

Aus der Geschichte der Allergologie: Die Einführung der diagnostischen Hautteste

B. Wüthrich

*Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie, Facharzt für Dermatologie,
Zollikerberg, Schweiz*

Schlüsselwörter

Scratch Test –
Skarifikationstest –
Intrakutantest –
Tuberkulinprobe –
Mendel-Mantoux-Test –
Intrakutantest –
Intradermaltest –
Prick-Test – modifizierter
Prick-Test – Prick-zu-
Prick-Test – Reibtest

Key words

Scratch test –
scarification test –
intracutaneous test –
tuberculin test –
Mendel-Mantoux test –
intracutaneous test –
intradermal test –
Prick-test – modified
Prick-test – Prick-to-
Prick-Test – rubber test

Aus der Geschichte der Allergologie: Die Einführung der diagnostischen Haut- teste

Charles Harrison Blackley führte 1873 als erster ein Scratch mit Lieschgraspollen an sich selbst durch; 1912 konnte der amerikanische Pädiater Oscar Menderson Schloss mithilfe von Skarifikationstests die alimentäre Genese bestimmter Allergien bestätigen. 1907 stach Clemens von Pirquet mit einer Impfpflanzette (Pirquet-Bohrer) durch einen Tropfen einer Tuberkulin-Lösung auf seine Unterarmhaut auf und skarifizierte die Haut. 1908 empfahl Felix Mendel die intrakutane Applikation von Tuberkulin; einige Monate später publizierte Charles Mantoux die nach ihm benannte Tuberkulinprobe. Fairerweise sollte man deshalb die Tuberkulinprobe als Mendel-Mantoux-Test bezeichnen. 1915 publizierte Robert Anderson Cooke die Methode der Intrakutan- oder Intradermal-Testung mit Pollenextrakten zum Nachweis einer Polensensibilisierung. 1924 beschrieben Lewis und Grant erstmals die Methode der Prick-Testung; 1959 stellt Helmtraud Ebruster den modifizierten Prick-Test vor, eine Kombination von intrakutanem Vorgehen und Skarifikationstest, wobei durch die aufgetropfte Testlösung hindurch nicht nur eingestochen, sondern die Impfpflanzette noch gehoben und gedreht wird. Jack Pepys, offenbar in Unkenntnis der Veröffentlichung von Ebruster, publizierte Empfehlungen zur Durchführung des modifizierten Prick-Tests. Die Prick-Testung wurde in der Folge zum ersten Schritt in der Allergieabklärung. Da Hautteste mit kommerziellen Extrakten aus Früchten und Gemüse öfters falsch negativ ausfallen, wurde bei Prüfung dieser Allergene – nebst den Scratch-Tests mit nativem Material – zunehmend die Prick-zu-Prick-Test-Methode angewendet. Von Alberto Oehling wurde 1961 in Bad Lippspringe ein neuer Test beschrieben, der sogenannte Reibtest. Bei diesem einfachen Test werden die nativen Allergene (Holz, Kaffeestaub, Apfel, usw.) auf der Volarseite des Unterarmes aufgerieben. Die Allergene werden über die Haarfollikel aufgenommen: es kommt bei positiver Reaktion zur follikulären Quaddelbildung.

