

Aus der Forschungsanstalt für Erkrankungen der Atmungsorgane,
Bad Reichenhall, Deutschland.

DIE BEDEUTUNG KLEINSTER
ANTIGENDOSEN FÜR DAS ASTHMA
BRONCHIALE UND ANDERE
KLINISCHE ALLERGIEN

Von

H. HERBERT CORNET

II.

Die therapeutische Anwendung kleinster Antigendosen.

Die vorausgehende erste Mitteilung befasste sich mit der überraschenden Tatsache, dass bei klinischer Sensibilisierung es gerade kleinste, für die üblichen Tests stark unterschwellige, spezifische Antigendosen sind (Bakterienmischantigene und Hausstaubschimmelextrakte), welche die wichtige Eigenschaft besitzen, bei den untersuchten Allergien (Asthma bronchiale, reinem Emphysem, spastischer Reizbronchitis und Rhinitis vasomotorica) regelmässig und reproduzierbar das klinisch-allergisch sensibilisierte Organ oder Gewebe ohne Chockgefahr zur typischen klinisch-allergischen Reaktion im Sinne einer Herdreaktion zu bringen. Diese Reaktion ist von einer entfernten Antigen-Applikationsstelle an der Haut auslösbar und als Testreaktion für die Feststellung der klinischen Sensibilisierung unter Ausschluss der nichtklinischen wichtig (Organfernreaktion). Im Laufe der Untersuchungen wurden auch therapeutisch nutzbare Vorgänge beobachtet, die im folgenden besprochen werden sollen.

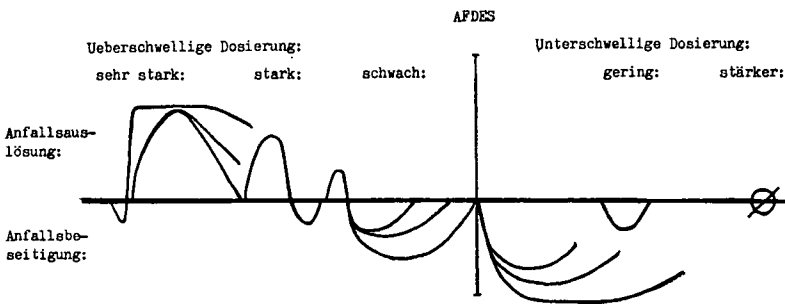
Anlässlich der Bestimmung der Antigenfeinstdosierungsempfindlichkeitsschwelle (AFDES) beim Asthmatiker war aufgefallen, dass in unmittelbarer Nähe dieser Schwelle das

Asthma bei Dauerasthmafällen innerhalb von Stunden schon nachlassen konnte oder oft für 1–3 und mehr Tage völlig verschwand. Diese Beobachtung war regelmässig bei gleicher Antigendosis, wenn diese im 2–3 Tageintervall gegeben wurde, wiederholbar. Es trat also keine Erhöhung der Toleranz für Antigenfeinstdosierungen auf. Es liess sich zudem feststellen, dass nach mehrmaligen derartigen Behandlungen die Asthmaanfälle sich nicht nur weiter abschwächten, sondern auch die Dauer der Wirksamkeit sich rasch ausdehnte und für lange Zeiträume vorhielt. Der Eintritt der Wirkung, der sich in seltenen Fällen schon während der Antigenapplikation einstellen konnte, für gewöhnlich aber innerhalb von 1–18 Stunden zustandekam, war für den Patienten im allgemeinen so auffällig, dass er meist schon spontan davon berichtete. Es war unverkennbar, dass die stärkste Wirkung von einer Antigendosis ausging, die genau an der AFDES lag, also gerade keine Organfernreaktion mehr hervorrief. Bei Dosen unter dieser Grenze schwächte sich die Wirkung schon bei einer Mengenänderung von 0,01 ml entweder deutlich ab oder kam überhaupt nicht mehr zustande. Dagegen vermochte eine Erhöhung der Dosis um 0,01 ml bereits angedeutete bis schwere Asthmaanfälle auszulösen. Zwar war auch die Anfallsreaktion von einer auffälligen Besserung oder einer Beseitigung der vor der Antigengabe bestehenden Asthmabeschwerden gefolgt; je mehr sich jedoch die Antigendosierungen von der AFDES im Sinne einer Verstärkung entfernten, umso heftiger und ausgedehnter wurden die Anfälle und umso schwächer und weniger dauerhaft die therapeutische Wirkung. Die Antigengabe im Bereich der AFDES löst also eine Reaktionswelle aus, die je nach Dosierung biphasischen Charakter annimmt. Die obengenannte der Reaktion nachfolgende Besserung ist ein so charakteristisches und konstantes Zeichen einer ausgelösten Reaktion, dass sie die Unterscheidung von den alltäglichen, üblichen Anfällen ermöglicht, soweit sich die provozierten, asthmatischen Störungen nicht schon durch Abweichungen von dem üblichen Anfallsverlauf (z.B. bei Bindung an eine gewisse Tageszeit) verraten. Da ferner Reak-

tionen 18 Stunden nach Scarifikation nicht mehr vorkommen, sind später auftretende Anfälle nicht mehr auf die Antigengabe zu beziehen. Nur in den Fällen einer sehr starken Überdosierung (im Feinstdosierungsbereich) kann die nachfolgende Besserung ausbleiben, doch ist die Reaktion dann durch ihre Heftigkeit auffällig oder es findet sich eigenartigerweise oft eine vorausgehende Besserung mit nachfolgender, heftiger Verschlechterung. Zunehmende Verschlechterung deutet auf noch stärkere Überdosierung.

