

Zusammenfassung

Im Vordergrund der Entwicklung der Allergologie der letzten 30 Jahre steht die Entwicklung der In-vitro-Diagnostik zur Bestimmung des IgE. Es folgen Nachweismethoden für das eosinophile kationische Protein bei atopischer Dermatitis, der Mastzelltryptase, der Sulfidoleukotriene und des Lymphozytentransformationstests bei Arzneimittelallergien. Die Terminologie der Allergene wird vereinheitlicht, Allergenextrakte standardisiert und rekombinante Allergene hergestellt. In vivo folgen Arbeiten zum Atopie-Patch-Test und dem „repeated open application test“. Der Photopatchtest half auch potenziell photoallergische Medikamente vor Markteinführung auszugrenzen. Auf der therapeutischen Seite zeigt die Hyposensibilisierung langfristig eine Senkung der Arzneimittelkosten und der Krankenhausaufenthalte. Leukotrienantagonisten und der Anti-IgE-Antikörper drängen auf den Markt. Die „highly-active antiretroviral therapy“ führt zu häufigeren Arzneimittellexanthenen. Hyposensibilisierungsschemata auf Penizillin und Insulin werden erarbeitet und das Lyell-Syndrom genauer klassifiziert. Zu neuen Krankheitsbildern wird geforscht, zur Latex-Kontakturtikaria mit Kreuzreaktionen auf Nahrungsmittel, der Azetylsalicylsäure-Idiosynkrasie, zum hereditären angioneurotischen Ödem, zum ACE-Hemmer induzierten Quincke-Ödem und zum Hydroxyäthylstärke-Pruritus. Das Schema nach Coombs und Gell erfährt eine Erweiterung, um auch Krankheitsbilder wie die Granulombildung nach Injektion von Füllmaterialien oder die autoimmune Urtikaria abzubilden. In der Umweltmedizin fordert der immer noch ungeklärte Symptomenkomplex der „multiplen Chemikalien-Sensitivität“ Aufklärung.

Abstract

In the last 30 years allergy research in dermatology is dominated by the development of in vitro test assays for IgE. Consecutively tests for eosinophilic cationic protein in atopic dermatitis, mast cell tryptase and sulfidoleucotriens have been established. For drug allergies the lymphocyte transformation test was developed. The terminology and standardization of allergens and recombinant allergens have been established. In vivo work was done on atopy patch test and on the “repeated open application test”. The Photopatchtest was also a tool to eliminate photoallergic drugs before market launch. Therapeutically, hyposensibilization has shown to reduce the costs for drugs and in-patient-treatments. Leucotriene antagonists and anti-IgE treatment were developed. The “highly-active antiretroviral therapy” has shown to induce allergic drug reactions frequently. Recommendations for hyposensibilization in penicillin or insulin allergic patients are given and Lyell syndrome was classified. New disease entities have been studied, latex contact urticaria with cross reactions to foods, acetylsalicylic intolerances, hereditary angioneurotic oedema and pruritus to hydroxyethyl starch. The classification of Coombs and Gell was enlarged to include granulomatous reactions after the application of fillers or autoimmune urticaria. In environmental medicine research is focused on the symptom complex of multiple chemical sensitivity.

Institutsangaben

Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Mannheim, Klinikum Mannheim gGmbH

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christiane Bayerl · Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Mannheim · Klinikum Mannheim gGmbH · Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 · 68167 Mannheim · E-mail: christiane.bayerl@haut.ma.uni-heidelberg.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2004; 30: 385–392 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2004-825743 · ISSN 0340-2541

Jede Darstellung der Neuentwicklungen in der Allergologie wird subjektiv sein und muss sich hier zudem auf die Größe eines Artikels beschränken. Daher werden hier nur einige der Meilensteine beschrieben. Im Vordergrund stehen technische Veränderungen, die dann auch zu Weiterentwicklungen der Diagnostik führen. Damit kann den klinischen Veränderungen und neuen Krankheitsbildern gut begegnet werden.

Technische Veränderungen

Mit der Entdeckung der Immunglobuline 1966/67 von Ishizaka und Johansson war der Grundstein gelegt, immunologische Methoden zu entwickeln, um die Soforttypallergie, damals „reaginsche“ Überempfindlichkeit, nicht nur klinisch nach der Anamnese oder im Hauttest, sondern laborchemisch im Blut zu erfassen. 1972 entwickelte Foucard dafür den Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) mit Präsentation eines Allergens, an das IgE bindet und durch spezifisches Anti-IgE erkannt wird. Der Papier-Radio-Immuno-Sorbent-Test (PRIST) präsentiert das Anti-IgE, das an eine Papierscheibe gebunden ist. Das in der Serumprobe enthaltene IgE bindet daran und wird von markiertem Anti-IgE erkannt. Beim CAP („capacity“) (Pharmacia) wird das Allergen analog dem RAST eingesetzt, ist aber an ein Kunststoffschwämmchen gebunden. Der Magic-Lite (Chiron, Bayer) und der Ala STAT (DPC Biermann) verwenden Allergene in flüssiger Form. Mit Streifen-tests wie z. B. dem Allerodip (Allergopharma) sind semi-quantitative Messungen möglich. Mehrere Allergene sind auf einem Nitrozellulose-Streifen untergebracht.

Neben dem Gesamt IgE, das bei atopischer Diathese erhöht gefunden werden kann – aber nicht muss – wurde die Bestimmung des eosinophilen-kationischen Proteins (ECP) zum Verlaufs- oder Therapiemonitoring etabliert [10]. IgG- und IgM-Antikörper werden bei Serumkrankheit und Immunkomplex-Reaktionen oder IgG4-Antikörper als Marker des Erfolgs einer Hyposensibilisierung mit Immunoblot, Radioimmunoassay (RIA) oder Enzymimmunoassay (EIA) bestimmt. Mit der Western-Blot-Technik kann nach elektrophoretischer Auftrennung von Allergenextrakten zudem die individuelle Reaktion eines Serums gegen Einzelproteine sichtbar gemacht werden.

