

# ALLERGIEN

## von Belästigung bis Tod

*Was Sie schon immer über Allergien  
wissen wollten und sollten*

ALS ALLERGOLOGE MUSS MAN COLUMBO SEIN

HERAUSGEGBEN VON REINHART JARISCH

Mit einem Vorwort von Manfred Götz

Mit Beiträgen von:

Lisa Arzt-Gradwohl, Knut Brockow, Sabine Flicker, Othmar Förster, Alexander Hagel, Wolfgang Hemmer, Katharina Hotfiel, Reinhart Jarisch, Galateja Jordakieva, Erika Jensen-Jarolim, Pål Johansen, Birger Kränke, Thomas Kündig, Marcus Maurer, Maria Paulke-Korinek, Martin Raithel, Josef Riedler, Johannes Ring, Anja Roßmeißl, Gunter Sturm, Ines Swoboda, Zsolt Szépfalusi, Josef Thalhamer, Martin Vitus, Felix Wantke, Stefan Wöhrl, Brunello Wüthrich, Petra Ziegelmayer, Gerhard Zlabinger

© 2022 Reinhart Jarisch

Herausgeber: Reinhart Jarisch

Autor:innen: Lisa Arzt-Gradwohl, Knut Brockow, Sabine Flicker, Othmar Förster, Alexander Hagel, Wolfgang Hemmer, Katharina Hotfiel, Reinhart Jarisch, Galateja Jordakieva, Erika Jensen-Jarolim, Pál Johansen, Birger Kränke, Thomas Kündig, Marcus Maurer, Maria Paulke-Korinek, Martin Raithel, Josef Riedler, Johannes Ring, Anja Roßmeißl, Gunter Sturm, Ines Swoboda, Zsolt Szépfalusy, Josef Thalhamer, Martin Vitus, Felix Wantke, Stefan Wöhrl, Brunello Wüthrich, Petra Ziegelmayer, Gerhard Zlabinger

Buchgestaltung: W. Ranseder, Buchschmiede von Dataform Media GmbH  
Lektorat / Korrektorat: Ilona Wenger

Druck und Vertrieb im Auftrag des Herausgebers:  
Buchschmiede von Dataform Media GmbH, Wien  
[www.buchschmiede.at](http://www.buchschmiede.at) - Folge deinem Buchgefühl!

ISBN:  
978-3-99139-610-9 (Hardcover)

Das Werk, einschließlich seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages und des Herausgebers unzulässig. Dies gilt insbesondere für die elektronische oder sonstige Vervielfältigung, Übersetzung, Verbreitung und öffentliche Zugänglichmachung.

## INHALTSVERZEICHNIS

MANFRED GÖTZ	
1. Vorwort.....	5
OTHMAR FÖRSTER	
2. Geschichte der Allergologie.....	7
GERHARD ZLABINGER	
3. Entdeckung der IgE Antikörper: Meilenstein der Allergologie .....	12
FELIX WANTKE	
4. Wie häufig sind Allergien und gibt es Unterschiede bei den Geschlechtern? .....	20
JOSEF RIEDLER	
5. Wie entstehen Allergien – „was sagt uns die Hygienehypothese“?.....	33
BRUNELLO WÜTHRICH	
6. Allergien im Alter.....	42
ERIKA JENSEN-JAROLIM	
7. Von der Immunität zur Allergie.....	52
REINHART JARISCH	
8. Allergie! Ein Fehler im Immunsystem.....	60
REINHART JARISCH	
9. Irritatives Kontaktekzem.....	70
BIRGER KRÄNKE	
10. Allergisches Kontaktekzem.....	72
REINHART JARISCH	
11. Neurodermitis.....	98
STEFAN WÖHRL	
12. Medikamentenallergie .....	110
PETRA ZIEGLMAYER	
13. Allergische Rhinitis und Riechverlust.....	124
PETRA ZIEGLMAYER	
14. Die Pollenkammer (VCC, Vienna Challenge Chamber) Wien .....	133
FELIX WANTKE	
15. Allergisches Asthma bronchiale.....	140
THOMAS KÜNDIG, PÅL JOHANSEN	
16. Allergien auf Katzen und Hunde und Therapie .....	151
WOLFGANG HEMMER	
17. Allergische Reaktionen auf blutsaugende Insekten.....	169
GUNTER STURM, LISA ARZT-GRADWOHL	
18. Insektentstich von Biene oder Wespe: was soll ich tun? .....	184

