



Tilo Biedermann · Werner Heppt  
Harald Renz · Martin Röcken *Hrsg.*

# Allergologie

*2. Auflage*

 Springer

# Allergologie

Tilo Biedermann  
Werner Heppt  
Harald Renz  
Martin Röcken  
(Hrsg.)

# Allergologie

2. Auflage

Mit 275 Abbildungen

*Herausgeber*

**Tilo Biedermann**

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München

**Werner Heppt**

Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe

**Harald Renz**

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

**Martin Röcken**

Universitätsklinikum Tübingen, Eberhard Karls Universität, Tübingen

ISBN 978-3-642-37202-5      978-3-642-37203-2 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-642-37203-2

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998, 2016

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin

Fotonachweis Umschlag: © lochstampfer/fotolia.com

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer-Verlag ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media  
[www.springer.com](http://www.springer.com)

## Vorwort

---

Der Innovationsschub im Fach Allergologie in den letzten Jahrzehnten ist beträchtlich. Neue Entwicklungen, angestoßen durch epidemiologische Erhebungen, moderne Methoden und Erkenntnisse der Genetik, der translationalen Immunologie und Allergentypisierung, sowie neuartige Therapieoptionen bilden die Grundlage dafür, dass Allergien heute besser verstanden werden und immer differenziertere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Die 2. Auflage des erstmals 1998 erschienenen Buches »Allergologie« spiegelt die enormen Entwicklungen wider. Die vorliegende Neuauflage gibt sowohl Ärzten in Ausbildung als auch erfahrenen Allergologen die Möglichkeit, wichtige Fragen zu Grundlagen, zum pathogenetischen Verständnis und zum richtigen Vorgehen in Diagnostik und Therapie nachzuschlagen. In den ersten zwei Sektionen wird aktuelles Grundlagenwissen übersichtlich vermittelt, in den Sektionen 3 und 4 die Klinik und Diagnostik verschiedener allergologischer Krankheitsbilder praxisnah dargestellt. Evidenzbasierte Medizin und die Möglichkeiten einer »targeted therapy« stehen im Zentrum der Sektion 5 zur Therapie, wichtige Präventionskonzepte folgen in Sektion 6.

Mit diesen Inhalten und dem strukturierten Aufbau gelingt es diesem Buch, den Bogen zu schlagen zwischen wissenschaftlichem Fortschritt, den Entwicklungen der Medizin und ihrem ganz konkreten Nutzen für den allergologisch tätigen Arzt. Studierenden, Wissenschaftlern und ärztlichen Kollegen – gleich welcher Spezialisierung – bietet das Buch die Möglichkeit einer schnellen Orientierung sowie einer vertieften Auseinandersetzung. Verweise zwischen den einzelnen Kapiteln erleichtern das Querlesen. Das Buch dokumentiert die gute Zusammenarbeit zwischen Fachvertretern unterschiedlichster Disziplinen und vermittelt so dem Leser den Status quo in der Allergologie. Gleichwohl wird der Blick auf innovative, interdisziplinäre Versorgungskonzepte der Zukunft gerichtet, in denen die ganzheitliche Betreuung des Allergikers im Vordergrund steht.

In besonderer Weise möchten die Herausgeber allen Autoren danken. Wenn die Zeit immer knapper, immer schnellerlebig wird, ist es eine Herausforderung, ein Buchkapitel von nachhaltiger Wirkung und Aktualität zu erstellen. Dies ist allen Autoren ausnahmslos gelungen. Für die Umsetzung dieses Buchprojektes danken wir im Besonderen Herrn Dr. Klaus Richter und Herrn Willi Bischoff vom Springer-Verlag, den Lektorinnen Frau Sabine Thürk von Alesco Concepts, Frau Heidrun Schoeler und Frau Silja von Rauchhaupt sowie stellvertretend für Mitarbeiterinnen in den Sekretariaten Frau Brigitte Frey aus Tübingen, Frau Sibylle Walter und Frau Monika Hane aus München.

Die Herausgeber

**Tilo Biedermann, Werner Heppt,  
Harald Renz, Martin Röcken**

München, Karlsruhe, Marburg, Tübingen,  
im Sommer 2015

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>I</b>	<b>Grundlagen allergischer Erkrankungen</b>	
<b>1</b>	<b>Geschichte der Allergologie</b> .....	3
	<i>K.-C. Bergmann, J. Ring</i>	
<b>2</b>	<b>Epidemiologie allergischer Erkrankungen</b> .....	11
	<i>E. von Mutius</i>	
<b>3</b>	<b>Genetik und Epigenetik von allergischen Erkrankungen und Asthma</b> .....	23
	<i>S. Weidinger, E. Rodríguez, M. Kabesch</i>	
<b>4</b>	<b>Natürliche Immunität und ihre Bedeutung für das Mikrobiom</b> .....	37
	<i>T. Biedermann, T. Volz</i>	
<b>5</b>	<b>Antigen- bzw. Allergenpräsentation</b> .....	49
	<i>M.-C. Brüggemann, M. M. Epstein, G. Stingl</i>	
<b>6</b>	<b>Mastzellen und Basophile</b> .....	69
	<i>M. Maurer, F. Siebenhaar, O. Schmetzer, M. Metz</i>	
<b>7</b>	<b>Eosinophile Granulozyten</b> .....	77
	<i>S. Radonjic-Hoesli, H.-U. Simon</i>	
<b>8</b>	<b>Adaptive Immunität durch T-Lymphozyten</b> .....	87
	<i>K. Ghoreschi, M. Röcken</i>	
<b>9</b>	<b>B-Lymphozyten und der Antikörperklassenwechsel zu IgE</b> .....	95
	<i>A. Radbruch, M. Worm</i>	
<b>10</b>	<b>Immunologische Grundprinzipien der allergischen Entzündung</b> .....	105
	<i>H. Renz</i>	
<b>11</b>	<b>Immunologische Toleranz und ihre Mechanismen</b> .....	113
	<i>C. B. Schmidt-Weber</i>	
<b>12</b>	<b>SALT (»skin-associated lymphoid tissue«)</b> .....	127
	<i>V. Raker, K. Steinbrink</i>	
<b>13</b>	<b>MALT (»mucosa-associated lymphoid tissue«)</b> .....	137
	<i>C. Weise, M. Worm</i>	
<b>14</b>	<b>Integriertes Schleimhautimmunsystem der oberen Atemwege: intraepitheliale Lymphozyten, NALT und der Waldeyer-Rachenring</b> .....	147
	<i>A. Chaker, R. Pabst</i>	
<b>15</b>	<b>Neuroimmunologie und ihre Bedeutung in der Allergologie</b> .....	157
	<i>A. Braun</i>	

<b>16</b>	<b>Pathogenetische Grundlagen pseudoallergischer Reaktionen</b> . . . . .	165
	<i>H. F. Merk</i>	
<b>II</b>	<b>Allergene und Haptene</b>	
<b>17</b>	<b>Grundlagen natürlicher Allergene</b> . . . . .	177
	<i>H. Breiteneder</i>	
<b>18</b>	<b>Bedeutung rekombinanter Allergene und Allergenderivate</b> . . . . .	193
	<i>E. Wollmann, R. Valenta</i>	
<b>19</b>	<b>Besonderheiten von Haptenen und Allergenen bei Spättypreaktionen</b> . . .	213
	<i>K. Schäkel, A. H. Enk</i>	
<b>III</b>	<b>Klinik</b>	
<b>20</b>	<b>Anaphylaxie</b> . . . . .	223
	<i>J. Fischer, T. Biedermann</i>	
<b>21</b>	<b>Kofaktoren bei Soforttypreaktionen</b> . . . . .	231
	<i>F. Wölbing, T. Biedermann</i>	
<b>22</b>	<b>Insektengiftallergie</b> . . . . .	239
	<i>B. Przybilla, F. Ruëff</i>	
<b>23</b>	<b>Atopische Dermatitis</b> . . . . .	249
	<i>T. Werfel</i>	
<b>24</b>	<b>Allergisches Kontaktekzem</b> . . . . .	261
	<i>A. Yazdi, M. Röcken</i>	
<b>25</b>	<b>Urtikaria und Angioödem</b> . . . . .	271
	<i>M. Maurer, K. Weller, T. Zuberbier, M. Magerl</i>	
<b>26</b>	<b>Mastozytose</b> . . . . .	279
	<i>J. Fischer, T. Biedermann</i>	
<b>27</b>	<b>Vaskulitiden</b> . . . . .	285
	<i>M. Röcken</i>	
<b>28</b>	<b>Arzneimittelallergien</b> . . . . .	293
	<i>A. J. Bircher</i>	
<b>29</b>	<b>Kutane Nebenwirkungen neuer Krebsmedikamente</b> . . . . .	305
	<i>C. Garbe</i>	
<b>30</b>	<b>Berufsallergosen/Berufsdermatologie</b> . . . . .	313
	<i>A. Thielitz, S. M. John</i>	
<b>31</b>	<b>Bronchiale Hyperreagibilität und Asthma bronchiale</b> . . . . .	325
	<i>A. Klemmer, C. Vogelmeier</i>	

