

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French

**Raucherstatus und Prävalenz von  
Kontaktsensibilisierungen auf ausgewählte  
Allergene im Epikutantest**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Victoria Heckle  
aus  
Emmendingen  
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sonja Molin

Priv.-Doz. Dr. med. Sonja Molin

Mitberichterstatter:  
Prof. Dr. Klaus Degitz  
Prof. Dr. Katja Radon

Prof. Dr. Klaus Degitz

Prof. Dr. Katja Radon

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2020

Meiner Familie gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
1 Einleitung .....	1
1.1 Die Kontaktallergie .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Pathogenese .....	4
1.1.4 Klinik und Systematik .....	6
1.1.5 Diagnostik .....	8
1.1.6 Therapie .....	12
1.1.7 Prognose .....	13
1.2 Der Tabak .....	14
1.2.1 Historie .....	14
1.2.2 Inhaltsstoffe .....	14
1.2.3 Wirkungsweise auf die Haut .....	15
1.2.4 Kontaktallergene im Tabak .....	17
1.3 Fragestellung und Zielsetzung .....	19
2 Material und Methoden .....	21
2.1 Patienten .....	21
2.2 Fragebogen und Auswertung .....	22
2.3 Statistische Methoden .....	24
3 Ergebnisse .....	26
3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs .....	26
3.2 Nickel .....	30
3.3 Perubalsam .....	33
3.4 Kolophonium .....	34
3.5 MCI/MI/MI .....	35
3.6 Übermäßiges Schwitzen der Hände .....	36
3.7 Handekzem .....	37
3.8 Klinische Merkmale im Bezug zum Alter .....	40
3.9 Klinische Merkmale im Bezug zum Raucherstatus .....	42
3.10 Vorhersagemodell für eine Kontaktallergie gegen Nickel bei .....	46
4 Diskussion .....	49
5 Zusammenfassung .....	60
6 Verzeichnis .....	62
6.1 Abkürzungsverzeichnis .....	62
6.2 Abbildungsverzeichnis .....	62

## Inhaltsverzeichnis

6.3	Tabellenverzeichnis .....	63
7	Quellenverzeichnis.....	64
8	Anhang.....	70
8.1	Fragebogen .....	70
8.2	Lebenslauf .....	72
8.3	Danksagung .....	73
8.4	Eidesstattliche Erklärung.....	74

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Kontaktallergie

### 1.1.1 Definition

Bei der Kontaktallergie handelt es sich um eine allergische Reaktion des Körpers, die durch eine epikutane Anwendung oder Penetration eines potentiell allergenen, sensibilisierenden Stoffes ausgelöst wird [1].

Von den vier verschiedenen Formen der Allergie nach Coombs und Gell (Typ 1: Anaphylaktische Reaktion, Typ 2: Zytotoxische Reaktion, Typ 3: Immunkomplexvaskulitis) gehört die Kontaktallergie zu Typ 4, der lymphozytären Spätreaktion [1].

Nach Erstkontakt mit dem Allergen kommt es zur Sensibilisierung und bei erneuter Exposition zur Entstehung eines allergischen Kontaktekzems [1].

Man unterscheidet beim allergischen Kontaktekzem eine akute und eine chronische Verlaufform [1]. Bis zum heutigen Stand sind ca. 3000 Kontaktallergene bekannt.

Es handelt sich bei diesen Substanzen häufig um niedermolekulare Haptene, die ein Trägerprotein benötigen um eine Sensibilisierung der T-Lymphozyten erreichen zu können und somit nach Reexposition des Allergens zur Kontaktdermatitis führen [1].

### 1.1.2 Epidemiologie

Bei dem multizentrischen Projekt „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK) kooperieren 56 Hautkliniken und deren Allergieabteilungen in Deutschland, der Schweiz und in Österreich. Der IVDK dient laut eigener Angaben der Erfassung und wissenschaftlichen Auswertung der Kontaktallergien. Die Zentrale des IVDK hat ihren Sitz in der Universitätsmedizin Göttingen. Seit November 1989 werden in allen 56 partizipierenden Hautkliniken bestimmte anamnestische Angaben sowie Ergebnisse der Epikutantestung aller getesteten Patienten erfasst. Die Daten werden halbjährlich an die Zentrale in Göttingen übermittelt und dort ausgewertet. Im Jahr 2012 ergaben sich daraus folgende Zahlen bezüglich der Epidemiologie von Kontaktallergien:

Kontaktallergische Ekzemreaktionen sind sehr häufig. Etwa 7% der Bevölkerung erkranken jährlich an einer allergischen Kontaktdermatitis. 15-20% der Bevölkerung reagieren positiv auf eine oder mehrere der häufig getesteten Substanzen der Epikutantestreihe der Standardreihe, die je nach Anamnese um bestimmte Stoffe erweitert werden kann [2].

Berufsbedingte Hauterkrankungen, zu denen auch das beruflich bedingte allergische Kontaktekzem zählt, werden als die am meisten gesehene Ursache für dauerhafte Ausfälle im beruflichen Alltag angesehen [1]. Eine beruflich bedingte, langanhaltende Exposition gegenüber bestimmten Allergenen führt vor allem bei Berufen mit vorwiegend manueller Tätigkeit zu einem chronischen Ekzem der Hände. Daraus resultiert nicht selten eine prolongierte Arbeitsunfähigkeit, eine neue Tätigkeitsaufgabe oder gar ein Berufswechsel [1,2].

Das allergische Kontaktekzem wird vom irritativ-toxischen Kontaktekzem abgegrenzt. Letzteres tritt 5-10 Mal häufiger auf als das allergische Kontaktekzem [1]. Eine Exposition gegenüber Irritanzien wie Wasser oder Tensiden ist verantwortlich für die Entstehung eines chronischen Handekzems irritativer Genese. Eine wiederholte oder andauernde Hautirritation führt zu Krankheitsscheinungen, sobald die Abwehrfunktion der Haut gegen die normalerweise harmlosen Kontaktnoxen gestört ist. Allergene können in Folge leichter durch die gestörte Hautbarriere eindringen und so zu einer Ppropf-Sensibilisierung und schließlich zur Kontaktallergie führen [3]. Obwohl die allergische Kontaktdermatitis weniger häufig vorkommt als das irritativ-toxische Ekzem, ist sie in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet.

Säuglinge und Kleinkinder entwickeln nur sehr selten eine Kontaktallergie. In der Literatur werden hierfür unterschiedliche Gründe aufgezeigt, beispielsweise eine noch unzureichende Exposition von Umweltallergenen auf die Haut [3] oder aber das unreife, noch nicht zur Ausbildung einer Kontaktsensibilisierung fähige Immunsystem [1,2].

Die Quellen der Allergenexposition sind je nach Berufsgruppe unterschiedlich. Bei Friseurinnen kann das Ekzem beispielsweise durch Oxidationshaarfarben oder Konservierungsmittel und Duftstoffe ausgelöst werden, bei Zahntechnikern sind Allergene in Dentalwerkstoffen enthalten, bei Krankenschwestern wiederum stehen Allergene in Gummi-Handschuhen, Desinfektionsmitteln oder Medikamenten im Vordergrund [4].

Auch im Rahmen des Alltagslebens kann man mit Kontaktallergenen in Berührung kommen, was im ungünstigsten Falle eine Sensibilisierung und ein kontaktallergisches Ekzem nach sich

ziehen kann. Häufige Beispiele sind das Tragen von nickelhaltigem Modeschmuck, die Benutzung parfümierter Körperpflegeprodukte oder das Haarefärben [1,2].

In der neuesten Untersuchung des IVDK bezüglich der häufigsten Kontaktallergene 2015-2017 wurden Daten von 56 IVDK- Partnerkliniken zu Grunde gelegt. Die Studie beruhte auf den bereits beschriebenen gängigen Vorgehensweisen des IVDK. Es wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren Daten von insgesamt 22114 Frauen und 11900 Männern ausgewertet [5].

Nickel ist im Vergleich zur letzten Untersuchung aus dem Jahr 2014 nach wie vor mit Abstand das häufigste Allergen. Generell sind die Häufigkeiten der Kontaktallergene bis auf die Quote positiver Reaktionen auf den Duststoff-Mix I, welcher einen deutlichen Rücklauf erfahren hat, weitgehend ähnlich [5]. Tabelle 1 zeigt einen Auszug aus einer der veröffentlichten Tabellen aus dem Jahr 2019.

Tabelle 1 – IVDK 2015-2017: Alters-standardisierte Quoten positiver Reaktionen auf die am häufigsten positiv getesteten Allergenzubereitungen bei Frauen und Männern

<b>Substanz</b>		<b>Frauen (22114)</b>	<b>Männer (11900)</b>
Nickel (II)- sulfat	5% Vas.	21,9%	6,2%
Kobaltchlorid	1% Vas.	6,7%	4,1%
Perubalsam	25% Vas.	6,0%	5,7%
Duftstoff-Mix I	8% Vas.	7,5%	5,6%
Kaliumdichromat	0,5% Vas.	3,9%	4,8%
Propolis	10% Vas.	3,4%	3,8%
Dufstoff-Mix II	14% Vas.	4,4%	3,3%
Kolophonium	20% Vas.	3,8%	3,3%
Methylisothiazolinon	0,05% Aqu.	4,7%	4,0%
MCI/MI	0,01% Aqu.	4,2%	3,5%
Thiuram Mix	1% Vas.	2,5%	2,2%
Ylang-ylang (I+II) Öl	10% Vas.	2,3%	2,0%
Wollwachsalkohole	30% Vas.	2,3%	1,6%
HICC	5% Vas.	1,8%	1,3%
Sandelholzöl	10% Vas.	1,2%	1,2%
Compositae Mix II	5% Vas.	1,2%	1,3%

### 1.1.3 Pathogenese

Die Voraussetzung zur Entstehung einer allergischen Kontaktdermatitis ist eine epikutane Exposition gegenüber einem Kontaktallergen, welche zur Sensibilisierung führt.

Diese Sensibilisierung wird auch *afferente Phase* genannt.

Die kleinen, elektrophilen, niedermolekularen Substanzen, die eine Kontaktallergie auslösen können, sind entweder künstlichen oder natürlichen Ursprungs und werden Haptene genannt.

Um als Antigen wirken zu können, benötigen sie eine Bindung an ein Trägerprotein, beispielsweise Serumalbumin [1]. Der Hapten-Proteinkomplex wird durch Langerhans-Zellen oder auch durch dermale dendritische Zellen aufgenommen und prozessiert.

Über die afferente Lymphe werden diese Zellen von Lymphknoten aufgenommen, denn hier befinden sich besonders viele T-Lymphozyten. Die Antigenpräsentation der dendritischen Zellen in Lymphknoten gegenüber T-Zellen nennt man Priming [6].

Die Antigenpräsentation der dendritischen Zellen erfolgt durch Präsentation des haptenisierten Peptids (beispielsweise ein Metallion in Verbindung mit einem Trägerprotein) an die Oberfläche des sogenannten „major histocompatibility complex“ (MHC) und verursacht so die Immunantwort der naiven T-Zellen im Lymphknoten [7]. Beim MHC handelt es sich um eine Genfamilie, deren Produkte für die sogenannten MHC- Antigene codieren. Diese sind für die spezifische Immunantwort durch Interaktion mit passendem T- Zellrezeptoren, welche schließlich zur Proliferation der T-Zellen führt, verantwortlich [8].

Über die Aktivierung und darauffolgende Proliferation der T-Zellen entstehen allergen-spezifische T-Zellklone (Klonselektion) [1]. Nach der Differenzierung sind T-Gedächtniszellen im nicht-lymphatischen Gewebe, zum Beispiel der Haut vorhanden. Eine hohe Anzahl an hapten-spezifischen T- Gedächtniszellen am Sensibilisierungsort führt zu einer beschleunigten Antwortfähigkeit [9].

Die aktivierte T- Zellen verlassen den Lymphkreislauf über das Endothel und gelangen so an den Ort der Sensibilisierung. Für den Prozess der Extravasation ins Gewebe sind Adhäsionsmoleküle wichtige Vermittler. Diese Moleküle triggern das Rollen, die Aktivierung, den Verbleib sowie die Transmigration der T-Zellen. Für das Rollen der T-Zellen auf der Endotheloberfläche ist die Interaktion der Adhäsionsmoleküle auf der T-Zelloberfläche (L-Selectin, alpha 4 Integrin und LFA-1) mit den jeweiligen Endothelliganden (GLYCAMS, VCAM-1, ICAM-1) verantwortlich.

Die Dauer vom Erstkontakt bis zum Abschluss der Sensibilisierung ist für einzelne Allergene teilweise bekannt. Bei Substanzen mit hohem Sensibilisierungsvermögen (hohem Sensibilisierungsindex) wie Farbstoffen oder Pflanzenallergenen beträgt sie in etwa 5 Tage. Bei Substanzen wie Chromat kommt es erst nach monate- oder jahrelangem Kontakt zur Sensibilisierung [1].

Falls keine Reexposition gegenüber dem Allergen auftritt, kommt es trotz Sensibilisierung grundsätzlich nicht notwendigerweise zu klinischen Symptomen. Die Sensibilisierung bleibt aber bestehen [1,10].

Im Falle einer erneuten Exposition gegenüber dem allergieauslösenden Stoff tritt nun die sogenannte *efferente Phase* ein, welche zur Ausbildung der Ekzemreaktion führt.

Die Aktivierung der bereits am Sensibilisierungsplatz existierenden haptenspezifischen T-Gedächtniszellen führt zu einer sehr viel rascheren Immunantwort als beim Erstkontakt [9,11]. Durch Antigenpräsentation verschiedener Zellen werden diese zur Proliferation angeregt. Nun folgt eine Reihe entzündungsfördernder Vorgänge, die alle ein gemeinsames Ziel haben: Die Eliminierung der allergentragenden, epidermalen Zielstrukturen, unter anderem durch Makrophagenaktivierung und vermehrte Zytokinausschüttung [1].

Nicht zuletzt kommt es durch zytotoxische T-Zellen sowie Mastzellen zur Zerstörung und Eliminierung der allergentragenden Keratinozyten [1,10]. Die Latenzzeit der efferenten Phase beträgt 1-3 Tage [12].

Die akute Ekzemreaktion kann spontan abklingen, unter anderem durch Mechanismen, welche die Immunantwort dämpfen. Aufgrund des immunologischen Gedächtnisses kann die Allergie nach erneutem Kontakt mit demselben Allergen sofort wieder auftreten. Auch können allergische Kontaktekzeme bei ständiger, lang andauernder Exposition einen chronischen Verlauf nehmen [1].

#### 1.1.4 Klinik und Systematik

Das klinische und histologische Erscheinungsbild des allergischen Kontaktekzems (siehe Abb. 1) entspricht weitgehend dem eines klassischen Ekzems [10,12]. Generell unterscheidet man das akute und das chronischen Kontaktekzem.

Das akute Kontaktekzem tritt nach kurzfristigem Allergenkontakt bei bereits vorhandener Sensibilisierung auf und durchläuft mehrere Krankheitsstadien:

1. Stadium erythematosum
2. Stadium vesiculosum
3. Stadium madidans et crustosum
4. Stadium squamosum

So bilden sich meist zuerst Erytheme, danach entstehen Schwellung, Bläschen oder gar Blasen, die im weiteren Verlauf aufplatzen. Anschließend kommt es zur Krusten- oder Schuppenbildung und schließlich zur Abheilung [12,10].

Beim chronischen Kontaktekzem treten zusätzlich Papeln, Infiltratio, sowie Hyperkeratosen und Rhagaden auf [12,10].

Bleiben diese Symptome durch ständige Exposition gegenüber dem Allergen für längere Zeit erhalten, kommt es zu einer chronischen Entzündungsreaktion mit Xerosis cutis und Lichenifikation [10].

Das histologische Bild der Ekzemreaktion ist gekennzeichnet durch Spongiose, Akanthose, Parakeratose sowie ein dermales paravaskuläres lymphozytäres Infiltrat [12].

Die klinischen Symptome beim akuten und beim chronischen Kontaktekzem können gemeinsam oder einzeln auftreten. Sie entwickeln sich nacheinander, im Regelfall bis zu drei Tage nach Erstkontakt mit dem Allergen [12].

Bei beiden Verlaufsformen beginnen die Hautkrankheitserscheinungen zunächst im Kontaktareal, sie können jedoch auch darüber hinaus streuen und generalisieren [1]. Die Lokalisation der Kontaktdermatitis ist von großem diagnostischem Wert, da sie häufig Hinweise auf die mögliche Allergenexposition liefert. Ist ein Kontaktekzem beispielsweise im Bereich der Ohrläppchen, Finger und Halspartien anzutreffen, handelt es sich häufig um eine Allergie gegen Nickel. Anamnestisch sollte dann geklärt werden, ob der Patient an den besagten Stellen Modeschmuck trägt. Ähnlich verhält es sich mit Hand- und Fußekzemen. Auslöser des Handekzems sind vornehmlich berufsbedingte Kontaktallergien und Sensibilisierungen auf Inhaltsstoffe von Kosmetika etc. (Perubalsam, Duftstoffe usw.). Ist ein Ekzem im Bereich der Füße oder auch im Bereich des Handrisses lokalisiert, liegt häufig eine Sensibilisierung gegenüber Leder-Inhaltsstoffen vor [1].



Abbildung 1 - Allergisches Kontaktzekzem nach Nickelexposition durch Nabelpiercing. (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München)

### 1.1.5 Diagnostik

Um eine Kontaktallergie zu diagnostizieren wird zunächst eine ausführliche Anamnese erhoben. Es wird detailliert nach Beruf, Freizeitbeschäftigungen und persönlichen Gewohnheiten gefragt um mögliche Expositionen gegenüber Kontaktallergenen zu identifizieren, welche für die individuelle Ekzemreaktion und ihren Krankheitsverlauf bzw. ihre Lokalisation in Frage kämen. Mögliche Differentialdiagnosen wie Psoriasis, atopisches Ekzem, Lichen planus, Erysipel oder T-Zell-Lymphom müssen klinisch und gegebenenfalls auch histologisch ausgeschlossen werden [10,12].

Um das Kontaktallergen sicher zu identifizieren wird ein Epikutantest durchgeführt.

Dazu werden Kontaktallergene entsprechend den aktuellen Testreihenempfehlungen der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG) hinsichtlich Konzentration und Testgrundlage getestet [13]. Die Standardreihe der DKG ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 - DKG- Standardreihe Epikutantest, Stand Juli 2017 [13].

1	Kaliumdichromat
2	Thiuram-Mix
3	Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O
4	Perubalsam
5	Kolophonium
6	N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylenediamin
7	Wollwachsalkohole
8	Mercapto-Mix ohne MBT (nur CBS, MBTS, MOR)
9	Epoxidharz
10	Methylisothiazolinon
11	Nickel (II)-sulfat, 6*H2O
12	Formaldehyd
13	Duftstoff-Mix
14	Terpentin
15	Propolis
16	Paraben-Mix
17	Cetylstearylalkohol
18	Zink-diethyldithiocarbamat
19	Dibromdicyanobutan (Methyldibromo Glut.)
20	(Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI)
21	Sandelholzöl
22	Compositae Mix II
23	Mercaptobenzothiazol
24	Lyral
25	Iodpropinylbutylcarbamat
26	Duftstoff-Mix II
27	Sorbitansesquioleat
28	Ylang-ylang (I + II) Öl
29	Jasmin absolut
30	Natriumlaurylsulfat (SLS)

Die Auswahl der jeweiligen Testblöcke und gegebenenfalls patienteneigener Substanzen richtet sich nach der individuellen Expositionsanamnese und dem klinischen Bild.

Die Allergene werden in Kunststoff- oder Aluminiumkammern gefüllt und nach Fixierung auf einem Testpflaster auf den Testort geklebt. Diese Testpflaster werden zur Sicherung mit einem weiteren Pflaster fixiert. Wichtig ist, dass diese Substanzen auf gesunde, unbehandelte Haut aufgetragen werden, das Ekzem des Patienten muss also bereits abgeheilt sein.

Eine Abnahme der Pflaster und Testkammern sowie eine erste Ablesung erfolgt nach 48 Stunden, eine weitere Ablesung nach 72 Stunden.

Nach Angabe der International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) und der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG) wird eine Allergenexposition von 48 Stunden benötigt um eindeutige Testergebnisse zu beobachten. Die Ekzemreaktionen im Testareal werden abschließend ärztlich bewertet und interpretiert (siehe Abb.2). Es wird unterschieden in -, +, ++, +++, ir, nt und nicht aussagekräftigen Reaktionen, die mit einem Fragezeichen befundet werden. Anhand der Morphologie der Epikutantestreaktion lassen sich Aussagen über mögliche Allergietypen treffen. Die Einteilung zur Beurteilung von Epikutantestreaktionen ist in Tabelle 3 dargestellt. Ein "Crescendo" oder "Plateau-Muster" der Reaktion spricht eher für eine allergische, ein "Decrescendo"-Muster eher für eine irritative Genese. Um eventuelle Spätreaktionen nicht zu übersehen, empfiehlt es sich sogar eine dritte Untersuchung nach 4-8 Tagen vorzunehmen. Bei Spätreaktionen, die etwa 10-14 Tage nach Applikation des Epikutantests erstmalig auftreten, ist an eine iatrogene Sensibilisierung durch den Test zu denken [14].