Die Erzielung maximaler therapeutischer Wirkungen ist von der Bestimmung der antigenspezifischen AFDES, die praktisch unveränderlich ist, abhängig. Ihre Festlegung erfordert daher die genaue Kenntnis aller Verlaufsformen von Reaktionen im Antigenfeinstdosierungsbereich.

Graphisch lassen sich die Reaktionsabläufe folgendermaßen darstellen:



Diese Reaktionsformen, die an die Schwellenreizbehandlung oder an das Reboundsyndrom von Herschfuss erinnern, sind, was Empfindlichkeit, Stärke und Dauer von Reaktion und therapeutischer Leistung anbelangt, mässigen Variationen, bedingt durch die individuellen Reaktionsverhältnisse des Patienten, unterworfen. Wenn auch offenbar anlagemässig manche Patienten auf Dosisverstärkungen schon geringfügigen Grades heftig ansprechen, so ist doch die weit überwiegende Zahl der Patienten in der Lage, auch eine kräftige Überdosierung ohne erhebliche Schwierigkeiten mit den üblichen, täglichen Asthmamitteln zu bewältigen. Sofort- oder Chockreaktionen traten

wie bereits betont nie auf. Nur 8 von 389 Kranken benötigten die Gabe von Cortisonderivaten intravenös oder ACTH zur Überwindung der Reaktion. Schwache Reaktionen sind im allgemeinen spätestens in einigen Stunden beseitigt, starke können an Heftigkeit bald abnehmend einen Tag anhalten und sehr starke für mehrere Tage, sich langsam abschwächend, vorhalten. Eine, wenn auch nicht ganz verlässliche Faustregel lässt einen gewissen, wenn auch nicht sicheren Schluss auf die Grösse einer Dosierungsüberschreitung zu. Eine Reaktion von eintägiger Dauer entspricht einem Dosierungsirrtum von 0,05–0,1 ml (= eine Verdünnungsstufe), eine von zweitägiger Dauer auf einen solchen von $1\frac{1}{2}$ –2 Verdünnungsstufen und eine von 3tägiger Dauer und mehr auf einen solchen von 3 und mehr Verdünnungsstufen. Die Antigengabe im Feinstdosierungsbereich ruft auch bei unterschwelligen Dosierungen eine, wenn hier auch latente Welle erhöhter Reaktivität hervor, sodass zwischen zwei Antigen gaben ein Mindestintervall von 2 Tagen einzuhalten ist. Selbst bei noch unterschwelliger Dosierung kann bei rascherer Zufuhr durch kumulative Wirkungen eine Asthmareaktion, statt einer rein therapeutischen Wirkung zustande kommen. Im Falle einer Reaktion ist aus den gleichen Gründen ein Intervall von 3 Tagen, bei langdauernden Reaktionen ein solches von 4 Tagen einzuhalten. Bei richtiger Einstellung der Antigendosierung ist im Durchschnitt mit einem ersten therapeutischen Effekt von $1\frac{1}{2}$ –3 Tagen Dauer und mehr zu rechnen. Eine echte therapeutische Wirkung ist immer auffällig. Täuschungen sind gelegentlich durch interkurrente Spontanbesserungen möglich und dann oft erst nach Dosiswiederholung auszuschalten. Eine Heilwirkung wird im allgemeinen erst dann dauerhaft, wenn die nächstfolgende, therapeutische Antigengabe in die noch persistierende Heilwirkung der vorausgehenden fällt. Es ist also wichtig, dass die der Antigengabe folgende Heilwirkung die Zweitagegrenze erreicht. Ist sie von kürzerer Dauer und ist sie, was weniger häufig vorkommt, durch wiederholte Gaben nicht zu verlängern, so kann eine Unterdosierung vorliegen oder die reparative Leistung des Kranken zu schwach oder das Antigen un-

genügend wirksam sein. Die beiden letzten Fälle sind seltener. Die Stärke der zustandekommenden Wirkung nach einer Einzelantigengabe ist nicht von so ausschlaggebender Bedeutung, da der volle Heileffekt oft erst nach mehreren Antigengaben erreicht wird. Jedoch kommen als Schlussergebnis neben völliger Beseitigung des Asthmas auch nur Besserungen von längerer und langer Dauer vor, ohne gänzlichliches Schwinden des Asthmas. Die therapeutische Wirkung kann durch Beimengung von Hilfssubstanzen zum Antigen, von denen in einer späteren Mitteilung noch ausführlicher die Rede sein soll, mächtig verstärkt und ausgeweitet werden. Es lassen sich hierdurch auch deutliche therapeutische Spätwirkungen in Gang setzen. Die Ergebnisse der Verwendung von Autovaccinen nach der gleichen Methode, waren, vielleicht infolge der hier verlangsamten Resorption, die den biphasischen Verlauf der Reaktion stören könnte, weniger befriedigend.

