

In Zusammenarbeit mit der Forschungsanstalt für Erkrankungen der Atemwege,
Bad-Reichenhall, Deutsche Bundesrepublik.

DAS ALLERGISCHE FOKALREAKTIONSPHÄNOMEN

*Seine Bedeutung für Testung, Therapie und Theorie
der klinischen Allergie. Untersuchungen am Bronchialasthma
und verwandten allergischen Erkrankungen*

Von

H. H. CORNET

Es ist seit langem bekannt, dass bei klinischen Allergien im Verlauf von Testungen und Hyposensibilisierungen, wenn auch selten und nur zufällig, eine deutliche, klinisch-allergische Herd- und Spätreaktion nur am Ort der vorliegenden, klinischen Allergie, ausgelöst werden kann, also z.B. beim Asthma bronchiale eine echte Asthmareaktion (3, 10, 11, 17, 24, 30). Da die Antigengabe hier erfolgsorganferne, nämlich von der Haut her erfolgte, entspricht ein solcher Verlauf dem Begriff der Auslösung einer Fokalreaktion.

Urbach & Gottlieb (30) und Cooke & Grove (3) bezeichneten eine solche Reaktion als die exakteste und sicherste Reproduktion klinisch-allergischer (KLA) Erkrankungsvorgänge und als theoretisch zuverlässigste Testmöglichkeit, wären nur solche Reaktionen damals schon regelmässig und gefahrlos auszulösen gewesen.

Eigene Untersuchungen auf Grund zufälliger, offenbar richtig interpretierter Beobachtungen vermochten jedoch eine Möglichkeit zu finden, solche Reaktionen regelmässig und gefahrlos hervorzurufen. Derartige Reaktionen wurden als *klinisch-allergische Fokalreaktionen (AFR)* bezeichnet und die zu Grunde liegenden, eigenartigen, gesetzmässigen Vor-

gänge unter dem Begriff des „*Allergischen Fokalreaktionsphänomens*“ zusammengefasst. Im Folgenden werden die auf dieser Grundlage ausgearbeiteten Test- und Therapiemethoden und deren Ergebnisse dargestellt, die Lage der AFR-Auslösungsschwelle bestimmt und die Bedeutung des Phänomens für die Theorie der klinischen Allergie besprochen.

MATERIAL

Mit wenigen Ausnahmen wurden Untersuchungen nur an solchen Fällen ausgeführt, die tägliche KLA-Manifestationen zeigten. Im Latenzstadium wurde nur versuchsweise, vereinzelt getestet. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 8–75 Jahren. Bei einer Gesamtzahl von 654 Fällen wurden 487 mit Bronchialasthma, 54 mit allergischer Rhinitis, 20 mit spastischer Bronchitis, 66 mit obstruktivem Emphysem getestet und bei positivem Testresultat meist auch behandelt. (Beim obstruktiven Emphysem, das in der Mehrzahl der Fälle auf Grund eigener Test- und Behandlungsergebnisse den klinischen Allergien zugerechnet wird, nahmen nur Fälle der Stadien I–III nach Marx (18) teil. Auch einige wenige Fälle (28) von Ekzem, chronischer Polyarthrit, allergischer Laryngitis, allergisierter Sinusitis und allergisierter Bronchiektasie wurden untersucht.

Für Testung und Behandlung kamen nur 2 Antigengruppen zur Untersuchung:

1. Hausstaub-, Schimmel-, Milbenmischantigene.
2. Bakterielle Mischantigene.

Die gemischten Antigene von Staub, Schimmel und Milben (Helisen® und Endo® (Am.)) wurden im Mischverhältnis 1:9 (Staub-Schimmel) oder 8:1:1 (Staub-Schimmel-Milben) benützt. Bakterielle Mischextrakte, bzw. Filtrate wurden meist in Form von kommerziellen Mischungen verwandt, wie z.B. Paspas® (Extraktivstoffe von Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Tuberkelbazillen) oder Liophil B® (*Diplococcus pneumoniae* Typ I, II, III, Filtrate von *Neisseria catarrhalis*, *Klebsiella pneumon.* (B. Friedländer), *Haemophilus influenzae*, *Bacillus septatus*, *Streptococcus haemolyticus* und *viridans*, *Staphylococcus aureus*). Andere Bakterienmischungen wurden in verschiedener, aber ähnlicher Zusammensetzung, aber ohne Tuberkulin, in bakteriologischen Instituten hergestellt mit Zumischung von *Streptococcus salivarius*. Nur Paspas rief härtere Reaktionen hervor (Tuberkulin!), sonst bestand kaum ein Unterschied. Mit Paspasverdünnungen wurden etwa 80 Prozent der „bakteriellen“ Fälle behandelt. Die Antigenverdünnungen wurden durch kräftiges Mischen von 0,2 ml Antigenlösung mit 1,8 ml physiologischer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser zubereitet und die gewünschte Endverdünnung durch weitere

1:10-Verdünnungen erreicht. Eine Antigenverdünnung von je 1:10 entspricht einer *Verdünnungsstufe* (10^{-1}). Die gewünschte Antigenmenge (0,01–0,09 ml) wurde mit einer Tuberkulinspritze abgemessen und auf 2 parallelen Skarifikationsschnitten am Schenkel aufgebracht, die ca. 0,5 cm lang und kaum blutend waren. Sie wurde mit einem abgerundeten Glasstab 3 Min. lang eingerieben und mit einem Pflaster bedeckt. Wirkungsgenauigkeit bis 0,0025 ml! Haltbarkeit der Lösung mindestens 1 Jahr in den stärkeren Verdünnungen.

METHODIK

Die Methodik richtet sich nach den Eigenheiten des AFR-Phänomens. Dieses lässt sich nur mit sehr kleinen Antigendosierungen auslösen: Wird das klinisch-spezifische Antigen bzw. Allergen erfolgsorganferne, z.B. durch Hautskarifikation, in einer bestimmten, individuell angepassten, stark hauttestunterschwelligem Dosierung zugeführt und überschreitet diese die AFR-Auslösungsschwelle, so löst es regelmässig, und zwar nur im *klinisch-allergisch erkrankten Gewebe* (KLAEG) eine Herdspätreaktion unter Entwicklung einer echten KLA-Symptomatik und Verlaufsform aus. Bei genauer Dosierungseinstellung an der AFR-Auslösungsschwelle sind auch rasch starke und langdauernde, therapeutische Wirkungen zu erzielen.

