

Aus der Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes.

HISTAMINAZOPROTEIN, DAS NEUE KAUSALE THERAPEUTICUM ALLERGISCHER ERKRANKUNGEN

Von

Priv. Doz. Dr. med. G. FILIPP, Saarbrücken

Von den ersten Versuchen mit dem Histaminazoprotein (im weiteren HAP) haben wir bereits berichtet. (*Filipp & Mitarb.*) (1, 2, 3). Es handelt sich in diesem Falle um ein Medikament, mit dem wir in die Kausalkette des allergischen Vorgangs eingreifen. Im HAP repräsentiert das Histamin die immunochemische Determinantengruppe, die durch Diazverbindungen an fremdes despezifiziertes Eiweiss als Schlepper gekoppelt ist. Durch HAP-Injektionen induziert man Entstehung von spezifischen gegen das Histamin sich richtenden Antikörpern.

Die Wirksamkeit dieses neuen Präparates wurde mit verschiedenen Testobjekten untersucht und bestätigt. (*Went & Kesztyrüs*) (4, 5). 8 mg Histamin senkt beträchtlich die Temperatur von weissen Ratten: In den meisten Fällen um mehr als 1° C, bei einigen um 2° C, bei restlichen um 0,6 bis 0,8° C.

Nach einer vorausgegangenen HAP-Immunisierung kommt es nach 8 mg Histamin zu keinen Temperatursenkungen, eher zu Steigerungen, ähnlich den atoxischen Histamineinwirkungen.

8 mg Histamin verursachen bei Versuchstieren schwere toxische Symptome. Nach Vorbehandlung mit HAP vertragen die Tiere diese Menge symptomlos.

2-3 ccm Serum der mit HAP behandelten Tiere neutralisiert vollständig die Wirkung von 8 mg Histamin.

Die isolierten Organe der Ratten (Darm und Hertz), die mit HAP vorbehandelt wurden, zeigen auf das Histamin keine Reaktion und die Immunisierung schwächt beträchtlich bzw. verhindert die Entwicklung des anaphylaktischen Schocks.

Das HAP ist nicht imstande, der Entstehung des Arthusphänomens und der Sanarelli-Schwarzman-Nekrose entgegen zu wirken. (*Filipp & Mitarb.*) (2).

Nach diesen erfolgreichen Tierexperimenten erfolgte die Verwendung des Präparates in der Klinik. Es handelte sich um mehrere Jahre dauernde klinische Prüfungen, von deren Ergebnissen lediglich in ungarischer Sprache berichtet worden war. An der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Allergieforschung im September 1957 in Heidelberg hatte ich zum erstenmal Gelegenheit, über unsere klinischen Ergebnisse mit HAP im Westen zu berichten.

Seitdem konnte ich die Krankengeschichten weiterer 25 Asthmakranker, 14 Urticaria- bzw. Quincke-Ödem- und schliesslich 17 Migräne-Patienten bzw. Cephalalgiker unbekannter Ätiologie zu bearbeiten bzw. auszuwerten.

Was die Gruppe der 25 Asthmakranken betrifft:

Im Gegensatz zu der Gruppe von Asthmatikern, über die ich bereits in der Zeitschrift „Allergie u. Asthma“ berichtete, handelt es sich hier um unkomplizierte Fälle, um junge Patienten zwischen dem 17. und 43. Lebensjahr. Zehn davon litten an einem infektiös-allergischen Asthma, von denen 6 bereits mit Autovaccinen vorbehandelt worden waren. Die Autovaccination führte bei 6 Patienten zu einer kurz oder länger dauernden Besserung, zur Zeit der HAP-Behandlung befanden sich aber sämtliche Kranken in einer schweren anfallsreichen Periode. Bei 6 Patienten war anamnestisch eine Ortsgebundenheit der Anfälle feststellbar: 3 bekamen ihre Anfälle im Schlafzimmer (in 1 Falle war eine Pilzüberempfindlichkeit, in 2 Fällen eine Feder-Allergie feststellbar), 1 im Pferdestall (positiver Ausfall des Hauttestes mit Pferdeshuppenantigen), bei 2 erhielten wir positive Hautteste und

Inhalationsteste mit verschiedensten Antigenen des Schlafzimmer-Milieus.

Bei den restlichen 9 Patienten war die Ätiologie trotz der eingehenden Anamnese und Antigenanalyse (Cutanteste, Inhalationsproben, Eliminationsdiät) nicht eruierbar. Vier von diesen wiesen eine zweiseitige, zwei eine einseitige familiäre allergische Belastung auf.