Die Mastzelltryptase wird mittlerweile bei Verdacht auf Todesfälle durch anaphylaktische Reaktionen oder bei Verdacht auf Mastozytose bestimmt. Der Histaminrelease, die Degranulation basophiler Leukozyten oder die FACS-Analyse überprüfen die IgE-vermittelten Reaktionen an basophilen Leukozyten. Der „cellular Allergen-Stimulation-Test (CAST)“ nach De Weck misst Sulfidoleukotriene nach Allergenstimulation und kann z. B. die ASS-Idiosynkrasie erfassen. ELISA Verfahren werden eingesetzt, um Allergene in Proben zu messen, die RAST-Inhibition zur Messung der Potenz der Allergene.

Die Allergologie hat sehr profitiert von der Entwicklung molekularbiologischer Methoden wie der PCR durch Mullis 1987. So konnte mit Hilfe der molekularen Genetik kürzlich gezeigt werden, dass die frühkindliche Neurodermitis mit einem Locus auf Chromosom 3 und Asthma auf Chromosom 20 gekoppelt ist [29]. 1987 entsteht das TH1/TH2-Konzept von T. Mossmann. Heute ist es zwar nicht mehr ganz aktuell, wird jedoch als Yin-Yang-Theorie weiterhin vor allem aus didaktischen Gründen verwendet. Es

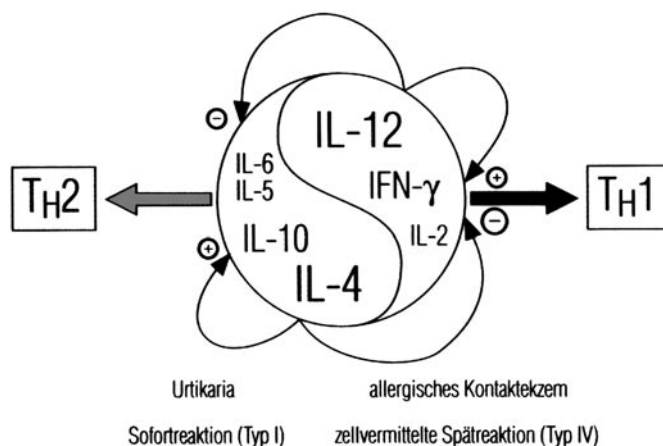


Abb. 1 Nach der Yin-Yang-Theorie fördert eine Betonung des TH 1 die Typ IV-Reaktionen und ein Übergewicht des TH 2 Soforttypreaktionen.

zeigt, dass IFN- γ die TH-2- und die IgE-Produktion dämpft, und IL-4 die TH-2-Differenzierung fördert und damit auch die IgE-Bildung (Abb. 1). IL-4 setzt in Makrophagen die Bildung von IL-12 herab, womit z. B. die Abwehrschwäche von Atopikern gegenüber mikrobiellen Erregern erklärt wird. 1988 beschreibt R. L. Coffmann das Interleukin 4. IL-4 wird gebildet in T (CD4+ -TH 2)-Zellen und Mastzellen, bindet an seinen Rezeptor CD 124 und unterstützt die B-Zellreifung und IgE-Bildung.

Eine Terminologie der Allergene, z. B. Bet v 1 für das erstbeschriebene Allergen der Birke (*Betula verrucosa*) wird vorangetrieben. Bet v 1 findet sich aber auch in den Pollen von Erle, Hasel, Eiche und Buche und in den kreuzreagierenden Nahrungsmitteln Apfel, Steinobst, Nüsse, Karotten und Sellerie. Ab 1989 entwickeln Kraft und Baldo rekombinante Allergene. In der Nomenklatur erhalten rekombinante Allergene ein vorangestelltes „r“.

Die Überlegenheit eines Bienengift-Extraktes zur Hyposensibilisierung vor einem Ganzkörperextrakt wurde 1978 von Hunt gezeigt. Mittlerweile stehen bereits rekombinante Allergene zur Verfügung, z. B. gegen Phospholipase A2 des Bienengifts. Bisher kann noch nicht abschließend beurteilt werden, ob rekombinante Allergene einen therapeutischen Fortschritt bei der Hyposensibilisierung gegen Hymenopteren bringen.

Ein großer Fortschritt war die Standardisierung der Allergenextrakte im Auftrag der WHO. Ähnlich wie beim „Urmeter“, haben wir nun einen Standard zur Verfügung, Extrakte, die 100 000 IU pro Fläschchen Allergenlösung enthalten und Vergleiche zwischen Testlösungen und Hyposensibilisierungslösungen ermöglichen.

Ein semiquantitativer Milbenkot-Allergennachweis, der Acarex-Test® [6] wurde zum Monitoring der Effektivität der Hausstaubsanierung im häuslichen Umfeld herangezogen. Über den Farbumschlag in den gesammelten Hausstaubproben konnte die „Milbenmenge“ abgeschätzt werden.

Klinisch große Relevanz haben die Nachweisverfahren der Heparin-induzierten Thrombozytopenien. Weitere Heparinkomplikationen sind Typ I-Reaktionen mit Urtikaria und Angioödem und Typ IV-Reaktionen in Form von Kontaktekzemen [17]. Die

heparininduzierte Thrombozytopenie, HIT 1, basiert auf einer Hemmung der Aktivität der thombozytären Adenylatzyklase, ist oft spontan reversibel und verläuft milde. Die Thrombopenie bei der HIT II geht mit einem erhöhtem Thrombose- und Embolierisiko einher. IgG-Antikörper gegen einen Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 vermitteln den Immunkomplex-zytotoxischen Mechanismus über Fc γ -RII-Aktivierung. Die zerfallenden Thrombozyten wiederum wirken stark Thrombose-fördernd [28]. Der heparininduzierte Plättchenaggregationstest (HIPA-Test) wäre in diesen Fällen der HIT II positiv. Heparin wird dann umgesetzt auf niedermolekulare, wenig sulfatierte Heparinoide wie Danaproid (Orgaran[®]), rekombinantes Hirudin (Refludan[®]) oder das Heparinpentasulfid Fondaparinux (Arixtra[®]) [18, 27].

Der Lymphozytentransformationstests wurde 1967 von Halpern für wissenschaftliche Fragestellungen zur Spättypreaktion entwickelt und insbesondere bei Fragen zu Arzneimittelallergien eingesetzt. Mikrosomen besitzen die Fähigkeit ähnlich wie Cytochrom P-450 Medikamente zu metabolisieren und wurden in einer Weiterentwicklung des LTT eingesetzt [16].