Die Gesamtzahl der notwendigen Antigengaben ist individuell verschieden. Während in den meisten Fällen schon 5–6 richtig liegende, wirksame Antigengaben jahrelange Wirkung erzielen können, ist in Einzelfällen die Gabe von 6–8–10 solcher Scarifikationen nur beschränkt haltbar. Eigenartiger Weise ist die Schwere und das Alter eines Asthmas für den zu erwartenden Heileffekt der Behandlung nicht so ausschlaggebend, ebensowenig wie die Vollständigkeit der Symptombeseitigung. Es gibt Einzelfälle, die hervorragend mit völliger Beseitigung der Beschwerden auf Behandlung ansprechen und die schon nach einigen Wochen rezidivieren und auch solche, die bei unvollständigem Heileffekt die deutliche Besserung des Asthmas auf lange Jahre aufrecht erhalten oder sich in der Folgezeit noch weiter verbessern. Es ist überraschend, dass wie schon früher ausführlicher beschrieben, selbst nach völliger Beseitigung des Asthmas die AFDES bis auf seltenere Fälle gleich bleibt. Derartige seltenere Veränderungen der AFDES während der Behandlung und später schienen zum mindesten in den beobachteten mässigen Grenzen ohne Bedeutung für den endgültigen Heileffekt zu sein. Es war auffällig, dass trotz gleichleibender AFDES eine Beseitigung der Emp-

findlichkeit z.B. gegen Hausstaub bezüglich der täglich üblichen und sogar der aussergewöhnlich starken, nicht parenteralen Exposition nachzuweisen war. Doch konnte auch bei der Behandlung mit Bakterienmisch – und Hausstaub-Schimmelpilzen im Feinstdosierungsbereich z.B. das Schwinden eines Heuschnupfens mehrmals beobachtet werden. Es scheint aber der Grad der erreichbaren Antigenresistenz unterschiedlich auszufallen. Es fällt ferner auf, dass mit fortschreitender, therapeutischer Wirkung die Empfindlichkeit gegen physikalische Allergien abnehmen kann, aber nicht muss. Wenn auch mit einem Antigen, das eine deutliche Organfernreaktion hervorruft, meist eine brauchbare therapeutische Wirkung auslösbar ist, so ist die Frage der Bestimmung des bezüglich der Therapie optimalen Antigens noch nicht abgeklärt. Offenbar vermag ein klinisch wirksames Antigen als Schiene für unterschiedlich viele andere klinische Sensibilisierungen zu dienen.

Ergebnisse: Von insgesamt 389 Fällen scheiden 84 Kranke, deren Therapieergebnisse nicht verwertbar waren, aus. Von den übrigen waren, gemessen am Befinden bei Behandlungsschluss:

Symptomfrei	Deutlich gebessert	Mässig gebessert	Wirkungslos	Ev. Kurwirkung	Techn. Fehler	Zeitmangel	Fehlende Antigenempf.	
121	116	18	50	15	24	25	20	= 389
+ 237			— 68		84 unverwendbar			

= 77,56 % Erfolge und 22,44 % Misserfolge, bei voll durchgeführter Behandlung und bei Antigenempfindlichkeit.

= 60,42 % Erfolge, bezogen auf alle getesteten 389 Dauerasthmafälle.

Der Schwere nach verteilten sich die 303 beurteilten Fälle folgendermassen:

schwer	mittelschwer	rel. leicht	
86 = 28,19 %	162 = 53,47 %	55 = 18,02 %	= 303

Unter Fällen, die mit schwer bezeichnet wurden, sind solche zu verstehen, die vielfache starke Anfälle täglich bei schweren Dauerzustand zeigten, mittelschwere waren solche, die täglich stärkere Anfälle hatten oder einen mittelschweren Dauerzu-

stand boten. Rel. leichte Fälle waren solche, die täglich einen oder mehrere mässige Anfälle aufwiesen oder einen leichten Asthma-Dauerzustand zeigten.

Wenn man die Schwere des Erkrankungszustandes zu den therapeutischen Ergebnissen in Beziehung setzt, so ergibt sich folgendes Bild:

Schwere des Zustandes:		+++	++	+	
Therapieerfolg:	{	+++	31	62	28 = 121
		++	32	63	19 = 114
		+	3	11	5 = 19
		o	20	26	4 = 50
		86	164	55	= 303
Therapieerfolg bei Schwere-Grad:		+++	++	+	
		ca. 73 %	77,44 %	ca. 85 %	

In der Aufteilung auf einzelne Erkrankungsgruppen sieht das Behandlungsergebnis folgendermassen aus:

