

Formaldehyd

[50-00-0]

Nachtrag 2010

MAK-Wert (2000)	0,3 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,37 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2000)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 2
(Momentanwert) (2000)	1 ml/m³ (ppm) \triangleq 1,24 mg/m³
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (1971)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (2000)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (1991)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung (2000)	Kategorie 5
BAT-Wert	–

Allergene Wirkung

Erfahrungen beim Menschen

Hautsensibilisierende Wirkung

Formaldehyd ist Bestandteil jeder zur Epikutantestung verwendeten Standardreihe, so dass nicht nur umfangreiche Erfahrungen aus Fallberichten, sondern auch zahlreiche Epikutantestbefunde aus der Testung an größeren Kollektiven vorliegen, die hier nicht alle aufgeführt werden können. Für weitere Informationen sei daher auf ausführlichere Übersichten verwiesen (z. B. Rietschel und Fowler 1995). Zur Epikutantestung wird zumeist eine wässrige 1%ige Formaldehyd-Lösung verwendet. Mit dieser Zubereitung erhaltene Epikutantestergebnisse sind jedoch häufig nicht reproduzierbar und können auch falsch-negativ ausfallen (Geier et al. 2008). Zubereitungen mit einem Formaldehyd-Gehalt von 2% führen zu einer etwas höheren Quote an positiven Reaktionen, jedoch auf Kosten einer deutlichen Zunahme der Quote irritativer Reaktionen (Trattner et al. 1998). Etwa 10–20% der Patienten mit einer positiven Reaktion auf 1% Formaldehyd reagieren auch noch auf 0,05% Formaldehyd positiv (Trattner et al. 1998). Dieser Wert wird als Schwellenkonzentration für die Auslösung einer Epikutantestreaktion angesehen. Anderen Untersuchungen zufolge wurden geringere Schwellenkonzentrationen von 0,025% bzw. 0,015% Formaldehyd für eine positive Reaktion im Epikutantest (Fischer et al. 1995; Flyvholm et al. 1997) bzw. für Reaktionen auf die wiederholte offene Exposition an den Axillen oder dem Oberarm ermittelt (siehe bei Agner et al. 1999). In einem einwöchigen, „kontinuierlichen“ geschlossenen Epikutantest reagierten 4 von 9 Formaldehyd-Sensibilisierten bereits auf 0,003% Formaldehyd in einem Gemisch aus Wasser und 12% Methanol (Jordan et al. 1979).

2 Formaldehyd

Bei der Epikutantestung an größeren Kollektiven zeigten sich geographische Unterschiede für die Häufigkeit einer positiven Reaktion auf 1% Formaldehyd, in Europa mit deutlicher Abnahme der Prävalenz bis zu einem inzwischen offenbar nahezu konstanten Wert von durchschnittlich etwa 2%, in Nordamerika bis Mitte der 90er Jahre mit steigender Tendenz der Prävalenz auf etwa 8–9% (z. B. Albert et al. 1998; ESSCA Writing Group 2008; Jacobs et al. 1995; Jong et al. 2007; Lazarov 2006; Marks et al. 2000; Pratt et al. 2004; Schnuch und Geier 1997; Schnuch et al. 1998 a; Uter et al. 2005). In Österreich wurde in den Jahren 1992 bis 1993 nur bei 0,9% von etwa 11 500 Patienten eine positive Reaktion auf Formaldehyd festgestellt (Kränke et al. 1996), hingegen fanden sich höhere Reaktionsquoten in der ehemaligen DDR (Schubert und Prater 1991) und in den osteuropäischen Ländern, z. B. in der Tschechischen Republik (Machovcova et al. 2005). Besonders häufig sind oder waren positive Reaktionen auf Formaldehyd bei Beschäftigten in Gesundheitsdienstberufen oder bei Beschäftigten mit feuchten Reinigungstätigkeiten (Gall et al. 1997; Kiec-Swierczynska und Krecisz 2000; Kiec-Swierczynska et al. 1998; Rudzki et al. 1989; Schnuch und Geier 1997; Schnuch et al. 1998 b; Schubert und Prater 1991) sowie bei Metallarbeitern (Suuoronen et al. 2007), insbesondere bei spanender Tätigkeit (Uter et al. 2002). Die in diesem Bereich abnehmende Verwendung des Formaldehyds spiegelt sich mittlerweile in deutlich verringerten Reaktionsquoten wieder (Geier et al. 2006).

Für die Häufigkeit einer Formaldehyd-Sensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung liegen unterschiedliche Untersuchungsergebnisse oder Schätzungen vor: z. B. 0,9% in Norwegen (bei Frauen 1,0%; bei Männern 0,7%; Dotterud und Smith-Sivertsen 2007) und in Deutschland 0,6% in der untersuchten Stichprobe (bei Frauen 0,3%; bei Männern 0,8%; auf die Allgemeinbevölkerung hochgerechnet: 0,3%; Schäfer et al. 2001) sowie 0,3% (Schnuch et al. 2002). Eine Übersicht zu weiteren Untersuchungen findet sich bei Thyssen et al. (2007).

Reaktionen auf Formaldehyd-abspaltende Biozide werden weniger häufig beobachtet und können sich auch gegen das Gesamtmolekül richten. Dennoch steigt die Wahrscheinlichkeit einer positiven Reaktion auf einen Formaldehyd-Liberator bei bestehender Formaldehyd-Sensibilisierung mit zunehmender Formaldehyd-Freisetzung (Aalto-Korte et al. 2008; Geier et al. 1997; Uter et al. 2007). Gleichzeitige Reaktionen auf Formaldehyd und andere Aldehyde wie Glyoxal und Glutardialdehyd sind wahrscheinlich nicht als immunologische Kreuzreaktionen zu interpretieren, sondern sind eher Ausdruck einer Kosensibilisierung infolge Kopplungsexposition, z. B. durch den kombinierten Einsatz in Flächendesinfektionsmitteln.

Es wurden außerdem urtikarielle Sofortreaktionen auf Formaldehyd beschrieben (Andersen und Maibach 1984; Helander 1977; Lindskov 1982), die auch bei hautgesunden Freiwilligen nach mehrfacher offener Applikation einer wässrigen, 2%igen Formaldehyd-Lösung hervorgerufen werden konnten (Andersen und Maibach 1984). In einem Maximierungstest wurden 18 von 25 Freiwilligen mit 5% „Formalin“ sensibilisiert. Die Auslösebehandlung erfolgte mit 1% „Formalin“ (Kligman 1966). Auch in einem Draize-Test wurden Freiwillige durch die Induktionsbehandlung mit 1%, 3%, 5% oder 10% „Formalin“ in Wasser sensibilisiert. Bei der Auslösebehandlung mit 1% „Formalin“ in Wasser reagierten 4 von 89, 5 von 88, 4 von 52 bzw. 8 von 102 Freiwilligen positiv (Marzulli und Maibach 1974).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Fallberichte

Bei einem Sektionsgehilfen traten nach vierjähriger Tätigkeit Atembeschwerden am Arbeitsplatz auf, die zum Abend hin zunahmen, sich an den Wochenenden aber weitgehend besserten. Der Patient reagierte im Epikutantest positiv auf 1% (1+) und 2% (2+) Formaldehyd in Wasser sowie im Scratchtest deutlich positiv auf 1% (3+) und schwach positiv auf 0,1% (1+) Formaldehyd in Wasser. Bei unauffälligem Gesamt-IgE konnte im Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat nachgewiesen werden (RAST-Klasse 2; Pharmacia-Testscheiben). Ein bronchialer Provokationstest wurde nicht durchgeführt (Gehse et al. 1988).