Veränderungen der Diagnostik in vivo

Bei der Neurodermitis zeigten sich positive Epikutantestreaktionen auf typische Äroallergene (Atopie-Patch-Test) mit guter Korrelation zu klinischen Exazerbationen bei ärogenem und kutanem Kontakt mit diesen Allergenen [30]. Begründet wird dieses Testvorgehen durch den Nachweis von IgE und IgE-Rezeptoren auf Langerhanszellen in der Epidermis. Kommerzielle Atopie-Patch-Test-Substanzen stehen bisher nicht zur Verfügung. Zur Prävention einer Neurodermitis durch hypoallergene Kost in der Schwangerschaft liegen mittlerweile Metaanalysen und ein Cochrane-Review vor, die zeigen, dass eine derartige Einschränkung der Mutter nicht sinnvoll ist. Das Risiko für atopische Erkrankungen des Kindes wird dadurch nicht gesenkt.

Nahrungsmittelallergien oder Überempfindlichkeiten betreffen nicht nur das Hautorgan, Auge, Respirationstrakt oder Herz-Kreislaufsystem bei Anaphylaxien, sondern auch den Gastrointestinaltrakt. Die Symptomatik äußert sich als Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Meteorismus. Das Allergen wird endoskopisch appliziert und eine Rötung beurteilt. Der intestinale Provokationstest bei Erwachsenen steckt noch in den Kinderschuhen und ist mit endoskopischen Maßnahmen verbunden. Aufgrund der Invasivität der Maßnahme ist es fraglich, ob sich das Konzept durchsetzt.

Als Komplikation des Epikutantests beim „klassischen Kontakt- ekzem“ wurde das „Angry Back Syndrom“ beschrieben, als Zeichen einer sehr starken allergischen Reaktion auf üblicherweise mehrere der auf die Rückenhaut applizierten Testsubstanzen [21]. Es reagiert fast die gesamte Rückenhaut „falsch positiv“ mit. Entsprechend kann das Ergebnis nicht verwertet werden. Die Arbeitsgruppe des „Informationsverbundes Deutscher Kliniken“ (IVDK) und die „Deutsche Kontaktdermatitis-Gruppe“ (DKG) aktualisieren u. a. Auswahl und Konzentration der zu testenden Substanzen. Tab.1 zeigt den Vergleich der häufigsten Kontaktallergene in der Internationalen Kontaktdermatitis-Forschungsgruppe (ICDRG) 1967 mit den Daten zu Beginn der Arbeit

Tab. 1 Sensibilisierungsquoten im historischen Vergleich

Studie Zeitraum n	ICDRG 1967 4825	IVDK 1990 4140	IVDK 2002 7880
Nickel-(II)-Sulfat	7,2	17,3	17,7
Duftstoff-Mix	n.t.	7,6	7,8
Perubalsam	6,5	6,6	8,2
Kobalt-Chlorid	6,9	7,3	7,0
p-Phenylendiamin	4,9	5,1	4,2
Wollwachsalkohole	2,7	3,2	4,0
Kalium-Dichromat	6,1	6,5	5,5
Kolophonium	3,3	3,5	4,1
MCI/MI (Kathon CG)	n.t.	3,5	2,3
Neomycin	3,7	3,9	2,3
Thiuram-Mix	2,1	2,8	2,6
Formaldehyd	3,6	2,4	1,7
Paraben-Mix	2,0	2,0	1,3
Benzocain	4,1	2,4	1,1
Epoxidharz	n. t.	1,1	1,4
Terpentin	6,0	0,7	1,4

ICDRG: International Contact Dermatitis Research Group.

des Informationsverbundes Deutscher Kliniken (IVDK) 1990 bis zu den aktuellen Daten 2002.

Bleibt die Relevanz eines positiven Epikutantests unklar, wird der „repeated open application test (ROAT)“ eingesetzt, z. B. bei Substanzen, die neben der kontakallergischen Potenz eine irritative Wirkung haben. Die verdächtige Substanz wird dann 2mal täglich über 1–4 Wochen offen auf die Ellenbeuge aufgetragen und die Reaktion wird beurteilt. An der Standardisierung dieses Tests wird zur Zeit gearbeitet.

Im Gespräch mit Patienten über die Notwendigkeit der Allergenkarenz gegenüber Nickel ist der Nachweistest über Nickelionen basierend auf dem Farbumschlag nach rosa mit dem Dimethylglyoximtest (Abb. 2) sehr hilfreich [24].

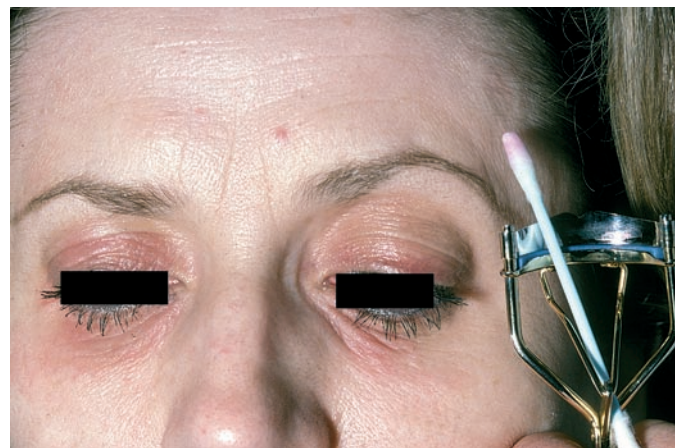


Abb. 2 Nickelnachweistest in einer Wimpernzange bei rezidivierenden Lidexzemen.