Die Behandlung der Kranken haben wir wie folgt durchgeführt: Jeder Patient erhielt täglich 5 ccm HAP intramuskulär, das ganze Immunisierungsfahren dauerte 3–4 Wochen, sodass die angewendete Gesamt-HAP-Menge im Durchschnitt 110 bis 130 ccm betrug. Lokale und allgemeine Reaktionen wurden in keinem Falle beobachtet, was aber bei HAP nicht verwunderlich ist, da der Organismus zur Abspaltung des Histamins nicht imstande ist, weil das Histamin mit dem Protein durch künstliche und dem Organismus ganz fremde Diazoverbindungen gekoppelt ist. Demgegenüber sieht und sah man bei dem amerikanischen Hapamin oft unangenehme Allgemeinreaktionen, die infolge der Freisetzung des Histamins entstehen.

Therapieergebnisse:

Bei 10 von 25 Fällen stellte sich nach einer 18- bis 20 Tage dauernden Therapie eine vollständige Beschwerdefreiheit bzw. eine krasse Besserung ein (4 infektiös allergische-, 3 ortsgebundene Asthmaformen, und 3 Kranken mit nicht bestimmbarer Ätiologie).

Bei weiteren vier Fällen (3 infektiös allergische, und eine ortsgebundene Form) kam es zum Sistieren der Anfälle bzw. zur wesentlichen Milderung der Symptome am Ende der 4. Behandlungswoche.

Bei vier Kranken (2 infektiös allergischer und 2 unbekannter Ätiologie) konnten wir eine Besserung erst einige Tage (7–16 Tage) nach Beendigung des Immunisationsverfahrens registrieren.

Was die restlichen 7 Patienten anbelangt (1 infektiös aller-

gischer-, 2 ortsgebundene-, 4 unbekannter Ätiologie): Hier konnten wir bei 3 (1 infekt. allergischer, 1 ortsgebundene und 1 unbekannte Ätiologie) nach 4 Wochen eine registrierbare Besserung erzielen; sie litten noch an fast jeden Tag sich wiederholenden Paroxysmen, diese waren aber erträglich bzw. gemildert. Die weiteren 4 Patienten wiesen keine Besserung auf.

Die Kontrolluntersuchung erfolgte 3 und 5 Monate nach Beendigung der HAP-Behandlung. Es ergaben sich bestimmte geringe Verschiebungen, die aber an dem Gesamtbild nichts änderten. Unsere guten Ergebnisse entsprechen den Erfahrungen anderer Kliniker (6, 7).

TABELLE 1
Gruppe der Asthma-Patienten.

Therapeierfolg	Sofort	Nach 3 Monat.	Nach 3 Monat.
Beschwerdefrei	12	10	14
Fast beschwerdefrei	6	7	5
Besserung	3	4	3
Keine Änderung	4	4	3

Die Gruppe der Urticaria- bzw. Quincke-Ödem-Patienten:

Die Urticaria und das Quincke-Ödem sind nach unseren Erfahrungen, und auch Erfahrungen anderer Kliniker, das dankbarste Gebiet für die HAP-Therapie.

Bei 6 von 14 Kranken handelte es sich um eine anamnestisch und/oder klinisch feststellbare Nahrungsmittel-Überempfindlichkeit (Fleische, Erdbeeren, Ei, Milch), bei den übrigen 8 Patienten bestand eine polyspezifische Allergie bzw. die ätiologischen Momente waren nicht eruierbar. Bei 6 Patienten handelte es sich um Urticaria und Quincke-Ödem, die parallel oder alternierend auftraten, bei weiteren 3 Kranken um reines Quincke-Ödem im Bereich des Gesichts und bei 5 Patienten um eine reine Nesselsucht.

Die Behandlungsweise, die angewandte HAP-Menge und

die Dauer der Therapie entsprechen der vorherigen Gruppe von Asthmatikern.

Am Ende der vierwöchigen Behandlung waren 10 Patienten beschwerdefrei, bei 2 kam es gelegentlich zu Juckreiz und zum Auftreten einiger Urtica, 2 blieben unverändert.

Bei der 3 Monate später erfolgten Kontrolle sind 12 Patienten erschienen, 2 haben eine briefliche Auskunft gegeben. Die Lage hatte sich nicht wesentlich geändert. Zu ähnlich guten Ergebnissen gelangten auch andere Dermatologen (8).

TABELLE 2
Gruppe der Urticaria- und Quincke-Oedem-Kranken.

Therapierfolg	Sofort	Nach 3 Monaten
Beschwerdefrei	10	9
Fast beschwerdefrei	1	1
Besserung	1	2
Keine Änderung	2	2

*Die Gruppe der 17 Migräne-Kranken bzw. Cephalalgien
unbestimmter Ätiologie:*

Unter den 17 an chronischen, paroxysmal auftretenden Kopfschmerzen leidenden Patienten waren 8 Kranke, bei denen die einseitigen Anfälle sich stets nach vorherigen Pro-tromen (Breachreiz, Erbrechen, Schwindel, zentrales Skotom) einstellten, und die als echte Migräne-Fälle zu bewerten waren. Bei 3 von diesen 8 Migräne-Kranken war ein Zusammenhang zwischen der Nahrungsqualität und den Kopfschmerzen leicht feststellbar. (2 Ei-Allergien, 1 Beefsteak-Allergie – nicht aber bei gut durchgebratenem Rindfleisch-). Die Ätiologie der folgenden 5 Fällen war trotz sorgfältiger Antigen-analyse nicht feststellbar. In 3 Fällen davon, bei denen die Kopfschmerzen beider – seitig, bzw. abwechselnd rechts oder links auftraten, konnte ebenfalls ein Zusammenhang mit bestimmten Lebensmitteln vermutet, aber nicht bewiesen werden.