JOHANNES RING, MARTIN VITUS UND KNUT BROCKOW	
19. Anaphylaxie – den Tod vor Augen .....	193
MARCUS MAURER	
20. Urtikaria ist keine Allergie.....	217
ZSOLT SZÉPFALUSI	
21. Nahrungsmittelallergien bei Kindern .....	225
BRUNELLO WÜTHRICH	
22. Wenn das Essen zu schweren, ja tödlichen Reaktionen führt .....	245
MARTIN RAITHEL, ANJA ROSSMEISSL UND KATHARINA HOTFIEL	
23. Glutenallergie? Überbewertet?.....	251
WOLFGANG HEMMER	
24. Seltene Allergene.....	275
WOLFGANG HEMMER, INES SWOBODA	
25. Allergie auf Fleisch .....	299
GALATEJA JORDAKIEVA, ERIKA JENSEN-JAROLIM	
26. Nahrungsmittelallergie: Magen und PPI .....	317
BRUNELLO WÜTHRICH	
27. Wie diagnostiziert man eine Allergie?.....	325
STEFAN WÖHRL	
28. Komponentendiagnostik (fast alles aus einem Tropfen Blut).....	335
REINHART JARISCH	
29. Allergie Immuntherapie .....	350
MARIA PAULKE-KORINEK	
30. Impfungen und Allergie / Allergische Impfreaktionen (Coronavirus) .....	360
MARTIN RAITHEL, KATHARINA HOTFIEL UND ALEXANDER HAGEL	
31. Vitamin C und Allergie.....	365
SABINE FLICKER	
32. Ausblick auf neue Therapien: (Nanobodies).....	378
JOSEF THALHAMER	
33. mRNA- und DNA-Impfstoffe gegen Allergien.....	388
REINHART JARISCH	
34. Antihistaminika.....	399
REINHART JARISCH	
35. Zusammenfassung und Ausblick.....	405
Autorinnen und Autoren .....	409

1.

# Vorwort

MANFRED GÖTZ

Der Titel des Buchs zeigt – ein wenig provokant – die gesamte Bandbreite dessen an, was sich hinter dem Begriff der Allergie verbergen kann. In der Bevölkerung wird das Wort recht häufig verwendet, meist mit negativem Beigeschmack und vielfach unrichtig. Dass Allergien bzw. allergische Erkrankungen deutlich zunehmen, ist allgemein bekannt. Worin die Ursachen dafür liegen, ist unklar. Geänderte Umweltbedingungen und genetische Faktoren scheinen im Vordergrund zu stehen. Naturwissenschaftlich betrachtet ist Allergie klar definiert als geänderte Reaktivität gegenüber Antigenen. Aber leider ist es nicht immer so ‚einfach‘ und detektivische Spürarbeit kann erforderlich sein.

Über die bahnbrechende Entdeckung der für die Allergie verantwortlichen IgE-Antikörper durch die US-amerikanischen Forscher ISHIZAKA und die Schweden JOHANSSON und BENNICH gegen Ende der sechziger Jahre des vorigen Jahrhunderts hinaus sind wesentliche Fortschritte erzielt worden. Das nun vorliegende Buch wird dem gerecht und bringt ein umfassendes Spektrum aktuellster Fragestellungen. Als Beispiele weise ich unter anderem auf die Frage nach der Entstehung von Allergien hin, auf bessere Abklärungsmöglichkeiten durch die Komponentendiagnostik, auf neue Krankheitsbilder ausgelöst durch Nahrungsmittel und auf neue Therapiestrategien durch neue Impfstoffe. Insgesamt haben sich allergologische Fragestellungen auf mehrere Fachgebiete wie Dermatologie, HNO-Heilkunde, Lungenerkrankungen, Kinder und Jugendheilkunde, Innere Medizin, aber auch Zahnmedizin, Augenheilkunde und Orthopädie ausgeweitet, was von Allergiebehandelnden sehr umfangreiches fachübergreifendes Wissen und eine breit gestreute Kompetenz erfordert. Etwas vereinfacht gesprochen kann man davon ausgehen, dass es kein Organsystem des Menschen gibt, in dem sich nicht allergische Phänomene ereignen können. Darüber hinaus ist das Auftreten praktisch in jedem Lebensalter möglich.

Neben der intensiven Forschung zur ‚echten‘ Allergie hat die Notwendigkeit der Abklärung allergieähnlicher Erscheinungen stark zugenommen. Dazu zählen vor allem Unverträglichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln oder nachweisbare Intoleranzen gegenüber bestimmten Zuckern oder biogenen Aminen. Die Diagnostik bedarf eines gewissen Aufwandes, die durch Allergologen gelenkte Änderung der Ernährung führt oft zu überzeugenden Erfolgen.

Das von Professor JARISCH unter Mitarbeit prominenter Experten und Expertinnen aus dem deutschsprachigen Raum vorgelegte Buch ist meines Erachtens ein ideales Instrument, um das weite Feld allergischer Erkrankungen und ihrer Behandlungen zu verstehen. Es ist umfassend und zeitgemäß, es ist im besten Sinn modern und vermittelt den aktuellen Wissensstand. Vor allem halte ich die sehr gute Verständlichkeit für einen breiteren Leserkreis für bemerkenswert. Die Kompetenz der Autorenschaft ist die Garantie für die Qualität des Gebotenen.

2.

# Geschichte der Allergologie

OTTHMAR FÖRSTER



© Simon Klein Photography

Der Begriff „Allergie“ stammt von dem österreichischen Kinderarzt CLEMENS FREIHERR VON PIRQUET. Er war von 1911 bis zu seinem Tod im Jahr 1929 Vorstand der Universitätskinderklinik in Wien. Schon während der Zeit seiner Ausbildung am St. Anna Kinderspital in Wien beschäftigte er sich intensiv mit Fragen der Immunabwehr und den dadurch ausgelösten Reaktionen des menschlichen Organismus, vor allem mit der sogenannten „Serumkrankheit“.

