

Für Sophie

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Direktorin: Prof. Dr. med. I. Moll

**Relevanz von FcεRIα-Autoantikörpern bei chronischer Urtikaria
- eine prospektive Verlaufsbeobachtung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Antonie Roll
aus
Hamburg

Hamburg, 2003

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 28. Juli 2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. I. Moll

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. R. Paus

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. F. Nolte

Inhaltsverzeichnis

1.	Arbeitshypothese und Fragestellung	4
2.	Einleitung	5
2.1.	Geschichtliches	5
2.2.	Definition	7
2.3.	Klassifikation	8
2.3.1.	Klassifikation nach dem zeitlichen Verlauf der Urtikaria	9
2.3.2.	Klassifikation nach ätiopathophysiologischen Gesichtspunkten	10
2.3.2.1.	Cholinerge Urtikaria	10
2.3.2.2.	Physikalische Urtikaria	10
2.3.2.3.	Kontakturtikaria	12
2.3.2.4.	Aquagene Urtikaria	12
2.3.2.5.	Adrenerge Urtikaria	12
2.4.	Epidemiologie	13
2.5.	Pathomechanismus	14
2.6.	Therapie	17
2.7.	Fcε-Rezeptoren und FcεRIα-Rezeptor-Autoantikörper	19
3.	Material und Methoden	21
3.1.	Patientenkollektiv	21
3.2.	Anamnese	22
3.3.	Diagnostisches Vorgehen	27
3.3.3.	Additiva-freie Diät	27
3.3.4.	Physikalische Testungen	28
3.3.5.	Labor	29
3.3.6.	Fokussuche	30
3.3.7.	Nachweismethode zur Bestimmung der FcεRIα-Autoantikörper und anti-IgE-Antikörper	30
3.3.8.	Biometrische Analysen	33
4.	Ergebnisse	41
4.1.	Anamnese	41
4.2.	Physikalische Testungen	47
4.3.	Labor	48
4.4.	Fokussuche	51
4.5.	Nachuntersuchung	59
5.	Diskussion	72
6.	Zusammenfassung	95
7.	Literaturverzeichnis	96
8.	Anlage	109
9.	Abkürzungsverzeichnis	115
10.	Danksagung	116
11.	Lebenslauf	117
12.	Erklärung	118

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

Mehrere Arbeitsgruppen berichten bei der Chronischen Urtikaria (CU) über das Vorkommen von FcεRIα-Autoantikörpern (AA) in einer Größenordnung von 30-60%^{1 2 3 4 5}. Bislang gibt es keine umfangreichen weiterführenden Untersuchungen mit der Frage, welche Bedeutung tatsächlich dem Vorkommen dieser Autoantikörper beizumessen ist und wie diese im Verlauf zu beurteilen sind. In der vorliegenden prospektiven Studie an 138 Patienten mit CU interessierten dabei folgende Fragestellungen:

1. Wie häufig ist in einem unselektionierten Patientengut einer ambulanten CU-Sprechstunde prospektiv mit dem Vorkommen von FcεRIα-Autoantikörpern zu rechnen?
2. In welchen üblicherweise bei CU untersuchten Merkmalen (Anamnese, Klinik, Laborparameter, Fokussuche) gibt es Gemeinsamkeiten oder Unterschiede im unmittelbaren Vergleich der FcεRIα-Autoantikörper-positiven und -negativen Patienten?
3. Welchen Langzeitverlauf nimmt die CU bei Patienten mit AA und welche therapeutischen Strategien werden für ihre Behandlung erforderlich?

2. Einleitung

Die Urtikaria ist eine weit verbreitete Erkrankung, unter der ungefähr jeder siebte Mensch mindestens einmal im Leben leidet.

Das typische Merkmal dieser Erkrankung ist eine stark juckende zentrale Schwellung, die von einer Reflexrötung umgeben wird. Je nach Subtyp ist die Dauer ihres Bestehens unterschiedlich lang, auch die Gesamtdauer der Symptomatik variiert⁶.

