

Allergie im Selbstversuch – v. Pirquets Arm in der Moulagensammlung des Dermatologischen Ambulatoriums Stadtspital Triemli Zürich

B. Wüthrich, S. Borelli, M. Geiges und S. Lautenschlager

Clemens von Pirquet (1874 – 1929) (eigentlich Clemens Peter Freiherr Pirquet von Cesenatico, genannt de Merdagam) hat bekanntlich den Begriff „Allergie“ am 24. Juli 1906 in einem Artikel in der Münchner Medizinischen Wochenschrift erstmalig verwendet [1]. Ende des 19. und Anfangs des 20. Jahrhunderts führten die Entdeckung und Isolierung verschiedener Erreger und die Bereitstellung von Impfstoffen und Heilseren zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu neuen Erkenntnissen bezüglich der körperlichen Abwehr von Krankheitserregern sowie anderen körperfremden Stoffen, wie beispielsweise biologischen Toxinen und Umweltgiften, und somit zur Erforschung des Immunsystems – Voraussetzung für das Verständnis der Mechanismen, die zur Krankheit führen. Das Konzept der Allergie war somit das Resultat von Forschungen im Bereich von Impfung und Serumkrankheit. „In den letzten Jahren ist eine Reihe von Tatsachen gesammelt worden, welche in den Bereich der Immunitätslehre gehören, aber unter diesen Namen schlecht passen: die Befunde von Überempfindlichkeit am immunisierten Organismus. Diese beiden Ausdrücke schreien gegeneinander; unter immun stellen wir uns doch einen Organismus vor, welcher gegen eine Krankheit geschützt ist,

von ihr nicht mehr angegriffen wird; und der soll gleichzeitig gegenüber derselben Krankheit überempfindlich sein? Diesen Widerspruch hat schon v. Behring gefühlt, als er den Tod von gegen Tetanus hoch immunisierten Tieren an kleinen Mengen desselben Toxins als „paradoxe Reaktion“ (heute als „anaphylaktischer Schock“, BW) bezeichnete. Eine „Paradoxie“ können wir doch nur als Ausnahmefall gelten lassen; je mehr man aber in dieses Gebiet eindringt, desto weiter reicht die Gesetzmäßigkeit, und wir kennen schon jetzt eine große Anzahl von Krankheitsprozessen, bei denen Symptome von Überempfindlichkeit getroffen werden. Hierher gehören: Tetanus, Tuberkulose, Diphtherie, Serum, Organextrakte, diverse Eiweißsubstanzen, Heufieber“, so v. Pirquet [1]. Und weiter: „Der Geimpfte verhält sich gegenüber der Lymphe, der Luetische gegenüber dem Syphilisvirus, der Tuberkulose gegenüber dem Tuberkulin, der mit Serum Injizierte gegenüber dem Serum anders als ein Individuum, welches mit dem betreffenden Agens noch nicht in Berührung gekommen ist; er ist deswegen noch weit entfernt, unempfindlich zu sein. Alles, was wir von ihm sagen können ist, dass seine Reaktionsfähigkeit geändert ist. Wir brauchen ein

