrie an der Spitze. Der Pro-Kopf-Umsatz dürfte von 70 DM im Jahre 1971 auf 75 DM gestiegen sein. (6)

Produktionszahlen für 1971 bis 1973 gehen aus der Fachserie "Industrie und Handwerk" hervor.

Parfums (einschl. Riechkissen, -blätter, -salze und Duftkarten)

Melde-Nr.: 49 72 00 /	1971	1972	1973
in Tonnen	231	279	261
Wert in 1000 DM	25 871	32 442	35 154

Hautpflegemittel

Melde-Nr.: 49 73 00			
in Tonnen	23 785	26 721	25 219
Wert in 1000 DM	498 868	541 201	542 452

Schönheitspflegemittel

Melde-Nr.: 49 77 10 (Lippenpflegemittel)			
in Tonnen	252	266	282
Wert in 1000 DM	32 781	34 731	33 328

Melde-Nr.: 49 77 90
(sonstige Schönheitspflegemittel)

in Tonnen	k e i n N a c h w e i s		
Wert in 1000 DM	77 594	84 560	86 664

Eine Untersuchung der " J u v e n a - GmbH " Baden-Baden betrachtet die regelmäßige Verwendung kosmetischer Artikel von deutschen Frauen:

Von 2000 Frauen benutzt rund die Hälfte einen Lippenstift, 40 % Nagellack, 23 % Augenmascara, 35 % Nachtcrème, knapp 60 % Tagescrème. Der Make-up-Verbrauch ist von 23 % auf 24 % gestiegen und der von Lidschatten von 16 % auf 30 %.

Bei der Gliederung nach dem Alter der Verbraucherinnen benutzen von den 20-jährigen 57 % dekorative Kosmetika, von den unter 30-jährigen nur noch 36 % und in der Altersstufe zwischen 45 und 69 fällt die Prozentzahl auf 17 % ab. (6)

Der gesteigerte Verbrauch kosmetischer Präparate und Körperpflegemittel wirkte sich stimulierend auf die Zahl der Hauterkrankungen aus, die direkt oder indirekt durch die Präparate ausgelöst werden. (12,13,30,31,44) Diese Schäden treffen den Verbraucher und die in ständigem Umgang und Kontakt mit den Präparaten befindliche Berufsgruppe. Der Hersteller ist mittelbar durch einen Vertrauensverlust mit nachfolgenden finanziellen Einbußen betroffen. (28,33)

Die Kosmetika nehmen nach den beruflichen Schädigungen, den Medikamenten und Reinigungsmitteln die vierte Stelle der Unverträglichkeitserscheinungen ein. (21) Im Vergleich zu den beruflichen Noxen oder durch Arzneimittel hervorgerufene Hautschäden ist es überraschend, daß eigentlich relativ wenig über Unverträglichkeitserscheinungen an der Haut von denjenigen Personen geklagt wird, die diese Mittel teilweise und in recht erheblicher Auswahl in irgendeiner Form auf die Haut aufbringen. In der Literatur finden sich jedoch widersprüchliche Ergebnisse. SIDI macht beispielsweise 1955 in Paris bei 22 % der Hauterscheinungen Kosmetika verantwortlich, FRIEDRICH in Tübingen dagegen nur 5 %,

und SCHULZ in Hamburg 9 %. (12,30) Diese Widersprüche beruhen jedoch vermutlich nur auf der Verschiedenheit der untersuchten Region. Nach JANISTYN betragen heute die durch Kosmetika verursachten Dermatiden etwa 2 %. Dabei handelt es sich aber nur um jene Fälle, die dem Arzt bekannt werden. Die Dunkelziffer wird auf 5 % bis 10 % geschätzt. (23,26)

2. Toxizität - Allergie - Sensibilisierung

Die Haut als peripheres Organ des Körpers ist dauernd den Einwirkungen der verschiedenen Substanzen ausgesetzt, von denen ein großer Teil reaktionslos vertragen wird, ein anderer, kleinerer Teil verursacht Schädigungen. Bei den schädigenden Substanzen unterscheidet die Medizin zwei große Gruppen - die karzinogenen Stoffe werden nicht besprochen.

