

Lebensmittel- und Kontaktallergien

**Jahresversammlung 2002 der SGLUC
und
Jubiläum 125 Jahre Kantonales Laboratorium
Zürich**

**29./30. August 2002
ETH Zürich**

Jahresversammlung 2002 der SGLUC und Jubiläum 125 Jahre Kantonales Laboratorium Zürich

Lebensmittel- und Kontaktallergien

Donnerstag, 29. August 2002

- 09.00 Uhr Begrüssungskaffee
09.30 Uhr Grussadressen durch Frau V. Diener (Regierungsrätin Zürich), Prof. Dr. A. Waldvogel (Delegierter Schulleitung ETHZ), Prof. Dr. R. Amadò (Präsident SGLUC)

Teil A: Allgemeine Grundlagen und Analytik.

(Vorsitz: Prof. Dr. R. Amadò)

- 10.00 Uhr Lebensmittelallergien - Begriffsbestimmung - Prävalenz - Klinik und Diagnostik (Prof. Dr. B. Wüthrich, Universität Zürich)
10.45 Uhr Lebensmittelallergene - Molekulare Grundlagen, Proteinstruktur, Funktion und Allergenität (Prof. Dr. S. Vieths, Paul Ehrlich Institut, Langen)
11.30 Uhr Pause
12.00 Uhr Methoden zum Nachweis versteckter Allergene in Lebensmitteln (Dr. G. Schächli, KL Zürich)
12.30 Uhr Analytik von Kontaktallergenen in Modeschmuck und Leder (Dr. D. Imhof, KL Zürich)
12.45 Uhr Analytik allergisierender Farbstoffe auf Textilien (Dr. J.-P. Haug, Testex, Zürich)
13.00 Uhr Mittagessen

Teil B: Versteckte Allergene in Lebensmitteln: Technologische Lösungsansätze.

(Vorsitz: Dr. G. Schächli)

- 14.15 Uhr Produktionstechnische Möglichkeiten zur Verminderung von allergenen Kreuzkontaminationen (Dr. F. Nager, HACO AG Gümliigen)
15.00 Uhr Kurze Einführung zur Exkursion (P. Länzlinger, MIDOR AG, Meilen)
15.15 Uhr Abfahrt zur Exkursion zur MIDOR in Meilen bei der Unterführung Polyterasse (s. Plan)
18.15 Uhr Generalversammlung SGLUC (Hörsaal F5, ETHZ)
19.00 Uhr Apéritif und Nachtessen (GEP-Vorplatz, Clausius-Bar CLA, s. Plan)

Freitag, 30. August 2002

Teil C: Allergene in Lebensmitteln und Gebrauchsgegenständen.

(Vorsitz: Dr. O. Zoller)

- 08.45 Uhr Das Kreuz mit den Kreuzallergien (Frau Dr. B. Ballmer-Weber, Universität Zürich)
09.15 Uhr Kontaktallergien, Schwerpunkt Nickel (Dr. A. Cadotsch, Zürich)
09.45 Uhr Allergene in Kosmetika, Waschmitteln und Textilien (PD Dr. T. Platzek, BgVV, Berlin)
10.30 Uhr Kaffeepause

(Vorsitz: Dr. K. Seiler)

- 11.00 Uhr GVOs und Allergene: der Starlink-Mais-Skandal (PD Dr. Ph. Hübner, KL Zürich)
11.20 Uhr Analytische Methoden zur Detektion versteckter Allergene - Anwendungen und Limitationen (Frau Dr. C. Hischenhuber, Nestlé Forschungszentrum, Lausanne)
11.40 Uhr Innenraumbelastungen und aerogene Kontaktdermatitis (R. Waeber, BAG, Bern)
12.15 Uhr Mittagessen

Teil D: Gesetzgebung – Vollzug - Konsumenten Anliegen

- 13.45 Uhr Podiumsgespräch zum Thema Gesetzgebung und Vollzug mit Vertretern des BAG (Dr. U. Klemm, BAG Bern), des kantonalen Vollzugs (Dr. R. Etter, KL Zürich), der Medizin (Prof. Dr. B. Wüthrich, Universität Zürich), der Industrie (Dr. R. Battaglia, SQTS, Dietikon) und des Konsumentenforums (Frau L. Steffen, Bern)
Leitung: Frau Dr. B. Miller, ETH Zürich
15.30 Uhr Schlusswort (Prof. Dr. R. Amadò, ETH Zürich)
15.45 Uhr Ende der Tagung

Lebensmittelallergien – Begriffsbestimmung, Klinik und Diagnostik

B. Wüthrich, Allergiestation, Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich

Lebensmittelallergien, insbesondere Allergien auf Lebensmittelzusatzstoffe (Additiva), werden als sehr häufig angenommen und für eine ganze Reihe von Beschwerden angeschuldigt, was dem Kausalitätsbedürfnis des Patienten entspricht, seine Befindlichkeitsstörungen einem exogenen Faktor, nämlich der Nahrung, und insbesondere der „Chemie“ in der Nahrung, zuzuschreiben. Diese Vorstellung wird leider häufig durch Mediziner und Naturheilpraktiker unterstützt, welche mit wissenschaftlich nicht anerkannten Testverfahren, wie z.B. Bioresonanz, unkonventionelle Laborteste (z.B. ALCAT), IgG-Bestimmungen („Food allergy profile“), Elektroakupunktur, kinesisiologische Methoden, usw., multiple Lebensmittel- und Zusatzstoffallergien diagnostizieren und den Patienten aufwendige Eliminationsdiäten verordnen, freilich mit vorübergehendem Erfolg wegen des hohen Plazebo-Effektes irgendwelcher diätetischer Umstellungen im Ernährungsplan. Für eine einwandfreie Diagnostik, ausser bei schweren anaphylaktischen mit einem klar positiven Haut- und IgE-Test auf das inkriminierte Nahrungsmittel, ist aber die Durchführung von **doppelblinden, plazebo-kontrollierten oralen Provokationen** (DBPCFC) unerlässlich.

Klare Definitionen sind auf dem Gebiet der „Nahrungsmittelallergien“ erforderlich. Gemäss den Empfehlungen der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) werden die Unverträglichkeitsreaktionen nach Nahrungsaufnahme nach den Entstehungsmechanismen eingeteilt. Dabei müssen psychische Aversionen und psychosomatische Intoleranzen, z.B. im Rahmen des sogenannten „Oeko-Syndroms“ oder des „Multiple sensitivity syndrome“ (MCS), abgegrenzt werden. Diese Patienten sind überzeugt, dass sie eine Lebensmittelallergie oder -intoleranz haben, obwohl dies nicht wissenschaftlich bestätigt werden kann. Es handelt sich um psychische Besonderheiten, welche nicht mit dem Lebensmittel per se zu tun haben.

Die toxischen Reaktionen müssen ebenfalls abgegrenzt werden, da sie einer Lebensmittelvergiftung entsprechen. Darunter sind zu erwähnen: eine Pilzvergiftung, Durchfälle und Fieber nach Genuss verdorbener Speisen infolge bakterieller Toxine, oder die sogenannte Scombroid-Reaktion, eine durch Histamin verursachte allergieähnliche Reaktion bis zum Schock, welche nach Genuss verdorbener, nicht sofort tiefgefrorener Fische, insbesondere Thunfisch und Makrelen, auftritt. Diese Fischvergiftung entsteht dadurch, dass durch die Einwirkung von Bakterien aus den Fischeiweissen bzw. der Aminosäure Histidin, Histamin in hoher Menge entsteht. Auch Lektine in ungekochten Bohnen und anderen Hülsenfrüchten können zu Bauchkrämpfen und Brechdurchfall führen. Die Giftwirkung von Lektinen geht durch das Kochen verloren.

Von Lebensmittelallergien (bzw. Lebensmittelzusatzstoffallergien) spricht man nur, wenn die krankhaften Reaktionen durch immunologische Mechanismen entstehen, welche in genetisch veranlagten Individuen die Bildung von allergen-spezifischen Antikörpern induzieren (z.B. gegen

einzelne Milcheiweisse). Von den verschiedenen immunologischen Mechanismen sind die Immunglobuline E (IgE)-bedingten am häufigsten. Im Gegensatz zu den IgG-Antikörpern (mit Schutzfunktion), die auch bei Gesunden vorkommen, werden die IgE im Immunsystem von sogenannten Atopikern gebildet, d.h. von Personen mit familiärer Neigung zu bestimmten allergischen Erkrankungen, wie Heuschnupfen, allergischem Asthma und atopischen Ekzemen (Neurodermitis). Nicht IgE-medierte, z.B. durch allergen-spezifische Immunzellen (T-Lymphozyten), Nahrungsmittelallergien sind selten und kommen bei Patienten mit Neurodermitis vor. Alle anderen Reaktionen, bei welchen keine immunologisch-spezifischen Mechanismen im Spiele sind, werden als Lebensmittelintoleranzen klassifiziert. Darunter werden enzymatische, pharmakologische und unbekannte Intoleranz-erzeugende Mechanismen unterschieden. Von den enzymatischen Intoleranzen (Enzymopathien) ist der genetisch bedingte Laktase-Mangel (Durchfälle, Bauchkrämpfe, Blähungen nach Milchgenuss) am häufigsten. Pharmakologische Intoleranzen treten bei besonders dazu Disponierten wegen eines hohen Gehaltes an pharmakologisch aktiven Substanzen (gefäß- oder psychoaktive biogene Amine oder Histaminliberatoren) in gewissen Nahrungsmitteln, wie Hartkäse, Schokolade, Erdbeeren, Tomaten und Rotwein, besonders nach exzessivem Genuss auf. Bei der sogenannten enteralen Histamin-Intoleranz liegt ein Diamino-Oxydase-Mangel vor, d.h. ein Mangel an dem Enzym, welches das Histamin abbaut und so unschädlich macht. Den meisten durch Additiva (Lebensmittelzusatzstoffe) bedingten Intoleranzen liegen vorläufig unbekannte Mechanismen zu Grunde. Sulfite können bei Asthmatikern zu schweren Asthmaanfällen führen. Natürliche Lebensmittelzusätze, wie Cochinille rot (E 120), Carob (E 410), Guarnermehl (E 412), Tragant (E 414) u.a. können echte IgE-vermittelte Allergien auslösen.

