

Allergien

Gegensensibilisierung – ein alternatives Konzept zur antigenspezifischen Hyposensibilisierung*

B. Schnellen

Zusammenfassung

Bei der Diagnose und der Therapie von Allergien und Autoaggressionen muß man berücksichtigen, daß nicht nur artspezifische, also natürlich vorkommende und deshalb austestbare Proteinmoleküle deren Ursache sein können, sondern auch Fragmente davon oder denaturiertes, ehemals körpereigenes Eiweiß. Diese unbekannt Moleküle sind potentielle Antigene, man kann sie aber durch Tests nicht erfassen. Hyposensibilisierungskuren sind jedoch nur sinnvoll bei erkannten Einzelallergien. Therapieerfolge mit Eigenblutkuren bei Mehrfachallergien beruhen auf einer Blinddesensibilisierung. Die Gegensensibilisierung aber, eine modifizierte Eigenblutbehandlung nach Theurer, erfaßt alle Krankheitsfaktoren im Patientenblut, also auch unbekannte Antigene und Antikörper. Sie vereinigt die Vorteile der Hyposensibilisierung mit denen einer Eigenblutkur.

Die spezifische Beziehung zwischen einem Antigen und dem durch seine Einwirkung induzierten Antikörper bildet die Grundlage der Diagnostik und der Therapie allergischer Erkrankungen. Auf ihr beruhen alle Tests und nachfolgenden Hyposensibilisierungskuren, parenterale oder orale.

Doch die Therapieergebnisse befriedigen häufig nicht. Für die Erfolgsaussichten von Hyposensibilisierungskuren in der Praxis gilt nämlich: Je kleiner die Zahl der Allergene, desto besser. Eine Immun-

therapie mit ein oder zwei Substanzen hat die besten Aussichten. In den übrigen Fällen kann man nur von einer Linderung sprechen, einfach, weil man nicht alle Antikörper erreicht hat.

Bei jeder Allergie besteht die Gefahr, daß neben den ausgetesteten Antigenen auch nicht austestbare, in der Natur nicht vorkommende Proteinmoleküle Antikörper induziert haben, und an denen geht die Hyposensibilisierungskur wirkungslos vorbei. Es sind durch Enzymeinwirkung entstandene Fraktionen natürlicher Proteinmoleküle oder denaturiertes, ehemals körpereigenes Eiweiß. Diese Gefahr ist bei Mehrfachallergikern immer vorhanden. Nur bei durch Zufall erworbenen Einzelallergien ist sie gering.

Burnet hat 1957 postuliert, daß nicht alle Zellen des Organismus zur Antikörperbildung fähig sind.

Dazu sind allein immunokompetente Zellen imstande. Solche Zellen sind mit spezifischen Rezeptoren ausgerüstet, die eine Affinität zu einem einzigen Antigen besitzen. Bei dem Kontakt mit einem Antigen wird dieses von der korrespondierenden immunokompetenten Zelle geradezu ausgewählt und von dem Rezeptor gebunden. Ein solcher Vorgang stimuliert die Zelle zur Teilung und Differenzierung, was zu einer großen Zahl identischer antikörpersezernierender Zellen, zu einem Plasmazellklon führt. Obwohl Burnet bekannt war, daß die antikörpersezernierenden Zellen Plasmazellen sind, konnte er ihre Vorstufen, die immunokompetenten Zellen nicht identifizieren. Er hat angenom-

men, daß die große Diversität von Rezeptoren, die notwendig ist, um die Antikörperbildung gegen eine Unzahl von Mikroorganismen und Fremdstoffen möglich zu machen, genetisch vorprogrammiert ist, und zwar entweder in den Keimzellen (Keimzellentheorie) oder durch somatische Mutationen der immunokompetenten Zellen während der Ontogenese (Mutationstheorie).

Man kann aber experimentell schon mit einfachsten Random-Kopolymeren, das heißt zufälligen Mischungen linearer oder verzweigter Polymere etwa ab Molekulargewicht 4000 Antikörper induzieren. Auch mit synthetischen Poly-alpha-aminosäuren ist bereits eine Sensibilisierung beim Menschen gelungen. Beides wäre nach Burnets Theorie unmöglich, es sei denn, er meint nur ganz allgemein, die Abwehr von Fremdeiweiß sei genetisch vorprogrammiert. Wahrscheinlich kann jede Aminosäuregruppe, die imstande ist, zwei Immunglobuline zu binden, schon Antikörperbildungen induzieren. Das gilt natürlich nur bei Zellen, die dazu fähig sind. Das heißt aber, wenn ein Proteingroßmolekül bereits mehrfach gespalten ist, sind seine Bruchstücke immer noch potentielle Antigene.