Ist der Epikutantest für bestimmte Substanzen positiv oder gar stark positiv muss eine ausführliche Aufklärung des Patienten über seine Kontaktallergie erfolgen. Es wird in aller Regel ein Allergiepass ausgestellt und der Patient wird über die Kontaktallergene und deren Vermeidung informiert [10].

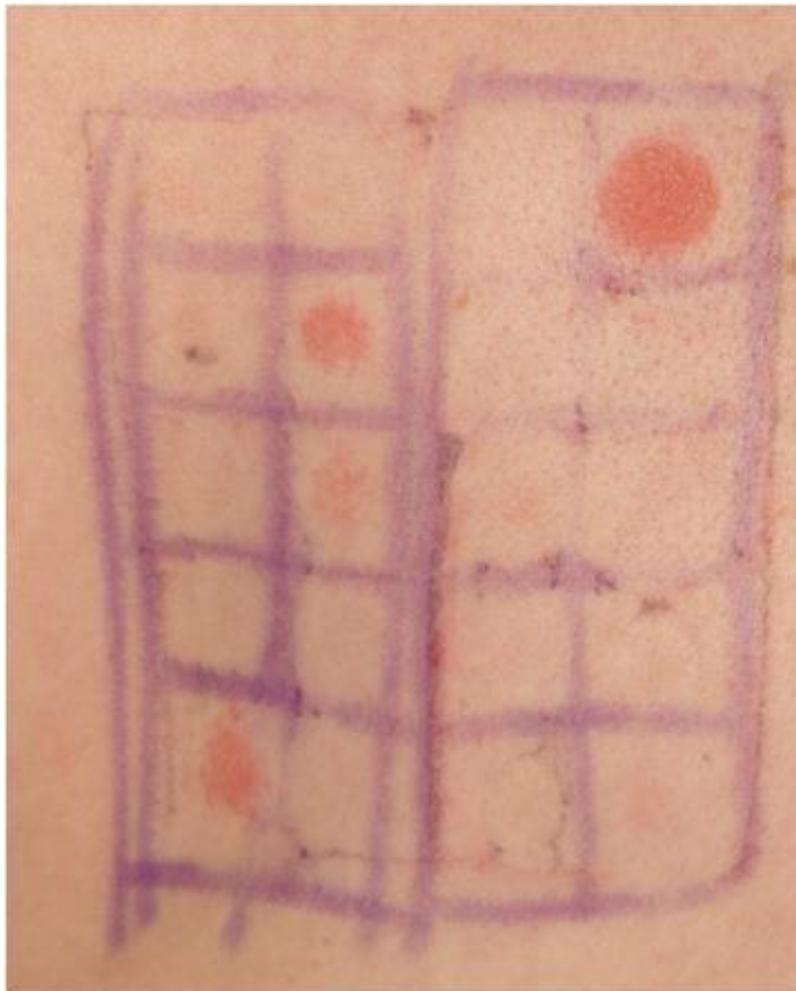


Abbildung 2 - Epikutantest mit positiven Reaktionen (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München)

Tabelle 3 - Beurteilung von Epikutantestreaktionen nach Empfehlung der ICDRG [14].

<b>Symbol</b>	<b>Morphologie</b>	<b>Bedeutung</b>
-	Keine Reaktion	Negativ
?	Nur Erythem, kein Infiltrat	Fraglich
+	Erythem, Infiltrat, evtl. diskrete Papeln	Einfach positiv
++	Erythem, Infiltrat, Vesikel	Zweifach positiv
+++	Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel	Dreifach positiv
Ir	Verschiedene Veränderungen (Seifeneffekt, Vesikel, Blase, Nekrose)	Irritativ
Nt		In einem Testblock enthaltene, aber nicht getestetes Allergen
f		Follikuläre Reaktion; sie sind in der Bewertung den fraglichen Reaktionen zuzuordnen

### 1.1.6 Therapie

Der erste Schritt einer erfolgreichen Therapie besteht in der ausführlichen Aufklärung des Patienten. Die wichtigste und primäre Maßnahme besteht in der Allergenkarenz. Besonders bei berufsbedingten Ekzemen ist es allerdings häufig nicht möglich eine vollständige Eliminierung des Allergens zu erreichen, hier sind Schutzmaßnahmen zur Verhinderung eines erneuten Hautkontakts indiziert. Hierzu gehören unter anderem Schutzhandschuhe, geeignete Schutzcremes und wenn möglich auch eine Änderung von Arbeitsabläufen.

Bei einem Kontaktekzem besteht die symptomatische Behandlung meist in einer topischen, antiinflammatorischen Therapie. Akute Ekzemformen werden dabei eher mit hydrophilen Zubereitungen behandelt, während chronische Verlaufsformen eher fetthaltigere Wasser-in-Öl-basierte Zubereitungen (Salben) benötigen [15].

Antiinflammatorische Wirkstoffe, die in der Behandlung von Kontaktekzemen zum Einsatz kommen, sind Glukokortikosteroide und ggf. auch Calcineurininhibitoren. Der Einsatz von Glukokortikosteroiden ist durch potentielle Nebenwirkungen limitiert und sollte sehr gewissenhaft und differenziert erfolgen [15]. Wenn das vorliegende Krankheitsbild ein chronisches Handekzem ist, kann auch eine Lichttherapie sinnvoll sein [16].

Bei schwerwiegenden und ausgedehnten akuten Kontaktekzemen kann die kurzfristige Gabe von systemischen Glukokortikoiden indiziert sein. Es wird von einem Zeitraum von einigen Tagen bis höchstens zwei Wochen ausgegangen. Auch andere systemische Therapieformen können bei sehr therapierefraktären Verläufen ggf. zum Einsatz kommen.

Um die Regeneration der epidermalen Barriere zu unterstützen und gleichzeitig eine Rezidivprophylaxe durchzuführen, kann es sinnvoll sein, eine Nachbehandlung mit Hautschutzpräparaten anzutragen. Eine vollständige Wiederherstellung der Barrierefunktion ist häufig jedoch trotz dieser unterstützenden Maßnahmen erst mehrere Wochen nach der klinischen Abheilung des Ekzems festzustellen [15].

#### 1.1.7 Prognose

Wird der Kontakt zum Ekzem auslösenden Allergen vom Patienten konsequent vermieden, so ist die Prognose zur vollständigen Abheilung einer akuten Kontaktdermatitis sehr gut.

Die durchschnittliche Zeitspanne zur vollständigen Ausheilung bei guter Compliance des Betroffenen beträgt etwa 3 Wochen [12].

Chronische Kontaktekzeme benötigen in der Regel deutlich länger um wieder abzuheilen, insbesondere da eine chronische Hautreizung häufig durch eine beruflich erworbene Kontaktallergie zustande kommt [1]. Da Ekzeme mit einem Anteil von 80-85% zu den häufigsten Berufsdermatosen zählen, soll an dieser Stelle auch die Wichtigkeit der Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz betont werden. Nur so kann langfristig eine Arbeitsunfähigkeit vermieden werden [12]. Bei langfristiger Wiederherstellung der gestörten Hautbarriere sowie der Verbesserung und Stabilisierung des Hautbefundes kann von einem dauerhaften Therapieerfolg ausgegangen werden.

Obwohl eine Kontaktallergie zeitlebens besteht, kommt es bei Vermeidung des Allergens meist nicht zum erneuten Ausbruch der klinischen Ekzemreaktion.

Anders als bei allergischen Typ-1 Reaktionen (Anaphylaxie, Rhinoconjunctivitis allergica) kann bei einer Kontaktallergie bislang keine Hyposensibilisierung durchgeführt werden [1].

## 1.2 Der Tabak

### 1.2.1 Historie

Die ersten historischen Aufzeichnungen in Bezug auf die Tabakpflanze machte Christoph Columbus im Jahre 1492 bei seiner Entdeckungsreise in die „neue Welt“. Er beobachtete die Ara-waken, ein indigenes Volk an der Nordküste Südamerikas, wie sie zusammengerollte kleine Tabakblätter rauchten. Forscher wissen heute, dass Anbau und Konsum in Nord- und Südame-rika schon lange bekannt waren, bevor die Europäer den Kontinent betraten [17].

Als der Franzose Jean Nicot, der sich mit der Heilwirkung der Tabakpflanze beschäftigte, im Jahre 1561 Tabaksamen an den französischen Hof lieferte, wurde die Pflanze kurze Zeit später in ganz Frankreich verbreitet und bekam daraufhin ihren Namen Nicotiana Tabacum [17]. Der Konsum von Schnupftabak verbreitete sich bis zum 17. Jahrhundert sehr schnell auf dem euro-päischen Kontinent [18].

Im späten 18. Jahrhundert wurde im Vizekönigreich Neuspanien mit der Zigaretten- und Zigar-renproduktion begonnen [18]. Im Jahre 1828 wurde zum ersten Mal ein wirksames Alkaloid aus der Tabakpflanze isoliert. Dieser Stickstoffverbindung wurde zu Ehren des Franzosen Nicot der Name „Nikotin“ gegeben [17].

Bereits die Gattin des ersten Spanischen Repräsentanten der Mexikanischen Regierung, Mrs. F. Calderón de la Barca (1804-1882), machte die Voraussage, dass der Tabakkonsum in jeder gesellschaftlichen Schicht ansteigen werde [18].

### 1.2.2 Inhaltsstoffe

Zu den wichtigsten Inhaltstoffen des Tabaks gehört unter anderem das farblose, giftige Haupt-alkaloid Nikotin. Nikotin hat eine Halbwertszeit von nur 2 Stunden und wird relativ schnell durch oxidativen Abbau entgiftet.

Die Aufnahme von Nikotin kann durch Inhalation, orale Applikation, perkutan, aber auch über den Gastrointestinaltrakt (GIT) erfolgen. Man findet es nicht nur in Suchtmitteln wie Zigaretten oder Zigarren, sondern auch in kleinen Mengen in Nachtschattengewächsen wie beispielsweise in Tomaten, Kartoffeln und Auberginen. Rund 80% des über den GIT resorbierten Nikotins werden in der Leber zu Abbauprodukten, den Cotininen, verstoffwechselt. Auch kann Nikotin in geringen Mengen über die Haut und die Schleimhäute aufgenommen werden [17]. Es wirkt über Ganglien auf das vegetative Nervensystem und kann ab einer Dosis von 1 mg/kg tödlich wirken. Eine Nikotinvergiftung ist gekennzeichnet durch Erbrechen, Durchfall, Kreislaufkollaps und Atemlähmung.

Durch eine metabolische Toleranzentwicklung kommt es bei chronischer, langanhaltender Aufnahme des Stoffes zur Suchtentwicklung [19]. Das Alkaloid kann allerdings nicht als einzige Ursache der gesundheitlichen Schäden angesehen werden. Vielmehr entstehen beim Rauchen Kohlenwasserstoffe und kanzerogene Substanzen wie Nitrosamine, Formaldehyde oder auch Phenole [19]. Man geht davon aus, dass im Aktivrauch ca. 4000 Substanzen entstehen [19].

Es werden im Hauptstromrauch (HSR) eine Gasphase und eine Partikelphase unterschieden [16]. Da die Gasphase in zahlreichen Tierexperimenten keine Tumoren induziert hat, scheinen die kanzerogenen Stoffe eher in der Partikelphase zu entstehen [19].

Ein Beispiel für eine solche „partikelgebundene Substanz“ ist der Teer, der zur Inaktivierung und zur Zerstörung des Flimmerepithels der Lungen führt und somit eine chronische Bronchitis und schließlich ein Bronchialkarzinom zur Folge haben kann [19].

### 1.2.3 Wirkungsweise auf die Haut

Die Haut ist mit ca. 2 Quadratmetern Oberfläche das größte Organ des menschlichen Körpers und besitzt eine Vielzahl von wichtigen Aufgaben. Sie hat eine Schutzfunktion, regelt Wasser- und Temperaturhaushalt und stellt eines der Sinnesorgane des menschlichen Körpers dar.

Das Hautbild eines Rauchers hat typische Merkmale: Besonders auffallend ist die frühzeitige Alterung, verbunden mit Falten, hageren Gesichtszügen und blasser Haut [20].

Die Deutsche Krebsforschungszentrale (DKFZ) in Heidelberg hat herausgefunden, dass die Haut der Menschen, die 20 Zigaretten pro Tag rauchen, schon zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr um 10 Jahre mehr gealtert ist als die eines Nichtrauchers.

Doch nicht nur die beschleunigte Hautalterung ist ein Effekt des Tabakrauchens, auch sind eine gestörte Wundheilung und nicht zuletzt unterschiedliche Hautkrankheiten vermehrt bei Rauchern zu beobachten [20].

Die im Tabakrauch vorkommenden freien Radikale fördern den Abbau der Kollagen- und Elastinfasern und hemmen gleichzeitig deren Aufbau. Dies lässt verfrüht Falten entstehen. Das giftige Alkaloid Nikotin führt über eine Verengung der Blutgefäße zur Minderdurchblutung der Haut. Die Folge: Eine frühzeitige Alterung der Haut durch Absterben des Gewebes [20].

Eine optimale Wundheilung benötigt Voraussetzungen, die bei Rauchern nur sehr bedingt erfüllt sind. Um eine Wunde möglichst schnell zu verschließen und zu heilen, muss eine ausreichende Durchblutung der Haut gewährleistet sein. Neben der Verengung der Blutgefäße durch Nikotin fördert der Tabakrauch die Bildung kleiner Blutgerinnsel, die ebenfalls eine gestörte Durchblutung zur Folge haben.

Auch hemmt Nikotin die Vermehrung wichtiger Zellen, wie zum Beispiel Makrophagen, Erythrozyten und Fibroblasten, die zur Wundheilung benötigt werden.

Rauchen fördert die Entstehung verschiedener Hautkrankheiten, darunter Akne, Psoriasis und Pustulosis palmoplantaris [20].

Darüber hinaus führt Nikotin über seine Bindung an Acetyl-Cholinrezeptoren zu übermäßigem Schwitzen der Hände und kann so die Entstehung eines chronischen Handekzems (CHE) begünstigen [21]. Vor allem bei Handekzem-Patienten mit Hyperhidrose fanden sich in vergangenen Studien außergewöhnlich oft auch Kontaktallergien auf im Tabak vorkommende relevante Allergene wie beispielsweise Nickel [21].

Obwohl vorausgehende Studien besagen, dass der Tabakkonsum keinen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung eines malignen Melanoms darstellt, fanden die Forscher Shaw und Milton in einer Untersuchung heraus, dass sich Rauchen negativ auf den Verlauf eines solchen schwarzen Hautkrebses auswirkt. So traten bei 22,9 % der Raucher und nur bei 11,2% der Nichtraucher Metastasen auf. Das Risiko eines letalen Ausgangs durch diese Erkrankung steigt also mit dem Tabakkonsum [22].

Für Plattenepithelkarzinome der Haut sowie für epitheliale maligne Tumore der angrenzenden Schleimhäute wie zum Beispiel Mundhöhlenkarzinome und Plattenepithelkarzinome der Lippe wurde in vielfachen Untersuchungen und Studien ein eindeutig erhöhtes Risiko bei Rauchern festgestellt [22].

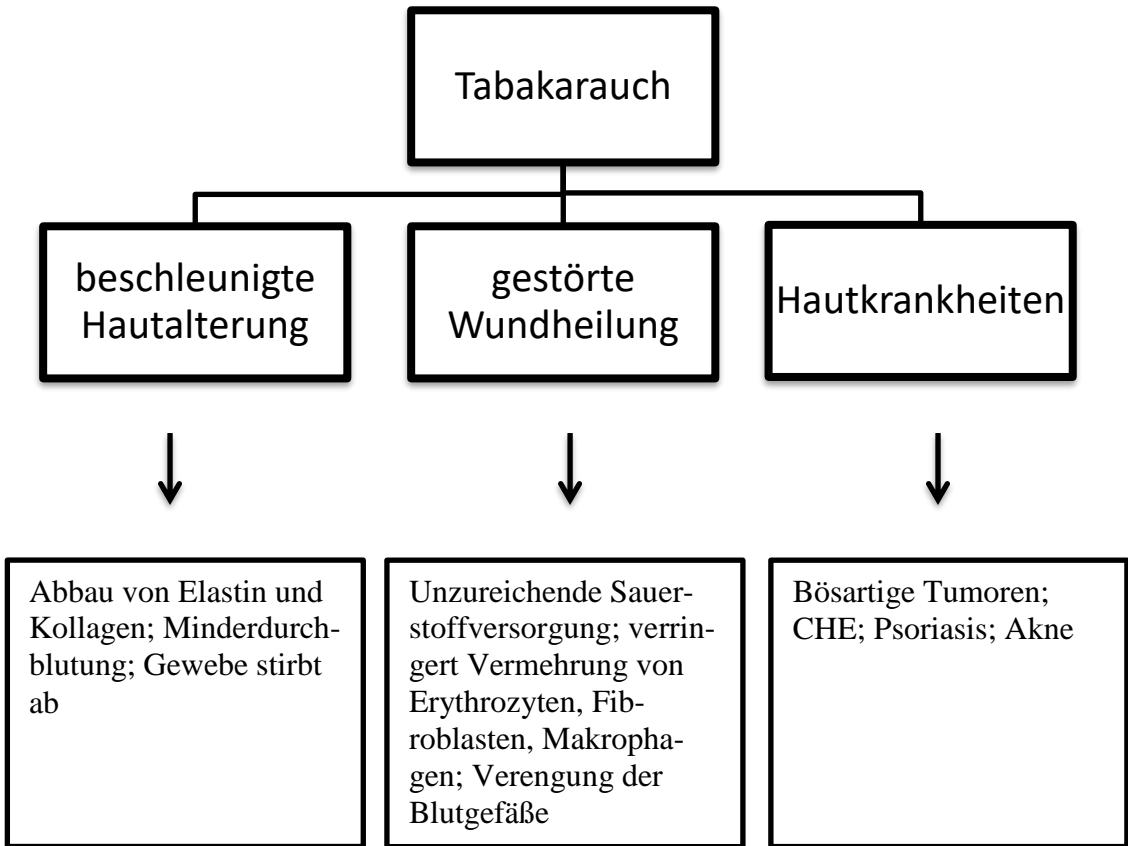


Abbildung 3 - Zusammenfassung zur Wirkung des Tabaks auf die Haut

#### 1.2.4 Kontaktallergene im Tabak

Für das Entstehen einer allergischen Kontaktdermatitis können zum einen das Rauchen selbst aber auch andere Suchtmittel wie beispielsweise Schnupftabak verantwortlich gemacht werden. In Zigaretten wurden potentielle Allergene wie Nickel, Kolophonium, Menthol, Formaldehyd, Perubalsam, Lakritze und Kakao gefunden [17]. Da Nickel mit einer Sensibilisierungsquote von 16,7% (s.o.) das häufigste Allergen darstellt, sollte an dieser Stelle ein besonderes Augenmerk auf den Zusammenhang zwischen Nickel als Kontaktallergen, dem Tabakrauch und der Entstehung eines allergischen Kontaktekzems geworfen werden. Außerdem werden im Folgenden die Allergene Perubalsam und Kolophonium näher beleuchtet.

Viele populationsbasierte Studien geben erste Hinweise darauf, dass das Auftreten von allergischen Kontaktekzemen insbesondere gegen Nickel durch Tabakkonsum in jeglicher Form gesteigert wird [17, 23, 24, 21]. Einige der Studien sollen im Folgenden näher erläutert werden.

Bereits im Jahre 2003 wurde eine Studie in Dänemark durchgeführt, bei der sich insgesamt 1056 Personen aus der Allgemeinbevölkerung einem Epikutantest unterzogen. Definitionsgemäß lag eine Kontaktallergie vor, wenn mindestens eines der 23 getesteten Allergene eine positive Reaktion im Epikutantest zeigte. Eine Kontaktallergie gegen Nickel lag dann vor, wenn der Epikutantest gegen Nickel positiv war. Die Teilnehmer wurden zusätzlich zu ihrem Raucherstatus befragt. Damals konnte bei mehr als 15 Packyears (1 py = pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen x Anzahl der Raucherjahre) eine signifikante Assoziation zwischen Rauchen und der Entstehung von Kontaktallergien im Allgemeinen, sowie auch der Sensibilisierung gegenüber Nickel im Speziellen beobachtet werden. In dieser Studie wurde vor allem die Beziehung zwischen der Dosis, also der Anzahl der Packyears, und deren Wirkung deutlich. Diese Relation war unabhängig vom Geschlecht, dem Alter und der sonstigen Nickelexposition (z.B. in Form von Ohrringen) [24].