Zu Anfang des 20. Jahrhunderts – lange vor der Entdeckung von Antibiotika – wurde Diphtherie mittels Injektion von Antiserum gegen Diphtherietoxin behandelt. Diese Antisera wurden gewöhnlich aus Pferden gewonnen, die mit Diphtherietoxoid (eine durch chemische Behandlung „entgiftete“ Form von Diphtherietoxin) immuni-

siert worden waren. Dabei kam es häufig etwa eine Woche nach Injektion dieses Pferdeserums zu einer allgemeinen Entzündungsreaktion mit Fieber, Entzündung vieler Organe (auffallender Weise insbesondere der Nieren), die von ihm als „Serumkrankheit“ bezeichnet wurde.

Gemeinsam mit seinem Mitarbeiter BÉLA SCHICK gelang es von PIRQUET nachzuweisen, dass diese Serumkrankheit die Folge einer Immunreaktion gegen das – als körperfremd erkannte – Pferdeserum war. Der menschliche Organismus bildete Antikörper gegen das Antigen (hier: Eiweißkörper im Pferdeserum) und durch die Reaktion von Antigen und Antikörpern wurde eine Entzündung ausgelöst. Diese Beobachtung veranlasste ihn, die Vorgänge bei einer Immunisierung genauer zu untersuchen.

Beim Studium der Antwort des Organismus auf die Injektion eines fremden Stoffes (z. B. eines Toxins) stellte er fest, dass bei einer wiederholten Injektion unterschiedliche Reaktionsmuster auftreten konnten: manchmal fiel die Reaktion stärker aus als nach der ersten Verabreichung: das wurde von Pirquet „Hyperergie“ genannt (aus dem Griechischen: „hyper“ = „über“, „ergon“ = „Arbeit“), manchmal war sie abgeschwächt: „Hypergie“ (griechisch: „hypo“ = „unter“) oder fehlend: „Anergie“. Alle diese veränderten Reaktionsweisen fasste von Pirquet in einer Publikation im Jahre 1906 unter dem Begriff „Allergie“ (griechisch: „allos“ = „anders“) zusammen. Erst später wurde im Laufe der Zeit die Bedeutung des Wortes Allergie auf Überempfindlichkeit eingeschränkt.

Etwa zur gleichen Zeit machten zwei französische Forscher – RICHET und PORTIER – die Beobachtung, dass es bei Hunden, denen kleinste Mengen eines Giftes aus Seeanemonen zugeführt wurde, die keine toxische Reaktion auslösten, bei wiederholter Gabe zu Krankheitssymptomen und manchmal auch zum Tod kam. Das heißt, sie wollten die Tiere gegen das Gift schützen: „Prophylaxe“ induzieren (Griechisch: Phylax = Wächter), erreichten jedoch das Gegenteil. Sie nannten dieses Phänomen „Anaphylaxie“.

Auch andere Krankheiterscheinungen können durch Immunreaktionen ausgelöst werden. So beobachtete ein weiterer französischer Forscher namens ARTHUS, dass bei wiederholter subkutaner (unter die Haut) Injektion eines löslichen Antigens – z. B. eines artfremden Proteins – in Versuchstieren eine lokale Entzündung bis hin zur Nekrose (Absterben des Gewebes) ausgelöst werden konnte. Dieses „Arthus-Phänomen“ beruht auf der Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen, die zu

einer Aktivierung des Komplementsystems (eine Gruppe von Serumproteinen, die Teil des Systems der „natürlichen“ Immunabwehr sind) und dadurch zu einer Entzündung führen.

Auch die Bindung von Antikörpern gegen unlösliche Strukturen eines Organismus, z. B. Basalmembranen von Blutgefäßen oder Zellmembranen, kann zu Krankheitsscheinungen führen. Ein bekanntes Beispiel ist das sogenannte „Good-pasture-Syndrom“, bei dem (Auto-)Antikörper gegen die Basalmembran von Nierenglomerula (das ist die Membran, durch welche der Urin aus dem Blut gefiltert wird) gebildet werden.

Schließlich gibt es auch noch eine Überempfindlichkeitsreaktion, die nicht durch lösliche Antikörper, sondern durch Immunzellen vermittelt wird. Das am längsten bekannte derartige Phänomen ist die Tuberkulinreaktion, die ebenfalls von PIRQUET eingehend studiert und zur Diagnose einer Infektion mit Tuberkelbakterien eingesetzt wurde.

Diese verschiedenen Wege allergischer Reaktionen veranlasste die britischen Immunologen Gell und Coombs folgende Einteilung in 4 Gruppen zu vorzuschlagen:

TYP 1: anaphylaktische Reaktion. Hier werden spezielle Antikörper an die Oberfläche von sogenannten Mastzellen gebunden und bei Kontakt mit dem Antigen (Allergen) aus diesen Mediatoren (Histamin und andere) freigesetzt, welche zur Erhöhung der Gefäßpermeabilität (Ödeme, z. B. Quaddelbildung), Sekretion in Schleimhäuten, z. B. Nasenschleimhaut („Heuschnupfen“), Kontraktion glatter Muskelzellen, z. B. Bronchialmuskulatur („Asthma“) führen.

TYP 2: zytotoxische Reaktion. Dabei werden Antikörper gegen Strukturbestandteile von Zellen oder Geweben gebildet, die sich an die entsprechenden Antigene anlagern und durch Komplementaktivierung wieder eine Entzündung auslösen.