<b>32</b>	<b>Allergische bronchopulmonale Aspergillose</b> .....	339
	<i>K. Husemann, M. Kohlhäufel</i>	
<b>33</b>	<b>Exogen-allergische Alveolitis</b> .....	345
	<i>J. Sennekamp</i>	
<b>34</b>	<b>Gastrointestinale Allergie</b> .....	351
	<i>S. C. Bischoff</i>	
<b>35</b>	<b>Allergische Erkrankungen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde</b> .....	367
	<i>W. Heppt, M. Heppt</i>	
<b>36</b>	<b>Allergische Erkrankungen in der Augenheilkunde</b> .....	385
	<i>M. Zierhut, B. Sobolewska</i>	
<b>37</b>	<b>Besonderheiten allergischer Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter</b>	395
	<i>M. Kopp</i>	
<b>38</b>	<b>Typ-I-Allergien gegenüber Epitopen auf Oligosacchariden</b> .....	413
	<i>T. Biedermann</i>	
<b>39</b>	<b>Hyper-IgE-Syndrom</b> .....	423
	<i>T. Biedermann, E. Guenova</i>	
<b>40</b>	<b>Allergie und Umwelt</b> .....	435
	<i>H. Behrendt, U. Krämer, J. Buters, J. Ring</i>	
<b>41</b>	<b>Somatoforme Körperbeschwerden und umweltbezogene Gesundheitsstörung</b> .....	445
	<i>M. Teufel, S. Zipfel</i>	
<b>42</b>	<b>Allergie und Psychosomatik</b> .....	453
	<i>U. Gieler, J. Kupfer, V. Niemeier</i>	
<b>IV</b>	<b>Diagnostik</b>	
<b>43</b>	<b>Hauttestung: Typ-I- und Typ-IV-Allergien</b> .....	465
	<i>M. Röcken</i>	
<b>44</b>	<b>Nasaler und konjunktivaler Provokationstest</b> .....	475
	<i>W. Heppt, M. Heppt</i>	
<b>45</b>	<b>Lungenfunktionsprüfung</b> .....	483
	<i>P. Criée</i>	
<b>46</b>	<b>Inhalative Provokationsverfahren inklusive segmentaler Provokationen</b>	499
	<i>J. Hohlfeld, N. Krug</i>	
<b>47</b>	<b>Arbeitsplatzbezogene inhalative Provokationen</b> .....	511
	<i>U. Ochmann, D. Nowak</i>	

<b>48</b>	<b>Nahrungsmittelprovokationen</b> .....	519
	<i>B. Niggemann, K. Beyer</i>	
<b>49</b>	<b>Provokationstestung mit Arzneimitteln</b> .....	527
	<i>A. Trautmann</i>	
<b>50</b>	<b>Insektenstichprovokationen</b> .....	533
	<i>F. Ruëff, B. Przybilla</i>	
<b>51</b>	<b>In-vitro-Serumdiagnostik</b> .....	543
	<i>M. Ollert, T. Jakob, H. Renz</i>	
<b>52</b>	<b>Zelluläre Diagnostik in der Allergologie</b> .....	565
	<i>B. Eberlein, P. Thomas</i>	
<b>V</b>	<b>Therapie allergischer Erkrankungen</b>	
<b>53</b>	<b>Allergenkarenz und Klimatherapie</b> .....	575
	<i>S. Lau</i>	
<b>54</b>	<b>Spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung)</b> .....	581
	<i>J. Kleine-Tebbe</i>	
<b>55</b>	<b>Prinzip der temporären Toleranzinduktion</b> .....	597
	<i>U. Darsow, J. Ring</i>	
<b>56</b>	<b>Adaptive Desaktivierung bei Analgetikaintoleranz</b> .....	607
	<i>O. Pfaar, L. Klimek, C. Harai</i>	
<b>57</b>	<b>Antiallergische und antientzündliche Pharmakotherapie</b> .....	613
	<i>A. Pautz</i>	
<b>58</b>	<b>IgE als Zielstruktur für therapeutische Intervention</b> .....	631
	<i>T. Jakob, E. Spillner, M. Lamers</i>	
<b>59</b>	<b>Neue Entwicklungen bei antiallergischen Therapien und Therapiekonzepten</b> .....	641
	<i>T. Biedermann, M. Röcken, H. Renz</i>	
<b>VI</b>	<b>Prävention</b>	
<b>60</b>	<b>Primär- und Sekundärprävention</b> .....	655
	<i>T. Schäfer für die Leitliniengruppe Allergieprävention</i>	
<b>61</b>	<b>Tertiärprävention und Rehabilitation</b> .....	665
	<i>W. Nürnberg</i>	
<b>62</b>	<b>Schulungen</b> .....	673
	<i>D. Staab, S. Scheewe, J. Ring, K. Brockow</i>	
	<b>Serviceteil</b> .....	693
	<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	694

# Autorenverzeichnis

---

## **Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt**

Zentrum Allergie und Umwelt (ZAUM)  
Technische Universität München und Helmholtz  
Zentrum München  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München

## **Prof. Dr. med. Karl-Christian Bergmann**

Allergiezentrum Charité Berlin  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie – Charité – Campus Mitte  
Luisenstraße 2  
10117 Berlin

## **Prof. Dr. med. Kirsten Beyer**

Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und  
Immunologie  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

## **Prof. Dr. med. Tilo Biedermann**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum rechts der Isar der  
Technischen Universität München  
Biedersteinerstraße 29  
80802 München

## **Prof. Dr. med. Andreas Bircher**

Dermatologische Klinik  
Allergologische Poliklinik  
Universitätsspital Basel  
4031 Basel  
Schweiz

## **Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff**

Institut für Ernährungsmedizin  
Universität Hohenheim  
Fruwirthstraße 12  
70593 Stuttgart

## **Prof. Dr. rer. nat. Armin Braun**

Fraunhofer Institut für Toxikologie und  
Experimentelle Medizin (ITEM)  
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Nikolai-Fuchs-Straße 1  
30625 Hannover

## **Prof. Dr. rer. nat. Heimo Breiteneder**

Institut für Pathophysiologie & Allergieforschung  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20, AKH-EBO-3Q  
1090 Wien  
Österreich

## **Prof. Dr. med. Knut Brockow**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München

## **Dr. med. Marie-Charlotte Brüggem**

Abteilung für Immundermatologie und Infektiöse  
Hautkrankheiten  
Universitätsklinik für Dermatologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
1090 Wien  
Österreich

## **Prof. Dr. rer. nat. Jeroen Buters**

ZAUM-Zentrum Allergie und Umwelt  
Technische Universität München  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München

## **Dr. med. Adam Chaker**

HNO-Klinik  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Ismaninger Straße 22  
81675 München

## **Prof. Dr. med. Carl-Peter Criée**

Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende e.V.  
Abt. Pneumologie, Beatmungsmedizin/Schlaf Labor  
Pappelweg 5  
37120 Bovenden

**Prof. Dr. med. Ulf Darsow**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München

**Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München

**Prof. Dr. med. Alexander Enk**

Hautklinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 440  
69120 Heidelberg

**Dr. med. Michelle M. Epstein**

Abteilung für Immundermatologie und Infektiöse Hautkrankheiten  
Universitätsklinik für Dermatologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
1090 Wien  
Österreich

**Dr. med. Jörg Fischer**

Universitäts-Hautklinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Eberhard Karls Universität  
Liebermeisterstraße 25  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. med. Claus Garbe**

Universitäts-Hautklinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Eberhard Karls Universität  
Liebermeisterstraße 25  
72076 Tübingen

**PD. Dr. med. Kamran Ghosh**

Universitäts-Hautklinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Eberhard Karls Universität  
Liebermeisterstraße 25  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. med. Uwe Gieler**

Universitäts-Hautklinik Gießen  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Gaffkystraße 14  
35392 Gießen

**Dr. Dr. med. Emmanuella Guenova**

Dermatologische Klinik  
UniversitätsSpital Zürich  
Gloriastrasse 31  
8091 Zürich  
Schweiz

**Charlotte Harai**

Hals-, Nasen-, Ohrenklinik  
SLK-Kliniken  
Am Gesundbrunnen 20–26  
74078 Heilbronn

**Dr. med. Markus Heppt**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
Klinikum der Universität München (LMU)  
Frauenlobstraße 9–11  
80337 München

**Prof. Dr. med. Werner Heppt**

Hals-, Nasen-, Ohrenklinik  
Kopf- und Halschirurgie  
Plastische Gesichtschirurgie  
Städtisches Klinikum Karlsruhe  
Moltkestraße 90  
76133 Karlsruhe

**Prof. Dr. med. Jens Hohlfeld**

Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin  
Feodor-Lynen-Straße 15  
30625 Hannover

**Dr. med. Kim Husemann**

Klinik Schillerhöhe  
Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH  
Solitudestraße 18  
70839 Gerlingen

**Prof. Dr. med. Thilo Jakob**

Klinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie  
Universitätsklinikum Gießen  
Gaffkystr. 14  
35385 Gießen

**Prof. Dr. med. Swen Malte John**

Institut für interdisziplinäre Dermatologische  
Prävention und Rehabilitation (iDerm)  
Universität Osnabrück  
Sedanstraße 115  
49090 Osnabrück

**Prof. Dr. med. univ. Michael Kabesch**

Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO)  
Standort Klinik St. Hedwig  
Steinmetzstraße 2–4  
93049 Regensburg

**PD Dr. med. Jörg Kleine-Tebbe**

Allergie und Asthma-Zentrum Westend  
Praxis Hanf, Ackermann-Simon & Kleine-Tebbe  
Spandauer Damm 130, Haus 9  
14050 Berlin

**Dr. med. Andreas Klemmer**

Klinik für Innere Medizin, Pneumologie  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

**Prof. Dr. med. Ludger Klimek**

Zentrum für Rhinologie und Allergologie  
Wiesbaden  
HNO-Universitätsklinik Mannheim  
An den Quellen 10  
65185 Wiesbaden

**PD Dr. med. Martin Kohlhäuf**

Klinik Schillerhöhe  
Robert-Bosch-Krankenhaus GmbH  
Solitudestraße 18  
70839 Gerlingen

**Prof. Dr. med. Matthias Kopp**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Airway Research Center North  
Deutsches Zentrum für Lungenforschung  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

**Prof. Dr. rer. nat. Ursula Krämer**

IUF – Leibniz-Institut für umweltmedizinische  
Forschung gGmbH  
Auf'm Hennekamp 50  
40225 Düsseldorf

**Prof. Dr. med. Norbert Krug**

Fraunhofer Institut für Toxikologie und  
Experimentelle Medizin  
Feodor-Lynen-Straße 15  
30625 Hannover

**PD Dr. Dipl.-Psych. Jörg Kupfer**

Inst. für Med. Psychologie  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Friedrichstraße 36  
35392 Gießen

**Dr. rer. nat. Marinus Lamers**

Forschergruppe Allergologie  
Klinik für Dermatologie und Venerologie  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hauptstraße 7  
79104 Freiburg

**Prof. Dr. med. Susanne Lau**

Sektion Päd. Allergologie/Immunologie  
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und  
Immunologie  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Markus Magerl**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Marcus Maurer**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Hans F. Merk**

Universitäts-Hautklinik  
RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen

**Prof. Dr. med. Martin Metz**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Erika von Mutius**

Ludwig-Maximilians-Universität  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
Lindwurmstraße 4  
80337 München