Literatur

Jäger L, Wüthrich B (hrsg): Nahrungsmittelallergien und –intoleranzen. Urban & Fischer, München-Jena, 2002

Lebensmittelallergene – Molekulare Grundlagen, Proteinstruktur, Funktion und Allergenität

S. Vieths & G. Reese

Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, D-63225 Langen

Nahezu alle näher charakterisierten Lebensmittelallergene sind natürliche Proteine oder Glykoproteine. Zusatzstoffe sind aufgrund ihres geringen Molekulargewichtes in der Regel hingegen nicht immunogen. Nach dem Weg der Sensibilisierung werden zwei grundsätzliche Typen von Lebensmittelallergenen unterschieden: Solche, die über den gastrointestinalen Weg direkt die Sensibilisierung auslösen („klassische Nahrungsmittelallergene“) und andere, die strukturelle Verwandtschaft und hohe Sequenzidentität mit Pollenallergenen aufweisen, aber selbst keine IgE-Antwort zu induzieren vermögen (pollenassoziierte Nahrungsmittelallergene). Diese Lebensmittelallergene können nur Symptome auslösen, nachdem der Organismus sich gegen das homologe Pollenallergen sensibilisiert hat. Allgemein besteht die Ansicht, dass Lebensmittelallergene relativ klein und gut löslich sind, zu den Hauptproteinkomponenten in Lebensmitteln zählen und eine besondere Stabilität gegen Erhitzung, andere Arten der Lebensmittelverarbeitung und gegen Verdauungsenzyme aufweisen. Der Zusammenhang zwischen Stabilität von Nahrungsmittelproteinen und deren Allergenität wird u.a. damit begründet, dass sie in intakter Form über die Darmschleimhaut aufgenommen werden müssen, um die allergische Sensibilisierung und später die Auslösung von Symptomen nach Lebensmittelverzehr hervorzurufen. Für jede dieser Aussagen finden sich allerdings auch belegte Gegenbeispiele. Viele klassische Lebensmittelallergene sollen Sequenzepitope aufweisen, deren Antikörperreaktivität von der intakten Konformation des Proteins unabhängig ist. Für die Überbrückung von rezeptorgebundenem IgE auf Mastzellen müssen Allergene mindestens zwei IgE-bindende Epitope tragen, die nicht unbedingt identisch sind. Allergene sind sehr heterogen und gehören unterschiedlichsten Proteinfamilien an. So wurden hydrolytische und nicht hydrolytische Enzyme, Enzyminhibitoren, Transportproteine, regulatorische Proteine, Speicherproteine und speziell bei Pflanzen sogenannte „Abwehrproteine“ (Pathogenesis-Related Proteins) als Allergene identifiziert. Unter den dominanten Nahrungsmittelallergenen finden sich einige Hauptproteinkomponenten der Lebensmittel, z.B. Ovalbumin, die Kaseine oder auch das Speicherprotein Glycinin, das über 50 % des Sojaproteins ausmacht. Andererseits kommt z.B. Parvalbumin, das als Hauptallergen Gad c 1 im Kabeljau identifiziert wurde, nur in relativ geringen Mengen im Fisch vor (0,2-0,4% des Gesamtproteins). α -Laktalbumin ist mit einem Anteil von 2-5 % am Gesamtprotein der Milch für einen beachtlichen Teil der Patienten allergen. Gly m 1 macht nur etwa 2-3 % des Gesamtproteins von Soja aus. Die allergenen α -Amylase/Trypsininhibitoren aus Getreide repräsentieren mit 1-2 % ebenfalls nur einen geringen Teil der löslichen Getreideproteine. Dominante Fleischproteine wie Aktin und Myosin sind hingegen praktisch nicht allergen. Diese Betrachtungen lassen den generellen Schluss, dass Allergene vor allem unter den Hauptproteinkomponenten der Lebensmittel zu finden sind, nicht zu. Im Gegensatz zu den klassischen Lebensmittelallergenen weisen pollenassoziierte Lebensmittelallergene häufig keine IgE-bindenden Sequenzen, sondern reine Konformationsepitope auf und sind gegenüber Verarbeitungsprozessen und im Verdauungstrakt weniger stabil als klassische Lebensmittelallergene.

Die Symptome der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie sind oftmals milder als die der klassischen Nahrungsmittelallergie. Bei 20 –40 % der Patienten mit pollenassoziiierter Lebensmittelallergie treten IgE-Antikörper gegen bestimmte pflanzliche N-Glykanstrukturen auf, die auf zahlreichen unterschiedlichen Glykoproteinen vorkommen. Diese kohlenhydratspezifischen Antikörper sind extrem kreuzreaktiv. Ihre klinische Relevanz konnte noch nicht abschliessend geklärt werden, es gibt jedoch gut belegte Fälle, bei denen ein signifikanter Anteil der spezifischen IgE-Antikörper bei Patienten mit gesicherter Nahrungsmittelallergie gegen die kreuzreagierenden Kohlenhydratdeterminanten (cross-reactive carbohydrate determinants, CCDs) gerichtet ist. Auffällig viele Obst- und Gemüseallergene gehören zu verschiedenen Familien von Pathogenesis-Related Proteins. Diese Abwehrproteine scheinen generell einige Gemeinsamkeiten mit Allergenen zu haben, so dass bei züchterischen und gentechnischen Ansätzen zur Erhöhung der Resistenz die Möglichkeit einer Erhöhung der Allergenität in Betracht gezogen werden muss.

Methoden zum Nachweis versteckter Allergene in Lebensmitteln

G. Schächli, Kantonales Labor Zürich, Fehrenstr. 15, 8030 Zürich. georg.schaeppli@klzh.ch

In Prophylaxe und Therapie von Nahrungsmittelallergien konnten während der letzten Jahre ermutigende Fortschritte erzielt werden. Dennoch stellt die Vermeidung jeden Kontaktes mit dem jeweiligen Allergen für sensibilisierte Personen nach wie vor die einzige wirklich verlässliche Möglichkeit dar, allergische Reaktionen zu umgehen. Dies erfordert eine zuverlässige, vollständige Deklaration aller Zutaten von Lebensmitteln. Eine besondere Bedeutung kommt ausserdem allergenen Bestandteilen zu, die als Verunreinigungen in Lebensmittel gelangen und daher von Zutatenlisten in der herkömmlichen Form nicht erfasst werden. Wie unzählige Berichte zeigen, sind solche versteckten Allergene immer wieder Ursachen von unter Umständen schweren allergischen Reaktionen. Eigene Analysen belegen, dass auch in der Schweiz Lebensmittel mit versteckten Allergenen im Handel sind. Weiterführende Untersuchungen zeigten eine Reihe von möglichen Ursachen in Produktion und Logistik auf: verunreinigte Rohstoffe, Produktions- und Transportinfrastrukturen, die für allergenhaltige und vermeintlich allergenfreie Lebensmittel in Folge verwendet werden und ungenügende Reinigungsprozeduren.

Eine Reihe von Lebensmitteln zeichnet sich durch ein besonders hohes allergenes Potential aus. Dazu gehören Milch, Eier, Fische, Krebstiere, Soja, Erdnüsse, Nüsse, Sesam und Sellerie. Per 1.5.2002 sind denn auch folgende Bestimmungen in die Schweizerische Lebensmittelgesetzgebung eingeflossen: die oben erwähnten Lebensmittel und jeweils daraus hergestellte Produkte müssen in jedem Fall deklariert werden, wenn sie als Bestandteil von zusammengesetzten Lebensmitteln vorliegen (keine 5%-Regel für allergene Zutaten) und müssen auch dann deklariert werden, wenn sie als Kontaminantien (mit einem Gehalt von über 1 ‰) im Produkt vorliegen.

Eine umfassende Qualitätssicherung in der Lebensmittelindustrie, aber auch das Erfüllen des gesetzlichen Auftrages der Lebensmittelkontrolle bedingt die Verfügbarkeit validierter Methoden, mit denen versteckte Allergene in Lebensmitteln zuverlässig und präzise identifiziert und quantifiziert werden können. Ohne jeden Anspruch auf Vollständigkeit sollen in der Folge einige häufig genutzte und etablierte analytische Möglichkeiten erwähnt werden.

Das Prinzip des *Westernblotting* beruht darauf, dass auf ein Substrat aufgetragene Antigene von allergenspezifischen Nachweisantikörpern erkannt werden. Letztere werden ihrerseits von enzymmarkierten Sekundärantikörpern detektiert, was mit einer Farbreaktion sichtbar gemacht und semiquantitativ (bei relativ hoher Nachweisgrenze) ausgewertet werden kann. Zur Identifizierung reaktiver Proteine können die Proben vor dem Westernblotting mittels Gelelektrophorese (*SDS-PAGE*) aufgetrennt und mittels Transferblotting auf das Substrat übertragen werden. So lassen sich die Molekularmassen der mit den spezifischen Antikörpern reagierenden Proteine ermitteln.

ELISA (Enzyme linked immuno sorbent assay) ist das vermutlich am häufigsten angewandte Verfahren. Diese Methodik erlaubt auf der Basis von Antigen-Antikörper-Interaktionen eine sehr sensitive und spezifische Quantifizierung von Proteinen. Je nach analytischer Fragestellung resp. Verfügbarkeit von spezifischen Antikörpern kommen verschiedene Varianten und Kombinationen von Antikörpern zur Anwendung. Für Ei, Milch und Erdnuss sind von verschiedenen Herstellern Nachweiskits erhältlich.

Die erwähnten Verfahren können unter Verwendung von mono- oder polyklonalen Antikörpern durchgeführt werden. Möglich ist aber auch der Einsatz von menschlichen Antikörpern. Zwar zeichnen sich Humansenen naturgemäss durch variable Reaktivitäten aus, wodurch darauf basierende Methoden von Labor zu Labor vorläufig schwierig standardisierbar sind. Die Verwendung von Humansenen stellt aber einen analytischen Ansatz dar, der sich stark an den immunologischen Mechanismen bei der Entstehung von Allergien orientiert und daher durchaus von Interesse ist.

In der Fachliteratur finden sich im Weiteren einzelne Studien, die auf der Anwendung von *PCR*, *CRIE*, *RAST/EAST* und *Biosensing* zum Nachweis von Allergenen beruhen.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass heute für einige Allergene durchaus valable Nachweismethoden zu Verfügung stehen. Nach wie vor besteht jedoch grosser Handlungsbedarf darin, einerseits das Analytenspektrum zu erweitern, andererseits Methoden weiterzuentwickeln, zu standardisieren, zu validieren und einer praktikablen Routineanalytik zugänglich zu machen.