TYP 3: Immunkomplex-induzierte Reaktion. Wenn ein lösliches Antigen mit einem löslichen Antikörper reagiert, bilden sich Immunkomplexe. Wenn dabei das Antigen im (leichten) Überschuss vorliegt, können solche Komplexe ebenfalls löslich sein und im Blut zirkulieren. Diese können sich in der Basalmembran von Gefäßen ablagern, vor allem dort, wo eine Filtration stattfindet, z. B. wieder in der Basalmembran der Nierenglomerula.

TYP 4: Zellvermittelte Immunreaktion. Hier sind keine Antikörper gegen das Antigen im Blutserum nachzuweisen. Prototyp dafür ist die oben genannte Tuberkulinreaktion. Wird Tuberkulin – ein aus Tuberkelbakterien isoliertes Protein – in die Haut eines Individuums, welches gegen diese Bakterien sensibilisiert (immunisiert) wurde, injiziert, kommt es nach einer Latenzzeit von 12 bis 24 Stunden (Maximum meist nach 48 Stunden) zu einer lokalen Entzündung, die durch Freisetzung von Mediatoren aus eingewanderten T-Lymphozyten (einer speziellen Untergruppe von weißen Blutkörperchen) bedingt ist. Aufgrund des verzögerten Auftretens dieser Entzündung wird sie auch als Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp bezeichnet, im Gegensatz zu den ersten 3 Typen, die innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden auftreten und daher Soforttyp-Reaktionen genannt werden.

Später wurde von manchen Forschern diese Gruppe um eine Reaktionsform erweitert, bei der Antikörper gegen Rezeptoren an Zelloberflächen gebildet werden, welche der Stimulation dieser Zellen durch Hormone dienen. Diese Antikörper können dann ebenfalls zu einer Stimulation der Zellen führen. Während jedoch die Bildung der Hormone durch einen Rückkopplungsmechanismus gesteuert wird, läuft die Bildung von Antikörpern ohne diese Steuerung ab und es kann daher zu einer Überstimulation der Zellen führen. Ein bekanntes Beispiel dafür sind Antikörper gegen den Rezeptor für TSH (Thyreоidea Stimulierendes Hormon) an Schilddrüsenzellen, die eine Schilddrüsenüberfunktion auslösen können. Dieser Weg der Stimulation wird meist als Typ 5-Reaktion bezeichnet.

Wenn wir heute von Allergie sprechen, meinen wir damit meistens Reaktionen vom Typ 1. Diese werden durch eine Klasse von Antikörpern vermittelt, welche eine besondere Affinität zu speziellen Rezeptoren an Mastzellen aufweisen und früher als „Reagine“ bezeichnet wurden. Seit der Identifizierung von Antikörpern als Globuline und deren Einteilung in 5 verschiedene Klassen wurde es möglich, diese „Reagine“ der Klasse IgE zuzuordnen. Darüber wird in Kapitel 2 dieses Buches ausführlich berichtet.

Spezielle Erscheinungen wie z. B. die sogenannte „Kontaktallergie“, die sich in Form von Hautentzündungen äußert, sind allerdings durch eine Typ 4-Reaktion bedingt.

Hier sollte vielleicht auch noch der Begriff „Idiosynkrasie“ erwähnt werden. Dieser hat früher viel Verwirrung gestiftet. Er wurde oft als eine „angeborene Überemp-

findlichkeit“ gegen Allergene betrachtet. Dafür gibt es keinerlei klinische oder experimentelle Beweise und dieser Begriff ist heute als obsolet zu betrachten und sollte nicht mehr gebraucht werden.

Manchmal taucht auch noch die Bezeichnung „Anaphylaktoide Reaktion“ auf. Auch diese ist in ihrer Ursache nicht klar definiert. Es handelt sich dabei um eine nicht durch Antikörper vermittelte Aktivierung von Mastzellen mit konsekutiver Freisetzung von Mediatoren, die natürlich die gleichen Symptome wie eine Anaphylaxie auslösen. Möglicherweise wurden auch Fälle von Histaminintoleranz in diese Erscheinungen eingeordnet.

Ein weiterer Begriff, der im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen verwendet wird, ist das Wort „Atopie“ (ebenfalls aus dem Griechischen abgeleitet: „Topos“ = „Ort“, Atopie also: „am fehlenden – falschen – Ort“). Damit bezeichnet man die genetisch bedingte Veranlagung, Allergien zu entwickeln, z. B. allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis.

### 3.

# Entdeckung der IgE-Antikörper: Meilenstein der Allergologie

GERHARD ZLABINGER

Fast zeitgleich mit den Beobachtungen Ende des 19. und Beginn des 20.Jahrhunderts, dass ganz bestimmte Komponenten des Blutplasmas, wie z. B. Antikörper, für die Etablierung einer immunologischen Schutzwirkung verantwortlich sind (als „Antitoxine“ von EMIL VON BEHRING bezeichnet), konnte ebenfalls gezeigt werden, dass offensichtlich manche Reaktivitäten des Immunsystems auch zu ungewollten Krankheitserscheinungen führen, wie es z. B. bei der passiven Immunisierung (Arthus Phänomen bzw. Serumkrankheit, von PIRQUET), aber insbesondere auch nach aktiver Immunisierung gegen einen Giftstoff von Seeanemonen der Fall war. So konnten PORTIER und RICHET 1902 nachweisen, dass es nach Verabreichung einer kleinen Menge dieses Giftes zu einer anaphylaktischen Reaktion mit Todesfolge kam, welche unabhängig von der Giftwirkung und nur durch die Verabreichung dieses Antigens bedingt war (Zitat Portier). Wenngleich die Beobachtung nur darin bestand, dass solche Reaktionen durch Plasmabestandteile bedingt sind und eine derartige Immunität auf ein nicht immunisiertes Tier übertragen werden kann, wurde doch die immense Bedeutung dieser Auswirkungen bereits damals erkannt, was auch mit der Verleihung des Nobelpreises für Physiologie und Medizin 1913 für „Erkenntnisse zur Anaphylaxie“ an CHARLES RICHET entsprechend gewürdigt wurde.