**PD Dr. med. Volker Niemeier**

Universitäts-Hautklinik Gießen  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Gaffkystraße 14  
35392 Gießen

**Prof. Dr. med. Bodo Niggemann**

Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und  
Immunologie  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Dennis Nowak**

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und  
Umweltmedizin  
Klinikum der Universität, LMU  
Ziemssenstraße 1  
80336 München

**PD Dr. med. habil. Wolf Nürnberg**

Teilbereich Sozialmedizinischer Dienst  
Deutsche Rentenversicherung Mitteldeutschland  
Produktion und Service  
Georg-Schumann-Straße 146  
04159 Leipzig

**Dr. med. Uta Ochmann**

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und  
Umweltmedizin  
Klinikum der Universität, LMU  
Ziemssenstraße 1  
80336 München

**Prof. Dr. med. Markus Ollert**

Department of Infection and Immunity  
Luxembourg Institute of Health  
House of BioHealth  
29, rue Henri Koch  
4354 Esch-sur-Alzette  
Luxemburg

**Prof. Dr. med. Reinhard Pabst**

Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

**Juniorprof. Dr. phil. nat. Andrea Pautz**

Institut für Pharmakologie  
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-  
Universität Mainz  
Obere Zahlbacher Straße 67  
55131 Mainz

**Prof. Dr. med. Oliver Pfaar**

Zentrum für Rhinologie und Allergologie  
Wiesbaden  
HNO-Universitätsklinik Mannheim  
An den Quellen 10  
65185 Wiesbaden

**Prof. Dr. med. Bernhard Przybilla**

Hautarztpraxis  
Schmuckerweg 1  
81825 München

**Prof. Dr. rer. nat. Andreas Radbruch**

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin  
(DRFZ)  
Institut der Leibniz-Gemeinschaft  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Dr. med. Susanne Radonjic-Hoesli**

Institut für Pharmakologie  
Universität Bern  
Friedbühlstrasse 49  
3010 Bern  
Schweiz

**Dr. rer. nat. Verena Raker**

Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz

**Prof. Dr. med. Harald Renz**

Institut für Laboratoriumsmedizin und Patho-  
biochemie, Molekulardiagnostik  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

**Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Biedersteiner Straße 30  
80802 München

**Dr. rer. nat. Elke Rodriguez**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Campus Kiel  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Schittenhelmstraße 7  
24105 Kiel

**Prof. Dr. med. Martin Röcken**

Universitäts-Hautklinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Eberhard Karls Universität  
Liebermeisterstraße 25  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. med. Franziska Ruëff**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
Allergologie  
Klinikum der Universität München (LMU)  
Frauenlobstraße 9–11  
80337 München

**Prof. Dr. med. Torsten Schäfer**

Dermatologische Praxis  
Kirchplatz 3  
87509 Immenstadt

**Prof. Dr. med. Knut Schäkel**

Hautklinik der Ruprecht-Karls-Universität  
Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 440  
69120 Heidelberg

**Dr. med. Sybille Scheewe**

Fachklinik Sylt für Kinder und Jugendliche  
Steinmannstraße 52-54  
25980 Sylt/Westerland

**Dr. med. Dr. rer. nat. Oliver Schmetzer**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. rer. nat. Carsten B. Schmidt-Weber**

Zentrum Allergie und Umwelt (ZAUM)  
Technische Universität und Helmholtz Zentrum  
München  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München

**Prof. Dr. med. Joachim Sennekamp**

Malteser Lungen- und Allergiezentrum Bonn  
Weberstraße 118  
53113 Bonn

**PD Dr. med. Frank Siebenhaar**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Hans-Uwe Simon**

Institut für Pharmakologie  
Universität Bern  
Friedbühlstrasse 49  
3010 Bern  
Schweiz

**Dr. med. Bianka Sobolewska**

Universitäts-Augenklinik  
Eberhard Karls Universität  
Schleichstraße 12  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. rer. nat. Edzard Spillner**

Immunological Engineering Group  
Department of Engineering  
Aarhus University  
8000 Aarhus C  
Dänemark

**PD Dr. med. Doris Staab**

Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und  
Immunologie  
Charité Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

**Prof. Dr. med. Kerstin Steinbrink**

Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz  
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Langenbeckstraße 1  
 55131 Mainz

**Prof. Dr. med. Georg Stingl**

Abteilung für Immundermatologie und Infektiöse  
 Hautkrankheiten  
 Universitätsklinik für Dermatologie  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18–20  
 1090 Wien  
 Österreich

**PD Dr. med. Martin Teufel**

Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
 Innere Medizin VI  
 Universitätsklinikum Tübingen  
 Osianderstraße 5  
 72076 Tübingen

**PD Dr. med. Anja Thielitz**

Hautarztpraxis Haldensleben  
 Gerikestraße 4  
 39340 Haldensleben

**Prof. Dr. med. Peter Thomas**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
 Allergologie  
 Klinikum der Universität München (LMU)  
 Frauenlobstraße 9–11  
 80337 München

**Prof. Dr. med. Axel Trautmann**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergie  
 Universitätsklinikum Würzburg  
 Josef-Schneider-Straße 2  
 97080 Würzburg

**Prof. Dr. med. Rudolf Valenta**

Abteilung für Immunpathologie  
 Institut für Pathophysiologie und Allergie-  
 forschung  
 Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie  
 und Immunologie  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18–20  
 1090 Wien  
 Österreich

**Prof. Dr. med. Claus Vogelmaier**

Klinik für Innere Medizin, Pneumologie  
 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
 Standort Marburg  
 Baldingerstraße  
 35043 Marburg

**Dr. med. Thomas Volz**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
 Allergologie  
 Klinikum rechts der Isar  
 Technische Universität München  
 Biedersteinerstraße 29  
 80802 München

**Prof. Dr. med. Stephan Weidinger**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
 Allergologie  
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
 Campus Kiel  
 Schittenhelmstraße 7  
 24105 Kiel

**Dr. rer. nat. Christin Weise**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
 Allergologie  
 Allergie-Centrum-Charité  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Charitéplatz 1  
 10117 Berlin

**PD Dr. med. Karsten Weller**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
 Allergologie  
 Charité – Universitätsmedizin Berlin  
 Charitéplatz 1  
 10117 Berlin

**Prof. Dr. med. Thomas Werfel**

Klinik für Dermatologie, Allergologie und  
 Venerologie  
 Medizinische Hochschule Hannover  
 Carl-Neuberg-Straße 1, OE6610  
 30625 Hannover

**Dr. med. Florian Wölbing**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und  
 Allergologie  
 Klinikum rechts der Isar  
 Technische Universität München  
 Biedersteinerstraße 29  
 80802 München

**Dr. med. Eva Wollmann**

Abteilung für Immunpathologie  
Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung  
Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie  
und Immunologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20  
1090 Wien  
Österreich

**Prof. Dr. med. Margitta Worm**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

**PD Dr. med. Amir Yazdi**

Universitäts-Hautklinik  
Universitätsklinikum Tübingen  
Eberhard Karls Universität  
Liebermeisterstraße 25  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. med. Manfred Zierhut**

Universitäts-Augenklinik  
Eberhard Karls Universität  
Schleichstraße 12  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. med. Stephan Zipfel**

Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
Innere Medizin VI  
Universitätsklinikum Tübingen  
Oslanderstraße 5  
72076 Tübingen

**Prof. Dr. med. Torsten Zuberbier**

Klinik für Dermatologie, Venerologie und  
Allergologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin

# Abkürzungen

<b>AA</b>	allergisches Asthma	<b>CHS</b>	»contact hypersensitivity reaction«, Kontaktallergie
<b>AAF</b>	Aminosäurenformula	<b>CLA</b>	»cutaneous lymphocyte associated antigen«
<b>AAS</b>	Angioödemaktivitätsscore	<b>CAPS</b>	»cryopyrin-associated periodic syndrome«
<b>ABPA</b>	allergische bronchopulmonale Aspergillose	<b>CLIP</b>	»class II-associated invariant chain peptide«
<b>ACE</b>	Angiotensin-Converting Enzyme	<b>CLP</b>	»cecal ligation and puncture«
<b>Ach</b>	Acetylcholin	<b>CLR</b>	»C-type lectin receptor«
<b>ACTH</b>	adrenocorticotropes Hormon	<b>COPD</b>	»chronic obstructive pulmonary disease«, chronisch-obstruktive Bronchitis
<b>AD</b>	atopische Dermatitis	<b>COX</b>	Cyclooxygenase
<b>AE</b>	atopisches Ekzem	<b>CRD</b>	»component resolved diagnosis«
<b>AERD</b>	»aspirin-exacerbated respiratory disease«, Aspirin-exazerbiertes respiratorisches Syndrom	<b>CRH</b>	Corticotropin-Releasing Hormon
<b>AF</b>	»platelet activating factor«	<b>CRS</b>	chronische Rhinosinuitis
<b>AGEP</b>	akute generalisierte exanthematische Pustulose	<b>CRTH2</b>	»chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cell«
<b>ACPR</b>	Agency for Health Care Policy and Research	<b>CSBP</b>	zytokinspezifisches Bindungsprotein
<b>AhR</b>	Aryl-Hydrocarbonsäure-Rezeptor	<b>CSR</b>	»class-switch DNA recombination«
<b>AI</b>	Analgetikaintoleranz	<b>CSU</b>	chronisch-spontane Urtikaria
<b>AID</b>	»activation-induced cytidine deaminase«	<b>CTLA-4</b>	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4
<b>AIU</b>	Aspirin-induzierte Urtikaria/Anaphylaxie	<b>DAAB</b>	Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.
<b>AKD</b>	allergische Kontaktdermatitis	<b>DAMP</b>	»danger associated molecular pattern«
<b>ALT</b>	alveolar assoziiertes lymphatisches Gewebe	<b>DARPs</b>	»designed ankyrin repeat proteins«
<b>AMP</b>	antimikrobielles Peptid	<b>DBPCFC</b>	doppelblinde, plazebokontrollierte orale Provokation
<b>ANCA</b>	antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper	<b>DC</b>	dendritische Zelle
<b>APC</b>	antigenpräsentierende Zelle	<b>DDC</b>	dermale dendritische Zelle
<b>APRIL</b>	»a proliferation-inducing ligand«	<b>DIF</b>	Immunfluoreszenz-Untersuchung
<b>APZ</b>	antigenpräsentierende Zelle	<b>DISH</b>	»drug-induced hypersensitivity syndrome«
<b>ASIT</b>	allergenspezifische Immuntherapie	<b>DNCG</b>	Dinatriumcromoglicicum
<b>ASS</b>	Acetylsalizylsäure	<b>DOCK8</b>	»dedicator of cytokinesis-8«
<b>ATP</b>	Adenosin-Triphosphat	<b>DPBB</b>	Double-Psi-Beta-Barrel
<b>BAFF</b>	»B-cell activating factor from the TNF family«, B-Zell-aktivierender Faktor	<b>DRESS</b>	»drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms«
<b>BAL</b>	bronchoalveoläre Lavage	<b>DTH</b>	»delayed type hypersensitivity«
<b>BALT</b>	»bronchus-associated lymphoid-tissue«	<b>DVT</b>	digitale Volumentomographie
<b>BAT</b>	Basophilenaktivierungstest	<b>EAA</b>	exogen-allergische Alveolitis
<b>BCMA</b>	»B-cell maturation antigen«	<b>ECM</b>	extrazelluläre Matrix
<b>BCR</b>	B-Zell-Rezeptor	<b>ECP</b>	»eosinophil cationic protein«
<b>BHR</b>	bronchiale Hyperreabilität	<b>EDC</b>	epidermaler Differenzierungskomplex
<b>BKV</b>	Berufskrankheitenverordnung	<b>EDN</b>	»eosinophil derived neurotoxin«
<b>BRALT</b>	bronchiolar assoziiertes lymphatisches Gewebe	<b>EET</b>	»eosinophil extracellular traps«
<b>Bregs</b>	regulatorische B-Zellen	<b>EGF</b>	»epidermal growth factor«
<b>BRI</b>	»building related illness«	<b>EGFR</b>	»epidermal growth factor receptor«
<b>CALT</b>	Konjunktiva-assoziiertes lymphatisches Gewebe	<b>eHF</b>	extensiv hydrolysierte Formula auf Kuhmilchbasis
<b>CAST</b>	»cellular antigen stimulation test«	<b>EIA</b>	Enzymimmunoassay
<b>CCD</b>	»cross-reactive carbohydrate determinants«	<b>ELISA</b>	»enzyme linked immunosorbent assay«
<b>CF</b>	zystische Fibrose	<b>EMA</b>	Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel
<b>CFTR</b>	»cystic fibrosis transmembrane conductance regulator«	<b>E-NTPDase</b>	Ekto-Nukleotid-Triphosphat-Diphosphohydrolase
<b>CGRP</b>	»calcitonin gene-related peptide«	<b>EOE</b>	eosinophile Ösophagitis
<b>CHES</b>	chronische hyperplastische eosinophile Sinusitis	<b>EPO</b>	eosinophile Peroxidase
		<b>ER</b>	endoplasmatisches Retikulum
		<b>ERAP</b>	ER-Aminopeptidase

<b>ERV</b>	expiratorisches Reservevolumen	<b>LALT</b>	»larynx-associated lymphoid-tissue«
<b>EVC</b>	expiratorische Vitalkapazität	<b>LCR</b>	Locuskontrollregion
<b>FDEIA</b>	»food-dependent exercise-induced anaphylaxis«	<b>LD</b>	»linkage disequilibrium«
		<b>LDLR</b>	Lipoproteinrezeptor
<b>FEF</b>	maximale (forcierte) expiratorische Atemstromstärke bzw. Flussgeschwindigkeit	<b>LLN</b>	»lower limit of normal«
		<b>LNIT</b>	lokal-nasale Immuntherapie
<b>FESS</b>	funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenoperation	<b>LP</b>	Lamina propria
<b>FEV</b>	Einsekundenkapazität	<b>LPS</b>	Lipopolysaccharid
<b>FITC</b>	Fluoresceinisothiocyanat	<b>LST</b>	Lymphozytenstimulationstest
<b>FLAP</b>	5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein	<b>LT</b>	Leukotrien
<b>FLG</b>	Filaggrin	<b>LTi</b>	»lymphoid tissue inducer«
<b>FRC</b>	funktionelle Residualkapazität	<b>LTP</b>	Lipidtransferprotein
<b>FVC</b>	forcierte Vitalkapazität	<b>LTT</b>	Lymphozytentransformationstest
		<b>LZ</b>	Langerhans-Zelle
		<b>LZP</b>	Lebenszeitprävalenz
		<b>MALT</b>	»mucosa-associated lymphoid tissue«
<b>GM-CSF</b>	»granulocyte-macrophage colony-stimulating factor«	<b>MAMP</b>	»microbial associated molecular pattern«
<b>GOS</b>	Galakto-Oligosaccharid	<b>MAPK</b>	mitogenaktivierte Proteinkinase
<b>GRE</b>	»glucocorticoid-responsive elements«	<b>MAT</b>	»modular antigen translocation«
<b>GWAS</b>	genomweite Assoziationsstudie	<b>MBP</b>	»major basic protein«
		<b>MCS</b>	»multiple chemical sensitivity«
<b>HAE</b>	hereditäres Angioödem	<b>MdE</b>	Minderung der Erwerbsfähigkeit
<b>HDM</b>	Hausstaubmilbenantigen	<b>MDP</b>	»muramyl dipeptide«
<b>HES</b>	hypereosinophiles Syndrom	<b>MDSC</b>	»myeloid derived suppressor cell«
<b>HEV</b>	»high endothelial venule«	<b>MEF</b>	maximale expiratorische Atemstromstärke bzw. Flussgeschwindigkeit
<b>HG-SIT</b>	Hymenopteregift-spezifische Immuntherapie	<b>MFI</b>	»mean fluorescent intensity«
<b>HIES</b>	Hyper-IgE-Syndrom	<b>MHC</b>	»major histocompatibility complex«, Haupthistokompatibilitätskomplex
<b>HLA</b>	»human leukocyte antigen«, humanes Leukozyten-Antigen	<b>MLP</b>	»major latex protein«
<b>HPA</b>	»hypothalamus pituitary adrenal«	<b>MMAS</b>	monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom
<b>IAR</b>	intermittierende allergische Rhinitis	<b>MMP</b>	Matrix-Metalloproteinase
<b>IC</b>	inspiratorische Kapazität	<b>MPA</b>	mikroskopische Polyangiitis
<b>ICF</b>	Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit	<b>NALT</b>	»nose-associated lymphoid-tissue«
		<b>NARES</b>	nichtallergische Rhinitis mit Eosinophilie-syndrom
<b>IDC</b>	inflammatorische dendritische Zelle	<b>NFAT</b>	nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen
<b>IEI</b>	»ideopathic environmental illness«	<b>NFS</b>	nichtspezifische, funktionelle und somatoforme Körperbeschwerden
<b>IEL</b>	intraepitheliale Lymphozyten	<b>NK-Zellen</b>	natürliche-Killerzelle
<b>IF</b>	Intermediärfilament	<b>NKA</b>	Neurokinin A
<b>li</b>	invariante Kette	<b>NLR</b>	NOD-like Rezeptor
<b>IL</b>	Interleukin	<b>NMA</b>	Nahrungsmittelallergie
<b>ILC</b>	»innate lymphoid cell«	<b>NMI</b>	Nahrungsmittelintoleranz
<b>ILF</b>	isolierte Lymphfollikel	<b>NNA</b>	Neurotrophin-Neuropeptid-Stressachse
<b>INCI</b>	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients	<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>IRV</b>	inspiratorisches Reservevolumen	<b>NPY</b>	Neuropeptid-Tyrosin
<b>ITAM</b>	»immunoreceptor tyrosine-based activation motif«	<b>Nrf2</b>	»nuclear factor-erythroid 2-related factor 2«
<b>ITGV</b>	intrathorakales Gasvolumen	<b>NSAID</b>	nichtsteroidale Antiphlogistika
<b>ITIM</b>	»immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif«	<b>nsLTP</b>	nichtspezifisches Lipidtransferprotein
<b>iTregs</b>	induzierbare Tregs	<b>NSP</b>	»non-specific pattern«
<b>IV</b>	Ichthyosis vulgaris	<b>OAS</b>	orales Allergiesyndrom
<b>IVC</b>	inspiratorische Vitalkapazität	<b>PAC</b>	»perennial allergic conjunctivitis«
		<b>PAF</b>	»platelet activating factor«, plättchen-aktivierender Faktor
<b>JAK</b>	Januskinase	<b>PAMP</b>	»pathogen associated molecular pattern«
<b>KC</b>	Keratinozyt	<b>PAN</b>	Panarteriitis nodosa
<b>KiGGG</b>	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey	<b>PBMC</b>	»peripheral blood mononuclear cell«

