

Universitäts - Hautklinik u. -Poliklinik des
Universitätskrankenhauses Eppendorf
Aus der
Allergologischen Abteilung
Direktorin: Frau Prof. Dr. I. Moll

**Experimentelle Untersuchungen zur
Bestimmung des
Sensibilisierungsvermögens
einiger häufig angewandter
Imidazol-Derivate**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich der Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Ali Erdogan

aus

Mecitözü/ Türkei

Hamburg 1999

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität
Hamburg am: 29. Juni 1999

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität Hamburg

Sprecher: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. B. Hausen

Korreferentin: Prof. Dr. I. Moll

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Material	7
Substanzen	7
Informationen zum Wirkstoff	9
Reinheitsprüfung	12
Vehikel für die Auslösung der Erfolgsreaktionen	12
Versuchstiere	13
Methode	14
Versuchsablauf	14
Sensibilisierung	14
Bestimmung der Irritationsgrenze	15
Auslösung der Erfolgsreaktionen	15
Bewertungskriterien	16
Ergebnisse	17
Irritationsgrenze	17
Sensibilisierung	18
Diskussion	21
Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26
Danksagung	30
Lebenslauf	31

I - Einleitung

Allergische Erkrankungen sind keine Erscheinung der Neuzeit. Schon aus dem 16. Jahrhundert vor Christus sind uns genaue Schilderungen allergischer Beschwerden bekannt. Im Laufe der Zeit haben die allergischen Erkrankungen jedoch deutlich zugenommen. Heute sind vor allem die Menschen westlicher Industrieländer davon betroffen. Noch gibt es keine gesicherten Statistiken, die einen Zusammenhang zwischen Allergie und Umweltverschmutzung endgültig beweisen. Auffällig ist jedoch die Zunahme von allergischen Erkrankungen seit Beginn des 20. Jahrhunderts, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf die zunehmende Verwendung von Chemikalien auch im alltäglichen Leben zurückzuführen ist [36].

Andererseits muß die Zunahme allergischer Erkrankungen im 20. Jahrhundert dahingehend relativiert werden, daß vorher aufgrund mangelnder Diagnosemöglichkeiten das allergische Potential unter Umständen zwar vorhanden, aber nicht nachweisbar bzw. bekannt war oder daß sich das Immunsystem des Menschen im 20. Jahrhundert nicht so viel mit anderen „banalen“ Infektionen auseinandersetzen mußte, so daß eine Überreaktion des Immunsystems zustande kam.

20 bis 30% der Menschen aller Altersgruppen zeigen nach Ring [32] in der heutigen Zeit allergische Reaktionen.

In den letzten Jahrzehnten hat man eine Zunahme von Erkrankungen durch Pilze, Würmer und Protozoen beobachtet, welche durch Reiseverkehr begünstigt werden.

Die klinischen Ökologen - eine Bewegung von Umweltmedizinerinnen in den USA - schätzen, daß ca. 60 bis 80 % der Bevölkerung an irgendeiner Form von allergischen Erkrankungen leiden [8].

Am häufigsten treten durch Dermatophyten und Hefen ausgelöste Infektionen der Haut, Haare und Nägel auf. Weiterhin stehen Vaginalmykosen im Vordergrund. Bei der Bekämpfung dieser Parasiten kommt eine wachsende Anzahl von Stoffen zur Anwendung, welche neben der therapeutischen Wirkung auch Nebenwirkungen haben [13].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den allergischen Nebenwirkungen, speziell dem Spät - Typ (Immunreaktion als Typ IV nach Coombs und Gell). Zu diesem Allergie - Typ (Kontaktallergie) zählt auch ein Teil der Arzneimittelreaktionen. Sie setzen innerhalb von 24 bis 48 Stunden ein [32], und sind durch die Bildung spez. sensibl. T - Lymphozyten gekennzeichnet.

Als Auslöser einer Kontaktallergie können sowohl Vehikelbestandteile (Zusatzstoffe) als auch die Wirksubstanz selbst in Frage kommen. In dieser Arbeit werden nur reine Wirksubstanzen untersucht.

Eine Kontaktallergie auf klassische Antimykotika wie z.B. Jod ist früher relativ häufig beobachtet worden [31].

Dies war ein Grund für die intensive Weiterentwicklung der Antimykotika. Hier sind in erster Linie die Imidazolderivate zu nennen, welche seit 30 Jahren in Deutschland klinisch im Einsatz sind. Imidazolderivate kommen vor allem als Anthelminthika und Antiprotozoika zur Anwendung, weil sie ein breites Wirkungsspektrum besitzen und (bei guter Dokumentationslage) nur selten Hautreaktionen als Nebenwirkung auftreten.

Imidazol ist eine heterocyclische Verbindung und stellt eine Untergruppe der aromatischen Kohlenwasserstoffverbindungen dar. Es enthält außer Kohlenstoff noch zwei Stickstoffatome (Heteroatome) als Ringglieder (Imidazolring). Sie sind auch in Naturstoffen wie z.B. Histamin enthalten.

Die therapeutisch eingesetzten Azol - Derivate leiten sich chemisch vom Benzimidazol ab, von dem seit 1944 bekannt ist, daß es schwach antibakteriell und antimykotisch wirkt. Durch chemische Veränderung dieser Verbindungen bzw. ihrer Tochtersubstanz Chlor(i)imidazol entstanden zunächst einige gegen Helminthen und Trichomanaden wirksame Präparate. Die Synthese der ersten Azole mit ausgeprägter antimyketischer Wirkung gelang 1969. Um die Pharmakokinetik zu verbessern, wurden in der Folgezeit zahlreiche weitere Derivate entwickelt [21]. In dieser Arbeit werden einige Imidazolderivate auf ihre kontaktsensibilisierende Wirkung untersucht, welche bisher nur oral (z.B. : Albendazol, Parbendazol, Carbendazim) oder in bestimmten Fällen als Externa auf die Kopfhaut (z. B. Penconazol, Climbazol, Rabenzazol und Fuberidazol) aufgetragen werden sollen oder nur indirekt beim Menschen zur Anwendung kommen.