Die Stärkeskala der AFR reicht je nach Ausmass der Grenzdosisüberschreitung z.B. beim Asthma bronchiale, das von nun an immer als Beispiel einer klinischen Allergie verwendet wird, von einer Beklemmung bis zum Status asthmaticus. Schock oder eine Hautreaktion, schon theoretisch unmöglich, traten nie auf (über 5000 Skarifikationen). Die individuell gelagerte AFR-Auslösungsschwelle ist für lange Zeit stabil. Der Aktionsbereich der AFR reicht von einem stark hauttestunterschwelligem Anfangspunkt bis zur AFR-Auslösungsschwelle (s. später).

Dementsprechend wurde für die Testung, die therapeutischen Untersuchungen und die Bestimmung der AFR-Auslösungsschwelle folgendermassen vorgegangen: Ausgehend von hohen Antigenverdünnungen steigerte man jeden zweiten Tag um ungefähr $\frac{1}{2}$ bis 1 Verdünnungsstufe, bis eine deutliche AFR eintrat. Das Intervall für die einzelnen Antigenanwendungen beträgt zur Vermeidung kumulierender Reaktionsverstärkungen 2 Tage, nach Reaktion 3 Tage. Wenn eine Behandlung – wie für gewöhnlich – beabsichtigt war, reduzierte man dann diese Dosis mit anpassenden, kleineren Dosierungsveränderungen solange, bis genau die Grenzdosis der AFR-Auslösungsschwelle ermittelt war, die also gerade keine AFR mehr, aber den optimalen Heileffekt hervorruft. Diese Dosis wurde unverändert, oder gelegentlich später, bei der manchmal möglichen, geringen Toleranzzunahme (an der Abnahme der Heilwirkung kenntlich), mit einem vorsichtigen, geringen Steigern der Dosierung, im Abstand von 2–3 Tagen, ungefähr 8–12 $\times$ weitergeführt. Bei ev. Reaktion Dosisreduktion. Dies entspricht dem Vorgehen bei einer Schwellenreizbehandlung.

Für eine erste Dosis wurde bei der Hausstaubgruppe in der Regel mit einer Verdünnung vom 10^{-16} bei Asthma und 10^{-12} bei der allergischen Rhinitis oder spastischen Bronchitis und von 10^{-16} beim obstruktiven Emphysem begonnen. Bei der Bakterienextraktgruppe betrug die durchschnittliche Anfangsdosis beim Asthma 10^{-6} und beim Emphysem 10^{-5} . Die voraussichtliche, individuelle Antigentoleranz ist bei sehr nervösen Patienten, solchen mit multiplen, allergischen Erkrankungen und solchen, bei denen die Toleranzschwäche für ein oder mehrere Medikamente bekannt ist, meist herabgesetzt, wie auch oft bei pastösen und älteren Patienten, und verlangt eine verringerte Anfangsdosis.

Schwere Krankheitserscheinungen, besonders beim Asthma bronchiale, wurden vorher wegen der meist überstarken Reizbeantwortung – so möglich – ohne Cortison abgeschwächt.

Für eine rasche Orientierung über die voraussichtliche Lage der AFR-Auslösungsschwelle – nach einer AFR – gilt als relativ verlässliche Regel, dass eine AFR so viele Tage anhält, als die Antigendosis Verdünnungsstufen zu stark war.

Vor dem Test und der therapeutischen Antigengabe sollte auf prophylaktische Behandlung, um Wirkungen nicht zu maskieren, verzichtet werden, desgleichen auch auf Begleitbehandlungen besonders mit Reizkörpern, um Wirkungskumulierungen und damit Irrtümer in der Beurteilung zu vermeiden. Auch relativ einfache, an sich reizlose Substanzen, wie z.B. Guajacol, können schon so wirken. Cortison – und etwas weniger das ACTH – schwächen den AFR-Heileffekt deutlich ab und sollten vor und während einer Behandlung nicht angewandt werden. Schon geringe Temperatursteigerungen über 37°C bei Infekten verhindern einen Heileffekt. Plötzlich schwaches Ansprechen oder Rückfälle bei bisher günstigem Therapieverlauf sind meist auf Infekte zurückzuführen. Bei über 60-jährigen können Temperaturerhöhungen ausfallen und trotzdem ein Antibiotikum erfordern.

Die Patienten sollten jeden Kontakt mit ihnen bekannten, allergieauslösenden Faktoren meiden und sind zu guter Selbstbeobachtung anzuhalten – ohne Kenntnis der AFR-Gesetzmässigkeiten.

Objektivierung der Ergebnisse

Die ersten Ergebnisse wurden zwar noch mit Placebogaben überprüft. Doch ist dies als Routinemassnahme, ebenso wie der doppelte Blindversuch, in einer Praxis nicht durchführbar. Da aber die notwendige, vorsichtige Austastung der AFR-Test- und Therapiedosis an sich die mindest ein – bis mehrfache Gabe noch unwirksamer Antigendosen erfordert und – bei der strengen Gesetzmässigkeit – vorgetäuschte und damit regelwidrige Angaben sehr rasch auffallen, kann schon das übliche Vorgehen als exakte Placeboprüfung gewertet werden. Zudem wurde vor Beginn einer AFR-Erstgabe eine 10-Tage-Beobachtungsperiode eingelegt.

Eine Objektivierung der Testbefunde durch exakte Messung war bei der

vorliegenden Fragestellung nicht möglich, da es keine Methode gibt, provozierte KLA-Reaktionen von nicht provozierten zu unterscheiden. Die Individualität der zeitlichen Provokationsbeantwortung (Spätreaktion!) und die mögliche Reaktionsgegenphase (s. unten!) machen eine Überprüfung zu bestimmten Zeiten illusorisch.

Eine genaue Identifizierung einer AFR hängt somit von der Kenntnis ihrer Eigenschaften und einer genauen, klinischen Beurteilung ab. Eine *kräftige AFR* ist weder vom Arzt noch dem Patienten zu missdeuten, besonders, wenn bei zeitlich fixiertem Auftreten alltäglicher Manifestationen eine AFR unzeitgemäss ist. Sie tritt auch nicht vor der ersten und fast nie nach der 18ten Stunde, meist zwischen der 2ten und 8ten Stunde ein. Bei *starker AFR-Überdosierung* (über 3-4 Verdünnungsstufen) kommt es nach zuerst deutlich bemerkbarer – kurzer – Besserung zu einer ca. 2-3 Tage dauernden, zunehmenden Verschlechterung mit langsamerer Erholung. Seltener entfällt die vorausgehende Besserungsphase.