Die urtikarielle Hautreaktion lässt sich z.T. auf einen bestimmten Reiz oder ein Allergen zurückführen, oft bleibt der Auslöser und damit die Ätiopathogenese aber unbekannt.

Um diese aufzuklären, werden in der Diagnostik große, aber für den Untersucher oftmals frustrierende Anstrengungen unternommen.

Die chronische Form der Urtikaria beeinträchtigt nicht nur den normalen Lebensalltag des Einzelnen, sondern verursacht auch personelle, soziale und bis hin zu beruflichen Beeinträchtigungen⁷.

Ein erster Schritt hin zur Aufklärung eines Teils der chronischen Urtikariaformen gelang Grattan et al. 1991⁸. Sie konnten zwei spezielle Antikörper (Anti-IgE- und FcεRIα-Antikörper) im Serum von Patienten mit chronischer Urtikaria nachweisen, die zu einer Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten und Mastzellen führten und mitverantwortlich sind bei der Ausbildung einer urtikariellen Hautreaktion.

2.1. Geschichtliches

Die Urtikaria, allgemein auch als Nesselsucht bekannt, veranlasste die Wissenschaftler immer schon, Theorien zu ihrer Entstehung zu entwickeln. Im Laufe der Zeit änderte sich die Namensgebung von Uredo (Brennen) zu Essera (arabisch: Erhebung) oder auch M. porcellaneus (Porzellankrankheit)⁹.

Nach der „Toxin theory“ von Chalmers (18. Jhd.) z.B. sollten über die Nahrung aufgenommene Substanzen im Körper zu Giftstoffen umgewandelt werden und damit zu einer urtikariellen Reaktion führen⁹.

Auch Eulenburg (19. Jhd.) sah einen Zusammenhang zwischen den mit der Nahrung aufgenommenen Bestandteilen und einer Affektion von Nerven und Gefäßen („Nervous theory“)⁹.

Die typische Hautreaktion nach Kontakt mit einer Brennessel, nämlich eine juckende Schwellung, die relativ rasch wieder verschwindet, konnte aber erst mit der Entdeckung von Mastzellen durch Paul Ehrlich (1879), bzw. des darin enthaltenen Histamins (Dale und Laidlaw, 1910), erklärt werden^{10 11}.

Gilchrist und Török hatten mit der „Theory of inflammation“ den Grundstock für diese Entdeckung gelegt⁹.

Prausnitz und Küstner gingen 1921 der Frage nach einer allergischen Genese für die Quaddelbildung nach. Mit Hilfe von hochaffinen Rezeptoren sollten die Mastzellen an ihrer Oberfläche IgE binden und dann nach Ankopplung des Allergens zur Freisetzung von vorgefertigten Mediatoren, wie z.B. Histamin, Leukotrienen oder Cytokinen führen, die als Sofortreaktion eine schnelle Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit und Kontraktion der glatten Muskulatur und in der Spätphase anhaltende Ödeme verursachen¹².

In den letzten Jahren wurde dann aber wieder von der Annahme eines grundsätzlich allergischen Ursprungs der Urtikaria abgewichen.

Neben physikalischen Reizen, wie z.B. Kälte, Druck, Licht oder chemischen Auslösern, konnten auch nach Einnahme von verschiedenen Medikamenten (Hydralazin, Aminoglykoside, Pentamidin, u.a.) urtikarielle Hautreaktionen beobachtet werden, die sich als nicht-immunologische Formen herausstellten⁶.

Besonders bei der chronischen Form der Urtikaria spielen physikalische Auslöser, aber auch Nahrungsmittelallergene und Medikamente, die unabhängig vom IgE zur Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen führen, eine große Rolle⁶.

Bis zum heutigen Zeitpunkt werden immer wieder neue Auslöser einer Urtikaria beschrieben.