Die hier durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen stellen eine wichtige Ergänzung zur klinischen Erfahrung dar. Sie dienen dazu, die Sicherheit von neu entwickelten Produkten zu überprüfen.

Die angewandte Versuchsmethode ist aus dem „Freund`s complete adjuvant“ test (FCAT) [16] und dem „ guinea pig maximization test (GPMT)“ [24] entwickelt worden. Die Versuchsanordnung erlaubt es, besonders die Sensibilisierungspotenz von mittelstarken und schwachen Allergenen besser als in früheren Versuchsmodellen zu beurteilen. Die Induktion erfolgt durch intracutane Applikation des Stoffes in einer Emulsion mit FCA; die Auslösung der Erfolgsreaktion wird über offen - oder geschlossen epicutane Applikation vorgenommen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Sensibilisierungspotential von sieben wichtigen Imidazolderivaten bestimmt, von denen 5 bereits auf dem Markt sind. Es sollte damit ermöglicht werden, das Risiko des Auftretens kontaktallergischer Reaktionen besser einzuschätzen.

Bisher wurde lediglich für die Stoffe Penconazol, Fuberidazol und Carbendazim eine experimentelle Sensibilisierung am Meerschweinchen durchgeführt, für die weiteren in dieser Studie getesteten Substanzen ist bisher in der Literatur keine vergleichbare Versuchsreihe beschrieben.

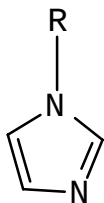
II - Material und Methoden

Material

Substanzen

Es wurden 7 Stoffe getestet, deren gemeinsames Grundgerüst ein Imidazolring ist [29]:

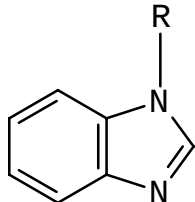
R=H:
1 - H-Imidazol



Climbazol ist ein sog. 1-H-Imidazol

Rabenzazol , Fuberidazol, Albendazol, Carbendazim und Parbendazol sind 1-H-Benzimidazole mit folgender Grundstruktur:

R=H:
1-H - Benzimidazol



Penconazol ist ein Triazol mit dem Grundbaustein:

R1 = R2 = H :
1-2-4-Triazol

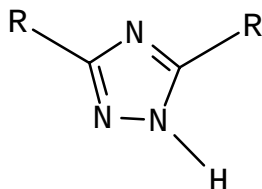
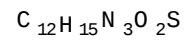
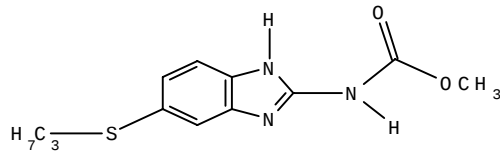
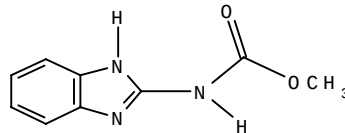


Abb. 1: **Struktur - und Summenformeln der untersuchten Imidazolderivate**

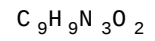
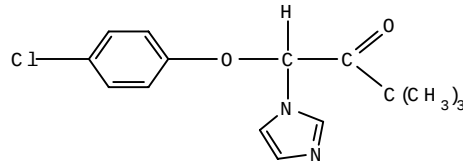
A Imidazol:



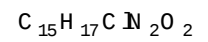
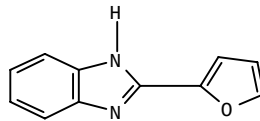
Carbendazim:



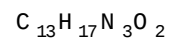
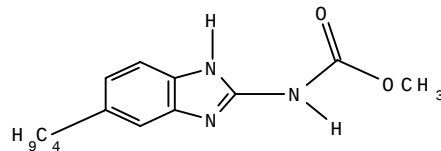
Clm bazo l:



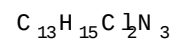
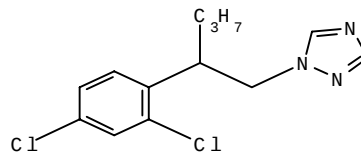
Fuberidazo l:



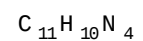
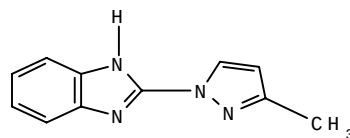
Parbendazo l:



Penconazo l:



R abenzazo l:



Informationen zum Wirkstoff

Albendazol: wird als neues Breitband - Benzimidazol sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin angewendet. Es ist gut wirksam bei Helmintheninfektionen des Gastrointestinaltraktes des Menschen.

In der Veterinärmedizin findet Albendazol Anwendung bei der Behandlung von Infektionen mit Magen - Darm - Trichostrongyliden, Haken- und Lungenwürmern bei Schafen und Rindern.

Es werden durch Albendazol die Parasiteneier abgetötet und die hypobiotischen Larven der Darmwand in ihrer Entwicklung gehemmt, z.B. bei der Stertagiose.

Darüber hinaus findet eine Beeinflussung des Vermehrungspotentials der Leberegel im Sinne einer degenerativen Eiveränderung statt.

Albendazol wird nach oraler Applikation enteral schnell absorbiert, so daß nach einem Tag maximale Blutspiegel zu beobachten sind. Im Darm findet eine Metabolisierung zu 2-Aminosulfon-Verbindungen statt. Es treten außerdem noch weitere unidentifizierte Metaboliten auf.

Carbendazim: ist ein systemisches Fungizid mit breitem Wirkungsspektrum. Es wirkt sowohl vorbeugend als auch heilend.