Mässige Reaktionen verlangen eine genauere Beobachtung. Sie sind aber im Gegensatz zu den starken *immer*, wegen der Nähe der AFR-Auslösungsschwelle, durch eine der Reaktion nachfolgende Gegenphase einer auffälligen Besserung der klinischen Allergie von stunden- bis tagelanger Dauer gekennzeichnet, während der sich der Patient zum Mindesten wesentlich besser fühlt, als vor Antigengabe. Wetter-, Infekt-, psychische Einwirkungen etc. können dadurch ausgeschaltet werden. Im Zweifelsfall klärt eine gleiche oder etwas verstärkte Wiederholung der Antigengabe im Dreitageintervall die Lage. Eine echte Heilreaktion, die wiederholbar sein muss, ist immer deutlich und umso stärker, je näher die auslösende Dosis der AFR-Auslösungsschwelle liegt. Sie tritt nach 1-12 Stunden auf und dauert beim ersten Mal meist 1½ Tage und wird in ihrer Wirkung durch weitere, geeignete Antigengaben rasch verlängert, erweitert und vertieft.

Untersuchungsergebnisse, sehen Sie bitte nächste Seite.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Insgesamt 654 Fälle.

I. Zusammenstellung der AFR-Testergebnisse

TABELLE 1

Erkrankung	Antigen	Fälle	Unauswertbar	Pos. AFR	Neg. AFR	Pos.%-Satz
<i>Asthma</i>	Bakteriell	350	14	313	23	93,15
<i>bronchiale</i>	Hausstaub	137	2	124	11	91,85
Fälle: 487		487	16	437	34	92,78
<i>Obstrukt.</i>	Bakteriell	58	6	48	4	ca. 92,31
<i>Emphysem</i>	Hausstaub	8	0	8	0	
Fälle: 66		66	6	56	4	ca. 93,33
<i>Rhinitis</i>	Bakteriell	6	0	6	0	
<i>vasomt.</i>	Hausstaub	48	4	39	5	ca. 88,64
Fälle: 54		54	4	45	5	ca. 90,00
<i>Spast.</i>	Bakteriell	4	0	4	0	
<i>Bronch.</i>	Hausstaub	16	2	13	1	ca. 92,86
Fälle: 20		20	2	17	1	ca. 94,44

Von 27 Fällen mit Ekzem (4), allergischer Laryngitis (5), chron. Polyarthrititis (2), allergisierter Sinusitis (10) und allergisierter Bronchiektasie (6) reagierten auf Testung 24 positiv, negativ 2 Fälle von Bronchiektasie und 1 Fall von allergischer Laryngitis.

Testergebnisse insgesamt

TABELLE 2

Fälle	Unverwertbar	Pos. AFR	Neg. AFR	Pos.%-Satz
654	28	579	47	91,06

Im Gegensatz zur Arbeit von 1963 (4, 5) wurden negativ reagierende Fälle die nicht mehr als 3 Testversuche erreichten, aus der Bewertung ausgeschlossen.

II. Therapieergebnisse

TABELLE 3

Asthma bronchiale

Fälle: 426 B = Bakteriengruppe: 305 H = Hausstaubgruppe: 121

Positiv		Negativ		Schlechter
Sehr gut	Gut	Mässig besser	Ohne Erfolg	
B: 114 H: 56	B: 117 H: 46	B: 22 H: 8	B: 49 H: 11	B: 3
B: 231 = 75,74%	H: 102 = 84,21%	B: 74 = 24,26%	H: 19 = 15,79%	
Zusammen: 333 = 77,66%		Zusammen: 93 = 22,34%		

Obstruktives Emphysem

Fälle: 56 B = Bakteriengruppe: 52 H = Hausstaubgruppe: 4

Positiv		Negativ		Schlechter
Sehr gut	Gut	Mässig besser	Ohne Erfolg	
B: 12 H: 1	B: 23 H: 1	B: 9 H: 0	B: 8 H: 2	0
B: 35 = ca. 67,31%	H: 2	B: 17 = ca. 32,69%	H: 2	
Zusammen: 37 = ca. 66,97%		Zusammen: 19 = ca. 33,03%		

Rhinitis vasomotorica

Fälle: 44 B = Bakteriengruppe: 6 H = Hausstaubgruppe: 38

Positiv		Negativ		Schlechter
Sehr gut	Gut	Mässig besser	Ohne Erfolg	
B: 3 H: 17	B: 1 H: 10	B: 1 H: 2	B: 1 H: 9	0
B: 4	H: 27 = ca. 71,05%	B: 2	H: 11 = ca. 28,95%	
Zusammen: 31 = ca. 70,45%		Zusammen: 13 = ca. 29,55%		

Spastische Bronchitis

Fälle: 16 B = Bakteriengruppe: 7 H = Hausstaubgruppe: 9

Positiv		Negativ		Schlechter
Sehr gut	Gut	Mässig besser	Ohne Erfolg	
B: 2 H: 4	B: 1 H: 2	B: 1 H: 2	B: 3 H: 1	0
B: 3	H: 6	B: 4	H: 3	
Zusammen: 9		Zusammen: 7		

TABELLE 3 (Fortsetzung)

Andere klinische Allergien

Ergebnis	Sehr gut	Gut	Mässig	Erfolglos	Fälle
Laryngitis	0	3	1	1	5
Ekzem	2	1	0	1	4
Sinusitis	5	4	0	1	10
Bronchiektasie	0	2	0	2	4
Zusammen	7	10	1	5	23

Sehr gut = völlig und dauerhaft beschwerdefrei.

Gut = deutlicher und dauerhafter Rückgang der Schwere und Anzahl der KLA-Manifestationen.

Mässig besser = merkbarer, aber geringer und kurzfristiger Rückgang der Beschwerden.

*Wirkungsdauer der Therapieerfolge beim Asthma bronchiale*TABELLE 4
Fälle zusammen 147.

Dauer:	Wochen		Monate		Jahre									
	1-3	1	2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	3	4	5	6	8
Fälle:	9	3	4	$\frac{7}{2}$	$\frac{18}{5}$	$\frac{10}{5}$	$\frac{48}{20}$	$\frac{8}{3}$	$\frac{13}{4}$	$\frac{12}{2}$	5	$\frac{4}{1}$	$\frac{5}{5}$	1
	Unter einem Jahr							Ein Jahr und darüber						
	Fälle: 51 = 25,76%							Fälle: 96 = 74,24%						

Leider konnten nur in 34,51 Prozent und hier oft nur die Anfangserfolge bezüglich ihrer Dauer ermittelt werden. Die hinter dem Strich bei den Patientenzahlen angeführten Ziffern bedeuten, in wieviel Fällen der Erfolg zu diesem Zeitpunkt noch anhielt.