werden auch die Gifte der Mücken zu rechnen sein, insoweit hernach Erscheinungen von Unter- oder Überempfindlichkeit auftreten. Aus diesem Grunde werden wir auch die Pollen des Heufiebers, die Urtikaria erzeugenden Substanzen der Erdbeere und Krebse, wahrscheinlich auch eine Reihe organischer Substanzen, welche zu Idiosynkrasie führen, unter diesem Namen vereinigen können. Die Bezeichnung Immunität soll auf jene Prozesse beschränkt werden, wo die Einbringung der fremden Substanzen in den Organismus gar keine klinische Reaktion gibt, wo also eine vollkommene Unempfindlichkeit vorhanden ist.“ Den Begriff „Allergie“ setzte von Pirquet aus den beiden griechischen Wörtern *allos* (andere) und *ergon* (Wirkung) zusammen. Allergie heißt also nichts anderes als „andere Wirkung“, „anders reagieren“ und wird heute auf krankmachende Immunreaktionen nach Kontakt mit natürlichen Umweltstoffen eingeschränkt. Zur Dokumentation der gesteigerten Reaktion – u.a. – impfte sich v. Pirquet im Selbstversuch über 5 Tage wiederholt mit Kuhpocken und ließ das Resultat am 27. Juli 1905 durch Dr. Carl Henning (1860 – 1917) in einer Moulage festhalten. Diese Moulage von Pirquets vor allem Vorderarm zeigt zwölf Stunden nach der Impfung eine Quaddel mit Erythem, eine Nekrose nach 48 Stunden sowie die langsame Abheilung bis zum fünften Tag. Die Moulage wurde auch als Photographie in Pirquets Buch „Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie“ von 1907 [2] und weiteren zeitgenössischen Lehrbüchern abgebildet, womit die Bedeutung des Versuchs zur damaligen Zeit weiter betont wird. Eine Kopie der Moulage, welche sich noch heute im Besitz des Dermatologischen Ambulatoriums des Stadtspital Triemli Zürich (ehem. Städtische Poliklinik für Dermatologie) befindet, wurde zu Unterrichtszwecken von Professor Max Tièche (1878 – 1938), dem Gründer der Städtischen Poliklinik für Dermatologie in



Abb. 1. Die Moulage mit dem Arm Pirquets befindet sich im Dermatologischen Ambulatorium Stadtspital Triemli, Zürich (Quelle des Fotos: Dermatologisches Ambulatorium Stadtspital Triemli Zürich).

neues Wort für die Zustandsänderung, die der Organismus durch die Bekanntschaft mit irgendeinem organischen, lebenden oder leblosen Gift erfährt. Für diesen allgemeinen Begriff der veränderten Reaktionsbereitschaft schlage ich den Ausdruck Allergie vor.“ Und weiter: „Der Geimpfte, der Tuberkulöse, der mit Serum Injizierte werden den respektiven Fremdkörpern gegenüber allergisch. Ein Fremdkörper wiederum, welcher den Organismus durch ein- oder mehrmalige Einverleibung, zu einer Veränderung der Reaktion beeinflusst, ist ein Allergen. Zu den Allergenen

Zürich verwendet. Die Kopie dieser Moulage wurde von Carl Hennings Sohn Theodor signiert und stammt aus seinem Moulage-Atelier, das er 1920 in Wien gründete (Abb. 1) [3]. Die Zeitpunkte der Ablesung in der Beschriftung der Kopie unterscheiden sich von denen des Originals, wie in den entsprechenden Photographien ersichtlich ist. Da gleichzeitig die Reaktionen identisch sind, muss davon ausgegangen werden, dass es sich um einen Fehler beim Kopieren der Beschriftung handelt. Heute stellt die Moulage ein eindrucksvolles Zeitzeugnis der Forschung während der Geburtsstunde der Allergologie dar.

In seiner 1907 erschienenen Habilitationsschrift führte Pirquet seine 1906 eingeführte Allergietheorie weiter aus, er wurde damit zum Begründer der medizinischen Allergielehre [2]. Innerhalb weniger Jahre eroberte der neue Ausdruck „Allergie“ den ganzen Erdkreis und verdrängte die ältere Bezeichnung „Idiosynkrasie“ u.a. [4]. Von Pirquet entwickelte auch eine Methode zur (Früh-) Diagnose der Tuberkulose, den Tuberkulin-Hauttest, der auch als Pirquet-Reaktion bezeichnet wurde [5].