	Asthma bronch.:		Emphysem:		Rhinitis vasom.:		Allerg. Reizhusten:	
	Lös. A:	Lös. B:	Lös. A	Lös. B	Lös. B	Lös. A	Lös. B	Lös. A
Erfolg:	129	42	22	5	22	4	8	1
Versagen:	47	7	9	0	4	1	2	0
Fälle:	176	49	36		31		11	= 303
Ergebnis:	+ 73,3 %		+ 6/7		+ 5/6		+ 8/9	
Gesamt: + 76,0 %								

Die Verteilung der Dauerhaftigkeit des erreichten, therapeutischen Erfolges stellt sich in 94 Kranken aus meist nach-untersuchten Fällen wie folgt dar:

Wochen	¼ Jahr	½ Jahr	¾ Jahr	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
7	6/1	13/4	4	37/17	13/3	6/1	2
5 Jahre	6 Jahre	Wirkung bis 1 Jahr: = 2/3 der Fälle (circa 68 %)					
5/1	1/1	Wirkung bis ½ Jahr: = 5/6 der Fälle (circa 86 %)					

Die Zahlen hinter dem Strich bedeuten die Kranken, bei denen zum Zeitpunkt der Nachfrage oder Nachuntersuchung

der Erfolg noch anhielt. Die Massierung der Fälle um 1 Jahr ist darauf zurückzuführen, dass meist nur eine Nachricht, nämlich nach einem Jahr erhalten werden konnte und später nicht mehr. Nicht alle Patienten gaben bei Nachfrage an, ob der Erfolg noch weiter anhielt.

Wenn wir die Tabellen betrachten, so ergibt sich, dass die Wirkung der genannten Grenzdosenbehandlung die deutliche Tendenz zeigt, entweder auffällig oder gar nicht vorhanden zu sein. Es ist ferner deutlich, dass die Wirksamkeit der Therapie nach der Seite der schweren Fälle nur mässig abnimmt. Zur Behandlung kamen nur die Fälle, in denen sich nach einem Zeitraum von 8–10 Tagen Kur irgendeine Kurwirkung nicht feststellen liess oder solche Fälle, bei denen anhand früherer Erfahrungen keine Kurwirkung zu erwarten war. Es fand also eine Auslese der therapeutisch ungünstigsten Fälle statt. Es befinden sich unter diesen Kranken auch solche, die überhaupt keine Kurbehandlung erhielten. Gewertet wurden nur solche Fälle, in denen die Grenzdosenbehandlung die beschriebenen auffällige und nur auf sie zu beziehende Wirkung zeigte und der gesetzmässige, auffällig kurzfristige Umschlag von schlechtem Befinden auf weitgehende Besserung oder völlige Befreiung sich innerhalb des üblichen Termins der oben geschilderten Reaktionsabläufe einstellte. Kurwirkungen pflegen sich im allgemeinen nur langsam zu entwickeln und klimatische Einflüsse sind innerhalb der ersten Aufenthaltswoche entschieden. Anderweitige, ursächliche, medikamentöse Behandlungen fanden nicht statt. Schwierig ist die Beurteilung der Spätwirkungen, die gerade bei der Kur vorkommen; sie wurden deshalb nicht mit einbezogen. Die Applikation dieser Therapie im Verlaufe der Kurbehandlung hat den erheblichen Nachteil, dass es so oft an Zeit fehlt. Viele Misserfolge waren nur auf den Zeitfaktor zu beziehen. Zu den 50 reinen Misserfolgen sind auch alle die Fälle gerechnet, bei denen eine richtige Einstellung der Empfindlichkeitsschwelle nicht gelang. Für 14 Fälle war es unsicher, ob sich eine genügende therapeutische Wirkung mit kleinsten Antigendosen erzielen liess. Es finden sich darunter auch Patienten, bei denen keine brauchbare Auskunft

infolge mangelnder Beobachtungsgabe oder ungenügender Mitarbeitsbereitschaft zu erhalten war. In weiteren 12 Fällen dieser Gruppe schien die Schwäche der reparativen Leistung der einzig erklärliche Grund zu sein. In 24 Fällen derselben Reihe bestand sicher eine fehlerhafte Einstellung der Antigendosierung, die es aus Zeitmangel nicht rechtzeitig zu berichtigen gelang, sodass eine Eingliederung in die Misserfolgsgruppe nur bedingt richtig ist. Leider war z.B. erst in der letzten Zeit aufgefallen, dass die antigene Empfindlichkeit im Verlaufe einer Behandlung in einzelnen Fällen abnehmen kann, was eine Erhöhung der Antigendosis zur Erzielung der vollen Heilleistung verlangt. Unter dieser Fehldosierung mag auch ein Teil der 18 nur mässig gebesserten Kranken gelitten haben, die zu den Misserfolgen gerechnet wurden.

Wie wird nun eine Behandlung mit minimalen Antigendosierungen durchgeführt?