2.2. Definition

Die Urtikaria wird durch folgende drei Merkmale charakterisiert:

- zentrale Schwellung mit umgebender Reflexrötung,
- begleitender Juckreiz,
- Flüchtigkeit des Auftretens, d.h. die Haut nimmt nach wenigen Minuten bis Stunden wieder ihr normales Aussehen an⁶.



Abb. 1 Quaddelbildung am Arm einer Patientin

Das morphologische Äquivalent ist die Quaddel (lat.: urtica) (s. Abb.1, S.7), ein umschriebenes Ödem in der oberen Dermis infolge einer Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung der subdermalen Blutgefäße mit konsekutivem Plasmaaustritt¹³.

Klinisch manifestiert sich eine Quaddel durch eine rote oder weißlich-anämische Erhebung der Haut, die sich ringförmig, blasig, großflächig oder flächenhaft teigig darstellen kann. Quaddeln können demnach in ihrer Größe, Form und Gestalt stark variieren.

Die gelblich-weiße Eigenfarbe der Quaddel, die durch den Austritt von Plasmabestandteilen entsteht, lässt sich durch Glasspateldruck darstellen.

Viele Quaddeln sind von einem erythematösen Hof umgeben. Man nimmt an, dass dieses Reflexerythem durch eine durch neuronale Stimulation hervorgerufene Vasodilatation (sog. Axonreflex) und die Freisetzung von Substanz P verursacht wird⁶.

In der Regel geht die Entstehung einer Quaddel mit starkem Juckreiz einher, wobei Intensität und Qualität individuell sehr verschieden sein können. Der Juckreiz wird gewöhnlich nach Entstehung der Quaddel geringer und verstärkt sich typischerweise nachts und bei Erwärmung des Körpers. Bei der Urtikaria wird dieser Juckreiz mit Scheuern und Reiben der Haut beantwortet, selten mit Kratzen.

Unter der Dynamik von Quaddeln versteht man neben der raschen Entstehung auch die Flüchtigkeit durch rasche Resorption des Ödems der oberen Kutis. Quaddeln haben demzufolge meist nur kurzen Bestand. Bei rascher Resorption können sie bereits nach 20 Minuten wieder verschwinden, im Allgemeinen bestehen sie 3-8 Stunden.

Bestehen Einzeleffloreszenzen länger als 1-2 Tage, so handelt es sich entweder um keine urtikariellen Effloreszenzen oder um spezielle Formen der Urtikaria, wie z.B. die Urtikaria-Vaskulitis, die letztlich aber der großen Gruppe der Vaskulitiden zuzuordnen ist⁶.

Entstehen große, tiefliegende Schwellungen, spricht man von einem Angioödem. Besonders häufig treten diese im Gesicht auf, weil dort die Dermis dünn und das subkutane Bindegewebe locker angeordnet ist. Angioödeme können isoliert oder gleichzeitig mit einer Urtikaria auftreten. Bei Einbeziehung des Larynx kann es zu einer lebensbedrohlichen Situation mit Luftnot kommen. Dieses plötzlich auftretende Ödem der tieferen Kutis, Subkutis oder Submukosa kann über mehrere Tage persistieren. Juckreiz besteht beim „reinen“ Angioödem nicht⁶.

2.3. Klassifikation

Die Urtikaria kann charakterisiert werden nach ihrer klinischen Morphologie und ihrer Lokalisation. Bevorzugt wird jedoch die Klassifikation nach dem zeitlichen Verlauf oder ätiopathophysiologischen Gesichtspunkten.