Literatur

- [1] *Pirquet C v.* Allergie. Munch Med Wochenschr. 1906; 30: 1457-1458.
- [2] *Pirquet CF v.* Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Aus der K.K. Universitäts-Kinderklinik in Wien. Leipzig, Wien: Franz Deuticke; 1907.
- [3] *Borelli S, Geiges M, Wüthrich B, Lautenschlager St.* Pirquets concept of allergy: documentation of a self-experiment with cow pox vaccination captured in a wax model on July 27th 1905. Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org. 2005; 417 (Suppl): Abstract.
- [4] *Bergmann KC, Bergmann I., Schadewaldt H.* Bebilderte Geschichte der Allergologie. Deisenhofen: Dustri; 2004.
- [5] *Pirquet C v.* Tuberkulindiagnose durch cutane Impfung. Berlin klin Wschr. 1907; 44: 644.

Zum „Atopie“-Begriff, zur Genetik der Atopien und zu den Immunglobulinen E (IgE)

B. Wüthrich

Einleitung

Experimentelle Arbeiten und die Intuition von Clemens v. Pirquet führten 1906 zum Begriff „Allergie“, als Ausdruck einer veränderten Fähigkeit des Organismus auf eine fremde Substanz (auf ein Allergen) zu reagieren [1]. In der Folge beschäftigten sich mehrere Forscher mit der Epidemiologie und der Genetik der Allergien. Robert Anderson Cooke (1880 – 1960) (Abb. 1) und van der Veer A. publizierten 1916 die Auswertungen einer epidemiologischen Studie bei 504 Personen mit Asthma, Heuschnupfen, Urtikaria, Angioödem und akuter Gastroenteritis, wovon 48,4% eine positive familiär Allergianamnese aufwiesen, wohingegen dies nur bei 14,5% der Familien der Kontrollgruppe zutraf. Sie postulierten einen autosomal dominanten Erbgang [2]. Dies ist die erste Studie – noch vor der Einführung des „Atopie“-Begriffes – über die genetische Zusammengehörigkeit von Asthma und Rhinitis allergica. Diese wurde später mit Einschluss der Neurodermitis und dem konstitutionellen Kindereczem [3] durch umfangreiche, epidemiologische Untersuchungen [4, 5, 6] bestätigt. Die Annahme eines einzelnen Erbfaktors – wie Cooke und van der Veer postulierten – trifft nicht zu; am ehesten handelt es sich bei den Atopien, insbesondere bei der Neurodermitis atopica, um eine multifaktorielle Vererbung (additive Polygenie) mit Schwellenwerteffekt [7].

Der Prausnitz-Küstner-Übertragungsversuch

Carl W. Prausnitz (1876 – 1963) (Abb. 2) und sein Assistent Heinz Küstner (1897 – 1963) waren am Hygiene-Institut in Breslau tätig. Küstner war Fischallergiker. Sie veröffentlichten 1921 die Ergebnisse ihrer Selbstversuche [8]: Prausnitz injizierte sich Küstners Serum in die Bauchhaut und am nächsten Tag an die gleiche Stelle einen verdünnten Fischextrakt. Es entwickelte sich dort schnell eine Quaddel (Schwellung und Juckreiz), nicht aber am Ort einer Kochsalzinjektion als Kontrolle.

Kommentar: Dieser Versuch – als Prausnitz-Küstner-Test bezeichnet – wies erstmals hautsensibilisierende Serumantikörper nach und war für die Allergieforschung ein Meilenstein. Die Reproduzierbarkeit dieses Prausnitz-Küstner-Versuchs bzw. Tests (PK-T) gilt aus heutiger Sicht als Startpunkt der Untersuchung hautsensibilisierender Antikörper und ihrer Nachweismethoden.

Der „Atopie“-Begriff

Arthur Fernandez Coca (1875 – 1959) (Abb. 3) und R.A. Cooke haben den Begriff „Atopie“ (a-topos = am falschen Ort, daneben stehend, wie ihnen der Altphilolo-



Abb. 1. Robert Anderson Cooke (1880 – 1960) (<https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm:nlmuid-101412629-img>).



