

4,4'-Diaminodiphenylmethan

[101-77-9]

Nachtrag 2013

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (1987)	H
Sensibilisierende Wirkung (1987)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (1987)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–

BAT-Wert –

Synonyma	4-(4-Aminobenzyl)anilin Bis(4-aminophenyl)methan Bis(p-aminophenyl)methan Di-(4-aminophenyl)methan p,p'-Diaminodiphenylmethan Dianilinomethan Diphenylmethan-4,4'-diamin 4,4'-Methylenbisanilin 4,4'-Methylenbis(benzolamin) 4,4'-Methylen-dianilin p,p'-Methylen-dianilin MDA
----------	---

Zu 4,4'-Diaminodiphenylmethan liegt eine Begründung aus dem Jahr 1987 vor. Dieser Nachtrag befasst sich mit der sensibilisierenden Wirkung.

4,4'-Diaminodiphenylmethan wird vor allem als Zwischenprodukt bei der Synthese von Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (4,4'-Methylen-dianilindiisocyanat; MDI) oder der Synthese von Polyisocyanaten auf Basis von MDI eingesetzt. 4,4'-Diaminodiphenylmethan wird außerdem als Härter/Vernetzer in Epoxidharzsystemen, als analytisches Reagenz, als Korrosionsinhibitor, als Gummi-Antioxidans sowie in der Herstellung von Azofarbstoffen eingesetzt (NLM 2011; O'Neill et al. 2006).

Allergene Wirkung

Erfahrungen beim Menschen

Hautsensibilisierende Wirkung

In der Regel wird mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan als 0,5%ige Zubereitung in Vaseline getestet. 4,4'-Diaminodiphenylmethan ist Bestandteil mehrerer, von der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) empfohlener Epikutantestreihen, nämlich der Reihe „Kunstharze/Kleber“, der Reihe „aromatische p-Aminoverbindungen“, der Reihe „Bau-Hauptgewerbe“ und der Reihe „Leder und Schuhe“. 4,4'-Diaminodiphenylmethan ist auch in anderen Ländern Bestandteil einiger Kunst- und Klebstoff-Testreihen (Tarvainen 1995) sowie von Gummiinhaltsstoff-Testreihen (Bendewald et al. 2010; Kiec-Swierczynska 1995) oder einer „Schuh-Reihe“ (Grimalt et al. 2009) und wurde in Spanien auch als Bestandteil der Standardreihe getestet (Romaguera et al. 1981). In Tabelle 1 sind Berichte über allergische Reaktionen im Epikutantest bei größeren Patientenkollektiven aufgeführt.

4,4'-Diaminodiphenylmethan wird in einigen Fallberichten als Ursache eines allergischen Kontaktekzems genannt. Eine für die Sensibilisierung maßgebliche 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Exposition ist jedoch nicht immer zu ermitteln (z. B. Gailhofer und Ludvan 1989).

Reaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan werden aber relativ häufig bei Patienten mit Verdacht auf eine Sensibilisierung durch die Exposition gegen MDI-haltige Polyurethane beobachtet. In entsprechenden Berichten werden z. B. eine hydrolytische Freisetzung des 4,4'-Diaminodiphenylmethan aus einem MDI-basierten Isocyanat (Tait und Delaney 1999), der Kontakt mit einem auf MDI-Basis hergestellten (und 4,4'-Diaminodiphenylmethan-haltigen) Uhrarmband (Alomar 1986) oder eine berufliche Exposition gegen MDI- bzw. Dicyclohexylmethan-4,4'-diisocyanat- (DMDI-) basierte Polyurethane (2 Fälle; je einmal 2+ und 1+-Reaktion) (Militelto et al. 2004) als Ursachen der Sensibilisierung genannt. Zwischen 1974 und 1990 wurden im finnischen Institute of Occupational Health 6 Fälle von beruflich bedingtem Kontaktekzem durch Polyurethan-Komponenten diagnostiziert. Von diesen waren 3 Patienten gegen unterschiedliche Isocyanate exponiert und reagierten im Epikutantest positiv auf 5 Isocyanate und auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan. Die 3 anderen Patienten waren hauptsächlich gegen MDI exponiert und reagierten alle auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan und 2 von ihnen auch auf MDI (Estlander et al. 1992). Im Jahre 1971 zeigten 12 Beschäftigte eines Betriebes nach Kontakt mit einer MDI-basierten Polyurethan-Vergussmasse eine Sensibilisierung. Von diesen Beschäftigten wurden 7 auch epikutan mit 0,5% und 1% 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Aceton getestet, bei 5 von ihnen mit positivem Ergebnis. Bei 4 dieser 5 Personen wurde eine vorangehende 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Exposition ausgeschlossen (Rothe 1976). Von 1978 bis 2001 wurden in der Hautklinik der Universität Leuven (Belgien) 15 141 Patienten epikutan getestet. Bei 22 dieser Patienten wurde eine beruflich bedingte und bei 4 Patienten eine außerberuflich bedingte Sensibilisierung gegen Isocyanate bzw. Polyurethan-Komponenten diagnostiziert. Auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan reagierten 19 der 22 Patienten mit beruflich bedingter Sensibilisierung positiv, in 10 Fällen mit gleichzeitiger Reaktion auf MDI oder eine der von den Patienten verarbeiteten Isocyanat-Zubereitungen (Goossens et al. 2002).