Im bronchialen Provokationstest (2,5 mg Formaldehyd/m³) reagierten 6 von 12 Beschäftigten mit Verdacht auf Formaldehyd-induziertes Asthma mit einer dualen Reaktion oder einer isolierten Spätreaktion und einem Abfall des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) um mindestens 20%. 4 der 12 Beschäftigten zeigten eine isolierte Sofortreaktion mit PEF-Abfall um mindestens 20%. Angaben zu Befunden im Hauttest und zum Nachweis von spezifischem IgE fehlen (Nordman et al. 1985).

Ein Beschäftigter eines Betriebes zur Herstellung von Formaldehyd entwickelte nach einigen Monaten Dyspnoe, Husten und Brustenge nach Exposition gegen höhere Formaldehyd-Konzentrationen beispielsweise bei Wartungsarbeiten. Ein Pricktest mit 10 mg Formaldehyd-HSA-Konjugat/ml war positiv, ein bronchialer Provokationstest mit 0,3; 1; 3 und 5 ml Formaldehyd/m³ (0,37; 1,24; 3,72 und 6,2 mg/m³) negativ. Spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat war im Vergleich zu den Kontrollen erhöht (Grammer et al. 1993).

Bei je einer Patientin erfolgte 8 bzw. 6 Jahre nach einem initial positiven Provokationstest eine Wiederholung des Tests mit etwa 6 bzw. 3 ml Formaldehyd/m³ (7,44 bzw. 3,72 mg/m³) und führte nur im zweiten Fall erneut zu einer isolierten Spätreaktion nach etwa 10 Stunden und einem Abfall des PEF um knapp 20%. Angaben zu weiteren immunologischen Untersuchungen fehlen (Hendrick et al. 1982).

Ein Beschäftigter in der Herstellung von Textilien mit Asthma-Symptomatik reagierte im 20-minütigen bronchialen Provokationstest mit 0,5 ml Formaldehyd/m³ (0,62 mg/m³) nach 5 Stunden mit einem 23%igen und nach 22 Stunden mit einem 34%igen Abfall des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (FEV₁). Spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat war jedoch nicht nachweisbar, und im Prick- und Intrakutantest traten keine Reaktionen auf Formaldehyd-HSA-Konjugat oder Formaldehyd auf (Kim et al. 2001).

Ein Tischler, der unter anderem auch Phenol-Formaldehyd-Harz-beschichtetes Holz verarbeitete, reagierte im bronchialen Provokationstest außer auf das Harz auch auf 1 mg Formaldehyd/m³ mit einer isolierten Sofortreaktion. Angaben zu Befunden im Hauttest und zum Nachweis von spezifischem IgE fehlen. Zwei weitere Patienten mit Atemwegssymptomen nach Exposition gegen Phenol-Formaldehyd-Harze reagierten im Provokationstest auf das Harz, nicht aber auf Formaldehyd (Lemière et al. 1995).

Bei 7 gegen Glutardialdehyd exponierten Beschäftigten im Gesundheitswesen mit Atemwegsbeschwerden wurden auch bronchiale Provokationstests mit Formaldehyd vorgenommen. 2 dieser 7 Patienten waren zuvor gegen Formaldehyd exponiert und reagierten im bronchialen Provokationstest außer auf Glutardialdehyd auch auf Formaldehyd mit einer verzögerten Reaktion und einem Abfall des FEV₁ um 27% bzw.

4 Formaldehyd

33%. Auch 1 von 5 zuvor nicht gegen Formaldehyd exponierten Patienten reagierte mit einem verzögerten Abfall des FEV₁ um 28%. Die Tests erfolgten in einer Expositionskammer mit einer auf einen Karton mit einer Fläche von 2 m² aufgetragenen 1%igen wässrigen Formaldehyd-Lösung (Gannon et al. 1995). Angaben zur Formaldehyd-Konzentration in der Luft fehlen jedoch, so dass diese Befunde, auch wegen der vorherigen Mischexposition bei der Tätigkeit, nicht eindeutig bewertbar sind.

Die Untersuchung von 10 Beschäftigten mit Verdacht auf Formaldehyd-bedingtes Asthma führte weder zu positiven Reaktionen im Pricktest, noch zu positiven Befunden im bronchialen Provokationstest (angegebener Konzentrationsbereich von 0,2–0,7 mg/m³ ist fraglich). Spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat war ebenfalls nicht nachweisbar (Krakowiak et al. 1998).

Die Exposition gegen durchschnittlich 0,4 bis 0,5 mg Formaldehyd/m³ führte bei 47 Beschäftigten der Holzverarbeitenden Industrie expositionsabhängig zu einer geringfügigen Verringerung der Lungenfunktion, die jedoch nach einem vierwöchigen expositionsfreien Intervall reversibel war. Immunologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt (Alexandersson und Hedenstierna 1989).

Von 180 beruflich gegen Formaldehyd exponierten Beschäftigten mit Rhinitis oder obstruktiven Atemwegssymptomen reagierten 12 im Intrakutantest positiv auf 0,02%; 0,05% oder 0,1% Formaldehyd, von ihnen 8 auch im Epikutantest mit 0,7% Formaldehyd. Bei insgesamt 28 Beschäftigten mit positivem Hauttest oder „wesentlichen anamnestischen Hinweisen“ wurde ein nasaler oder inhalativer Provokationstest mit maximal 0,05% bzw. 0,1% Formaldehyd durchgeführt, der jedoch in keinem Fall zu einem sicher positiven Ergebnis führte (Wallenstein und Rebohle 1976).

Nach zweistündiger akzidenteller Exposition gegen Formaldehyd (Expositionshöhe n. a.) trat bei einem Beschäftigten eines chemischen Betriebes Asthmasymptomatik, vermutlich im Sinne eines „Reactive Airways Dysfunction Syndrom“ (RADS) auf, die auch nach 13 Monaten weiterhin bestand. Die unspezifische bronchiale Reaktivität war erhöht, spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat war nur nach 8 Tagen, nicht aber nach 3 Monaten nachweisbar. Bronchiale Provokationstests mit 0,5; 1 und 3 ml Formaldehyd/m³ (0,62; 1,24 und 3,72 mg/m³) verliefen negativ (Vandenplas et al. 2004).

Einige Wochen nach Renovierung der Wohnung und Anbringen einer Spanplatte traten bei einem 46-jährigen Patienten asthmatische Beschwerden auf. Hauttests mit ubiquitären Allergenen, Nahrungsmittelallergenen und Staubproben waren negativ. Der Scratchtest mit 2% Formaldehyd in Wasser ergab nach 10 Minuten eine deutliche Sofortreaktion, und im Epikutantest mit 1% Formaldehyd in Wasser zeigte sich nach 24 und 48 Stunden eine positive Reaktion. Im RAST wurde spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat nachgewiesen. Lungenfunktionstests waren unauffällig, und es bestand eine unspezifische Hyperreaktivität (PC_{20(Meth)}: 2,5 mg/ml). Eine bronchiale Provokation wurde nicht durchgeführt. Bei einem Buchdrucker mit Asthma wurde im RAST ebenfalls spezifisches IgE ermittelt, Angaben zu weiteren immunologischen Untersuchungen fehlen aber (Imhof und Wüthrich 1988).