Ein Eiweißmolekül muß demnach nicht artspezifisch sein, das heißt, von einer bestimmten Spezies abstammen, um als Antigen wirken zu können. Die Artspezifität ist molekularbiologisch gesehen bereits etwas Sekundäres, eine Weiterentwicklung. Es muß nur von einem Individuum erstens noch als Eiweiß und zweitens als fremd empfunden werden.

* Vortrag gehalten auf dem Praxis-Seminar 82 in Garmisch-Partenkirchen vom 24. bis 28. Mai

Unspezifische Allergien

Die durch diese unnatürlichen Moleküle hervorgerufenen Krankheiten sind zweifelsohne auch Allergien und treten ihrer Induktion nach als Sofort-, Früh- oder Spätreaktionen auf. Man kann sie aber als unspezifische Allergien bezeichnen, weil sie mit speziellen Testverfahren nicht zu diagnostizieren und deshalb mit einer speziellen Behandlung, etwa mit einer Hyposensibilisierungskur auch nicht zu therapieren sind. Die Bezeichnung unspezifisch zeigt nur die Art des Antigens als normalerweise nicht vorkommend an. Die Antigen-Antikörper-Beziehungen sind auch hier selbstverständlich ebenfalls weitgehend eigenspezifisch.

Abgesehen davon, daß spezifische und unspezifische Allergien, besonders bei Atopikern mit ihrer angeborenen Abwehrschwäche nebeneinander bestehen können, erkennt man die reinen unspezifischen Allergien am klinischen Bild. Asthma, Rheuma, Urtikaria, Prurigo simplex, Dyshidrose usw., aber auch Ekzeme verlaufen milder, dagegen rezidivfreudiger.

Je unspezifischer ein Antigen ist, desto eher besteht die Gefahr einer Kreuzallergenität, einer Sofortreaktion mit noch vorhandenen Antikörpern aus anderen Vorgängen. Bei Random-Polymeren genügt es wahrscheinlich, daß die Determinanten zueinanderpassen. Unspezifische Allergien können auch relativ leicht ausheilen, wenn die Antigene nicht immer neu zugeführt werden. Das werden sie zwar häufig, aber je unspezifischer sie sind, desto instabiler sind die von ihnen induzierten Antikörper. Bei Antigenen geringeren Molekulargewichts halten sie sich nur wenige Wochen, bei spezifischen Großmolekülen entsprechend länger bis lebenslang bzw. bis ins hohe Alter.

Die meisten unspezifischen Antigene, also die Bruchstücke natürlich vorkommender Eiweißmoleküle, stammen aus der Nahrung.

Und wie gelangen sie in den Körper?

Persorption

Da gibt es zunächst einmal die Persorption, das ist eine einfache, interstitielle

Durchwanderung der überdehnten Darmschleimhaut, z. B. bei Meteorismus.

Die Persorption erfolgt offenbar viel häufiger, als man gemeinhin annimmt. Nach verschiedenen Untersuchungen würde der vollständige Abbau von Nahrungseiweiß bis zu kleinen Peptiden und Aminosäuren durch die Verdauungsfermente im Darmlumen etwa 200 Stunden benötigen.

Es dürfte zwar ein physiologisches Postulat sein, daß nur Einzelaminosäuren oder höchstens Oligopeptide durch pinozytische Bläschen in die Zellen der Darmschleimhaut eingeschleust werden sollten, doch diese Forderung wird wahrscheinlich in der Natur nie erreicht. Deshalb gibt es ja die Phagolysosomen in den Epithelzellen des Darmes als die zweite Schutzzone des Körpers. Trotzdem ist es durchaus denkbar, daß beim Verdauungsvorgang Proteinmoleküle und größere Bruchstücke von ihnen unverändert die Darmwand passieren. Dies ist auch seit Jahrzehnten immer wieder nachgewiesen worden.