Abb. 2. Carl Prausnitz (1876 – 1963) (<https://cau.gelehrtenverzeichnis.de/person/6ef4530d-b0e0-d9a9-916a-4d763fb8520a?lang=en>).

die Publikation von Prausnitz und Küstner [8] gekannt. Auch zeigte sich später, dass atopische Manifestationen auch bei Pferden, Hunden, Katzen und bei niederen Tierspezies vorkommen können [10, 11].

Arthur Ferdinand Coca (1875 – 1959) und Ella Grove modifizierten den Atopie-Begriff weiter, indem sie nun auch die hitzelabilen Serumfaktoren berücksichtigten, die sie als atopische „Reagine“ bezeichneten [12]. Erst 1966 wurden die „Reagine“ vom Ehepaar Kimishige und Teruko Ishizaka als Antikörper der neu entdeckten IgE-Klasse identifiziert (14, 15, 16] (siehe unten).

Einteilung der allergischen Mechanismen

Robert Royston Amos („Robin“) Coombs, (1921 – 2006) (Abb. 4) und Philip George Houthem Gell (1914 – 2001) (Abb. 5) teilten die allergischen Krankheiten nach ihren pathophysiologischen Mechanismen in vier Typen ein [17]: Typ-I- bis Typ-III-Reaktionen werden durch Antikörper vermittelt, während die Typ-IV-Reaktion durch T-Zellen ausgelöst wird. Im engeren Sinne versteht man heute unter Allergie oft nur die Typ-I-Allergie (Sofort-Typ-Allergie, durch „Reagine“ vermittelt).

Diese klassische Einteilung von Immunreaktionen, die zu allergischen Krankheiten führen, ist vor allem aus didaktischen Gesichtspunkten sehr bedeutend: drei der vier Allergie-Mechanismen lassen sich auch an der Haut mittels Intrakutantests nach Verabreichung des entsprechenden Antigens demonstrieren: Typ-I (Sofortreaktion): Quaddel; Typ-III (Immunkomplexreaktion): hämorrhagische Papel, histologisch findet sich eine leukozytoklastische Vasculitis; Typ-IV (Spätreaktion); Typ IVa vom Tuberkulin-Typ: Papel nach 24 – 48

ge E. Perry von der Columbia-Universität vorschlug) in die medizinische Terminologie eingeführt [9]. Sie glaubten unter diesem Begriff eine menschliche Form der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Umweltsubstanzen (Allergene) gegenüber der Anaphylaxie abgrenzen zu müssen, welche auch in anderen Spezies induziert werden kann. Zu den Atopien, „a strange disease“, wie Coca es nannte, wurde eine Anzahl familiär vorkommender, an eine genetische Disposition verknüpfter Krankheiten gezählt, die urtikarielle Sofortreaktionen auf Umweltallergene aufwiesen und sich meist in Form von Asthma oder Heuschnupfen äußerten. Als Charakteristika der Atopie haben Coca und Cooke u. a. aufgeführt, dass sie nicht passiv mittels Blut sensibilisierter Personen übertragbar war. Offenbar hatten sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht



Abb. 3. Arthur Fernandez Coca (1875 – 1959) (<https://dicciomed.usal.es/creador/523>).



Abb. 4. Robert Royston Amos Coombs, (1921 – 2006) (https://en.wikipedia.org/wiki/Robin_Coombs).

Stunden, Typ IVb vom Ekzem-Typ: Ekzempapelnchen und Knötchen nach epikutaner Applikation des Antigens mittels Pflaster (ähnlich der Moro-Probe). Am Beispiel von vielen Arzneimitteln, zum Beispiel Penicillin, lassen sich klinisch alle vier Typen, inkl., Typ II, zytotoxischer Typ, demonstrieren. Dem Typ II (Thrombopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie), wurde später ein Typ IIb, Stimulatorische Immunreaktion/Reaktion mit Hormonrezeptoren hinzugefügt (Morbus Basedow, Autoimmun-Urtikaria mit Autoantikörpern gegen den IgE-Rezeptor).



Abb. 5. Philip George Houthem Gell (1914 – 2001) (<https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsbm.2003.0010>).