Ein Beschäftigter, der seine Atemwegssymptome und Brustbeklemmungen auf die Exposition gegen den am Arbeitsplatz wöchentlich als Desinfektionsmittel eingesetzten Formaldehyd zurückführte, reagierte im Intrakutantest stark positiv auf 0,1% „Formol“ und im Provokationstest (k. w. A.) mit einer Sofortreaktion und einem Abfall des FEV₁ um etwa 25% (Noceto und Laffont 1962).

In weiteren Fallberichten über beruflich bedingtes, wahrscheinlich durch Formaldehyd ausgelöstes Asthma bei 3 Beschäftigten aus dem Gesundheitswesen (Degorce-Hecquet et al. 1987) wurden keine immunologischen Untersuchungen durchgeführt, so dass die Fälle nicht für die Bewertung herangezogen werden können. Dies gilt auch für die Beschreibung einer akzidentellen Ingestion von 200 ml einer 10%igen Formaldehyd-Lösung, die aufgrund von Erbrechen wahrscheinlich auch zu einer pulmonalen Aufnahme von Formaldehyd geführt hatte. Die Autoren beschrieben Symptome einer Pneumonitis mit asthmatischen Reaktionen (Baccioglu und Kalpaklioglu 2007). Es wurde zwar eine positive Epikutantestreaktion auf Formaldehyd angegeben, weitere allergologische Untersuchungen wurden aber nicht vorgenommen, so dass aus den Befunden nicht auf eine immunologische Genese der Atemwegssymptome gefolgert werden kann.

Nachweis von spezifischem IgE bei Formaldehyd-Exponierten

In weiteren Untersuchungen wurde bei Asthmatikern oder bei Personen, deren Atemwegssymptomatik möglicherweise in Zusammenhang mit einer längerfristigen Exposition gegen niedrige Formaldehyd-Konzentrationen stand, nur in Einzelfällen spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat nachgewiesen, jedoch ohne Korrelation zum Ausmaß der Formaldehyd-Exposition oder zur Ausprägung der Atemwegssymptomatik (Baba et al. 2000; Doi et al. 2003; Kramps et al. 1989; Patterson et al. 1986; Thrasher et al. 1987, 1988) und ohne gleichzeitige positive Befunde im Hauttest (Dykewicz et al. 1991). Nach 10 Wochen war bei 4 von 27 Studenten eines Sezierkurses im Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) und im Radio Allergo Sorbent Test (RAST) (3× RAST-Klasse 2, 1× RAST-Klasse 4) spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat nachweisbar, ebenfalls ohne Korrelation zu entsprechenden Atemwegssymptomen. Die durchschnittliche Formaldehyd-Konzentration betrug $0,265 \text{ mg/m}^3$ (Bereich: $0,133\text{--}0,410 \text{ mg/m}^3$) (Wantke et al. 2000). Bei 8 in der Sektion tätigen Personen wurde nach 10-wöchiger Tätigkeit und Exposition gegen $0,23\text{--}1,03 \text{ ml Formaldehyd/m}^3$ ($0,29\text{--}1,28 \text{ mg/m}^3$) (personenbezogene Messung: $0,33\text{--}1,47 \text{ ml/m}^3$ ($0,41\text{--}1,82 \text{ mg/m}^3$)) hingegen kein spezifisches IgE nachgewiesen (Ohmichi et al. 2006 a, b). Bei 4 von 37 Beschäftigten eines Flugzeugbetriebes, die ihre unspezifischen Symptome oder die Symptome an den oberen Atemwegen auf die Exposition gegen $0,003\text{--}0,073 \text{ ml Formaldehyd/m}^3$ ($0,004\text{--}0,091 \text{ mg/m}^3$) zurückführten, wurde zunächst die klinische Verdachtsdiagnose einer Formaldehyd-Sensibilisierung gestellt. Weder bei ihnen noch bei den übrigen 33 Beschäftigten konnte jedoch spezifisches IgE gegen Formaldehyd-HSA-Konjugat nachgewiesen werden (Grammer et al. 1990).

Fallmeldungen

Zwischen 1997 und 2003 wurden im Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) bei 95 Beschäftigten mit Symptomen an den oberen oder unteren Atemwegen insgesamt 122 Provokationstests mit Formaldehyd vorgenommen. Die Provokation erfolgte durch Erhitzen von Paraformaldehyd auf $40\text{--}80^\circ\text{C}$ in einer 6 m^3 großen Expositions-kammer, wobei eine Formaldehydkonzentration von $0,075\text{--}1,42 \text{ mg/m}^3$ gemessen wurde. Positive Provokationstests (Abfall des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) oder des FEV_1 um mindestens 20% oder um 15–20% bei gleichzeitiger Atemwegs-

6 Formaldehyd

symptomatik) wurden bei 7 Beschäftigten mit Rhinitis, 10 Beschäftigten mit Asthma und 3 Beschäftigten mit Rhinitis und Asthma erzielt. Im Pricktest mit 1% Formaldehyd in Coca-Glycerin-Lösung reagierten jedoch nur 2 von 83 Untersuchten positiv (Airaksinen et al. 2008).

In Großbritannien wurden von 1989 bis 1991 im Rahmen des Projektes „Surveillance of Work Related and Occupational Respiratory Disease“ (SWORD) 18 Fälle von möglicherweise durch Formaldehyd verursachtem, beruflich bedingtem Asthma unter insgesamt 1528 erfassten Fällen registriert (McDonald et al. 2000). In den Folgezeiträumen von 1992 bis 1994 und 1995 bis 1997 stieg die Zahl der gemeldeten Fälle auf 26 von insgesamt 2857 bzw. 30 von insgesamt 3002 Fällen (McDonald et al. 2000). Auch aus anderen Regionen wurden auf Formaldehyd zurückgeführte Fälle von berufsbedingten asthmatischen Erkrankungen gemeldet, etwa aus den Gebieten Kalifornien, Massachusetts, Michigan und New Jersey 35 von insgesamt 1101 erfassten Fällen in den Jahren von 1993 bis 1995 (Jajosky et al. 1999) und 15 von 305 erfassten Fällen aus dem Gesundheitsbereich in den Jahren 1993 bis 1997 (Pechter et al. 2005) sowie aus Finnland 46 von insgesamt 2602 Fällen in den Jahren von 1989 bis 1995 (Karjalainen et al. 2000) bzw. 71 von 3681 Fällen in den Jahren von 1986 bis 2002 (Piipari und Keskinen 2005). Da in diesen Berichten Angaben zu verwendeten diagnostischen Parametern oder den Kriterien, die für eine Einstufung als (allergische) asthmatische Erkrankung herangezogen wurden, fehlen, sind diese Daten zum Nachweis einer atemwegssensibilisierenden Wirkung des Formaldehyds nicht geeignet. Sie geben jedoch Hinweise auf die Häufigkeit vermutlicher asthmatischer Erkrankungen durch Formaldehyd.