III. Zusammenstellung der Verteilung der AFR-Auslösungsschwellen

TABELLE 5

Vd = Antigenverdünnung																		Fz = Fallzahl	
<i>Asthma bronchiale – Hausstaubantigengruppe</i>																			
Vd	10 ⁻⁵	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-17	-18	-19	-20	-21	-22	-23	-24
Fz	2	2	1	3	17	7	9	8	9	21	15	9	5	4	3	5	1	2	1 = 124
<i>Asthma bronchiale – Bakteriengruppe</i>																			
Vd	Ø	10 ⁻¹	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-11	-13	-14	-17	-18	-22		
Fz	7	12	55	57	60	42	30	17	12	6	6	1	2	2	1	1	2	= 313	
<i>Obstruktives Emphysem – Bakteriengruppe</i>																			
Vd	10 ⁻¹	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-12									
Fz	6	10	8	10	8	2	1	1	1	1									= 48
<i>Obstruktives Emphysem – Hausstaubgruppe</i>																			
Vd	10 ⁻¹⁰	-11	-13	-14	-15														
Fz	2	1	1	2	2														= 8
<i>Rhinitis vasomotorica – Hausstaubgruppe</i>																			
Vd	10 ⁻⁵	-7	-8	-9	-10	-11	-12	-13	-14	-15	-16	-18	-22						
Fz	1	1	3	3	14	2	2	2	4	4	2	1	1						= 39
<i>Rhinitis vasomotorica – Bakteriengruppe</i>																			
Vd	10 ⁻³	-4	-9																
Fz	2	3	1																= 6
<i>Spastische Bronchitis – Hausstaubgruppe</i>																			
Vd	10 ⁻⁹	-10	-11	-12	-13	-14	-19												
Fz	1	4	2	3	0	3	1												= 14
<i>Spastische Bronchitis – Bakteriengruppe</i>																			
Vd	10 ⁻¹	-2	-3	-6															
Fz	1	1	1	1															= 4

Es wurde nur auf ganze Verdünnungsstufen und nicht auf die Feineinstellung innerhalb einer Verdünnungsstufe (z.B. 0,01–0,09 ml der Stufe 10^{-x}, die z.B. für die Therapie unerlässlich ist) Bezug genommen.

DISKUSSION

A. Die Testergebnisse lassen sich nur annähernd mit den Resultaten anderer Testmethoden vergleichen, da mit Mischantigenen gearbeitet wurde, mit denen die ersten, eigenen Erfahrungen gemacht worden waren. Es stellte sich rasch heraus, dass Mischantigene in Gruppen – vom Standpunkt der Praxis aus – für Test- und therapeutische Zwecke – wegen der grösseren Treffsicherheit und Zeitersparnis am geeignetsten waren. Für die Leistungsfähigkeit war allerdings Voraussetzung die Erarbeitung richtiger Mischverhältnisse. Bei der Geringfügigkeit der Antigendosen war mit unerwünschten Sensibilisierungen nicht zu rechnen.

Vergleichende Hauttests mit Hausstaubmischantigenen ergaben entsprechend dem höheren Ausfall des AFR-Tests nur eine teilweise Übereinstimmung, doch ist diese Frage im Rahmen dieser Arbeit nicht ausführlich darzustellen. Täuschungen durch unspezifische Reaktionen am Antigenkontaktort, wie bei anderen Tests möglich, entfallen.

Antigene, die bei herdferner Gabe regelmässig reproduzierbar, echte KLA-Reaktionen nur im KLAEG auslösen (unter genauer Imitation der individuellen Symptome und Abläufe der vorliegenden, klinischen Allergie) und beim gleichen Fall eine kräftige, dauerhafte, therapeutische Leistung hervorbringen, können nur Antigene der klinischen Sensibilisierung sein.

Es muss ferner festgestellt werden, dass auch bakterielle Antigene regelmässige und verlässliche Testresultate bei AFR-Testung zeigen und dass für die klinisch-spezifischen Antigene einer Gruppe, wie z.B. der Bakterienantigene beim Asthma bronchiale, eine annähernd gleiche Durchschnittstoleranz (10^{-5}) besteht, die beträchtlich vom Durchschnitt der Hausstaubantigenengruppe (10^{-15}) abweicht. Es überrascht auch, dass ein bei Grobdosierung so schwaches Antigen, wie das des Hausstaubs, bei AFR-Dosierung eine so starke Antigenwirkung aufweist. Auch ist die durchschnittliche Empfindlichkeit bei der Rhinitis vasomotorica und der spastischen

Bronchitis schwächer als beim Bronchialasthma und Emphysem.

Bezüglich der Testresultate wurde ein offenbar höherer Prozentsatz an klinischen Sensibilisierungen für die Hausstaub- und Bakterienantigenengruppe beim Bronchialasthma gefunden, als er bisher mit anderen Testmethoden erreicht wurde. Der AFR-Test scheint, nachdem er bei so vielen, verschiedenartigen, klinischen Allergien positiv ausfiel, offenbar für jede klinische Allergie anwendbar. Er hätte wohl auch sicher für 100 Prozent aller getesteten Patienten eine lokale Hochempfindlichkeit für mindestens eines der Gruppenantigene nachgewiesen, hätten die Patienten mit beiden Antigenengruppen getestet werden können, nicht zu sprechen von der Testung mit den vielen anderen noch möglichen Antigenen. Der AFR-Test scheint zudem jede klinische Sensibilisierung bei den getesteten Antigenen ans Licht zu bringen.

Abgesehen von der etwas umständlichen, vorsichtigen, einschleichenden Methodik liegen die Vorteile des Tests in der Anwendungsmöglichkeit bis weit in das aktive Stadium der Erkrankung hinein, in der gefahrlosen und wenig aufwendigen Ausführbarkeit in der Praxis und in der Verwendbarkeit für voraussichtlich alle klinischen Allergien.

B. Bezüglich der Behandlung konnte festgestellt werden, dass z.B. beim Hausstaubantigen die alltägliche Staubexposition, auch stärkerer Art, wieder ertragen wurde. Trotzdem würde schon eine leichte AFR-aktive Antigen-Überdosierung – bei Skarifikation – auch im Latenzstadium wieder Asthma auslösen. Offenbar vermag die AFR-Behandlung Schutzmechanismen der Tegumente spezifisch für ein oder mehrere Antigene zu stimulieren, ein Schutz, der durch Skarifikation zu umgehen ist. Die selektive Wiederherstellung normaler Empfindlichkeitsverhältnisse des KLAEG, die allein eine endgültige Heilung zu garantieren scheint, dürfte ein seltener Ausgang sein. Viele Fälle befanden sich auch nach einem Rückfall, bzw. nach einem Nachlassen der Behandlungswirkung, noch jahrelang oder endgültig in einem deutlich besseren Zustand als vor der Behandlung. Bei den Verschlechterungen

war infolge ungenügender Information meist nicht klar, ob dieser Zustand als eine echte Behandlungsfolge zu werten war.