Im Prinzip handelt es sich zunächst darum, nach Feststellung der klinischen Sensibilisierung die AFDES für das angewandte Antigen genau zu bestimmen und mit der „Grenz-dosis“, die normaler Weise gleichbleibend ist, zu behandeln. Hier ist es wichtig, da man auf die Angaben des Patienten allein angewiesen ist, diesen dahingehend zu instruieren, dass er sich genau beobachtet und evtl. seine Erfahrungen aufschreibt. Von Bedeutung ist nur, was sich von dem üblichen Asthmaverlauf *deutlich* unterscheidet (auffällige Besserung oder Verschlechterung des Asthmas, Zeitpunkt seines Auftretens, Änderungen des üblichen, tageszeitlichen Anfallsverlaufs, etc.). Der Patient meide zum mindesten bis zur Feststellung der wirksamen Dosis am ersten Tag der Scarifikation alles, was erfahrungsgemäss einen Einfluss auf sein Asthma nehmen könnte. Für eine Behandlung, die vom Patienten Mitarbeit und etwas Beobachtungsgabe voraussetzt, muss verlangt werden, dass seine Urteilsfähigkeit intakt ist. Der Patient ist vor jeder neuen Antigengabe genau nach den Behandlungswirkungen zu befragen. Eine gleichzeitige andere Behandlung mit anderen als symptomatischen Mitteln ist zu unterlassen, da sie das Reaktionsbild verändern kann. Es ist ferner nicht zweckmässig,

prophylaktisch symptomatische Mittel nehmen zu lassen, da sie unter Umständen kleinere, schwächere Reaktionen, wie auch die wichtige Besserung des Asthmas maskieren können. Wenn eine Reaktion allerdings herausgekommen ist, kann und soll sie durch entsprechende Behandlung beseitigt werden, da die Situation ja dann geklärt ist. Akute Infekte sind möglichst rasch bzw. vorher zu beseitigen, da die therapeutische Wirkung im akuten Infekt auszusetzen scheint.

Man beginnt mit der in der ersten Mitteilung beschriebenen Hautscarifikation in der dort genannten Dosierung und notiert jede Antigengabe. Oft lässt sich die wirkliche Empfindlichkeitslage schon von vornherein abschätzen, wenn man etwas mehr Erfahrung gewonnen hat. So zeigen von den adipösen Asthmatikern viele eine erhöhte Empfindlichkeit. Desgleichen muss eine anamnestiche Angabe von mehrfacher Medikamentempfindlichkeit, von nutritiven Allergien, von starker Nervosität, von gehäuften Begleitallergien und starker Empfindlichkeit für physikalische Einflüsse zur besonderen Vorsicht auffordern. Die Frage nach diesen Verhältnissen muss daher vorher geklärt sein, da sie dazu führen kann, die Erstdosierungen um ein bis zwei oder mehr Verdünnungsstufen kleiner zu wählen. Patienten über 60 Jahre sollten vor der Behandlung leicht digitalisiert werden. Patienten mit grösseren alten, tuberkulösen, zirrhatischen Herden sind meist nicht für eine Behandlung mit Bakterienmischextrakten geeignet, desgleichen Patienten über 70 Jahre – ausser bei sehr guter Verfassung – und der akute Status asthmaticus oder seine schwerste Form erst nach Erreichung des Gleichgewichtes durch Cortisonderivate oder ACTH. Bei echten pectanginösen Anfällen ist Vorsicht geboten.

Treten, wie schon früher beschrieben, weder Reaktionen noch eine Besserung mit der Anfangsdosis auf, so steigert man je nach Empfindlichkeit alle 2 Tage um 0,03–0,05 ml, wobei eine Verdünnungsstufe der Menge von 0,1 ml entspricht. Tritt eine Asthmareaktion bzw. Organfernreaktion auf, so geht man bei der nächsten Antigengabe nach einer Pause von 3 Tagen mit der Dosierung zurück und zwar so lange, bis keine Ver-

stärkung bzw. nur mehr eine Besserung der Beschwerden oder eine Beseitigung derselben auftritt und versucht, den günstigsten Punkt einzustellen. Ist dies erreicht, so behandle man zunächst mit der *gleichen* Dosis alle 2 Tage, später, wenn das anfallsfreie Intervall ausgedehnt ist, evtl. alle 3 Tage und länger. Sollte der Patient den Eindruck haben, dass die Wirkung zu schwach ist, so kann man vorsichtig die Antigenmenge um 0,005–0,01 ml steigern, womit man natürlich auch eine Reaktion in Kauf nimmt, die wieder eine Dosisverringerung erzwingt. Lässt sich völlige Asthmafreiheit im Verlauf von einer oder mehreren Antigengaben erzielen, oder hält der Fortschritt an, so ist im allgemeinen kein Grund gegeben, die Antigenmenge zu steigern. Nur bei ungenügender oder nachlassender Wirkung soll dieser Versuch unternommen werden, da damit gerechnet werden muss, dass die Einstellung vielleicht doch nicht am günstigsten Punkte lag, oder weil auch an die Fälle zu denken ist, die imstande sind, ihre Empfindlichkeit herabzusetzen, was ausnahmsweise ein immer neues Einstellen auf den neuen Empfindlichkeitsgrad mit zunehmender Dosis erfordert. Auch bei Erreichung völliger Asthmafreiheit kann sich zwischendurch einmal ein stärkerer Anfall einstellen, wenn der Patient z.B. einer stärkeren, exogenen Antigeneinwirkung oder einem heftigen, physikalisch allergischen Reiz ausgesetzt ist. Doch bleibt ein solches Ereignis meist vereinzelt. Eine massive Antigengabe oder Stressexposition durchbricht oft jeden Schutz. Ist man sich über die Wirkung einer Antigengabe nicht im klaren, so ist es zweckmässig, die gleiche Dosierung zu wiederholen und nicht weiterzusteigern. Der weitere Verlauf hängt ganz davon ab, in wie weit und wie lange der betreffende Organismus Abwehrleistungen zur Verfügung stellt. Leider stehen keine eigenen Beobachtungen über eine Langzeitbehandlung zur Verfügung. Doch scheint es auf Grund vielfacher Wiederholungsbehandlungen begründet, dass eine Dauerbehandlung in grösseren Intervallen, nach Erreichung des gewünschten Effektes bei zu schwacher Dauerleistung zweckmässig ist. Eine Wiederholungsbehandlung kann unter Umständen sogar noch erfolgreicher als die vorausgehende sein,