Zwischen August 1999 und April 2001 traten bei 16 von etwa 100 Beschäftigten eines Betriebes zur Herstellung medizinischer Hilfsmittel Hauterscheinungen auf, die auf die Exposition gegen einen DMDI-haltigen Kleber zurückgeführt wurden. Im Epikutantest reagierten 13 der Patienten auf DMDI und je 5 auch auf das entsprechende Diamin (Dicyclohexylmethan-4,4'-diamin) sowie auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan, wobei unklar blieb, ob es sich bei den Reaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan um Kreuzreaktionen handelte oder ob sie durch eine vorangehende MDI-Exposition bedingt waren (Frick et al. 2003 a). Aus einem Betrieb zur Herstellung von Laminatfußböden wurde über Hautreaktionen durch den Kontakt mit MDI-basierten Polyurethanen berichtet. Epikutantests wurden bei 5 der insgesamt 20 betroffenen Beschäftigten durchgeführt, wobei 4 von ihnen u. a. auch auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan positiv reagierten, in 3 Fällen jedoch erst bei den Ablesungen nach 7 bzw. 10 Tagen (Frick et al. 2003 b). Auch in einer älteren Untersuchung wurde über positive Epikutantest-Reaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan (allerdings 1%ig in Olivenöl getestet) bei 2 Beschäftigten mit Sensibilisierung durch DMDI-basierte Kunststoffe berichtet (Emmett 1976). Da sich die Mehrzahl der Reaktionen auf MDI erst nach mehr als 7 Tagen und damit später als die Reaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan zeigten, wurde diskutiert, dass nicht nur eine direkte Hydrolyse des MDI zur 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Freisetzung und zur Sensibilisierung führt, sondern dass zunächst eine (teilweise) Polymerisation des MDI oder Reaktionen des MDI mit nukleophilen Bestandteilen der Haut erfolgen. Durch Hydrolyse der dabei gebildeten Produkte könnte wiederum 4,4'-Diaminodiphenylmethan gebildet werden, das nach abschließender Metabolisierung die Immunreaktion auslöst (Frick-Engfeldt et al. 2007).

In einer Untersuchung zur Hautpenetration von MDI wurde 2 Freiwilligen eine 1,9%ige MDI-Zubereitung 8 Stunden lang okklusiv appliziert (10 und 25 mg MDI auf einer Fläche von 12,5 bzw. 31 cm² entsprechend jeweils 800 µg/cm²). Bei beiden Probanden trat nach 7 bis 10 Tagen eine ekzematöse Reaktion im Applikationsareal auf. Im Epikutantest zeigten beide Probanden nach 3 bis 4 Tagen eine deutlich positive Reaktion auf eine 0,05%ige 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Zubereitung in Vaseline (Hamada et al. 2012).

In anderen Fällen stand die nachgewiesene Sensibilisierung im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen auf (Gummi-)Schuhe (3 Fälle; Grimalt et al. 2009) oder den Kontakt mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan als Antioxidans in einem Kolostomiebeutel (de Pablo et al. 1992). Bei 334 von 1697 Patienten mit Verdacht auf ein beruflich bedingtes Kontaktekzem wurde eine beruflich bedingte Kontaktallergie diagnostiziert. In 46 Fällen wurden Gummiinhaltsstoffe als ursächlich verdächtig. Im Epikutantest reagierten 9 der Patienten auch auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan (Kiec-Swierzczynska 1995).