Das prozentuale Ergebnis der AFR-Therapieerfolge ist auf die Gesamtzahl der Patienten gesehen, von denen etwa 60–70 Prozent geeignet sind, günstiger als mit den üblichen Hyposensibilisierungen, da sich deren Erfolgszahlen auf ein stark ausgewähltes Patientengut beziehen, das Colldahl (2) auf nur 25 Prozent des Gesamtpatientengutes beziffert. Ein verlässlicher Vergleich bezüglich der Dauerheilungen ist zu schwierig.

Die Vorteile der AFR-Therapie liegen – abgesehen von der öfters nicht leichten und Geduld fordernden Feststellung der optimal wirkenden Grenzdosierung – in dem ungewöhnlich raschen und deutlichen Einsetzen der Besserung auch bei relativ schweren Fällen (innerhalb Stunden), was eine rasche Beurteilung der Zweckmässigkeit einer solchen Behandlung erlaubt. Dazu gehört das rasche Auftreten einer langdauernden Wirkung (innerhalb von 3–4 Wochen für im Schnitt $\frac{3}{4}$ –2 Jahre und auch bis zur Heilung (5 Jahre Beschwerdefreiheit)). Die Anwendbarkeit bis weit ins aktive Stadium hinein, bei inveteriertem Asthma und das Fehlen der Schockgefahr sind weitere Vorteile.

C. Die Bestimmung der individuellen AFR-Auslösungsschwelle zeigt Streuung und Grad der fokalen Hochempfindlichkeit bei AFR-aktiven Antigengrenzdosen. Dass so sehr kleine Antigendosen überhaupt noch Reaktionen auslösen können, mag zunächst Skepsis hervorrufen, doch zeigen Veröffentlichungen bekannter Allergologen (12 b, 13, 14, 19, 21, 24, 29), dass selbst für den Hauttest, wenn hier auch selten, Antigenverdünnungen bis 10^{-18} noch Reaktionen bis zur Nekrose hervorzubringen vermochten. Dass zudem stark hauttestunterschwellige, klinisch-spezifische Antigendosen KLA-Manifestationen und Heileffekte auslösen können, wurde auch von anderen Autoren beschrieben (1, 13, 22) und ist bei regelrechtem Vorgehen relativ einfach zu überprüfen.

Diese AFR-Auslösungsschwelle ist dauerhaft fixiert. Sie kann auf lange Jahre völlig gleichbleiben und ändert sich bei

60 Prozent der Patienten innerhalb eines Jahres nicht, bei 18 Prozent steigt sie um über eine halbe Verdünnungsstufe, bei 22 Prozent fällt sie um über $\frac{1}{2}$ Verdünnungsstufe. Darin inbegriffen sind etwa 8 Prozent, bei denen es nach einer starken Antigenexposition, aber auch öfters schon nach einer angepassten Heildosis zu einem abrupten Verträglichkeitssturz um oft 10^{-3} kommt, ein Vorgang, der sich im Zweitversuch wiederholt und eine Hyposensibilisierung verunmöglicht. Dieselbe Besonderheit findet sich beim gleichen Patienten, auch nach Reizkörpergabe, sodass hier offenbar eine mehr systematische Resistenzschwäche besteht. Die Verschlechterung oder der Grad einer Hochempfindlichkeit drückt sich eigenartigerweise meist nicht im Schweregrad der Erkrankung aus, wenn auch Hochempfindliche öfters schwerer krank sind. Der Grad der Hochempfindlichkeit kann beim gleichen Patienten sogar von einer Allergieart zur anderen und von einem Antigen oder einer Antigengruppe zur anderen variieren.

D. Wenn bei herdferner Gabe nur noch das KLAEG auf so kleine klinisch-spezifische Antigendosen regelmässig bis zu einem maximalen Reagieren antwortet, so darf mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass nur dieses Gewebe unter allen anderen eines klinischen Allergikers selektiv für dieses Antigen pathologisch hochempfindlich geworden ist. Diese Hochempfindlichkeit ist also nicht nur durch streng lokale Fixierung, sondern auch durch Spezifität für das einzelne, auslösende klinisch-spezifische Antigen, Dauerhaftigkeit und langdauernd gleichbleibende Stärke gekennzeichnet. Die hieraus resultierende Reaktion bringt regelmässig reproduzierbar, echte KLA-Manifestationen und Verläufe hervor – als Spätreaktion. Für diese so charakterisierte Hochempfindlichkeit wird die schon früher (6) geprägte Bezeichnung „*Maltoleranz*“ vorgeschlagen. Der Begriff „Toleranz“ wurde dabei absichtlich gewählt, weil diese Hochempfindlichkeit sich von der bisher bekannten Sensibilität für die Antigen-Antikörper-Gewebsreaktion (AAR) in wesentlichen Punkten unterscheidet.

Wenn nun das KLAEG von einer ihm ferneliegenden Allergen-Erstkontaktstelle aus durch ein Allergen regelmässig erreicht und zur Reaktion gebracht werden kann, so ist es wohl eindeutig klar, dass das dafür benützte, hochverdünnte Allergen offenbar bei seinem Weg durch das Erstkontaktgewebe und die Blutbahn weder von den sessilen Kontaktgewebsreaginen, noch von den in der Blutbahn zirkulierenden Reaginen abgefangen oder inaktiviert werden konnte. Da aber die gröberen Allergendosierungen, wie sie für Hyposensibilisierungen und Tests Verwendung finden, nur ganz ausnahmsweise und zufällig eine AFR hervorrufen, in der Regel aber für das KLAEG direkt unwirksam bleiben, muss angenommen werden, dass die AAR des Erstkontaktgewebes dieses grobdosierte Allergen vollständig neutralisiert. Aus der Anaphylaxie würde in diesem Falle eine Phylaxie, die Reaktionen, die im KLAEG ungewöhnlich heftig werden könnten, verhindert. Ein solcher Schluss würde den Unterschied zwischen der Wirkungsweise von gröberen und AFR-aktiven Allergendosierungen einleuchtend erklären und zeigen, dass die AAR des Erstkontaktgewebes und der Blutbahn nur solange ihrer phylaktischen Aufgabe gerecht wird, als die Reaktionsauslösungsschwelle einer AAR gerade noch überschritten ist. Offenbar liegt die AAR-Auslösungsschwelle noch relativ weit unterhalb der Hauttest-Auslösungsschwelle. Allergenverdünnungen unterhalb der AAR-Auslösungsschwelle vermögen aber – wie gesagt – unbehindert zum hochempfindlichen, maltoleranten Gewebe durchzudringen und hier noch heftige Reaktionen in dem noch verbleibenden Bereich bis zum Ende der Auslösbarkeit einer AFR (AFR-Auslösungsschwelle) zu verursachen.