Analytik von Kontaktallergenen in Modeschmuck und Leder

D. Imhof, Kantonales Labor Zürich, Fehrenstr. 15, 8030 Zürich, E-Mail: daniel.imhof@klzh.ch

Kontaktallergene

Die irritative Kontaktdermatitis (Kontaktekzem) wird definiert als eine nichtimmunologische Entzündungsreaktion der Haut auf äussere Einwirkungen. Die akute Form ist in der Regel auf eine einzige Ursache zurückzuführen. Im Gegensatz dazu ist die chronische Form in den meisten Fällen eine multifaktoriell verursachte Krankheit, da neben verschiedenen Irritantien (z.B. toxische Chemikalien) auch mechanische, thermische und klimatische Einwirkungen wichtige, zusätzliche Faktoren darstellen. Die Mechanismen, welche bei der Entwicklung einer Kontaktallergie eine Rolle spielen, können in zwei Gruppen aufgeteilt werden, in die exogenen (wirksame Dosis, pH, Konzentration, Zeit, mechanische und klimatische Faktoren) und in die endogenen Faktoren (Hauttyp, Rassenzugehörigkeit, Alter). Das Zusammenspiel dieser Einflüsse bestimmt die individuelle Anfälligkeit zur Entwicklung einer Kontaktdermatitis.



Modeschmuck – Nickelallergie: Nickelallergie ist die häufigste Kontaktallergie in den Industrieländern. In der Schweiz sind ca. 25 % der Frauen und 10 % der Männer betroffen. Berühren die auf Nickel sensibilisierten Personen einen nickelhaltigen Gegenstand, bildet sich ein akutes Ekzem (Juckreiz, Rötung, Knötchen und Bläschen). Verletzte Haut ist besonders anfällig, weil das Blutplasma Nickel sehr effizient herauslöst. Relativ leicht kann eine Allergie auch auf schwitzender und feuchter Haut durch Brillengestelle, Ohrclips, Halsketten, Metallknöpfe von Kleidern oder Reissverschlüssen entstehen. Weil Nickelallergien über die Haut verursacht werden, ist (nickelhaltiger) Chirurgienstahl als Transplantat im Körper kein Problem, als Stift für Piercing jedoch ein hohes Risiko.



Analytik: Nickelhaltige Gegenstände, die bestimmungsgemäss während längerer Zeit mit der Haut in Kontakt kommen, dürfen gemäss Art. 25 GebrV nicht mehr als $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ Nickel abgeben. Stäbe, die während der Epithelisation der beim Durchstechen verursachten Wunde in durchstochene Körperteile eingeführt werden, dürfen nicht mehr als 0,05 Massenprozent Nickel enthalten. Die Bestimmung des Nickelgehaltes von bspw.

Piercingstäben wird nach EN 1810 durchgeführt. Dabei wird ein Aliquot der Probe in einem geeigneten Säuregemisch gelöst und der Nickelgehalt analytisch bestimmt. Bei der Nickelabgabe nach EN 1811 wird bspw. Modeschmuck in künstlicher Schweisslösung eine Woche eingelegt. Das gelöste Nickel wird analytisch bestimmt. Beim Nickelabwischtest (Schnelltest für die Nickelabgabe) wird die zu prüfende Oberfläche mit künstlichem Schweiß und Wärme vorbehandelt. Anschliessend wird die Oberfläche mit Nickel-Teststreifen abgerieben. Eine rote Färbung von Nickeldimethylglyoxim zeigt die Abgabe von Nickel an. Die Nachweisgrenze des Tests mit Dimethylglyoxim liegt etwas höher als der

Grenzwert von $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$. Positive Resultate werden mit Rubeansäure bestätigt. Eine falsch positive Rotfärbung durch Spuren von Fe^{2+} (z.B. rostfreie Stähle) schlägt innert Minuten infolge Oxidation zu Fe^{3+} nach braun um und ist so leicht zu erkennen. Eine Färbung durch Kupfer kann die Rotfärbung durch Nickel überdecken und zu falsch negativen Resultaten führen. Durch Maskierung mit Thio-sulfat lässt sich diese Störung meistens eliminieren.

Leder - Chromallergie: Neben Nickel können auch weitere Metalle Kontaktdermatitis hervorrufen. Dabei sind insbesondere Chrom(VI)-Verbindungen dermatologisch von Bedeutung. Sie wirken als starke Oxidationsmittel ätzend auf die Haut und Schleimhäute und können schlecht heilende Geschwüre hervorrufen. Sensibilisierungen der Haut und Ekzeme infolge einer Chromatexposition werden in zahlreichen Berufen beobachtet; am häufigsten im Baugewerbe durch Zement oder in der Textilindustrie durch direkten Hautkontakt chromgegerbter Leder. Dabei zeigt Chrom(VI) dem Nickel analoge klinische Befunde. Aufgrund noch fehlender gesetzlicher Regelungen und auch analytisch normierter Verfahren sind Chromallergien allerdings nicht systematisch dokumentiert. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Chrom(VI) eine dem Nickel vergleichbare Verteilung aufzeigt.



Analytik: Die Chrom(VI)-Bestimmung nach DIN 53314 beruht auf der Extraktion mit alkalischem Phosphatpuffer von pH 8 und nachfolgender photometrischer Bestimmung nach Reaktion mit 1,5-Diphenylcarbazid. Die Extraktion in leicht alkalischer Lösung hält die Konzentration an Chrom(III) im Extrakt niedrig, weil Chrom(III) ab pH 4 als Hexaaquachrom(III) hydrolysiert und bei basischem pH ausfällt. Die Methode weist allerdings ein paar

gravierende Nachteile auf: Die alkalische Extraktion simuliert nicht die effektiven pH-Verhältnisse auf der Hautoberfläche, die Trennung von Chrom(III) und Chrom(VI) kann insbesondere bei Leder ungenügend sein und die photometrische Bestimmung kann bei gefärbten Lederproben zu hohe Resultate ergeben. Auch weist die DIN-Methode zu geringe Nachweisgrenzen auf. Die Präsentation zeigt ein paar alternative Messprinzipien auf, die in der Extraktion und in der Trennung von Chrom(III) und Chrom(VI) Verbesserungen aufweisen. Zusätzlich wird die Extraktion mit unterschiedlichen Schweißsimulanzien (pH 2.6 bis 5.5) untersucht:

- Festphasenextraktion (SPE) mit Anionenaustauscher auf der Basis von Aminopropyl, welche unter Standardbedingungen hervorragende Ergebnisse liefert, aber bei Ledermatrizes versagt.
- Flüssigphasenextraktion mit Anionenaustauscher auf der Basis sekundärer Amine, welche aufwändig in der Extraktion ist.
- Chelatisierungs-HPLC, die mit Natriumdieethyldithiocarbamat zwei Chrom(VI)-Komplexe bildet und eine sehr hohe Empfindlichkeit ($0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ Leder) aufweist. Als Nachteil gilt die hohe Derivatierungstemperatur von 60°C , welche auf das Chrom(III)- und Chrom(VI)-Gleichgewicht einen Einfluss haben könnte.

Analytik allergisierender Farbstoffe auf Textilien

J-P Haug, TESTEX, Gotthardstr. 61, CH 8027 Zürich

Seit Mitte der 80er Jahre wird in den Massenmedien immer wieder über giftige und gesundheitsschädliche Textilien berichtet. TBT in Sportbekleidung, Pestizide in Wollartikeln, Formaldehyd in T-Shirts, Allergien wegen Jeansknöpfen, Leggins-oder Strumpf-Allergie oder ganz generell „Gift im Kleiderschrank“ sind nur einige Stichworte zu diesem Thema. Am Österreichischen Textilforschungsinstitut wurde Ende der 80er Jahre die Österreichische Textilnorm 100 (ÖTN 100) entwickelt, um den Konsumenten ein Hilfsmittel in die Hand zu geben anhand welchem er „gesunde“ Textilien erkennen kann. Die ÖTN 100 wurde 1992 zum Öko-Tex Standard 100 ausgebaut und auf eine internationale Basis gestellt mit unabhängigen Prüfinstituten verteilt über ganz Europa. Der Öko-Tex Standard 100 ist heute mit weltweit über 30'000 ausgestellten Zertifikaten das am weitest verbreitete Label für schadstoffgeprüfte Textilien.

Bereits im Jahre 1994 wurde in Zusammenarbeit mit Textilfarbstoffherstellern eine Prüfmethode zur Identifizierung von allergisierenden Textilfarbstoffen entwickelt. Am 20./21. Oktober 1994 in Gent wurde von der Öko-Tex Vereinigung beschlossen den Kriterienkatalog vom Öko-Tex Standard 100 mit allergisierenden Dispersionsfarbstoffen zu erweitern und deren Verwendung für entsprechend zertifizierte Produkte zu verbieten.

Bei allen allergisierenden Farbstoffen, die mit dem Öko-Tex Standard 100 erfasst werden handelt es sich um Dispersionsfarbstoffe, welche bei der Färbung von Polyester, Polyamid oder Acetat Verwendung finden können. Dispersionsfarbstoffe sind wenig wasserlösliche, relativ lipophile Farbstoffe, die vor dem Färbeprozess in der wässrigen Färbeflotte dispergiert werden müssen und während der Färbung an das zu färbende Fasermaterial anlagern und bei hinreichend hohen Temperaturen oder geeigneten Färberei-Hilfsmitteln aufgrund Ihrer Lipophilie in die Fasern migrieren. Es kann festgehalten werden: Die Dispersionsfarbstoffe gehen mit dem textilen Fasermaterial keine eigentliche chemische Bindung ein, weisen in wässrigen Phasen (z.B. Schweiß) eine gewisse Löslichkeit auf und sind daher bioverfügbar. Wenn die Farbstoffe selber, z.B. in Patch Tests sensibilisierende Eigenschaften zeigen, erstaunt es aufgrund der Bioverfügbarkeit dieser Farbstoffe nicht, dass auch entsprechend gefärbte Textilien allergische Reaktion auszulösen vermögen. In der medizinischen Literatur findet sich eine Fülle von Informationen über dieses Themengebiet.

Die Analyse von allergisierenden Dispersionsfarbstoffen aus Textilien gliedert sich in die folgende Teilschritte:

1. Extraktion des Farbstoffes aus dem gefärbten Textil
2. Aufarbeitung
3. Trennung und Identifikation

Zur allfällig notwendigen Extraktion der Farbstoffe vom Substrat haben sich die folgenden Verfahren bewährt: Soxhletextraktion mit geeigneten Lösemitteln (Pyridin, Chlorbenzol etc.) oder Extraktion mittels ASE (Accelerated Solvent Extraction) und weniger bedenklichen Lösemitteln bei hohen Temperaturen. Die aufgearbeiteten Extrakte werden anschliessend mit einem chromatographischen Trenn- und Identifizierungsverfahren im Vergleich zu Referenzfarbstoffen untersucht. Dazu kann einerseits Dünnschichtchromatographie mit direkter visueller Identifikation eingesetzt werden oder aber hochauflösende flüssigchromatographische Verfahren mit photometrischer oder massenselektiver Detektion.