Klinische Beobachtungen, welche heute einer sogenannten anaphylaktischen Typ I-Reaktion zugeordnet würden, sind erstmalig aus dem Jahr 1819 dokumentiert, da der betroffene Patient selbst die durch Pollen hervorgerufene Heuschnupfensymptomatik beschrieb (BOSTOK). 100 Jahre später beschreibt RAMIREZ, dass einer seiner Patienten nach einer Bluttransfusion wegen aplastischer Anämie im Zuge eines Ausritts im Central Park in New York einen Asthmaanfall erlitt. Nachforschungen er-

gaben, dass das Blut von einem Spender stammte, der eine Pferdeallergie hatte, was zur Schlussfolgerung führte, dass diese Überempfindlichkeit übertragbar war. Der tatsächliche Beweis der Übertragbarkeit einer derartigen Reagibilität wurde zwei Jahre später durch PRAUSNITZ und KÜSTNER erbracht, indem sie im Selbstversuch zeigen konnten, dass eine intradermale Injektion des Serums von CARL PRAUSNITZ, welcher an einer Fischallergie litt, bei seinem Assistenten HEINZ KÜSTNER zur Ausbildung einer entzündlichen Quaddel führte, wenn an der Einstichstelle zusätzlich Fischantigen appliziert wurde (Prausnitz–Küstner Reaktion).

ARTHUR F. COCA prägte 1923 den Begriff Reagin für diejenigen Substanz(en) in einem Organismus, welche durch einen positiven Intrakutantest und die Übertragung einer Soforttyp-Allergie nachgewiesen werden konnten. Nach Feststellung einer gewissen hereditären Disposition (LEVINE und COCA) wurde, um auch diese genetische Komponente zum Ausdruck zu bringen, dieser Begriff auf atopische Reagine erweitert. Weitere Bezeichnungen waren reaginische Antikörper oder auch Haut-sensibilisierende Antikörper.

Die Zeit bis zu den 60er Jahren war dann geprägt durch die intensive Suche nach der Identität der Reagine und den Versuchen diese weiter zu charakterisieren. Dies wurde im Prinzip erst durch die im Laufe dieser Zeitspanne erfolgte Beschreibung und Zuordnung der unterschiedlichen Immunglobulin-Isotypen durch isoelektrische Fokussierung und Ultrazentrifugation – aufgelistet in der zeitlichen Abfolge – von IgG, IgM, IgA und IgD sowie dann auch der IgG-Subklassen und in weiterer Folge die Aufdeckung der chemischen Struktur der Antikörper durch GERALD M. EDELMANN und RODNEY A. PORTER ermöglicht. Das IgE-Molekül war dann der letzte identifizierte Immunglobulin-Isotyp, welcher nicht zuletzt auch aufgrund von dessen extrem geringer Plasmakonzentration erst als letzter gefunden und nachgewiesen werden konnte.

Für die nähere Beschreibung und Charakterisierung der damals noch als Reagine bezeichneten Substanzen waren im Wesentlichen zwei Arbeitsgruppen, jene von KIMISHIGE ISHIZAKA in Denver sowie die von HANS BENNICH und GUNNAR JOHANSSON in Uppsala, verantwortlich. KIMISHIGE ISHIZAKA versuchte diese Faktoren aus dem Plasma von an Heufieber leidenden Personen zu isolieren und fand 1964 heraus, dass der Faktor größer als IgG war und in einer Fraktion von monomeren IgA gefunden werden konnte, sodass diese Reaginwirkung ursprünglich (und auch von anderen Arbeitsgruppen) diesem Isootyp zugeordnet wurde. Diese Schlussfolgerung