Wie kommt aber dann überhaupt noch eine AFR im KLAEG zustande? Hier scheint es nur folgende Alternative zu geben. Es wäre möglich:

1. Dass die erhebliche Sensibilitätssteigerung im KLAEG eine besondere Eigenschaft nur der örtlichen, sessilen Gewebsreagine wäre, sodass sie doch noch mit AFR-aktiven

Antigendosierungen zu reagieren vermögen, im Gegensatz zu den sessilen Gewebsreaginen des übrigen Körpers. Eine generell, aber weit geringer verstärkte Sensibilität der Reagine gegenüber den anaphylaktischen Antikörpern liesse sich zwar aus der verstärkten Reagibilität der Reagine bei allen Testformen herauslesen. Jedoch wäre eine so erhebliche Sensibilitätssteigerung, nur von der Reaginen ausgehend und ausschliesslich auf einen bestimmten Ort begrenzt, nicht sehr wahrscheinlich. Es würde dies ja eine nur örtliche Änderung der Reaginstruktur und Reagineigenschaften erfordern. Es scheint aber gerade die feste örtliche Bindung der Hochempfindlichkeit an das KLAEG eher darauf hinzudeuten, dass, wenn überhaupt noch eine Allergen-Reaginreaktion zustande kommen kann, deren Hochempfindlichkeit durch das ortsgleiche, maltolerante Milieu des KLAEG vermittelt würde.

2. Dass die AFR am KLAEG auf überhaupt keiner Reaginbasis stattfindet. Wenn schon eine Reaginbeteiligung auf Grund der unerschwelligen Dosierung ausgeschlossen wäre, könnte das Allergen am maltoleranten KLAEG nicht mehr in seiner Funktion als Antigen, sondern nur mehr als Substanz wirken. Das hochempfindliche KLAEG müsste allerdings dann von sich aus, also ohne Antikörperbeteiligung, eine echte Befähigung zur Entwicklung spezifischer Reaktionen und zur Auslösung echter KLA-Manifestationen und -Verläufe aufweisen.

So lange die Antikörperthese so wichtige Phänomene, wie das der Ortswahl der klinischen Allergie (27), das der klinischen Sensibilisierung, das der nicht antigen ausgelösten KLA-Manifestationen und das der chronischen und periodischen Abläufe der klinischen Allergie nicht befriedigend abzuklären vermag, darf auch ein solches Denken nicht ausgeschlossen werden, auch wenn es den bisherigen Anschauungen widerspricht.

Lassen sich aber brauchbare Tatsachen anführen, die dafür sprechen, dass eine dermassen postulierte, nicht antikörperbedingte Spezifität und KLA-Gewebsantwort überhaupt im Bereich des Möglichen liegt?

a) Schon Doerr (7), welcher der Frage der nicht antikörperbedingten Spezifität in seinem vielbändigen Werk ein ganzes Kapitel widmet, bejaht sie und führt zum Beweis u.a. die Ergebnisse vieler, langdauernder Gewöhnungs- und Überdosierungsversuche an.

b) Ein weiterer Hinweis für die obige Frage ergibt sich aus der seit langem bekannten Tatsache, dass beim klinischen Allergiker anlässlich der Reizschwellentherapie mit Reizkörpern ebenfalls eine AFR ausgelöst werden kann. Nach eigenen Untersuchungen an vielen Hunderten von Fällen, die hier nicht im Detail gebracht werden können, zeigte es sich, dass diese AFR der mit Allergenen Ausgelösten in allen Einzelheiten und den therapeutischen Wirkungen identisch ist. Auch sie lässt sich wiederum nur unter der Voraussetzung regelmässig auslösen, dass ähnlich, wie beim AFR-Phänomen die Reizkörperdosis individuell angepasst in einem Bereich von etwa $1/10$ – $1/500$ stel der Normaldosis – und gelegentlich noch weniger – gewählt wird, und eine klinische Sensibilisierung des betreffenden Allergikers gegen den Reizkörper besteht. Diese tritt allerdings erst bei den kleinen Dosierungen zu Tage, während die gröberen Dosen die bekannt unspezifischen Wirkungen (Hoff, Selye u.a.m.) auslösen. So antworten je nach Reizkörper, bei AFR-aktiver Dosierung nur 70–85 Prozent aller klinischen Allergiker – regelmässig – mit einer AFR auf den einen oder anderen bestimmten Reizkörper, aber keineswegs auf jeden. Die Antwort ist also auch hier spezifisch. Schwefel bildet an sich keine Antikörper. Aber auch bei den anderen Reizkörpern, auch wenn sie theoretisch Antikörper bilden könnten, ist bei dem prozentual hohen Ausfall der AFR und besonders bei Erstkontaktreaktionen nur in Einzelfällen mit einer Antikörperbildung zu rechnen. Die oben gezeigte Spezifität und echte KLA-Form der Beantwortung eines Kontaktes des KLAEG mit Reizkörpern in AFR-

aktiver Dosierung, könnte also besten Falles nur ausnahmsweise auf eine Antikörperwirkung zu beziehen sein. Beide, wie auch die entsprechende Maltoleranz wären also in der Regel nicht antikörperbedingt. Hierher dürften auch die klinischen Sensibilisierungen gegen relativ einfach gebaute Substanzen wie Kochsalz, Zucker, Essig, Alkohol, CO_2 (Zusammenstellung Urbach (29)), sowie die gegen Harnsäure gehören (15, 28), die alle nur selten oder nie eine Antikörper- oder Haptenbildung anregen, – wie auch möglicherweise manche Medikament – und nutritive Maltoleranzen etc.

c) Ein weiteres, noch interessanteres und gut untersuchtes Beispiel ist das von Gronemeyer & Fuchs (12) als „primäres Empfindlichkeitsasthma“ beschriebene, nicht antikörperbedingte Berufserkrankungs-Asthma. Hier treffen wir neben allen bekannten Symptomen und Verlaufsweisen des rein allergischen Bronchialasthma (9, 11, 12 a, 16, 20, 25, 26) auch ein akutes Einsetzen eines Asthmas direkt nach inhalativem Erstkontakt mit einem schweren Reizstoff (z.B. Chlorgas, Phosgen, Isocyanat, Schwefeldioxyd u.a.m.) an. Es kommt im betroffenen Gewebe zu einer erheblichen, bleibenden Empfindlichkeitssteigerung, also zur Ausbildung einer Toleranzreduktion, selektiv für die verursachende Substanz (11, 16). Es wurde gefunden, dass diese Empfindlichkeitssteigerung bis zu einer Verdünnung der auslösenden Substanz auf 10^{-10} reicht, dass also auch hier eine klinische Sensibilisierung des betroffenen Gewebes nur gegen diese Substanz eintritt. Dieses Asthma liess sich auch im Tierversuch reproduzieren (8, 11), ohne dass – ebenso wie beim Menschen – ein allergisches Geschehen nachweisbar gewesen wäre (8, 11, 12). Hier entsteht also eindeutig schon beim Gesunden auf Überlastungsreiz eine lokal gewebsbedingte Spezifität, eine klinische Sensibilisierung, somit also eine Maltoleranz für die verursachende Reizsubstanz und sogar eine echte, klinische Allergie mit erst sekundär erfolgender klinischer Sensibilisierung für Antigen.