In einer Studie aus dem Jahre 2010 wurde untersucht, inwieweit der Konsum der Genussmittel Tabak und Alkohol einen Zusammenhang mit der Prävalenz einer Kontaktallergie gegen Nickel zeigte. Es wurden 3460 Personen aus der Allgemeinbevölkerung Kopenhagens eingeschlossen, welche sich einer Ganzkörperuntersuchung inklusive Epikutantest unterzogen. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Alkohol und einer Sensibilisierung gegen Nickel, wohingegen ein signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) zwischen Rauchen und einer Nickelsensibilisierung beobachtet werden konnte. Bei früheren Rauchern und gegenwärtigen leichten sowie schweren Rauchern waren die Ergebnisse eindeutig. Diese Studie bekräftigt einen Zusammenhang zwischen Tabakrauchen und der Entstehung einer Kontaktallergie gegen Nickel [23].

Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und der Entstehung von Kontaktallergien, dem chronischen Handekzem sowie einem übermäßigen Schwitzen der Hände bei insgesamt 153 Patienten. Das CHE ist mit einer Einjahres-Prävalenz von 10% eine sehr häufige Hautkrankheit [25]. Patienten, die an einem CHE leiden, wird empfohlen, das Rauchen einzustellen. Zum einen begünstigt Nikotin ein übermäßig starkes Schwitzen der Hände [21], zum anderen kann der Tabakrauch aller Wahrscheinlichkeit nach eine Kontaktallergie gegen Nickel fördern oder gar verursachen [17], welche beide wichtige Risikofaktoren zur Entwicklung eines chronischen Handekzems darstellen. Raucher waren in dieser Untersuchung im Vergleich zu Nicht-Rauchern häufiger von einem Handekzem ( $p < 0,05$ ), von einer Sensibilisierung gegen Nickel, sowie von übermäßigem Schwitzen der Hände betroffen [21].

Beim Perubalsam handelt es sich um ein Naturprodukt, welches aus dem Balsambaum in Mittelamerika, Südostasien und Sri Lanka gewonnen wird. Er wird hauptsächlich zur Aromatisierung und zur Parfümierung von Tabak genutzt. Als Duftstoff ist er in der EU seit 2005 verboten, kann allerdings bis zu einer Konzentration von 0,4% des fertigen Produktes verwendet werden [26].

Kolophonium findet ebenso als erlaubter Zusatzstoff in Tabakerzeugnissen Anwendung. Phenol-Formaldehyd-modifiziertes Kolophonium und mit Acrylsäure modifiziertes Kolophonium kommen als Stoff für Aufdrücke auf Zigarettenpapier und Mundstücken vor [27].

Nicht nur im Tabak selbst wurden potentielle Allergene wie Nickel, Perubalsam und Kolophonium gefunden, auch können im Filter oder dem Papier von Zigaretten sensibilisierende Substanzen wie Menthol oder Formaldehyde enthalten sein [17]. Bei Zigaretten spitzen und Zigarettenfilter handelt es sich außerdem um Kontaktnoxen, die zu allergischen und nichtallergischen Kontaktcheilitiden führen können [28].

Auch andere, nikotinhaltige Produkte wie zum Beispiel Nikotinpflaster können zur Entwicklung einer allergischen Kontaktdermatitis beitragen. In diesem Fall kann Nikotin selbst das hauptverantwortliche Allergen darstellen [17].

### 1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Kontaktallergien und dem Konsum von Tabak gibt. Dazu sollten Patienten, bei denen bestimmte Kontaktsensibilisierungen bereits bekannt waren zu ihrem Raucherstatus befragt werden.

Es wurden hier als Allergene von Interesse Nickel, Perubalsam und Kolophonium ausgewählt, von denen davon auszugehen ist, dass sie in Zigaretten bzw. Tabak vorkommen können.

Als Kontrollsubstanz wurden Chlormethylisothiazolinon (MCI) und Methylisothiazolinon (MI) ausgewählt. Dabei handelt es sich um Konservierungsmittel, welche an sich nicht im Tabak zu erwarten wären.

Um in Zukunft eine bessere Prävention leisten zu können, ist es wichtig, genauere Informationen über einen eventuellen Zusammenhang zwischen der Entstehung eines allergischen Kontaktzekems und dem Tabakrauchen zu erlangen.

Da die Kontaktallergie und das chronische Handekzem oft in engem Zusammenhang stehen, kann mit eindeutigen Ergebnissen in Bezug auf die Krankheitsverschlechterung durch das Rauchen für eine große Anzahl von Patienten noch bessere Aufklärungsarbeit geleistet werden.

## 2 Material und Methoden

Bei der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, die mittels Fragebögen durchgeführt wurde. Nach Zustimmung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München begannen wir, jeweils einen Fragebogen sowie ein Anschreiben in Form eines Aufklärungsschreibens an vorher ausgewählte Patienten, zu versenden.

### 2.1 Patienten

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten, welche zwischen 2011 und 2015 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München wegen einer allergischen Kontaktdermatitis eine Epikutantestung mit der Standardreihe nach den Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergiegruppe erhalten hatten und dabei eine positive Reaktion auf nur eines der folgenden Kontaktallergene zeigten: Nickel (Ni), Perubalsam (PB), Kolophonium (Kol), Chlormethylisothiazolinon (MCI) und/ oder Methylisothiazolinon (MI). MCI/MI und MI wurde dabei als eine Allergengruppe gewertet, das heißt es wurden Patienten ausgewählt, die entweder auf MCI/MI oder MI oder MCI/MI und MI positiv reagiert haben, um die Anzahl der einzuschließenden Patienten etwas zu erhöhen, da Reaktionen auf diese Allergene insgesamt seltener sind, als zum Beispiel auf Nickel. Im Folgenden wird daher zur Vereinfachung für diese Konstellation „MCI/MI/MI“ verwendet.

Die günstige Kombination aus der sehr hohen Prävalenz dieser Allergene in der Bevölkerung (siehe Tabelle 1) und dem Vorkommen in Zigaretten oder anderen inhalativen Suchtmitteln [8] ließen die Wahl auf Nickel, Perubalsam und Kolophonium fallen.

Da es sich bei Chlormethylisothiazolinon (MCI) und/ oder Methylisothiazolinon (MI) um Allergene handelt, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie nicht in Tabak vorkommen, wurden sie als „Kontrollallergen“ ausgewählt.

Der Epikutantest wurde bei den teilnehmenden Patienten entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) durchgeführt.

Die jeweiligen Tests fanden alle im Rahmen von Routineuntersuchungen statt. Die Testpflaster wurden für 48 Stunden in der Regel auf den üblichen Testort (Rücken oben) geklebt. Nach 48

Stunden und am darauffolgenden Tag wurden die Ergebnisse abgelesen. Anhand dieser Ergebnisse konnte vom ablesenden Arzt eine eventuelle Sensibilisierung auf eines der für uns relevanten vier Allergene mit einfacher, zweifacher oder dreifacher Reaktionsstärke identifiziert werden.

935 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien. Sie erhielten den Fragebogen zusammen mit dem Anschreiben inklusive bereits frankiertem Rücksendeumschlag per Post. Insgesamt 427 Patienten antworteten, von denen 10 Patienten aufgrund einer hohen Zahl fehlender Daten von der Studie ausgeschlossen wurden. Die endgültige Anzahl der Patienten, die an der Studie teilnahmen, betrug 417.

## 2.2 Fragebogen und Auswertung

Der Fragebogen (siehe Anhang) wurde von uns auf den jeweiligen Patienten individualisiert und zusammen mit einem Erläuterungsschreiben verschickt. Es wurde das positiv getestete Allergen (Ni, PB, Kol oder MCI/MI), die Stärke der Reaktion (+, ++, +++) sowie die individuelle allergische Krankheitsgeschichte vermerkt. Hierfür wurde für jeden Patienten einzeln die Lokalisation des allergischen Ekzems eingetragen (Hand, Fuß, Gesicht, Stamm, Unterschenkel, Sonstiges). Eine atopische Prädisposition in der Vorgeschichte wurde ebenfalls mit abgefragt (atopisches Ekzem, allergisches Asthma, Rhinokonjunktivitis allergica). Die Auswertung der Fragbögen sollte anonymisiert ablaufen. Aus diesem Grund wurden die patientenspezifischen Daten bereits vor dem Versenden eingetragen und die Patienten im beigelegten Aufklärungsschreiben wie auch im Fragebogen explizit darum gebeten, keines der versendeten Dokumente mit ihrem Namen oder ihrer Adresse zu versehen.

Tabelle 4 zeigt die Fragen, welche im Fragbogen gestellt wurden. Es wurde Alter; Geschlecht; Beruf, Rechts- oder Linkshänder; tägliche Gewohnheiten (Tragen von Gummihandschuhen, Wasserkontakt/Händewaschen); mögliche Symptome (übermäßiges Schwitzen der Hände); Hintergründe zur Kontaktallergie und, falls vorhanden, dem Handekzemen sowie dem Raucherstatus erfragt. Bei der Auswertung wurde zwischen aktuellen Rauchern, früheren Rauchern und Nichtrauchern sowie starken Rauchern (> 15g Tabak pro Tag) und leichten Rauchern (< 15g pro Tag) unterschieden. Tabakprodukte wurden in die Einheit Gramm pro Tag umgewandelt: Eine Zigarette/ 1g Pfeifentabak = 1g Tabak, ein Zigarillo = 3g Tabak, eine Zigarre = 5g Tabak.

Tabelle 4 - Übersicht der im Fragebogen gestellten Fragen

Kategorie	Gefragte Patienten-gruppe	Frage	Antwortmöglichkeiten
Hintergrund	Alle	Ihr Alter? (Jahre)	18-30, 31-40, 41-50, 51-65, > 65
Hintergrund	Alle	Ihr Geschlecht?	männlich/weiblich
Hintergrund	Alle	Sind sie Rechts-, oder Linkshänder	Rechts- / Linkshänder
Hintergrund	Alle	Ihr momentaner Beruf?	
Gewohnheiten	Alle	Wie oft waschen Sie sich am Tag die Hände?	<5 mal >5 mal, >10 mal pro Tag
Gewohnheiten	Alle	Tragen Sie Plastikhandschuhe > 2 Stunden pro Tag?	Ja/Nein
Schwitzen	Alle	Leiden Sie an übermäßig starkem Schwitzender Hände?	Ja/Nein
Kontaktallergie	Alle	In welchem Alter trat die Kontaktallergie das erste Mal auf?	Alter (Jahre)
Kontaktallergie	Patienten mit Handekzem	Welche Hand ist mehr vom Ekzem betroffen?	beide, rechte oder linke Hand
Tabak	Alle	Sind oder waren Sie jemals Raucher?	Ja/Nein
Tabak	Patienten mit Rauchervorgesichte	In welchem Alter fingen sie das Rauchen an?	Alter (Jahre)
Tabak	Patienten mit Rauchervorgesichte	Von wann bis wann haben Sie geraucht?	Von....-
Tabak	Patienten mit Rauchervorgesichte	Was rauchen Sie?	Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Tabakpfeife
Tabak	Patienten mit Rauchervorgesichte	Wie viel rauchen Sie pro Tag?	(Anzahl der Zigaretten, Zigarillos, Zigarren, Pfeifentabak; > 1 pro Tag oder < 1 pro Tag

## 2.3 Statistische Methoden

Anhand multivariater Datenanalyse sollte in erster Linie der Zusammenhang zwischen Rauchen und der Sensibilisierung gegen Nickel, Perubalsam, Kolophonium oder MCI/MI untersucht werden. Die Vergleiche basierten auf dem Chi-Quadrat-Test beziehungsweise dem Exakten Fisher-Test für kategoriale Variablen und der Einweg-Varianzanalyse (one way ANOVA) mit dem Students-t-Test oder dem Dunnett-Mehrfachvergleichstest für kontinuierliche Variablen.

Ergebnisse mit  $p < 0,05$  wurden als signifikant erachtet, Ergebnisse mit  $p < 0,10$  als Tendenz. Die statistische Analyse wurde mit SPSS ® 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt.

Multivariate Analysemethoden, mit denen es möglich ist, mehrere statistische Variablen oder Zufallsvariablen zugleich zu untersuchen, erfolgten mittels einer logistischen Regressionsanalyse. Das heißt, es wurden Zusammenhänge zwischen einer abhängigen und einer, beziehungsweise mehreren unabhängigen Variablen modelliert. Als Variablen wurden jeweils signifikante klinischen Merkmale ( $p < 0,05$ ) aus der bivariaten Analyse verwendet und zusätzlich Merkmale, die wir als klinisch relevant erachteten.

Für die bivariate Analyse verglichen wir für alle vier Allergene jeweils die Patientengruppe mit entsprechender Kontaktallergie mit derer ohne entsprechende Kontaktallergie. In letzterer konnten somit Patienten ausgeschlossen werden, welche auf eines der anderen aber zusätzlich auch auf das zu untersuchende Allergen positiv getestet wurden (zwei- oder mehrfach positiv). Da bei den von uns in die Studie eingeschlossenen 417 Patienten auch Patienten waren, welche gegen mehr als ein Allergen positiv reagierten, verglichen wir nicht nur mit unserer eigentlichen Kontrollgruppe (MCI/MI/MI), sondern immer mit allen Patienten, welche negativ auf das zu untersuchende Allergen reagierten. Außerdem war die Anzahl derer Patienten, welche ausschließlich positiv auf MCI/MI reagierten ( $n=42$ ) zu gering für eine sinnvolle bivariate Datenanalyse.

Eine Assoziation wurde als Odds Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (95% CI) ausgedrückt, die für verfälschende Faktoren angepasst wurde. Da unsere Studie genügend Patienten für eine multivariate Analyse aufwies, wurde das Quotenverhältnis (OR) nur für dieses Verfahren und nicht für die bivariate Analyse berechnet. Es handelt sich hierbei um ein angepasstes Quotenverhältnis unter Verwendung von Störfaktoren und wurde von uns im Vergleich zu OR bei bivariaten Analysen als wichtiger und aussagekräftiger erachtet. Aus diesen Gründen wur-

den auch die p-Werte der multivariaten Datenanalyse und nicht die, der weniger zuverlässigeren bivariaten Analyse für das Erstellen eines Vorhersagemodells für eine Kontaktallergie gegen Nickel bei Patienten mit Kontaktdermatitis verwendet.

Um dieses Vorhersagemodell erstellen zu können, wurde anhand eines Punktesystems eine sogenannte ROC Kurve (Receiver-Operating-Characteristics-Kurve) ermittelt. Als optimaler Cut-Off-Wert wurde eine Summe von 6 Punkten verwendet. Dieser optimale Schwellenwert wurde anhand der ROC-Kurve und dem Youden-Index ermittelt, welcher denjenigen Kennwert darstellt, mit dessen Hilfe es möglich ist, den am besten geeigneten Schwellenwert zu bestimmen. Der Youden- Index kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und wie folgt berechnet werden:

$$\text{Youden- Index} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1 \text{ (siehe Abschnitt 3.10).}$$

Für das Erstellen des Vorhersagemodells wurden die p-Werte aus der multivariaten und nicht aus der bivariaten Analyse verwendet, da es sich bei diesen um höchst zuverlässige und aussagekräftigere Werte handelt.

Für die interne Validierung wurde die statistische Methode des Resampling (Bootstrapping-Technik) mit 1.000 Wiederholungen verwendet. Auf diese Weise sollte die zukünftige Entwicklung möglichst unverfälscht und genau simuliert werden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Insgesamt wurden 935 Patienten mit positiven Reaktionen auf Ni, Perubalsam, Kolophonium, oder MCI/MI/MI angeschrieben. 427 Patienten sendeten den Fragebogen ausgefüllt zurück. Es konnten jedoch aufgrund von unvollständig oder falsch ausgefüllten Fragebögen nur 417 komplette Datensätze zur Analyse verwendet werden. Von diesen 417 Patienten geben 230 Patienten (55,2%) an, Nichtraucher zu sein bzw. keine Rauchervergangenheit zu haben, wohingegen 187 Patienten (44,8%) entweder angaben, aktive Raucher zu sein (n= 69; 16,5%), oder früher geraucht zu haben (n=118; 28,3%) (Abb.4).

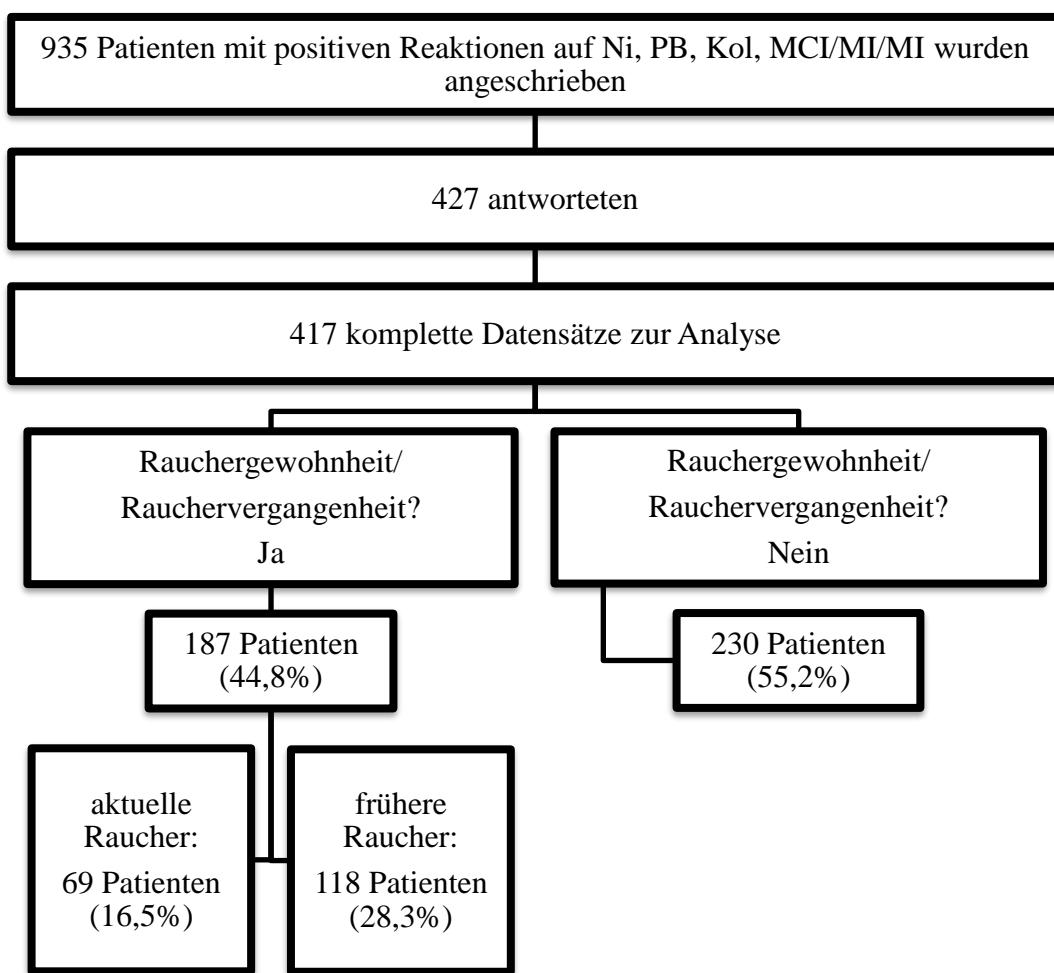


Abbildung 4 - Übersicht der ausgewerteten Patientendaten

Von den insgesamt an der Studie teilnehmenden 417 Patienten waren 320 Frauen und 97 Männer. Die Relation von weiblichen zu männlichen Studienteilnehmern lag bei 3,3:1. Tabelle 5 gibt einen Überblick über das Studienkollektiv, insbesondere hinsichtlich der klinischen Merkmale der Patientengruppen in Bezug zum jeweiligen positiv getesteten Allergen.

Tabelle 5 - Charakterisierung des Studienkollektivs anhand univariater Datenanalyse bezüglich Patienten mit positiven Reaktionen auf Nickel, Perubalsam, Kolophonium, MCI/MI/MI und der Gesamtzahl der positiv getesteten Patienten. Werte in Prozent angegeben, in Klammern stehen die absoluten Zahlen.

