

Allergiebehandlung mit der Gegensensibilisierung*

Von F. Heiss

Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit den theoretischen Voraussetzungen für die sogenannte Gegensensibilisierung nach *Theurer* werden zunächst die möglichen Überempfindlichkeitsformen kurz schematisiert.

Nach *Coombs* und *Gell* ist die Typ-I-Überempfindlichkeit vom anaphylaktischen Typ, die sich bei der atopischen Allergie findet, zu unterscheiden von der Typ-II-Überempfindlichkeit vom cytotoxischen Typ. Dieser Form sind u. a. die isoimmunen Reaktionen und die Rh-Inkompatibilität zuzuordnen. Ein dritter Typ, die komplexvermittelte Überempfindlichkeit, wird z. B. bei der Serumkrankheit, ein vierter Typ, die zellvermittelte Überempfindlichkeit, wird u. a. bei der Transplantatabstoßung beobachtet.

Die Gegensensibilisierung führt durch entsprechende Anregung bei allen diesen Krankheitsbildern zur Bildung blockierender Antikörper, was nach Beendigung der Behandlung in einem hohen Prozentsatz zu klinischem Erfolg führt. Nach der Schilderung zweier besonders eindrucksvoller Fälle von Mehrfachallergie wird über die Behandlung von 3193 Kranken berichtet. Bei 1912 Allergikern mit Heuschnupfen, auch mit pulmonaler Beteiligung, war ein klinischer Erfolg nach einmaliger Gegensensibilisierung in 87,8% zu beobachten. Bei 783 Allergosen der

Haut, ohne Berücksichtigung der Kontaktallergosen, lag die Erfolgsquote bei 87,0% — bei anderen Allergieformen, einschließlich der Nahrungsmittelallergien, bei 80%.

Bei Wiederholung der Gegensensibilisierung waren die Erfolge noch um 5 bis 7% zu verbessern.

Schlüsselwörter

Gegensensibilisierung, Allergische Reaktion Typ I—IV, Heuschnupfen, Nahrungsmittelallergie.

Summary

In context with the theoretical preconditions for the so called counter-sensitisation after *Theurer* first of all the possible forms of over-sensitiveness are being briefly schematized.

According to *Coombs* and *Gell* the over-sensitiveness type I of the anaphylactical type, which is to be found in the atropical allergy is to be differed from type II of over-sensitiveness of the cytotoxic type. To this form are, among others, the isoimmune reactions and the Rh-incompatibili-

ty to be coordinated. A third type, the over-sensitiveness, obtained as a whole is being observed at serum disease and a fourth type at the rejection of transplants.

The counter-sensitisation leads through corresponding stimulation of all these kinds of diseases to the formation of blocking anti-bodies, which does lead after finishing the treatment in a high percentage to clinical success. After the illustration of two especially impressive cases of multiple allergy the treatment of 3193 patients is being reported. At 1912 allergic persons with hay fever, where also lungs were involved, a clinical success could be obtained after one treatment with the counter-sensitisation in 87,8%. At 783 allergies of the skin, without taking into consideration the contact allergies, the result was positive at 87,0%, at other allergies, including the food allergy at 80%.

At repeating the counter-sensitisation the results could only be improved by 5—7%.

Keywords

Counter-sensitisation, allergic reaction type I—IV, hay fever, food allergy.

Dem Bericht über die Behandlung allergischer Erkrankungen mit der Gegensensibilisierung nach *Theurer* möchte ich die systematische Gliederung der Überempfindlichkeiten voranstellen, weil interessanterweise der Anstoß für diese Therapie durch eine Arbeit zur mehrzellvermittelten Immunität gegeben wurde.

Jede Sensibilisierung durch ein Antigen kann nach erneutem Kontakt zu einer pathologischen Reaktion führen, die wir als Überempfindlichkeit oder Hypersensibilität bezeichnen.