Produktionstechnische Möglichkeiten zur Verminderung von allergenen Kreuzkontaminationen

F. Nager, HACO AG Gümligen, 3073 Gümligen

Das revidierte, per 1. Mai dieses Jahres in Kraft gesetzte Schweizer Lebensmittelrecht umschreibt die Sorgfaltspflicht (Hygiene, Art. 15 sowie Selbstkontrolle Art. 23 LMG) des Herstellers und Inverkehrbringers von Lebensmitteln. Neuerungen umfassen u.a. den verbesserten Schutz der menschlichen Gesundheit sowie die erhöhte Transparenz für KonsumentInnen, insbesondere in bezug auf die mengenspezifischen Deklarationen der bedeutendsten allergenen Zutaten (Art. 28 und Art. 30 LMV). Zur Erfüllung der Sorgfaltspflicht und laufenden Verbesserung der Lebensmittelsicherheit haben sich Hersteller mit weitreichenden Fragenkomplexen auseinander zu setzen, zwecks Erfüllung der lebensmittelrechtlichen Auflagen sowie der zunehmend differenzierten Konsumentenerwartungen.

Wenn immer möglich, sollten Rezepte und Sortimente derart gestaltet sein, dass von einem Einsatz allergener Komponenten abgesehen werden kann. Andernfalls sind auf der Basis systematischer **Rezeptanalysen** Fabrikationsprogramme/-reihenfolgen zu optimieren und bezüglich **Kontaminationspotential** zu minimieren. **Rohstoffe bzw. -sortimente** sind einer eingehenden **Risikoanalyse** zu unterziehen und in enger partnerschaftlichen Zusammenarbeit mit den Lieferanten zu spezifizieren, unter Berücksichtigung potentieller allergener Komponenten aus vorgelagerten externen Prozessschritten. Fallweise sind Lieferantenaudits vor Ort sowie die Beschaffung ausgewählter Rohmaterialien mit Attesten vorzusehen.

Bei der **Konzeption von Produktionsanlagen** sind Zielsetzungen bezüglich Verminderung/Vermeidung allergener Kreuzkontaminationen im Pflichtenheft klar zu formulieren. Grundlagen und Erfahrungen ausgewiesener externer/interner Engineering-Partner können oft grossen Nutzen bieten. Elemente wie Platzbedarf, Konstruktionsmerkmale (Oberflächenbeschaffenheit, Toträume) selbstausschneidende & -abfließende Aggregate, infrastrukturelle Anforderungen wie Produktionsstandort, Anlagenlayout (Produktion/Konfektionierung/Logistik) sowie Infrastruktur (Pneumatik, Klimatechnik) und Inspektionszugänglichkeit gilt es zur Erfüllung der prozessspezifischen GHP-Anforderungen zu berücksichtigen.

Im **Produktionsprozess** müssen definierte Be- und Verarbeitungsreihenfolgen konsequent eingehalten und die Chargen lückenlos dokumentiert und/oder ausgezeichnet werden. Komplexe, schwer beherrschbare Prozesse sind zu validieren. Bezüglich allergener Komponenten kritische Rezepte/Fabrikationschargen sind am Ende einer Produktionskampagne zu fertigen und zu konfektionieren. Alternativ dazu sind **Anlagen** nach „kritischen“ Rezeptübergängen mit Schnelltest-Systemen zu kontrollieren und **frei** zu geben. Fallweise sind Folgefertigungen bis zur aktiven Produktfreigabe über die Chargenverwaltung in **Quarantäne** zu halten. Leistungsfähige **Prozessleitreechner** liefern wertvolle

Unterstützung zur Sicherung der Fabrikationsprozesse (Reihenfolge, Chargenerkennung sowie eingeschränkte Verwechslungsgefahr bereitgestellter Rezeptkomponenten).

Mittels **Schulung** und Aufklärung sind die Prozesseigner Beschaffung, Produktion, Konfektionierung und Logistik bezüglich die Allergenproblematik und der damit in Zusammenhang stehenden Auswirkungen und Folgen zu sensibilisieren.

Weiter gilt es, den Hilfsprozessen **Reinigung, Unterhalt und Wartung** an Produktions- sowie Konfektionierungsanlagen, inklusive Fördereinrichtungen und allgemeine Infrastruktur angemessene Beachtung zu schenken.

Zwecks Sicherstellung nachhaltig wirksamer, gelenkter Prozessabläufe sind umfangreiche **QM-Massnahmen** wie Prozessanalysen, Prozessdokumentationen (Rezepte, Herstell- und Reinigungsvorschriften, HACCP- und Hygienekonzept) sowie Kontaminationsrisikobewertungen zu planen und zu realisieren. Stufenkontrollen und interne Audits stellen geeignete Hilfsmittel dar, um bestehendes Verbesserungspotential aufzuzeigen. Die Sorgfaltspflicht ist produkt- und risikogerecht zu dokumentieren. Eine lückenlose Chargendokumentation und –rückverfolgung als Bestandteil des Risikomanagements und einer allfälligen Rückruforganisation ist zu etablieren und in regelmässigen Abständen zu überprüfen.

Das Kreuz mit den Kreuzallergien

B.K. Ballmer-Weber¹, B. Wüthrich¹, S. Vieths²

¹Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich

²Paul-Ehrlich-Institut, Abteilung Allergologie, D-Langen

Bei Jugendlichen und Erwachsenen entwickelt sich eine Nahrungsmittelallergie (NMA) in der Regel sekundär, d.h. als Konsequenz einer erworbenen Sensibilisierung auf Inhalationsallergene. Die immunologische Basis für dieses Phänomen ist eine IgE-Kreuzreaktivität, die aufgrund von Struktur-Homologien zwischen bestimmten Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen entsteht. Die häufigste Konstellation einer durch Inhalationsallergene vermittelten NMA stellt die Sensibilisierung gegen Pollenallergene mit kombinierter Allergie gegen pflanzliche Allergene dar. So leiden bis zu 80% der Patienten mit einer Birkenpollenallergie gleichzeitig unter einer Allergie gegen pflanzliche Nahrungsmittel wie Stein- und Kernobst, Sellerie, Karotte und Haselnüsse.

In den letzten Jahren wurde viel Arbeit investiert in die Erkennung von Proteinen, die Kreuzreaktionen vermitteln. Viele der identifizierten Allergene zeigen homologe Strukturen zu sogenannten „pathogenesis related proteins“ (PRs), Proteine, die durch Stressfaktoren in Pflanzen induziert werden. Fünf von bisher sieben beschriebenen Birkenpollenallergenen, werden für die Kreuzreaktion zu pflanzlichen Nahrungsmitteln mitverantwortlich gemacht. Proteine mit Verwandtschaft zum Majorallergen der Birkenpollen (Bet v 1) haben die grösste Bedeutung. Zu Bet v 1 homologe Allergene finden sich bei Nahrungsmitteln wie Sellerie (Api g 1), Karotte (Dau c 1), Haselnuss (Cor a 1.04) sowie Stein- und Kernobst (z.B. Mal d 1 des Apfels). Als weitere wichtige kreuzreaktive Struktur wurde Profilin identifiziert, das als Bet v 2 in Birkenpollen sowie als IgE-bindende und kreuzreaktive Struktur in vielen pflanzlichen Nahrungsmitteln erkannt wurde (z.B. Api g 4 in Sellerie). Ein zu Bet v 6 (Isoflavonreduktase-ähnliches Protein) homologes Protein wurde z.B. in der Birne (Pyr c 5) oder Karotte identifiziert. Andere pollenspezifische Kreuzreaktionen finden sich zwischen Beifusspollen, Karotte, Sellerie und verschiedenen Gewürzen, zwischen Grasspollen, Erdnuss und Tomate oder zwischen Traubenkrautpollen, Melone und Banane.

Das „Latex-Frucht-Syndrom“ stellt eine weitere Form einer durch Inhalationsallergie vermittelten Nahrungsmittelallergie dar, die während den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat. So entwickeln Patienten mit Latex-Sensibilisierung gehäuft Allergien auf Avocado, Banane, Kiwi und Kastanie, wiederum auf der Basis von strukturell ähnlichen Proteinen in Latex und den entsprechenden Früchten.

Das Phänomen der Kreuz-Allergie resp. der Kreuz-Sensibilisierung stellt den Kliniker vor relevante diagnostische und therapeutische Probleme. Eine Birkenpollen assoziierte Sensibilisierung gegen Früchte oder Nüsse kann auch klinisch stumm verlaufen, d.h. die gegen Birkenpollen-Allergene gerichteten IgE-Antikörper erkennen zwar die homologen Proteine in den pflanzlichen Nahrungsmitteln, aber bei deren Konsum kommt es nicht zu einer allergischen Manifestation. In ähnlicher Weise zeigen Patienten mit einer Grasspollenallergie gehäuft aufgrund einer Kreuzreaktion spezifische IgE gegen Getreide-Körner. Eine manifeste Getreide-Allergie unter Jugendlichen oder

Erwachsenen ist aber sehr selten. Andererseits, werden Kreuzreaktionen nicht nur zwischen Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen beobachtet, sondern auch zwischen Nahrungsmitteln der gleichen Familie. So entwickeln Patienten mit Erdnussallergie in circa 40% spezifische IgE gegen andere Hülsenfrüchte. Die Gefahr bei Allergie auf eine Hülsenfrucht-Art, eine klinisch manifeste Allergie gegen andere Hülsenfrüchte zu entwickeln wird auf 5% geschätzt. Trotz dieser tiefen Rate an manifesten Kreuzreaktionen zwischen Hülsenfrüchten, beschrieb eine Arbeit aus Schweden 4 Todesfälle nach Soja-Einnahme bei Erdnuss-Allergikern, bei denen zuvor keine Soja-Allergie bekannt war. Aufgrund einer Kreuzreaktion können somit einerseits auch unerwartete allergische Reaktionen auf bisher gut ertragene Nahrungsmittel eintreten. Andererseits muss sich der allergologisch tätige Arzt bewusst sein, dass aufgrund des Phänomens der IgE-Kreureaktion Abklärungen bei NMA, die auf dem Nachweis spezifischer IgE Antikörper beruhen, mit einer hohen Rate an falsch positiven Resultaten behaftet sind, da sie auch im Falle einer klinisch nicht relevanten Sensibilisierung positiv ausfallen können (z.B. spezifische IgE gegen Weizen bei Grassallergikern). Leider gibt es bis heute keine Möglichkeit zwischen spezifischen IgE, die eine allergische Reaktion voraussagen und spezifischen IgE, die eine klinisch nicht relevante Sensibilisierung widerspiegeln, zu unterscheiden. Dies ist unter anderem ein Grund, wieso gemäss Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie (EAACI) nur die Nahrungsmittelprovokation – optimalerweise unter doppelblinder plazebokontrollierter Versuchsanordnung – als Goldstandard der Diagnostik der NMA gilt.