Der Photopatchtest, von Jung beschrieben [19], dient dem Nachweis photoallergischer Reaktionen und der Abgrenzung von allergischen oder phototoxischen Reaktionen von anderen lichtprovozierten Erkrankungen. Die verdächtigen Substanzen werden auf der Rückenhaut rechts und links der LWS/BWS analog dem Epikutantest spiegelbildlich aufgebracht und nach 24 Stunden erstmals abgelesen. Danach wird eine Rückenhälfte mit 5 oder 10 J/cm² UVA bzw. mit der halben Erythemdosis UVB belichtet. Nach 48 bis 72 Stunden werden beide Rückenhälften abgelesen und beurteilt. Eine Reaktion nur auf der belichteten Seite mit Crescendo bis 72 Stunden spricht für eine photoallergische Reaktion. Durch konsequente – in dem Fall gerechtfertigte – vor allem „prophetische Testungen“ konnten die photoallergischen Medikamente eliminiert oder gar nicht mehr eingeführt werden. Die intensive Zusammenarbeit mit der Pharmaindustrie ermöglichte die Reduzierung der Photoallergien von 4% der Kontaktallergien auf unter 1%. Zurück blieben vor allem pflanzliche Photoallergene. Weiterentwickelt wurden Testmodelle für belichtete Sofortteste u. a. auch für die Lichturtikaria. Das seltene Krankheitsbild kann durch Strahlung im Spektrum der Röntgenstrahlung bis hin zum sichtbaren Licht ausgelöst werden. Schemata zur UVA-1 Ultra-Rush-Hyposensibilisierung sind erprobt [5].

Klinische Veränderungen

Zu den kausalen Therapien der Soforttyp-Allergie gehört weiterhin die Allergenkarrenz und die spezifische Hyposensibilisierung, 1911 von Noon erstmals beschrieben. Seit mehr als 30 Jahren werden Glutaraldehyd- und Formaldehyd modifizierte Allergene oder kleinere Allergenbruchstücke, die Allergoide, eingesetzt. Wässrige Allergenextrakte werden adsorbiert an Aluminiumhydroxid, Tyrosin oder neuestens auch an das Adjuvanz Monophosphoryl-Lipid A, um eine langsame Allergenfreisetzung zu erzielen. Mittlerweile ist nicht nur die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung in vielen Studien erweisen, sondern auch präventive Effekte konnten belegt werden, z. B. die Senkung der Häufigkeit des Bronchialasthmas bei hyposensibilisierten Kindern. Nachgewiesen ist zudem die Wirtschaftlichkeit der Hyposensibilisierung durch Senkung langfristiger Arzneikosten und Krankenhausaufenthalte.

Basis der symptomatischen Therapien sind die Glukokortikosteroide und Antihistaminika, daneben aber auch die Mastzellstabilisatoren Dinatrium Cromoglicicum und Ketotifen aus den 70er-Jahren. Die Geschichte der Antihistaminika reicht weiter zurück, bis zu Bovet in den 30er-Jahre. Unter den symptomatischen Therapien wurde das Spektrum der Therapiemöglichkeiten an der Haut ergänzt durch die Calcineurinantagonisten Pimecolimus und Tacrolimus.

In den 80er-Jahren beschrieb Samuelson die Leukotriene, ehemals mit dem Namen „slow reacting substance of anaphylaxis“, in ihrer chemischen Struktur. Sie entstehen aus der Arachidonsäure über die 5-Lipoxygenase. Sie haben chemotaktische (LTB₄) oder anaphylaktogene und bronchokonstriktorische Wirkung (LTC₄, LTD₄, LTE₄). Es folgte die Entwicklung der Leukotrien-Antagonisten [1]. Seit kurzem sind Sulfidoleukotrienantagonisten für das allergische Asthma bronchiale auf dem Markt (Montelukast, Zafirlukast). Die Therapie des allergischen Asthma bronchiale ist

vereinheitlicht worden und folgt einem 4-Stufen-Schema, das fast alle Arbeitsgruppen akzeptiert haben.

Nicht allergenspezifisch ist der 1997 von C. Heuser propagierte Ansatz der Anti-IgE-Therapie mit dem monoklonalen Antikörper E 25, Omalizumab, der in den USA zur Therapie des Asthma bronchiale zugelassen ist. Die klinische Bedeutung lässt sich zur Zeit noch nicht abschätzen.

1978 wird der Begriff der „Pseudoallergie“ von P. Kallós geprägt [11], mittlerweile definiert als „nicht immunologische Überempfindlichkeit mit klinischen Symptomen, die allergischen Erkrankungen entsprechen“. Dazu zählen vor allem Enzymmangelzustände (Laktose- oder Fruktoseintoleranz), die Freisetzung von Entzündungsmediatoren über Farbstoffe, Konservierungsstoffe oder Salicylate oder toxische Effekte durch Verunreinigungen (Bakterientoxine) oder bei längerer Lagerung (Histamin) entstehend.

Das Spektrum der Medikamentenallergien erstreckt sich von der anaphylaktischen Reaktion bis hin zum Lyell-Syndrom. Aus den 80er-Jahren stammt eine Auflistung der häufigsten Auslöser tödlicher anaphylaktischer Reaktionen [35]:

- Anästhetika
- Relaxantien
- Antibiotika
- Röntgenkontrastmittel.

Da es dennoch nötig wurde Pharmaka, auf die ein Arzneimittel-exanthem aufgetreten war, erneut zu geben, entstanden für diese Ausnahmefälle Schemata zur Hyposensibilisierung z. B. für Penicilline oder Insulin [13, 34]. Mit der Entwicklung neuer therapeutischer Substanzen und Kombinationen z. B. der „highly-active antiretroviral therapy (HAART)“ zur Behandlung der HIV-Infektion traten auf die dort eingesetzten Substanzen neben den typischen Nebenwirkung des Lipodystrophie-Syndroms auch häufiger Arzneimittel-exantheme auf. Arzneimittelunverträglichkeiten bei HIV-Infektion betreffen vor allem Sulfonamide, Cotrimoxazol, Tuberkulostatika und Hemmer der Reversen Transkriptase vom Nukleosid-Typ [20].

Seit 1956 und der Erstbeschreibung durch Lyell hat das Krankheitsbild des Lyell-Syndroms eine klare Klassifikation und Abgrenzung erhalten. Wir unterscheiden zwischen

- dem staphylogenen Lyell-Syndrom der Neugeborenen und Kleinkinder mit subkornealer Blasenbildung,
- der Arzneimittelinduzierten toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) = Lyell-Syndrom mit junktionaler Blasenbildung bei Erwachsenen mit Schleimhautbefall.