Weitere Berichte betreffen eine Sensibilisierung durch die berufliche Exposition gegen 4,4'-Diaminodiphenylmethan als Epoxidharz-Härter (Jolanki et al. 1994). Der Kontakt mit Epoxidharzen in Bodenbeschichtungen war bei 15 Beschäftigten im Baugewerbe die vermutliche Ursache eines beruflich bedingten Kontaktekzems. Diese Beschäftigten wurden zwischen 1989 und 1992 epikutan mit den Bestandteilen einer Epoxidharz-Reihe getestet, wobei u. a. 14 Reaktionen auf Epoxidharz und 3 Reaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan registriert wurden, in einem Fall ohne gleichzeitige Reaktion auf das getestete Epoxidharz (Condé-Salazar et al. 1994).

Es wurde auch über Hautreaktionen bei einem Reinigungsarbeiter durch akzidentellen Kontakt mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan berichtet. Der Patient zeigte im Epikutantest

4 4,4'-Diaminodiphenylmethan

eine stark positive Reaktion auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan. Da außerdem Reaktionen auf 0,25% 4-Aminodiphenylamin und einige andere substituierte aromatische Aminoverbindungen auftraten und sich anamnestisch kein Hinweis auf eine frühere Exposition gegen 4,4'-Diaminodiphenylmethan ergab, interpretierten die Autoren die positive Reaktion auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan als Kreuzreaktion (van Joost et al. 1987). In einer älteren Untersuchung fand sich bei 244 von 6563 Patienten eine positive Reaktion auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan; die Testkonzentration und das verwendete Vehikel sind jedoch nicht dokumentiert (Agrup und Fregert 1969). In zwei weiteren älteren Studien wurde bei 136 von 2772 Patienten (Breit 1969) bzw. bei 84 von 750 Patienten (Rantuccio und Meneghini 1970) eine positive Reaktion auf 1% 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Vaseline beobachtet. Ergebnisse aus der Epikutantestung mit 0,5% 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Vaseline an größeren Kollektiven sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1. Berichte über allergische Reaktionen im Epikutantest auf 0,5% 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Vaseline bei größeren Patientenkollektiven

getestete Personen	Anteil der Personen mit positiver Reaktion	Testzeitraum / Bemerkungen	Literatur
1277 Patienten	44 (3,3%)	3/1998–11/2010 / in mehreren Fällen Sensibilisierung durch MDI-basierte Produkte; nur in 3 Fällen (geringe) 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Exposition ermittelt	Aalto-Korte et al. 2012
773 Patienten	21 (2,7%)	2000–2007 / Ergebnisse aus 3 Zentren der Mayo Clinic; außerdem 9 irritative Reaktionen	Bendewald et al. 2010
6809 Patienten	132 (1,9%)	1997–1999 / Ergebnisse der North-East Italy Contact Dermatitis Group (NEICDG); nur zweifach und dreifach positive Reaktionen; Reaktionen in 31 Fällen als klinisch relevant bewertet; außerdem 81 schwach positive Reaktionen	Fortina et al. 2001
351 Patienten mit und 13 930 Patienten ohne positive Reaktion auf Epoxidharz	34 (9,7%) und 455 (3,3%)	1992–2000 / Ergebnisse aus 33 Zentren des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)	Geier et al. 2003
88 Patienten	4 (4,5%)	10/2002–7/2003 / Ergebnisse aus 18 Zentren des IVDK; getestet wurden 88 Patienten von insgesamt 92 Patienten mit Verdacht auf Epoxidharz-Allergie (70 Patienten) oder mit positivem Epikutantest auf Epoxidharz (22 Patienten); nur einfach positive Reaktionen	Geier et al. 2004
166 Patienten	4 (2,4%)	1981–1988 / Testung mit Inhaltstoffen von Kunststoffen/Klebern	Holness und Nethercott 1997