## Abkürzungen

<b>PD-1</b>	»programmed death-1 receptor«	<b>Tat</b>	»transactivator of transcription«
<b>PDC</b>	plasmazytoide dendritische Zelle	<b>TAV</b>	Therapieallergene-Verordnung
<b>PDCO</b>	Paediatric Committee	<b>TCM</b>	»central memory T cell«
<b>PDGFR</b>	»platelet-derived growth factor receptor«	<b>TCR</b>	T-Zell-Rezeptor
<b>PE</b>	Phycoerythrin	<b>TEC</b>	thymische Epithelzelle
<b>PE-DY647</b>	Phycoerythrin-Dyomics 647	<b>TEN</b>	toxische epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom
<b>PEF</b>	»peak expiratory flow«	<b>TFH</b>	follikuläre T-Helferzelle
<b>PER</b>	persistierende allergische Rhinitis	<b>TGF</b>	»transforming growth factor«
<b>PerCP</b>	Peridinin-Chlorophyll-Protein-Komplex	<b>TGV</b>	thorakales Gasvolumen
<b>PG</b>	Prostaglandin	<b>Th</b>	T-Helfer-Lymphozyt
<b>PHA</b>	Phytohämagglutinin	<b>TIX</b>	therapeutischer Index
<b>PIF</b>	»peak inspiratory flow«	<b>TLC</b>	totale Lungenkapazität
<b>PIP</b>	»paediatric investigation plan«	<b>TLR</b>	Toll-like Rezeptor
<b>PLA</b>	Phospholipase A	<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>PLC</b>	»peptide loading complex«, Peptid-beladungskomplex	<b>Treg</b>	regulatorische T-Zelle
<b>PP</b>	Peyer's Patches, Periodenprävalenz	<b>TRM</b>	»tissue-resident memory«
<b>PPI</b>	Protonenpumpeninhibitor	<b>TSLP</b>	»thymic stromal lymphopoietin«
<b>PRR</b>	»pattern recognition receptor«, Pathogenerkennungsrezeptor	<b>TT</b>	Tetanus-Toxoid
<b>PSGL-1</b>	P-Selektin-bindender Glykoproteinligand 1	<b>UAS</b>	Urtikariaaktivitätsscore
<b>RABA</b>	»rapid acting beta2-agonist«	<b>UAW</b>	unerwünschte Arzneimittelwirkung
<b>RBL-Zelle</b>	»rat basophile leukemia cell«	<b>UCT</b>	Urtikariakontrolltest
<b>RLR</b>	»Rig-I like helicase receptor«	<b>UVT</b>	Unfallversicherungsträger
<b>ROAT</b>	»repeated open application test«	<b>VC</b>	Vitalkapazität
<b>ROC</b>	»receiver operator characteristic«	<b>VCD</b>	»vocal cord dysfunction«
<b>ROS</b>	reaktive Sauerstoffspezies	<b>VEGFR</b>	»vascular endothelial growth factor receptor«
<b>RRP</b>	»ripening related protein«	<b>VIP</b>	vasoaktives intestinales Peptid
<b>RSV</b>	»respiratory syncytial virus«	<b>VOC</b>	volatile organische Substanz
<b>RV</b>	Residualvolumen	<b>VZ</b>	Atemzugvolumen, Tidalvolumen
<b>SA</b>	sympathische Achse	<b>WDEIA</b>	»wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis«
<b>SAC</b>	»saisonal allergic conjunctivitis«		
<b>SAFS</b>	»severe asthma with fungal sensitisation«		
<b>SALT</b>	»skin-associated lymphoid tissue«		
<b>SBS</b>	Sick-Building-Syndrom		
<b>SC</b>	»secretory component«		
<b>SCAR</b>	schwere kutane Arzneimittelreaktion		
<b>SCF</b>	»stem cell factor«, Stammzellfaktor		
<b>SCIT</b>	subkutane Immuntherapie		
<b>SDRIFE</b>	»symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema«		
<b>SEGRA</b>	selektive Glukokortikoid-Rezeptor-agonisten		
<b>SI</b>	Stimulationsindex		
<b>SJS</b>	Stevens-Johnson-Syndrom		
<b>SLAN</b>	6-sulpho LacNac		
<b>SLIT</b>	sublinguale Immuntherapie		
<b>SNP</b>	»single nucleotide polymorphism«		
<b>SOTI</b>	spezifische orale Toleranzinduktion		
<b>sR<sub>AW</sub></b>	spezifischer Atemwegswiderstand		
<b>STAT</b>	»signal transducers and activators of transcription«		
<b>SYK</b>	»spleen tyrosine kinase«		
<b>TACI</b>	»transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor«		
<b>TAP</b>	»transporter associated with antigen processing«		
<b>TARC</b>	»thymus- and activation-regulated chemokine«		

# Grundlagen allergischer Erkrankungen

- Kapitel 1**      **Geschichte der Allergologie** – 3  
*K.-C. Bergmann, J. Ring*
- Kapitel 2**      **Epidemiologie allergischer Erkrankungen** – 11  
*E. von Mutius*
- Kapitel 3**      **Genetik und Epigenetik von allergischen Erkrankungen und Asthma** – 23  
*S. Weidinger, E. Rodríguez, M. Kabesch*
- Kapitel 4**      **Natürliche Immunität und ihre Bedeutung für das Mikrobiom** – 37  
*T. Biedermann, T. Volz*
- Kapitel 5**      **Antigen- bzw. Allergenpräsentation** – 49  
*M.-C. Brüggen, M. M. Epstein, G. Stingl*
- Kapitel 6**      **Mastzellen und Basophile** – 69  
*M. Maurer, F. Siebenhaar, O. Schmetzer, M. Metz*
- Kapitel 7**      **Eosinophile Granulozyten** – 77  
*S. Radonjic-Hoesli, H.-U. Simon*
- Kapitel 8**      **Adaptive Immunität durch T-Lymphozyten** – 87  
*K. Ghoreschi, M. Röcken*
- Kapitel 9**      **B-Lymphozyten und der Antikörperklassenwechsel zu IgE** – 95  
*A. Radbruch, M. Worm*
- Kapitel 10**     **Immunologische Grundprinzipien der allergischen Entzündung** – 105  
*H. Renz*
- Kapitel 11**     **Immunologische Toleranz und ihre Mechanismen** – 113  
*C. B. Schmidt-Weber*

- Kapitel 12**    **SALT (skin-associated lymphoid tissue) – 127**  
*V. Raker, K. Steinbrink*
- Kapitel 13**    **MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) – 137**  
*C. Weise, M. Worm*
- Kapitel 14**    **Integriertes Schleimhautimmunsystem  
der oberen Atemwege: intraepitheliale Lymphozyten,  
NALT und der Waldeyer-Rachenring – 147**  
*A. Chaker, R. Pabst*
- Kapitel 15**    **Neuroimmunologie und ihre Bedeutung  
in der Allergologie – 157**  
*A. Braun*
- Kapitel 16**    **Pathogenetische Grundlagen  
pseudoallergischer Reaktionen – 165**  
*H. F. Merk*

# Geschichte der Allergologie

*K.-C. Bergmann, J. Ring*

- 1.1 Einleitung – 4**
- 1.2 Immuntherapie: Das »Rückgrat der Allergologie« – 4**
- 1.3 Anaphylaxie – die Entdeckung eines neuen Feldes – 4**
- 1.4 Das Wort (und Konzept) »Allergie« – 5**
- 1.5 Serumkrankheit und der Fall Langerhans – 5**
- 1.6 Anaphylaktischer Schock und lokale Immunität – 6**
- 1.7 Atopie – 6**
- 1.8 Die Übertragbarkeit einer Allergie durch Blut oder »die Suche nach dem Übeltäter« – 6**
- 1.9 Allergiediagnostik – 6**
  - 1.9.1 Scratch-Test – 7
  - 1.9.2 Lämpchenprobe (Epikutantest) – 7
  - 1.9.3 Prick-Test – 7
  - 1.9.4 Intrakutantest – 7
  - 1.9.5 Reibetest – 7
  - 1.9.6 Konjunktivale Provokation – 7
  - 1.9.7 Nasale Provokation – 8
  - 1.9.8 Inhalative Provokationen – 8
- 1.10 Entdeckung von Immunglobulin E – 8**
- Literatur – 8**

## 1.1 Einleitung

Bereits aus der Antike (Ring 2014a) und dem Mittelalter (Ring 2014b) sind uns das Bestehen allergischer Erkrankungen und erste diagnostische Hinweise bekannt. Die größten Umwälzungen im Verständnis und in der Diagnostik allergischer Erkrankungen haben sich aber naturgemäß im 20. Jahrhundert abgespielt (Bergmann 2014a); daher seien diese hier hervorgehoben. Eine umfassende Darstellung der gesamten Allergiegeschichte ist bei Schadowaldt (1983) und in einer kürzlich erschienenen Monographie (Bergmann u. Ring 2014) zu finden.

Gleich im ersten Jahr dieses Jahrhunderts geschah etwas Wichtiges: Die erste Patientenorganisation, der »Heufieber-Bund von Helgoland«, wurde gegründet (Abb. 1.1) – eine Vereinigung von Heuschnupfenleidenden, die sich im Vereinsregister des königlichen Landgerichts von Altona (Hamburg) am 10. September 1900 eintragen ließ. Die Patienten hatten sich seit 1897 auf der Insel Helgoland getroffen, weil dort der Heuschnupfen seltener auftrat als auf dem Festland. Sie wollten ihrem gemeinsamen Leiden die Stirn bieten, sich informieren über Fortschritte in der Behandlung und auch den sozialen Kontakt halten.

Nach mehr als 100 Jahren ist diese Vereinigung – der heutige »Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.« (DAAB) – weiter aktiv und sehr erfolgreich.

## 1.2 Immuntherapie: Das »Rückgrat der Allergologie«

In den »Medical News« von New York (Curtis 1900) konnte man 1900 den wahrscheinlich ersten Bericht über den Gebrauch von wässrigen Pollenextrakten bei »ungefähr acht oder zehn« Patienten mit »Coryza«, d. h. Heuschnupfen, lesen. Der HNO-Arzt Henry Holbrook Curtis (1856–

1920) berichtete über »bemerkenswerte Ergebnisse« bei diesen Patienten im Anschluss an subkutane Injektionen und die orale Anwendung von Extrakten aus Ambrosia, des »old enemy ragweed« – »the recognized king of pollen«. Es scheint, dass es keine weiteren Untersuchungen durch ihn selbst gegeben hat, aber die Idee wurde erfolgreich in London aufgenommen.

Leonard Noon (1878–1913) veröffentlichte 1911 (Noon 1911) die erste dokumentierte Wirksamkeit der subkutanen Immuntherapie (SCIT) bei Gräserpollenallergikern, deren Erfolg er durch konjunktivale Provokationstests im St. Mary's Hospital in London kontrollierte.

Nach dem frühen Tod von Noon setzte sein Freund John Freeman (1877–1962) die Arbeiten zur Immuntherapie fort und publizierte nur 3 Monate später eine ausführlichere Arbeit zur Wirkung einer SCIT bei 20 Patienten (Freeman 1911). Seiner Meinung nach waren die Ergebnisse »disappointing«, »inconclusive« oder »failure« in 3 Fällen und nur »moderately, fairly or eminently satisfactory« in 16 Fällen. Diese bemerkenswert sachliche Beurteilung eigener Ergebnisse der Immuntherapie zeigten spätere Autoren nicht immer.