Sein Haupteinsatzgebiet ist die Bekämpfung der Halmbruchkrankheit in Winterweizen, Wintergerste und Winterroggen.

Die Prüfung von Carbendazim auf sensibilisierende Eigenschaften am Meerschweinchen hat nach der Methode von BUEHLER keine Hinweise auf eine allergene Wirkungen ergeben.

Climbazol: ist als Antimykotikum wirksam. Heute verwendet in Haarwaschmitteln.

Fuberidazol: ist ein fungizides Beizmittel (Pflanzenschutzmittel),

Trockenbeizmittel zur Anwendung bei Saatgut gegen Fusarium spp., insbesondere Fusarium nivale und Fusarium culmorum. Als Nebenwirkungen bei hoher Dosierung sind ZNS-Erregungskrämpfe bekannt. Beim Tier unspezifische Symptome, wie z.B. Verkrampfungen, Herabsetzung des Allgemeinbefindens und Sedation.

Beim Meerschweinchen dermal sensibilisierend im GPMT und nicht sensibilisierend im OET (offene epikutane Testmethode) [37]

Penconazol: wird auch als Fungizid in der Landwirtschaft verwendet.

Beim Meerschweinchen keine dermale Sensibilisierung gefunden [30].

Parbendazol: ist anthelmintisch wirksam gegenüber Nematoden.

Parbendazol wird zur Behandlung des Befalls von Magen-Darm-Nematoden bei Pferd, Rind, Schaf und Schwein eingesetzt, wobei larvale wie auch adulte Stadien erfaßt werden. Nach oraler Applikation wird Parbendazol teilweise enteral absorbiert.

Rabenzazol: Antimykotikum, in Vorbereitung, noch nicht auf dem Markt in Europa eingeführt.

Tab. 1: Stoffcharakteristika

Stoff	Albendazol	Carbendazim	Climbazol	Fuberidazol	Parbendazol	Penconazol	Rabenzazol
Stoffgruppe	1-H-Benzimidazol	1-H-Benzimidazol	1-H-Imidazol	1-H-Benzimidazol	1-H-Benzimidazol	Triazol	1-H-Benzimidazol
CAS-Nr.	54965-21-8	10605-21-7	38083-17-9	3878-19-1	14255-87-9	66246-88-6	40341-04-6
Molekulargewicht	265,33	191,19	292,76	189,2	247,29	284,19	212,25
Schmelzpunkt	208-210 C	302-307 C	95,5 C	279-281 C	225-227 C	150 C	135-138 C > 100
Pharmakologische Eigenschaften an Parasiten	Ascariasis, Hakenwurmbefall	Pseudocercospora herpotrichoides	Malassezia furfur	Fuchsenzephalitis-Virus, Hepatitis contagiosa	Nematoden	Ascomyceten, Basidiomyceten	noch nicht auf dem Markt
Anwendung	Anthelminthicum	Fungizid	Antimykotikum	Pflanzenschutzmittel Fungizides Beizmittel	Anthelminthicum	Fungizid, Pflanzenschutzmittel	Fungizid, Pflanzenschutzmittel
Handelspräparat	Eskazole, Zentel Valbazon	Captus, Custos Derosal	Baysan	Baytan Spezial, Sibutol Baytan Universal	noch kein Name vergeben	Topas100g/L	Pestanal
Löslichkeit gut löslich nicht löslich	Vaseline Wasser	Wasser org. Lösemittel	Aceton, Chloroform Wasser	in org. Lösemitteln wie Aceton, Methanol, Ethanol, Ethylacetat Wasser	Vaseline org. Lösemittel	Aceton, Wasser, Methanol Tuluol, Xylol	Aceton, Ethanol, Methanol Wasser
Toxizität	Hierüber liegen bisher keine Ergebnisse vor	LD ₅₀ 2000 mg/kg	Orale LD ₅₀ 400mg/kg Ratte	orale und dermale LD ₅₀ 500mg/kg Ratte	LD ₅₀ Oral Maus u. Ratte > 4mg/kg	LD ₅₀ Oral Ratte 2.125mg/kg	Hierüber liegen bisher keine Ergebnisse vor

Reinheitsprüfung

Die Stoffe wurden vor ihrem Einsatz auf Reinheit mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (mit Flurozensindikator) überprüft. Stoffe mit Verunreinigungen wurden mittels präparativer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgelplatten gereinigt. Das Laufmittel bestand aus 100 ml Chloroform und 1 ml Methanol. Die Substanz wurde nach dem Herauskrazen der Bande und anschließender Eluierung des Stoffes mit Chloroform gewonnen.

Versuchstiere

10 Versuchstiere pro Stoff wurden randomisiert für die Sensibilisierung herangezogen.

Die Bestimmung der Irritationsgrenze erfolgte an einer Kontrollgruppe von drei Tieren, die mit einer Emulsion aus FCA und NaCl 0.9 % , aber ohne Wirkstoff behandelt worden waren.

Die Ablesung wurde jeden Tag zur gleichen Zeit und unter gleichen Lichtbedingungen vorgenommen und dokumentiert.

Versuchstiere : Albino-Meerschweinchen, Pirbright-white-Stamm,
krankenhauseigene Zucht,
männliche und weibliche Tiere, Gewicht: 300-450 g,
Markierung durch wasserfesten Stift an der Rückseite der Ohren.

Tierhaltung : Makrolonkäfig Typ IV, Grundfläche = ca. 1700 cm²
Pro Käfig drei Tiere gleichen Geschlechts auf staubfreiem
Weichholzgranulat.

Ernährung : Kontinuierliche Fütterung mit pelletierter Altromin®-Standard-
Diät. Steriles Leitungswasser ad libitum über Tränkflaschen.