<b>Klinische Merkmale</b>	<i>Positive Reaktion auf:</i>				
	<b>Nickel</b> (n= 223)	<b>Perubalsam</b> (n=107)	<b>Kolophonium</b> (n=45)	<b>MCI/MI/MI</b> (n=42)	<b>Gesamt</b> (n=417)
Alter < 65	78,9% (176)	39,3% (42)	57,8% (26)	66,7% (28)	65,2% (272)
weiblich	88,3% (197)	61,7% (66)	64,4% (29)	66,7% (28)	76,7% (320)
Allergische Rhinokonjunktivitis	26,0% (58)	16,8% (18)	17,8% (8)	31,0% (13)	23,3% (97)
Atopisches Ekzem	13,5% (30)	9,3% (10)	8,9% (4)	26,2% (11)	13,2% (55)
Allergisches Asthma	12,1% (27)	9,3% (10)	4,4% (2)	9,5% (4)	10,3% (43)
Gesicht	24,7% (55)	22,4% (24)	24,2% (11)	31,0% (13)	24,7% (103)
Hände	18,4% (41)	14,0% (15)	26,7% (12)	35,7% (15)	19,9% (83)
Stamm	8,1% (18)	6,5% (7)	2,2% (1)	7,1% (3)	7,0% (29)
Beine	15,2% (34)	24,3% (26)	20,0% (9)	9,5% (4)	17,5% (73)
Füße	2,7% (6)	4,7% (5)	6,7% (3)	0% (0)	3,4% (14)
Sonstiges	30,9% (69)	28,0% (30)	20,0% (9)	16,7% (7)	27,6% (115)
Händewaschen/Wasserkontakt ≥ 10x pro Tag	49,8% (111)	36,4% (39)	22,2% (10)	42,9% (18)	42,7% (178)
Tragen von Plastikhandschuhen ≥ 2h pro Tag	14,4% (32)	8,4% (9)	8,9% (4)	9,5% (4)	11,8% (49)
Übermäßiges Schwitzen der Hände	6,7% (15)	7,5% (8)	2,2% (1)	14,3% (6)	7,2% (30)
Erstmaliges Auftreten der Kontaktallergie im Durchschnitt (Lebensalter)	33±18,1 (n=148)	50,8±18,6 (n=71)	43,5±20,8 (n=34)	46,5±17,7 (n=35)	40,3±20,0 (n=288)
aktuelle Raucher	20,6% (46)	8,4% (9)	8,9% (4)	23,8% (10)	16,5% (69)
frühere Raucher	29,2% (65)	29,0% (31)	24,4% (11)	26,2% (11)	28,3% (118)
Nichtraucher	50,2% (112)	62,6% (67)	66,7% (30)	50,0% (21)	55,2% (230)

Insgesamt waren von den Teilnehmern 223 (53,5%) Patienten positiv auf Nickel, 107 (25,7%) auf Perubalsam, 45 (10,8%) auf Kolophonium und 42 (10,0%) auf MCI/MI/MI getestet worden.

Im Folgenden werden die einzelnen Merkmale des Gesamtkollektivs erläutert.

65,2% des Gesamtkollektivs waren jünger als 65 Jahre. Davon waren 21 Patienten (5,0%) im Alter von 18-30 Jahren, 46 (11,0%) im Alter von 31-40 Jahren, 64 (15,4%) im Alter von 41-50 Jahren und 141 (33,8%) im Alter von 51-64 Jahren. 145 (34,8%) Patienten des Gesamtkollektivs waren  $\geq 65$  Jahre alt. In Tabelle 5 ist bezüglich des Alters nur die Patientengruppe unter 65 Jahren aufgeführt, die genauere Auswertung bezüglich der Altersverteilung und der klinischen Merkmale erfolgt an späterer Stelle.

Eine atopische Prädisposition im Sinne von allergischer Rhinokonjunktivitis (RCA), atopischem Ekzem (AE) oder allergischem Asthma (AA) wurde vor dem Versenden für jeden Patienten auf seinem Fragebogen vermerkt und konnte somit ebenfalls bei der Charakterisierung des Studienkollektivs berücksichtigt werden. 97 Patienten (23,3%) litten an RCA, 55 (13,2%) an AE und 43 Patienten (10,3%) an AA.

Die Lokalisation, an welcher das Kontaktzekzem ursprünglich auftrat, wurde ebenfalls zur Charakterisierung des Patientenkollektivs einbezogen. Bei 103 Patienten (24,7%) war das Ekzem im Gesicht lokalisiert, bei 83 (19,9%) an den Händen, bei 29 (6,9%) am Stamm, bei 73 (17,5%) an den Beinen, bei 14 (3,4%) an den Füßen und bei 115 Patienten (27,6%) an anderer Stelle („Sonstiges“).

42,7% der Patienten gaben an, 10 Mal oder öfter pro Tag mit den Händen in Wasserkontakt zu kommen beziehungsweise sich 10 Mal oder öfter pro Tag die Hände zu waschen. Wasserkontakt zwischen 5 und 9 Mal täglich gaben 210 (50,4%), weniger als 5 Mal pro Tag 29 (6,9%) Patienten an.

Insgesamt gaben 49 Patienten (11,8%) an, zwei oder mehr Stunden pro Tag Plastikhandschuhe zu tragen. 30 Patienten (7,2%) gaben an, an übermäßigem Schwitzen der Hände zu leiden.

Das mittlere Alter, bei dem das Auftreten einer Kontaktallergie bei den Patienten des Gesamtkollektivs erstmals festgestellt worden war, lag bei  $40,3 \pm 20,0$  Jahren ( $n = 288$ ).

Bezüglich des Raucherstatus konnten 69 Teilnehmer (16,5%) als aktuelle Raucher identifiziert werden, wobei in 67 von 69 Fällen Zigaretten, in einem Fall Zigarren/Zigarillos und in einem weiteren Fall Pfeife geraucht wurden.

Die Anzahl der Patienten, welche sich als ehemalige Raucher bezeichneten, lag bei 118 (28,3%). Es handelte sich bei 97 von 102 Fällen um Zigaretten, bei 2 um eine Kombination aus Zigaretten/Zigarren und Pfeife, bei 2 nur um Pfeife und bei einem Fall nur um Zigarette. 16 Patienten gaben keine Auskunft darüber, was sie rauchen oder in der Vergangenheit geraucht haben, weshalb von 118 ehemaligen Rauchern nur 102 Fälle auf diese Weise ausgewertet werden konnten. 230 Patienten (55,2%) gaben an, niemals geraucht zu haben, also Nichtraucher zu sein.

Bezüglich der Berufe der Studienteilnehmer zeigte sich, dass 112 Patienten Büroangestellte waren, 76 Rentner/innen und 41 medizinisches Personal. 21 Teilnehmer wurden unter dem Überbegriff „Verrichtung von Feuchtarbeiten“ zusammengefasst, 20 waren Hausfrauen, 11 Mechaniker und 3 arbeitssuchend. 47 Patienten wurden von uns in die Kategorie „Sonstiges“ eingestuft und 86 Studienteilnehmer beantworteten diese Frage nicht.

### 3.2 Nickel

In der Tabelle 6 sind die Ergebnisse für Teilnehmer mit einer Kontaktallergie gegen Nickel im Vergleich zu den Teilnehmern ohne Kontaktallergie gegen Nickel dargestellt.

Tabelle 6 - Ergebnisse der Patienten mit Kontaktallergie gegen Nickel im Vergleich zu jenen ohne Kontaktallergie gegen Nickel (n.s. = nicht signifikant) anhand bivariater Datenanalyse.

	<b>Kontaktallergie gegen Nickel (n=223)</b>	<b>Keine Kontaktallergie p- Wert gegen Nickel (n=194)</b>
Alter < 65	78,9% (176)	49,5% (96) < 0,001
Weiblich	88,3% (197)	63,4% (123) < 0,001
Gesicht	24,7% (55)	24,7% (48) n.s.
Hände	18,4% (41)	21,7% (42) n.s.
Stamm	8,1% (18)	5,7% (11) n.s.
Beine	15,3% (34)	20,1% (39) n.s.
Füße	2,7% (6)	4,2% (8) n.s.
Sonstiges	30,9% (69)	23,7% (46) 0,099
Allergische Rhinokonjunktivitis	26,1% (58)	20,1% (39) n.s.
Atopische Dermatitis	13,5% (30)	12,9% (25) n.s.
Allergisches Asthma	12,1% (27)	8,3% (16) n.s.
Händewaschen/Wasserkontakt ≥ 10x pro Tag	49,8% (111)	34,5% (67) 0,002
Tragen von Plastikhandschuhen ≥ 2 Stunden pro Tag	14,4% (32)	8,8% (17) 0,077
Übermäßiges Schwitzen der Hände	6,7% (15)	7,7% (15) n.s.
aktuelle Raucher	20,6% (46)	11,9% (23) 0,016
frühere Raucher	29,2% (65)	27,3% (53) n.s.
Nichtraucher	50,2% (112)	60,8% (118) 0,03
Durchschnittliches Alter beim erstmaligen Auftreten einer Kontaktallergie	33,0±18.1 (n =148)	48,0±19.0 (n =140) < 0,001
Durchschnittliches Alter beim Beginn des Rauchens	17,4±3.5 (n =104)	19,3±5.3 (n =69) 0,006
Durchschnittliche Lebenszeit, in der geraucht wurde	22,7±14.3 (n =102)	25,1±13.5 (n =70) n.s.
Konsumierte Menge (g/Tag)	14,3±9.8 (n =95)	17,0±13.5 (n =66) n.s.
Schwere Raucher (≥ 15 g/Tag)	49,5% (47/95)	56,1% (37/66) n.s.

Die bivariate Datenanalyse ergab eine signifikant höhere Anzahl jüngerer Patienten (Alter < 65 Jahre) in der Gruppe der Patienten mit Kontaktallergie gegen Nickel (78,9%; 176/223) als in der Gruppe ohne Kontaktallergie gegen Nickel (49,5%; 96/194) ( $p < 0,001$ ). Dementsprechend gab es signifikante Unterschiede bei weiblichen Patienten (88,3%; 197/223) mit Kontaktallergie gegen Nickel im Gegensatz zu (63,4%; 123/194) mit Kontaktallergie gegen die anderen Substanzen ( $p < 0,001$ ). Auch Patienten, welche 10 mal oder mehr pro Tag ihre Hände waschen, beziehungsweise Wasserkontakt haben (49,8%; 111/223) im Gegensatz zu (34,5%; 67/194) ( $p = 0,002$ ) und aktuelle Raucher (20,6%; 46/223) im Gegensatz zu (11,9%; 23/194) ( $p = 0,016$ ) fanden sich häufiger unter den Nickel Allergikern im Vergleich zum restlichen Kollektiv.

Patienten, welche angaben, zwei oder mehr Stunden pro Tag Plastikhandschuhe zu tragen, fanden sich tendenziell gehäuft unter den Nickelallergikern (14,4%; 32/223) im Gegensatz zu (8,8%; 17/194) ( $p = 0,077$ ).

Die multivariate Datenanalyse (Tabelle 7) ergab, dass folgende klinische Merkmale mit einem erhöhten Risiko für eine Kontaktallergie gegen Nickel korrelieren: Alter < 65 Jahre (OR 3,14; 95%CI 2,04-5,03;  $p < 0,001$ ); Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq$  10 Mal pro Tag (OR 1,48; 95%CI 0,95-2,30;  $p = 0,080$ ), weibliches Geschlecht (OR 3,85; 95%CI 2,26-6,71;  $p < 0,001$ ) und aktueller Raucherstatus (OR 1,98; 95%CI 1,08-3,71;  $p = 0,026$ ), wohingegen das Tragen von Plastikhandschuhen  $\geq$  2 Stunden pro Tag keinen Risikofaktor hierfür darstellte (OR 1,19; 95%CI 0,60-2,44;  $p = 0,621$ ).

Tabelle 7 - Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen Nickel anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant)

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Quotenverhältnis (OR)</b>	<b>95% Konfidenzintervall (CI)</b>	<b>P-Wert</b>
Alter < 65 Jahre	3,14	2,04-5,03	< 0,001
Weibliches Geschlecht	3,85	2,26-6,71	< 0,001
Händewaschen/Wasserkontakt ≥ 10 x pro Tag	1,48	0,95-2,30	0,080
Tragen von Plastikhandschuhen ≥ 2h am Tag	1,19	0,60-2,44	n.s.
aktuelle Raucher	1,98	1,08-3,71	0,026

### 3.3 Perubalsam

Die Ergebnisse der bivariaten Datenanalyse von Patienten mit Kontaktallergie gegen Perubalsam im Vergleich zu jenen ohne Kontaktallergie gegen Perubalsam ergaben bei den folgenden klinischen Merkmalen ein signifikant gehäuftes Auftreten in der Gruppe der PB Allergiker: Alter ≥ 65 Jahre (60,8%; 65/107) im Gegensatz zu (25,8%; 80/310) ( $p < 0,001$ ) und Beinekzem (24,3%; 26/107) im Gegensatz zu (15,2%; 47/310) ( $p = 0,032$ ).

Die Häufigkeit der aktuellen Raucher war signifikant niedriger in der Gruppe der Patienten mit Kontaktallergie gegen Perubalsam als in der Gruppe der anderen Kontaktallergien (8,4%; 9/107) im Gegensatz zu (19,4%; 60/310) ( $p = 0,009$ ).

Bei dem klinischen Merkmal des Händewaschens/Wasserkontakts ≥ 10 mal pro Tag konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden (8,4%; 39/107) im Gegensatz zu (44,8%; 139/310) ( $p = 0,130$ ).

Die multivariate Datenanalyse (Tabelle 8) ergab ein Alter  $\geq 65$  Jahre (OR 3,81; 95%CI 2,34-6,25;  $p < 0,001$ ) und männliches Geschlecht (OR 2,51; 95%CI 1,46-4,32;  $p < 0,001$ ) als Hauptrisikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen Perubalsam in unserem Kollektiv (Tabelle 8).

Tabelle 8 - Signifikante Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen Perubalsam anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant)

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Quotenverhältnis (OR)</b>	<b>95 % Konfidenzin- tervall (CI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter $\geq 65$ Jahre	3,81	2,34-6,25	< 0,001
Männliches Geschlecht	2,51	1,46-4,32	< 0,001
Händewaschen/ Wasserkontakt $\geq 10$ x pro Tag	0,88	0,53-1,45	n.s.
Beinekzem	1,06	0,58-1,98	n.s.
aktuelle Raucher	0,40	0,17-0,84	0,015

### 3.4 Kolophonium

Die bivariate Datenanalyse zeigte signifikant mehr männliche Betroffene in der Gruppe der Patienten mit Kontaktallergie gegen Kolophonium als in der Gruppe der Patienten ohne Kontaktallergie gegen Kolophonium (35,6%; 16/45) im Gegensatz zu (21,8%; 81/372) ( $p = 0,039$ ). Im Gegensatz hierzu fanden sich signifikant weniger Teilnehmer mit Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  Mal pro Tag in der Gruppe der Patienten mit Kontaktallergie gegen Kolophonium als in der Gruppe ohne diese Kontaktallergie (22,2%; 10/45) im Gegensatz zu (45,2%; 168/372) ( $p = 0,003$ ).

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bezüglich der klinischen Merkmale Alter  $\geq 65$  Jahre (42,2%; 19/45) im Gegensatz zu (33,9%; 126/372) ( $p = 0,267$ ) und aktuelle Raucher (8,9%; 4/45) im Gegensatz zu (17,5%; 65/372) ( $p = 0,201$ ).

Die multivariate Datenanalyse zeigte, dass aktuelle Raucher (OR 0,46; 95%CI 0,13-1,21; p = 0,121), das männliche Geschlecht (OR 1,65; 95%CI 0,81-3,25; p = 0,164) sowie ein Alter  $\geq 65$  Jahre (OR 1,19; 95%CI 0,61-2,28; p = 0,596) kein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein einer Kontaktallergie gegen Kolophonium darstellen, wohingegen Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  mal pro Tag (OR 0,39; 95%CI 0,17-0,79; p = 0,009) in unserem Kollektiv als Risikofaktor betrachtet werden kann (Tabelle 9).

Tabelle 9 - Signifikante Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen Kolophonium anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant)

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Quotenverhältnis (OR)</b>	<b>95% Konfidenzin- tervall (CI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter $\geq 65$ Jahre	1,19	0,61-2,28	n.s.
Männliches Geschlecht	1,65	0,81-3,25	n.s.
Händewaschen/ Wasserkontakt $\geq 10$ x pro Tag	0,39	0,17-0,79	0,009
aktuelle Raucher	0,46	0,13-1,21	n.s.

### 3.5 MCI/MI/MI

Die bivariate Datenanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede in den beiden zu vergleichenden Patientengruppen (Patienten mit Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI und Patienten ohne Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI) bei den folgenden klinischen Merkmalen:

Alter  $< 65$  Jahre (66,7%; 28/42) im Gegensatz zu (65,1%; 244/375) (p = 0,836), männlich (33,3%; 13/42) im Gegensatz zu (22,1%; 83/375) (p = 0,103), Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  x pro Tag (42,9%; 18/42) im Gegensatz zu (42,7%; 160/375) (p = 0,981) und aktuelle Raucher (23,8%; 10/42) im Gegensatz zu (15,7%; 59/375) (p = 0,182).

Die multivariate Datenanalyse ergab, dass keines der genannten Merkmale mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI einhergeht (Tabelle 10).

Tabelle 10 - Signifikante Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen MCI/MI (MI) anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant)

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Quotenverhältnis (OR)</b>	<b>95% Konfidenzin- tervall (CI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter < 65 Jahre	1,12	0,56-2,31	n.s.
Männliches Geschlecht	1,79	0,85-3,66	n.s.
Händewaschen/Wasserkontakt 10 x pro Tag	1,12	0,57-2,17	n.s.
aktuelle Raucher	1,56	0,68-3,29	n.s.

### 3.6 Übermäßiges Schwitzen der Hände

Die bivariate Datenanalyse ergab, dass eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit einem Alter < 65 Jahre (86,7%; 26/30) im Gegensatz zu (63,3%; 246/387) ( $p = 0,009$ ) und mehr aktuelle Raucher (46,7%; 14/30) im Gegensatz zu (14,2%; 55/387) ( $p < 0,001$ ) in der Gruppe der Patienten war, die an übermäßigem Schwitzen der Hände leiden als in der, die dies nicht tun. Die Häufigkeit der männlichen Patienten (30,0%; 9/30) im Gegensatz zu (22,7%; 88/387); ( $p = 0,373$ ) und der mit Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  x pro Tag (46,7%; 14/30) im Gegensatz zu (42,4%; 164/387) ( $p = 0,647$ ) ergab keine signifikanten Unterschiede in den beiden Patientengruppen.

In der multivariaten Datenanalyse ergab sich, dass bei Patienten mit einem Alter < 65 Jahren (OR 3,37; 95%CI 1,22-11,97;  $p = 0,017$ ) und bei solchen, die aktuelle Raucher sind (OR 4,40; 95%CI 1,98-9,68;  $p < 0,001$ ) ein erhöhtes Risiko bezüglich des Übermäßigen Schwitzens der Hände besteht (Tabelle 11).

Tabelle 11 - Signifikante Risikofaktoren für übermäßiges Schwitzen der Hände anhand multivariater Datenanalyse  
(n.s. = nicht signifikant)

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Quotenverhältnis (OR)</b>	<b>95% Konfidenzin- tervall (CI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter < 65 Jahre	3,37	1,22-11,97	0,017
Männliches Geschlecht	1,67	0,66-4,02	n.s.
Händewaschen/ Wasserkontakt ≥10 x pro Tag	1,19	0,53-2,65	n.s.
aktuelle Raucher	4,40	1,98-9,68	<0,001

### 3.7 Handekzem

Die bivariate Datenanalyse ergab, dass die Häufigkeit der folgenden klinischen Merkmale in der Gruppe der Patienten mit Handekzem signifikant höher ist als in der Gruppe ohne Handekzem:

Alter < 65 Jahre (79,3%; 65/83) mit Handekzem im Gegensatz zu (62,0%; 207/334) ( $p = 0,005$ ) und das übermäßige Schwitzen der Hände (16,9%; 14/83) im Gegensatz zu (4,8%; 16/334) ( $p < 0,001$ ). Die Anzahl der weiblichen Patienten (77,1%; 64/83) im Gegensatz zu (76,7%; 256/334) ( $p = 0,929$ ), von Patienten mit Händewaschen/Wasserkontakt ≥ 10 mal pro Tag (42,2%; 35/83) im Gegensatz zu (42,8%; 143/334) ( $p = 0,915$ ) und von aktuellen Rauchern (19,3%; 16/83) im Gegensatz zu (15,9%; 53/334) ( $p = 0,455$ ) ergab keine signifikanten Unterschiede in den beiden Patientengruppen.