1. primär irritierende oder primär toxische Stoffe, die hautschädigend reizen und eine Entzündung hervorrufen
2. allergieauslösende Stoffe, die auch als Allergene, Sensibilatoren oder Reaktogene bezeichnet werden. (2,28,44)

Die Nebenwirkungen dieser Stoffe äußern sich als

1. toxische Dermatiden durch Irritation
2. allergische Ekzeme durch Sensibilisation
3. photodynamische Effekte (13,21,30)

Die Unterscheidung zwischen allergischer und toxischer Genese einer Reaktion ist nicht nur von theoretischem Interesse. Die toxische Reaktion ist dosisabhängig, die allergische Reaktion kann schon nach kleinsten Dosen sehr heftig sein. (2) Die Schädigung durch primär irritierende Stoffe folgt nach SCHREUS einem Ct-Gesetz:

Niedere Konzentrationen brauchen mehr Zeit zur Manifestation als hohe. Stoffe von einer bestimmten Konzentration und bei einer bestimmten Einwirkungsdauer lösen an der Haut eines jeden beliebigen Menschen eine toxische Reaktion aus. Substanzen, die im Testversuch bei jedermann eine irritierende Wirkung zeigen, sind obligat toxisch. Die fakultativ toxischen Substanzen dagegen führen nur bei besonders hautempfindlichen Probanden zu einer Reaktion. (21,22,44)

In die Gruppe jener Reaktionen, die durch die temporäre Verstärkung der Lichtempfindlichkeit nach Zufuhr chemischer Stoffe ausgelöst werden, gehört die Photoallergie. Sie ist als pathologische Lichtreaktion die Folge der Photosensibilisierung. Für die Kosmetik spielen als Photosensibilatoren vor allem Farbstoffe und furocumarinhaltige Naturstoffe eine Rolle, wie zum Beispiel das Bergamottöl, das in Parfums und Kölnisch Wasser enthalten sein kann. (2,5,22,42,43)

Der Begriff der Allergie wurde 1906 von dem Wiener Kinderarzt CLEMENS von PIRQUET geprägt. Er definierte ihn als eine in quantitativer, qualitativer und zeitlicher Hinsicht veränderte Reaktionsfähigkeit des Organismus, die durch Vorbehandlung mit körperfremden Produkten oder durch Überstehen einer Krankheit erworben wird. (38)

Im Laufe der Zeit hat diese Begriffsbestimmung eine Wandlung erfahren. Heute faßt man unter Allergie eine pathogene AK-AG-Reaktion zusammen; die als apathogen betrachtete Immunitätsreaktion wird davon ausgenommen. Ein primär nicht toxischer Stoff wird infolge seiner Reaktion mit einem AK pathogen. (38)

Antikörper (AK) sind Eiweißkörper, die größtenteils der γ -Globulinfraktion angehören und von den Zellen des RES als Antwort auf das Eindringen von Antigenen

in den Organismus gebildet werden. Sie besitzen antigene Spezifität und Affinität. (36,38) Es wird zwischen sessilen AK, die einer Zelle anhaften, und humoralen AK, die sich in Blut und Lymphe befinden, unterschieden. (36) Daraus, sowie aus dem unterschiedlichen Verhalten der AK und der Latenzzeit bis zum Auftreten der Erfolgsreaktion ergab sich die Unterteilung in Reaktionen vom Frühtyp und solche vom Spättyp. Klinisch wahrnehmbare Symptome treten beim Frühtyp schon wenige Minuten nach Zufuhr des Allergens auf. Beim Spättyp entwickeln sich die Reaktionen erst 8 bis 48 Stunden später. (2,36,38)

AG können primär körperfremd sein - exogene AG - oder durch Abwandlung im Organismus als fremd angenommen werden - endogene AG - und mit unterschiedlicher Sensibilisierungskraft die Bildung von AK anregen und mit ihnen in spezifischer Weise reagieren. Allergene erzeugen in einem Organismus eine Sensibilität oder lösen bei bereits sensibilisierten Organismen eine allergische Reaktion aus. (36) Neben Vollantigenen, die ihrem chemischen Aufbau nach hochmolekulare Träger sind mit niedermolekularen spezifitätsbestimmenden Gruppen, den prothetischen Gruppen, kennt man Halbantigene, nach Landsteiner Haptene genannt. Diese sind Substanzen von niedermolekularem Aufbau. Allein sind sie zwar zu einer spezifischen Reaktion mit Antikörpern fähig, um jedoch deren Bildung auslösen zu können, müssen Haptene erst zum Vollantigen ergänzt werden. (1,36,37,38)