Raumtemperatur : 20 +/- 2 C

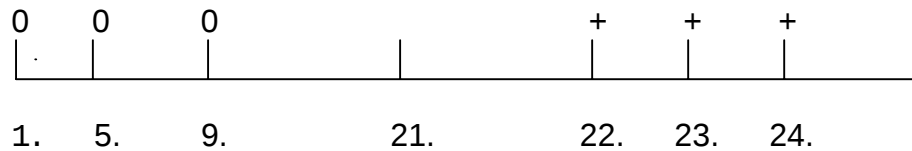
Relative Luftfeuchtigkeit : 50 - 55 %

Beleuchtung : 10 Stunden / Tag

Adaptationszeit : Die Tiere hatten 10 Tage Zeit, sich an ihre neue
Umgebung zu gewöhnen, bevor die Versuche begannen.

Methode

Versuchsablauf:



0 = Sensibilisierung
 = Auslösung
 + = Ablesung

Sensibilisierung

Lösung von 15 mg der Substanz in 4 ml FCA.

Nach vollständiger Lösung Zugabe von 4 ml physiol. Na Cl und Herstellung einer Emulsion.

Die Tiere wurden bei jedem Sensibilisierungsschritt im Bereich der Schulterregion auf einer Fläche von 6 x 4 cm geschoren und rasiert.

Die Emulsion wurde in einem halbkreisförmigen Bogen in Form von sechs halb - erbsengroßen Quaddeln (0.1-0.15 ml Inhalt) streng intracutan injiziert.

Dazu wurden Insulinspritzen und Einmalkanülen Luer Nr. 17 verwendet.

Dieser Vorgang wurde am 5. und 9. Tag wiederholt. Der 2. und 3. Injektionsbogen wurde in einem Abstand von je 2 cm -4 cm nach caudal, wiederum auf geschorener und rasierter Haut appliziert.

Insgesamt erhielt jedes Tier im Verlauf der Sensibilisierung 4.5 mg des Imidazolpräparates.

Bestimmung der Irritationsgrenze:

Vor der Auslösung der Erfolgsreaktionen mußte ermittelt werden, ob die Substanzen in den angewandten Konzentrationen Irritationen hervorrufen.

Es wurden 0.1-, 0,3-, 1 molare Stoffkonzentrationen hergestellt.

Abhängig von der Löslichkeit der Stoffe wurden je 0.05 ml entweder offen epicutan oder in Form eines Aluminium - Patch - Tests geschlossen epicutan auf die freigelegte Haut der Flanken der drei Kontrolltiere aufgebracht (Bauchbinde). Die Stoffe wurden in steigender Konzentrationen getestet. Die Reaktionen wurden nach 24 Stunden abgelesen und nach dem Alles - oder Nichts - Prinzip bewertet.

Auslösung der Erfolgsreaktionen:

Die Auslösung erfolgte 12 Tage nach Beendigung der Sensibilisierungsprozedur. Hierzu wurden die Flanken geschoren und rasiert.

0.05 ml des Imidazols wurden im entsprechenden Vehikel offen bzw. geschlossen epicutan aufgebracht. Die Stoffkonzentration betrug 0.3 molar.

Die Ablesung der Reaktionen erfolgte nach 24-, 48-, und 72 Stunden.

Wegen der großen Unterschiede im Molekulargewicht der einzelnen Verbindungen wurde mit molaren Stoffkonzentrationen gearbeitet.

Bei starken Reaktionen wurden weitere Verdünnungen (0,1 molar, 0,03 molar) angewandt.

Bewertung der Hautreaktionen

Bewertung	in Zahlen
0 = keine sichtbare Reaktion	0
(+) = schwache, fleckförmige Rötung	0,5
+ = gleichmäßige Rötung der gesamten Applikationsfläche	1
++ = Auf die Applikationsfläche beschränkte Rötung und Schwellung	2
+++ = über die Applikationsregion hinausgehende Rötung mit Schwellung und Infiltration	3

Mittlere Reaktionsstärke (mR)

Zum besseren Vergleich und zur Charakterisierung der Reaktionen wird die mittlere Reaktionsstärke bestimmt. Diese ergibt sich als Quotient aus der Summe der Reaktionen und Anzahl der behandelten Tiere.

$$mR = \frac{\text{Summe der Reaktionen}}{\text{Zahl der Tiere}}$$

Der arithmetische Mittelwert der Reaktionen nach 24^h, 48^h und 72^h wird bezeichnet als **mR_{Gesamt}**:

$$mR_{\text{delta}} = \frac{mR (24^h + 48^h + 72^h)}{3}$$

Die Beurteilung der **Sensibilisierungspotenz**, d.h. die Fähigkeit eines Stoffes, bei einer Gruppe von Menschen oder Tieren eine Sensibilisierung hervorzurufen, kann grob in drei Gruppen unterteilt werden:

mR _{Gesamt}	Sensibilisierungspotenz
0-1	Schwach
1-2	Mittelstark
>2	Stark

Ergebnisse

Irritationsgrenze

Nur bei einem der sieben Imidazolpräparate kam es durch die verwendeten Stoffkonzentrationen von 0.1, 0. 3 und 0.03 molar zu einer irritativen Hautreaktion. Die Irritationsgrenze der Stoffe lag folglich bei > 1 molar.