Bei den übrigen 4 Kranken häuften sich die cephalalgischen

Anfälle im Praemenstruum und während der Menstruation bzw. anlässlich seelischer Aufregungen.

Die zu dieser Gruppe gehörenden Patienten bekämpften ihre Kopfschmerzen mit üblichen banalen Analgetica und Anti-migränemitteln. Die Tatsache, dass sich diese Kranken zu einer vier Wochen dauernden Injektionsbehandlung bereit fanden, unterstreicht nur die Schwere ihrer Kopfschmerzen. Von den 17 Patienten wurden zwei stationär, und 15 ambulant behandelt. Die Behandlung bestand bei 14 Kranken aus täglicher i.m. Verabreichung von 5 ccm HAP. Nur bei drei Patienten mussten die Spitzen gelegentlich aus verschiedensten Gründen unterbrochen werden, und die Behandlung dauerte etwas länger als vier Wochen.

Die untenstehende Tabelle registriert den Therapieerfolg nach 4- bis 6 Wochen dauernder Behandlung bzw. bei der 2-3 Monate später erfolgten Kontrolle.

TABELLE 3
Gruppe der Kephalgie - bzw. Migrain-Kranken.

Therapieerfolg	Sofort	Nach 3 Monaten
Beschwerdefrei	6	7
Fast beschwerdefrei	4	4
Besserung	3	2
Keine Änderung	4	4

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, müssen wir die Erfolge als überraschend bezeichnen. Unsere Ergebnisse entsprechen den Erfahrungen anderer Kliniker in Bezug auf die Beeinflussbarkeit bestimmter Cephalalgieformen (Eszenyi-Halassy, M. (9).)

Am besten sprachen die echten Migräniker an: Von den 10 gut ansprechenden waren 6, und von den 3 mässig gebeserten waren 2 Migränekranken.

Bei der Kontrolluntersuchung waren 5 Migräniker be-schwerdefrei, und 3 gehörten zur Gruppe der sehr gebeserten.

Es muss noch betont werden, dass die Beschwerdefreiheit bzw. Besserung trotz des Genusses der krankmachenden Nahrungsmittel anhielt.

Die Ätiopathogenese der meisten Kopfschmerzen ist aber trotz eingehender Untersuchungen noch nicht völlig geklärt. Ein Teil der migräneartigen Kopfschmerzen entwickelt sich aufgrund einer Allergie, hauptsächlich Nahrungsmittelüberempfindlichkeit. Die Klinik hat dafür hunderte von Beweisen erbracht. Da der ursächliche Zusammenhang im Falle der anfallsartigen Kopfschmerzen schwer eruierbar ist, halten wir einen Therapieversuch mit HAP aufgrund unserer Erfahrungen und positiver Mitteilungen anderer Kliniken für begründet.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Behandlung von Asthma-, Urticaria- Quincke-Ödem- und Cephalalgie-Kranken mit Histaminazoprotein berichtet. Die Therapieerfolge muss man bei allen drei Gruppen als sehr gut bezeichnen.

LITERATUR

- 1) *Filipp, G.*: Die Medizinische, 25, 1189, 1959.
- 2) *Filipp, G., Szentiványi und Mitarbeiter*: Allergie und Asthma, 3, 151, 1958.
- 3) *Went, F., Szentiványi & Philipp, G.*: Orvosi Hetilap (ung.), 19, 522, 1954.
- 4) *Went, St. & Kesztyüs, L.*: Orvosok Lapja (ung.), 5, 257, 1946.
- 5) *Went, St. & Kesztyüs, L.*: Schweiz. Med. Wschr., 52, 1276, 1948.
- 6) *Hajós, K. & Hajós, M.*: Orvosi Hetilap (ung.), 13, 394, 1950.
- 7) *Hajós, K. & Hajós, M.*: Acta Medica Hungarica II, 1, 89.
- 8) *Rajka, Ö.*: Acta Medica Hungaria, II, 1, 103.
- 9) *Eszenyi-Halassy, M.*: Orvosi Hetilap, 22, 648, 1952.

Anschrift des Verfassers: Priv. Dozent Dr. med. G. Philipp, Forschungslaboratorium der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Med. Univ. Klinik (Prof. J. v. Boros), Saarland.

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.