From the history of allergology: The introduction of diagnostic skin tests

Charles Harrison Blackley was the first to carry out a scratch test on his own skin with timothy pollen in 1873. In 1912, the American pediatrician Oscar Menderson Castle was able to confirm the alimentary pathogenesis of certain allergies by means of scarification tests. In 1907, Clemens von Pirquet pricked his forearm skin with a skin scarifier (Pirquet drill) through a drop of a tuberculin solution and scarified the skin. In 1908, Felix Mendel recommended the intracutaneous application of tuberculin; a few months later, Charles Mantoux published the tuberculin test named after him. To be fair, the tuberculin test should therefore be called the Mendel-Mantoux test. In 1915, Robert Anderson Cooke published the method of intracutaneous or intradermal testing with pollen extracts to detect pollen sensitization. In 1924, Lewis and Grant were the first to publish the procedure of prick testing. In 1959, Helmtraud Ebruster presented a modified prick test, a combination of an intracutaneous procedure and a scarification test, in which not only is the skin scarifier punctured through the dripped test solution, but it is also lifted and rotated. Jack Pepys, apparently unaware of Ebruster's publication, published recommendations for carrying out the modified prick test. The prick test subsequently became the first step in allergy work-up. Since skin tests with commercial extracts from fruits and vegetables often turn out to be false negative, the prick-to-prick test method was increasingly used to test these allergens in addition to scratch tests with native material. Alberto Oehling described a new test in Bad Lippspringe in 1961, the rub test. In this simple test, the native allergens (wood, coffee dust, apple, etc.) are rubbed on the volar surface of the forearm. The allergens are absorbed via the hair follicles: a positive reaction leads to follicular wheal formation.



Abb. 1. Charles Harrison Blackley (1820 – 1900). https://en.wikipedia.org/wiki/Charles_Harrison_Blackley.

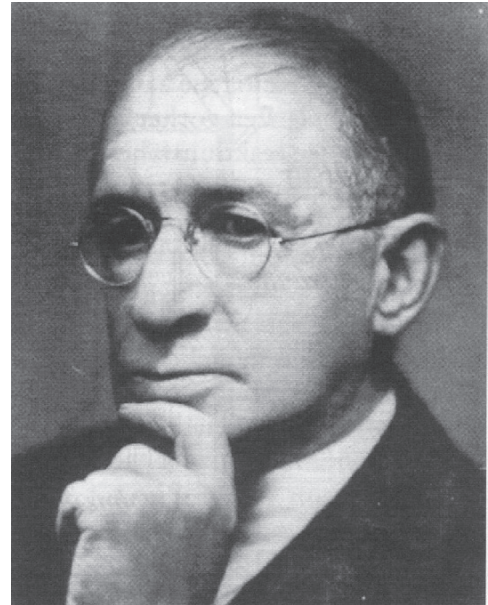


Abb. 2. Oscar Menderson Schloss (1882 – 1952). Modifiziert nach [7]. https://www.researchgate.net/figure/Abb-1-Oscar-Menderson-Schloss-1882-1952-Beschreiber-des-Scratch-Test-s-und-der_fig1_275949235.

Einleitung

Die klassischen Nachweismethoden bei allergischen Erkrankungen des Sofort-Typus sind die Hautteste, welche hautsensibilisierende Reagine nachweisen, die spezifische Allergene bzw. kreuzreagierende Strukturen (Epitope) erkennen. Im Laufe der Jahrzehnte wurden mehrere Testtechniken vorgeschlagen, beginnend mit dem Scratch-Test (Skarifikationstest) über den Intrakutantest (Intradermaltest) bis zum Prick-Test mit seinen Modifikationen.

Die Einführung des Scratch-Tests als Nachweis sowohl einer Sofort- als auch einer Spätreaktion

1873 führte Charles Harrison Blackley (1820 – 1900) (Abb. 1) als erster eine Skarifikation mit einer Lanzette an seinem Vorderarm durch und applizierte darauf Pollenkörner des Grases *Lolium perenne* (Lieschgras), um zu beweisen, dass Gräser die Ursache

seines Sommerkatarrhs waren. („He abraded a quarter-inch area of his skin with a lancet and then applied grass pollen grains“) [1]. Diese Testmethode wurde Scratch-Test bezeichnet, aber Hautteste blieben zunächst unpopulär.