Vehikel für die Auslösung der Erfolgsreaktionen:

Stoff Konzentration	Vehikel	
		molar
Rabenzazol	Aceton	0.3, 0.1, 0.03
Fuberidazol	Aceton	0.3, 0.1, 0.03
Climbazol	Aceton	0.3
Carbendazim	Vaseline	0.3
Penconazol	Aceton	0.3
Parbendazol	Vaseline	0.3
Albendazol	Vaseline	0.3

Sensibilisierung

Eine Sensibilisierung der Tiere gelang mit sechs der sieben Stoffen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten (mR bei 0.3 molar):

Mittelstark:	- Fuberidazol	1.38
	- Rabenzazol	1.10
Schwach:	- Parbendazol	0.80
	- Climbazol	0.50
Äußerst Schwach:	- Albendazol	0.20
	- Carbendazim	0.20
	- Penconazol	0.05

Tab. 2: Ergebnisse der Sensibilisierungsversuche

Zahl der Tiere	Sensibilisiert und ausgelöst mit	Konz. In Mol	24 ^h					48 ^h					72 ^h					mR			∇
			+++	++	+	(+)	0	+++	++	+	(+)	0	+++	++	+	(+)	0	24	48	72	mR
10	Rabenzazol	0.3	-	2	1	2	5	2	1	2	4	1	2	3	1	4	-	0.6	1.2	1.5	1.10
3*	Rabenzazol	0.1	-	-	-	1	2	-	1	2	-	-	-	2	1	-	-	0.166	1.00	1.66	0.9440
3*	Rabenzazol	0.03	-	-	-	1	2	-	-	2	1	-	-	1	2	-	-	0.166	1.33	1.33	
10	Fuberidazol	0.3	1	4	2	1	2	4	2	2	2	-	3	4	1	2	-	0.356	1.9	1.9	1.38
10	Fuberidazol	0.1	-	-	1	4	5	-	1	3	4	2	-	1	3	4	2	0.3	0.7	0.7	0.562
10	Fuberidazol	0.03	-	-	1	4	5	-	-	4	3	3	-	1	3	3	3	0.3	0.55	0.65	
10	Climbazol	0.3	-	-	2	6	2	-	-	3	3	4	-	1	2	3	4	0.5	0.45	0.55	0.546
10	Carbendazim	0.3	-	-	-	-	10	-	-	-	5	5	-	-	-	3	7	--	0.25	0.15	0.2
10	Penconazol	0.3	-	-	-	-	10	-	-	-	1	9	-	-	-	1	9	-	0.05	0.05	0.03
10	Parbendazol	0.3	-	-	-	-	10	-	2	1	1	6	2	-	3	3	2	-	0.55	1.05	0.8
10	Albendazol	0.3	-	-	-	-	10	-	-	1	1	8	-	-	1	3	6	-	0.15	0.25	0.216

* nur 3 Meerschweinchen aus Mangel an verfügbarer Stoffmenge

Tab. 3 : Zusammenfassung der Ergebnisse der Erfolgsreaktionen
nach Prozentsätzen der reagierenden Tiere

Sensibilisiert und ausgelöst mit	Konz. molar	Prozentsatz reagierende Tiere		
		24 ^h	48 ^h	72 ^h
Rabenzazol	0.3	50	90	100
Rabenzazol	0.1	30	100	100
Rabenzazol	0.03	30	100	100
Fuberidazol	0.3	80	100	100
Fuberidazol	0.1	50	80	80
Fuberidazol	0.03	80	60	60
Climbazol	0.3	80	60	60
Carbendazim	0.3	0	50	30
Parbendazol	0.3	0	40	80
Albendazol	0.3	0	20	40
Penconazol	0.3	0	10	10

Diskussion

Bei der Bekämpfung von Mykosen, Helminthosen und Protozoen werden weltweit Imidazolderivate in zunehmendem Maße eingesetzt. Dennoch sind bisher nur wenige durch Testung bewiesene Überempfindlichkeitsreaktionen beschrieben worden.

Bisher wurden bei diagnostischen Testuntersuchungen nur wenige Überempfindlichkeitsreaktionen nachgewiesen. Für Albendazol und Climbazol sind entsprechende Fallbeschreibungen bekannt.

Die untersuchten Wirkstoffe werden entweder als Externa auf die Haut aufgetragen, oral eingenommen oder als Pflanzenschutzmittel (Fungizide) wie auch als Beizmittel angewandt.

Keine allergischen Reaktionen wurden hingegen in der recherchierten Literatur für die Stoffe Carbendazim, Fuberidazol, Parbendazol und Penconazol gefunden, obwohl eine große Anzahl von Studien über ihre Erregerspezifität oder ihrer Umweltverträglichkeit beim Einsatz als Pflanzenschutzmittel vorliegt.

Bei den oral eingenommenen sind viele Nebenwirkungen bekannt, aber allergische Reaktionen treten nur selten auf und werden vielfach nicht explizit aus der Zahl der beobachteten Nebenwirkungen hervorgehoben.

Eine Übersicht zu den bisher in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen ist den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

Tab. 5 : Literaturangaben zu allgemeinen Nebenwirkungen der untersuchten Imidazolderivate

Autor	Stoff	Bemerkungen
Cook GC [4]	Albendazol	reversible Leukopenie, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindelanfälle, Mattigkeit und Schlaflosigkeit, Diarhoe, Alopezie Transaminasenerhöhung u. Hepatitis Teratogenität und Mutagenität während der Schwangerschaft
Davis A [6]	Albendazol	Von 30 Patienten hatten : Transaminasenerhöhung (2) Leukozytopenie (1)
Davis A [7]	Albendazol	Von 109 Patienten hatten : Transaminasenerhöhung (5) Leukozytopenie (2) Gastrointestinal Symptome (8) Haarausfall (2) Kopfschmerzen (4) Fieber u. Müdigkeit (1) Thrombozytopenie (1) Urtikaria und Juckreiz (1)
Morris DL [26]	Albendazol	Von 40 Patienten hatten: Leberfunktionsstörung (7)
Prozesky L [30]	Parbendazol	Cerebrale Hyperplasie u. Hydrocephalus internus bei Überdosis
Ippen,H [14]	Climbazol	Fragliche allergische Reaktion
Labailly P [20] Goldmann JM [10]	Carbendazim Carbendazim	Toxisch auf Hodenfunktion der Ratte Hodenschäden über Hypophyse - FSH Erhöhung
Jeffay SC [15] Kucera SP [18]	Carbendazim Carbendazim	Teratogenität Flimmerepithelfunktionsstörung der Trachea bei Kaninchen