In der Regel werden dabei vier bis fünf verschiedene Typen definiert, wobei die Typen I, II, III und IV im wesentlichen auf der Wechselwirkung von Antigenen und humoralen Antikörpern beruhen. Dabei auftretende Reaktionen werden dem sogenannten Soforttyp zugeordnet. Beim Typ IV sind an der Lymphozytenoberfläche gebundene Rezeptoren, wahrscheinlich aber auch ins Plasma abgegebene Mediatoren, beteiligt. Der dabei zu beobachtende Reaktionstyp wird allgemein als sogenannte verzögerte Empfindlichkeit bezeichnet.

Bei der Typ-I-Überempfindlichkeit vom anaphylaktischen Typ reagiert das Antigen mit einer spezifischen Klasse von Antikörpern, die an Mastzellen oder zirkulierende basophile Leukozyten auf Grund eines spezifischen Bereiches der Fc-Region gebunden werden. Durch die Degranulation der Mastzellen kommt es zur Freisetzung von homozytotropen vasoaktiven Aminen, die als Reagine bezeichnet werden. Eine solche sogenannte verzögerte Empfindlichkeit bezeichnet.

Bei der Typ-I-Überempfindlichkeit vom anaphylaktischen Typ reagiert das Antigen mit einer spezifischen Klasse von Antikörpern, die an Mastzellen oder zirkulierende basophile Leukozyten auf Grund eines spezifischen Bereiches der Fc-Region gebunden werden. Durch die Degranulation der Mastzellen kommt es zur Freisetzung von homozytotropen vasoaktiven Aminen, die als Reagine bezeichnet werden. Eine solche sogenannte verzögerte Empfindlichkeit bezeichnet.

* Warenzeichen: ALLERGOSTOP® I

Hersteller: vitOrgan Arzneimittel GmbH, 7302 Ostfildern 1

nannte atopische Allergie finden wir bei mehr als 10% der Bevölkerung als Folge einer hereditären Disposition. Bei der Typ-II-Überempfindlichkeit vom cytotoxischen Typ bewirken Antikörper, die sich an ein Zelloberflächen-Antigen binden, eine Phagozytose dieser Zelle durch Immunadhärenz, des weiteren eine Phagozytose-unabhängige extrazelluläre Cytotoxizität durch Killerzellen und schließlich eine Zell-Lyse durch die vollständige Aktivierung des Komplementsystems bis zu C8, C9. Hierzu gehören isoimmune Reaktionen in Abhängigkeit von der A-B-0-Blutgruppe, die erworbene Rh-Inkompatibilität, Organabstoßungsreaktionen, autoimmune Reaktionen und Medikamentallergien.

Bei der Typ-III-Überempfindlichkeit handelt es sich um eine komplexvermittelte Überempfindlichkeit, wobei die Bildung von Komplexen zwischen Antigen und humoralem Antikörper zur Aktivierung des Komplementsystems führen, wodurch letztendlich Anaphylatoxine freigesetzt werden. Dadurch wird die Ausschüttung von Histamin mit nachfolgender Änderung der Gefäßpermeabilität ausgelöst. In diesem Zusammenhang ist auf das Arthusphänomen zu verweisen, welches intrapulmonal als schwere respiratorische Komplikation, z. B. bei der Farmerlunge, aber auch bei Taubenzüchtern, beobachtet wird. Diesem Allergietyp ist auch die sogenannte Serumkrankheit zuzurechnen.

Bei der Typ-IV-Überempfindlichkeit sind vom Thymus abstammende T-Lymphozyten mit ihren spezifischen Rezeptoren beteiligt, weshalb man von zellvermittelter Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ spricht. Allerdings spielen hier auch sogenannte Mediatoren, z. B. die Lymphokine, eine Rolle, welche diese Überempfindlichkeit vermitteln, z. B. beim Mantoux-Test auf Tuberkulinempfindlichkeit. Wir finden diese Form der Überempfindlichkeit bei vielen Allergie-Reaktionen gegen Bakterien, Viren, Pilze, bei der Kon-

taktdermatitis und bei der Transplantatabstoßung.