Da das klinische Merkmal weibliches Geschlecht keinen signifikanten Unterschied aufwies, wurde dieses Merkmal nicht für die multivariate Datenanalyse verwendet. Ergebnis der multivariaten Datenanalyse war, dass das Alter < 65 Jahre (OR 2,05; 95%CI 1,16-3,78;  $p = 0,013$ ) und übermäßiges Schwitzen der Hände (OR 3,67; 95%CI 1,63-8,24;  $p = 0,002$ ) mit einem Handekzem korrelierten, bei den aktuellen Rauchern sowie beim männlichen Geschlecht war kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar (OR 0,88; 95% CI 0,44-1,69;  $p = 0,717$ ) (Tabelle 12).

Tabelle 12 - Signifikante Risikofaktoren für das Vorhandensein eines Handekzems anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant)

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Quotenverhältnis (OR)</b>	<b>95 % Konfidenzin- tervall (CI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter < 65 Jahre	2,05	1,16-3,78	0,013
Männliches Geschlecht	1,04	0,55-1,90	n.s.
Händewaschen/ Wasserkontakt ≥ 10 x pro Tag	0,92	0,55-1,54	n.s.
Übermäßiges Schwitzen der Hände	3,67	1,63-8,24	0,002
aktuelle Raucher	0,88	0,44-1,69	n.s.

In Abbildung 5 ist die Häufigkeit der Patienten mit einseitigem Handekzem in Beziehung zu ihrem aktuellen Raucherstatus dargestellt. Von 70 Patienten mit Handekzem erkrankten 26 Patienten (37,1%) an einem einseitigen und 44 Patienten (62,9%) an einem beidseitigen Ekzem, wobei in 13 Fällen keine Antwort diesbezüglich gegeben wurde.

Das Vorkommen eines einseitigen Handekzems ist tendenziell häufiger bei aktuellen Rauchern (62,5%; 10/16) und früheren Rauchern (50,0%; 7/14) als bei Nichtrauchern (22,5%; 9/40). Das Quotenverhältnis (OR) für den Raucherstatus (aktuelle Raucher im Gegensatz zu früheren und Nichtrauchern) betrug 3,96. Bei Rauchern und Nichtrauchern korrespondierte in vielen Fällen die jeweilig betroffene Hand zur dominanten Hand (Tabelle 13).

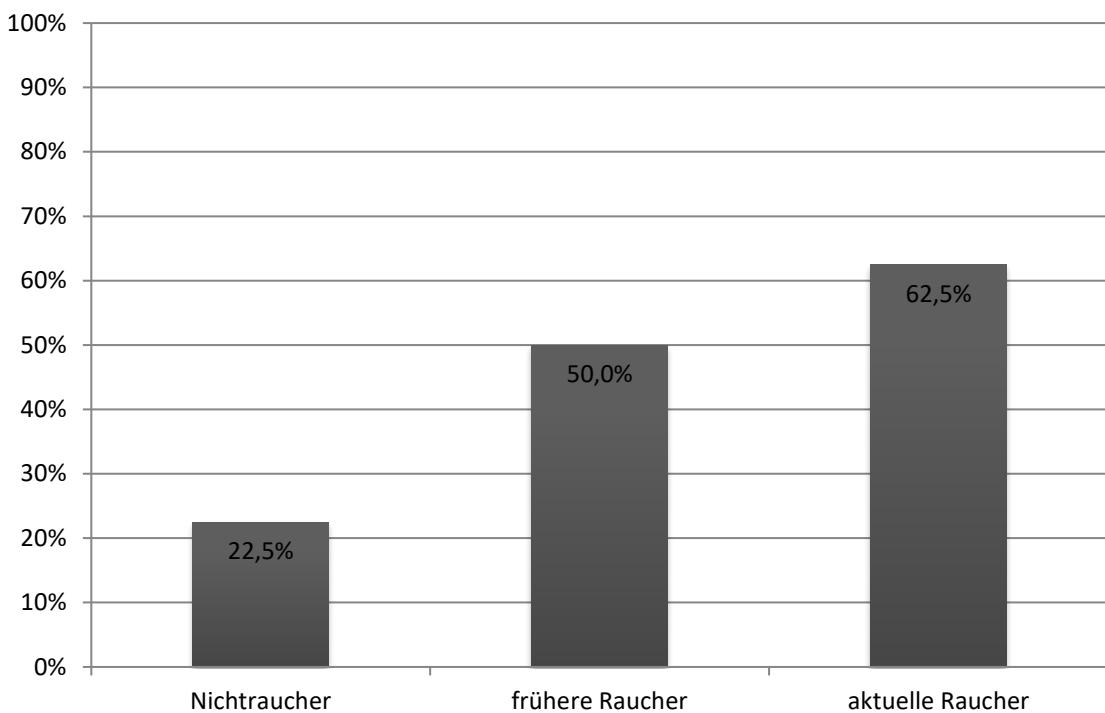


Abbildung 5 - Häufigkeiten der einseitigen Läsionen bei Patienten mit Handekzem im Bezug zum Raucherstatus (univariate Datenanalyse)

Tabelle 13 - Zusammenhang zwischen betroffener und dominanter Hand in allen drei Rauchergruppen (r = Läsion der rechten Hand, l = Läsion der linken Hand, R = Rechtshänder, L = Linkshänder, univariate Datenanalyse)

	r/R	l/R	r/L	l/L
<b>Nichtraucher</b>	6/8	2/8	0/0	1/1
<b>frühere Raucher</b>	6/7	1/7	0/0	0/0
<b>aktuelle Raucher</b>	5/8	3/8	0/0	2/2

### 3.8 Klinische Merkmale im Bezug zum Alter

Um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen verschiedenen Altersgruppen zu erzielen, wurde das Studienkollektiv in drei verschiedene Generationen eingeteilt.

1. 18-40 Jahre (n = 67)
2. 41-65 Jahre (n = 205)
3. ≥ 65 Jahre (n = 145)

Die Ergebnisse der Auswertung zeigten ein unterschiedlich häufiges Vorkommen verschiedener klinischer Merkmale in den 3 Generationen.

In den ersten beiden Generationen waren im Vergleich zur dritten Generation weibliche Patienten (88,1% für die 1. Generation; 80,0% für die 2. und 66,9% für die 3.; p = 0,001) stärker vertreten. Das Selbe galt für Patienten mit einer Kontaktallergie gegen Nickel (64,2% für die 1. Generation; 64,9% für die 2. und 32,4% für die 3. ; p < 0,001), für Patienten mit einem Handekzem (37,3% für die 1. Generation; 19,5% für die 2. und 12,4% für die 3. ; p > 0,001), für Patienten mit atopischem Ekzem (32,8% für die 1. Generation; 9,8% für die 2. und 9,0% für die 3. ; p < 0,001), für Patienten, welche mehr als 2 Stunden pro Tag Plastikhandschuhe tragen (11,9% für die 1. Generation; 15,6% für die 2. und 6,2% für die 3. ; p = 0,035), für Patienten, welche an übermäßigem Schwitzen der Hände leiden (9,0% für die 1. Generation; 9,8% für die 2. und 2,8% für die 3. ; p = 0,037) und für aktuelle Raucher (20,9% für die 1. Generation, 20,0% für die 2. und 9,7% für die 3. ; p = 0,022).

Ein inverses Verhalten zeigen die folgenden klinischen Merkmale, d.h. ihre Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter: Kontaktsensibilisierung gegenüber Perubalsam (9,0% für die 1. Generation; 17,5% für die 2. und 44,8% für die 3. ; p < 0,001), Patienten mit Ekzemlokalisierung am Bein (1,5% für die 1. Generation; 13,7% für die 2. und 30,3% für die 3. ; p < 0,001).

Keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Generationen zeigte sich bei Patienten mit einer Kontaktallergie gegen Kolophonium (13,4% für die 1. Generation; 8,3% für die 2. und 13,1% für die 3. ; p = 0,270) und bei Patienten mit einer Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI (13,4% für die 1. Generation; 9,3% für die 2. und 9,7% für die 3. ; p = 0,604).

Abbildung 6 und 7 zeigen die Zusammenhänge zwischen den drei Generationen und den jeweiligen klinischen Merkmalen in zwei verschiedenen Darstellungen, bei letzter mit Markierung derjenigen Merkmale, welche signifikant waren.

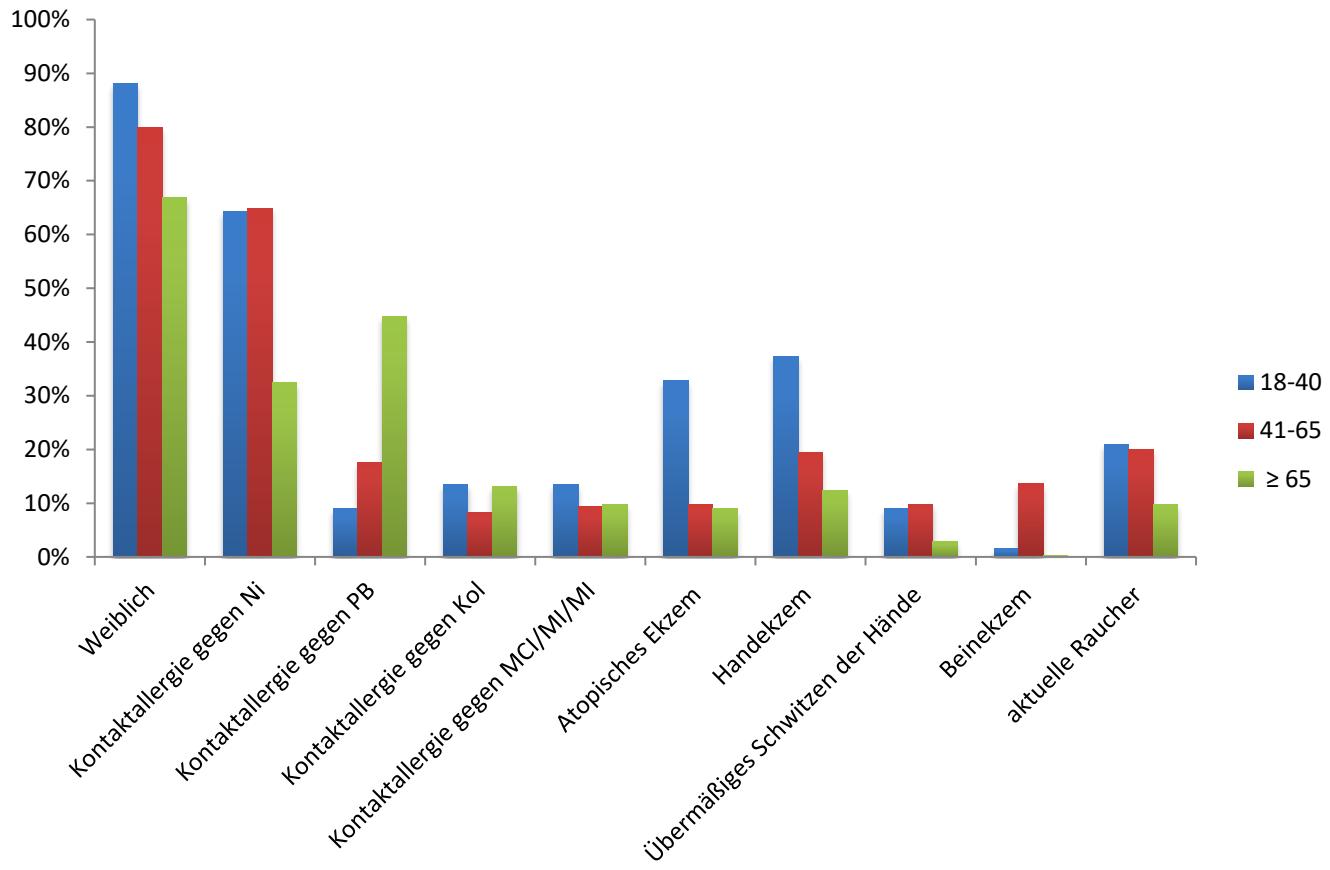


Abbildung 6 - Klinische Merkmale im Bezug zum Alter (Chi Quadrat Test).

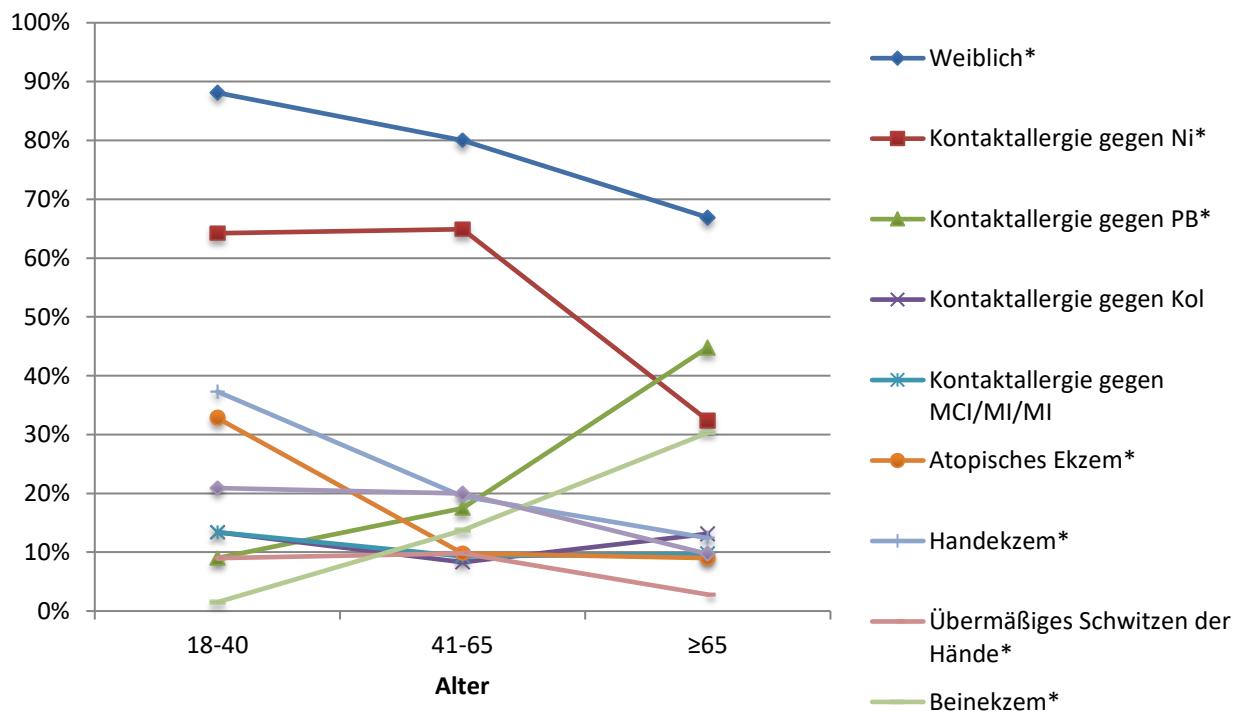


Abbildung 7 - Klinische Merkmale im Bezug zum Alter. Signifikante Unterschiede sind mit einem Stern\* markiert (Chi Quadrat Test).

### 3.9 Klinische Merkmale im Bezug zum Raucherstatus

Eine Übersicht zwischen positiv getestetem Allergen und Raucherstatus im Gesamtkollektiv (n = 417) zeigt Tabelle 14. 20,6% (46/223) aller Patienten mit Nickelallergie sind aktuelle Raucher, 29,2% (65/223) frühere Raucher und 50,2% (112/223) sind Nichtraucher. 8,4% (9/107) aller Patienten mit Kontaktallergie gegen Perubalsam sind aktuelle Raucher, 29,0% sind frühere Raucher und 62,6% sind Nichtraucher. 8,9% (4/45) der Patienten mit einer Sensibilisierung gegen Kolophonium sind aktuelle Raucher, 24,4% sind frühere Raucher und 66,7% (30/45) sind Nichtraucher. 23,8% (10/42) aller Patienten mit Allergie gegen MCI/MI/MI sind aktuelle Raucher, 26,2% (11/42) sind frühere Raucher und 50,0% (21/42) sind Nichtraucher.

In Tabelle 15 wird die Beziehung zwischen dem Raucherstatus und dem jeweils positiv getesteten Allergen, ebenfalls im Gesamtkollektiv (n = 417), dargestellt. In der Gruppe der Nichtraucher (n = 230) sind 48,7% (112/230) an einer Kontaktallergie gegen Nickel, 29,1% (67/230) an einer Kontaktallergie gegen Perubalsam, 13,1% (30/230) an einer Kontaktallergie gegen Kolophonium und 9,1% (21/230) an einer Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI erkrankt.

Bei den früheren Rauchern (n = 118) sind 55,1% von einer Kontaktallergie gegen Nickel, 26,3% (31/118) von einer Kontaktallergie gegen Perubalsam, 9,3% (11/118) von einer Kontaktallergie gegen Kolophonium und ebenfalls 9,3% (11/118) von einer Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI betroffen.

In der Gruppe der aktuellen Raucher (n = 69) haben 66,7% (46/69) eine Kontaktallergie gegen Nickel, 13,0% (9/69) eine Kontaktallergie gegen Perubalsam, 5,8% (4/69) eine Kontaktallergie gegen Kolophonium und 14,5% (10/69) eine Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI.

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht aller klinischen Merkmale im Bezug zum Raucherstatus.

Beim Vergleich von Nichtrauchern, früheren Rauchern und aktuellen Rauchern zeigt sich bezogen auf die folgenden von uns erfassten Merkmale eine Assoziation zwischen Alter < 65 (Nichtraucher 60,9%; frühere Raucher 65,3%; aktuelle Raucher 79,7%; p = 0,016), Kontaktallergie gegen Nickel (48,7%; 55,1%; 66,7%; p = 0,029) und übermäßigem Schwitzen der Hände (5,7%; 2,5% und 20,3%; p < 0,001). Im Gegensatz dazu ist bei zwei weiteren Merkmalen eine gegenläufige Assoziation zu beobachten. Kontaktallergie gegen Perubalsam (29,1%; 26,3% und 13,0%; p = 0,027) und Beinekzem (17,4%; 22,9% und 8,7%; p = 0,048).

Das durchschnittliche Lebensalter beim erstmaligen Auftreten einer Kontaktallergie ist bei aktuellen Rauchern geringer als bei Nichtrauchern, allerdings nicht geringer als bei früheren Rauchern (Nichtraucher  $42,7 \pm 20,3$  Jahre;  $p = 0,053$ ; frühere Raucher  $37,9 \pm 20,4$ ;  $p = 0,718$ ; aktuelle Raucher  $35,5 \pm 17,0$  Jahre). Dieses Ergebnis erhielten wir mithilfe des Dunnett's Test, indem wir Nichtraucher mit aktuellen Rauchern und frühere Raucher mit aktuellen Rauchern verglichen. Die Gruppe der aktuellen Raucher war dabei unsere Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Lebenszeit, in der in der geraucht wurde, ist bei aktuellen Rauchern signifikant länger als bei früheren Rauchern ( $30,8 \pm 12,8$  Jahre bei aktuellen Rauchern im Gegensatz zu  $19,5 \pm 13,0$  Jahre bei früheren Rauchern;  $p < 0,001$ ).

Folgende Merkmale ergaben keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich zwischen aktuellen und früheren Rauchern: Das Durchschnittliche Alter, mit dem Patienten anfingen zu rauen (18,2 $\pm$ 4,4 Jahre bei aktuellen Rauchern im Gegensatz zu 18,2 $\pm$ 4,4 Jahre bei früheren Rauchern;  $p = 0,979$ ); die konsumierte Menge pro Tag in Gramm (13,9 $\pm$ 7,8 im Gegensatz zu 16,4 $\pm$ 13,5 g/ Tag;  $p = 0,174$ ) und die Häufigkeit der schweren Raucher, also Patienten, die mehr als 15 Gramm pro Tag konsumieren (32/68, 47,1% im Gegensatz zu 52/93, 55,9%;  $p = 0,267$ ).

Bei den Werten, welche in Prozent angegeben sind, also Häufigkeiten angeben, wurde der Chi-Quadrat Test angewandt. Da bei 3 Gruppen Vergleichen die p-Werte lediglich etwas über Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen aussagen, aber keine Signifikanzaussagen getroffen werden können, verglichen wir immer nur 2 Gruppen miteinander (Nicht- und frühere Raucher, zusammengefasst als aktuelle Nichtraucher mit aktuellen Rauchern).

Tabelle 14 - Zusammenhang zwischen positiv getesteten Allergenen und Raucherstatus (Chi Quadrat Test).