Freeman und Noon verabreichten ihren Patienten zunehmende Dosen grob zubereiteter Allergenextrakte, bis deren Symptome reduziert wurden. Noon unternahm bereits die ersten Versuche einer Allergenstandardisierung und begründete mit ihnen den Gebrauch der »Noon-Einheit«.

In den nächsten 50 Jahren nach Noon gab es nur anekdotische Berichte über die Wirkung einer SCIT. Erst 1954 haben A. W. Frankland und R. Austin die erste plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie zur SCIT publiziert (Frankland u. Augustin 1954). »Bill« Frankland ist im Alter von über 100 Jahren noch immer aktiv und hat erst kürzlich den EAACI-Kongress 2014 in Kopenhagen besucht (Abb. 1.2).

## 1.3 Anaphylaxie – die Entdeckung eines neuen Feldes

1902 haben Paul Portier (1850–1935) und Charles Richet (1866–1962) in einer kurzen, nur wenig mehr als 2 Seiten umfassenden Veröffentlichung nach einem Vortrag vor der Pariser »Société de Biologie« erstmalig den Begriff »anaphylactic reaction« benutzt (Portier u. Richet 1902).

Beide Autoren wollten zu dieser Zeit lediglich einen Aspekt im Gebiet der Serologie und Immunitätsforschung stimulieren, aber sie begründeten mit der Entdeckung der Anaphylaxie eine neue Arbeitsrichtung. Richet erhielt 1913 dafür den Nobelpreis.

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts beherrschten die Ideen von Robert Koch die Szene durch seine neue Tuberku-



Abb. 1.1 Mitgliedskarte im Heufieber-Bund von 1905/1906. (Aus Ring 2014b)



■ **Abb. 1.2** A. W. Frankland (rechts) und G. Johannson (links) auf dem EAACI-Kongress 2014 in Kopenhagen

losetherapie mittels Tuberkulin (seit 1897). Im gleichen Jahr hatte Paul Ehrlich den Begriff der Seitenkettentheorie ins Leben gerufen, und 1892 veröffentlichte Behring »Die Blutserumtherapie«. Der schnelle Aufstieg der Bakteriologie und die Möglichkeiten der Immunisierung gegen Infektionskrankheiten beherrschten den Mainstream der Medizin während dieser Jahre.

Richet und Portier studierten 1901 auf einer Yacht die toxischen Qualitäten bestimmter Quallenarten, die nach dem Kontakt zu urtikariellen Reaktionen führten. Konnte man Tiere durch die wiederholte Einspritzung der Toxine unempfindlich, tolerant oder sogar immun machen?

Nein, das Gegenteil trat ein: Wiederholte Einspritzungen bereits geringster Mengen der Toxine führten nach einer Inkubationszeit zu typischen klinischen Reaktionen mit Tachykardie, Blutdruckabfall, Diarrhö, Ateminsuffizienz und sogar zum Tod im Fall eines anaphylaktischen Schocks.

Diese Phänomene wichen beträchtlich vom Bild einer primären Vergiftung ab. Es war eine neue Form der Überempfindlichkeit entdeckt worden: die Anaphylaxie. Dieses Phänomen stimulierte weltweit enorm die weitere Forschung zu allergischen Reaktionen.

## 1.4 Das Wort (und Konzept) »Allergie«

Am 24. Juli 1906 wurde das Wort »Allergie« erstmalig in einer Veröffentlichung von Clemens von Pirquet in der Zeitschrift »Münchener Medizinische Wochenschrift« verwendet. Er schreibt: »Wir brauchen ein 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 Reaktionsfähigkeit schlage ich den Ausdruck ›Allergie‹ vor« (von Pirquet 1906).

Die Bedeutung des Begriffs hat seinen Ursprung im griechischen Wort »allos« (anders) und »ergos« (Tätigkeit). Innerhalb weniger Jahre eroberte der neue Ausdruck die ganze Welt und verdrängte alle älteren Namen wie Idiosynkrasie, Überempfindlichkeit oder Atopie.

Das Wort »Allergie« begründete zugleich ein klinisches Konzept, das es ermöglichte, auch solche Krankheitsbilder zu verstehen, deren Genese man bisher nicht einordnen konnte.

## 1.5 Serumkrankheit und der Fall Langerhans

Die Entwicklung und der Gebrauch von Impfstoffen für die Prophylaxe und Therapie von Infektionskrankheiten wie Diphtherie und Wundstarrkrampf führten zu einem völlig neuen klinischen Krankheitsbild, der Serumkrankheit. Was war los?

Zunächst war nach den Injektionen von Impfstoffen nur über harmlose Nebenwirkungen wie urtikarielle und lokale Exantheme berichtet worden, dann aber über ein tragisches Ereignis: Am 4. April 1896 injizierte der bekannte Berliner Pathologe Robert Langerhans (1859–1904) 1,2 ml Diphtherieantiserum subkutan seinem eigenen fast 2-jährigen Kind aus prophylaktischen Gründen – und vor seinen eigenen Augen verstarb sein Kind 7 min später. Was für eine Tragödie! Langerhans berichtete detailliert (Langerhans 1896). Bis 1910 wurden 41 Todesfälle nach Diphtherieimpfstoff-Injektionen beschrieben (Lamson 1924). Die Serumkrankheit forderte viele Opfer.

Den Begriff der Serumkrankheit als Folge anaphylaktischer Reaktionen auf Fremdeiweiß prägte von Pirquet zusammen mit Béla Schick (1877–1967) im Jahre 1903 (von Pirquet u. Schick 1903).

Das Konzept der Anaphylaxie fand weltweit großes Interesse, und es wurden immer mehr Details bekannt. Nicolas Maurice Arthus (1862–1945) prägte 1903 den Begriff der lokalen Anaphylaxie, auch bekannt als Arthus-Reaktion (Entzündung und Nekrosen in der Haut ca. 6–8 h nach wiederholten Injektionen auch nichtgiftiger Stoffe, z. B. Milch) (Arthus 1903). Später wurde die Arthus-Reak-

tion als eine lokale Typ-III-Reaktion (Immunkomplex-vermittelte Reaktion) eingeordnet.

### 1.6 Anaphylaktischer Schock und lokale Immunität

1907 hat Alexandre Besredka (1870–1940) den Begriff »anaphylaktischer Schock« veröffentlicht (Besredka u. Steinhardt 1907). Er versuchte zu dieser Zeit im Institut Pasteur in Paris die toxische (anaphylaktische) Wirkung von Impfstoffen durch eine antianaphylaktische Impfung zu hemmen. Diese Versuche scheiterten – der Begriff »anaphylaktischer Schock« aber ist geblieben.

1919 hat Besredka auch seine Ideen zur lokalen Immunität der Schleimhäute veröffentlicht. Diese beruht überwiegend aus sekretorischem IgA, das unabhängig vom Serum-IgA wirkt. Er wurde deshalb als der »Vater der Schleimhautimmunität« bekannt.

1908 berichtete der französische Kinderarzt Victor H. Hutinel über Fälle von anaphylaktischen Reaktionen nach dem Essen: die Nahrungsmittelanaphylaxie (Hutinel 1908).

Karl Hansen schuf 1941 das Konzept des anaphylaktischen Schockfragments beim Asthma (Hansen 1941). Er schrieb: »In Wirklichkeit tritt aber beim Menschen ein Universalschock zumeist nicht auf, vielmehr werden nur ein oder mehrere Symptome des Schocks deutlich, welche wir ‚Schockfragmente‘ nennen wollen.« Die akute Obstruktion beim Asthma bronchiale war für ihn ein solches Schockfragment.

### 1.7 Atopie

Arthur Fernandez Coca (1875–1959) und Robert Anderson Cooke (1880–1960) benutzten den Begriff »Atopie« erstmalig 1921 auf einem Kongress in Washington und veröffentlichten ihn 1923 (Coca u. Cooke 1923). Sie verstanden unter Atopie spontan auftretende Erkrankungen wie Heuschnupfen und Asthma vor dem Hintergrund einer genetischen Disposition zur Bildung von Reaginen, d. h. IgE-Antikörpern.

Zuerst nur in den USA verwendet, erhielt das Wort »Atopie« globale Aufmerksamkeit. Viele Ärzte gebrauchen das Wort »Atopie« für jede IgE-vermittelte Reaktion. Ring hat die Atopie 1991 definiert als »eine familiär auftretende Tendenz zur Entwicklung bestimmter Krankheiten (Rhinoconjunktivitis, Asthma bronchiale, Ekzem) auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe, assoziiert mit erhöhter IgE-Produktion und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität« (Przybilla et al. 1991).

### 1.8 Die Übertragbarkeit einer Allergie durch Blut oder »die Suche nach dem Übeltäter«

Seit der Beschreibung der Serumkrankheit durch von Pirquet wurde der Auslöser der Reaktionen gesucht. Waren es Zellen oder Eiweiße im Blut, die die allergischen Reaktionen auslösten? Ein Ereignis im Central Park in New York und die Aufmerksamkeit des Arztes Dr. Ramirez waren Ausgangspunkt dieser aufregenden Suche.

Ein bisher gesunder 35-jähriger Kellner mit einer negativen Familiengeschichte hatte eine Bluttransfusion (600 ml) wegen einer Anämie erhalten. Zwei Wochen später erlitt er ohne erkennbaren Grund 5 min nach dem Besteigen einer Pferdskutsche im Central Park einen Asthmaanfall. Er wurde zu Dr. Ramirez gebracht, der einen positiven Hauttest mit verdünntem (1:20.000) Pferdeserum fand. Er konnte in Erfahrung bringen, dass der Blutspender ein Asthmatiker war, der ebenfalls auf Pferdeschuppen positiv reagierte.

Dr. Ramirez schlussfolgerte zu Recht, dass die Allergie mit dem Blut übertragen worden war. Der kurze Fallbericht wurde 1919 veröffentlicht (Ramirez 1919). Er zeigt, welche Bedeutung eine einzelne genaue Beobachtung in der praktischen Medizin haben kann – dies gilt sicher auch noch heute.

Nur 3 Jahre nach Ramirez' Beobachtung haben Karl Prausnitz (1876–1963) und sein Helfer Heinz Küstner (1897–1963) im weit entfernten Wroclaw (Polen) nachgewiesen, dass zur Übertragung einer Allergie nicht das ganze Blut, sondern nur Serum ausreicht; Zellen spielten keine Rolle in der Übertragung.