Die Aufnahme der Antigene kann parenteral, enteral, über die Respirationsorgane oder durch die Haut erfolgen. Diese Möglichkeiten entscheiden über Art und Häufigkeit der Sensibilisierung. (38)

Erfolgt die Aufnahme durch die Haut, so verbindet sich

das Hapten mit einem Protein vom Fibrintyp und wird so zu einem fibroiden Vollantigen, das die Synthese sessiler Antikörper induziert. Es entwickelt sich eine Allergie vom Spättyp. Bei parenteraler, enteraler oder bei Aufnahme per inhalationem vereinigt sich das Allergen meist mit einem Eiweißkörper vom Globulin-Albumintyp, d.h. es kommt zur Bildung freier AK und zu einer Sofortreaktion. (36)

Die Spezifität einer allergischen Reaktion ist zwar sehr ausgeprägt, jedoch nicht absolut. Ein sensibilisierter Organismus muß bei der Auslösung nicht nur auf den ursprünglichen Sensibilisator ansprechen, sondern reagiert darüberhinaus auf chemisch verwandte Stoffe - ein Phänomen, das man als Gruppensensibilisierung bezeichnet, und das hauptsächlich mit niedermolekularen Allergenen auftritt. (2,21,38) Die Stoffe, die in der menschlichen Pathologie als Allergene in Frage kommen, sind außerordentlich zahlreich. Es wurde versucht, sie zu ordnen. In die Gruppe der cutanen Allergene fallen neben Berufsstoffen Lokaltherapeutika, Pflanzen und anderen auch die kosmetischen Präparate. (38)

" Sensibilisierung, das heißt Bereitschaft auf jedes neue, gleichartige oder ähnliche Kontaktereignis (Gruppen-, Kreuz-Sensibilisierungen) in gleicher Weise zu reagieren. " (36) " Der Zeitraum bis zur erfolgten Sensibilisierung wird als Inkubationszeit bezeichnet und dem Refraktärstadium gegenübergestellt. Der Gesunde oder noch-Gesunde ist refraktär." "In der Inkubationszeit wird die Haut des exponierten Individuums immer empfindlicher und erreicht schließlich einen Grad von Überempfindlichkeit, der genügt, um die klinische Manifestation auszulösen. Der Zeitraum zwischen der erfolgten Sensibilisierung und der Manifestation wird als Reaktionszeit angesprochen. " (36)

Zahlreiche Untersuchungen über das Zustandekommen und die Ausbreitung der Sensibilisierung wiesen schließlich auf nervale und humorale Faktoren. (36) Percutan ausgelöste Sensibilisierungsvorgänge sind darüberhinaus streng spezifisch fermentgesteuert. (18) Für die Bildung zwischen niedermolekularen Allergenen und dem Eiweiß der Haut kommen drei Arten in Frage:

1. additive Anlagerung der chemischen Substanzen an die Eiweißmoleküle über Van der Waalsche Kräfte
2. Ionen- oder Atombindung beider Partner unter Abspaltung von Reaktionsprodukten
3. nach Umwandlung der prosthetischen Gruppe durch Reduktion, Oxidation oder Atomgruppenabspaltung. Redoxsysteme der Haut sind beispielsweise Cystin, Methionin, Ascorbinsäure u.a. (18)

Die sensibilisierende Potenz eines Allergens beruht in erster Linie auf dem chemischen und physikalischen Verhalten. Ladungsverhältnisse im Molekül, seine Größe sind genauso von Bedeutung wie die Bindungsfähigkeit an körpereigenes Eiweiß. Sie wird durch reaktionsfähige, labile Gruppen im Molekül des Allergens gewährleistet. Die Konzentration, Dauer der Einwirkung und die Löslichkeit einer Substanz wirken sich begünstigend auf ihre Sensibilisierungsfähigkeit aus. Mit zunehmender Permeationsfähigkeit steigt gleichzeitig die sensibilisierende Potenz eines Allergens an. In welchem Maße sich Art und Geschwindigkeit des Abbaus einer Verbindung auswirken, ist noch nicht eindeutig geklärt. (26,30,37,38)