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Nickel (n = 223)</b>	<b>Perubalsam (n = 107)</b>	<b>Kolophonium (n = 45)</b>	<b>MCI/MI/MI (n = 42)</b>	<b>Gesamt (n = 417)</b>
aktuelle Raucher	20,6% (46/223)	8,4% (9/107)	8,9% (4/45)	23,8% (10/42)	16,5% (69/417)
frühere Raucher	29,2% (65/223)	29,0% (31/107)	24,4% (117/45)	26,2% (11/42)	28,3% (118/417)
Nichtraucher	50,2% (112/223)	62,6% (67/107)	66,7% (30/45)	50,0% (21/42)	55,2% (230/417)

Tabelle 15 - Zusammenhang zwischen Raucherstatus und positiv getesteten Allergenen (Chi Quadrat Test).

<b>Klinische Merkmale</b>	<b>Nichtraucher (n = 230)</b>	<b>frühere Raucher (n = 118)</b>	<b>aktuelle Raucher (n = 69)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Gesamt</b>
Kontaktallergie gegen Ni	48,7% (112/230)	55,1% (65/118)	66,7% (46/69)	0,029	223
Kontaktallergie gegen PB	29,1% (67/230)	26,3% (31/118)	13,0% (9/69)	0,027	107
Kontaktallergie gegen KOL	13,1% (30/230)	9,3% (11/118)	5,8% (4/69)	0,196	45
Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI	9,1% (21/230)	9,3% (11/118)	14,5% (10/69)	0,409	42

Tabelle 16 - Klinische Merkmale im Bezug zum Raucherstatus mit aktuellen Rauchern als Kontrollgruppe, Nicht- und früheren Rauchern als Vergleichsgruppe (Dunnett's Test, Chi-Quadrat Test)

	Nichtraucher (n = 230)	frühere Raucher (n = 118)	aktuelle Raucher (n = 69)	p-Wert
Alter < 65	60,9% (140)	65,3% (77)	79,7% (55)	0,016
Weiblich	85,2% (196)	64,4% (76)	69,6% (48)	< 0,001
Kontaktallergie gegen Nickel	48,7% (112)	55,1% (65)	66,7% (46)	0,029
Kontaktallergie gegen Perubalsam	29,1% (67)	26,3% (31)	13,0% (9)	0,027
Kontaktallergie gegen Kolophonium	13,1% (30)	9,3% (11)	5,8% (4)	0,196
Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI	9,1% (21)	9,3% (11)	14,5% (10)	0,409
Gesicht	25,7% (59)	21,2% (25)	27,5% (19)	0,551
Hände	22,2% (51)	13,5% (16)	23,2% (16)	0,123
Stamm	6,5% (15)	8,5% (10)	5,8% (4)	0,730
Beine	17,4% (40)	22,9% (27)	8,7% (6)	0,048
Füße	3,9% (9)	3,4% (4)	1,5% (1)	-
Sonstiges	24,3% (56)	30,5% (36)	33,3% (23)	0,240
Allergische Rhinokonjunktivitis	24,8% (57)	22,9% (27)	1,8% (13)	0,588
Atopische Dermatitis	139% (32)	13,6% (16)	10,1% (7)	0,713
Allergisches Asthma	10,0% (23)	11,9% (14)	8,7% (6)	0,769
Händewaschen/Wasserkontakt ≥ 10 x pro Tag	43,9% (101)	39,0% (46)	44,9% (31)	0,624
Tragen von Plastikhandschuhen ≥ 2h pro Tag	12,2% (28)	6,8% (8)	18,8% (13)	0,045
Übermäßiges Schwitzen der Hände	5,7% (13)	2,5% (3)	20,3% (14)	< 0,001
Durchschnittliches Alter beim erstmaligen Auftreten einer Kontaktallergie	42,7±20,3 (n = 166; p = 0,053*)	37,9±20,4 (n = 76; p = 0,718*)	35,5±170 (n = 46, Referenz)	-
Durchschnittliches Alter beim Beginn des Rauchens	- (n = 112)	18,2±4,4 (n = 61)	18,2±4,4 (n = 61)	0,979
Durchschnittliche Lebenszeit, in der ge- raucht wurde (Jahre)	- (n = 109)	19,5±130 (n = 63)	30,8±12,8 (n = 63)	< 0,001
Konsumierte Menge (g/Tag)	-	16,4±135 (n = 93)	13,9±7,8 (n = 68)	0,174
Schwere Raucher (≥ 15g/Tag)	-	55,9% (52/93)	47,1% (32/68)	0,267

### 3.10 Vorhersagemodell für eine Kontaktallergie gegen Nickel bei erwachsenen Patienten mit Kontaktdermatitis

Entsprechend der Ergebnisse der multivariaten Analyse, welche in Abschnitt 3.2 dargestellt wurden, wurden für das Erstellen des Vorhersagemodells folgende klinische Merkmale als Risikofaktoren für eine Kontaktallergie gegen Nickel angenommen: Weibliche Patienten, Patienten mit Alter < 65 Jahre, aktuelle Raucher und Patienten, welche  $\geq 10$  x pro Tag Händewaschen beziehungsweise Wasserkontakt haben- basierend auf einem p-Wert  $< 0,10$ .

Insgesamt wurden für das Vorhersagemodell 9 Punkte wie folgt vergeben: Jeweils 3 Punkte für weibliche Patienten und Patienten mit Alter < 65 Jahre; 2 Punkte für aktuelle Raucher; 1 Punkt für Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  x pro Tag.

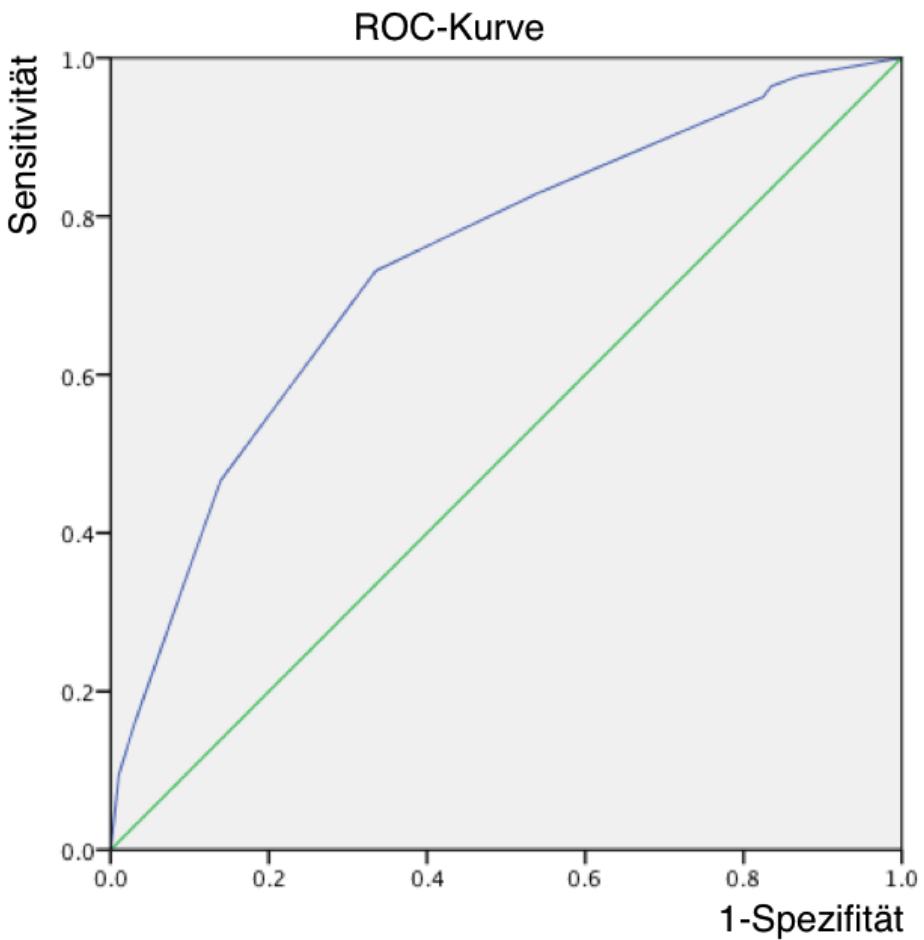
Wir berechneten die Summe aller Punkte für jeden Patienten und erstellten mit Hilfe des Youden-Index eine Receiver-Operating-Characteristics- Kurve (ROC- Kurve). Die Sensitivität, also die Richtig-Positiv-Rate wurde als Ordinate gewählt, während die Falsch-Positiv-Rate als Abszisse aufgetragen wurde. Es ergab sich eine Kurve, die deutlich oberhalb der Diagonalen lag, was für eine relativ große Genauigkeit spricht (Area under the curve AUC 0,74; 95%CI: 0,69-0,79) (Abb. 8).

Als Cut-Off Wert, also als Toleranzgrenze wurde eine Summe von insgesamt 6 Punkten gewählt. Die Häufigkeit, bei der eine Punktesumme von  $\geq 6$  Punkten auftrat, war signifikant höher in der Gruppe der Patienten mit einer Kontaktallergie gegen Nickel als in der Gruppe der Patienten mit einer der anderen untersuchten Kontaktallergien (PB, KOL, MCI/MI/MI) (73,1%; 163/223) mit Kontaktallergie im Gegensatz zu (33,5%; 65/194) ohne Nickel-Kontaktallergie ( $p < 0,001$ ).

Für eine Gesamtsumme von 0 Punkten lag die Sensibilisierungsrate gegen Nickel bei 16,7%, für 1-5 Punkte bei 34,6%, für 6-8 Punkte bei 69,3% und für 9 Punkte bei 91,3% (Abb.9).

Für die interne Validierung wurde die statistische Methode des Resampling (Bootstrapping-Technik) mit 1.000 Wiederholungen verwendet. In Tabelle 17 ist das Vorhersagemodell unserer Studie dargestellt. Es wurde der standardisierte Regressionskoeffizient beta (Beta-Wert) mit dem Beta- Regressionskoeffizient der Bootstrapping Technik verglichen.

Die zugeteilten Punkte in der jeweiligen Kategorie sind bei beiden Werten identisch.



AUC (Area under the curve) (95% CI) = 0,74 (0,69-0,79)

Abbildung 8 - ROC- Kurve erstellt mithilfe des Youden-Index für das Vorhersagemodell bezüglich einer Kontaktallergie gegen Nickel.

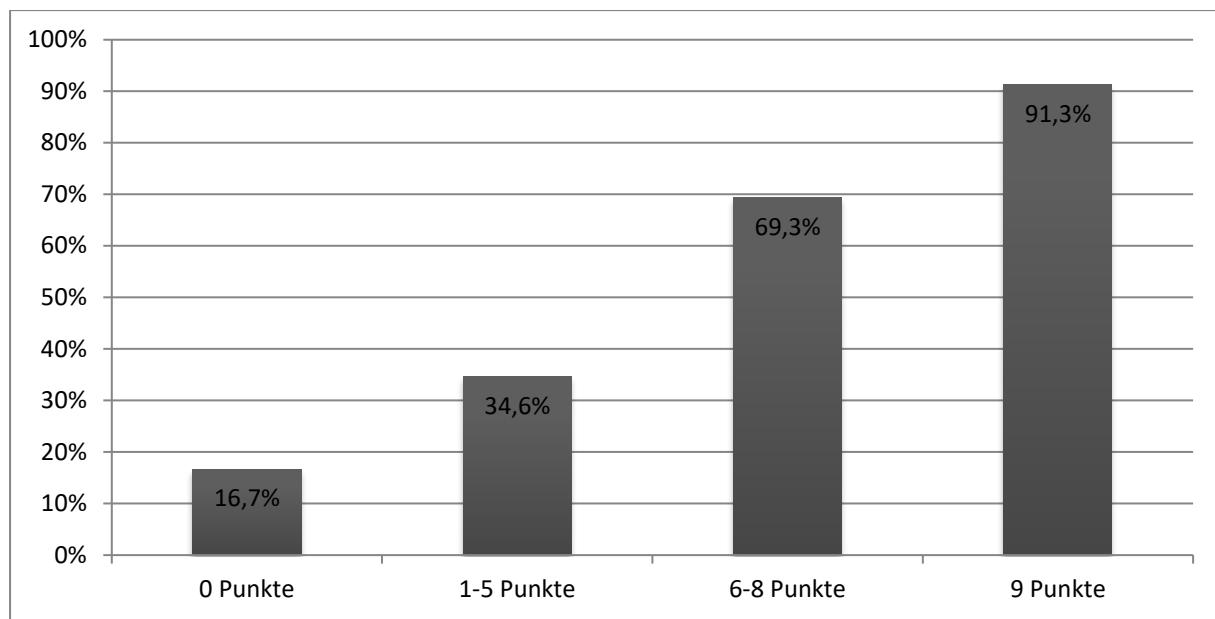


Abbildung 9 - Vorhersagemodell der Sensibilisierungsrate gegen Nickel in % basierend auf den jeweils vergebenen Punkten erstellt mithilfe der ROC-Kurve und dem Youden Index

Tabelle 17 - Vergleich des standardisierten Beta-Regressionskoeffizienten mit dem Beta-Regressionskoeffizienten der Bootstrapping-Technik ( $n = 417$ ).

	Standard Beta-Koeffizient	Bootstrapping Beta-Koeffizient	95%CI (Konfidenzintervall)	Punkte
Weibliches Geschlecht	1,35	1,38	0,79 – 1,99	3
Alter < 65	1,17	1,18	0,73 – 1,66	3
aktuelle Raucher	0,69	0,72	0,12 – 1,39	2
Händewaschen/ Wasserkontakt	0,41	0,42	0,04 – 0,85	1
$\geq 10$ x pro Tag				

## 4 Diskussion

Zielsetzung dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Kontaktallergien beziehungsweise dem Vorliegen eines allergischen Kontaktekzems und dem Tabakkonsum näher zu beleuchten. Außerdem wurde ein theoretisches Vorhersagemodell für die Entstehung einer Kontaktallergie gegen Nickel bei erwachsenen Patienten mit Kontaktdermatitis erstellt.

In einer Studie vom Robert Koch-Institut zur Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland wurden bundesweit repräsentative Daten zum allergischen Krankheitsgeschehen von 7988 Erwachsenen im Alter zwischen 18 bis 79 Jahren anhand ärztlicher Diagnose erfasst. Dabei betrug die Lebenszeitprävalenz bei Erwachsenen in Deutschland für Kontaktekzeme 8,1%. Nur Asthma bronchiale mit 8,6% sowie Heuschnupfen mit 14,8% kommen in der Allgemeinbevölkerung häufiger vor [29]. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, welch große Rolle die Krankheit Kontaktekzem in der Bevölkerung sowie im klinischen Alltag darstellt.

Laut einer weiteren repräsentativen Studie zu allergischen Krankheiten in Deutschland, die anhand einer Befragung der Berufsgenossenschaften durchgeführt wurde, liegt die Einjahresprävalenz aller allergischen Kontaktekzeme bei 7% [29].

Laut einer Untersuchung bezüglich des Tabakkonsums in Deutschland, bei der beschäftigte Männer und Frauen zwischen 18 und 64 Jahren zwischen 1999 und 2013 befragt wurden, rauchten zu Beginn der Studie noch 39,9% und 2013, am Ende der Untersuchung, noch 34,4% der Männer. Bei den befragten Frauen sank die Zahl von 30,6% auf 26,8%. Dies zeigt, dass Tabakkonsum zwar rückläufig ist, es sich allerdings noch immer um ein weit verbreitetes Phänomen handelt [30].

Tabakkonsum beeinflusst zahlreiche Prozesse im menschlichen Körper, unter anderem auch in der Haut. Wie bereits an früherer Stelle beschrieben, führt Rauchen zur beschleunigten Hautalterung, zu einer gestörten Wundheilung und begünstigt einige Hautkrankheiten [20,21,22].

Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und dem Auftreten eines chronischen Handekzems sowie der Kontaktallergie gegen Nickel, und mutmaßen, dass beides häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern vorkommt [21].

Laut einer aktuellen Literaturübersichtsarbeit von Zimmer aus dem Jahre 2018 wurden in sieben von acht berücksichtigten Artikeln ein Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum und einer allergischen bzw. irritativen Kontaktdermatitis beschrieben. In neun von neunzehn Arbeiten trat ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und dem chronischen Handekzem auf. Dies zeigt, dass Tabakkonsum sowohl für die Kontaktallergie, als auch für das CHE einen wichtigen Risikofaktor darstellt [31].

Bis heute weniger gut untersucht ist die Fragestellung, ob auch die Entwicklung von Kontaktallergien gegen andere Allergene außer Nickel durch Rauchen begünstigt wird. Zwar findet man in der Literatur Belege, dass beispielsweise Perubalsam und Kolophonium im Tabak vorkommen [26,27], ob Kontaktallergien darauf bei Rauchern häufiger sind, ist jedoch weitgehend unklar. Aus diesem Grund haben wir in unserer Arbeit neben Nickel ein weiteres Augenmerk auf diese beiden Allergene geworfen. Weitere von uns untersuchte Allergene waren MCI/MI bzw. MI, als Substanzen, die nicht im Tabak zu erwarten sind („Kontrolle“).

Im Rahmen unserer Arbeit wurden Patienten mit positiven Reaktionen auf Nickel, Perubalsam, Kolophonium, oder MCI/MI/MI kontaktiert und zu ihrem Rauchverhalten befragt. Die Ergebnisse der Befragung wurden im Hinblick auf die einzelnen Allergene und weitere klinische Gesichtspunkte wie das Vorhandensein von Handekzem, palmarer Hyperhidrose oder Wasserkontakt untersucht.

Etwa die Hälfte aller teilnehmenden Patienten (55,2%) gaben an, Nichtraucher zu sein bzw. keine Rauchervergangenheit zu haben, wohingegen 44,8% Patienten entweder angaben, aktiver Raucher zu sein, oder früher geraucht zu haben.

In zahlreichen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Entstehung einer Nickelallergie beschrieben [17,21,23,24]. Aktueller Raucher zu sein stellte in unserer Studie einen signifikanten Risikofaktor für das Vorhandensein einer Nickelallergie dar (OR 1,98; 95%CI 1,08-3,71; p = 0,026).

In der Gruppe der Nichtraucher hatten 48,7% eine Nickelallergie; in der Gruppe der früheren Raucher waren es 55,1% und in der Gruppe der aktuellen Raucher 66,7%. Vergleicht man diese Gruppen miteinander, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied (p = 0,029). In der bereits zitierten Studie von Molin, Ruzicka, Herzinger et al. (2015) wurde angedeutet, dass Raucher im Gegensatz zu Nichtrauchern häufiger an einer Kontaktallergie gegen Nickel erkranken [21]. Auf den aktuellen Raucherstatus wurde hierbei allerdings keine Rücksicht genommen, ebenso

wenig wie in der Studie von Linneberg et al. (2003), bei der bei mehr als 15 Packyears eine signifikante Assoziation zwischen Rauchen und der Entstehung von Kontaktallergien im Allgemeinen, sowie auch der Sensibilisierung gegenüber Nickel im Speziellen beobachtet werden konnte [24]. Somit konnten wir mit unserer Studie einen neuen Ansatz liefern, der belegt, dass der Raucherstatus relevant ist. Vergleicht man die Häufigkeit der Nickelsensibilisierung nur innerhalb der Gruppen der früheren Raucher im Gegensatz zu aktuellen Rauchern, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,120$ ). Diese Ergebnisse in Bezug auf den Raucherstatus zeigen, dass Patienten, die aktuell rauchen, im Vergleich zu früheren Rauchern zwar ein höheres Risiko haben, an einer Kontaktallergie gegen Nickel zu erkranken, die Unterschiede im Vergleich zur Gruppe der Nichtraucher allerdings deutlich gravierender ausfallen.

Bei Perubalsam und Kolophonium wurde im Vergleich zu Nickel ein inverses Ergebnis bezüglich des Raucherstatus festgestellt. Deutlich mehr Patienten mit Kontaktallergie gegen Perubalsam oder Kolophonium bezeichneten sich als Nichtraucher im Verhältnis zu früheren Rauchern und aktuellen Rauchern. Die Häufigkeit der aktuellen Raucher war signifikant niedriger in der Gruppe der Patienten mit Kontaktallergie gegen Perubalsam als in der Gruppe der anderen Kontaktallergien ( $p = 0,009$ ). Im Gegensatz zur Kontaktallergie gegen Nickel stellte also der aktuelle Raucherstatus keinen Risikofaktor für das Entstehen einer Kontaktallergie gegen Perubalsam dar.

Das Allergen Kolophonium ist eine Mischung aus mehr als 100 Verbindungen, die ursprünglich von den Harzen der Pinienbäume gewonnen werden. Kolophonium stellt ein potentielles Allergen in Zigarettenfiltern dar [32]. Phenol-Formaldehyd-modifiziertes Kolophonium und Acrylsäure-modifiziertes Kolophonium werden außerdem für Aufdrucke auf Zigarettenpapier und Mundstücken verwendet [27].