Kontaktallergien, Schwerpunkt Nickel

A. Cadotsch, Gruppenpraxis Hirschen, Winterthurerstr. 511, 8051 Zürich

Kontaktallergien sind zelluläre Immunantworten auf Substanzen mit einem Molekulargewicht von meist unter 400, welche mit der Haut intensiv und wiederholt in Kontakt kommen. Es ist nicht möglich, aus der chemischen Struktur eine sensibilisierende Substanz zu erkennen.

Eine Kontaktallergie einer Person kann entweder mit dem Lymphozyten-Transformationstest, oder in der klinischen Routine meist mit dem Pflaster(=Patch)-Test diagnostiziert werden. Dabei wird die Person am Rücken mit einer nicht toxischen Konzentration der Substanz exponiert. Eine ekzematöse Reaktion von 2 cm² nach 2-4(-7) Tagen bestätigt eine Allergie.

Wichtigste Faktoren für die Entwicklung von Kontaktsensibilisierungen sind die einer Substanz inhärente allergene Potenz, die Konzentration(bzw die Abgabe an die Haut pro cm² und Zeitraum) und eine individuell unterschiedliche Disposition.

Grundsätzlich können wahrscheinlich alle Menschen eine Kontaktallergie erwerben. So sind in den USA 50-70% der Bevölkerung auf das giftige Efeu („poison ivy“) sensibilisiert. In den Europa sind rund 15% der Bevölkerung gegen eine oder mehrere Substanzen allergisch.(1)

Die Anteil der sensibilisierten Personen in der Bevölkerung(Prävalenz) wird durch Vergleiche von Patchtestserien ähnlicher Gruppen über die Zeit festgestellt. Sie verändert sich je nach Modetendenzen, technologischen Entwicklungen und gesetzlichen Regelungen. In letzter Zeit nehmen zum Beispiel die Allergien auf Duftstoffe zu und jene auf Chromatsalze ab(4).

Am häufigsten finden wir immer noch die Nickelallergie, auf die ich mich beschränken möchte. Wie sie wissen, lösen Nickelallergien an der Kontaktstelle Ekzeme aus, die tagelang anhalten, sich in schweren Fällen auf die ganze Haut ausbreiten können und dazu beitragen, dass Handekzeme, ein Berufsprobleme, chronischer verlaufen.

Die Prävalenz stieg im 20 Jahrhundert parallel zur industriellen Nickelproduktion und v.a. bei Frauen abhängig vom Hautkontakt mit vernickelten Kleiderverschlüssen und Schmuck.

In Finnland z.B. betrug die Prävalenz bei Schulmädchen 1975 noch 1%, 1985 bereits 16%; 1995 war sie bei Universitätsstudentinnen mit Ohrloch 42%, ohne Piercing 14%(Risiko des Ohrpiercing für Nickelallergie=Odds Ratio: 3.6); bei jenen, die gewöhnlich Metallobjekte auf der Haut tragen 32%, bei den übrigen 11% (Odds Ratio von „Metallträgerinnen“: 4.0).(2)

Eine Expertengruppe der EU kam 1990 zum Schluss, dass es möglich sein sollte, die Nickelkontaktallergie durch Vorschriften für spezifische Konsumartikel zu vermeiden.

Da die Risikofaktoren bekannt waren (Hautpiercing und häufiges Tragen von Metallschmuck), haben einzelne europäische Länder schon 1991 gesetzliche Vorschriften erlassen. Ausgehend vom Schwellenwert für die meisten Allergiker verbot Dänemark Metalle, die im längeren Kontakt mit der Haut mehr als 0,5 ug/cm²/Woche Nickel abgeben.

In Schweden mussten die beim Piercing in die frische Wunde eingesetzten Stifte nickelfrei sein, d.h. weniger als 0,05 % Nickel enthalten, da Blutserum Nickel sehr effizient herauslöst.

Die Nickeldirektive der EU von 1994 war eine Synthese dieser beiden Regelungen, welche in der EU endlich seit dem Jahr 2000 im Vollzug ist.

In der Schweiz wurde die entsprechende Bestimmung von 1995 bis 1997 in die Lebensmittelverordnung eingeführt (Verordnung über Gebrauchsgegenstände, Art. 25).

In jenen Jahren hatte ich erstmals das Vergnügen, mit den Kantonschemikern der Deutschschweiz Kontakt aufzunehmen.

Eine Arbeitsgruppe der Swiss Contact Dermatitis Group und des Konsumentinnenforums Schweiz setzte sich 1996 das Ziel, wissenschaftliche begründete Information über die Prävention der Nickelallergie an die Öffentlichkeit zu tragen und dabei auf die neuen gesetzlichen Vorschriften hinzuweisen. Dies sollte durch Zusammenarbeit mit Behörden, Berufsgesellschaften, Gewerbeverbänden und Journalisten geschehen, wobei für jede Gruppe angepasste Unterlagen vorbereitet wurden.(6)

Die Resultate der Kampagne wurden extern evaluiert und nach einem Jahr(1997) den interessierten Beteiligten, insbesondere auch den Kantonschemikern zugeschickt.(7)

Ich zitiere eine Schlussfolgerung aus den damaligen Umfragen bei den Kantonschemikern:

„Alle Kantonschemiker glauben, durch vermehrte Kontrollen einen Beitrag zu Prävention der Nickelallergie leisten zu können. Mit zwei Ausnahmen vertreten sie den Standpunkt, dass die gesetzlichen Vorschriften für die Durchführung solcher Kontrollen ausreichen. Umstrittener ist, ob die verfügbaren Testmethoden genügen.“ Das grösste Presseecho hatten wir ein Jahr später, als Sie begannen, die zuvor kaum untersuchten Piercingstifte zu untersuchen.

Wie verständlich die damalige Unsicherheit war, hat 1998 eine finnische Studie gezeigt, die an 66 Piercingstiften die Resultate des Dimethylglyoxime-Tests(DMG) und die Atom-Absorptions-Spektrometrie(AAS) mit unterschiedlichen Vorbehandlungen verglich.(3)

Während mit dem DMG ohne oder mit einfacher Vorbehandlung(prEN 12471) alle Stifte erwartungsgemäss negativ waren, zeigten nach Inkubation von einer Woche im künstlichen Schweiß drei deutlich positive, 6 weitere schwach positive Reaktionen. Im AAS hingegen zeigte sich, dass 11 von 66 mehr als 0,5 µg/cm²/Woche abgaben (3,4 -84 µg/cm²) und dass 25 von 66 Stiften über 0,5%(2,1% -12%) Nickel enthielten.

Qualifizierte Kontrollen sind also aufwändiger als ursprünglich gedacht. Andererseits haben wir inzwischen aus Dänemark erste ermutigende Resultate eines engagierten Vollzugs.

Da die Nickelsensibilisierung seit den 70er Jahren vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen stattfindet, wurde eine Trendwende in diesem Alter erwartet und tatsächlich beobachtet.

Patchtestserien bei vergleichbaren Kollektiven vor und nach Einführung der Vorschriften:

Der Vergleich von je 1200 Hautpatienten zwischen 1985-86 und 1997-98 ergab bei Kindern unter 18 Jahren eine Abnahme der Nickelallergie von 24.8% auf 9.2%.(4)

Um den Einfluss des Ohrpiercing(OP) vor und nach 1992 zu untersuchen, wurden im Jahr 1999 420 Mädchen(10-14 J) der Volksschule (OP i. d. R. nach 1992) mit 534 (17-22 J) der Mittelschule(OP i.d.R. vor 1992) mit Patchtesten untersucht und bezüglich OP befragt.

In der Volksschule betrug die Nickelallergie-Prävalenz 3,9%, in der Mittelschule 17%.

Im Vergleich von Mädchen mit und ohne Ohrpiercing war die Sensibilisierung signifikant höher, wenn das OP vor 1992 stattgefunden hatte(Risiko bzw Odds Ratio= OR 3.34), nicht aber bei jenen, die das Ohrpiercing nach 1992 erhalten hatten(Odds Ratio 1,2). (5)

Wir können gespannt darauf sein, ob die Trendwende auch in der Schweiz bald kommt.

Literatur:

- (1) T Menné: Prevention of Nickel Allergy by Regulation of Spec. Exposures: Ann Clin Lab Sci 1996; 26: 133-138.
- (2) Leena. Mattila et al: Prevalence of nickel allergy among Finnish university students in 1995. Contact Dermatitis 2001;44: 218-223.
- (3) Antti Pönkä, Asta Ekman: Insensitivity of the routine dimethylglyoxime test for detecting release of nickel from earrings. The Science of the Total Environment 1998; 224: 161-165.
- (4) J.Duus Johansen, T. Menné et al: Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-86 and 1997-98 with a special view to the effect of preventive strategies. British Journal of Dermatol 2000; 142: 490-495.
- (5) C.S. Jensen et al: Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of nickel-exposure regulation. British Journal of Dermatology 2002; 146: 636-642.
- (6) A. Cadotsch: Projekt zur Prävention der Nickelallergie in der Schweiz: Wissenschaftliche Grundlagen(1996)
- (7)H. Krebs: Prävention der Nickelallergie. Evaluationsbericht zur Kampagne 1997(1998)((6) und (7)beim Autor).

Allergene in Kosmetika, Waschmitteln und Textilien

T. Platzek, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) in Kooperation mit R. Stahlmann, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Freie Universität Berlin und C. Lang, Institut für Mikrobiologie und Genetik der Technischen Universität Berlin

Das Thema wird aus Sicht der regulatorischen Toxikologie behandelt. Dazu werden eigene experimentelle Untersuchungen vorgestellt. Für kosmetische Mittel gibt es seit 1976 eine europäische Richtlinie, die inzwischen mehrfach geändert und an den technischen Fortschritt angepasst wurde. Dazu gehören:

1. Positivlisten (für Konservierungsstoffe, Farbstoffe und UV-Filter) mit Begrenzungen auf Höchstkonzentrationen und die Festlegung bestimmter Anwendungsbereiche;
2. eine Verbotsliste (mehrere hundert Stoffe) und eine Liste eingeschränkt verwendbarer Stoffe;
3. eine Deklarationspflicht;
4. das Produktdossier; und
5. eine Inventarliste (ca. 6.000 Substanzen).

Für Waschmittel gibt es europäische Richtlinien, die jedoch ausschließlich Umweltaspekte behandeln. Dazu gibt es Empfehlungen und ein Ökolabel. In Bezug auf den gesundheitlichen Verbraucherschutz, z.B. zum Vermeiden allergischer Reaktionen, gibt es speziell für Waschmittel eine Begrenzung für Formaldehyd in der Chemikalien-Verbotsverordnung, ansonsten gelten die Regelungen des Chemikalienrechts für Gefahrstoffe und deren Zubereitungen, in Deutschland zusätzlich die allgemeinen Schutzbestimmungen des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG). Für Bekleidungstextilien gibt es in der Bedarfsgegenständeverordnung eine eher historische Begrenzung für Formaldehyd.