1912 konnte der amerikanische Pädiater Oscar Menderson Schloss (1882 – 1952) (Abb. 2) als erster mithilfe von Skarifikationstests die alimentäre Genese bestimmter Allergien bestätigen [2]. Er konnte einen Fall von Nahrungsmittelallergie auf den Genuss von Ei zurückführen, da ein Scratch-Test mit Ei-Eiweiß positiv ausfiel. Es gelang ihm auch Teilfraktionen des Eiweißes isoliert zu testen und nachzuweisen, dass das Ovomucoid, neben dem Oviglobulin und Ovomuzin, die stärksten allergischen Hautreaktionen hervorrief. Daneben testete er auch Hafermehl und Mandeln. Diese Arbeit ist ein Markstein in der Geschichte der Allergologie und die erste wissenschaftlich belegte Mitteilung einer Nahrungsmittelallergie. Nach dem Erscheinen einer weiteren Publikation von Schloss [3] wurde die Scratch-Testung, die ursprünglich Blackley 1873 zum Nachweis einer Pollenallergie verwendet hatte,

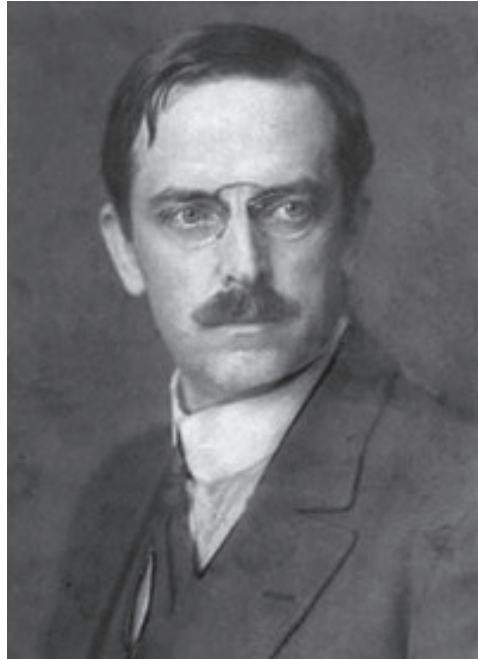


Abb. 3. Clemens von Pirquet (1874 – 1929). <https://geschichte.univie.ac.at/de/bilder/clemens-pirquet-1874-1929>.

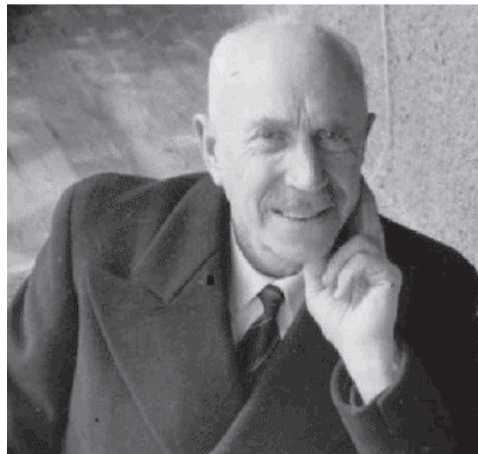


Abb. 4. Charles Mantoux (1877 – 1947). <https://www.pinterest.de/pin/374854368962864023/?lp=true>.

die Routinemethode zum Nachweis einer Nahrungsmittelallergie bis in die 60iger und 70iger Jahre. Der Nachteil der Scratch-Methode liegt in seiner mangelnden Standardisierung, die Blutung und somit die Gefahr der Allergenresorption mit nachfolgendem anaphylaktischem Schock.