Tab. 1. Fortsetzung

getestete Personen	Anteil der Personen mit positiver Reaktion	Testzeitraum / Bemerkungen	Literatur
388 Patienten mit Verdacht auf beruflich bedingtes Kontaktekzem	13 (3,4%)	1984–1988 / Ergebnisse aus 2 finnischen Zentren; insgesamt wurden 891 Patienten mit Verdacht auf eine berufliche Ursache untersucht; in 40 Fällen waren Epoxidharz-Komponenten ursächlich	Jolanki et al. 1990
180 Patienten	5 (2,8%)	1991–1993	Kanerva et al. 1997, 1999
176 Patienten	3 (1,7%)	1994–1996 / Testung mit Bestandteilen einer Kunststoff-/Kleber-Testreihe; im 6-Jahreszeitraum 3 irritative Reaktionen beobachtet	
1697 Patienten	9 (0,5%)	1/1989–3/1994 / k. A., ob alle Patienten getestet wurden	Kiec-Swierczynska 1995
1595 Patienten	17 (1,1%)	1997–6/2007	Liippo und Lammintausta 2008
246 Beschäftigte aus 5 Schuh-Fabriken	4 (1,6%)	1992–1994 / positive Reaktion bei 1 von 16 Getesteten mit beruflich und bei 3 Getesteten mit außerberuflich bedingtem Kontaktekzem; bei insgesamt 16 und 20 Getesteten wurde ein allergisches bzw. irritatives, beruflich bedingtes Kontaktekzem diagnostiziert	Mancuso et al. 1996
1248 Patienten und 282 Patienten	2,6% und 2,8%	8/1987–7/1989 / getestet wurden 1248 Patienten mit außerberuflichem und 282 Patienten mit beruflich bedingtem Kontaktekzem	Nethercott et al. 1991
2490 konsekutiv getestete Patienten	212 (8,5%)	1980	Romaguera et al. 1981
1633 konsekutiv getestete Patienten	27 (1,7%)	n. a.	Rudzki et al. 1995
4140 Patienten	3,3%	1990–1991 / Ergebnisse aus 8 Zentren des IVDK; bei 5,1% der Getesteten positive Reaktion auf p-Phenylendiamin	Schnuch et al. 1993
593 hautgesunde Rekruten	3 (0,5%)	n. a.	Seidenari et al. 1990
1137 Patienten	14 (1,2%)	n. a. / bei 9 von 14 Getesteten auch positive Reaktion auf p-Phenylendiamin	Sugai 1990
839 Patienten	7 (0,8%)	1985–1992 / Testung mit 31 Bestandteilen von Kunststoffen/Klebern	Tarvainen 1995
613 Patienten	52 (8,5%)	1995–1999 / 31 einfach und 21 zweifach/dreifach positive Reaktionen; außerdem 11 fragliche oder irritative Reaktionen; Ergebnisse aus 23 Zentren des IVDK; Testung mit 7 Bestandteilen einer Testreihe „aromatische p-Aminoverbindungen“; bei 81 von 573 Getesteten (14,1%) positive Reaktion auf p-Phenylendiamin	Uter et al. 2002

6 4,4'-Diaminodiphenylmethan

Bereits 1968 wurde über die Möglichkeit einer iatrogenen Sensibilisierung durch die Epikutantestung mit einer 2%igen 4,4'-Diaminodiphenylmethan-Zubereitung (in Methyläthylketon) berichtet (Agrup 1968). Spätere Berichte zeigen jedoch, dass auch durch die Testung mit der 0,5%igen Zubereitung vereinzelt mit entsprechenden Sensibilisierungen zu rechnen ist (Aalto-Korte et al. 2007; Bruze 1984; Frick-Engfeldt et al. 2007; Isaksson und Gruvberger 2003; Kanerva und Estlander 1998).

Reaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan sind häufig begleitet von Reaktionen auf andere para-disubstituierte aromatische Aminoverbindungen, vor allem p-Phenylendiamin (Fortina et al. 2001; Romaguera et al. 1981; Schnuch et al. 2008; Uter et al. 2002). In einer In-vitro-Untersuchung zeigten etwa zwei Drittel der untersuchten T-Lymphozyten von gegen p-Phenylendiamin sensibilisierten Patienten auch eine durch 4,4'-Diaminodiphenylmethan induzierbare In-vitro-Proliferation (Skazik et al. 2008). Außerdem wurde über Kreuzreaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan nach Sensibilisierung gegen Azofarbstoffe berichtet (Massone et al. 1991).