Bullöse Arzneimittelreaktionen werden unterteilt in

- Erythema exsudativum multiforme mit weniger als 10% Ausdehnung auf der Körperoberfläche und den typischen Kokarden,
- Stevens-Johnson-Syndrom ohne Kokarden, aber mit Maculae und Schleimhautbefall
- TEN mit großflächigen Erythemen und Schleimhautbefall [23].

Das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen in Freiburg sammelt und analysiert seit 10 Jahren die Kasusitiken und gibt Hitlisten der am häufigsten auslösenden Medikamente heraus: Sulfonamide, Aminopenizilline, Chinolone, Chlormezanon, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure, Oxica-me, Pyrazolone und Allopurinol.

Die Frage der Kortikosteroidgabe bei TEN wird immer noch kontrovers diskutiert. Mittlerweile besteht Einigkeit, dass wenn u. a. mit Steroiden behandelt wird, dies sehr früh, aber nicht zu lange geschehen sollte. Kleinere Fallsammlungen und Kasuistiken liegen vor zu Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Thalidomid, intravenösen Immunglobulinen und der Plasmapherese [36].

Die Forschung zur Allergotoxikologie legte den Grundstein zur Umweltmedizin in der Dermatologie/Allergologie [4]. In großen epidemiologischen Studien wurden allergische Atemwegserkrankungen und irritative Erkrankungen der oberen Luftwege zwischen dem ehemaligen West- und Ostdeutschlands verglichen [4, 25]. Die allergische Rhinitis und das allergische Asthma bronchiale waren in Ostdeutschland seltener als in Westdeutschland. Typ I-Schadstoffe wie Schwefeldioxid und große Schwebstaubpartikel waren typisch für die industrielle Luftverschmutzung im Osten und führten zu irritativ-entzündlichen Atemwegsreizungen. Typ II-Schadstoffe wie Stickstoffoxide, flüchtige organische Substanzen und ultrafeine Partikel, die typisch für die westliche, verkehrsbedingte Umweltverschmutzung sind, fördern eher die Entwicklung allergischer Atemwegserkrankungen. Aber auch die Pollen selbst erfahren durch Luftschadstoffe eine morphologische Veränderung, die verantwortlich für den Allergenausstrom ist. Schadstoffbelastete Pollenkörner wiederum aktivieren Entzündungsmediatoren. Kinder, die auf dem Bauernhof groß wurden, hatten weniger Allergien als Großstadtkinder [15].

Neue Krankheitsbilder

Erkenntnisse über pathophysiologische Zusammenhänge und „Anti-Aging“-Angebote haben zur Entwicklung von neuen Krankheitsbildern geführt. Notwendig war daher die Erweiterung der Klassifikation pathogener Immunreaktionen nach Coombs und Gell (1963) um die Reaktionstypen V und VI (Tab. 2). Diese Klassifikation wird den neu aufgetretenen Krankheitsbildern gerecht. Es sind nicht mehr nur die Injektionsgranulome z.B. nach Hyposensibilisierung oder nach Applikation Zirkonium-haltiger Deodorantien, die Granulome auslösen. Maßnahmen der ästhetisch rekonstruktiven Dermatologie, z.B. die Injektion von Fillern zur Augmentation von Gesichtsfalten oder die Injektion von Farbpigmenten zur bleibenden Darstellung einer Lippenkontur (Abb. 2) oder Lidstrichs [32] führen zur Induktion von Granulomen.

Als Typ VI-Reaktionen mit stimulierender/neutralisierender Reaktion können z.B. als Sonderformen der chronischen Urtikaria angesehen werden, die eine positive Hauttestreaktion auf autologes Serum aufweisen. Antikörper gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεR1) werden gefunden [14] (Abb. 3, Abb. 4). Entsprechend gestaltet sich die Therapie schwierig, das Ansprechen auf Antihistaminika ist schlecht und auf Immunsuppressiva besser.

Tab 2 Erweiterung der Klassifikation nach Coombs und Gell

Typ	Pathogenese	Krankheitsbilder	Pathophysiologische Auslöser/Beispiele
V	Granulomatöse Reaktion	Injektionsgranulome (2–5 Wochen nach Injektion)	Granulome nach Injektion von Fillern, histologisch Epitheloidzellgranulome
VI	Stimulierende (durch spezifische Ak-Wirkung) oder neutralisierende Überempfindlichkeit	Autoimmunthyreoiditis Myasthenia gravis Reverse Anaphylaxie Chronische „auto-immune“ Urtikaria	LATS = long acting thyroid stimulating hypersensitivity, AK gegen den Acetylcholinrezeptor an der motorischen Endplatte Injektion von AK gegen Zellen führt zu Unverträglichkeitsreaktionen, z.B. Anti-IgE oder Ak gegen den IgE-Rezeptor Auto-Ak gegen FcεR1



Abb. 3 Positiver autologer Serumtest bei chronischer Urtikaria.

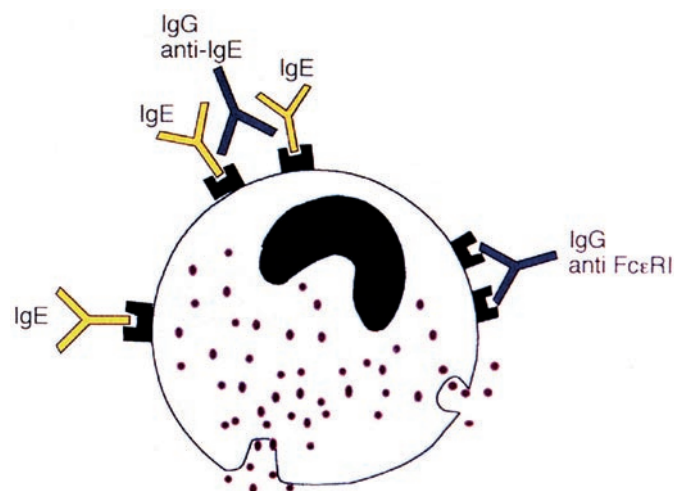


Abb. 4 Bei der autoimmunen Urtikaria werden Antikörper gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor FcεR1 gefunden.