Herbst wies schon 1843 darauf hin, daß intakte Zellen die Darmwand passieren können. Volkheimer in Berlin hat diesen Herbst-Effekt ausgiebig untersucht und ebenfalls bestätigt. Er bezeichnet als Resorption eine Aufnahme aus dem Lumen durch die einzelne Zelle der Mukosa hindurch mittels Pinozytose und unterscheidet davon die Persorption, mit welcher er das Eindringen von Molekülen und intakten Zellen zwischen den Schleimhautzellen hindurch, also parazellulär, definiert. Es gibt Selbstversuche, die diese Persorption von ganzen Pollen und Lycopodiumkörnern bestätigen. Die gleichen Vorgänge wurden übrigens an den Schleimhäuten des Respirationstraktes ebenfalls mit Hilfe von Pollenkörnern nachgewiesen.

All dies ist also bekannt, aber medizinisches Allgemeinwissen ist es bis heute noch nicht. Dabei muß man als gegeben hinnehmen, daß schon beim Gesunden ständig große Moleküle und ganze Zellen die Darmwand und auch die Schleimhäute des Respirationstraktes relativ leicht passieren und innerhalb dieser, deren mechanische Barrierefunktion also viel geringer ist, als immer angenommen wird, unter anderem auch immunologisch wirksam werden.

Werden sie aber immunologisch wirksam, das heißt, induzieren sie in jedem Fall Antikörper?

Wenn wir die Persorption als Faktum akzeptieren und doch gleichzeitig täglich beobachten können, daß nur ein kleiner Prozentsatz der Bevölkerung mit sichtbaren immunologischen Reaktionen auf diesen ständigen Allergeneinstrom reagiert, so müssen wir uns doch fragen, warum das so ist. Die Persorption ist eine zwar pathologische, aber relativ ungefährliche Umgehung der körperlichen Abwehrzone. Man darf annehmen, daß der größte Teil des eingedrungenen Fremdeiweißes den Körper reaktionslos wieder verläßt, und zwar hauptsächlich durch die Nieren. Weshalb es bei der an sich unphysiologischen Persorption so selten zu allergischen Reaktionen kommt, ist aber noch nicht bekannt. Wahrscheinlich liegt das an der mangelnden Freisetzung von Mediatoren. Mediatoren sind Effektormoleküle, die mit spezifischen Rezeptoren an Organen oder Zielzellen reagieren und biochemische Vorgänge an den Zellen der Endorgane einleiten. Die Unterschiede hinsichtlich ihrer Sensitivität bei verschiedenen Spezies und bei unterschiedlichem Gewebe in der gleichen Spezies können darauf beruhen, daß sowohl die Verteilung, als auch die Häufigkeit der Rezeptoren, als auch die Dosiswirkungskurven der im Gewebe vorliegenden aktivierenden Rezeptoren, unterschiedlich sind.

Ich halte es für wesentlich, daß im strömenden Blut die Abwehrzonen offenbar nicht oder nur relativ selten angesprochen werden.

Bacteria non agunt nisi fixata.

Das ist vielleicht auch von großer Bedeutung für die Entstehung von Infektionskrankheiten ganz allgemein.

Falschresorption

Neben der Persorption gibt es die Falschresorption. Sie ist nicht dasselbe wie die Malabsorption. Bei der liegen spezifische Erkrankungen, Enzymdefekte der Verdauungsdrüsen, z. B. Laktasemangel, vor. Hier handelt es sich aber überwiegend um funktionelle Störungen im Darm.

Die Falschresorption also löst eigentlich immer allergische Reaktionen aus, weil

jetzt nämlich die Lysosome und die Phagolysosome in den Epithelzellen, Makrophagen und Granulozyten usw., die Abwehrmechanismen des Immunsystems, insuffizient sind, sei es angeboren bei Atopikern, oder es werden, z.B. durch Überlastung.

Bei der Falschresorption von Proteinbruchstücken aus dem Darmlumen, bei der durch Pinozytose ganze Moleküle in die Epithelzellen eingeschleust werden, ist die Ursache gewöhnlich eine Gärungsdyspepsie. Diese führt zu Blähungen und macht die Eiweißverdauung insuffizient, bis hin zu einer chronischen Pankreatitis. Deshalb empfiehlt sich als Prophylaxe in solchen Fällen neben der Schaffung physiologischer Verhältnisse in Magen und Darm immer eine gärungsarme Diät.

Allgemein kann gesagt werden: Eine mangelhafte Eiweißverdauung oder -aufspaltung, also nicht bis in Einzelamino-säuren, wie sie eben als ursprüngliches physiologisches Postulat anzusehen ist und die daraus folgende Falschresorption ganzer Moleküle schaffen je nach Größe und Spezifität dieser Moleküle die Voraussetzung für das Zustandekommen von Allergien sowohl von spezifischen, als auch von unspezifischen. Hinzu kommen muß allerdings die Insuffizienz oder die Überlastung des Abwehrapparates der Mukosazellen. Dann aber ist der Abwehrapparat des Körpers angesprochen und es werden Antikörper induziert.