wurde jedoch bald verworfen, da andere IgAs keinerlei reaginische Aktivität aufwiesen und die Aktivität eigentlich in einer Fraktion gefunden wurde, die hinsichtlich ihres Molekulargewichtes auch noch größer als die der IgA-Moleküle war und auch nicht durch anti-IgA-Antiseren präzipitiert und depletiert werden konnte. Es musste sich also um eine Verunreinigung der IgA-Fraktion bzw. um eine andere Plasmakomponente handeln. Durch weitere Aufreinigung dieser Fraktion und noch eingehendere Depletion der anderen Ig-Isotypen gelang es, die PK-Aktivität noch weiter anzureichern bzw. durch spezifische Antikörperpräparationen gegen diese Fraktion zu eliminieren sowie auch mittels Immunpräzipitation eine Reaktionsbande sichtbar zu machen. Durch Elimination der PK-Aktivität durch anti-kappa/lambda-Seren, um zu überprüfen, ob diese Plasmakomponente ebenfalls über Leichtketten wie die anderen Immunglobulin-Isotypen verfügte, konnte der schlüssige Nachweis erbracht werden, dass es sich bei den gesuchten Substanzen um Antikörper handeln musste, welche hinsichtlich ihrer schweren Ketten größer waren als IgG- und IgA-Moleküle und schließlich aufgrund ihrer Erythema-induzierenden Kapazität als IgE-Isotyp benannt wurden, was auch 1968 bei der Klassifizierung durch die WHO in dieser Form bestätigt wurde. Da diese Substanz in nur geringen Mengen im Plasma vorhanden ist, war es zu dieser Zeit nicht möglich IgE-Antikörper zu isolieren, sondern es konnte deren Vorhandensein nur mit funktionellem Test – wie durch KIMISHIGE ISHIZAKA auch im Selbstversuch durchgeführt – im Sinne einer PK-Reaktion nachgewiesen werden.

Weiters unterstützend für die Kausalität der IgE-Moleküle waren die Beobachtungen, dass deren mengenmäßiges Vorhandensein im Plasma der betroffenen Patienten mit dem PK-Titer korrelierten, was für die anderen Immunglobulin-Isotypen nicht gegeben war. In Folge führte KIMISHIGE ISHIZAKA zahlreiche Studien mit IgE aus dem Plasma eines Myelompatienten (PS) durch, welche auch der Aufklärung der Rezeptorinteraktion dieses Immunglobulinisotyps dienten.

Ausgangspunkt der Studien von HANS BENNICH und S. GUNNAR O. JOHANSSON war hingegen deren Beobachtung zu Immunglobulinmolekülen eines Patienten (ND) mit multiplen Myelom, welche keinem der bisher bekannten Immunglobulin Isotypen (G, M, A, D) zugeordnet werden konnten (daher ursprünglich als IgX bezeichnet). Wenngleich deren Spezifität unbekannt war und dieses Molekül auch selbst keine PK Aktivität induzieren konnte, gelang es den beiden Forschern sowohl durch Zugabe des Gesamtproteins als auch von Fc Fragmenten, welche durch Papainverdauung der Myelom-Immunglobuline generiert wurden, die PK-Reaktion zu

inhibieren. Die Verfügbarkeit großer Mengen dieser Myelomproteine ermöglichte es auch hier entsprechende Antiseren gegen diese Proteine herzustellen, was ebenfalls die Etablierung von Radioimmunoassays zur Bestimmung der Gesamt-IgE als auch der allergenspezifischen IgE bei allergischen Patienten ermöglichte (Radio Allergo Sorbens Test, RAST). Außerdem wurden weiterführende strukturelle Analysen zu dem Molekül durchgeführt, welche zu dem Ergebnis führten, dass dieses Immunglobulin ein Molekulargewicht von etwa 190 kD hatte. Die von BENNICH und JOHANSSON für diese Immunglobuline gewählte Bezeichnung war IgND entsprechend den Initialen des Myelompatienten. Nach Austausch der Reagenzien durch ISHIZAKA und JOHANSSON stellte sich heraus, dass beide Gruppen den gleichen Immunglobulin Isotyp gefunden hatten, welcher in weiterer Folge dann die Bezeichnung IgE erhielt.

## Bedeutung und Reaktionsprinzip einer IgE-vermittelten Immunantwort

Neben der grundsätzlichen Bedeutung der Beobachtung, dass allergische Reaktionen (vom Typ I) durch IgE-Antikörper vermittelt werden, bestätigte sich durch diesen Befund auch die Hypothese von KIMISHIGE ISHIZAKA und auch anderen Forschern, dass die Funktion der unterschiedlichen Antikörperisotypen durch den Fc-Teil eines Antikörpers definiert ist. Die bislang bekannten Immunglobuline (G, M, A) unterschieden sich vorrangig durch ihre Verteilung/bevorzugte Lokalisation in einem Organismus. Während IgG-Moleküle für die Überwachung bzw. den Schutz des extravaskulären Raums zuständig sind, ist der primäre Wirkungsbereich der IgM-Antikörper intravaskulär angesiedelt (nur bei Entzündungszuständen können diese Antikörper durch die Blutgefäßwand in den extravaskulären Raum übertreten und auch dort ihre Wirkung entfalten).

IgA-Antikörper sind als Monomere intravaskulär vorzufinden, während die dimere Form für den Schutz von Schleimhautoberflächen verantwortlich ist. Der Transport von IgA durch das Schleimhautepithel an die Oberfläche bzw. die Secretion in externe Körperflüssigkeiten erfolgt durch Transzytose. IgE zeigt im Prinzip ein identisches Verteilungsmuster hinsichtlich seiner Lokalisation im Organismus wie IgG, sodass verschiedene Funktionsprinzipien naheliegen. Diesbezügliche Hin-

weise ergeben sich allein schon durch die großen Unterschiede in den Plasmakonzentrationen (IgG: 7–16 mg/ml; IgE meist < 200 ng/ml) bzw. auch den Halbwertszeiten (freies IgG etwa 20 Tage; freies IgE < 2 Tage, in gebundener Form Monate bis zu mehreren Jahren stabil).