Bei der Typ-V-Überempfindlichkeit, der sogenannten stimulierenden Überempfindlichkeit, kommt es durch nicht-Komplement-fixierende Antikörper, die gegen bestimmte Zelloberflächenkomponenten gerichtet sind, eher zu einer Stimulation als zu einer Zerstörung der Zelle. Dieser Typ hat seine Bedeutung bei Autoimmunerkrankungen, die im Zusammenhang mit der Produktion von Hormonen stehen, z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Addison, einige Fälle von männlicher Infertilität, weiblichem vorzeitigem Klimakterium und anderen.

Wie bereits erwähnt, wurde der Anstoß zur Entwicklung der Gegensensibilisierung nach einer persönlichen Mitteilung von *Theurer* durch eine tierexperimentelle Arbeit aus dem romanischen Sprachraum initiiert. In dieser Arbeit war berichtet worden, daß Katzen durch eine homologe Sensibilisierung gegen Plazenta eine Überempfindlichkeit entwickelt hatten, die bei später eingetretener Konzeption zu einer Abstoßung der zum Zwecke der Nidation gebildeten Plazenta, und damit zu einer Sterilität, geführt hat. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß diese Antigen-Antikörper-Reaktion eine Typ-IV-Überempfindlichkeit gewesen sein könnte. Im weiteren Verlauf ihrer Experimente haben die Autoren dann die sensibilisierten Katzen durch wiederholte Injektionen mit dem eigenen Blut in soweit von der Überempfindlichkeit befreien können, daß bei später eingetretener erneuter Trächtigkeit die Jungen ausgetragen wurden, daß also eine Sterilität faktisch nicht mehr bestand. Immunologisch muß dieser Ablauf des Experimentes damit erklärt werden, daß die Katzen durch die wiederholte Injektion ihres Blutes Antikörper entwickelt hatten, die sich gegen Stoffe in ihrem Blut gerichtet haben, die letztendlich zur Abstoßung der Plazenta geführt haben. So wurden offenbar artifiziell Anti-Autoantikörper erzeugt, welche

das Auftreten der vorgegebenen allergischen Reaktion verhindert haben. Dieses Prinzip der Anregung eines Organismus zur Bildung blockierender Antikörper wurde der Gegensensibilisierung zugrunde gelegt, und es empfiehlt sich somit zur Anwendung bei allen allergischen Erkrankungen. Richtig eingesetzt, führt es bei den verschiedenen Überempfindlichkeitstypen in hohem Prozentsatz zu einem Behandlungserfolg. Die wichtigste Voraussetzung ist dabei, daß das Immunsystem des Kranken zu reagieren vermag, weshalb sich beispielsweise eine Gegensensibilisierung unter Immunsuppressiva verbietet. Eine weitere wichtige Vorbedingung ist, daß zum Zeitpunkt der Blutentnahme ausreichend Reaktionsprodukte im Patientenblut vorhanden sind. Aus diesem Grund kann es gegebenenfalls zweckmäßig sein, vor der Blutentnahme, wenn möglich, schwache allergische Reaktionen zu provozieren. Solche Reaktionen müssen ärztlich verantwortbar mit dem Patienten geplant sein, und sie bedürfen der Überwachung. Zur kritischen Abwägung sei darauf hingewiesen, daß die Herstellung und Durchführung einer Gegensensibilisierung aber auch ohne Provokation zum Erfolg führen kann, wie der erste von mir vor 35 Jahren mit Erfolg behandelte Fall beweist. Es handelte sich dabei um einen jungen Mann, für den im Herbst eine Gegensensibilisierung ohne vorausgegangene Provokation hergestellt worden war. Dieser erhielt dann unmittelbar nach Blutentnahme und Herstellung die übliche Injektionsfolge, und war dann im Frühjahr fünf bis sechs Monate nach Abschluß der Behandlung frei von seinen schweren Heuschnupfenerscheinungen, die er seit seiner Kindheit gewohnt war. Die geschilderten theoretischen Grundlagen machen deutlich, daß eine Allergietestung des Patienten im Sinne von Prick-, Scratch- oder Reibetests ebensowenig wie Intra-, Epicutantests oder nasale, konjunktivale Inhalationstests zur Behandlung mit der Gegensensibilisierung nicht von-