Der Intrakutantest, zunächst zum Nachweis einer Tuberkulin-Allergie

1907 tropfte Clemens von Pirquet (1874 – 1929) (Abb. 3) zu Diagnosezwecken das Tuberkulin auf die Unterarmhaut auf und dann stach er mit einer Impflanzette (Pirquet-Bohrer) durch den Tropfen und skarifizierte die Haut [4]. Auch die beobachtete Spätreaktion, als diagnostische Methode einer Tuberkuloseinfektion konzipiert, wurde von Pirquet als eine allergische Reaktion aufgefasst. Am 22. März 1908 empfahl der Essener Arzt Felix Mendel (1862 – 1925) die intrakutane Applikation von Tuberkulin [5]. Einige Monate später, am 10. August 1908, publizierte Charles Mantoux (1877 – 1947) (Abb. 4) die dann nach ihm benannte Tuberkulinprobe [6]. Nach Bergmann und Mitarbeiter [7] müsste man fairerweise diese Tuberkulinprobe als Mendel-Mantoux-Test benennen. Im gleichen Jahr benutzte auch Béla Schick (1877 – 1967) (Abb. 5) den intrakutanen Test zur Erkennung einer Diphtherie-Immunität [8]. 1915 publizierte Robert Anderson Cooke (1880 – 1960) (Abb. 6) die Methode der Intrakutan- oder Intradermal-Testung mit Pollenextrakten zum Nachweis einer Pollensensibilisierung [9]. Nebst dem Scratch-Test, vor allem mit nativen Substanzen, z.B. frischen Nahrungsmitteln oder Hausstaub, wurde die Intrakutanprobe mit wässrigen Allergenextrakten als Standard, z.B. als „große Antigenprobe“ nach Karl Hansen (1893 – 1962) [10], für die Diagnostik einer Soforttyp-Allergie angewendet, bis sie allmählich von der Prick-Testmethode abgelöst wurde [11]. Auch die Intrakutanmethode lässt sich schwer standardisieren und birgt bei hochgradiger Sensibilisierung die Gefahr einer Anaphylaxie.



Abb. 5. Béla Schick (1877 – 1967). <http://leda.aimaea.com/2011/06/11/schick-bela-1877%E2%80%931967/>.



Abb. 6. Robert Anderson Cooke (1880 – 1960). <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-101412629-img>.



Abb. 7. Jack Pepys (1914 – 1966) (aus: http://www.occupationalasthma.com/occupational_asthma_pageview.aspx?id=4741).

Die Prick-Testung

1924 beschrieben Lewis und Grant erstmals die Methode der Prick-Testung (PT) [12]. Diese Methode wurde erst in den 70er Jahren durch eine von Jack Pepys (1914 – 1966) (Abb. 7) eingeführte Modifikation und Standardisierung populär [11]. John Freeman (1877 – 1962) (Abb. 8B), mehr bekannt für den ersten Bericht zusammen mit Leonard Noon (1878 – 1913) (Abb. 8A) über die Erfolge der „Desensibilisierungstherapie“ beim Heuschnupfen [13], beschrieb den einfachen Stichtest als „single puncture method“ [14]. Sowohl der Scratch-Test als auch der einfache Stichtest (PT) wurden nicht nur bei Heufieberkranken, sondern auch zur Diagnose anderer „allergischer Diathesen“ zunehmend eingesetzt. Freeman benützte den Hauttest auch für den Nachweis der therapeutischen Erfolge bei der Desensibilisierung: abgeschwächte oder fehlende Reaktion, wenn die Therapie erfolgreich war [15]. 1959 beschrieb Helmut Ebrauer den modifizierten Prick-Test, eine Kombination von intrakutanem Vorgehen und Skarifikationstest, wobei durch