doch fanden sich auch vereinzelte Fälle, die nach mehrfachen, erfolgreichen Wiederholungen unbefriedigend ansprachen, möglicherweise, weil mit dem angewandten Antigen eine starke Hyposensibilisierung eingetreten war und inzwischen ein anderes Antigen entscheidend wurde.

Es scheint wichtig, auch noch auf einige ungewöhnliche Verlaufsarten, die gelegentlich auftreten, hinzuweisen. Die Tendenz auf Antigenreiz, träge oder überschüssend zu antworten, spielt bei einzelnen Fällen eine Rolle. Während manche Kranke auf eine Dosierungsänderung von 0,02–0,03 ml nur mit einer mässigen Asthmaverstärkung ansprechen und auch gröbere Antigenfehl dosierungen relativ leicht überwinden, kommen auch Kranke vor, die schon auf eine Dosierungsänderung von 0,005 ml relativ heftig reagieren. Es wurde bis jetzt keine Beobachtung gemacht, die auf das Vorliegen einer solchen übermässigen Reaktionsempfindlichkeit im Voraus schliessen liesse. Es wird zweckmässig sein, hochgradig nervöse und medikamentempfindliche Kranke mit Rücksicht auf diese Möglichkeit nur vorsichtig bei der Suche nach der AFDES Antigen dosierungssteigerungen auszusetzen. Ferner kam es trotz richtiger Einstellung der AFDES und nach richtiger, bisher vertragener Antigengabe und ohne andere auslösende Gründe unerwartet zu einer heftigen, 3–4 tägigen Asthmareaktion kommen, wenn die Empfindlichkeit für das angewandte Antigen plötzlich zunimmt. Es ist eigenartig, dass dies meist in einer Grössenordnung von 3 Verdünnungsstufen geschieht. In diesen Fällen lässt sich die therapeutische Wirkung durch eine um 10^{-3} kleinere Antigendosierung wieder herstellen. Leider neigen solche Fälle nach einigen wenigen Antigengaben zu einer weiteren gleichstarken Empfindlichkeitserhöhung und das unter Umständen mehrmals, ohne dass die Gesamtasthmasituation sich verschlechtern würde. Das Asthma kann im Gegenteil bei geduldiger, immer wieder neuer Einstellung der Dosis gebessert werden. Es ist wichtig, auf diese in ihren Ursachen nicht abgeklärte Eigenheit einzelner, weniger Asthmatiker hinzuweisen, da es zweckmässig ist, dass solche Fälle weiterbehandelt oder wenigstens wieder ins Gleichgewicht gebracht werden. Von den Fällen einer unter Behandlung zunehmenden

Antigenverträglichkeit für Feinstdosierungen war schon S. 7 die Rede. Auch die Heilleistung des Organismus ist unterschiedlich stark und verschieden langdauernd und stellt eine Grösse dar, mit der gesondert zu rechnen ist.

Ein eigenartiger weiterer Befund muss noch erwähnt werden, weil er zum Verständnis des Übrigen notwendig ist. Es kann beim Austesten der AFDES vereinzelt vorkommen, dass z.B. zwar ein ausgezeichneter Heileffekt auf das Asthma erzielt wird, dass aber zugleich eine Reaktion von Seiten der Gelenke oder der Haut erfolgt, bzw. umgekehrt, wenn z.B. Rheuma oder Ekzem oder Urticaria mit in der Vorgeschichte vorkommen. Offenbar sind hier einzelne klinisch allergisch betroffene Organe stärker antigenempfindlich als die Lunge, oder umgekehrt, sodass man zu der Ansicht kommen muss, dass zwei verschiedene Organe beim gleichen Kranken entweder für das gleiche Antigen oder für 2 verschiedene Antigene aus dem Antigengemisch verschieden stark empfindlich werden können. Diese Tatsache scheint eine Stütze für die Ansicht zu sein, dass es sich bei der klinischen Sensibilisierung im Bereich der Feinstdosierungen im Prinzip um lokale Organ-sensibilisierungen im Gegensatz zu der anaphylaktischen Allgemeinsensibilisierung handelt. So verstehen wir jetzt das gelegentliche Aufflackern allergischer Störungen unter Behandlung, wie Rheuma, das in 3 Fällen beobachtet wurde, ferner Herzbeschwerden meist im Sinne pectanginöser Klagen (4 Fälle), Migräneanfälle (2 Fälle), Magenbeschwerden und Übelkeit bei Staubantigen! (3 Fälle), Jucken der Haut (3 Fälle), Rhinitis vasomotorica (5 Fälle), Fieber, Hitzegefühl (je 2 Fälle), Akne und Furunkulose (2 Fälle), Schlaflosigkeit, Lungenblutung (gering) (je 1 Fall), Ausschlag mit blutgefüllten Blasen (1 Fall). Diese somit seltenen Begleiterscheinungen waren im allgemeinen ohne wesentliche Schwere, sodass sie nur in Ausnahmefällen zur Aufgabe der Behandlung zwangen. In 4 Fällen also rund 1 % kam es nach Behandlung zu einer längerandauernden Verschlechterung des Asthmas, in 3 Fällen zu einer zweifelhaften. 2 Fälle davon hatten vorausgehend eine günstige Einwirkung der Behandlung.