Weiters wurden verschiedene Rezeptoren für die beiden Immunglobulinklassen beschrieben, wobei insbesondere auffällt, dass der Fc-epsilon-Rezeptor I eine wesentlich höhere Affinität für IgE aufweist als es für Fc-gamma spezifische Rezeptoren in Bezug auf IgG der Fall ist. Zudem wurde bei phylogenetischen Studien herausgefunden, dass der IgE-Isotyp offensichtlich durch Genduplikation aus IgG entstand, wobei die Gelenkregion von IgG in eine zusätzliche Domäne der schweren Kette umgewandelt wurde, sodass eine gewisse Rigidität in der Tertiärstruktur eines IgE-Moleküls entsteht bzw. eine Bindungsfähigkeit an andere Rezeptoren und somit eine Interaktionsmöglichkeit mit (anderen) Körperzellen, die diese speziellen Rezeptoren exprimieren. Dies sind für IgE im intravaskulären Bereich die basophilen Granulozyten und im Gewebe (Bindegewebe und auch Schleimhautbereich) die Mastzellen, wodurch eine Überwachungsfunktion der IgEs mit speziellen Effektorfunktionen (Proteasen inaktivieren Giftstoffe) für diese Bereiche im Organismus entsteht, welche sich von denen unterscheidet, die durch die Wechselwirkung von IgGs mit den für sie spezifischen Rezeptoren bedingt ist.

Die Beschreibung der ursächlichen Beteiligung der IgE-Antikörper für die Typ I-Allergie stellt sicherlich einen Meilenstein in der Aufklärung der Pathophysiologie dieser Erkrankungen dar, es erhebt sich aber auch gleichzeitig die Frage nach der physiologischen Bedeutung dieses offensichtlich zusätzlich ausgebildeten Funktionssystems sowie nach dessen Wirkprinzipien. So wurde relativ bald die Relevanz einer IgE-vermittelten Immunantwort für eine Reaktion gegen Parasiten bzw. auch gegen Gifte (von Insekten, Schlangen etc.) nachgewiesen. Für eine derartige Reaktion ist es zur Erhaltung der Art erforderlich, dass eine immunologische Sofortreaktion ausgebildet wird, welche innerhalb kürzester Zeit Effektor- und Amplifikationsmechanismen generiert, sodass derartigen lebensbedrohlichen Einwirkungen auf einen Organismus effizient entgegengewirkt werden kann. Eine Reaktion des IgG-Systems wäre hier aufgrund dessen doch viel langsamerer Reaktionsgeschwindigkeit bzw. auch Ausbildung anderer Effektormechanismen nicht geeignet derartigen Expositionen in angemessener Zeit gegenzusteuern.

Für die Ausbildung einer IgE- sowie auch einer IgG-Antwort ist es erforderlich, dass ein Immunglobulin-Klassenwechsel induziert wird, mit dem auch idealerwie-

se eine Affinitätsreifung der vorhandenen Spezifitäten der in der Keimbahn vordefinierten IgM-Moleküle einhergeht. Hierbei kann es sowohl zu einem direkten Wechsel zu beiden Immunglobulinklassen kommen als auch zu einem „indirekten“ Wechsel mit einem vorgeschalteten Wechsel auf IgG, bevor es zur Ausbildung der IgE-Moleküle kommt, was mit einer zusätzlichen Verfeinerung der Affinität vor allem auch hinsichtlich der Ausbildung von Gedächtniszellen für diese spezielle Immunantwort verbunden sein dürfte. Aufgrund der Tatsache, dass IgE-Moleküle nur in geringsten Mengen vorhanden sein brauchen, um eine Wirkung erzielen zu können, ist es somit vorstellbar, dass die IgE-Antwort auch dadurch einen Vorsprung in der Reaktionsabfolge gegenüber IgG-Molekülen hat. Die sehr hohe Affinität der Fc-epsilon-Rezeptoren für IgE-Moleküle ermöglicht es weiters diesem Isotyp langanhaltender auf den Zielzellen gebunden zu sein, sodass hier auch eine länger persistierende Schutzwirkung im Sinne einer engmaschigen Überwachung als auch durch den Einsatz der speziell induzierten Effektormechanismen entstehen kann. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, dass Untersuchungen bei Wildtieren gezeigt haben, dass deren IgE-Spiegel viel höher als beim Menschen sind, wodurch die Notwendigkeit eines derartigen Funktionsprinzips für starker Parasiten und Giften exponierten und dadurch gefährdeter Lebewesen unterstrichen wird.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass durch die Ergründung der Bedeutung der IgE-Moleküle für die Ausprägung von allergischen Reaktionen auch der Erkenntnisstand hinsichtlich der Möglichkeiten für eine effizienten Immunabwehr von exogenen, unmittelbar lebensbedrohlichen Schadeinwirkungen vergrößert werden konnte. Künftige Untersuchungen werden noch eingehender klären müssen, warum in bestimmten Fällen die Funktionalität des Immunsystems gegen harmlose exogene Antigene, wie es die Vielzahl von Allergenen darstellt, nicht im adäquaten Ausmaß gegeben ist und es zur Hyperreagibilität führt. Denkbar ist es, dass dies einerseits durch eine stärkere Disposition für IgE-Antworten bedingt ist, aber möglicherweise auch eine mangelhafte nachgeschaltete IgG-Antwort, um dieses Antigen unbeschadet eliminieren zu können, dafür verantwortlich gemacht werden kann. Ein diesbezügliches Fehlen einer Reaktion mit geringerem Nebenwirkungspotential, welche ggf. Überreaktionen einer IgE-Antwort ausgleichen sollte, wäre auch ein Hinweis, dass die beiden Funktionsweisen in gut abgestimmter Synergie auf das Einwirken von exogenen Schäden reagieren und diese zum Wohle des betroffenen Organismus effizient beseitigen können.