Zu diesen stofflichen Faktoren treten andere, nur von der Person abhängige, hinzu und bestimmen die individuelle Hautreaktion. Es begünstigen eine geänderte

Lebensweise, Nikotinmißbrauch, innere Erkrankungen, hormonelle Schwankungen und nicht zuletzt eine gewisse Disposition das Zustandekommen einer Sensibilisierung. Bereits die augenblickliche Verfassung scheint einen Reiz auszuüben. (14,21,26,37)

Was die Haut anbelangt, so beeinflussen Wassergehalt, ph, Fett- und Pigmentverteilung das Entstehen einer Sensibilisierung. (21) Eine solche kann sich nach Monaten bereits wieder verlieren, sie kann aber auch während des ganzen Lebens bestehen bleiben. (36)

II. METHODE UND MATERIAL

1. Der Epicutantest

" Ein Präparat muß notwendig immer dann vorgeprüft werden, wenn es bei einer größeren Personengruppe mit der menschlichen Haut oder Schleimhaut ständig wiederholt oder über längere Zeit in innigen Kontakt kommt." Die Toxizitätsprüfung wird schon vom Hersteller der Grundstoffe vorgenommen und klärt nach pharmakologisch-toxikologischen Methoden die Eigenart des Giftes, Bestimmung der Maximaldosis und die Organspezifität. (10) Unerlässlich ist die Vortestung z.B. an Ratten oder Meerschweinchen. (10,44) Das Präparat wird dabei in der Form untersucht, in der es später laut Gebrauchsanweisung angewendet werden soll. Zu testende Lösungen haben eine höhere Konzentration als die Gebrauchslösung, um im Endresultat sicherer zu gehen. Die allgemein gängige Methode zur Prüfung der Hautwirkung an Menschen ist der Läppchentest. (44,45) Mit ihm kann sowohl die Hauttoxizität eines Stoffes wie die durch Kontaktallergie bedingte Ekzembereitschaft eines Patienten festgestellt werden." (2,45) Je nach Sensibilisierungsgrad wird

innerhalb 24, 48 oder 72 Stunden eine graduelle Ekzemreaktion provoziert. (30)

Die Testung wird mit industriell hergestellten Testpflastern durchgeführt. Es ist zu beachten, daß die Stärke der Reaktion vom Charakter des Testpflasters beeinflusst werden kann. (2) Ob Test- oder Heftpflaster, beides übt einen Reiz auf die Haut aus, und die Reizstärke ist direkt proportional zur Klebekraft. (2) Der Testort muß frei von krankhaften Veränderungen und sauber sein. Für den Epicutantest eignet sich am besten der Rücken und zwar beiderseits vertikal entlang der vertebralen Scapularlinie: zwei symmetrische Felder. Eine Beeinflussung der Testergebnisse an symmetrischen Stellen konnte noch nie beobachtet werden. (2,45)

Die Expositionszeit unter dem Testpflaster beträgt 24 Stunden. Nach neuerer Auffassung soll sie sich auf 2 Tage ausdehnen. (3) In dieser Zeit, in der der Stoff absorbiert wird, sollte eine Irritation vermieden werden. Nach der Abnahme wird das erste Mal abgelesen, und die Testorte werden markiert. Die zweite Ablesung erfolgt nach 48 Stunden. Bei der ersten muß besonders auf toxische Reaktionen geachtet werden, da diese im Gegensatz zur allergischen Reaktion später nachlassen. Für die verschiedenen Reaktionsgrade hat sich folgende Skala bewährt:

- | | | |
|------|---|---|
| (+) | = | zweifelhaftes Erythem |
| + | = | Erythem (mit urticarieller Note) |
| ++ | = | Erythem mit vereinzelt Papeln bzw. Papulovesikeln |
| +++ | = | dichtstehende Papeln oder Papulovesikeln |
| ++++ | = | Blasen |

(2,3,45)

Eine Differentialdiagnose zwischen toxisch und aller-