Heinz Küstner arbeitete am Hygieneinstitut in Wroclaw als jüngerer Wissenschaftler in der Abteilung von Prausnitz. Er war gegen Fisch allergisch. Prausnitz war gegen Pollen allergisch, konnte aber Fisch ohne Probleme essen. Das Serum von Küstner wurde nun in verschiedenen Verdünnungen in die Haut von Prausnitz eingespritzt. Am nächsten Tag wurde ein Fischextrakt in der Nähe der Injektionsstellen des Serums von Küstner und in andere Gebiete gegeben. Nur dort, wo am Vortag Serum von Küstner injiziert wurde, entstand eine Rötung und Schwellung.

Mit diesem Experiment und seiner Veröffentlichung (Prausnitz u. Küstner 1921) wurde bewiesen, dass die allergische Reaktion mit dem Serum übertragen werden kann. Die Prausnitz-Küstner-Reaktion wurde für Jahrzehnte die klassische Methode, um allergenspezifische Antikörper zu demonstrieren.

### 1.9 Allergiediagnostik

Nach früheren überwiegend kasuistischen Beobachtungen über nasale und konjunktivale Reaktionen nach dem meist

zufälligen Kontakt mit Allergenen wurden wissenschaftlich fundierte Tests von Charles Harrison Blackley (1820–1900) begründet, die er oft bei sich selbst ausprobierte. Er schrieb dazu 1873: »It is, however, much easier to try and theorise than to carry out experiments, and especially when these would have to be tried on the theoriser's own person« (Blackley 1873).

### 1.9.1 Scratch-Test

Die Beschreibung des Scratch-Tests mit Pollenextrakten in der eigenen Haut durch Blackley (1873) war ein Meilenstein in der Entwicklung der Allergiediagnostik. Später wurde der »scarification test« von Blackley durch Oskar Menderson Schloss (1882–1952) 1912 ausführlicher beschrieben (Schloss 1912) und durch Isaac Walker 1917 sehr populär als Asthmatest benutzt (Walker 1917).

### 1.9.2 Lämpchenprobe (Epikutantest)

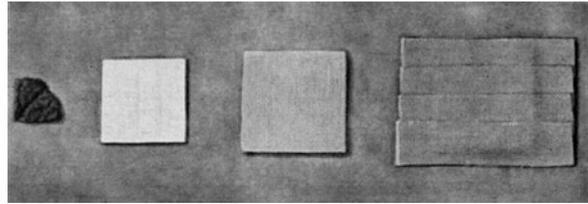
Nach Hans Schadewaldt, dem Nestor der deutschen Allergiegeschichte (1923–2009), hat die Geschichte der modernen allergologischen Hautteste mit der Einführung der sog. Lämpchenprobe (■ Abb. 1.3) durch den deutschen Dermatologen Josef Jadassohn (1863–1936) 1894 angefangen (Schadewaldt 1983). Jadassohn nannte die einfache Anwendung von Testsubstanzen ohne Verletzung einen »funktionellen Hauttest« (Jadassohn 1986).

Bruno Bloch (1878–1933) entwickelte die Methode ab 1928 weiter und verhalf ihr zur allgemeinen Anerkennung als »Lämpchenprobe nach Jadassohn-Bloch«. Von M. B. Sulzberger stammt der Ausdruck »Patch-Test« (1931; nach Berger u. Hansen 1940).

### 1.9.3 Prick-Test

1890 stellte Robert Koch auf dem 10. Intern. Med. Kongress in Berlin sein Tuberkulin und zugleich einen subkutanen Tuberkulintest vor. Von Pirquet modifizierte den Test, indem er das Tuberkulin auf die Haut des Unterarms auftröpfte und dann mit einer Impflanzette (»Pirquet-Bohrer«, ■ Abb. 1.4) durch den Tropfen stach und so die Haut skarifizierte. Diese Vorläuferform des Prick-Tests wurde in Wien am 6. Juni 1907 vorgestellt (von Pirquet 1907).

Der modifizierte Prick-Test in seiner heute verwendeten Form wurde von Frau Helmtraut Ebruster entwickelt und 1959 veröffentlicht (Ebruster 1959). Dieser Test ist der weltweit am häufigsten angewandte Allergietest.



■ Abb. 1.3 Lämpchentest mit Textilstücken. (Aus Berger u. Hansen 1940)



■ Abb. 1.4 Der Hautbohrer für den Prick-Test von Clemens von Pirquet. (Aus Ring 2014b)

### 1.9.4 Intrakutantest

Am 22. März 1908 empfahl der Essener Arzt Felix Mendel (1862–1925) die intrakutane Applikation von Tuberkulin, ohne dieser Methode einen eigenen Namen zu geben. Er wurde deshalb – fast – vergessen (Mendel 1908).

Einige Monate später, am 10. August 1908, publizierte Charles Mantoux (1877–1947) die dann nach ihm benannte Tuberkulinprobe, fairerweise auch bekannt als Mendel-Mantoux-Test.

### 1.9.5 Reibetest

Der technisch einfachste Hauttest zum Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung wurde erst 1961 durch den leider kürzlich verstorbenen Albert Oehling (1928–2014) beschrieben (Oehling u. Gronemeyer 1961). Er wies mit ihm die klinisch aktuelle Sensibilisierung gegen Abachiholz bei einem Tischler durch einfaches Reiben mit dem nativen Holz auf dem Unterarm nach.

### 1.9.6 Konjunktivale Provokation

Die »ophthalmo reaction« wurde von Blackley bereits 1873 in der Diagnostik des Heuschnupfens verwendet, aber die Methode geriet in Vergessenheit. 1907 machten Leon Charles Albert Calmette (1863–1933) und Alfred Wolff-Eisner (1877–1948) auf die Nützlichkeit des Konjunktivaltests für die Diagnose der Tuberkulose aufmerksam (Calmette 1907; Wolff-Eisner 1907).



■ Abb. 1.5 Die Stieltupfermethode nach Urbach. (Aus Urbach 1935a)

### 1.9.7 Nasale Provokation

Die Entwicklung der nasalen Provokation begann u. a. 1852 mit der Veröffentlichung eines Fallberichts durch den britischen Arzt William P. Kirkman (1827–1852). Kirkman hatte Heuschnupfen und in der Weihnachtszeit 1851 nahm er in seinem Gewächshaus Gräser in die Hand und sog Pollen durch die Nase ein: Er nieste sofort und hatte auch alle weiteren Symptome von Heuschnupfen innerhalb der nächsten Stunde (Kirkman 1852).

1925 hat William W. Duke (1883–1946) den Test als einen Routinetest vorgeschlagen (Duke 1925), der er allerdings bis heute nicht geworden ist. 1933 entwickelte Erich Urbach (1893–1946) die »Stieltupfermethode« (Urbach 1935a, ■ Abb. 1.5) und seit 1935 wurden die Allergene als Puder auf die Nasenschleimhaut aufgeblasen (Urbach 1935b).

### 1.9.8 Inhalative Provokationen

1925 veröffentlichten die Brüder Simon S. (1892–1957) und Charles S. Leopold (1896–1960) eine Inhalationstechnik für Allergene. Sie war in erster Linie nicht für die Routine, sondern für experimentelle Tests gedacht (Leopold u. Leopold 1925). Ab 1952 nutzten Schiller und Lowell Allergenaerosole für die Inhalation, insbesondere für Hausstaub und Pollenextrakte. Ein Abfall der Vitalkapazität von 10 % wurde als positive Reaktion bewertet (Schiller u. Lowell 1952). 1956 haben Wilhelm Gronemeyer (1912–1990) und Erich Fuchs (1921–2008) den inhalativen Pneumometrie-Test als eine Routinemethode in Deutschland veröffentlicht, anwendbar besonders für die Diagnose des Berufsasthmas (Fuchs et al. 1956).

## 1.10 Entdeckung von Immunglobulin E

Kimishige Ishizaka (1925) und Teruko Ishizaka (1926) immunisierten Kaninchen mit dem Serum von Ragweed-Pollenallergikern und absorbierten das Antiserum mit IgG, IgA, IgM und IgD. Mit dem Überstand nach den Absorptionen war eine Prausnitz-Küstner-Reaktion auslösbar. Damit war 1966 eine neue Immunglobulinklasse namens Gamma E (Erythem) entdeckt worden (Ishizaka et al. 1996).

Die Zeit für die Entdeckung von IgE war offenbar reif, denn zur gleichen Zeit entdeckten S.G.O. Johansson und H. Bennich ein atypisches Myelomprotein, das nicht in die bekannten Immunglobulinklassen passte und zunächst IgX, später IgND benannt wurde (Johansson 1967). Es stellte sich heraus, dass dieses IgND mit IgE identisch war – die lange Suche nach den geheimnisvollen Reaginen war zu Ende.