Jubiläum
Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Die exogen allergische Alveolitis wird als Typ III- und Typ I-Reaktion mit humoralen, lymphozytären und granulomatösen Reaktionen beschrieben [29], S. 198ff.), ausgelöst durch:

- Bakterienantigene: Micropolyspora faeni, Farmerlunge, Thermoactinomyces sacchari, Tabakarbeiterlunge
- Enzyme: Alkalase, Maxatase, Waschmittellunge
- Pilze: Alternaria, Holzarbeiter-, Papierarbeiterlunge, Penicillium casei, Käsewäscherlunge, Botrytis cinerea, Winzerlunge
- tierische Allergene: Vogelfedern, -kot, -ei, Vogelhalterlunge, Rattenserumantigene im Rattenurin, Tierpflegerlunge
- Chemikalien: Isozyanate, Isozyanat-Alveolitis in der Kunststoffherstellung.

Als Erstes als allergisch eingestuft wurde die Farmerlunge von Pegys 1963. Die akute Form ist gekennzeichnet durch Dyspnoe, Fieber, Husten, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit nach einer Latenzzeit von 6–12 Stunden mit Infiltraten im Röntgen-Thorax und einer restriktiven Ventilationsstörung mit Diffusionsstörung. Der Nachweis kann über präzipitierende Antikörper und Provokationstestung geführt werden. Chronische Verlaufsformen allergischer Alveolitiden stellen nach wie vor eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. Röntgenologisch zeigen sie eine Lungenfibrose und erhöhte Entzündungsmarker.

Die Latex-Kontakturtikaria hat einen Boom erlebt. Bis hin zu 10% der Beschäftigten in medizinischen Berufen waren betroffen. Die Umstellung auf ungepuderte Latexhandschuhe und die Ersatzmöglichkeiten durch Nitril oder Neopren im beruflichen Umfeld haben zur Entspannung der Situation beigetragen. Bedeutsam ist die Abklärung etwaiger Kreuzreaktionen zu Nahrungsmitteln (Abb. 5, Abb. 6) [3,33].

Die Azetylsalicylsäure-Idiosynkrasie mit der Symptomatik Asthma und Urtikaria findet sich oft vergesellschaftet mit einer Polyposis nasi und chronischer Sinusitis und wird nach ihrem Erstbeschreiber 1968 Samter'sche Trias genannt. Pathophysiologisch werden eine direkte Mediatorfreisetzung oder eine Komplementaktivierung, Stimulation von Thrombozyten oder eine Modulation des Eikosanoidstoffwechsels diskutiert [37]. Für das Aspirin-induzierte Asthma bronchiale und in manchen Fällen für die Polyposis nasi hat sich die adaptive Desaktivierung bewährt, d.h. die tägliche Einnahme von 500 mg Aspirin. Auf die ASS-getriggerte Urtikaria oder anaphylaktische Reaktionen auf Aspirin hat dieses Therapiekonzept jedoch keinen Effekt.

Die Gabe von nichtsteroidalen Antiphlogistika gleichzeitig mit einem Allergenkontakt führt über Summationseffekte zur „ASA Augmentation“ [26]. Ähnliche Summationseffekte kennen wir von der „Exercise induced Urtikaria“, dem Zusammenreffen von sportlicher Tätigkeit und Allergenkontakt [31].

Hereditäre angioneurotische Ödeme (HANE) können familiär gehäuft auftreten. Sie werden durch lokale Traumata ausgelöst. Der Defekt des C1-Esterase-Inhibitors kann durch Substitution mit Berinert® im Akutfall behoben werden, das mittlerweile zur Medikamentenausstattung jeder Notfallaufnahme gehört. Weitere Therapieoptionen sind Danazol oder Stanazol, androgene Substanzen, die die Konzentration des C1-Esterase-Inhibitors steigern, oder die Epsilon-Amino-Caprinsäure, die als Fibrinolysehemmer wirkt [7,12].



Abb. 5 Latexallergien können als Soforttypallergien, aber auch als Spättypallergien im Epikutantest nachgewiesen werden, hier ein Latexhaltiges Kondom (Latexfreie Alternative: Avanti®).



Abb. 6 Nahrungsmittelkreuzallergene zu Latex sind „Exotische Früchte“ wie Banane, Avokado, Kiwi, Mango, Papaya, Feige, aber auch u. a. Buchweizen, Kastanie und Artischocke.

Differentialdiagnostisch ist das HANE abzugrenzen vom ACE-Hemmer induzierten Angioödem, dem eine Aktivierung des Kalikrein-Kinin-Systems zugrunde liegt [2].

Beschwerden nach Infusionen mit Hydroxyäthylstärke (HAES)-Infusionen können zwei Ursachen haben. Eine Pseudoallergie kann eine anaphylaktoide Reaktion erklären. Weiter kennen wir den ausgesprochen therapieresistenten HAES-Pruritus. Eine histaminunabhängige direkte Stimulation von Nozizeptoren wird vermutet. HAES ist verbreitet als Plasmasubstitut aufgrund des geringen Risikos anaphylaktischer Reaktionen im Vergleich zu den Dextranen. Mit zunehmender applizierter Infusions-Dosis zeigen sich Vakuolisierungen durch Ablagerungen der HAES in Histiozyten, Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße, basalen Keratinozyten, Epithelien der Schweißdrüsen und kleinen peripheren Nervenendigungen, wobei Letzteres für den Juckreiz verantwortlich gemacht wird. In peripheren Nervenendigungen verschwinden die Ablagerungen nach Monaten. In dieser Zeit sind Opiatrezeptorantagonisten wie Naltrexone eine Therapieoption

[22], insbesondere da der HAES-Pruritus therapeutisch sonst nicht anzugehen ist. Da Pruritus auch über endogene Opiate modifiziert und über zentrale Opiat-Rezeptoren wahrgenommen wird, unabhängig von Histamin, ist diese am zentralen Nervensystem angreifende Therapie hilfreich. Kasuistisch wird über ein Ansprechen des HAES-Pruritus auf Capsaicin und PUVA berichtet.