Photokontaktsensibilisierende Wirkung

Bei einem Beschäftigten, der Telefonleitungen an Telefonmasten installierte und dabei Kontakt mit 4,4'-Diaminodiphenylmethan als Bestandteil des Isoliermaterials hatte, trat in den Sommermonaten eine erythematös-pruriginöse Dermatitis an Armen und Unterarmen, nicht jedoch an den von Handschuhen bedeckten Händen auf. Die minimale Erythemdosis (MED) für UVB war etwas erniedrigt (10 mJ/cm² im Vergleich zu 30 mJ/cm²), die MED für UVA mit 22 J/cm² jedoch unauffällig. Im belichteten Epikutantest (11,5 mW UVA/cm²), nicht aber im unbelichteten Epikutantest fand sich eine positive Reaktion auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan (k. w. A.; LeVine 1983).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Tierexperimentelle Befunde

Hautsensibilisierende Wirkung

In einem Maximierungstest (5% 4,4'-Diaminodiphenylmethan zur intradermalen und topischen Induktionsbehandlung) reagierten 3 von 15 Tieren positiv auf die Auslösebehandlung mit einer 2%igen Zubereitung von 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Aceton. Die verwendeten Testkonzentrationen wurden anhand der systemischen Toxizität ausgewählt (k. w. A.; Thorgeirsson 1978).

Auch in einem modifizierten Landsteiner-Draize-Test mit Induktionsbehandlung durch 10 intradermale Injektionen einer 0,1%igen Zubereitung von 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Polyethylenglykol zeigten sich positive, jedoch nicht eindeutig definierte Befunde. Bei der nach 2 Wochen vorgenommenen Auslösebehandlung durch erneute intradermale Injektion der gleichen Zubereitung fanden sich bei den 10 behandelten Tieren ausgeprägtere Erytheme als in der gleich großen Kontrollgruppe (k. w. A.) (ECB 2001).

Hingegen traten nach neunmaliger topischer Applikation von 1% 4,4'-Diaminodiphenylmethan in Dipropylenglykolmethylether in einem „Repeated Insult“-Test bei den

9 verwendeten Tieren keine positiven Reaktionen auf die Auslösebehandlung mit einer nicht näher definierten Zubereitung von 4,4'-Diaminodiphenylmethan auf (ECB 2001). Zur photokontaktsensibilisierenden Wirkung des 4,4'-Diaminodiphenylmethan liegen keine Untersuchungen vor.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Angaben vor.

Bewertung

Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen lassen nicht eindeutig auf eine kontaktsensibilisierende Wirkung des 4,4'-Diaminodiphenylmethan schließen. Die klinischen Befunde zeigen hingegen, dass 4,4'-Diaminodiphenylmethan ein wichtiges Kontaktallergen darstellt. In mehreren Fallberichten führte die berufliche Exposition zu einer Sensibilisierung gegen 4,4'-Diaminodiphenylmethan, und auch bei der Epikutantestung größerer Kollektive wurde relativ häufig eine Sensibilisierung gegen 4,4'-Diaminodiphenylmethan ermittelt. 4,4'-Diaminodiphenylmethan wird daher weiterhin mit „Sh“ markiert. Außerdem liegt ein Fallbericht über eine mögliche photokontaktsensibilisierende Wirkung des 4,4'-Diaminodiphenylmethan vor, mit dem jedoch eine derartige Wirkung nicht hinreichend zu begründen ist. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung des 4,4'-Diaminodiphenylmethan liegen weder Befunde beim Menschen noch am Tier vor, so dass weiterhin keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