Tab. 6 : Literaturangaben zu nachgewiesenen allergischen Reaktionen auf die untersuchten Imidazolderivate

Verfasser	Stoff	Anzahl von Pat. mit allerg. Reaktionen	Bemerkungen
NA Macedo [23]	Albendazol	9 von 17 Patienten	8 *Kontakturtikaria 1 *Kontaktdermatitis
Davis A [7]	Albendazol	1 von 109 Patienten	Urtikaria und Juckreiz
Ippen H [14] Reaktionen	Climbazol		Allergische auf Antimykotika wie Climbazol

Tab. 7 : Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse mit den bisher in der Literatur publizierten Fällen von allergischen Reaktionen

Stoff	Sensibilisierungspotenz	Zahl der publ. Fälle von allerg. Reaktionen
Fuberidazol	mittelstark	0
Rabenzazol	mittelstark	0
Climbazol	schwach	Allergisch, aber keine Anzahl von Fällen genannt
Parbendazol	schwach	0
Albendazol	äußerst schwach	9
Carbendazim	äußerst schwach	0
Penconazol	äußerst schwach	0

In der vorliegenden tierexperimentellen Arbeit wurde die Sensibilisierungspotenz von sieben Imidazolderivaten mit Hilfe eines modifizierten FCA - Tests untersucht. Die zu diesem Zwecke an Albinomeerschweinchen angewandte Methode umfaßt die an den Tagen 1, 5, und 9 durchgeführte Induktion durch intracutane Injektion einer Emulsion aus FCA, NaCl und Testsubstanz und die nach dem 21. Tag erfolgte Auslösung durch offen - bzw. geschlossen epicutane Applikation mit einer 0.3-molaren Verdünnung.

Im Gegensatz zu früheren Verfahren [1, 16], die mit wesentlich höheren Konzentrationen und anderen Intervallen arbeiteten, wurde bei der Induktion nur mit einer 0.2 % igen Konzentration sensibilisiert. Dennoch kam es hierbei zu besseren Resultaten.

Die Testergebnisse zeigen, daß die Sensibilisierung zwar gelang, aber nur für Fuberidazol und Rabenzazol konnte eine mittelstarke Sensibilisierungspotenz nachgewiesen werden.

Insofern ist es nicht verwunderlich, daß in der Literatur Fuberidazol nach OET-Verfahren auf Meerschweinchen nicht sensibilisierend u. im GPMT übereinstimmend mit dem Testergebnis mittelstark sensibilisierend beschrieben wurde, weil der GPMT empfindlicher ist als der OET.

In der recherchierten Literatur wurde bisher kein Fall einer allergischen Reaktion auf Fuberidazol und Rabenzazol publiziert, was nicht verwunderlich ist, da Fuberidazol erst kurz und Rabenzazol noch gar nicht auf dem Markt ist.

Auffällig ist, daß bei den Substanzen, für die allergische Reaktionen in der Vorgeschichte dokumentiert sind, hier keine in Relation zu den restlichen getesteten Substanzen stärkere kontaktallergische Reaktion ausgelöst werden konnte.

Dieses gilt besonders für Albendazol und Climbazol. Zu erklären ist diese ins Auge fallende Diskrepanz mit der Tatsache, daß beide Stoffe in frei verkäuflichen und weitverbreiteten Produkten (z.B. ALDI) enthalten und schon lange auf dem Markt sind.

Nach den Testergebnissen hat Climbazol eine schwache Sensibilisierungspotenz (0,50). Die herangezogene Literatur [14] nimmt hier keine Wertung vor. Es wird lediglich bestätigt, daß Kosmetika mit Antimykotika - wie Climbazol - eine Allergie auslösen können. Daher wird in der Literatur gefordert, daß bei Epikutatestungen von Kosmetika besonders Antimykotika im Hinblick auf die Entstehung von Ekzemen berücksichtigt werden müssen. Diese Forderung wird durch die vorliegenden Meßreihen bestätigt.

Bei der Beurteilung der Sensibilisierungspotenz von Albendazol stehen die Ergebnisse der Versuchsreihen im Widerspruch zu den Ergebnissen der Vorgeschichte, besonders in der Arbeit von Macedo [23], in der 53 % der Patienten allergische Reaktionen auf Albendazol zeigten. Zu erwägen wäre hier beispielsweise eine zusätzliche allergische Reaktionen durch die Freisetzung von Allergenen aus abgetöteten Würmern.

Damit bestätigt sich die Beobachtung, daß es mit zunehmendem Gebrauch selbst bei Stoffen, die eine äußerst schwache Sensibilisierungspotenz besitzen, zu einem vermehrten Auftreten von allergischen Reaktionen kommen kann.

Keine allergene Wirkung gibt sich nicht gleich zu erkennen, wenn der Stoff erst vor kürzeren auf den Markt gekommen ist. Unter klinischen

Anwendungsbedingungen zeigt sich diese häufig erst Jahre später. Wenn die Sensibilisierungspotenz vorher experimentell bestimmt wurde, muß diese allerdings auch irgendwann zu einer entsprechenden Zahl von Fällen führen.

Bei den drei anderen Imidazolderivaten stimmen die Untersuchungsergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Fällen recht gut überein. Bei Parbendazol war ein Vergleich mit der Literatur aufgrund mangelnder Datenlage nicht möglich.

Für die Unterschiede zwischen den Sensibilisierungsergebnissen bei einigen Stoffen und den in der Literatur veröffentlichten sind darüber hinaus folgende Ursachen denkbar: Die Vorgeschichte (Literatur) basiert überwiegend auf Untersuchungen von Erkrankungen bei Menschen, während die Sensibilisierungspotenz an Meerschweinchen bestimmt wurden.