Trotz aller vorsorglichen Maßnahmen kann es bei der Anwendung von kosmetischen Mitteln auch zu unerwünschten Reaktionen kommen. Man kann davon ausgehen, dass ca. 1 % der Bevölkerung auf Bestandteile kosmetischer Mittel allergisch reagiert. Weiterhin wird geschätzt, dass ebenfalls ca. 1 % auf Riechstoffe allergisch reagiert. Unter den Dermatologie-Patienten, die getestet werden, ist der Anteil derer, die auf kosmetische Produkte allergisch reagieren, etwa 10 %, wobei es sich in den meisten Fällen um leave-on-Produkte handelt. Die auslösenden Stoffe sind meist Riechstoffe und Konservierungsmittel sowie Haarfarben auf der Basis von p-Phenylendiamin. Ein gewichtiger Fortschritt im gesundheitlichen Verbraucherschutz ist die anstehende Änderung der Kosmetik-Richtlinie mit Vorschriften zur Kennzeichnung von 26 potenziell allergieauslösenden Bestandteilen von Riechstoffen im Anhang III, wenn diese bestimmte Konzentrationen überschreiten. Die Verwendung von p-Phenylendiamin in Henna-Tätowierungen kann folgenschwere Dermatosen verursachen, Es wird daher dringend empfohlen, auf diese Anwendung zu verzichten.

In aktuellen Untersuchungen wurde belegt, dass in Wasch- und Reinigungsmitteln allergene Substanzen, wie z.B. bestimmte Konservierungsmittel und Riechstoffe, enthalten sind. Seit 1999 müssen nach dem Chemikalienrecht Stoffe, die als hautsensibilisierend eingestuft sind, in Zubereitungen ab 0,1 % gekennzeichnet werden. Dermatitis der Hand, die in den meisten Fällen als irritative Dermatitis auftreten, sind häufig mit Detergenzienexposition verknüpft. Sie gelten

jedoch über eine Schädigung der Barrierefunktion der Haut als Risikofaktor für eine Sensibilisierung. Über Waschmittel-bedingte allergische Kontaktdermatitiden gibt es aber nur wenige Berichte.

Textilbedingte Kontaktdermatitiden treten bei Dermatologie-Patienten mit einer Häufigkeit von 1,8 % auf, Ursachen sind meist bestimmte sensibilisierende Dispersionsfarbstoffe. Nach Meinung des BgVV sollten vorsorglich bestimmte sensibilisierende Dispersionsfarbstoffe zumindest bei körpernah getragenen Textilien nicht mehr verwendet werden. In experimentellen Untersuchungen mit Azofarbstoffen wurde demonstriert, dass diese *in vitro* von Hautbakterien zu den entsprechenden aromatischen Aminen gespalten werden. Bei der Untersuchung von Azofarbstoffen und ihren Metaboliten im Lymphknotentest konnten in einigen Fällen sensibilisierende Eigenschaften nachgewiesen werden.

GVOs und Allergene: der Starlink-Mais-Skandal

P. Hübner, Abteilung Genanalytik, Kantonales Labor Zürich, Fehrenstrasse 15, 8030 Zürich, philipp.huebner@klzh.ch

Die gentechnisch veränderte Maissorte Starlink (CBH351) wurde von der Firma AgrEvo (heute Aventis Crop Science) entwickelt. Zwei verschiedene Transgene wurden mittels Mikropartikelbeschuss in die Pflanze eingeführt und verleihen dem Starlink-Mais einerseits Resistenz gegenüber dem Schädling Maiszünsler (European corn borer, *Ostrinia nubilalis*, southwestern corn borer, *Diatraea grandiosella* Dyar.) andererseits Toleranz gegenüber dem Herbizid Phosphinothricin (PPT), insbesondere gegenüber Ammoniumglufosinaten wie Basta oder Liberty. Im Gegensatz zu den in der Schweiz bewilligten gentechnisch veränderten Maissorten Bt176, Bt11 und BtMON810 wird beim Starlink-Mais die Insektenresistenz nicht durch das Protein CryIA, sondern durch Cry9C vermittelt. Die Cry-Proteine gehören zu den α -Endotoxinen aus *Bacillus thuringiensis* und wirken hochspezifisch auf Schmetterlingslarven (Lepidopteren) wie z.B. den Maiszünsler, indem sie selektiv an Zielstrukturen in der Insektendarmwand binden und dort Kationen-spezifische Poren ausbilden. Dadurch wird der Ionentransport des Insektendarms zerstört, was zur Lähmung und zum Tod der Larven führt. Säugetier-Darmzellen besitzen hingegen keine Andockstelle für α -Endotoxine aus *Bacillus thuringiensis*. Aus diesem Grund sind Mensch und Nutztiere diesen Toxinen gegenüber unempfindlich. *Bacillus thuringiensis*-Toxine werden seit Jahrzehnten als Insektizide in der Landwirtschaft, vor allem im biologischen Landbau eingesetzt.

Im Gegensatz zum CryIA Protein in Bt176, Bt11 oder BtMON810 wird das Cry9C Protein in simulierter Magenflüssigkeit proteolytisch nicht degradiert. Das Cry9C Protein ist 4 Stunden lang resistent gegenüber der Verdauung durch die Protease Pepsin bei pH 2 und wird durch Trypsin, einem Verdauungsenzym des Dünndarms, ebenfalls nicht abgebaut. Dies bedeutet, dass das Cry9C Protein nach der Magen-Darm-Passage noch nicht vollständig degradiert ist. Obwohl die Aminosäuresequenz des Cry9C Proteins keine Ähnlichkeit mit bekannten Toxinen oder Allergenen aufweist, entschieden die US-amerikanischen Behörden, dass das Cry9C Protein mit mittlerer Wahrscheinlichkeit ein allergenes Potential besitzt. Aufgrund dieser Argumentation wurde Starlink-Mais im Jahre 1998 vorerst nur als Futtermittel in den USA zugelassen. Die Firma Aventis bemühte sich in der Folge, die Unbedenklichkeit von Starlink-Mais als Lebensmittel zu belegen, um die Zulassung als Lebensmittel auch noch zu erhalten.

Im August 2000 liess die Umweltschutzorganisation „Friends of the Earth“ durch das auf GVO-Analysen spezialisierte Dienstleistungslabor Genetic ID (Fairfields, Iowa) verschiedene Maisprodukte auf Starlink-Mais untersuchen. Mais-Chips (Taco shells) des Lebensmittelkonzerns „Kraft Foods“ wiesen dabei einen Starlink-Maisgehalt von ca. 1% auf. Dies veranlasste die Firma Kraft Foods am 22.9.2000 gegen 3 Millionen Taco-Shell Verkaufseinheiten vom Markt zurückzurufen. Die amerikanische Landwirtschaftsbehörde USDA ordnete darauf an, die gesamte Starlink-Maisernte von den betroffenen Farmern auf Kosten der Firma Aventis aufzukaufen, um zu verhindern, dass noch

mehr Starlink-Mais in die Nahrungskette gelangte. Am 14.10.2000 entschied Aventis, die Zulassung für Starlink-Mais zurückzugeben, um einer Anordnung der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA zuvor zu kommen, welche angekündigt hatte, die Zulassung zu widerrufen. Bei dem Bemühen, die Verarbeitungswege des Starlink-Mais zurück zu verfolgen, konnten zwar 88% der Starlink-Maisernte aufgefunden werden, hingegen musste festgestellt werden, dass 12% dieser Ernte (ca. 300'000 t) versehentlich an Mühlen geliefert wurden und auf diese Weise in die Nahrungskette gelangten. Aventis Crop Science musste später einräumen, dass ca. 4% (entspricht ca. 14 Mio t) der damaligen US-Maisernte Starlink-Mais enthielt. Der Maisexport nach Japan und Südkorea musste auf Verlangen dieser beiden Staaten auf die Anwesenheit von Starlink-Mais getestet werden, während die europäischen Märkte wegen der fehlenden Akzeptanz für gentechnisch veränderte Maissorten in Europa damals (wie heute) ohnehin sehr wenig US-Mais importierten. Nachdem für die US-Lebensmittelbehörden jahrelang die Untersuchung auf gentechnisch veränderte Organismen kein Thema war, sahen sie sich nun plötzlich gezwungen, Vorschriften zur GVO-Analytik zu erlassen. In der Folge arbeitete die GIPSA (Grain Inspection, Packers and Stockyards Administration) der US-amerikanischen Landwirtschaftsbehörde Vorschriften zur Probenahme aus und validierte ein auf ELISA basierendes Nachweisverfahren für Starlink-Mais.

Retrospektiv kann festgehalten werden, dass der Starlink-Mais-Skandal eine bessere Trennung der Vermarktungskanäle für konventionellen und gentechnisch veränderten Mais in den USA bewirkte, was sich positiv auf die Warenflusstrennung auswirkte. Die US-amerikanischen Zulassungsbehörden beschlossen zudem, gentechnisch veränderte Nutzpflanzen nur noch für Lebensmittel- und gegebenenfalls zusätzlich für Futtermittelzwecke zuzulassen. Die US-Behörden (FDA und CDC) haben im weiteren versucht, das allergene Potential des Starlink-Mais abzuklären. Bei Personen, die sich bei der Lebensmittelbehörde FDA nach der Verbreitung der Nachricht in den Medien wegen ungewöhnlichen Reaktionen wie Schwindel, Bewusstlosigkeit, Schwellen des Rachenraumes, Erbrechen, Durchfall oder Bauchkrämpfe nach dem Verzehr von Maisprodukten meldeten, wurde der Verdacht auf Starlink-Mais-Allergie abgeklärt. Von insgesamt 28 Personen aus 15 Bundesstaaten, welche der Falldefinition entsprachen, wurden schlussendlich 17 Blutseren untersucht. Es konnte jedoch in keinem Blutserum die Anwesenheit von Cry9C-spezifischen IgE-Antikörper nachgewiesen werden.

Wieviele US-Dollar der Starlink-Mais-Skandal den US-amerikanischen Steuerzahler gekostet hat, ist zum heutigen Zeitpunkt (noch) nicht bekannt. Bekannt ist hingegen, dass Starlink-Mais zum heutigen Zeitpunkt nirgendwo auf der Welt als Lebensmittel zugelassen ist, auch in der Schweiz nicht ...