nöten sind. Schließlich werden bei der Herstellung der Injektionslösungen für die Gegensensibilisierung alle krankheitsbezogenen Reaktionsprodukte im Blut durch Adsorption an den Serumaktivator verfremdet. So werden diese bei der Rückführung in den Organismus nicht mehr wiedererkannt und lösen spezifische Gegenreaktionen im Sinne der Bildung blockierender Antikörper aus. Dadurch wird auch die erfolgreiche Behandlung von Mehrfachallergien möglich. Dabei kann es allerdings in gewissen Fällen zur sicheren Diagnostikstellung vor der Therapie und zur objektiven Kontrolle danach sinnvoll sein, aktuelle In-vitro-Tests durchzuführen oder durchführen zu lassen. Für die Therapie selbst gilt, daß man, nach meiner Erfahrung, mit möglichst hohen Konzentrationen beginnen sollte, also bei 10^{-13} oder 10^{-14} . Ich selbst spritze die einzelnen Verdünnungen jeweils zweimal, und zwar 0,1 ml intra- und darauf folgend 0,5 ml subcutan. Abgesehen von Quaddelungen nach segmentalen Gesichtspunkten wähle ich gerne die Außenseiten des Oberarmes, und ich spritze bei jeder Sitzung die jeweilige Konzentration sowohl rechts- als auch linksseitig. Die Verdünnung 10^{-6} wiederhole ich meist des öfteren, ebenso wie 10^{-3} . In den Behandlungsfällen, die erfolgreich verlaufen, berichten die Patienten mit Symptomen nach aktuellem Antigenkontakt, meist nach der Injektion von 10^{-7} beziehungsweise 10^{-6} , daß sie ein Ausbleiben oder zumindest eine Milderung der Symptomatik bemerkt haben. Bevor ich nun meine Ergebnisse bei über 3000 Behandlungsfällen zusammenfasse, stelle ich zwei besonders eindrucksvolle Fälle vor.

Bei dem ersten handelt es sich um ein fünfjähriges Mädchen mit schwersten allergischen Erscheinungen im Bereich der oberen Schleimhäute. Das Kind hatte bis zu diesem Zeitpunkt seit drei Jahren ganzjährig Fließschnupfen mit einer Bindehautreizung und einem Status asthmati-

cus. Die Diagnose der Allergologischen Abteilung der dem Wohnort zugeordneten Universitätsklinik lautete „nichtsaisonale allergische Conjunctivitis, Rhinitis und Status asthmaticus“. Der im Prick-intracutan-Test erhobene Befund war: Stark positive Reaktionen gegen Hunde-, Katzen- und Pferdehaare, negativ gegen Rind, Ziege und Schaf, sowie stark positiv gegen die Hausstaubmilbe *Dermatophagoides pteronyssinus*. Das Kind war über drei Jahre immunsuppressiv behandelt worden, war dementsprechend in einem elenden Zustand und mußte nachts des öfteren unter das Sauerstoffzelt. Wie bereits beschrieben, wurde das Kind von mir mit einer Gegensensibilisierung behandelt, wobei die Immunsuppression bei dem schweren Krankheitszustand zunächst weiterlaufen mußte. Insgesamt dreimal wurde die Gegensensibilisierung wiederholt, danach war das Kind beschwerdefrei; es wurde aber von mir mit der Verdünnung 10^{-3} über ein weiteres Jahr einmal wöchentlich injiziert. Das Kind hat sich inzwischen gut entwickelt und ist seit nunmehr acht Jahren bis zu diesem Frühjahr frei von allergischen Erscheinungen geblieben. Im Frühjahr klagte das junge Mädchen über Beschwerden eines Heuschnupfens, mit größter Wahrscheinlichkeit eine neu aufgetretene Pollenallergie, welche wiederum mit einer Gegensensibilisierung behandelt wurde. Ich bin sicher, daß die Gegensensibilisierung auch diese Pollenallergie ausgeschaltet hat, so daß im nächsten Frühjahr die inzwischen gebildeten blockierenden Antikörper das Auftreten entsprechender Krankheitserscheinungen verhindern.