D

Literatur

- Aalto-Korte K, Alanko K, Kuuliala O, Jolanki R (2007) Late reactions in patch tests: a 4-year review from a clinic of occupational dermatology. *Contact Dermatitis* 56: 81–86
- Aalto-Korte K, Suuronen K, Kuuliala O, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R (2012) Occupational contact allergy to monomeric isocyanates. *Contact Dermatitis* 67: 78–88
- Agrup G (1968) Sensitization induced by patch testing. *Br J Dermatol* 80: 631–634
- Agrup G, Fregert S (1969) Contact allergy to 4,4'-diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis Newslett* 5: 92
- Alomar A (1986) Contact dermatitis from a fashion watch. *Contact Dermatitis* 15: 44–45
- Bendewald MJ, Farmer SA, Davis MD (2010) An 8-year retrospective review of patch testing with rubber allergens: the Mayo Clinic experience. *Dermatitis* 21: 33–40
- Breit R (1969) Diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis Newslett* 5: 93–94
- Bruze M (1984) Simultaneous patch test sensitization to 4 chemically unrelated compounds in a standard test series. *Contact Dermatitis* 11: 48–49
- Condé-Salazar L, de Domingo MAG, Guimaraens D (1994) Sensitization to epoxy resin systems in special flooring workers. *Contact Dermatitis* 31: 157–160
- ECB (European Chemicals Bureau) (2001) European Union Risk Assessment Report: 4,4'-Methylenedianiline. 1st Priority List, Vol. 9. EUR 19727 EN. European Commission. Joint Research Centre
- Emmett EA (1976) Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med* 18: 802–804

8 4,4'-Diaminodiphenylmethan

- Estlander T, Keskinen H, Jolanki R, Kanerva L (1992) Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact Dermatitis* 27: 161–165
- Fortina AB, Piaserico S, Larese F, Recchia GP, Corradin MT, Gennaro F, Carrabba E, Peserico A (2001) Diaminodiphenylmethane (DDM): frequency of sensitization, clinical relevance and concomitant positive reactions. *Contact Dermatitis* 44: 283–288
- Frick M, Björkner B, Hamnerius N, Zimerson E (2003 a) Allergic contact dermatitis from dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate. *Contact Dermatitis* 48: 305–309
- Frick M, Isaksson M, Björkner B, Hindsen M, Ponten A, Bruze M (2003 b) Occupational allergic contact dermatitis in a company manufacturing boards coated with isocyanate lacquer. *Contact Dermatitis* 48: 255–260
- Frick-Engfeldt M, Isaksson M, Zimerson E, Bruze M (2007) How to optimize patch testing with diphenylmethane diisocyanate. *Contact Dermatitis* 57: 138–151
- Gaillhofer G, Ludvan M (1989) Zur Wertigkeit positiver Epikutantestreaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan. *Dermatosen Beruf Umwelt* 37: 16–22
- Geier J, Uter W, Lessmann H, Hillen U, Goergens U, Kersting K, Fuchs T, Schnuch A (2003) Kontaktallergien gegen Epoxidharze – ein unterdiagnostiziertes Problem. *Allergo J* 12: 323–328
- Geier J, Lessmann H, Hillen U, Jappe U, Dickel H, Koch P, Frosch PJ, Schnuch A, Uter W (2004) An attempt to improve diagnostics of contact allergy due to epoxy resin systems. First results of the multicentre study EPOX 2002. *Contact Dermatitis* 51: 263–272
- Goossens A, Detienne T, Bruze M (2002) Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates. *Contact Dermatitis* 47: 304–308
- Grimalt R, Vilaplana J, Romaguera C (2009) Three cases of allergic contact dermatitis to 4,4'-diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 60: 346–347
- Hamada H, Isaksson M, Bruze M, Engfeldt M, Liljelind I, Axelsson S, Jönsson B, Tinnerberg H, Zimerson E (2012) Dermal uptake study with 4,4'-diphenylmethane diisocyanate led to active sensitization. *Contact Dermatitis* 66: 101–105
- Holness DL, Nethercott JR (1997) Results of patch testing with a specialized collection of plastic and glue allergens. *Am J Contact Dermatitis* 8: 121–124
- Isaksson M, Gruvberger B (2003) Patch test sensitization to methylchloroisothiazolinone + methylisothiazolinone and 4,4'-diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 48: 53–54
- Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, Tarvainen K, Keskinen H, Henriks-Eckerman ML (1990) Occupational dermatoses from epoxy resin compounds. *Contact Dermatitis* 23: 172–183
- Jolanki R, Kanerva L, Estlander T, Tarvainen K (1994) Concomitant sensitization to triglycidyl isocyanurate, diaminodiphenylmethane and 2-hydroxyethyl methacrylate from silk-screen printing coatings in the manufacture of circuit boards. *Contact Dermatitis* 30: 12–15
- van Joost T, Heule F, de Boer J (1987) Sensitization to methylenedianiline and para-structures. *Contact Dermatitis* 16: 246–248
- Kanerva L, Estlander T (1998) Simultaneous active sensitization to multiple chemicals. *Contact Dermatitis* 38: 174–175
- Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis* 37: 301–302
- Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T (1999) Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79: 296–300
- Kiec-Swierczynska M (1995) Occupational sensitivity to rubber. *Contact Dermatitis* 32: 171–172
- LeVine MJ (1983) Occupational photosensitivity to diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 9: 488–490
- Liippo J, Lammintausta K (2008) Contact sensitization to 4,4'-diaminodiphenylmethane and to isocyanates among general dermatology patients. *Contact Dermatitis* 59: 109–114
- Mancuso G, Reggiani M, Berdondini RM (1996) Occupational dermatitis in shoemakers. *Contact Dermatitis* 34: 17–22
- Massone L, Anonide A, Isola V, Borghi S (1991) 2 cases of multiple azo dye sensitization. *Contact Dermatitis* 24: 60–62
- Militello G, Sasseville D, Ditre C, Brod BA (2004) Allergic contact dermatitis from isocyanates among sculptors. *Dermatitis* 15: 150

- Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, De Leo VA, Emmett EA, Fowler J, Fisher AA, Larsen WG, Maibach HI, Marks J, Rietschel RL, Rosenthal L, Storrs WF, Taylor JS (1991) Patch testing with a routine screening tray in North America, 1987 through 1989: IV. Occupation and response. *Am J Contact Dermatitis* 2: 247–254
- NLM (National Library of Medicine) (2011) 4,4'-Diaminodiphenylmethane. Hazardous Substances Data Bank, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>
- O'Neill MJ, Heckelman PE, Koch ChB, Roman KJ (Hrsg) (2006) *4,4'-Diaminodiphenylmethane*, Monograph Nr. #2980, The Merck Index, Merck & Co. Inc, Whitehouse Station, NJ, USA
- de Pablo P, Ortiz J, Borrego L, Romero G, Iglesias L (1992) Allergic contact dermatitis from diaminodiphenylmethane in an ostomy bag. *Contact Dermatitis* 27: 260–261
- Rantuccio F, Meneghini CL (1970) Results of patch testing with cosmetic components in consecutive eczematous patients. *Contact Dermatitis Newslett* 7: 156–158
- Romaguera C, Garcia Perez A, Martin Pascual A, Miranda A (1981) Diaminodiphenylmethane in standard patch tests. *Contact Dermatitis* 7: 347–348
- Rothe A (1976) Zur Frage arbeitsbedingter Hautschädigungen durch Polyurethanchemikalien. *Berufsdermatosen* 24: 7–24
- Rudzki E, Rebandel P, Zawadzka A (1995) Sensitivity to diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 32: 303
- Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs T, Ender F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller S, Peters KP, Schulze-Dirks A, Sary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie – Erste Ergebnisse des Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK). *Dermatosen Beruf Umwelt* 41: 60–70
- Schnuch A, Lessmann H, Frosch PJ, Uter W (2008) para-Phenylenediamine: the profile of an important allergen. Results of the IVDK. *Br J Dermatol* 159: 379–386
- Seidenari S, Manzini BM, Danese P, Motolese A (1990) Patch and prick test study of 593 healthy subjects. *Contact Dermatitis* 23: 162–167
- Skazik C, Grannemann S, Wilbers L, Merk HF, Coenraads PJ, Breuer S, Blömeke B (2008) Reactivity of in vitro activated human T lymphocytes to p-phenylenediamine and related substances. *Contact Dermatitis* 59: 203–211
- Sugai T (1990) Contact allergy to diaminodiphenylmethane (DDM). *Contact Dermatitis* 23: 253–254
- Tait CP, Delaney TA (1999) Reactions causing reactions: allergic contact dermatitis to an isocyanate metabolite but not to the parent compound. *Australas J Dermatol* 40: 116–117
- Tarvainen K (1995) Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis* 32: 346–351
- Thorgeirsson A (1978) Sensitization capacity of epoxy resin hardeners in the guinea pig. *Acta Derm Venereol* 58: 323–326
- Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs T, Richter G (2002) The spectrum of allergic (cross-) sensitivity in clinical patch testing with 'para amino' compounds. *Allergy* 57: 319–322

abgeschlossen am 08.12.2011