Analytische Methoden zur Detektion versteckter Allergene – Anwendungen und Limitationen

C. Hischenhuber

Nestlé Research Center, Quality & Safety Assurance Department, CH-1000 Lausanne 26

The Lebensmittelallergiker braucht ausreichende und korrekte Informationen über die Zusammensetzung der Nahrung, um sein/ihr spezifisches Lebensmittelallergen vermeiden zu können. Vorbeugende Massnahmen, die zum Ziel haben potentielle allergische Reaktionen zu vermeiden, müssen sowohl von den allergischen Konsumenten als auch von den Nahrungsmittelproduzenten ergriffen werden: Der Lebensmittelallergiker muss eine gezielte Wahl treffen können und der Produzent muss ihm diese Wahl ermöglichen. Der Lebensmittelhersteller hat ein Instrumentarium zur Verfügung, welches ihm erleichtert mit dem Allergenproblem fertig zu werden und das man mit drei Schlagworten zusammenfassen kann: adäquate GMP (Good Manufacturing Practices), volle Integration der Allergengefahren in den HACCP Plan (Hazard Analysis of Critical Control Points) und adäquate Lebensmittelkennzeichnung.

Um sicherzustellen, dass keine ungekennzeichneten “versteckten” Allergene in Rohmaterialien oder Fertigprodukten vorhanden sind, brauchen wir unter anderem analytische Methoden zur qualitativen/semiquantitativen Bestimmung von kritischen Allergenen (ELISA, Westernblot, Immunelektrophorese, PCR, etc.). Mehrere Punkte sollten jedoch kritisch durchleuchtet werden, wenn man Methoden zur Allergendetektion in Lebensmitteln entwickelt, validiert und schliesslich anwendet, wie zum Beispiel: Ist die Nachweisgrenze sinnvoll? Ist der effektiv gemessene Parameter aussagekräftig? Ist die Methode für die fragliche Lebensmittelmatrix geeignet? Und schliesslich, ein nicht zu vernachlässigender Punkt: Geben die Analysenresultate individueller Muster eine sinnvolle Information bezüglich der Sicherheit eines bestimmten Produktes für den Allergiker?

Nachweisgrenze:

Die Methoden sollten empfindlich genug sein, d.h. Allergenkonzentrationen, die in einer Mahlzeit allergische Reaktionen hervorrufen können, sollten nachweisbar sein. Heute kann leider noch keine präzise Antwort auf die Frage nach Allergenschwellenwerten für die wichtigsten kritischen allergenen Lebensmittel gegeben werden, d.h. für die sogenannten “Big eight” (Erdnüsse, Hartschalenobst, Milch, Ei, Soja, Fisch, Krustentiere, Weizen und andere glutenhaltige Zerealien). Trotz Fehlen einer definitiven Antwort gibt es wichtige wissenschaftliche Hinweise, wo diese Schwellenwerte ungefähr liegen, so wie die niedrigste Dosis, die bei oraler Provokation (double-blind, placebo controlled food challenges, DBPCFC) eine Reaktion hervorgerufen hat (1), klinische Experimente zur Bestimmung der Schwellenwert-Dosis (2), publizierte Fallstudien von unerwartetem Verzehr von Allergenen, wobei im Rest des fraglichen Lebensmittels die Allergenkonzentration bestimmt werden konnte (3), etc. Auch wenn weitere Forschungsergebnisse vorliegen, werden die Kliniker nicht garantieren können, dass der allerempfindlichste existierende Patient identifiziert wurde. Es sollte jedoch möglich werden, die Dosis der kritischen Allergene zu ermitteln, die die überwiegende Mehrzahl der Allergiker verträgt. Was

Erdnüsse, Milch und Kabeljau betrifft, scheinen diese Mengen im niedrigen Milligrammbereich, bezogen auf das Gesamtprotein bzw. bezogen auf das allergenhaltige Lebensmittel, zu liegen. Folglich, wenn man das Gewicht eines Lebensmittels berücksichtigt, das während einer Mahlzeit gegessen wird, sollten Nachweisgrenzen im Bereich von einigen ppm (mg/kg Lebensmittel) ausreichend sein. Zur Zeit gibt es bereits mehrere kommerziell erhältliche ELISA Kits, die dieser Anforderung genügen, z.B. für Erdnüsse, Haselnüsse, Gluten, Ei und Milchproteine (Kasein und Molkenprotein). Unserer Meinung nach ist zur Zeit mehr Bedarf empfindliche und zuverlässige Tests für die anderen Hauptallergene zu entwickeln als die Nachweisgrenzen weiter hinunterzudrücken. Wie sollten wir ein positives Resultat für Ovalbumin interpretieren, wenn, angenommen, die Nachweisgrenze wenige ppb beträgt?

Was wird eigentlich gemessen – was sollte gemessen werden?

Wenn wir bestimmen wollen, ob Spuren des potentiell schadenden Lebensmittels anwesend sind, gibt es mehrere mögliche Strategien: entweder, man misst ein oder mehrere Proteine, die für allergische Reaktionen verantwortlich sind, oder einen Cocktail von mehr oder weniger allergenen Proteinen, oder ein spezifisches Protein, das zwar nicht besonders allergen, aber gut aus der Lebensmittelmatrix zu extrahieren ist, oder man misst gar eine andere Markersubstanz, deren Konzentration mit derjenigen der Allergene des Lebensmittels gut korreliert, z.B. Soja-DNS in Sojaproteinisolat. Vor- und Nachteile dieser Strategien werden an Beispielen aufgezeigt. Es wird geschlossen, dass solange die Korrelation zwischen der gemessenen Substanz und den allergenen Proteinen besteht, die alternativen Strategien zur Lebensmittelanalyse oft zielführender sind, als die Messung eines hochallergenen Proteins. Ferner sollte berücksichtigt werden, welche Proteinfraction möglicherweise im Lebensmittel in Spuren vorhanden ist. So sollte klarerweise nicht ein Kaseintest, sondern ein Betalactoglobulintest verwendet werden, wenn man nach Molken Spuren sucht. Andererseits ist Kasein viel hitzestabiler und beim Untersuchen von Milchspuren in stark hitzebehandelten Lebensmitteln ist ein Kaseintest vorzuziehen.

Matrixeffekte

ELISA Tests können wunderbar für Lebensmittel wie Eiscreme funktionieren und ein kompletter Misserfolg für Bitterschokolade oder andere tanninhaltige Produkte sein, wenn ungeeignete Extraktionsprozeduren verwendet werden. Als Beispiel sei ein ELISA zum Erdnussnachweis genannt, mit dem erst gute Wiederfindungsraten für direkt inkorporierte Erdnüsse in Bitterschokolade gefunden wurden, als die Extraktion adaptiert wurde. Die mangelhafte Extraktion wurde jedoch nicht erkannt, als nur Proteinlösungen zum Lebensmittel zugestzt wurden (4). Eiweiß in stark erhitzten Lebensmitteln, wie Biskuits oder sterilisierten Waren kann kaum aus dem Lebensmittel extrahiert bzw. nur ungenügend von Anti-Ovalbumin-Antikörpern erkannt werden, während gute Resultate für Eispuren in Teigwaren erzielt wurden. α -Gliadine sind kaum aus walzengetrockneten Kinderzerealien oder ähnlich erhitzten Produkten extrahierbar. Aus diesem Grund sollten Immunoassays zum Glutennachweis in verarbeiteten Lebensmitteln nicht mit α -Gliadin-Antikörpern, sondern mit Antikörpern gegen die hitzestabilen ω -Gliadine bzw. mit Gliadincocktail-Antikörpern verwendet werden.

Sinn und Unsinn von Allergenanalysen in Lebensmitteln:

Im Fall eines Verdachts auf eine allergische Reaktion auf ein spezifisches Produkt kann die Analyse des übriggebliebenen Rests wertvolle Aufschlüsse geben.

Analysen können auch sehr nützlich zur Validierung der Reinigungseffizienz sein, wenn man auf einer Produktionslinie von einem ein spezifisches Allergen enthaltenen Lebensmittel auf ein anderes, dieses Allergen nicht enthaltende umstellt. Man muss jedoch kritisch untersuchen, ob nicht die visuelle Inspektion der Linie und der Hausverstand sagen, dass die Beseitigung von kleinen Spuren unmöglich ist. In diesem Fall sind Allergentests unter Umständen sogar kontraproduktiv (z.B. wenn der Allergenkontakt heterogen verteilt ist). Was sagen negative Resultate von 10 Mustern aus, wenn im 11. Paket möglicherweise ein Haselnussstückchen versteckt ist? Die Kennzeichnung von möglichen Haselnuss Spuren ist in diesem Fall klarerweise angezeigt. Ein anderes Problem ist die Analyse von Rohmaterialien: wenn wir keine ausreichenden Kenntnisse der Installationen des Lieferanten haben, können Einzelanalysen von Rohmaterialmustern absolut unrepräsentativ sein. Voraussetzung für eine Minimierung der Allergenrisiken durch Rohstoffe ist eine enge Zusammenarbeit mit den Lieferanten und ihr Engagement, das Allergenproblem in ihr Qualitätssicherungssystem einzubeziehen.

- 1) S.L.Taylor, S.L.Hefle, C.Bindslev-Jensen, S.A.Bock, A.W.Burks, L.Christie, D.J.Hill, A.Host, J.O'B.Hourihane, G.Lack, D.D.Metcalf, D.A.Moneret-Vautrin, P.A.Vadas, F.Rancé, D.J.Skrypec, T.A.Trautman, I.Malmheden Yman, R.S.Zeiger: Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: How much is too much? Report of an international conference sponsored by Food Allergy Research & Resource Program. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 109: 24-30 (2002).
- 2) J.O'B.Hourihane, S.A.Kilburn, J.A.Nordlee et al.: An evaluation of the sensitivity of subjects with peanut allergy to very low doses of peanut: a randomized DBPCFC study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 100: 596-600 (1997).
- 3) R.Kjelkevik, U.Edberg, I.Malmheden Yman: Labelling of potential allergens in food. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 4: 157-162 (1997).
- 4) B.Keck-Gassenmeier, S.Bénet, C.Rosa, C.Hischenhuber: Determination of peanut traces in food by a commercially-available ELISA test. *Food & Agric. Immunol.* 11: 243-250 (1999).

Innenraumbelastungen und aerogene Kontaktdermatitis

R. Waeber, Bundesamt für Gesundheit, Abteilung Chemikalien, Bern

Allergien und Innenraumbelastungen

Allergien sind heute weitverbreitet. Ein bedeutender Anteil der Bevölkerung weist Sensibilisierungen gegenüber luftgetragenen Allergenen auf, die in Innenräumen vorkommen (1). Ein Teil dieser sensibilisierten Personen zeigt bei erneutem Kontakt mit den entsprechenden Allergenen eine IgE-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp (Typ I; mit Rhinitis, Conjunctivitis, Urticaria, Asthma) während andere keine oder nur sehr schwache Symptome haben. Die bedeutendsten Indoor-Allergene stammen von Hausstaubmilben und Tierepithelien (v.a. Katze, Hund). Spezifische Allergien gegen Schimmelpilze (z.B. wie bei Farmerlunge, Typ III) scheinen eher selten, jedoch sind Bestandteile von Schimmelpilzen und Bakterien in der Raumluft von Bedeutung für unspezifische Atemwegsentzündungen. Personen, die in Wohnungen mit Feuchtigkeitsproblemen und Schimmelbefall leben, weisen u.a. mehr Symptome der tiefen Atemwege (Husten, Giemen, Atemnot) und ein grösseres Risiko für Sekundärinfektionen auf (2). Typisch für solche Wohnsituationen sind häufige und "hartnäckigere" Erkältungen.