Bei dem zweiten Fall, den ich vorstellen möchte, handelt es sich um eine 37jährige Tierärztin, die sich vor sechs Monaten mit allergischen Erscheinungen in meiner Praxis vorstellte. Sie gab an, seit etwa 15 Jahren an allergischen Symptomen zu leiden. Insbesondere seien dies Fließschnupfen, Bindehautentzündung und Atembeschwer-

den ganzjährig, ohne saisonalen Schwerpunkt. Seit etwas mehr als drei Jahren bekomme sie nach Kontakt mit Hunden oder Katzen Nesselfieber. Seit dieser Zeit sei sie auf Grund eines Fachgutachtens berufsunfähig und beziehe entsprechende Leistungen. Die Diagnose des Leiters einer Allergologischen Abteilung einer Klinik in Süddeutschland lautete dementsprechend: allergische Conjunctivitis, Rhinitis und allergisches Asthma bronchiale. Im Prick-intracutan-Test hatte dieser Allergologe stark positive Reaktionen gegen Hunde- und Katzenhaare festgestellt.

Darüber hinaus schwach positive Reaktionen gegen die beiden Hausstaubmilben *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae*. Außerdem waren im Prick-Test die Kompositen-Pollen-Allergene Beifuß, Marguerite, Aster, Dahlie und Chrysantheme positiv. Seine ärztliche Empfehlung war, die festgestellten Allergene zu entfernen beziehungsweise strikt zu vermeiden. Insbesondere gelte dies für Hunde und Katzen, aber vorsorglich auch für andere behaarte Tiere, damit keine zusätzlichen Allergien entstehen. Die Konklusion war, daß eine Hyposensibilisierungs-Behandlung wenig erfolgversprechend sei, weshalb die Berufsgenossenschaft sich dann entsprechend eingeschaltet hat. Nach einer entsprechenden Provokation durch Kontakt mit Hund und Katze habe ich bei dieser Frau Blut entnommen und die fertige Gegensensibilisierung, wie beschrieben, injiziert.

Nach Injektion der 10^{-6} -Verdünnungen berichtete die Patientin spontan, daß der Fließschnupfen und die Bindehautentzündung praktisch weg, und die Atembeschwerden wesentlich geringer geworden seien. Zu diesem Zeitpunkt hat die Patientin dann Kontakt zu Hunden und Katzen gesucht, wobei nur geringfügige Rötungen im Kontaktbereich, jedoch ohne Hautjucken zu beobachten waren.

Vier Wochen nach Abschluß der Behandlung ist die Patientin wieder voll

berufsfähig gewesen, ohne allergische Erscheinungen.