Schlagworte unserer Zeit sind Chemisierung der Umwelt, Elektrosmog, Schwermetallbelastung, Strahlung, Ozon und Schadstoffe aus unserer Umwelt, die als Auslöser von Krankheiten diskutiert werden. Die neue Zusatzbezeichnung Umweltmedizin trägt dem Rechnung und ist seit 1. Mai 1995 in der Weiterbildungsordnung der Ärztekammern verankert. Umweltmedizinische Fragestellungen erfordern oft die Zusammenarbeit aller medizinischer Disziplinen und inhaltlich insbesondere die Dermatologie/Allergologie, aber auch die Toxikologie, Immunologie, Arbeitsmedizin und die Allgemeine Hygiene. Der Mensch empfindet sich zunehmend als „erdrückt“ von chemischen, physikalischen und biologischen Einflüssen. Zum „Okö-Syndrom“ einem von Ring vor mehr als 20 Jahren geprägten Begriff, sind neue Termini getreten wie „Sick Building Syndrome“, „Chronic Fatigue Syndrome“, „Multiorgan-Dysästhesie“, „Multiple Chemical Sensitivity Syndrome (MCS)“ [9]. Unter MCS wird ein ungeklärtes Beschwerdebild verstanden, bei dem kleinste Mengen verschiedenartiger chemischer Substanzen bei einer kleinen Zahl von Personen vielfache Symptome hervorrufen (Tab. 3 u. 4). Beim Treffen der Weltgesundheitsorganisation in Berlin 1996 wurde unter Mitwirkung des Umweltbundesamts und des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin festgehalten, dass auch andere Ursachen als chemische für gleichartige oder ähnliche Beschwerdebilder, wie beim MCS geklagt, vermutet werden. Man einigte sich darauf, den Begriff MCS

zu ersetzen durch idiopathische, d.h. ohne erkennbare Ursachen entstandene umweltbezogene Unverträglichkeiten, „Idiopathic Environmental Intolerances (IEI)“. Die Ätiologie ist bisher noch nicht geklärt. Erklärungsmodelle sind Vergiftungen durch Umweltschadstoffe, individuelle Enzymdefekte der Betroffenen, Chemikalien-bedingte Störungen des Immunsystems, allergologisch begründete Überempfindlichkeiten, Nervenschädigungen oder olfaktorisch/limbische Schädigungen durch Umwelttoxinen und psychiatrische oder psychosomatische Erkrankungen. Es bleibt unbestritten, dass betroffene Patienten unter starkem Leidensdruck stehen und Forschungsbedarf zu Natur und Ursachen umweltbezogener Unverträglichkeiten besteht.

Trotz aller positiven Entwicklungen bleiben weitere allergologische Aufgaben. Piercing an der Konjunktiva des Auges ist eine neue Modeströmung. Die Folgen aus allergologischer Sicht sind noch nicht klar. Offensichtlich ist in unserem Gesundheitswesen die Pollinose nicht mehr abgebildet, und Antihistaminika werden für diese Indikation nicht mehr als Kassenleistung übernommen. Wir sind weiterhin gefordert in unserem Bemühen um eine gute Versorgung der Allergiker.

Literatur

- 1 Barnes W, Piper P, Castello J. The effect of an oral LT antagonist L-649923 on histamine and leukotriene D4-induced bronchoconstriction in normal man. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 816–821
- 2 Bayerl C, Haghi D, Kurzen M, Jung EG. Quinke-Ödem, Symptom eines Hypereosinophilie-Syndroms oder Nebenwirkung eines ACE Hemmers? *Akt Dermatol* 1996; 22: 230–232
- 3 Bayerl C, Seiler WG, Nebe T, Jung EG. Anaphylaktische Reaktion nach Affenbiß. *Allergo J* 1997; 6: 297–300
- 4 Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C et al. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 69–74
- 5 Beissert S, Stauder H, Schwarz T. UVA rush hardening for the treatment of solar urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1030–1032
- 6 Bischoff E, Schirmacher W. Farbnachweis für allergenhaltigen Hausstaub. 1. Mitteilung. *Allergologie* 1984; 7: 446–449
- 7 Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000; 356: 213–217
- 8 Bovet D, Staub AM. Action protectrice des éthers-phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *CR Soc Biol Paris* 1937; 124: 547–549
- 9 Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: An overview. *Occup Med* 1987; 2: 655–661
- 10 Czech W, Krutman J, Schöpf E, Kapp A. Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive marker for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 351–355
- 11 Diamant B, Kallos P. Acetylsalicylic acid intolerance – a nonimmunologic phenomenon. *Nord Med* 1978; 93: 31–32
- 12 Djukanovic D, Bayerl C. Mischbild eines histaminvermittelten Angioödems und eines hereditären Angioödems bei hereditärem C1-Inhibitormangel. *Akt Dermatol* 2000; 26: 238–240
- 13 Federlin K. Insulinallergie. *Dtsch Med Wochenschr* 1974; 99: 535–537
- 14 Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεpsilonR1α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998; 101: 243–251
- 15 Gassner-Bachmann B, Wüthrich B. Bauernkinder leiden selten an Heuschnupfen und Asthma. *Dtsch Med Wschr* 2000; 125: 924–931
- 16 Hahn C, Roseler S, Fritzsche R et al. Allergic contact reaction to dexpanthenol: lymphocyte transformation test and evidence for microsomal-dependent metabolism of the allergen. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 81–83
- 17 Harenberg J, Hoffmann U, Huhle G, Winkler M, Bayerl C. Cutaneous reactions to anticoagulants. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 69–75

Tab. 3 Beschwerden, die von Multiple Chemical Sensitivity (MCS) Patienten angegeben werden

Alkohol- und Nahrungsmittelintoleranz allergische Beschwerden
Atem- und Herzbeschwerden, Herz-Kreislaufsensationen, Durchblutungsstörungen
Augenbrennen, Schleimhautreizungen
Benommenheit, Denk-, Konzentrations-, Gedächtnisstörungen Dreh- und/oder Schwankschwindel
Kopf-, Muskel-, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe
Sprachstörungen, Depressionen, Reizbarkeit, Erschöpfbarkeit, Müdigkeit
Übelkeit, Verdauungsstörungen

Tab. 4 Ausschlusskriterien für MCS nach Cullen (9)