Kontaktallergien

Bei der Kontaktallergie (allergische Kontaktdermatitis) handelt es sich um eine sogenannte Spätreaktion (Typ IV) (3). Sie ist durch T-Zellen und nicht durch IgE-Antikörper vermittelt. Die Kontaktallergie setzt eine spezifische Sensibilisierung auf einen Stoff (Kontaktallergen: meist niedermolekulare Verbindungen, gebunden an Hautprotein) voraus. Dazu muss das Allergen von den Langerhanszellen in der Haut aufgenommen werden und in den Lymphknoten den naiven T-Zellen präsentiert werden. Diese wandeln sich dann in Effektorzellen und Memoryzellen um, die sich im Körper verteilen. Bei erneutem Hautkontakt erkennen sie das Allergen und lösen eine starke Entzündungsreaktion aus. Die Hautreaktionen beginnen etwa nach 24-48 Stunden am Ort des Allergenkontaktes (Papeln, Schwellung, Rötung, Bläschen, nässendes Ekzem; begleitet von starkem Juckreiz), wobei auch Streureaktionen an nicht direkt exponierten Stellen auftreten können. Vom Ausgangsherd lassen sich z.T. Rückschlüsse auf das auslösende Allergen ziehen.

Ausschlaggebend für die Sensibilisierung einer Kontaktallergie ist die allergene Potenz eines Stoffes, die individuell unterschiedliche Sensibilisierungsbereitschaft und die Art der Einwirkung, d.h. Häufigkeit und Dauer des Kontaktes sowie Stoffkonzentration. Dabei gilt für die Sensibilisierung als auch für die Auslösung der allergischen Reaktion, dass die dazu notwendigen Konzentrationen umso geringer sind, je grösser das exponierte Hautareal ist (4). Weiter spielt auch der Zustand der Haut eine Rolle (Barrierefunktion). Im Hinblick auf das Vorkommen von Sensibilisierungen in der Bevölkerung ist die Verbreitung eines Allergens ein entscheidender Faktor. Die Prävalenz der allergischen Kontaktdermatitis wird auf 1.5-3% geschätzt. Die häufigsten Kontaktallergene sind Nickel(II)sulfat (Frauen>Männer), Duftstoffe, Perubalsam, Kaliumdichromat (Männer>Frauen), Paraphenyldiamin, Wollwachsalkohole.

Weitaus häufiger als die allergische ist die irritative Kontaktdermatitis, die durch wiederholten Hautkontakt mit chemischen (z.B. Detergentien, Säuren, Laugen, Mineralöle, organische Lösemittel) oder physikalischen Irritantien (Reibung, Druck, Hitze, UV-Strahlung) hervorgerufen werden kann. Dabei sind Immunmechanismen nicht direkt beteiligt. Als Reaktionen treten Hautrötungen und Schwellungen auf, bei stärkeren Irritantien auch Bläschen, Erosionen und nässende Flächen. Die Reaktionen sind stets scharf auf den Kontaktbereich begrenzt. Personen mit erhöhter Hautirritabilität sind besonders betroffen. Dies ist insbesondere bei Neurodermitis-Patienten der Fall (atopische Dermatitis, Prävalenz bei Kindern rund 10%).

Aerogene Kontaktdermatitis

In den letzten Jahren wurden vermehrt Fallberichte über Hautreaktionen, die durch Kontaktallergene in der Luft ausgelöst wurden, publiziert (5). Die meisten Fälle stammen aus dem Arbeitsplatzbereich, wo sich Personen durch wiederholten direkten Kontakt mit einem Allergen sensibilisiert hatten und später eine Kontaktdermatitis allein durch das Vorhandensein des Allergens in der Luft ausgelöst wurde. Betroffen sind v.a. Gesicht, Nacken, Unterarme und Unterschenkel. Vielfältige Beispiele werden genannt: Pflanzen (v.a. Compositae/Asteraceae, vermutlich Monoterpene), Holzstaub und Naturharze (z.B. Kolophonium), Kunststoffe und Klebstoffe (z.B. Acrylate, Epoxyharze), Metalle (z.B. Kobalt, Nickel, Natriumdichromat), verschiedene industrielle und pharmazeutische Chemikalien (z.B. Benzalkoniumchlorid, Färbeentwickler, Isothiazolinone usw.), Pestizide und Tierfutterzusätze.

Aerogene Kontaktdermatitis in Innenräumen: Beispiel MCI/MI

Bei sensibilisierten Personen ist eine Auslösung der Hautreaktion über die Luft auch im nichtgewerblichen Bereich möglich, sofern die Luftkonzentrationen ausreichend sind. Mehrere solche Fälle konnten für das Biozid Kathon CG (Kathon WT) gezeigt werden, eine Mischung der Stoffe 5-Chlor-2-methyl-4-isothiazolinon und 2-Methyl-4-isothiazolinon (MCI/MI, Verhältnis 3:1) (6). Es handelt es sich um ein Konservierungsmittel, welches in Kosmetik- und Hygieneprodukten sowie in Schneide- und Kühlschmiermitteln, Anstrichstoffen, Klebstoffen, Papier, Reinigungsmitteln und anderen Produkten Verwendung findet (7). MCI/MI ist ein äusserst potentes Allergen, wobei MCI die aktive Komponente zu sein scheint. In Tests mit Freiwilligen reichten Konzentrationen ab 20 ppm aus, um die Probanden zu sensibilisieren. In prädiktiven Tests am Meerschweinchen (Bühler) reagierten 9 von 15 Tieren bei einer Konzentration von 0.01% (100 ppm) und im Mauslymphknotentest (LLNA) wurde eine signifikante Proliferation ebenfalls ab 0.01% induziert. Die Potenzen von anderen in chemischen Produkten häufig benutzten Konservierungsmitteln sind deutlich tiefer. Die Inzidenz der Sensibilisierung auf MCI/MI in getesteten Patienten variiert in verschiedenen Europäischen Ländern zwischen 0.4% und 11.1%; in der Schweiz sank sie zwischen 1990 und 1994 von 3.2% auf 1.8%. In den meisten Fällen geht die Sensibilisierung auf Kosmetika zurück. Insbesondere früher, als die Konzentrationen von MCI/MI in Kosmetika noch nicht reguliert waren (heutige Limite: 15 ppm), wurde ein starker Anstieg der Sensibilisierungen verzeichnet. Eine dem Niveau der Kosmetika entsprechende Klassierung von

MCI/MI in chemischen Produkten wurde in der EU erst kürzlich vorgenommen (R43 ab 15 ppm). In der Schweiz wird die Regelung übernommen, ist aber z.Z. noch nicht umgesetzt.

MCI/MI ist eines der bedeutendsten Topfkonservierungsmittel in wasserbasierten Dispersionsfarben, Putzen, Klebstoffen etc. (Es dürfte nun aufgrund der Neueinstufung vermehrt ersetzt werden, z.B. durch eine Kombination von Benzisothiazolinon (BIT) und MI). Messungen des Kantonalen Laboratoriums Basel-Stadt konnten zeigen, dass MCI vor allem während den ersten Tagen nach einem Anstrich an die Raumluft abgegeben wird. Die Luftkonzentrationen reichten aus, um bei bereits sensibilisierten Personen eine aerogene Kontaktdermatitis auszulösen. Genaue Angaben über wirksame Konzentrationen können nicht gemacht werden, da Expositionsdaten meist fehlen. In zwei Fällen mit Reaktionen wurden Werte von $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angegeben. Ausser Hautreaktionen (Gesicht, Nacken, Unterarme und Unterschenkel) wurde z.T. auch über Reizeffekte der Atemwege berichtet. Von Bedeutung ist die Tatsache, dass in solchen Expositionssituationen immer auch mit erhöhten Belastungen anderer flüchtiger organischer Verbindungen gerechnet werden muss, die die Hautreaktion begünstigen können und insbesondere unspezifische Reizungen hervorrufen können.

Hinweise auf weitere Auslöser

In der Literatur finden sich erst einige wenige Hinweise auf weitere Stoffe, die in nichtgewerblichen Innenräumen allergische Hautreaktionen bei sensibilisierten Personen auslösten. Dazu zählen z.B. Chloracetamid, Euxyl K 400 =Dibromdicyanobutan/Phenoxyethanol (Konservierungsmittel aus Wandfarben und ev. anderen grossflächig verwendeten Produkten), oder auch Komponenten von Kolophonium (aus Bodenbelagskleber, Bodenbelägen oder Bodenpolituren). Bekannter ist die irritative Kontaktdermatitis durch Glasfasern (z.B. von Akustikdecken). Hautreaktionen (allergische und nichtallergische) spielen auch in verschimmelten Wohnungen eine Rolle. Gemäss SCARPOL-Daten weisen rund ein Viertel der Wohnungen Anzeichen für Feuchtigkeitsprobleme auf. Wegen der gesundheitlichen Bedeutung muss diese Problematik vermehrt beachtet werden.

- 1 Wüthrich, B. Epidemiologie der Allergien in der Schweiz. *Therapeutische Rundschau* 58(5): 253-258 (2001)
- 2 Bornehag CG, Blomquist G, Gyntelberg F, Järholm B, Malmberg P, Nordvall L, Nielsen A, Pershagen G and Sundell J. Dampness in Buildings and Health – Nordic Interdisciplinary Review of the Scientific Evidence on Associations between Exposure to "Dampness" in Buildings and Health Effects (NORDDAMP). *Indoor Air* 11:72-86 (2001)
- 3 Büchner St.A. Kontaktdermatitis. *Schweiz Med Forum* 18:458-463 (2001)
- 4 Boukhman MP and Maibach HI. Thresholds in contact sensitization: Immunologic mechanisms and experimental evidence in humans – an overview. *Food Chem Toxicol* 39:1125-1134 (2001)
- 5 Huygens S and Goossens A. An update on airborne contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 44(1):1-6 (2001)
- 6 Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ. Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Dermatitis* 42:196-201 (2000)
- 7 Reinhard E, Waeber R, Niederer M, Maurer T, Maly P, Scherer S. Preservation of products with MCI/MI in Switzerland. *Contact Dermatitis* 45:257-264 (2001)