### Literatur

- Arthus M (1903) Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *CR Soc Biol* 55: 817–820
- Berger W, Hansen K (1940) Allergie. Thieme
- Bergmann K-C (2014) Milestones in the 20th Century. In: Bergmann K-C, Ring J (Hrsg) *History of Allergy*. Chem Immunol Allergy, Vol 100. Karger, Basel, S 27–45
- Bergmann K-C, Ring J (2014) *History of Allergy*. Chem Immunol Allergy, Vol 100. Karger, Basel
- Besredka A, Steinhardt E (1907) De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du serum de cheval. *Ann Inst Pasteur* 21: 117
- Blackley CH (1873) *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus (Hay-Fever or Hay-Asthma)*. Bailliere, Tineall and Cox, London, S 73
- Calmette LCA (1907) Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose chez l'homme par l'ophtalmico-réaction à la tuberculine. *Comptes rendus de l'Académie des sciences, Paris*, 144: 1324–1326
- Coca AF, Cooke RA (1923) On the classification of the phenomenon of hypersensitivity. *J Immunol* 8: 163
- Curtis HH (1900) The immunizing cure of hay-fever. *Medical News* 77: 16–18
- Duke WW (1925) Allergy, asthma, hay fever, urticaria and other manifestation of reaction. The C.V. Mosby Company, St. Louis
- Ebruster H (1959) Der Pricktest, eine neuere Cutanprobe zur Diagnose allergischer Erkrankungen. *Wien klin Wochenschr* 71: 551–554
- Frankland AW, Augustin R (1954) Prophylaxis of summer hay-fever and asthma. A controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet*: 1055–1057
- Freeman J (1911) Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* II: 814–817
- Fuchs E, Gronemeyer W, Iwanoff I (1956) Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test zur Ermittlung des aktuellen Allergens bei berufsbedingtem Asthma bronchiale. *Dtsch med Wochenschr* 81: 339
- Hansen K (1941) Asthma als Schockfragment. *Wien klin Wschr* 54: 175

- Hutinel VH (1908) Intolérance pour le lait et anaphylaxie chez les nourrissons. *Clinique Paris* 3: 227
- Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM (1996) Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. *J Immunol* 97: 840–853
- Jadassohn J (1986) Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen. *Verh Dtsch Derm Ges* 5: 103
- Johansson SG (1967) Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 2: 951
- Kirkman W (1852) Case of hay fever. *Providence Med Surg J* 12: 360
- Lamson RW (1924) Sudden death associated with the injection of foreign substances. *JAMA* 82: 109
- Langerhans R (1896) Tod durch Heilserum! *Berl Klin Wochenschr* 33: 602
- Leopold SS, Leopold CS (1925) Bronchial asthma and allied allergic disorders. *JAMA* 84: 731
- Mendel F (1908) Die von Pirquetsche Hautreaktion und die intrakutane Tuberkulinbehandlung. *Med Klin* 4: 402
- Noon L (1911) Prophylactic Inoculation Against Hay Fever. *Lancet* 1: 1572–1573
- Oehling A, Gronemeyer W (1961) Int. Congress Series No. 42. Abstract 143 vom 4th Int. Congr. Allergology, New York
- von Pirquet C (1906) Allergie. *Münch Med Wschr* 53: 1457
- von Pirquet C (1907) Tuberkulindiagnose durch cutane Impfung. Berlin. *Klin Wochenschr* 44: 644
- von Pirquet C, Schick B (1903) Zur Theorie der Inkubationszeit. *Wien klin Wochenschr* 16: 758
- Portier P, Richet Ch (1902) De l'action anaphylactique de certain nébins. *CR Soc Biol* 54: 170
- Prausnitz K, Küstner H (1921) Studien über die Überempfindlichkeit. *Zbl Bakt* 86: 160
- Przybilla B, Ring J, Ruzicka T (1991) *Handbook Atopic Eczema*. Springer, Berlin
- Ramirez MH (1919) Horse asthma following blood transfusion. Report of case. *JAMA* 73: 984–985
- Ring J (2014a) History of Allergy in Antiquity. In: Bergmann K-C, Ring J (Hrsg) *History of Allergy*. Chem Immunol Allergy, Vol 100. Karger, Basel, S 2–14
- Ring J (2014b) History of Allergy in the Middle Ages and Renaissance. In: Bergmann K-C, Ring J (Hrsg) *History of Allergy*. Chem Immunol Allergy, Vol 100. Karger, Basel, S 15–20
- Schadewaldt H (1983) *Geschichte der Allergologie*, Vol 1–4. Dustri, München
- Schiller IW, Lowell FC (1952) The inhalation test as a diagnostic procedure with special emphasis on the house dust allergen. *J Allergy* 23: 234
- Schloss OM (1912) A case of allergy to common food. *Am J Dis Child* 3: 341
- Urbach E (1935a) *Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten*. Maudrich, Wien
- Urbach E (1935b) Fortschritte in der Testung und Behandlung allergischer Kranker. *Wien klin Wochenschr* 48: 251
- Walker IC (1917) Study III. Studies on the Sensitization of Patients with Bronchial Asthma to Bacterial Proteins as demonstrated by the Skin Reaction and the Methods employed in the Preparation of these Proteins. *J Med Res* 35: 487–495
- Wolff-Eisner A (1907) Die kutane und konjunktivale Tuberkulinreaktion, ihre Bedeutung für Diagnostik und Prognose der Tuberkulose. *Zeitschr für Tuberkulose* 12: 21–25

# Epidemiologie allergischer Erkrankungen

*E. von Mutius*

- 2.1 Einleitung – 12
- 2.2 Epidemiologische Grundbegriffe – 12
- 2.3 Ursachen von Erkrankungen – 13
- 2.4 Allergische Erkrankungen – Definitionen – 13
- 2.5 Prävalenz und natürlicher Verlauf allergischer Erkrankungen – 14
- 2.6 Mortalität des Asthma – 16
- 2.7 Determinanten für die Entstehung allergischer Erkrankungen – 16
  - 2.7.1 Intrinsische Faktoren – 16
  - 2.7.2 Bedeutung von Umweltfaktoren in der Entstehung atopischer Erkrankungen – 17
- Literatur – 21**

## 2.1 Einleitung

Allergische Erkrankungen sind in allen Altersklassen weit verbreitet, sei es als atopische Dermatitis, Heuschnupfen bzw. Asthma bronchiale im Kindesalter oder als berufsbedingtes Ekzem bzw. Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. Für das Studium des natürlichen Verlaufs von der Kindheit bis in das Erwachsenenalter und für die Aufklärung ursächlicher Faktoren in der Entstehung allergischer Erkrankungen erscheint die Anwendung epidemiologischer Methoden sinnvoll, da ein großer Teil der Bevölkerung betroffen ist. Zudem sind allergische Erkrankungen von enormer gesundheitspolitischer Relevanz, da sie zu erheblichen Einbußen der Aktivität der Betroffenen, wie z. B. Schulausfall oder Arbeitsunfähigkeit, führen. Neben der individuellen Betroffenheit entstehen erhebliche volkswirtschaftliche Belastungen, die in der Größenordnung von 5–10 Mrd. Euro jährlich in Deutschland anzusetzen sind.

## 2.2 Epidemiologische Grundbegriffe

Die Epidemiologie ist eine relativ junge Disziplin, die erst nach dem 2. Weltkrieg in großen Studien angewandt wurde. Als wissenschaftliche Methode ist sie geeignet, das Auftreten von Erkrankungen in der Bevölkerung zu untersuchen und in Beziehung zu möglichen Kausalfaktoren zu setzen. Mithilfe epidemiologischer Verfahren werden einerseits die Erkrankungshäufigkeit und andererseits die sog. Exposition, d. h. Einflüsse, denen einzelne Individuen oder Gruppen ausgesetzt sind und denen möglicherweise eine Rolle bei der Pathogenese der jeweiligen Erkrankung zukommen könnte, gemessen. Die Erkrankungshäufigkeit kann als Inzidenz oder als Prävalenz bestimmt werden. Die Inzidenz misst das Auftreten von Neuerkrankungen in einem bestimmten Beobachtungszeitraum. Die Prävalenz bestimmt den Anteil der Population (in %), die zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankt ist.

### ■ Epidemiologische Kenngrößen

$$\text{Inzidenzrate (I)} = \frac{\text{Anzahl der Neuerkrankungen}}{\text{Summe der Beobachtungszeitpunkte (= Personenjahre)}}$$

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl der Erkrankten}}{\text{Gesamtzahl der untersuchten Population}}$$

$$\text{Relatives Risiko} = \frac{I_1 - I_0}{I_0} = \frac{I_1 - 1}{I_0}$$

$$\text{Odds Ratio} = \frac{I_1}{I_0} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Im epidemiologischen Sinn entspricht ein Effekt der Differenz des Krankheitsauftretens in 2 Bevölkerungsgruppen, die hinsichtlich eines charakteristischen, möglicherweise kausal auslösenden Merkmals (= Exposition) unterschiedlich sind, also der Differenz der Inzidenzraten zwischen exponierter ( $I_1$ ) und nichtexponierter ( $I_0$ ) Population. In aller Regel werden jedoch relative Effekte berechnet. Dafür wird die Differenz der Inzidenzraten in Bezug auf einen Referenzwert, in diesem Fall die Inzidenzrate der nichtexponierten Population, gesetzt. Üblicherweise wird die Subtraktion von 1 vernachlässigt und die Proportion relatives Risiko genannt.

Ein besonderer Fall ergibt sich bei der Auswertung von Fall-Kontroll-Studien. In einer Fall-Kontroll-Studie werden alle Fälle einer bestimmten Erkrankung, die in einer Population auftreten, und eine Zufallsstichprobe aus allen Nichtfällen derjenigen Population, aus welcher die Fälle stammen, gesammelt und zur Exposition in Bezug gesetzt. Ähnliche Konstellationen ergeben sich auch bei Querschnittstudien, in denen eine Zufallsstichprobe der Bevölkerung untersucht wird, um die Krankheitshäufigkeit, die sog. Prävalenz, in exponierten und nichtexponierten Gruppen zu vergleichen (■ Tab. 2.1).

Das relative Risiko ergibt sich jetzt als Odds Ratio ( $axd/bxc$ ). Eine Odds Ratio (OR) von 1 bedeutet kein Effekt, eine OR = 0,5 ein um 50 % erniedrigtes Risiko, eine OR = 1,3 ein um 30 % erhöhtes Risiko, eine OR = 2 ein 2-fach erhöhtes Risiko usw. Eine angenehme statistische Besonderheit betrifft ferner die Odds Ratio: Wenn das 95%-Vertrauensintervall die 1 nicht mit einschließt, ist eine statistische Signifikanz auf dem Niveau  $p < 0,05$  gegeben.

Epidemiologische Studien sind im Gegensatz zu experimentellen Untersuchungen, die präzise Versuchsbedingungen vorgeben, Beobachtungsstudien, die versuchen, die Vielfalt der in einer Population bestehenden Erscheinungen hinsichtlich Krankheitsausprägung und Exposition möglichst akkurat zu beschreiben und in Bezug zueinander zu setzen.

Sie sind anfällig gegenüber einer Vielzahl von sog. Störvariablen, die den eigentlichen Zusammenhang zwischen Erkrankung und Exposition verschleiern oder verzerren können. Die Qualität epidemiologischer Studien hängt u. a. entscheidend davon ab, ob und wie derartige Störvariablen erfasst und in den statistischen Analysen berücksichtigt werden.

■ Tab. 2.1 Querschnittstudie

	Exponiert	Nichtexponiert
Fälle	a	b
Kontrollen	c	d