Es können andere allergische Begleitsymptome trotz hervorragenden Ansprechens des Asthmasymptoms von der Behandlung unberührt bleiben. Oft aber schwinden gleichzeitig mit dem Asthma eine spastische Bronchitis, eine Urticaria, ein Ekzem, eine Rhinitis vasomotorica, ein Quincke-Oedem, anginöse Herzbeschwerden oder physikalische Allergien etc. und eigenartiger Weise auch Pollenallergien. Oft macht sich das Eintreten der Heilwirkung neben dem Schwinden des Asthmas durch das Auftreten eines guten, erholsamen Schlafes, das Gefühl der körperlichen Frische, das Aufhören des Schwitzens, des Hautjuckens, der Nervosität und oft auch der Erkältungsneigung bemerkbar.

Wenn man die Fehlerquellen, die für ein Versagen der Behandlung mit Antigenfeinstdosierungen in Frage kommen können, zusammenstellt, ergibt sich folgendes Bild:

1. Fehlermöglichkeiten bei der Aufsuchung der AFDES:

Verwechslung einer Organfernreaktion mit sonstigen Anfällen – oder normalen Besserungen.

- a) durch Nichtbeachtung der Leitmerkmale (z.B. der nachfolgenden Besserung, der möglichen Reaktionsdauer, etc.)
- b) durch ungenügende Befragung des Patienten, oder dessen falsche Auskunft oder mangelnde Beobachtungsgabe.
- c) Übersehen andersartiger Auslösungsmöglichkeiten, (akuter Infekt, Kälte, Wetter und nutritive Störungen, massive Antigenexposition, Psyche). (Bei Nichtbeachten der Reaktionsleitmerkmale!)
- d) Störwirkungen einer nicht symptomatischen Begleitbehandlung.
- e) Täuschungen durch normale, kurzfristige Besserungen.

2. Fehler hinsichtlich der Antigenapplikation:

- a) Täuschungen durch Antigentnahme aus der falschen Flasche.

- b) Täuschungen durch mangelhafte Notizen über die vorausgehenden Antigendosierungen.
- c) Sehr starke Abweichung der Grösse der Scarifikations-schnitte.
- d) Zu kurze oder zu lange Intervalle zwischen den einzelnen Antigengaben.
- e) Zu kleine oder zu grosse Dosierung im Sonderfalle einer abnehmenden bzw. zunehmenden Antigenempfindlichkeit im Laufe der Behandlung.
- f) Zu kurze Wirkungsdauer des gewählten Antigens, welche die 2 Tagesgrenze nicht erreicht. (Zu schwache Antigenwirkung bzw. – reparative Leistung des Patienten.
- g) Nichtbeachtung der Kontraindikationen.

Wie kann aber nun der therapeutische Effekt verstanden werden?

Vom Standpunkt des Feinstdosierungsbereiches aus gesehen, bedeutet er keine Desensibilisierung, keine Gewöhnungsleistung, keine Skeptolaxie und keine Antianaphylaxie und auch keine Verstärkung der Gegenregulationen, da sich z.B. bei den Fällen mit gleichbleibender Empfindlichkeitsschwelle trotz langdauernder Beseitigung des Asthmas bei Gabe einer überschwelligen Antigenfeinstdosis wieder Asthma auslösen lässt. Wegen des raschen Eintritts und der langen Dauer der Wirkung ist auch an keine Cortison – oder ACTH – ähnliche Wirkung zu denken. Auffällig ist, dass obwohl die AFDES praktisch gleichbleibt, nach Behandlung mit z.B. Staub-Schimmelantigenfeinstdosierungen eine Abnahme oder ein völliges Verschwinden von Hausstaubüberempfindlichkeit beobachtet wurde, desgleichen von Heuschnupfen auf Jahre. Diese Tatsache scheint auf eine Verminderung der Antigenansprechbarkeit im Bereich der üblichen Antigenexposition, also bei gröberen Antigendosierungen, somit auf eine Hyposensibilisierung hier hinzuweisen, als Folge der spezifischen Antigengabe im Feinstdosierungsbereich. Doch dürften solche Effekte nur langsam zu Stande kommen. Es dürfte sich daher bei dem