Systemische/anaphylaktische Reaktionen

Außerdem wurde über (systemische) Sofortreaktionen nach Hautkontakt mit Formaldehyd berichtet. Nach Anwendung eines Desinfektionsmittels mit 10% Formaldehyd traten bei einem 68-jährigen Mann Lippen- und Gesichtssödem, generalisierter Pruritus und Urtikaria sowie Brustschmerz auf. Der Patient reagierte im Pricktest positiv auf 1% Formaldehyd in Wasser. Das Formaldehyd-spezifische IgE war deutlich erhöht (Immulate 2000-Assay) (Lim et al. 2006). Eine Patientin, die nach akzidentellem Kontakt mit Formaldehyd-Dämpfen Broncho- und Laryngospasmus entwickelt hatte, reagierte im 8 Tage später durchgeführten Epikutantest mit einer urtikariellen Sofortreaktion, mit Engegefühl in der Brust und trockenem Husten. Die FEV₁-Messung zeigte einen um 50% reduzierten Wert (Orlandini et al. 1988).

Anaphylaktische oder urtikarielle Reaktionen traten auch bei 4 bzw. 3 Patienten nach Einbringung Formaldehyd-haltiger Zahnwurzelfüllungen auf. Bei 6 der 7 Patienten konnten im RAST deutlich erhöhte Werte des Formaldehyd-HSA-Konjugat-spezifischen IgE ermittelt werden, bei einer Patientin fand sich nur ein sehr gering erhöhter Wert. Die Autoren fassen in einer tabellarischen Übersicht 28 weitere publizierte Fälle zusammen (Braun et al. 2003).

Adjuvans-Wirkung

Bei Kindern scheint die Exposition gegen niedrige Formaldehyd-Konzentrationen das Risiko einer Sensibilisierung gegen (ubiquitäre) Atemwegsallergene zu erhöhen (Garrett et al. 1999; Rumchev et al. 2002). Für erwachsene Asthmatiker wurde nach

einer 30-minütigen Exposition gegen $100 \mu\text{g Formaldehyd}/\text{m}^3$ ein ausgeprägter Abfall des FEV_1 bei der Auslösung einer Atemwegsreaktion gegen Hausstaubmilbenextrakt (Der p 1) beschrieben (Casset et al. 2006). Kein entsprechender Effekt trat bei Pollen-Allergikern bei der Provokation im Anschluss an eine 60-minütige Exposition gegen $500 \mu\text{g Formaldehyd}/\text{m}^3$ auf (Ezratty et al. 2007).

Tierexperimentelle Befunde

Hautsensibilisierende Wirkung

Zu Formaldehyd liegen zahlreiche positive Befunde in experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen vor, z. B. im (modifizierten) Draize-Test (Goodwin et al. 1981), im Bühler-Test (Botham et al. 2005; Buehler 1985; Hilton et al. 1996 a), im Cumulative Contact Enhancement Test (Tsuchiya et al. 1985), im Optimierungstest (Maurer 1985), im Maximierungstest (Andersen et al. 1985; Goodwin et al. 1981; Hilton et al. 1996 a; Wahlberg und Boman 1985), im Single Injection Adjuvant Test (SIAT) (Goodwin et al. 1981) sowie in mehreren anderen Untersuchungen. Auch im Mouse Ear Swelling Test (Gad et al. 1986) und im Local Lymph Node Assay (LLNA) (Basketter et al. 2001; Hilton et al. 1996 a, 1998; de Jong et al. 2007) wurden positive Ergebnisse erzielt. Als Formaldehyd-Konzentration, die in Aceton/Olivenöl (4:1) zu einer Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führt (EC_3 -Wert), wurden im LLNA Werte von etwa 0,4% (Basketter et al. 2001) und etwa 1% (de Jong et al. 2007) ermittelt. Ähnliche Werte fanden sich mit 0,54% und 0,33% bei Verwendung von Aceton bzw. Dimethylformamid als Lösemittel (Hilton et al. 1998).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

2 Gruppen zu je 4 rasierten männlichen Meerschweinchen (k. A. zum Tierstamm) wurden an 5 aufeinander folgenden Tagen jeweils 6 Stunden täglich im Ganzkörperplethysmographen gegen 6 oder 10 ml Formaldehyd/ m^3 (7,44 oder 12,4 mg/m^3) exponiert. Eine weitere Gruppe von nicht rasierten Tieren wurde jeweils 8 Stunden gegen 10 ml Formaldehyd/ m^3 exponiert. Bei der am 7. Tag erfolgten bronchialen Auslösebehandlung mit 2 ml Formaldehyd/ m^3 (2,48 mg/m^3 ; rasierte Tiere; einstündige Exposition) und 4 ml/ m^3 (4,96 mg/m^3 ; nicht rasierte Tiere; vierstündige Exposition) wurde keine Erhöhung der Atemfrequenz bei den Tieren ermittelt. Auch bei 8 Tieren, die zur Induktion epikutan mit insgesamt 74 mg Formaldehyd behandelt wurden, und bei 4 Tieren, denen 37 mg Formaldehyd in Freundschem kompletten Adjuvans (FCA) in die Pfoten injiziert wurden, trat bei der bronchialen Provokation keine Erhöhung der Atemfrequenz auf (Lee et al. 1984).

In Ergänzung zur Untersuchung der hautsensibilisierenden Wirkung im LLNA können nach epikutaner Induktionsbehandlung an der Haut der Flanke und Auslösebehandlung am Mausohr auch die IgE-Antikörper-Bildung untersucht werden. Je 10 weibliche BALB/c-Mäuse wurden am 1. Tag auf der geschorenen Flanke und am 7. Tag auf der Ohrmuschel mit je 50 μl verschiedener Formaldehyd-Lösungen behandelt. Die Tiere erhielten dabei insgesamt 0,42–6,8 mg Formaldehyd in Aceton/Wasser (1:1). Am 14. Tag nach der initialen Behandlung wurde keine signifikante Zunahme des Gesamt-IgE im Serum ermittelt (maximal durchschnittlich etwa 1,8fach erhöht, ohne

8 Formaldehyd

Konzentrationsabhängigkeit). Mit insgesamt 3 mg des Kontaktallergens 2,4-Dinitrochlorbenzol behandelte Tiere zeigten einen durchschnittlich etwa zweifach erhöhten Gesamt-IgE-Wert. Bei Tieren, die mit den Atemwegsallergenen Trimellitsäureanhydrid (bis zu 37,5 mg), 2,4-Toluylendiisocyanat (12,2 mg) oder Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat (12,2 mg) in Aceton/Olivenöl (4:1) behandelt wurden, zeigte sich hingegen ein eindeutig dosisabhängiger Anstieg des Gesamt-IgE-Gehalts (Potter und Wederbrand 1995). Auch mit 10%-, 25%- und 50%igen Zubereitungen von Formalin (37%ige Lösung von Formaldehyd in Wasser) in Dimethylformamid wurde bei BALB/c-Mäusen keine Zunahme des Gesamt-IgE beobachtet (Hilton et al. 1996 a). Bei Gruppen zu je 5 Brown-Norway- und Wistar-Ratten konnte durch die topische Behandlung auf den Flanken (am 1. Tag je 150 µl einer 10%igen Zubereitung in Aceton/Olivenöl (4:1)) und auf den Rückseiten der Ohren (am 8. Tag je 75 µl einer 5%igen Zubereitung im gleichen Vehikel) ebenfalls kein IgE induziert werden (Arts et al. 1997). Methodische Schwierigkeiten, insbesondere spontan wechselnde IgE-Basiswerte, Stamm-spezifische Unterschiede und mangelnde experimentelle Reproduzierbarkeit stellen jedoch die Gesamt-IgE-Bestimmung als prädiktiven Test zur Unterscheidung zwischen Atemwegsallergenen und Kontaktallergenen in Frage (Dearman et al. 1998; Hilton et al. 1996 b).