Wie bereits erwähnt, überblicke ich zur Zeit etwas mehr als 3000 Behandlungsfälle, exakt 3193 Kranke. Es waren dies 1483 oder etwa 46,4% Männer und 1710 oder etwa 53,6% Frauen. Bei den Erkrankungen handelte es sich um einen Querschnitt durch die allergischen Krankheitsbilder oder um solche, bei denen ätiologisch oder begleitend eine Allergie anzunehmen war. An erster Stelle waren dies Kranke mit Heuschnupfen, 1912 Männer und Frauen, bezogen auf die Gesamtzahl etwa 63%. Ein Drittel dieser Zahl, etwa 31% oder 593, waren Menschen mit Atembeschwerden im Sinne von Asthma bronchiale. Bei Allergosen der Haut, ausgenommen Kontaktdermatosen, wurden insgesamt 783 Gegensensibilisierungen durchgeführt, das sind also etwa 24,5% des Panels. Des Weiteren wurden andere Allergosen behandelt, dabei insbesondere auch Nahrungsmittel- und Kontaktallergien. Es waren dabei aber auch Krankheitsbilder, bei denen eine allergische Komponente nicht gesichert, nur vermutet oder angenommen werden konnte. Es waren dies insgesamt 398 Kranke, etwa 12,5%. Betrachten wir nun den klinischen Erfolg der von mir mit der Gegensensibilisierung behandelten Kranken, so zeigt sich, daß von den 1912 Männern und Frauen mit Heuschnupfen 1672 beziehungsweise etwa 87,8%

durch die Gegensensibilisierung von ihrem Leiden befreit wurden. Differenziert man zwischen Heuschnupfen mit und ohne Asthma bronchiale, so wurde ein Erfolg bei Heuschnupfen ohne pulmonale Beteiligung in 1224 Fällen oder etwa 92,7% deutlich, während es bei pulmonaler Beteiligung 491 oder etwa 82,9% waren. Bei den 783 Allergosen der Haut, ohne Berücksichtigung von Kontaktallergien, war die Gegensensibilisierung klinisch in 681 Fällen oder etwa 87% erfolgreich. Dagegen liegt der klinische Erfolg bei der Behandlung anderer Allergosen mit 183 von 382 behandelten Fällen oder etwa 48% wesentlich niedriger. Bei diesen Zahlen muß allerdings berücksichtigt werden, daß aus zeitlichen Gründen für diese Auflistung eine weitere Unterteilung nicht möglich war. Dies bedeutet praktisch, daß sich die Zahl der erfolglosen Behandlungen wesentlich auf ätiologisch unklare Allergosen bezieht. Betrachtet man nur die Behandlungserfolge bei Nahrungsmittelallergien und Kontaktdermatosen, so liegt hierbei der Erfolgsquotient auch bei über 80%. Die hier vorgelegten Zahlen beziehen sich auf eine einmalig durchgeführte Injektionsfolge im Sinne der besprochenen Gegensensibilisierung. Es wurde jedoch bereits erwähnt, daß es sich oft anbietet, eine solche Behandlungsmaßnahme ein- oder mehrmals zu wiederholen, wie dies beispielsweise im geschilderten Fall des fünfjährigen Mädchens geschehen ist.

Solche Wiederholungen empfehlen sich auch dann, wenn nach einer ersten Behandlungsserie scheinbar kein Erfolg deutlich wird. Wertet man unter diesem Gesichtspunkt Fälle mit wiederholter Gegensensibilisierung aus, so zeigt sich, daß die Erfolge beim Heuschnupfen ohne pulmonale Beteiligung um 5 bis 6% und bei demjenigen mit asthmatischen Begleiterscheinungen um etwa 15% verbessert werden können. Bei den Hautallergosen steigen nach Wiederholung der Gegensensibilisierung die Chancen auf einen Behandlungserfolg um etwa 10%.

Zusammenfassend zeigt sich also, daß die Gegensensibilisierung nach *Theurer* beim allergischen Geschehen in weit höherem Maß wirksam ist als die klassische Hyposensibilisierung. Diese Konklusion wird noch deutlicher unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Erfolge bei der Hyposensibilisierung — wenn überhaupt — praktisch nur beim Vorliegen einer Monoallergie zu erwarten sind. Beiden Verfahren aber gemeinsam ist, daß sich die Behandlung nur auf das aktuelle allergische Geschehen bezieht und nicht auf die hereditäre allergische Disposition, von der eingangs gesprochen wurde.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. *F. Heiss*, Parkallee 18, 2000
Hamburg 13