raschen Einsetzen der Feinstdosierungswirkung eher um eine Blockierung eines noch unbekannten Asthma- oder Allergiefaktors handeln. Die Behandlung mit Antigenfeinstdosierungen an der AFDES folgt zwar den Regeln der Schwellenreiztherapie. Sie kann aber nicht als unspezifische Behandlung angesehen werden, da ihr Erfolg streng an die Verwendung des spezifischen Antigens gebunden ist. Man könnte sie als „Antigengrenzdosenbehandlung“ bezeichnen.

Wenn auch die genannten Ergebnisse für unsere bisherigen Vorstellungen ungewöhnlich scheinen, dürfte eine sich über 8 Jahre hin erstreckende Beobachtungszeit bei über 400 Kranken, – andere Antigene und Indikationen mit eingerechnet, – für die Richtigkeit der Beobachtungen sprechen. Eine Bestätigung findet sich in der Veröffentlichung von Ashley über Behandlung mit kleinsten Antigendosen, die erst im vorletzten Jahre zur Kenntnis kam. Dieser Autor war, wenn auch auf anderem Gebiete (H.N.O.), mit vorwiegend anderen Antigenen und anderer Technik zu therapeutisch prinzipiell gleichen Ergebnissen gekommen – allerdings ohne zahlenmässige Erfolgsangaben.

Die Schwierigkeiten der Grenzdosenbehandlung liegen darin, dass die rasche Auffindung der AFDES manchmal mühsam sein kann, da sie sich nur auf die Angaben des Patienten stützt. Doch wäre denkbar, dass sich einmal ein Vorausbestimmungsverfahren hierfür entwickeln liesse. Ferner mag die Lösung der Frage der therapeutisch optimalen Antigenmischungen noch zu einer weiteren Verbesserung der Resultate führen. Über theoretische Überlegungen, die sich aus den berichteten Tatsachen ergeben, soll aus Rummangel erst in einer folgenden Mitteilung gesprochen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über eine Behandlungsmethode beim Asthma bronchiale und anderen Allergien mit kleinsten Antigendosen, die für Hauttests noch stark unterschwellig sind, berichtet. Ihre Anwendungsweise, besonderen Verlaufsformen, Eigenheiten

und Wirkungen werden geschildert. Von 305 antigenempfindlichen und länger behandelten Fällen zeigten 77,56 % eine gute Wirkung, die bis zu 6 Jahren, im Durchschnitt $\frac{1}{2}$ –2 Jahre, anhielt. Es handelte sich um eine negative Auslese von durchwegs, schwereren und schweren Fällen mit Dauerscheinungen. Die Vorteile des Verfahrens liegen in dem Fortfall der Chockgefahr, der raschen und steuerbaren Wirkung, der erweiterten Wirkungsamplitude einzelner Antigengruppen, der Kürze der Behandlungsdauer, der langdauernden Wirkung und dem hohen Wirkungsprozentsatz auch bei schweren Fällen.

SUMMARY

The author reports on a new method of treating bronchial asthma and other allergies with smallest doses of antigen which still are strongly subliminal for skin tests. Its mode of application, the particular type of course, characteristics and effects are described. Of 305 antigensensitive cases treated for a longer period of time 77.56 % showed good results persisting for up to 6 years, on an average for $\frac{1}{2}$ to 2 years. The cases represented a selection of very severe and severe cases with permanent symptoms. The procedure has the advantage that the danger of shock is eliminated, that the effect is rapid and can be regulated. Further advantages are: the increased amplitude of action of individual groups of antigens, the short duration of treatment, the persisting effect and the high percentage of responses also in severe cases.

RESUME

On rapporte une méthode de traitement de l'asthme et d'autres affections allergiques avec des doses extrêmement faibles d'antigènes qui restent de loin inférieures à celles utilisées dans les tests cutanés. On expose le mode d'application, les caractéristiques de l'évolution, les particularités et les résultats du traitement en question. 305 malades, sensibles aux antigènes et traités pendant une période assez longue réagirent

bien dans une proportion de 77,56 %, les effets du traitement durant jusqu'à 6 ans, en moyenne $\frac{1}{2}$ —2 ans. Il s'agissait d'une sélection peu favorable de cas graves et très graves, avec des troubles permanents. Les avantages de notre méthode résident dans l'élimination du risque de choc, dans la rapidité et la maniabilité de l'effet, dans le champ d'action plus étendu de certains groupes d'antigènes, dans la durée de l'effet du traitement et le pourcentage de bons résultats, même dans les cas graves.

L I T E R A T U R

Ashley, R. E.: *Annals of Otol.* 58, 417, 1949.

Herschfuss, J. A., Rubitsky, H. J., Beaky, J. F., Bresnick, E., Levinson, L. & Segal, M. S.: *Int. Arch. Allergy and appl. Immunol.* 2/II, 97, 1951.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.