In diesem Modell wurde außerdem die Zytokinsekretion untersucht. Die dreimalige Behandlung von je 10 BALB/c-Mäusen mit 10%-, 25%- oder 50%igen Lösungen von Formalin in Dimethylformamid führte 2 Wochen später nur zu einer Zunahme der Interferon- γ -Sekretion, nicht aber zu einer Zunahme der Interleukin-10-Sekretion (Hilton et al. 1996 a). Gruppen von je 5 weiblichen BALB/c-Mäusen wurden topisch bilateral auf den Flanken mit 50 µl Formaldehyd-Lösung in Aceton (50% einer 37%igen Formaldehyd-Lösung) behandelt. Die Behandlung wurde nach 5 Tagen wiederholt. Weitere 5 Tage später erfolgte eine Behandlung mit je 25 µl der Lösung auf beiden Ohren, die an 2 weiteren aufeinander folgenden Tagen wiederholt wurde. Kontrolltiere wurden zum Vergleich mit dem Kontaktallergen 2,4-Dinitrochlorbenzol (1% in Aceton/Olivenöl) oder mit dem Inhalationsallergen Trimellitsäureanhydrid (10% in Aceton/Olivenöl) behandelt. 13 Tage nach Beginn der Behandlung wurden die aurikulären Lymphknoten entnommen und die Lymphknotenzellen 12–120 Stunden kultiviert. Lymphknotenzellen der mit 2,4-Dinitrochlorbenzol oder Formaldehyd behandelten Tiere erzeugten vermehrt das TH1-Typ-Zytokin Interferon- γ , aber nur wenig Interleukin-4 und Interleukin-10 als TH2-Typ-Zytokine. Trimellitsäureanhydrid-stimulierte Lymphknotenzellen zeigten dagegen ein umgekehrtes Zytokin-Verhältnis. Die Autoren schlussfolgern, dass Formaldehyd kein atemtraktsensibilisierendes Potenzial besitzt (Dearman et al. 1999).

In einer späteren Untersuchung mit abgewandeltem Studiendesign unter Berücksichtigung der Kinetik der Zytokinsekretion während der Induktions- und Auslösephase der Immunreaktion sowie mit Analyse der Zytokin-Genexpression auf mRNA-Ebene wurden im Verlauf der immunologischen Reaktion sowohl TH1-Zytokine (Interleukin-2, Interferon- γ), als auch TH2-Zytokine (Interleukin-4, Interleukin-10) induziert, jedoch in Abhängigkeit vom jeweiligen Allergen mit unterschiedlichen Kinetiken und unterschiedlichem Ausmaß. 2,4-Dinitrochlorbenzol induzierte ein ähnliches Zytokin-Muster wie in der älteren Untersuchung. Lymphknotenzellen von Tieren, die mit dem Kontaktallergen Oxazolone behandelt wurden, bildeten ebenfalls sowohl die TH1-Typ-Zytokine Interferon- γ und Interleukin-2 als auch die TH2-Typ-Zytokine Interleukin-4 und Inter-

leukin-10. Die mit dem Atemwegsallergen Trimellitsäureanhydrid erhaltenen Befunde sind nicht mit einer reinen TH2-Antwort vereinbar und ähneln den mit Oxazolone erhaltenen Befunden. Die Resultate zeigen, dass im Verlauf der murinen (Kontakt-)Allergie TH1- und TH2-Zytokine zusammen exprimiert werden, Kinetik und Ausmaß dieser Expression jedoch differieren (Ulrich et al. 2001). An weiblichen BALB/c-Mäusen induzierte die dreimalige topische Behandlung mit 100 µl einer 17,5%igen Formaldehyd-Lösung jedoch die Expression von Interleukin-4- und weniger ausgeprägt von Interferon- γ -mRNA (Xu et al. 2002). In einer anderen Untersuchung wurde hingegen bei weiblichen BALB/c-Mäusen durch Behandlung mit 18,5% Formaldehyd in Aceton/Olivenöl (4:1) wiederum zwar eine deutliche Erhöhung von Interferon- γ -positiven CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen, jedoch eine wesentlich geringere Zunahme von Interleukin-4-positiven CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen beobachtet (Dearman et al. 2005). Nach dreitägiger inhalativer Induktionsbehandlung (täglich 45, 90, 180 oder 360 Minuten Kopf-/Nasen-Exposition gegen 3,6 mg Formaldehyd/m³) wurde bei männlichen BALB/c-Mäusen weder eine deutliche Lymphozytenproliferation noch ein Anstieg der Produktion von Interleukin-4/Interleukin-10 oder von Interferon- γ beobachtet (Arts et al. 2008; de Jong et al. 2009).

Es erscheint derzeit nicht möglich, anhand eines unterschiedlichen Zytokinmusters im LLNA (Dearman und Kimber 2001; Dearman et al. 1996 a, b, 2003) eindeutig zwischen Kontaktallergenen und Inhalationsallergenen zu unterscheiden, so dass die bisherigen Befunde in diesem Modell insgesamt zwar nicht auf eine atemwegssensibilisierende Wirkung des Formaldehyds hinweisen, sie aber auch nicht ausschließen können.

In einigen Untersuchungen förderte die Exposition gegen Formaldehyd eine Sensibilisierung von Meerschweinchen gegen Ovalbumin (Riedel et al. 1996) oder verstärkte die beobachteten Effekte nach Sensibilisierung gegen Ovalbumin (Kita et al. 2003). Eine an die intraperitoneale Sensibilisierung gegen Hausstaubmilbenallergen (Der f) anschließende Formaldehyd-Exposition verstärkte bei ICR-Mäusen die histopathologischen Effekte der intratrachealen Provokation (Sadakane et al. 2002) und die Bildung von spezifischem Ovalbumin-IgE bei intranasal gegen Ovalbumin sensibilisierten Mäusen (Tarkowski und Gorski 1995).