Spezifität, klinische Sensibilisierung und sogar eine klinische Allergie können also offensichtlich auch ohne Antikörperbeteiligung durch eine unter Überlastungsreiz provozierte,

pathologische Funktionsänderung des betroffenen Gewebes – also eine Maltoleranz – zustande kommen, sodass die Voraussetzungen für die Möglichkeit der obengenannten Lösung zwei durchaus gegeben wären.

Die Maltoleranz des KLAEG könnte also ohne Antikörperbeteiligung für die Auslösung einer AFR verantwortlich sein.

Dieses Prinzip des auslösenden Überlastungsreizes könnte als Modell auch in der klinischen Allergie Bedeutung für die Entstehung jeglicher Maltoleranz erlangen und zwar in Form eines hier undramatisch, ja fast unbemerkt ablaufenden, *relativen*, meist protrahierten *Überlastungsreizes*. Dieser könnte bei genereller Resistenzschwäche (Disposition, Psyche etc.) ein schon geschädigtes Gewebe (Bahnung, Infekt, hormonelle Fehlsteuerung, physikalische Schädigung etc.) durch Reizsummierung und Reizwiederholung im kumulierenden Intervall (z.B. gerade auch durch eine AAR) etc. so mit Reizen kurz- oder langdauernd überfluten, bis der entscheidende Effekt einer ausreichenden Gewebsreizüberlastung erreicht ist, der die Maltoleranz hervorbringt.

Man könnte sich für Antigene diesen Vorgang folgendermassen denken: Eine Antigeneigenschaft verleiht einer an sich reizlosen Substanz im Moment der Auslösung einer AAR einen Reizstoffcharakter, der bei gelegentlicher, unglücklicher Summierung mit den genannten reiz- oder reizbarkeitverstärkenden Faktoren zum entscheidenden Überlastungsreiz werden kann. Ist aber daraus einmal eine Maltoleranz entstanden, so richtet sie sich ausschliesslich, also spezifisch, wie im Modell, gegen die dem Überlastungsreiz zu grunde liegende chemische Struktur der auslösenden Substanz. Diese Substanz würde also von nun an – für eine AFR – einen Reizcharakter nicht mehr benötigen, sodass die reizmediierende AAR entfallen könnte, die ja bei der AFR schon infolge der nötigen Unterdosierung nicht mehr zu Stande kommt. Ein solches Ergebnis entspräche aber voll dem Sinn der Alternative 2.

Die Maltoleranz ist nun, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, ein fester Bestandteil der klinischen Allergie. Sie

wird ferner beim klinischen Allergiker auch dann deutlich, wenn Reizkörper eine echte AFR ohne Antikörperbeteiligung regelmässig auszulösen vermögen und lässt sich auch beim bisher Gesunden anlässlich des primären Empfindlichkeitsasthmas als Folge eines Überlastungsreizes nachweisen. Es muss auffallen, dass bei allen diesen grundsätzlich verschiedenen Asthmaformen die gleiche Maltoleranz und nicht die Antikörperbildung das gemeinsame, immer wiederkehrende Bindeglied darstellt. Könnte dann nicht überhaupt die Maltoleranz eine noch viel weitgehendere Rolle in der klinischen Allergie spielen?

Die Maltoleranz würde z.B. eine Reihe von bisher unbefriedigend oder noch nicht gedeuteten Phänomenen der klinischen Allergie zwanglos erklären lassen. So liess sich die Ortswahl der klinischen Allergie auf die lokale Fixierung der Maltoleranz zurückführen, deren Selektivität auch die klinische Sensibilisierung verständlich macht. Die Möglichkeit der Entwicklung einer Maltoleranz und damit klinischen Sensibilisierung gegenüber nichtantigenen Substanzen und Reizen könnte viele noch offene Fragen über physikalische Allergie, Reizkörperwirkungen, Medikament- und Nahrungsmitteltoleranzen etc. im Rahmen der klinischen Allergie beantworten. Die Tatsache der Auslösbarkeit einer AFR auch im Latenzstadium einer klinischen Allergie gibt Aufschlüsse für die Rückfallsneigung und das Problem der Disposition. Bei der Befähigung der AFR, nach heftigen Reaktionen und besonders nach Reaktionen im kumulierenden Intervall, längerdauernde Perioden z.B. von Asthma oder einen Status asthmaticus zu verursachen, könnte im Alltagsgeschehen des klinischen Allergikers diese Reaktionsart für die Entstehung der chronischen, bzw. periodisch auftretenden Formen der klinischen Allergie verantwortlich sein. Das Alltagsgeschehen vermag ja wahllos Antigenkontakte, besonders bei Dauerantigenzufuhr, zu häufen. Dass eine Maltoleranz des KLAEG dann auch Früh- oder Sofortreaktionen eines Expositionstests mit gröberer Antigenzufuhr beeinflussen kann, ist einleuchtend.

Die Maltoleranz muss und kann also eine sehr wichtige

Rolle in der klinischen Allergie spielen, möglicherweise sogar die Entscheidende. In diesem Falle würden zwar die Reagine, die beim primären Empfindlichkeitsasthma schon so deutlich erst sekundär ins Spiel kommen, in ihren bisher gesicherten Funktionen nicht berührt werden, sie würden aber ihre spekulative Bedeutung als primäre Ursache der klinischen Allergie einbüßen. In der Trias Antigen-Antikörper-Gewebsreaktion müsste sich das Schwergewicht auf die pathologisch, maltolerante Gewebsreaktion verlagern. Diese Verschiebung in der Wertung des Antikörpers würde das Vorstellungsbild der klinischen Allergie wesentlich ändern, da die Maltoleranz dann die Voraussetzung für das Zustandekommen einer klinischen Sensibilisierung und klinischen Allergie bilden würde.