## LITERATUR

1. BEHRING & KITASATO. [On the development of immunity to diphtheria and tetanus in animals]. Dtsch Med Wochenschr 90, 2183 (1965).
2. PORTIER, P. & RICHET, C.R. De l'action anaphylactique der certainvenins. CR Soc Biol 54, 170-172 (1902).
3. BOSTOK, J. Case of a periodical affection of the eyes and chest. Med Chir Trans 10, 161 (1819).
4. RAMIREZ, M.A. Horse asthma following blood transfusion: Report on a case. JAMA 73, 984-985 (1919).
5. PRAUSNITZ, C. & KÜSTNER, H. Studien über die Überempfindlichkeit. Zentralbl Bakteriol 86, 160-169 (1921).
6. COCA, A.F. & COOKE, R.A. On the classification of the phenomenon of hypersensitivity. J Immunol 8, 163-182 (1923).
7. BLACK, C.A. A brief history of the discovery of the immunoglobulins and the origin of the modern immunoglobulin nomenclature. Immunol Cell Biol 75, 65-68 (1997).
8. ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. & HATHORN, E.M. Blocking of Prausnitz-Küstner Sensitization with Reagin by 'a Chain' of Human Gamma1a-Globulin. Immunochemistry 1, 197-207 (1964).
9. ISHIZAKA, K. & ISHIZAKA, T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol 99, 1187-1198 (1967).
10. ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. & HORNBROOK, M.M. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity wth gamma-E-globulin antibody. J Immunol 97, 840-853 (1966).
11. BENNICH, H.H., et al. Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. Immunology 15, 323-324 (1968).
12. ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. & HORNBROOK, M.M. Allergen-binding activity of gamma-E, gamma-G and gamma-A antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reaginic antibody. J Immunol 98, 490-501 (1967).
13. ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. & LEE, E.H. Biologic function of the Fc fragments of E myeloma protein. Immunochemistry 7, 687-702 (1970).
14. STANWORTH, D.R., HUMPHREY, J.H., BENNICH, H. & JOHANSSON, S.G. Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. Lancet 2, 330-332 (1967).
15. JOHANSSON, S.G. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. Lancet 2, 951-953 (1967).
16. WIDE, L., BENNICH, H. & JOHANSSON, S.G. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. Lancet 2, 1105-1107 (1967).
17. OETTGEN, H.C. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 137, 1631-1645 (2016).
18. WARR, G.W., MAGOR, K.E. & HIGGINS, D.A. IgY: clues to the origins of modern antibodies. Immunol Today 16, 392-398 (1995).
19. METZGER, H. & KINET, J.P. How antibodies work: focus on Fc receptors. FASEB J 2, 3-11 (1988).

20. MUKAI, K., TSAI, M., STARKL, P., MARICHAL, T. & GALLI, S.J. IgE and mast cells in host defense against parasites and venoms. *Semin Immunopathol* 38, 581-603 (2016).
21. WU, L.C. & ZARRIN, A.A. The production and regulation of IgE by the immune system. *Nat Rev Immunol* 14, 247-259 (2014).
22. HELLMAN, L.T., AKULA, S., THORPE, M. & FU, Z. Tracing the Origins of IgE, Mast Cells, and Allergies by Studies of Wild Animals. *Front Immunol* 8, 1749 (2017).

## 4.

# Wie häufig sind Allergien und gibt es Unterschiede bei den Geschlechtern?

FELIX WANTKE

„Allergien nehmen ständig zu, jeder Vierte ist heute bereits allergisch.“ Mit diesen Schlagworten ist man ständig konfrontiert. Aber sind wirklich so viele Menschen allergisch oder muss man hier differenzieren?

Von einer Allergie spricht man, wenn ein Patient klinische Beschwerden hat und eine Allergie im Test festgestellt werden kann. Von einer allergischen Sensibilisierung spricht man, wenn der Patient keine Beschwerden, aber einen positiven Allergietest hat. Diese Differenzierung ist wichtig, um Personen nicht unnötigerweise zu verunsichern. Es ist aber möglich, dass ein sensibilisierter Patient eines Tages Beschwerden bekommt.

Sensibilisierungen und Allergien können kommen, aber auch wieder vergehen.

---

„**POSITIVER ALLERGIETEST MIT BESCHWERDEN =  
ALLERGIE**“

„**POSITIVER ALLERGIETEST OHNE BESCHWERDEN =  
ALLERGISCHE SENSIBILISIERUNG**“

---

Aufgrund neuer österreichischer Daten ist anzunehmen, dass bis zu 50 Prozent der Kinder eine allergische Sensibilisierung haben und etwa 20 Prozent an einer klinisch relevanten Allergie leiden. Und es scheint aufgrund wiederholter Untersuchungen wirklich so zu sein, dass allergische Sensibilisierungen zumindest geringfügig