Bewertung

Ein allergisches Kontaktekzem durch Formaldehyd wird immer noch relativ häufig diagnostiziert. Die ursächliche Exposition kann dabei sehr vielfältig sein und sowohl durch außerberuflichen Kontakt mit Formaldehyd-haltigen Produkten als auch durch beruflichen Kontakt, z. B. mit Desinfektionsmitteln oder Reinigungsmitteln bedingt sein. Auch eine Vielzahl von tierexperimentellen Untersuchungen, einschließlich neueren, nach Richtlinien durchgeführten Studien, lieferte zumeist positive Ergebnisse. Formaldehyd kann systemische Reaktionen und Asthma auslösen. Besonders eindrücklich zeigen systemische Reaktionen nach Intrakutantests, dass es sich um Überempfindlichkeitsreaktionen handelt. Die allergologischen Befunde liefern jedoch kein einheitliches Muster. So wurden in Provokationstests vor allem Sofortreaktionen und seltener duale Reaktionen oder isolierte Spätreaktionen beobachtet. Es ist häufig nicht eindeutig erkennbar oder dokumentiert, inwieweit hierbei auch irritative Reaktionen

10 Formaldehyd

beteiligt sind. Zudem besteht keine konsistente Beziehung zwischen bronchialem Reaktionstyp und Sensibilisierungsnachweis im Hauttest. Der Nachweis Formaldehyd-HSA-Konjugat-spezifischer IgE-Antikörper wurde zwar beschrieben, korreliert aber zumeist ebenfalls nicht mit den Befunden im Hauttest und mit der Ausprägung der Atemwegssymptomatik. Insgesamt ist eine immunologische Genese der durch Formaldehyd verursachten Atemwegsreaktionen nur in wenigen Fällen ausreichend wahrscheinlich. Obwohl Formaldehyd in Melderegistern immer wieder als Verursacher von Asthma aufgeführt wird, lässt die geringe Zahl neuerer Kasuistiken darauf schließen, dass Formaldehyd trotz der umfangreichen Expositionsmöglichkeiten nur sehr selten für allergische asthmatische Erkrankungen verantwortlich ist. Formaldehyd wird daher weiterhin mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Aalto-Korte K, Kuuliala O, Suuronen K, Alanko K (2008) Occupational contact allergy to formaldehyde and formaldehyde releasers. *Contact Dermatitis* 59: 280–289
- Agner T, Flyvholm MA, Menné T (1999) Formaldehyde allergy: A follow-up study. *Am J Contact Dermatitis* 10: 12–17
- Airaksinen LK, Tuomi TO, Tuppurainen MO, Lauerma AI, Toskala EM (2008) Inhalation challenge test in the diagnosis of occupational rhinitis. *Am J Rhinol* 22: 38–46
- Albert MR, González S, González E (1998) Patch testing reactions to a standard series in 608 patients tested from 1990 to 1997 at Massachusetts General Hospital. *Am J Contact Dermatitis* 9: 207–211
- Alexandersson R, Hedenstierna G (1989) Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: a prospective study. *Arch Environ Health* 44: 5–11
- Andersen KE, Maibach HI (1984) Multiple application delayed onset contact urticaria: possible relation to certain unusual formalin and textile reactions? *Contact Dermatitis* 10: 227–234
- Andersen KE, Boman A, Volund A, Wahlberg JE (1985) Induction of formaldehyde contact sensitivity: dose response relationship in the guinea pig maximization test. *Acta Derm Venereol* 65: 472–478
- Arts JHE, Dröge SCM, Spanhaak S, Bloksma N, Penninks AH, Kuper CF (1997) Local lymph node activation and IgE responses in Brown Norway and Wistar rats after dermal application of sensitizing and non-sensitizing chemicals. *Toxicology* 117: 229–234
- Arts JHE, de Jong WH, van Triel JJ, Schijf MA, de Klerk A, van Loveren H, Kuper CF (2008) The respiratory local lymph node assay as a tool to study respiratory sensitizers. *Toxicol Sci* 106: 423–434
- Baba K, Yagi T, Niwa S, Sakakibara A, Hattori T, Koishikawa I, Yoshida K, Kobayashi T (2000) Measurement of formaldehyde-specific IgE antibodies in adult asthmatics (jpn.). *Arerugi* 49: 404–411
- Baccioglu A, Kalpaklioglu AF (2007) An unusual form of formaldehyde-induced lung disease. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 35: 110–112
- Basketter DA, Wright ZM, Warbrick EV, Dearman RJ, Kimber I, Ryan CA, Gerberick GF, White IR (2001) Human potency predictions for aldehydes using the local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 45: 89–94
- Botham P, Urtizberea M, Wiemann C, Manciaux X, Tilbury L, Vohr HW, Allen S, Carmichael NG, de Jouffrey S (2005) A comparative study of the sensitivity of the 3-induction and 9-induction Buehler test procedures for assessing skin sensitisation potential. *Food Chem Toxicol* 43: 65–75
- Braun JJ, Zana H, Purohit A, Valfrey J, Scherer Ph, Haikel Y, de Blay F, Pauli G (2003) Anaphylactic reactions to formaldehyde in root canal sealant after endodontic treatment: four cases of anaphylactic shock and three of generalized urticaria. *Allergy* 58: 1210–1215
- Buehler EV (1985) A rationale for the selection of occlusion to induce and elicit delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. *Curr Probl Dermatol* 14: 39–58

- Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, Meyer P, de Blay F (2006) Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. *Allergy* 61: 1344–1350
- Dearman RJ, Kimber I (2001) Cytokine fingerprinting and hazard assessment of chemical respiratory allergy. *J Appl Toxicol* 21: 153–163
- Dearman RJ, Basketter DA, Kimber I (1996 a) Characterization of chemical allergens as a function of divergent cytokine secretion profiles induced in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 138: 308–316
- Dearman RJ, Smith S, Basketter DA, Kimber I (1996 b) Classification of chemical allergens according to cytokine secretion profiles of murine lymph node cells. *J Appl Toxicol* 17: 53–62
- Dearman RJ, Basketter DA, Blaikie L, Clark ED, Hilton J, House RV, Ladics GS, Loveless SE, Mattis C, Sailstad DM, Sarlo K, Selgrade MK, Kimber I (1998) The mouse IgE test: Interlaboratory evaluation and comparison of BALB/c and C57BL/6 strain mice. *Toxicol Methods* 8: 69–85
- Dearman RJ, Basketter DA, Evans P, Kimber I (1999) Comparison of cytokine secretion profiles provoked in mice by glutaraldehyde and formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 29: 124–132
- Dearman RJ, Betts CJ, Humphreys N, Flanagan BF, Gilmour NJ, Basketter DA, Kimber I (2003) Chemical allergy: considerations for the practical application of cytokine profiling. *Toxicol Sci* 71: 137–145
- Dearman RJ, Humphreys N, Skinner RA, Kimber I (2005) Allergen-induced cytokine phenotypes in mice: role of CD4⁺ and CD8⁺ T cell populations. *Clin Exp Allergy* 35: 498–505
- Degorce-Hecquet I, Gacouin JC, Sauvaget J (1987) L'asthme professionnel dû au formol en milieu hospitalier. *Rev Pneumol Clin* 43: 91–94
- Doi S, Suzuki S, Morishita M, Yamada M, Kanda Y, Torii S, Sakamoto T (2003) The prevalence of IgE sensitization to formaldehyde in asthmatic children. *Allergy* 58: 668–671
- Dotterud LK, Smith-Sivertsen T (2007) Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 56: 10–15
- Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, Harris KE, Wu AF (1991) Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 87: 48–57
- ESSCA Writing Group (2008) The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 174–181
- Ezratty V, Bonay M, Neukirch C, Orset-Guillossou G, Dehoux M, Koscielny S, Cabanes PA, Lambrozo J, Aubier M (2007) Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. *Environ Health Perspect* 115: 210–214
- Fischer T, Andersen K, Bengtsson U, Frosch P, Gunnarsson Y, Kreilgård B, Menné T, Shaw S, Svensson L, Wilkinson J (1995) Clinical standardization of the TRUE Test formaldehyde patch. *Curr Probl Dermatol* 22: 24–30
- Flyvholm MA, Hall BM, Agner T, Tiedemann E, Greenhill P, Vanderveken W, Freeberg FE, Menné T (1997) Threshold for occluded formaldehyde patch test in formaldehyde-sensitive patients. Relationship to repeated open application test with a product containing formaldehyde releaser. *Contact Dermatitis* 36: 26–33
- Gad SC, Dunn BJ, Dobbs DW, Reilly C, Walsh RD (1986) Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol Appl Pharmacol* 84: 93–114
- Gall H, Hutter J, Kaufmann R, Seidel HJ (1997) Epikutantest-Ergebnisse in Frauenberufen. Friseurberuf, Reinigungskräfte, Heil- und Pflegeberufe. *Dermatosen Beruf Umwelt* 45: 160–164
- Gannon PFG, Bright P, Campbell M, O'Hickney SP, Burge PS (1995) Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy and x ray departments. *Thorax* 50: 156–159
- Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ (1999) Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. *Allergy* 54: 330–337
- Gehse M, Gehring W, Gloor M (1988) Berufsbedingte Formaldehyd-Allergie vom Soforttyp. *Dermatosen Beruf Umwelt* 36: 101–102
- Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Fuchs Th (1997) Kontaktallergie auf formaldehydabspaltende Biozide – Eine Analyse der Daten des IVDK aus den Jahren 1992 bis 1995. *Allergologie* 20: 215–224