Diese fehlerhafte Resorption durch Insuffizienz der Phagolysosome gilt abgewandelt ebenfalls für die Schleimhaut der Luftwege. Warum sollen nicht bei einer Pollinosis auch oder nur Bruchstücke von Pollenmolekülen resorbiert werden?

Pathologisch gesehen geschieht das natürlich wieder angeboren bei Atopikern mit ihrer Abwehrschwäche in den Lysosomen der Epithelzellen oder auch infolge wiederholter Überlastung. Die Falschresorption von ganzen Pollenmolekülen oder ihren Bruchstücken ist einzeln oder gemeinsam möglich. So erklären sich die vielen negativen Ausfälle spezifischer Tests oder mißglückter Therapieversuche mit Hyposensibilisierungskuren auch bei Inhalationsallergien.

Schließlich aber können auch der Rückstau von enzymatisch veränderten ehe-

mals körpereigenen Proteinmolekülen oder auch der Rückstau von Abbauprodukten fremder Eiweiße in die Lymphbahnen bei mangelnder Phagozytose unspezifische Allergien hervorrufen. So entstehen chronische Gelenkserkrankungen und andere Autoaggressionen und die Sensibilisierungen z. B. bei Angina oder die Abdeckeffekte bei *Ulcer cruris*, bei *Otitis externa*, *Intertrigo*, *Interdigitalmykose* usw.

Deshalb genügt in letzteren Fällen als Therapie auch häufig die Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse oder einer normalen Wundsekretion oder auch die Wiederherstellung des sauren Fettschutzmantels der Haut. Intakte Abwehrmechanismen verhindern das Eindringen von Fremdmolekülen in den Körper sowohl durch die Schleimhaut, als auch durch die Haut, und zwar trotz vorhandener durch frühere Einbrüche induzierter Antikörper. Das ist eine wesentliche therapeutische Erkenntnis.

Die Allergie ist eine Erkrankung auf molekularer Ebene. Wenn man so will die »Urangst« der Proteinmoleküle vor-einander.

Wenn wir uns nun der Therapie allergischer Krankheiten zuwenden, so darf uns also in diesem Zusammenhang die Kenntnis von Immunzellen, Memoryzellen und Lymphozyten nicht irritieren. Sie sind ja nur die Produzenten oder Träger spezifischer Moleküle.

Hyposensibilisierung

Zu den Grundlagen der Therapie gehört zweifellos die Vorstellung spezifischer Zusammenhänge zwischen den Antigenen und den durch sie induzierten Antikörpern. Es ist aber, wie bereits gesagt, durchaus möglich, daß Allergien gegen spezifische Fremdproteine und gegen deren unspezifische, nicht mehr testbare Fraktionen nebeneinander bestehen. Die Praxis zeigt, daß etwa mit einem Drittel echter austestbarer Allergien neben einem Drittel unspezifischer und einem Drittel gemischter zu rechnen ist. Wenn man das berücksichtigt, kann man überflüssige langwierige Hyposensibilisierungskuren vermeiden. Hyposensibilisierungen sind eben nur sinnvoll bei erkannten Einzelallergien. Wie aber kommt man therapeutisch weiter, wenn die Antigene nicht auszutesten sind?

Eigenbluttherapie

Wir kennen seit vielen Jahren gute Erfolge mit der Eigenbluttherapie bei allergischen Erkrankungen. Wie ist das zu erklären? Sicher nicht einfach als Reizkörpertherapie. Dagegen sprechen allein schon die wechselnden, manchmal verblüffenden, manchmal auch schleppenden Erfolge. Wenn wir uns vorstellen, daß sich im Eigenblut eines Allergikers sowohl die sensibilisierenden Moleküle, als auch die Antikörper und deren Bildner, kurz Lymphozyten, Immunglobuline usw. befinden, ist der Gedanke einleuchtend, daß es sich bei der Eigenblutkur um eine »Blinddesensibilisierung« handeln muß, und zwar blind im doppelten Sinn, nämlich einmal weil hier sämtliche Antigene, austestbare und nicht austestbare insgesamt erfaßt werden und zum anderen, weil wir über den momentanen Sensibilisierungszustand des Individuums nichts wissen. Letzteres kann sich positiv oder negativ auf den Heilerfolg auswirken, je nachdem, wieweit der Prozeß der Antikörperbildung schon fortgeschritten ist. Es begründet aber auch die gewisse therapeutische Unsicherheit, die einer Eigenblutkur anhängt.