Betrachtet man die millionenfache Anwendung von Imidazolderivaten unter dem Gesichtspunkt des allergologischen Risikos, so ist diese - unter Einbeziehung der experimentellen Befunde - als sehr gering einzustufen. Dennoch sollte bei der topischen Anwendung von Imidazolderivaten mit dem Auftreten (der Induzierung) einer Kontaktsensibilisierung gerechnet werden.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Sensibilisierungsvermögen von sieben Imidazolen tierexperimentell bestimmt.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Imidazolderivat	mR _{Gesamt}
1. Fuberidazol	1.38
2. Rabenzazol	1.10
3. Parbendazol	0.80
4. Climbazol	0.50
5. Carbendazim, Albendazol	0.20
6. Penconazol	0.05

Die Sensibilisierungspotenz von Fuberidazol und Rabenzazol ist mittelstark. Die restlichen getesteten Imidazolderivate haben eine nur geringe allergieinduzierende Wirkung.

Die vorliegende bisherigen Ergebnisse ermöglichen es nicht, eine Beziehung zwischen chemischer Struktur und allergener Wirkung darzustellen.

Mit Ausnahme von Fuberidazol, Albendazol und Rabenzazol ist, in Übereinstimmung mit den bisher am Menschen gemachten klinischen Beobachtungen, das Risiko einer Kontaktsensibilisierung als sehr gering einzustufen.

Literatur

- 1) Andersen , K.E., Maibach , H.I.:
Guinea pig sensitization assays. An overview
Curr Probl Derm 14, 163-290 (Karger, Basel 1985)
- 2) Awadzi, K , Hero, M , Opoku,O et al.:
The chemotherapy of onchocerciasis. XV. Studies with albendazole
Trop Med Parasitol 42,356-60 (1990)
- 3) Cline, BL., Hernadez, JL., Mather, FJ., et al.:
Welborn, ML Eberhard, J Konvit: Albendazole in the treatment of
onchocerciasis: double blinde clinical trial in Venezuela
Am J Trop Med Hyg., 47 ,512-20 (1990)
- 4) Cook, GC.:
Gastrointestinal helminth infections
Parasitol Today, 6, 133-136 (1990)
- 5) Daunderer , M., Ebeling, A.:
Toxische Umwelteinflüsse als Ursache von Allergien
Daunderer - Cuxhaven, 1991, Handbuch der Umweltgifte-8.Erg. Lfg. 11/93
- 6) Davis, A. Pawlowski, Z.S., Dixon, H.:
Multicentre clinical trials of benzimidazole - carbamates in human cystic
echinococcosis
Bull. W.H.O , 64, 383-388 (1986)
- 7) Davis, A., Pawlowski, Z.S., Dixon, H.:
Multicentre clinical trials of benzimidazole - carbamates in human cystic
echinococcosis (Phase 2)
Bull W.H. O , 67, 503-508(1989)
- 8) Diel, F., Diel, E. :
Nahrungsmittelallergie-bedeutungslos oder ernstzunehmende Reaktion
Schriften Öcotroph 1, 1-28 (1986)
- 9) EG-Sicherheitsdatenblatt, Umgang mit Stoffen: Albendazol, Rabenzazol,
Fuberidazol, Penconazol, Carbendazim, Climbazol u.Parbendazol, je 4 Seiten
Sicherheitsdatenblattär gemäss 91/155/EWG
Firma Riedel - de Haen AG, Postfach 10 02 62, D-30918 Seelze

- 10) Goldmann-JM, Rehnberg-GL, Cooper-RL. et al.:
Effects of the benomyl metabolite, carbendazim, on the hypothalamic-pituitary reproductive axis in the male rat.
Toxicology 57 , 173-82 (1989)
- 11) Gori , S., Campatelli , A., Luchi , S., et al.:
Cytology in the percutaneous treatment of hydatid Cyst. A report of four cases
Acta Cytol, 37 : 423-6 (1993)
- 12) Hausen, B.M, Heesch B., Kiel U.:
Studies on the sensitizing capacity of imidazole derivatives
Am J Cont Dermat 1, 25-33 (1990)
- 13) Hausen, B.M, Angel, M.:
Studies on the sensitizing capacity of imidazole derivatives
Am J Cont Dermat 3, 95-101 (1992)
- 14) Ippen, H.:
Azole antifungals in cosmetic products. Hints for patch testing
Dermatosen 43, 293 - 294 (1995)
- 15) Jeffay, SC., Libbus, BL, Barbee, RR., et al.:
Acute exposure of female hamsters to carbendazim (MBC) during meiosis results in the aneuploid oocytes with subsequent arrest of embryonic cleavage and implantation.
Reprod Toxicol., 10 , 183-9 (1996)
- 16) Klecak , G.:
The Freund`s complete adjuvant test and the open epicutaneous test. A complementary test procedure for realistic assessment of allergenic potential
Curr Probl Derm 15, 152- 171 (Karger, Basel 1985)
- 17) Kraivichian , P., Kulkumthorn , M., Akarabovorn, P.,et al.:
Albendazole for the treatment of human gnathostomiasis
Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 86, 418-21(1992)
- 18) Kucera, SP., Swann, JM., Kennedy, JR.,et al.:
The effects of benomyl and its breakdown products carbendazim and butyl isocyanate on the structure and function of tracheal ciliated cells.
J Environ Sci Health B 30 , 779-99 (1995)
- 19) Lim-J., Miller, MG.:

Role of testis exposure levels in the insensitivity of prepubertal rats to carbendazim-induced testicular toxicity.
Toxicol Appl Pharmacol, 142 , 401-10 (1997)