Zwar wurde in der Studie von Glick et al. ein Zusammenhang zwischen einer allergischen Kontaktdermatitis und Kolophonium, freigesetzt durch Zigarettenpapier und Filter, festgestellt [33], dies konnte allerdings durch unsere Studie nicht bekräftigt werden. Unsere Daten zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Sensibilisierung gegen Kolophonium und Perubalsam und dem Rauchen.

Wir untersuchten nicht nur den Zusammenhang zwischen Rauchen und den verschiedenen Kontaktallergenen, es wurden auch verschiedene Raucherstatus sowie Menge und Art des Tabakkonsums in Hinblick auf bestimmte klinische Merkmale beachtet. In der Gruppe der Nichtraucher ( $n = 230$ ) sowie in der Gruppe der früheren Raucher ( $n = 118$ ) waren im Vergleich mit

den anderen getesteten Allergenen am meisten Patienten an einer an einer Kontaktallergie gegen Nickel erkrankt. Die Begründung, warum die Nickelallergie auch in der Gruppe der Nicht-raucher im Vergleich mit den anderen Allergien so häufig vorkam, dürfte nicht zuletzt auch darin liegen, dass sie eine sehr häufig vorkommende Allergieform in der Allgemeinbevölkerung darstellt [34]. Dies bekräftigt auch eine Übersichtsarbeit aus Dänemark, in der 46 Studien zwischen 2005 und 2016 ausgewertet wurden. Hier zeigen 8-18% der Gesamtbevölkerung eine allergische Reaktion auf Nickel. Bei dieser Studie wurden 530000 Menschen aus 17 verschiedenen Ländern berücksichtigt [34].

In der Gruppe der aktuellen Raucher ( $n = 69$ ) hatten 66,7% (46/69) eine Kontaktallergie gegen Nickel, 13,0% (9/69) eine Kontaktallergie gegen Perubalsam, 5,8% (4/69) eine Kontaktallergie gegen Kolophonium und 14,5% (10/69) eine Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI.

Bei zwei klinischen Merkmalen zeigte sich eine signifikante Assoziation mit Bezug auf den Raucherstatus:

Beim ersten Merkmal handelt es sich um das Alter unter 65 Jahren. Von insgesamt 230 Nichtrauchern waren 149 unter 65 Jahre alt (60,9%), bei den früheren Rauchern betrug die Anzahl der unter 65 Jährigen 65,3% und bei den aktuellen Rauchern waren es 79,7% ( $p = 0,016$ ). Das Ergebnis, dass vor allem unter den aktuellen Rauchern vermehrt junge Menschen sind, deckt sich mit der von der Europäischen Kommission in Auftrag gegebene Studie „Special Eurobarometer 332“, die im Jahr 2010 veröffentlicht wurde [35]. Laut dieser Studie rauchen 35% der 15-24-Jährigen, 37% der 25-39-Jährigen und 35 % der 40-45-Jährigen. Die Raucherquote bei über 55-Jährigen liegt mit nur 17% deutlich darunter [36].

Das zweite klinische Merkmal mit signifikanter Assoziation zum Raucherstatus ist das übermäßige Schwitzen der Hände. Von allen Nichtrauchern litten 5,7% an palmarer Hyperhidrose, bei den früheren Rauchern waren es 2,5% und bei den aktuellen Rauchern 20,3% ( $p < 0,001$ ). Das Ergebnis, dass dieses klinische Merkmal in einem möglichen Zusammenhang mit dem Tabakkonsum steht, beschrieben bereits Molin et al. 2015. Hier zeigte sich, dass das übermäßige Schwitzen der Hände sowie eine Kontaktallergie gegen Nickel bei Rauchern häufiger ist als bei Nichtrauchern [21]. Der Grund hierfür könnte in der Biochemie liegen: Acetylcholin (Ach) ist einer der Hauptmediatoren, die für das Schwitzen verantwortlich gemacht werden. Nikotin kann dieselben Effekte wie Acetylcholin bewirken, indem es an Ach-Rezeptoren auf dendritischen Zellen und Keratinozyten bindet und somit die Wirkung von Acetylcholin nach-

ahmt [37]. Die durch diese Bindung erfolgte Stimulation der genannten Zellen erhöht ihre Migration und Differenzierung. Eine abnorme Reaktion kann somit zu Hautentzündungen und erhöhtem Schwitzen mit fortschreitender Barrierestörung führen. Diese Barrierestörung der Haut begünstigt wiederum die Entwicklung eines Handekzems und folglich eine vermehrte Allergenpenetration [38].

Die multivariaten Datenanalysen unserer Studie ergaben, dass bei Patienten mit einem Alter von < 65 Jahren (OR 3,37; 95%CI 1,22-11,97; p = 0,017) und bei solchen, die aktuelle Raucher sind (OR 4,40; 95%CI 1,98-9,68; p < 0,001) ein erhöhtes Risiko für übermäßiges Schwitzen der Hände besteht. In einer Studie zur Epidemiologie von übermäßigem Schwitzen wurde beschrieben, dass eine palmare Hyperhidrose am häufigsten im jugendlichen Alter vorkommt [39]. Dies stimmt mit unserem Ergebnis das Lebensalter betreffend überein.

Da Nikotin zum einen eine Hyperhidrose der Hände begünstigt [16] und zum anderen Tabakkonsum eine Kontaktallergie gegen Nickel fördern oder gar verursachen kann [12], könnte indirekt auch ein Zusammenhang mit dem Handekzem bestehen. Sowohl Hyperhidrose als auch Nickelallergie stellen Risiken zur Entwicklung eines chronischen Handekzems dar.

Die Assoziation zwischen Rauchen und dem Entstehen eines Handekzems wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es existieren Arbeiten, welche einen Zusammenhang befürworten aber auch solche, die ihn verneinen. 2015 wurde eine Literatürvbersicht zu diesem Thema angefertigt, bei der herauskam, dass Rauchen zu einer erhöhten Häufigkeit von CHE führen kann, vor allem in Hochrisiko-Berufsgruppen [40]. Diese sind beispielsweise Floristen, Friseure, Fliesenleger, Dentaltechniker, sowie Personen, welche im Pflege- oder Gesundheitsdienst tätig sind [41]. Bei letzteren führen Medikamente, Desinfektionsmittel oder das Tragen von Plastikhandschuhen zu einem erhöhten Risiko, an einem CHE zu erkranken [42].

Laut der dänischen Studie von Thyssen et al. aus dem Jahr 2010 war die Häufigkeit eines Handekzems bei früheren Rauchern, bei aktuellen leichten Rauchern und bei aktuellen schweren Rauchern höher als bei Personen, die niemals geraucht haben [43].

Bezüglich des berufsbedingten Handekzems ergaben sich laut Brans et al. ähnliche Ergebnisse. Hier wurden 1608 Patienten, die an einem berufsbedingten Handekzem erkrankten und sich in einem dreijährigen interdisziplinären Präventionsprogramm befanden, eingeschlossen. Wäh-

rend der gesamten drei Jahre war das Handekzem bei Rauchern schwerwiegender als bei Nicht-rauchern, was zur Folge hatte, dass Raucher in der Zeit nach dem Programm signifikant öfter ihren Beruf aufgeben mussten als Nichtraucher ( $p = 0,02$ ) [35].

Im Gegensatz hierzu steht die Studie von Patruni et al., bei welcher der Zusammenhang zwischen Handekzem und dem Raucherstatus bei Hausfrauen untersucht wurde. Hausfrauen sind durch das Verrichten von Feuchtarbeiten und der damit verbundenen häufigen Exposition mit Wasser besonders gefährdet, ein Handekzem zu entwickeln. Es konnten hier allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich der Inzidenz eines Handekzems gezeigt werden. Raucherinnen waren sogar von einer milder Form des Ekzems betroffen und schwerwiegende Formen waren bei Nichtraucherinnen häufiger. Die Schlussfolgerung der Autoren beinhaltet, dass Rauchen mit einer weniger schweren Form des CHE assoziiert ist und nicht mit einem CHE im Allgemeinen [44]. Auch in unserer Studie ergab sich kein signifikant häufigeres Auftreten eines einseitigen CHE bei aktuellen sowie früheren Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, es konnte lediglich eine Tendenz festgestellt werden (s. 3.7).

Vergleicht man in unserer Untersuchung die Patienten mit und ohne Handekzem, ergaben die Anzahl der weiblichen Patienten, die Patienten mit Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  mal pro Tag und die aktuellen Raucher keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Interessanterweise korrelierten diese drei klinischen Merkmale nicht direkt mit der Entstehung eines Handekzems. Obwohl der aktuelle Raucherstatus in unserer Studie keinen direkten signifikanten Risikofaktor für das Entstehen eines Handekzems darstellt, scheinen aufgrund der vorangegangenen Ergebnisse trotzdem aktuelle Raucher, die an übermäßigem Schwitzen der Hände leiden, indirekt ein erhöhtes Risiko dafür zu haben. Dies stellten auch Molin et al. in einer Studie aus dem Jahr 2015 fest, die zeigte, dass signifikant mehr Raucher an einem kontaktallergisch-irritativen Handekzem sowie an übermäßigem Schwitzen der Hände und Kontaktallergien gegen relevante Allergene leiden. Patienten mit Handekzem und übermäßigem Schwitzen der Hände wird generell empfohlen, das Rauchen einzustellen [21].

Signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne CHE gab es bei Patienten mit Alter  $< 65$  Jahren (79,3%; 65/83) mit Handekzem im Gegensatz zu (62,0%; 207/334);  $p = 0,005$  und bei Patienten mit übermäßigem Schwitzen der Hände (16,9%; 14/83) im Gegensatz zu (4,8%; 16/334;  $p < 0,001$ ).

Der Zusammenhang zwischen einseitigen Läsionen bei CHE und dem Raucherstatus wurde unseren Recherchen zu Folge noch nicht untersucht. Neben der Frage, ob aktuelle und frühere

Raucher häufiger von einseitigen Läsionen betroffen sind als Nichtraucher, interessierte uns außerdem, ob die Hand, welche vom Ekzem betroffen ist auch gleichzeitig die dominante Hand, also die Hand, mit der die Patienten in der Regel die Zigarette halten, ist. Laut der aktuellen Leitlinie der AWMF zur Händigkeit äußert sich diese in einem präferierten Handgebrauch in Kombination mit einer größeren Geschicklichkeit und einer größeren Ausdauer. Vor allem feinmotorische Tätigkeiten, beispielweise Zeichnen, Schreiben und Schneiden werden vornehmlich mit der dominanten Hand ausgeführt. Im Gegensatz hierzu sind Tätigkeiten mit hohem Kraftaufwand oder großmotorische Tätigkeiten weniger stark auf die dominante Hand fokussiert [45]. Da man beim Rauchen eher von feinmotorischen Handlungen sprechen kann, ist davon auszugehen, dass die Hand, mit der die Zigarette gehalten wird, auch in den meisten Fällen die dominante Hand ist.

Von 70 Patienten mit Handekzem erkrankten 26 Patienten (37,1%) an einem einseitigen und 44 Patienten (62,9%) an einem beidseitigen Ekzem, wobei in 13 Fällen keine Antwort diesbezüglich gegeben wurde.

Das Vorkommen eines einseitigen Handekzems trat tendenziell häufiger bei aktuellen und früheren Rauchern als bei Nichtrauchern auf. Tatsächlich korrespondierte in vielen Fällen die betroffene Hand mit der dominanten Hand, bei Rauchern wie auch bei Nichtrauchern. Dies lässt darauf schließen lassen, dass der Tabak direkt und lokal eine Wirkung auf die Haut ausübt, welche dort die Entstehung eines Ekzems begünstigt, dass aber auch andere Faktoren außer dem Rauchen mit einer Einseitigkeit des Ekzems einhergehen können.

Vor allem berufsbedingte Handekzeme sind häufig nur einseitig vorhanden [46,47]. In der Studie von Alcantara- Nicolas et al. aus dem Jahr 2016 wird ein einseitiges Ekzem der rechten Hand bei einem professionellen Flamenco Gitarrenspieler beschrieben. An den Fingern der rechten Hand trug der Patient Acrylnägel, die zur Verstärkung der eigenen Nägel und somit zum besseren Gitarrenspiel führen sollten. Hier entwickelte er Symptome, welche auf eine allergische Kontaktdermatitis hindeuteten. Im Epikutantest wurden positive Reaktionen auf 2-HEMA, 2-HEA sowie EGDMA abgelesen. Es handelt sich um Acrylmonomere, die sehr häufig Kontaktallergien auslösen [46].

In einer weiteren Studie wurde der Zusammenhang zwischen dentalen Berufen und Dermatiten untersucht. Bei einer 43-jährigen Zahnärzthelferin wurde ein ekzematöser Ausschlag am linken Handrücken festgestellt. Auch hier wurde das Monomer HEMA im Epikutantest als positiv getestet. Die Patientin gab an, routinemäßig Gummihandschuhe zu tragen und häufig mit

methacrylathaltigen dentalen Haftvermittlern in Kontakt zu kommen. Beim Assistieren strich sie regelmäßig den Überschuss des Klebers, der sich in ihrer dominanten rechten Hand auf einem kleinen Pinsel befand, auf dem Handrücken der linken Hand ab. Trotz vermeintlichem Schutz der Handschuhe entwickelte sich in genau diesem Areal das Ekzem [47].

Betrachtet man unsere Ergebnisse genauer in Hinblick auf den Zusammenhang zwischen den einzelnen Kontaktallergenen und klinischen Merkmalen, fällt auf, dass hier einige bereits aus der Literatur bekannte Assoziationen wiederzufinden sind. Das Allergen Nickel betreffend ergab sich in unserer Studie, dass das Alter < 65 Jahre einen signifikanten Risikofaktor für eine Kontaktallergie darstellt, ebenso wie das weibliche Geschlecht (OR 3,85; 95% CI 2,26-6,71; p < 0,001).

Laut einer dänischen Studie, die bereits an früherer Stelle zitiert wurde, beträgt die Anzahl von Frauen zwischen 18 und 30 Jahren, welche an einer Kontaktallergie gegen Nickel erkrankt sind, 20,2% im Gegensatz zu männlichen Teilnehmern im selben Alter mit 4,9% [34]. Die überproportionale Nickelallergie-Häufigkeit bei Frauen im Allgemeinen kann partiell dadurch erklärt werden, dass sie vor allem durch Schmuck, Piercings oder Feuchtarbeiten im Haushalt (nickelhaltige Töpfe usw.) den Nickel-Ionen vermehrt ausgesetzt werden [48]. Dabei spielen vor allem nickelhaltige Piercings eine große Rolle. Mehr Frauen und vor allem jüngere Personen sind vor allem auch aufgrund des vermehrten Kontakts zu Nickel in Form von Piercings und Schmuck im Allgemeinen stärker von dieser Allergie betroffen [23].

Einen weiteren Risikofaktor für das Vorhandensein einer Kontaktallergie gegen Nickel stellte in unserer Studie das Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  Mal pro Tag dar. Bei Personen, welche angaben, sich häufig die Hände zu waschen bzw. Wasserkontakt  $\geq 10$  Mal pro Tag zu haben, kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil häufig Feuchtarbeiten entweder im Beruf oder im Haushalt verrichtet. Gerade bei Hausfrauen, welche häufig in Kontakt mit nickelhaltigen Töpfen kommen [48] und zusätzlich deren Barrierefunktion der Haut durch den ständigen Wasserkontakt geschwächt wird, ist das Entstehen eines Kontaktzekzems gegen Nickel naheliegend.

Perubalsam wird hauptsächlich in Lebensmitteln, Geruchsstoffen, Kosmetik und Medizinprodukten verwendet [49,50]. Zusätzlich findet es Verwendung in der Tabakindustrie, hier wird es unter anderem zur Parfümierung genutzt [28].

In unserer Studie stellt das Alter  $\geq 65$  Jahre einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung einer Kontaktallergie gegen Perubalsam dar, ein Zusammenhang, der häufig beschrieben wird [51]. Ein Grund hierfür könnte im gehäuften Vorkommen von Perubalsam in Pflegeprodukten zur lokalen Behandlung von Hautkrankheiten wie beispielsweise einer Stauungsdermatitis des Unterschenkels oder eines Beinulkus liegen [52]. Diese Krankheiten kommen gehäuft bei älteren Personen vor. Dies erklärt auch das Ergebnis unserer Untersuchung, dass bei Patienten mit Kontaktallergie gegen Perubalsam Beinekerzeme signifikant häufiger vorkamen im Vergleich zu Patienten mit Kontaktallergie auf eines der anderen getesteten Allergene.

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie bezüglich des Allergens Kolophonium ist, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum und einer Kontaktallergie gegen dieses Allergen gibt. Wir konnten die Aussage einer Studie aus dem Jahre 2009, es gäbe einen Zusammenhang zwischen der Entstehung eines allergischen Kontaktekzems durch windübertragende (airborne) Bestandteile und dem Allergen Kolophonium, nicht bekräftigen. Laut Autoren der Studie werden diese Bestandteile aus den mit Kolophonium versetzten Zigarettenfiltern und Papieren freigesetzt [33,32,27].

In unserer Studie ging keines der untersuchten klinischen Merkmale mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Kontaktallergie gegen MCI/MI/MI einher.

Versucht man die Ergebnisse unserer Studie zusammenzufassen, fällt auf, dass einige der von uns untersuchten Merkmale immer wieder in Zusammenhang miteinander auftreten: Der aktuelle Raucherstatus, die Kontaktallergie gegen Nickel, das weibliche Geschlecht, das Alter  $< 65$  Jahre und das Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  Mal pro Tag. Zusammen erlauben sie ein Vorhersagemodell für die Entstehung einer Nickelallergie. Dieses Vorhersagemodell ist nach unserem Wissensstand das erste für eine Kontaktsensibilisierung gegen Nickel bei Patienten mit Kontaktdermatitis.

Laut unseren Ergebnissen aus Abschnitt 3.2 wurden die folgenden klinischen Merkmale als Risikofaktoren für eine Kontaktallergie gegen Nickel angenommen: Weibliche Patienten, Patienten mit Alter  $< 65$  Jahre, aktuelle Raucher und Patienten, welche  $\geq 10$  Mal pro Tag Händewaschen beziehungsweise Wasserkontakt haben- basierend auf einem p-Wert  $< 0,10$ .

Insgesamt wurden für das Vorhersagemodell 9 Punkte wie folgt vergeben: Jeweils 3 Punkte für weibliche Patienten und Patienten mit Alter  $< 65$  Jahre; 2 Punkte für aktuelle Raucher; 1 Punkt für Händewaschen/Wasserkontakt  $\geq 10$  Mal pro Tag. Dieses Vorhersagemodell wurde intern

durch eine Bootstrapping-Technik mit 1000 Wiederholungen validiert, die verwendet wurde, um unvoreingenommen zukünftige Erwartungen zu simulieren [53].

Für eine Gesamtsumme von 0 Punkten lag die Sensibilisierungsrate gegen Nickel bei 16,7%, für 1-5 Punkte bei 34,6%, für 6-8 Punkte bei 69,3% und für 9 Punkte bei 91,3%. Patienten, welche alle vier klinischen Merkmale vereinten, erreichten also 9 Punkte und waren in 91,3% von einer Kontaktallergie gegen Nickel betroffen. Patienten, bei welchen keines der Merkmale zutraf, waren nur zu 16,7% von einer Nickelallergie betroffen.

Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass junge Patientinnen, welche rauchen und häufig Wasserkontakt haben, besonders gefährdet sind, eine Kontaktallergie gegen Nickel zu entwickeln. Diese Aussage deckt sich mit großen Teilen der aktuellen Literatur und wurde bereits an früherer Stelle diskutiert [21,23,24,34,48].

Unsere Studie besitzt einige Limitationen. Besonders wichtig erschien es uns hervorzuheben, dass es sich bei unserem Kollektiv um eine sehr vorselektierte Gruppe von Teilnehmern handelte. Eingeschlossen wurden lediglich volljährige Patienten, welche zwischen 2011 und 2015 an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München wegen einer allergischen Kontaktdermatitis eine Epikutantestung mit der Standardreihe nach den Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergiegruppe erhalten hatten und dabei eine positive Reaktion auf eines oder mehrere der folgenden Kontaktallergene zeigten: Nickel (Ni), Perubalsam (PB), Kolophonium (KOL), Chlormethylisothiazolinon (MCI) und/ oder Methylisothiazolinon (MI). Patienten, welche auf keines der Allergene eine Reaktion zeigten, wurden nicht berücksichtigt. Dies bedeutet, dass man unsere Studie nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragen kann und daher auch die Signifikanzberechnungen nur eingeschränkt zu bewerten sind.