Gegensensibilisierung

Diese Unsicherheit konnte Theurer mit einer modifizierten Eigenbluttherapie, der von ihm inaugurierten Gegensensibilisierung, weitgehend beseitigen. Weitgehend bedeutet, soweit eine Anreicherung von Antikörperfaktoren im individuellen Falle überhaupt möglich ist.

Theurer hat Ende der fünfziger Jahre eine Methode entwickelt, die die Vorteile von Hyposensibilisierungen und Eigenblutkuren miteinander vereinigt und ihnen die Unsicherheit nimmt. Bei der Gegensensibilisierung müssen die Antigene nicht bekannt sein. Man kann auf Tests verzichten und erreicht dennoch mit Sicherheit alle krankheitsspezifischen Faktoren im Patientenblut, und zwar sowohl bei exogenen Allergien mit spezifischen und unspezifischen Antigenen, als auch bei Autoaggressionen und Transplantationen. Die Ausführung ist denkbar einfach. Patientenblut wird nach der Methode Theurers behandelt

und wie bei einer Desensibilisierung in hohen, langsam abnehmenden Verdünnungen injiziert.

Die Frage ist nur, wann man das Blut am besten abnimmt. Bei akuten Allergien dürfte der günstigste Zeitpunkt mit dem Höhepunkt der Eosinophilie im Blut zusammenfallen, bei chronischen mit weniger ausgeprägter Eosinophilie ist es wahrscheinlich ein akuter Schub.

Eines allerdings verhindert die Gegensensibilisierung auch nicht, und das darf man ihr nicht anlasten: Menschen mit angeborener oder erworbener Abwehrschwäche, also Atopiker und Mehrfachallergiker können sich nach erfolgreicher Gegensensibilisierung natürlich jederzeit, theoretisch sogar während der Kur gegen andere Proteinmoleküle oder deren Fraktionen sensibilisieren.

Es handelt sich in diesen Fällen aber nicht um Rezidive, sondern um Neusensibilisierungen. Weiteren Gegensensibilisierungen steht dann nichts entgegen.

Literaturhinweise:

- (1) Berendes, U.: Synthetische Poly-alpha-Aminosäuren: Sensibilisierung beim Menschen. Tagung Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung, Düsseldorf, November 1973
- (2) Caspary, W.: Das Malabsorptionssyndrom. Deutsches Ärzteblatt 33/20 (1982)
- (3) Kersten, W.: Hyposensibilisierung statt Corticoid-Therapie. Praxis-Kurier 25, 8 (1980)
- (4) König, W.: Mediatoren der allergischen Reaktion. Immunologie und Infektion 35, 1 (1982)
- (5) Merker, H. J.: Morphologische Grundlagen der Resorption und Sekretion. Therapiewoche 18, 10, 388 (1968)
- (6) Schmid, F.: Mechanismen der körpereigenen Abwehr. Physikalische Medizin und Rehabilitation 8, 9 (1968)
- (7) Schnellen, B.: Therapie und Prophylaxe allergischer Krankheiten. Selecta 43, 3350 (1971)
- (8) Schnellen, B.: Funktionelle Dyspepsien als Ursache unspezifischer Allergien. Selecta 14, 1316 (1972)
- (9) Schnellen, B.: Die unspezifischen Allergien. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 10, 656 (1979)

(10) Schwarz, P.: Über die Modifikation der Eigenblutbehandlung nach Theurer. Der Landarzt 30, 1576 (1971)

(11) Theurer, K.: Modifikation der Eigenblutbehandlung – die Gegensensibilisierung und die Behandlung mit Antikörperfragmenten. Physikalische Medizin und Rehabilitation 15, 12, 266 (1974)

(12) Theurer, K.: Antigen-spezifische Immunsuppression. Ärztliche Praxis 78, 2286 (1978)

(13) Volksheimer, G.: Das Phänomen der Persorption von Stärkekörnern. Die Stärke 20, 117 (1968)

(14) De Weck, A. L.: Was ist ein Antigen? Deutsche Medizinische Wochenschrift 3, 122 (1967)

(15) Wortmann, F.: Orale Desensibilisierung. Allergologie 5, 243 (1979)

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. B. Schnellen
Allergologe
Württembergische Bau- und Berufsgenossenschaft
7000 Stuttgart