Monosymptomatische Befindlichkeitsstörungen
Dauerbeschwerden
Pharmakologisch/allergologisch/physiologisch oder biochemisch erklärbare Beschwerden
Beschwerden ohne nachweisbare Exposition
Zeitlich vor dem angeschuldigten Auslöser aufgetretene Beschwerden
Beschwerden bei „hoher“ Konzentration im Bereich der Wirkschwellen

- ¹⁸ Harenberg J, Huhle G, Wang L, Hoffmann U, Bayerl C, Kerogwan M. Association of heparin-induced skin lesions, intracutaneous tests, and heparin-induced IgG. *Allergy* 1999; 54: 473–477
- ¹⁹ Jung EG. Die belichtete Epikutantestung. *Akt Derm* 1981; 7: 163–165
- ²⁰ Kreuter A, Schugt I, Hartmann M et al. Dermatological diseases and signs of HIV infection. *Eur J Med Res* 2002; 21: 57–62
- ²¹ Luderschmidt C, Heilgmeier G, Ring J, Burg G. Polyvalente Kontaktallergie versus „Angry-Back-Syndrom“. *Allergologie* 1982; 5: 262–268
- ²² Metzke D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 533–539
- ²³ Mockenhaupt M, Norgauer J. Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen. *Allergologie* 2001; 24: 419–432
- ²⁴ Neuberth-Dahlke A, Bayerl C. Eine Wimpernzange mit Nickel als mögliche Ursache eines periorbitalen Kontaktekzems. *Akt Dermatol* 2000; 26: 115–118
- ²⁵ Nicolai T, Bellach B, Mutius EV et al. Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 886–892
- ²⁶ Paul E, Gall HM, Mechlin A, Möller R, Müller I. Acetylsalicylic acid (ASA)-augmentation in relation to ASA-intolerance. *Allergo J* 2001; 10: 269–272
- ²⁷ Peitsch WK, Glorer E, Dempfle C-E, Back W, Bayerl C, Goerdts S. Akral betonte Hautnekrosen. *Hautarzt* 2004; 55: 410–413
- ²⁸ Raskob GE, George JN. Thrombotic complications of antithrombotic therapy: a paradox with implications for clinical practice. *Ann Intern Med* 1997; 127: 839–841
- ²⁹ Ring J. Hrsg. *Angewandte Allergologie*, 3. Auflage München: Medizin & Wissen, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft, 2004: 194–202
- ³⁰ Ring J, Kunz B, Bieber T, Vieluf D, Przybilla B. The „atopy patch test“ with aeroallergens in atopic eczema. *J Allerg Clin Immunol* 1989; 82: 195
- ³¹ Schliz M, Rauterberg A, Jung EG. Nahrungsmittelabhängige, anstrengungsinduzierte Anaphylaxie. *Akt Dermatol* 1995; 21: 264
- ³² Schurig V, Konz B, Ring J, Dorn M. Granulombildung an Test- und Behandlungsstellen durch intrakutan verabreichtes, injizierbares Kollagen. *Hautarzt* 1986; 37: 42–45
- ³³ Siebold D, Roth V, Jung EG, Bayerl C. Nutritiv bedingte Typ I-Sensibilisierung auf Buchweizen (*Fagopyrum esculentum*). *Allergo J* 1999; 8: 365–367
- ³⁴ Sullivan TJ. Antigen-specific desensitization of patients allergic to penicillin. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 500–508
- ³⁵ Van Arsdel PP, Jr. Allergy and adverse drug reactions. *J Am Acad Derm* 1982; 6: 833–845
- ³⁶ Viard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490–493
- ³⁷ Voigtländer V, Walter E, Siess R et al. Acetylsalicylic acid intolerance: a possible role of complement. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 1981; 66, Suppl 1: 145–155

Buchbesprechung

Haaranalytik – Technik und Interpretation in Medizin und Strafrecht

B. Madea, F. Mußhoff

Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2004. 395 S., 125 Abb., 66 Tab., Geb. 89,95 €. ISBN 3-7691-0437-4

Prof. Dr. Burkhard Madea, Direktor der Rechtsmedizin Bonn, und Priv. Doz. Dr. Frank Mußhoff, Toxikologe, ebenfalls am Institut für Rechtsmedizin der Universität Bonn, sind die Herausgeber eines Fachbuches, das sich mit dem Thema der Haaranalytik beim Menschen und im Tierreich befasst. Der Schreibstil ist verständlich bei hohem wissenschaftlichen Niveau. Die Verständlichkeit wird vor allem durch Fallbeispiele aus der Sicht von Gutachtern und klare Gliederung erreicht. Nach einer Einführung in die Biologie des Haares und rechtlichen Grundlagen wird Historisches aus der Kriminalgeschichte dargestellt. Die Ausführungen im Hauptteil des Buches basieren auf Inkorporationsmodellen, z.B. dem Verhältnis der Fremdstoffkonzentration im Haar zur Fläche unter einer Plasmakonzentrationszeitkurve, verknüpft mit biochemischen Überlegungen. Einflussgrößen sind der Stofftransport durch Zellmembranen, der Fremdstoffmetabolismus und die Melaninaffinität vieler Substanzen. Störgrößen sind körperfremde Substanzen, die durch Umwelteinflüsse abgelagert werden. Neben der ausführlichen Darstellung der analytischen Untersuchungsmethoden und deren Problematik werden spezielle Analyte vorgestellt wie Opiate, Kokain, Kannabinoide, Amphetamine, Halluzinogene, Medikamentenwirkstoffe, Alkoholmarker, Schwermetalle und Dopingsubstanzen. Die Indikation für eine solche Analytik wird vorgestellt für den Arbeitsplatz, aus juristischer und medizinischer Sicht, einschließlich der DNA-Analyse. Besonders herauszuheben sind die hervorragenden Tabellen und die vielfältigen Abbildungen. Literatur- und Stichwortverzeichnis runden das Handbuch ab. Aktualität besitzt der Band in hohem Maße. Der Leserkreis wird sich zusammensetzen aus Medizinern, Naturwissenschaftlern und Juristen. Das Fachbuch wird seiner Auslobung als „Referenzwerk“ für Haaranalytik voll auf gerecht.

Christiane Bayerl, Mannheim