Wie dem auch sei, man wird für die Maltoleranz des KLAEG aufgrund der nachgewiesenen Tatsachen in Zukunft eine passende Einordnung in die klinische Allergie finden müssen.

ZUSAMMENFASSUNG

Anhand von Untersuchungen an 654 Fällen klinischer Allergie (487 Fällen von Asthma bronchiale) wurde ein neues Allergiephänomen „Allergisches Fokalreaktionsphänomen“ genannt, beschrieben. Es beruht auf dem Fund einer gesetzmässig reproduzierbaren, klinisch-allergischen Herdwirksamkeit sehr kleiner klinisch-spezifischer Antigendosierungen. Die gefundenen Tatsachen ermöglichten nicht nur die Ausarbeitung einer neuen, gefahrlosen Test- und Therapiemethode, sondern bieten auch für allergietheoretische Überlegungen wesentliche, neue Gesichtspunkte. Die Einordnung dieses Phänomens in das Bild der klinischen Allergie wurde versucht. Eine Reihe bisher unbefriedigend geklärter Allergiefragen scheint jetzt eine sinnvolle Lösung gefunden zu haben.

SUMMARY

On the basis of examinations of 654 cases of clinical allergy (487 cases of bronchial asthma) a new allergenic phenomenon

is described: "The allergic focal reaction phenomenon". It is associated with the demonstration of a regularly reproducible, clinical, allergic *initiating* effect of very small doses of specific antigen only on the allergically diseased tissue (focus). The findings made it possible to elaborate a new method for allergy testing and therapy without any danger, and offers quite new ideas for the interpretation of allergic mechanisms. The authors tried to integrate this phenomenon into the picture of clinical allergy, and some so far unclear problems of allergy may, on this basis, have found a probable solution."

LITERATUR

1. Ashley, R. E. (1949): Dust therapy in allergy of ear, nose and throat. *Ann. Otol. (St. Louis)* 58, 417-428.
2. Colldahl, H. (1956): Cited in Ufford, W. J.: The therapy of bronchial asthma. Stenfort Kroese, Leiden.
3. Cooke, R. A. & Grove, R. C. (1935): Relation of asthma to sinusitis, with special reference to results from surgical treatment. *Arch. intern. Med.* 56, 779-789.
4. Cornet, H. H. (1963): Die Bedeutung kleinster Antigendosen für das Asthma bronchiale und andere klinische Allergien. I. *Acta allergol.* 18, 300-316.
5. Cornet, H. H. (1964): Die Bedeutung kleinster Antigendosen für das Asthma bronchiale und andere klinische Allergien. II. *Acta allergol.* 19, 55-72.
6. Cornet, H. H. (1970): Tierexperimentelle Asthmastudien und menschliches Asthma bronchiale. Kritischer Vergleich und Versuch einer neuen Asthma-konzeption. *Archiv ungedruckter wissenschaftlicher Schriften, Dtsch. Bibliothek, Frankfurt/M., A 64/105.*
7. Doerr, R. (1947/51): In: *Immunitätsforschung.* Springer, Wien.
8. Friebel, H. & Lühtrath, H. (1956): Gesundheitsschäden durch neuartige Lacke und Schaumstoffe. *Dtsch. med. Wschr.* 81, 980-981.
9. Fuchs, E. & Gronemeyer, W. (1961): Zur Frage der Entschädigung beim Asthma bronchiale, insbesondere beim Gewerbesthma. *Dtsch. med. Wschr.* 86, 298-302.
10. Geyer, E. (1952): Über die Erkennung latenter Entzündungsherde mittels Pyrifer. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 7, 1228-1230.
11. Gronemeyer, W. (1958): Das gewerbliche Asthma. *Dtsch. med. Wschr.* 83, 30-39.
12. Gronemeyer, W. & Fuchs, E. (1967): *Lehrbuch der klinischen Allergie,* a) p. 144-149, b) p. 151-154. Georg Thieme, Stuttgart.

13. Hansel, F. K. (1941): Coseasonal intracutaneous treatment of hay fever. *J. Allergy* 12, 457-469.
14. Hansen, K. (1957): Allergie. Georg Thieme, Stuttgart.
15. Hayos, K. & Kürti, L. (1925): Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel. *Z. ges. exp. Med.* 46, 625-632.
16. Herzog, H. & Pletscher, H. (1955): Die Wirkung von industriellen Reizgasen auf die Bronchialschleimhaut des Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* 85, 477-481.
17. Juhlin-Dannfeldt, C. (1950): On the significance of exposure and provocation tests in allergic diagnostic. *Acta med. scand., Suppl.* 239, 320.
18. Marx, H. H. (1963): Lungenemphysem und Bronchitis. Georg Thieme, Stuttgart.
19. Mendes, E. (1957): Action of prednisone on experimental asthma of the guinea pig. *Acta allergol.* 11, 181-187.
20. Menschick, H. (1955): Gesundheitliche Gefahren bei der Herstellung von Phtalsäureanhydrid. *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 13, 454-475.
21. Neumann, W. (1957): In Hansen, K. (ed.): Allergie. Georg Thieme, Stuttgart.
22. Perger, F. (1958): Die Revision des Herdbegriffs durch die Erforschung der unspezifischen Abwehrsysteme. *Wien. klin. Wschr.* 70, 421-429.
23. Samter, M. (1959): International textbook of allergy. Munksgaard, Copenhagen.
24. Schmidt, W. (1934): Erfolgreiche, spezifische Desensibilisierung bei Asthma bronchiale. *Med. Klin.* 30, 1064-1065.
25. Schürmann, D. (1955): Gesundheitsschäden durch neuartige Lacke und Schaumstoffe; Die DD - (Desmodur/Desmophen) - Lacke und Schaumstoffe als Ursache beruflicher Gesundheitsschäden. *Dtsch. med. Wschr.* 80, 1661-1663.
26. Sjöberg, S. G. (1951): Possible importance of allergy in diseases caused by inhalation of inorganic dust. *Acta allergol.* 4, 357-361.
27. Swineford, O., Jr. (1971): Asthma and hay fever. C. C Thomas, Springfield.
28. Thannhauser & Weinschenk (1937): Cited in Curschmann, H. (ed.): *Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten.* p. 273. Springer, Berlin.
29. Urbach, E. (1935): *Allergische Krankheiten*, Maudrich, Wien.
30. Urbach, E. & Gottlieb, P. M. (1946): *Allergy*. Grune & Stratton, New York.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Herbert Cornet
 Bahnhofstr. 9
 D 823 Bad Reichenhall
 Deutsche Bundesrepublik

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.