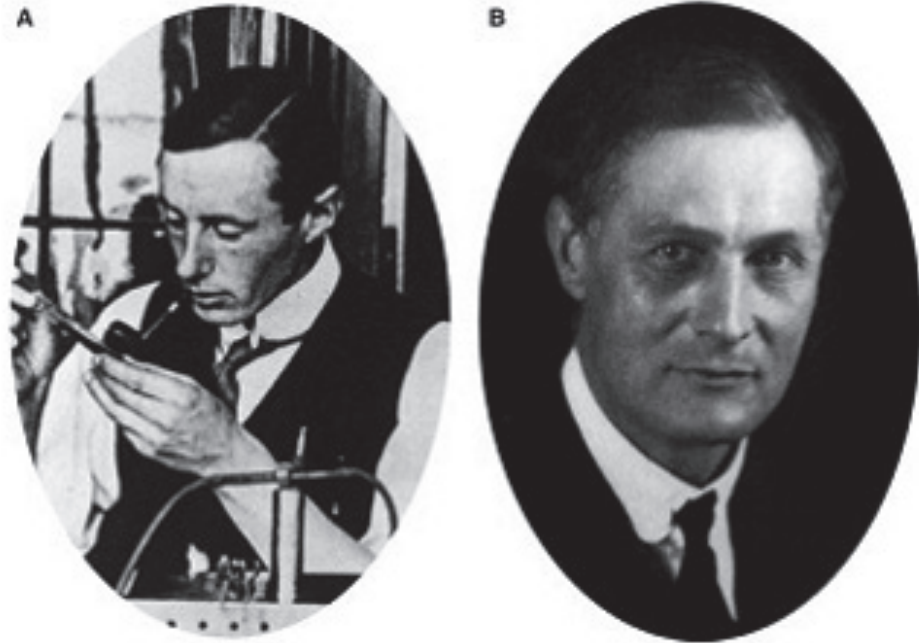


Abb. 8. A: John Freeman (1877 – 1962). B: Leonard Noon (1878 – 1913). <http://whataallergy.com/2011-06/immunotherapy>. The Robinson Library, History of Medicine.

die aufgetropfte Testlösung hindurch nicht nur eingestochen, sondern die Impflanzette noch gehoben und gedreht wird [16]. In einem nachfolgendem Artikel schreiben P. Wodniansky und E. Ebruster von der I. Universitäts-Hautklinik in Wien, dass sie „den Prick-Test bevorzugen, weil er bei hinreichender Empfindlichkeit gut differenzierbar, außerordentlich spezifisch, für den Patienten schonend und nahezu ungefährlich und überdies in der Anwendung einfach und Personal sparend sei“ [17].

Der Reibtest

Aus Bad Lippspringe wurde 1961 ein neuer Test beschrieben, der sogenannte Reibtest [18]. Bei ihm werden die nativen Allergene (Abachiholz, Kaffeestaub, Apfel, usw.) auf ein begrenztes Hautareal – meist an der Volarseite des Unterarmes – aufgerieben. Die Allergene werden über die Haarfollikel aufgenommen. Im positiven Fall kommt es innerhalb von 15 Minuten zu einer Ausbildung von Quaddeln im Testbereich. Der Test ist relativ unempfindlich, kann jedoch bei hochgradiger Sensibilisierung durch rasche Resorption des Allergens zu einer Anaphylaxie führen [19].

Der modifizierte Prick-test und der Prick-zu-Prick-Test

Jack Pepys (1914 – 1966) (Abb. 7) – offenbar in Unkenntnis der Veröffentlichung von Ebruster [20] – publizierte Empfehlungen zur Durchführung des modifizierten Prick-Tests [11]. Die Prick-Testung wurde in der Folge – nach der Anamnese – zum ersten Schritt in der Allergieabklärung. Es wurden für deren Durchführung spezielle Lanzetten (mit 1 mm Spitzenlänge) oder Nadeln aus Metall oder Plastik entwickelt. In den Händen geübter Untersucher sind der Prick-Test mit einer Blutlanzette und der Prick-Test mit einer speziellen Prick-Testnadel („Puncture-Test“) als gleichwertig anzusehen [21].

Eine Unterform der Prick-Testung ist der so genannte Prick-zu-Prick-Test, bei dem die Prick-Test-Nadel unmittelbar in die frischen Früchten oder Obstsorten eingestochen und anschließend mit der gleichen Testnadel die Haut angestochen wird. Mit der Erkenntnis der 70er Jahre, dass Hautteste mit kommerziellen Extrakten aus Früchten und Gemüse öfters falsch negativ ausfallen, wurden bei Prüfung dieser Allergene – nebst den Scratch-Testen mit nativem Material – zunehmend die Prick-zu-Prick-Test-Methode angewendet [22, 23, 24, 25].