Bei den bivariaten Analysen von Kontaktallergenen (Abschnitt 3.2-3.5) war es uns aufgrund einer zu geringen Zahl an Patienten mit Kontaktallergie ausschließlich gegen MCI/MI nicht möglich, dieses Allergen als Kontrollgruppe zu verwenden. Wir wählten stattdessen als Kontrollgruppe Patienten, welche gegen eines oder mehrere Allergene positiv reagierten, nicht aber gegen das jeweilige Testallergen. Dies hat zur Folge, dass in den Kontrollgruppen Patienten enthalten sind, welche Tabakrauch-bezogene Kontaktsensibilisierungen aufweisen.

Parallel zu unserer Studie wurde von der Arbeitsgruppe unter der Leitung von S. Molin eine Multicenter-Studie mit ca. 1200 epikutantesteten Patienten durchgeführt, wo es diese Vorselektion nicht gab und kein Zusammenhang mit bestimmten Kontaktsensibilisierungen, wohl aber mit dem Vorhandensein eines Handekzems gefunden wurde (Molin S. et al., persönliche Kommunikation).

Trotz der genannten Limitationen liefert unsere Studie wichtige und neue Ergebnisse. Wir konnten mit unserem Vorhersagemodell vier erhebliche Risikofaktoren für die Entstehung einer Kontaktallergie gegen Nickel ermitteln. Des Weiteren haben wir durch unsere Untersuchungen den Zusammenhang zwischen dem Tabakkonsum als Risikofaktor für das Entstehen einer Nickelsensibilisierung, der palmaren Hyperhidrose und dem chronischen Handekzem näher beleuchtet und konnten damit bereits vorhandene Literatur bestätigen, teilweise aber auch entkräften. Außerdem liefert unsere Studie das Ergebnis, dass in einigen Bereichen noch weitere Untersuchungen angestellt werden müssen, da das Thema in vielerlei Hinsicht noch zu wenig erforscht ist.

## 5 Zusammenfassung

Bei der Kontaktallergie handelt es sich um eine allergische Reaktion des Körpers, die durch eine epikutane Anwendung oder Penetration eines potentiell allergenen, sensibilisierenden Stoffes ausgelöst wird [1].

Von den vier verschiedenen Formen der Allergie nach Coombs und Gell gehört die Kontaktallergie zu Typ 4, der lymphozytären Spätreaktion [1]. Nach Erstkontakt mit dem Allergen kommt es zur Sensibilisierung und bei erneuter Exposition zur Entstehung eines allergischen Kontaktekzems [1]. Kontaktallergische Ekzemreaktionen sind sehr häufig. Etwa 7% der Bevölkerung erkranken jährlich an einer allergischen Kontaktdermatitis und etwa 15-20% der Bevölkerung reagieren positiv auf eine oder mehrere der getesteten Substanzen der Epikutantest-Standardreihe [2].

Ziel der Arbeit war es zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Kontaktallergien und dem Konsum von Tabak gibt. Dazu wurden Patienten, bei denen bestimmte Kontaktsensibilisierungen bereits bekannt waren unter anderem zu ihrem Raucherstatus befragt. Außerdem sollte über ein Vorhersagemodell für die Entstehung einer Kontaktallergie gegen Nickel bei erwachsenen Patienten mit Kontaktdermatitis ein Beitrag zur Verbesserung der künftigen Aufklärungsarbeit geleistet werden.

Insgesamt wurden bei unserer Arbeit 935 Patienten mit positiven Reaktionen auf Nickel, Perubalsam, Kolophonium, oder MCI/MI/MI angeschrieben. 417 komplette Datensätze konnten zur Analyse verwendet werden.

Der Fragebogen (siehe 8.1) wurde von uns auf den jeweiligen Patienten individualisiert und zusammen mit einem Erläuterungsschreiben verschickt. Es wurde das positiv getestete Allergen (Ni, PB, Kol oder MCI/MI/MI), die Stärke der Reaktion (+, ++, +++) sowie die individuelle allergische Krankheitsgeschichte vermerkt und die Ergebnisse anschließend anonym ausgewertet.

Dabei zeigte sich, dass die Kontaktallergie gegen Nickel als die Allergie, welche am häufigsten vorkommt, vermehrt bei Patienten auftritt, die aktuell rauchen oder in der Vergangenheit ge-

raucht haben. Des Weiteren fanden wir heraus, dass unter den Patienten mit einseitigem chronischen Handekzem an der dominanten Hand, mit der in der Regel auch die Zigarette gehalten wird, tendenziell mehr aktuelle und frühere Raucher waren als Nichtraucher.

Einen ebenfalls eindeutigen Zusammenhang haben wir bezüglich der Patienten gefunden, die an übermäßigem Schwitzen der Hände leiden. Aktuelle Raucher sind im Gegensatz zu früheren- und Nichtrauchern signifikant häufiger betroffen.

Zusammenfassend deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass das Rauchen einen Risikofaktor für die Entstehung einer Kontaktallergie gegen Nickel und einer palmaren Hyperhidrose darstellt. Für die Entwicklung eines chronischen Handekzems stellt es keinen eindeutigen Risikofaktor dar.

Aus unseren Daten entwickelten wir ein Vorhersagemodell für die Nickelsensibilisierung bei Patienten mit Kontaktallergie, welches auf folgenden Parametern beruht, die eine häufige Assoziation mit einer Nickelallergie haben: weibliches Geschlecht, Patienten mit Alter < 65 Jahre, aktuelle Raucher und Personen, die ≥ 10 Mal pro Tag Händewaschen/Wasserkontakt haben.

Trotz der genannten Limitationen bestätigt unsere Untersuchung Erkenntnisse aus der vorhandenen Literatur und beschreibt darüber hinaus noch einige neue Aspekte zum Thema Rauchen und Kontaktallergien.

## 6 Verzeichnis

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

PB	Perubalsam
KOL	Kolophonium
NI	Nickel
MCI	Chlormethylisothiazolinon
MI	Methylisothiazolinon
CHE	Chronisches Handekzem
ACH	Acetylcholin

### 6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Allergisches Kontaktekzem nach Nickelexposition durch Nabelpiercing. (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München) .....	8
Abbildung 2 - Epikutantest mit positiven Reaktionen (Quelle: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität München) .....	11
Abbildung 3 - Zusammenfassung zur Wirkung des Tabaks auf die Haut .....	17
Abbildung 4 - Übersicht der ausgewerteten Patientendaten .....	26
Abbildung 5 - Häufigkeiten der einseitigen Läsionen bei Patienten mit Handekzem im Bezug zum Raucherstatus (univariate Datenanalyse).....	39
Abbildung 6 - Klinische Merkmale im Bezug zum Alter (Chi Quadrat Test). ....	41
Abbildung 7 - Klinische Merkmale im Bezug zum Alter. Signifikante Unterschiede sind mit einem Stern* markiert (Chi Quadrat Test).....	41
Abbildung 8 - ROC- Kurve erstellt mithilfe des Youden-Index für das Vorhersagemodell bezüglich einer Kontaktallergie gegen Nickel...47	
Abbildung 9 - Vorhersagemodell der Sensibilisierungsrate gegen Nickel in % basierend auf den jeweils vergebenen Punkten erstellt mithilfe der ROC-Kurve und dem Youden Index .....	48

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – IVDK 2015-2017: Alters-standardisierte Quoten positiver Reaktionen auf die am häufigsten positiv getesteten Allergenzubereitungen bei Frauen und Männern .....	4
Tabelle 2 - DKG- Standardreihe Epikutantest, Stand Juli 2017 [13].....	9
Tabelle 3 - Beurteilung von Epikutantestreaktionen nach Empfehlung der ICDRG [14].....	12
Tabelle 4 - Übersicht der im Fragebogen gestellten Fragen .....	23
Tabelle 5 - Charakterisierung des Studienkollektivs anhand univariater Datenanalyse bezüglich Patienten mit positiven Reaktionen auf Nickel, Perubalsam, Kolophonum, MCI/MI/MI und der Gesamtzahl der positiv getesteten Patienten. Werte in Prozent angegeben, in Klammern stehen die absoluten Zahlen. ....	28
Tabelle 6 - Ergebnisse der Patienten mit Kontaktallergie gegen Nickel im Vergleich zu jenen ohne Kontaktallergie gegen Nickel (n.s. = nicht signifikant) anhand bivariater Datenanalyse. ....	31
Tabelle 7 - Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen Nickel anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant).....	33
Tabelle 8 - Signifikante Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen Perubalsam anhand Multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant) .....	34
Tabelle 9 - Signifikante Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen Kolophonum anhand Multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant) .....	35
Tabelle 10 - Signifikante Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen MCI/MI (MI) anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant) ..	36
Tabelle 11 - Signifikante Risikofaktoren für übermäßiges Schwitzen der Hände anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant) .....	37
Tabelle 12 - Signifikante Risikofaktoren für das Vorhandensein eines Handekzems anhand multivariater Datenanalyse (n.s. = nicht signifikant) .....	38
Tabelle 13 - Zusammenhang zwischen betroffener und dominanter Hand in allen drei Rauchergruppen (r = Läsion der rechten Hand, l = Läsion der linken Hand, R = Rechtshänder, L = Linkshänder, univariate Datenanalyse).....	39
Tabelle 14 - Zusammenhang zwischen positiv getesteten Allergenen und Raucherstatus (Chi Quadrat Test). ....	44
Tabelle 15 - Zusammenhang zwischen Raucherstatus und positiv getesteten Allergenen (Chi Quadrat Test).....	44
Tabelle 16 - Klinische Merkmale im Bezug zum Raucherstatus mit aktuellen Rauchern als Kontrollgruppe, Nicht- und früheren Rauchern als Vergleichsgruppe (Dunnett’s Test, Chi-Quadrat Test) .....	45

Tabelle 17 - Vergleich des standardisierten Beta-Regressionskoeffizienten mit dem Beta-Regressionskoeffizienten der Bootstrapping-Technik (n = 417).....	48
--	----

## 7 Quellenverzeichnis

1. Fritsch P, Schwarz T (1998) Dermatologie und Venerologie Lehrbuch und Atlas. *Springer Medizin Verlag, Heidelberg*
2. Schnuch A, Uter W, Lessmann H, Geier J (2012) Klinische Epidemiologie und Prävention der Kontaktallergien. *Bundesgesundheitsbl 55*:329-337
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff H, Burgdorf WHC, Landthaler M (2005) Dermatologie und Venerologie, 5 Aufl. *Springer Medizin Verlag, Heidelberg*
4. Diepgen TL (2012) Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges 10*:297-313
5. Geier J, Schubert S, Lessmann H et al. (2019) Die häufigsten Kontaktallergene der Jahre 2015-2017: Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken. *Dermatologie in Beruf und Umwelt 67*:3-11
6. Stefan F.Martin (2013) T Lymphocytes as Tools in Diagnostics and Immunotoxicology. *Vol. 104*, 101-114
7. Wang Y, Dai S (2013) Structural basis of metal hypersensitivity. *Immunol Res. 55*:83-90
8. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J et al. (2017) Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol. 8*:292
9. 50. Kalia V, Sarkar S, Gourley TS et al. (2006) Differentiation of memory B and T cells. *Current Opinion in Immunology. 18*:255-264

10. Moll I, Bahmer J, Bayerl C, Augustin M, Bahmer F (2010) Duale Reihe Dermatologie, 7. Aufl. *Georg Thieme Verlag Stuttgart*
11. Ruzica J, Lipozencic J, Martinac I et al. (2011) Immunology of Allergic Contact Dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 19: 51-68
12. Trautmann A, Kleine- Tebbe J (2013) Allergologie in Klinik und Praxis, 2. Aufl. *Georg Thieme Verlag Stuttgart*
13. Epikutantestreihen der DKG, Stand Juli 2017-v 3
14. Schnuch A, Aberer W, Agathos M et al. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) Leitlinie zur Durchführung des Epikutantestes, Universitäts-Hautklinik Göttingen
15. Brasch J. AWMF Leitlinie zum Kontaktekzem, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
16. Altmeyer P (2010) Die Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin, 2. Aufl. *Springer Medizin Verlag, Heidelberg*
17. Ortiz A, Grando Sa (2012) Smoking and the skin. *Int. J. Dermatol* 51:250-262
18. De Micheli A (2015) The tobacco in the light of history and medicine. *Arch Cardiol Mex* 85:318-22
19. Reichl F-X, Benecke J, Benecke M (2002) Taschenatlas der Toxikologie, 2. Aufl. *Thieme Verlag, Stuttgart*
20. Blum A, Schaller K, Pötschke-Langer M (2008) Rauchen und Hautschäden, *Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg*

21. Molin S, Ruzicka T, Herzinger T (2015) Smoking is associated with combined allergic and irritant hand eczema, contact allergies and hyperhidrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:2483-6
22. Reinhold U, Breitbart E (2010) Hautkrebsprävention-Früherkennung und Vorbeugung. *Schlütersche Verlagsgesellschaft, Hannover*
23. Thyssen JP, Johansen JD, Menne T (2010) Effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of nickel sensitization and contact sensitization. *Acta Derm Venereol* 90:27-33
24. Linneberg A, Nielsen NH, Menne T (2003) Smoking might be a risk factor for contact allergy. *J Allergy Clin Immunol* 111:980-984
25. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T (2010) The epidemiology of hand eczema in the general population- prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 62: 75-87
26. Richtlinie 2014/40/EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 3. April 2014 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen und verwandten Erzeugnissen und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/37/EG
27. Thielmann H, Pötschke-Langer M (2005), Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.): Erhöhte Gesundheitsgefährdung durch Zusatzstoffe in Tabakerzeugnissen – Konsequenzen für die Produktregulation. Komplus GmbH Heidelberg
28. Burgdorf W, Bork K, Hoede N (2008) Mundschleimhaut und Lippenkrankheiten Klinik Diagnostik und Therapie. *Schattauer Verlag, Stuttgart*
29. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H (2013) Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 56:698-706
30. Kuntz B, Kroll LE, Hoebel J et al. (2018) Time trends of occupational differences

- in smoking behaviour of employes men and women in Germany: Results of the 1999-2013 microcensus. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61:1388-1398
31. Zimmer KA, Armbrecht ES, Burkemper NM (2018) The association of smoking with contact dermatitis and hand eczema- a review. *Int J Dermatol* 57:375-387
32. Philip Morris USA cigarette non-tobacco ingredients. Available at: <http://www.altria.com/our-companies/philipmorrisusa/our-products-and-ingredients/Documents/PM USA Non Tobacco Ingredients.pdf>. (Accessed December 2015)
33. Glick ZR, Saedi N, Ehrlich A (2009) An allergic contact dermatitis from cigarettes. *Dermatitis* 20: 6-13
34. Ahlström M.G, Thyssen J, Menné T et al. (2017) Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive. *Conact Dermatitis* 77:4
35. Brans R, Skudlik C, Gediga K et al. (2014) Association between tobacco smoking and prognosis of occupational hand eczema: a prospective cohort study. *Br J Dermatol* 171:1108-15
36. TNS Opinion & Social im Auftrag der Generaldirektion Gesundheit und Verbraucher (2010) Tabak-Zusammenfassender Bericht Spezial-Eurobarometer 332 der Europäischen Kommission, *Brüssel*
37. Pavlou P, Rallis M, Deliconstantinos G et al. (2009) In-vivo data on the influence of tobacco smoke and UV light on murine skin. *Toxicol Ind Health* 25:231-239
38. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN et al. (2011) Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 171: 1108-15
39. Estevan FA, Wolosker MB, Wolosker N et al. (2017) Epidemiologic analysis of prevalence of the hyperhidrosis. *An Bras Dermatol* 92:630-634

40. Sorensen JA, Clemmensen KK, Nixon RL et al. (2015) Tobacco smoking and hand eczema- is there an association? *Contact Dermatitis* 73:326-35
41. Diepgen T L, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John S M, Worm M (2009) Guidelines on the management of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 3:1- 16
42. Diepgen T L (2012) Occupational skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:297-313
43. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T et al. (2010) The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study. *Br J Dermatol* 162:619-26
44. Patruno C, Ayala F, Zagaria O et al. (2014) Is cigarette smoking dangerous for chronic hand eczeme in housewives? *Dermatitis* 25:201-4
45. Liphardt M, Wirth D (2014) S1 Leitlinie: Händigkeit- Bedeutung und Untersuchung. *Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.AWMF online*
46. Alcantara-Nicolas FA, Pastor-Nieto MA, Sanchez-Herreros C et al. (2016) Allergic contact dermatitis from acrylic nails in a flamenco guitarist. *Occup Med (Lond)*. 66:751-753
47. Prasad Hunasehally R.Y, Hughes T.M, Stone N.M (2012) Dermatitis in dental professionals. *Vital.* 10: 38-39
48. Ring J, Fuchs T, Schulz-Werninghaus G (2010) Weißbuchallergie in Deutschland, 2. Aufl. *Springer Medizin Verlag, München*
49. Scheman A, Rakowski EM, Chou V et al. (2013) Balsam of Peru: past and future. *Dermatitis* 24:153-160

50. Pfützner W, Niedermeier A, Thomas P et al. (2003) Systemic contact eczema against balsam of Peru. *JDDG* 1:71-721
51. Mahler V (2015) Contact allergies in the elderly. *Hautarzt* 66:665-673
52. Machet L, Couhe C, Perrinaud A et al. (2004) A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retroperspective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a metaanalysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 150:929-935
53. Steyerberg EW, Harrell Jr FE, Borsboom GJJM et al. (2001) Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 54:774-81

## 8 Anhang

### 8.1 Fragebogen

**Bitte beachten: Diese Umfrage ist anonym –**

**Bitte schreiben Sie Ihren Namen NICHT auf den Fragebogen & unterschreiben Sie ihn auch NICHT!**

Alter?  18-30  31-40  41-50  51-65  über 65

Geschlecht?  Männlich  Weiblich

Rechtshänder  Linkshänder

Beruf? \_\_\_\_\_

**Händewaschen/Wasserkontakt**

- weniger als 5 Mal/Tag
- mehr als 5 Mal/Tag
- mehr als 10 Mal/Tag

**Tragen von Plastikhandschuhen**

- Länger als 2 Stunden/Tag

Übermäßiges Schwitzen der Hände?  Ja  Nein

In welchem Alter wurde die Kontaktallergie gegen \_\_\_\_\_ erstmals bei Ihnen festgestellt?

**Falls Sie an einem Handekzem leiden: Welche Hand ist mehr betroffen?**

- rechte Hand
- linke Hand
- beide Hände gleich stark

**Raucherstatus**

**Sind oder waren Sie jemals Raucher?**       Ja     Nein

**Wenn ja, von wann bis wann haben Sie geraucht, bzw. seit wann rauchen Sie?**  
(Bitte Jahreszahlen angeben.)

von: \_\_\_\_\_ bis: \_\_\_\_\_ (ggf. „jetzt“)

**In welchem Alter haben Sie angefangen, zu rauchen?** \_\_\_\_\_

**Was rauchen Sie?**     Zigaretten       Zigarren / Zigarillos     Pfeife

Wie viele Zigaretten pro Tag? \_\_\_\_\_

Wie viele Zigarren / Zigarillos pro Tag?       weniger als 1 pro Tag     täglich 1 oder mehr

Wie viele Pfeifen pro Tag?       weniger als 1 pro Tag     täglich 1 oder mehr

Ni  +  ++  +++      KOL  +  ++  +++      PB  +  ++  +++      MCI/MI  +  ++  +++

H  F  G  ST  US  SO       RCA  AE  AA

## 8.2 Lebenslauf

Name	Victoria Heckle
Geburtsdatum	19.01.1992
Geburtsort	Emmendingen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Eltern	Alexandra Nolting-Heckle Dr. Roland Heckle

### Schulbildung

09/1998-09/2002  
09/2002- 06/2011

Grundschule Endingen  
Gymnasium Kenzingen  
Angell Gymnasium Freiburg  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Studium

ab 10/2011  
  
09/2012  
03/2014  
02/2017

Studium der Zahnmedizin  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Naturwissenschaftliche zahnärztliche Vorprüfung  
Zahnärztliche Vorprüfung  
Zahnärztliche Prüfung

### Berufstätigkeit

seit 06/2017

Assistenztätigkeit in freier Praxis

### 8.3 Danksagung

Bei allen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. S. Molin für die herzliche und hingabevolle Unterstützung bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Toshiaki Nakano für die gute und intensive Zusammenarbeit bedanken.

Außerdem bedanke ich mich herzlich bei der Lichtabteilung und dem Fotolabor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München sowie bei Frau Petra Herrmann für die Unterstützung während des Verschickens der Fragebögen.

#### 8.4 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Victoria Heckle, geboren 19.01.1992, dass ich diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe. Alle den benutzten Quellen wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen sind als solche einzeln kenntlich gemacht.

Diese Arbeit ist bislang keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt worden. und auch nicht veröffentlicht worden.

Ich bin mir bewusst, dass eine falsche Erklärung rechtliche Folgen haben wird.

Riegel, 13.02.2020 Victoria Heckle

Ort, Datum, Unterschrift