- 20) Lebailly, P., Vigreux, C., Godard, T., et al.:
Assessment of DANN damage induced in vitro by etoposide and two fungicides (carbendazim and chlorothalonil) in human lymphocytes with the comet assay.
Mutat Res 375 , 205 - 17 (1997)
- 21) Lisi, P., Caraffini , S., Assalve , D.:
Irritation and sensitization potential of pesticides
Contact Dermatitis , 17, 212-218 (1987)
- 22) Liu , LX., Weller ,PF.:
Strongyloidiasis and other intestinal nematode infections
Infect Dis Clin North Am, 7, 655-82 (1993)
- 23) Macedo , Nestor A., Pineyro , Maria Ines , Carmona , Carlos:
Contact urticaria and contact dermatitis from albendazole
Contact Dermatitis, 25: 73-5 (1991)
- 24) Magnusson, B., Kligman, A.M.:
The identification of allergens by animal assay, the guinea pig maximization test method , J invest Derm 52, 268-276 (1969)
- 25) Male , O.:
Chemotherapie der Pilzkrankheiten. In:
Kümmerle H.-P. (Hrsg), Klinische Pharmakologie,
4. Auflage, IV-5.5, 1 -16, Ecomed Verlag, Landsberg (1984)
- 26) Morris, DL., Smith, PG.:
Albendazole in hydatid disease-hepatocellular toxicity
Trans. Roy. Soc.Trop.Med.Hyg. 81: 343-344 (1987)
- 27) Mouton, W., Schweizer, W., Zuber, JC.,et al.:
Myocutaneous Latissimus dorsi sliding flap in reconstruction of the lower thoracic wall in chronic fistula caused by cystic echinococcosis of the liver
Helv Chir Acta, 58, 187-90 (1990)
- 28) Nakai, M , Hess, RA .:
Morphological changes in the rat Sertoli cell induced by the microtubule poison carbendazim.
Tissue Cell 26 ,917-27 (1994)

- 29) Neumüller, O.-A.:
Imidazole, Benzimidazole, Nitroimidazole
Römpfs Chemie Lexikon, 8. Auflage,
Frank'sche Verlagsbuchhandlung, Stuttgart (1979)
- 30) Prozesky, L; Joubert, J.P, Ekron, M.D.:
Paralysis in lambs caused by overdosing with parbendazole.
J Vet Res 48 , 159-167 (1981)
- 31) Raulin, Ch., Frosch P.J.:
Kontaktallergien auf Antimykotika
Z Hautkr 62, 1705-1709 (1987)
- 32) Ring, Johannes:
Angewandte Allergologie, 2. Auflage
MMV Medizin Verlag München (1991)
- 33) Stephenson , LS., Latham , MC., Adams , EJ., et al.:
Physical fitness, growth and appetite of Kenyan school boys with hookworm,
Trichuris trichura and Ascaris
Lumbricoides infections are improved for months after a single dose
JNutr, 123, 1036-46 (1993)
- 34) Suntharasamai ,P., Riganti , M., Chittamas , S., et al:
Albendazole stimulates outward migration of Gnathostoma spinigerum to the
dermis in man
Southeast Asian J Trop Med Public Health, 234, 716-22 (1992)
- 35) Tomas , S., Montserrat , M. , Segerra , M. , et al.:
Alopecia and albendazole
Enferm infecc Microbiol Clin, 11: 113-4 (1993)
- 36) Voigtländer ,V.:
Kap. 4: Allergische Reaktionen, In:
Duale Reihe : Dermatologie 2. Auflage, Ernst G. Jung (Hrsg.), 49-61 (1991)
- 37) von Wirth , B.:
Allergien - ein Thema, das es in sich hat
Echo Verlags-GmbH, Medizinischer Fachverlag, Köln (1993)

- 38) Wirkstoffe in Pflanzenschutz-und Schädlingsbekämpfungsmitteln
Physikalisch-chemische und toxikologische Daten,Industrieverband Agrar e.V.
2.
Frankfurt a.m, 2. Auflage 1990

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hausen für die Überlassung des Promotionsthemas, die Unterstützung bei der Durchführung der Experimente und zuvorkommende Betreuung bei der Erstellung der Arbeit.

Dem Tierpflegermeister Herrn Walter Konrad, der mir bei der praktischen Arbeit geholfen hat.

Meinen Eltern für ihre Unterstützung während meines Studiums und der Zeit, die ich für die Ausarbeitung dieser Arbeit benötigt habe.

Meiner Frau Sema für ihre Geduld, mit der Sie Entbehrungen während der Erarbeitung des Themas toleriert hat.

Den Firmen Riedel-de-Haen (Rabenzazol, Fuberidazol, Climbazol und Carbendazim), SmithKline, Beecham (Albendazol, Parbendazol) und Ciba Geigy (Penconazol) für die freundliche Überlassung der Stoffe.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Erdogan
Vorname:	Ali
Geburtsdatum/-ort:	03.05.1966, Mecitözü /Türkei
Anschrift:	Langenhorner Chaussee 82 22415 Hamburg Tel. 040/ 532 43 18
Familienstand:	verheiratet

Schulbildung in der Türkei:

1973-1978	Grundschule in der Türkei
1978-1980	Mittelschule in der Türkei

Schulbildung in Deutschland:

1980-1983	Hauptschule in Neumünster
1983-1985	Mittlere Reife in Neumünster
1985-1988	Fachgymnasium, Neumünster
	Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung:

1988-1989	Christian Albrecht Universität zu Kiel: Studiengang Informatik/Medizin
1989-1995	Universität Hamburg: Fachbereich Medizin
1993	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1995	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1996	Abschlußprüfung/ Teilapprobation

Arzt im Praktikum :

Diakoniekrankenhaus Alten Eichen
Medizinische Abteilung
Chefarzt: Prof. Dr. med. C. Krüger

Assistenzarzt :

AK-Wandsbek, Neurologische Abteilung
Chefarzt: Dr. Laessing

Hamburg, den