Literatur

- [1] *Blackley C.* Experimental researches on the causes and nature of catarrhus æstivus (Hay Fever or Hay-Asthma) London: Balliere Tindall & Cox; 1873.
- [2] *Schloss O.* A case of food allergy. Idiosyncrasy to eggs, almonds and oats, due to anaphylaxis. Arch Paediat. 1912; 29.
- [3] *Schloss O.* Allergy to common food. Arch Paediat. 1915; 32.
- [4] *Pirquet C.* Tuberkulindiagnose durch cutane Impfung. Berlin klin Wschr. 1907; 44.
- [5] *Mendel F.* Die von Pirquetsche Hautreaktion und die intrakutane Tuberkulinbehandlung. Med Klin. 1908; 4
- [6] *Mantoux C.* Intradermoreaction de la tuberculine. C R Acad Sci. 1908; 147: 355.
- [7] *Bergmann KC, Bergmann I, Schadewaldt H.* Bebilderte Geschichte der Allergologie. München-Deisenhofen: Dustri; 2004.
- [8] *Schick B.* Kutanreaktion bei Impfung mit Diptherietoxin. Munch Med Wochenschr. 1908; 55.
- [9] *Cooke RA.* The treatment of hay fever by active immunization. Laryngoscope. 1915; 25: 108-112.
- [10] *Hansen K.* Allergie. Stuttgart: Thieme; 1940.
- [11] *Pepys J.* Skin testing. Br J Hosp Med. 1975; 14: 412-416.
- [12] *Lewis T, Grant R. T.* Vascular reactions of the skin to injury. Heart. 1924; 13: 219-225.
- [13] *Noon L.* Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911; I: 1572-1573.
- [14] *Freeman J.* Further observations on the treatment of hay-fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. Lancet. 1911; II: 814-817.
- [15] *Freeman J.* Rush inoculation with special reference to hay-fever treatment. Lancet. 1930; I: 744-747.
- [16] *Ebruster H.* Der Pricktest, eine neuere Cutanprobe zur Diagnose allergischer Erkrankungen. Wien Klin Wochenschr. 1959; 71: 551-554.
- [17] *Wodniansky P, Ebruster H.* Vergleichende Untersuchungen mit dem Prick-Test und der Histaminopexiebestimmung bei allergischen Erkrankungen. Klin Wochenschr. 1960; 38: 1243-1245.
- [18] *Oehling A, Gronemeyer W.* Int. Congress Series No. 42. Abstract No. 143 of 4th Int. Congr. Allergology. New York: 1961.
- [19] *Würsch T, Wüthrich B.* Anaphylaktische Reaktion nach Reibtest mit flüssiger Waschmittelprotease. Allergologie. 1984; 7: 464-466.
- [20] *Bergmann KC, Aberer W.* Aus der Geschichte der Allergologie: Frau Helmutraut Ebruster – die vergessene Autorin des modifizierten Pricktests. Allergologie. 2011; 34: 599-600.
- [21] *Osterballe O, Weeke B.* A new lancet for skin prick testing. Allergy. 1979; 34: 209-212.
- [22] *Lahti A, Hannuksela M.* Hypersensitivity to apple and carrot can be reliably detected with fresh material. Allergy. 1978; 33: 143-146.
- [23] *Storck H, Wüthrich B.* Allergie-Diagnostik (in vivo) bei allergischen Erkrankungen der Haut und innerer Organe. In: Braun-Falco O, Marghescu S (eds): Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Berlin – Heidelberg: Springer; 1976. p. 99-107.
- [24] *Wüthrich B.* Allergologische Diagnostik bei atopischen Erkrankungen. In: Braun-Falco O, Burg G (eds): Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo: Springer; 1998. p. 112-120.
- [25] *Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G.* Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. Allergy. 1997; 52: 1031-1035.



Prof. em. Brunello Wüthrich
Im Ahorn 18
8125 Zollikoberg
Schweiz
bs.wuethrich@bluewin.ch