12 Formaldehyd

- Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pfoehler C, Skudlik C (2006) Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multi-centre study with a second series. *Contact Dermatitis* 55: 322–329
- Geier J, Lessmann H, Hellriegel S, Fuchs T (2008) Positive patch test reactions to formaldehyde releasers indicating contact allergy to formaldehyde. *Contact Dermatitis* 58: 175–177
- Goodwin BF, Crevel RW, Johnson AW (1981) A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis* 7: 248–258
- Grammer LC, Harris KE, Shaughnessy MA, Sparks P, Ayars GH, Altman LC, Patterson R (1990) Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 86: 177–181
- Grammer LC, Harris KE, Cugell DW, Patterson R (1993) Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 92: 29–33
- Helander I (1977) Contact urticaria from leather containing formaldehyde. *Arch Dermatol* 113: 1443
- Hendrick DJ, Rando RJ, Lane DJ, Morris MJ (1982) Formaldehyde asthma: challenge exposure levels and fate after five years. *J Occup Med* 24: 893–897
- Hilton J, Dearman RJ, Basketter DA, Scholes EW, Kimber I (1996 a) Experimental assessment of the sensitizing properties of formaldehyde. *Food Chem Toxicol* 34: 571–578
- Hilton J, Dearman RJ, Boylett MS, Fielding I, Basketter DA, Kimber I (1996 b) The mouse IgE test for the identification of potential chemical respiratory allergens: considerations of stability and controls. *J Appl Toxicol* 16: 165–170
- Hilton J, Dearman RJ, Harvey P, Evans P, Basketter DA, Kimber I (1998) Estimation of relative skin sensitizing potency using the local lymph node assay: A comparison of formaldehyde with glutaraldehyde. *Am J Contact Dermatitis* 9: 29–33
- Imhof E, Wüthrich B (1988) Formaldehyd- und phthalisches Anhydrid-Asthma. Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im RAST. *Schweiz Med Wochenschr* 118: 1568–1572
- Jacobs MC, White IR, Rycroft RJG, Taub N (1995) Patch testing with preservatives at St. John's from 1982 to 1993. *Contact Dermatitis* 33: 247–254
- Jajosky RAR, Harrison R, Reinisch F, Flattery J, Chan J, Tumpowsky C, Davis L, Reilly MJ, Rosenman KD, Kalinowski D, Stanbury M, Schill DP, Wood J (1999) Surveillance of work-related asthma in selected U. S. states using surveillance guidelines for state health departments – California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993–1995. *MMWR CDC Surveill Summ* 48: 1–20
- Jong CT, Statham BN, Green CM, King CM, Gawkrödger DJ, Sansom JE, English JSC, Wilkinson SM, Ormerod AD, Chowdhury MMU (2007) Contact sensitivity to preservatives in the UK, 2004–2005: results of multicentre study. *Contact Dermatitis* 57: 165–168
- de Jong WH, de Klerk A, Beek MT, Veenman C, van Loveren H (2007) Effect of prolonged repeated exposure to formaldehyde donors with doses below the EC3 value on draining lymph node responses. *J Immunotoxicol* 4: 239–246
- de Jong WH, Arts JHE, de Klerk A, Schijf MA, Ezendam J, Kuper CF, van Loveren H (2009) Contact and respiratory sensitizers can be identified by cytokine profiles following inhalation exposure. *Toxicology* 261: 103–111
- Jordan Jr WP, Sherman WT, King SE (1979) Threshold responses in formaldehyde-sensitive subjects. *J Am Acad Dermatol* 1: 44–48
- Karjalainen A, Kurppa K, Virtanen S, Keskinen H, Nordman H (2000) Incidence of occupational asthma by occupation and industry in Finland. *Am J Ind Med* 37: 451–458
- Kiec-Swierczynska M, Krecisz B (2000) Occupational skin diseases among the nurses in the region of Lodz. *Int J Occup Med Environ Health* 13: 179–184
- Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Krysiak B, Kuchowicz E, Rydzynski K (1998) Occupational allergy to aldehydes in health care workers. Clinical observations. Experiments. *Int J Occup Med Environ Health* 11: 349–358
- Kim CW, Song JS, Ahn YS, Park SH, Park JW, Noh JH, Hong CS (2001) Occupational asthma due to formaldehyde. *Yonsei Med J* 42: 440–445
- Kita T, Fujimura M, Myou S, Ishiura Y, Abo M, Katayama N, Nishitsuji M, Yoshimi Y, Nomura S, Oribe Y, Nakao S (2003) Potentiation of allergic bronchoconstriction by repeated exposure to formaldehyde in guinea-pigs in vivo. *Clin Exp Allergy* 33: 1747–1753

- Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay: III. The maximization test. A procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 47: 393–409
- Kränke B, Szolar-Platzer C, Aberer W (1996) Reactions to formaldehyde and formaldehyde releasers in a standard series. *Contact Dermatitis* 35: 192–193
- Krakowiak A, Górski P, Pazdrak K, Ruta U (1998) Airway response to formaldehyde inhalation in asthmatic subjects with suspected respiratory formaldehyde sensitization. *Am J Ind Med* 33: 274–281
- Kramps JA, Peltenburg LTC, Kerklaan PRM, Spieksma FTM, Valentijn RM, Dijkman JH (1989) Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. *Clin Exp Allergy* 19: 509–514
- Lazarov A (2006) European Standard Series patch test results from a contact dermatitis clinic in Israel during the 7-year period from 1998 to 2004. *Contact Dermatitis* 55: 73–76
- Lee HK, Alarie Y, Karol MH (1984) Induction of formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 75: 147–155
- Lemière C, Desjardins A, Cloutier Y, Drolet D, Perrault G, Cartier A, Malo JL (1995) Occupational asthma due to formaldehyde resin dust with and without reaction to formaldehyde gas. *Eur Respir J* 8: 861–865
- Lim SW, Smith W, Gillis D, Kette F (2006) IgE-mediated allergy to formaldehyde from topical application. *Contact Dermatitis* 54: 230
- Lindskov R (1982) Contact urticaria to formaldehyde. *Contact Dermatitis* 8: 333–334
- Machovcova A, Dastychova E, Kostalova D, Vojtechovska A, Reslova J, Smejkalova D, Vaneckova J, Vocilkova A (2005) Common contact sensitizers in the Czech Republic. Patch test results in 12,058 patients with suspected contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 53: 162–166
- Marks Jr JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler Jr JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (2000) North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 1996–1998. *Arch Dermatol* 136: 272–273
- Marzulli FN, Maibach HI (1974) The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: experimental contact sensitization in man. *Food Cosmet Toxicol* 12: 219–227
- Maurer T (1985) The optimization test. *Curr Probl Dermatol* 14: 114–151
- McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK (2000) Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989–97. *Occup Environ Med* 57: 823–829
- Noceto JB, Laffont H (1962) Un cas d'asthme par sensibilisation au formol. *Arch Mal Prof Med Trav Secur Soc* 23: 314–316
- Nordman H, Keskinen H, Tuppurainen M (1985) Formaldehyde asthma – rare or overlooked? *J Allergy Clin Immunol* 75: 91–99
- Ohmichi K, Komiyama M, Matsuno Y, Sawabe Y, Miyaso H, Fukata H, Ohmichi M, Kadota T, Nomura F, Mori C (2006 a) Relationship between exposure to formaldehyde and immunoglobulin E (IgE) production during the gross anatomy laboratory. *J Health Sci* 52: 642–647
- Ohmichi K, Komiyama M, Matsuno Y, Takanashi Y, Miyamoto H, Kadota T, Maekawa M, Toyama Y, Tatsugi Y, Kohno T, Ohmichi M, Mori C (2006 b) Formaldehyde exposure in a gross anatomy laboratory – personal exposure level is higher than indoor concentration. *Environ Sci Pollut Res Int* 13: 120–124
- Orlandini A, Viotti G, Magno L (1988) Anaphylactoid reaction induced by patch testing with formaldehyde in an asthmatic. *Contact Dermatitis* 19: 383–384
- Patterson R, Pateras V, Grammer LC, Harris KE (1986) Human antibodies against formaldehyde-human serum albumin conjugates or human serum albumin in individuals exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 79: 53–59
- Pechter E, Davis LK, Tumpowsky C, Flattery J, Harrison R, Reinisch F, Reilly MJ, Rosenman KD, Schill DP, Valiante D, Filios M (2005) Work-related asthma among health care workers: surveillance data from California, Massachusetts, Michigan, and New Jersey, 1993–1997. *Am J Ind Med* 47: 265–275
- Piipari R, Keskinen H (2005) Agents causing occupational asthma in Finland in 1986–2002: cow epithelium bypassed by moulds from moisture-damaged buildings. *Clin Exp Allergy* 35: 1632–1637
- Potter DW, Wederbrand KS (1995) Total IgE antibody production in BALB/c mice after dermal exposure to chemicals. *Fundam Appl Toxicol* 26: 127–135

14 Formaldehyd

- Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler Jr JF, Fransway AF, Maibach HI, Marks JG, Mathias CGT, Rietschel RL, Sasseville D, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS, Zug K (2004) North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001–2002 study period. *Dermatitis* 15: 176–183
- Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Kozirowski A, Rieger CHL (1996) Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy* 51: 94–99
- Rietschel RL, Fowler Jr JF (1995) Fisher's contact dermatitis. 4th Edition. Williams & Wilkins, Baltimore, S 257–265
- Rudzki E, Rebandel P, Grzywa Z (1989) Patch tests with occupational contactants in nurses, doctors and dentists. *Contact Dermatitis* 20: 247–250
- Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM (2002) Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *Eur Respir J* 20: 403–408
- Sadakane K, Takano H, Ichinose T, Yanagisawa R, Shibamoto T (2002) Formaldehyde enhances mite allergen-induced eosinophilic inflammation in the murine airway. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 21: 267–276
- Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J (2001) Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 56: 1192–1196
- Schnuch A, Geier J (1997) Formaldehydallergie: Aktuelle Trends im internationalen Vergleich. *Allergologie* 20: 205–214
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (1998 a) Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol* 138: 467–476
- Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer T (1998 b) Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78: 358–363
- Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug-utilization research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47: 32–39
- Schubert H, Prater E (1991) Kontaktallergie auf Konservierungsmittel im Gebiet der ehemaligen DDR. *Z Hautkr* 67: 330–333
- Suuronen K, Aalto-Korte K, Piipari R, Tuomi T, Jolanki R (2007) Occupational dermatitis and allergic respiratory diseases in Finnish metalworking machinists. *Occup Med (Lond)* 57: 277–283
- Tarkowski M, Gorski P (1995) Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Immunol* 106: 422–424
- Thrasher JD, Wojdani A, Cheung G, Heuser G (1987) Evidence for formaldehyde antibodies and altered cellular immunity in subjects exposed to formaldehyde in mobile homes. *Arch Environ Health* 42: 347–350
- Thrasher JD, Broughton A, Micevich P (1988) Antibodies and immune profiles of individuals occupationally exposed to formaldehyde: six case reports. *Am J Ind Med* 14: 479–488
- Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD (2007) The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 57: 287–299
- Trattner A, Johansen JD, Menné T (1998) Formaldehyde concentration in diagnostic patch testing: comparison of 1% with 2%. *Contact Dermatitis* 38: 9–13
- Tsuchiya S, Kondo M, Okamoto K, Takase Y (1985) The cumulative contact enhancement test. *Curr Probl Dermatol* 14: 208–219
- Ulrich P, Grenet O, Bluemel J, Vohr HW, Wiemann C, Grundler O, Suter W (2001) Cytokine expression profiles during murine contact allergy: T helper 2 cytokines are expressed irrespective of the type of contact allergen. *Arch Toxicol* 75: 470–479
- Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2002) Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Forschung, Fb 949. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven
- Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J, Coenraads PJ, Schuttelaar MLA, Elsner P, Fartasch M, Mahler V, Belloni Fortina A, Frosch PJ, Fuchs T, Johansen JD, Menné T, Jolanki R, Kręcisz B, Kiec-Swierczynska M, Larese F, Orton D, Peserico A, Rantanen T, Schnuch A (2005) The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – First results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis* 53: 136–145

- Uter W, Lessmann H, Rothe A (2007) Kreuzreaktionen / „Gruppenallergie“. In: Fuchs Th, Aberer W (Hrsg) Kontaktekzem, 2. Auflage, Dustri-Verlag, München-Deisenhofen, 369–393
- Vandenplas O, Fievez P, Delwiche JP, Boulanger J, Thimpont J (2004) Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde. *Allergy* 59: 115–116
- Wahlberg JE, Boman A (1985) Guinea pig maximization test. *Curr Probl Dermatol* 14: 59–106
- Wallenstein G, Rebohle E (1976) Sensibilisierungen durch Formaldehyd bei beruflicher inhalativer Exposition. *Allerg Immunol (Leipz)* 22: 287–295
- Wantke F, Focke M, Hemmer W, Bracun R, Wolf-Abdolvahab S, Götz M, Jarisch R, Götz M, Tschabitscher M, Gann M, Tappler P (2000) Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. *Allergy* 55: 84–87
- Xu B, Aoyama K, Takeuchi M, Matsushita T, Takeuchi T (2002) Expression of cytokine mRNAs in mice cutaneously exposed to formaldehyde. *Immunol Lett* 84: 49–55

abgeschlossen am 16.10.2008