Eine Einteilung der Urtikaria aufgrund von Pathomechanismen zeigt Tab. 1 (S.9):

1. Allergisch-immunologisch vermittelte, immunglobulinabhängige Urtikaria a) Antigen-vermittelte Urtikaria (meist IgE-vermittelt) (bei Arzneimitteln, Nahrungsmitteln, Pollen, Parasitosen) b) Urticaria factitia c) Kälteurtikaria d) Lichturtikaria e) Cholinergische Urtikaria f) Kontakturtikaria
2. Nichtimmunologische Urtikaria a) durch Histaminliberatoren b) Intoleranzreaktionen
3. Komplement-vermittelte Urtikaria/Angioödem a) Hereditäres Angioödem b) Erworbenes Angioödem c) Urtikaria-Vaskulitis d) Wärmeurtikaria (zu 50 %) e) Serumkrankheit f) Reaktionen auf Blut und Blutprodukte g) „exercise-induced anaphylaxis“
4. Mastozytose, Urticaria pigmentosa
5. „Idiopathische“ Urtikaria

Tab. 1 Pathogenese der Urtikaria (modifiziert nach ⁶⁾)

2.3.1. Klassifikation nach dem zeitlichen Verlauf der Urtikaria

Die Ätiopathogenese der akuten Form der Urtikaria lässt sich häufig mit Nahrungsmitteln, Medikamenten oder Infekten in Zusammenhang bringen. Definitionsgemäß ist sie auf das akute Auftreten von Quaddeln und deren Rückbildung innerhalb von sechs Wochen festgelegt.

Der akuten Urtikaria muss die chronische Form der Urtikaria (CU) gegenübergestellt werden. Diese ist gekennzeichnet durch eine Verlaufsdauer von länger als sechs Wochen, wobei sie entweder in Schüben verläuft oder auch persistiert. Das tägliche Auftreten von Quaddeln wird als chronisch-kontinuierliche, das Auftreten von Quaddeln nach größeren Zeiträumen völliger Symptombefreiheit als chronisch-intermittierende Form bezeichnet. Chronisch-rezidivierende Urtikariaformen liegen vor, wenn sich relativ kurz aufeinander folgende erscheinungsfreie Intervalle mit Quaddelschüben abwechseln^{6 13 14 15 16}.

Die akute Urtikaria kommt wesentlich häufiger vor als die chronische Form (Inzidenz innerhalb der Bevölkerung von ca. 15 %) und heilt meist spontan wieder ab. Bei nur 1 % der Patienten geht sie in eine chronische Verlaufsform über¹⁷. Die CU hingegen tritt sehr selten auf (Inzidenz von ca. 0.5 %) und dauert häufig über mehrere Jahre an⁶.

2.3.2. Klassifikation nach ätiopathophysiologischen Gesichtspunkten

2.3.2.1. Cholinerge Urtikaria

Die cholinerge Urtikaria tritt im Anschluss an eine Erhöhung der Körpertemperatur durch aktive Erwärmung, wie körperliche Anstrengung oder nach Sport auf. Ferner wird sie hervorgerufen durch passive Erwärmung, z.B. in der Sauna, bei Stress oder heißen Bädern. Hierbei bilden sich linsengroße, stark juckende Quaddeln auf fleckigem Erythem aus. Gegenüber Acetylcholin besteht eine erhöhte Empfindlichkeit^{6 18}.

2.3.2.2. Physikalische Urtikaria

Die physikalischen Formen der Urtikaria entstehen durch bestimmte Stimuli, die auf die Haut einwirken, wie z.B. Kälte, Wärme, Druck und Licht (s. Tab. 2, S.13). Betroffen sind vor allem jüngere Menschen zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr.

Meist erfolgt die Quaddelbildung schon innerhalb von Minuten und besteht weniger als eine Stunde⁶.

Bei der Druckurtikaria kommt es zu tiefgelegenen Schwellungen an druckexponierten Körperstellen (z.B. Handflächen, Fußsohle, Gesäß), die mit Juckreiz und brennendem Schmerz einhergehen können. Häufig sind sie mit grippeartigen Allgemeinsymptomen verbunden⁶.

Thermische Reize können die Kälte- und Wärmeurtikaria auslösen. Bei der Kälteurtikaria kommt es an kälteexponierten Hautarealen zur Eruption von juckenden Erythemen und Quaddeln oder zu Angioödem. Sie tritt häufig sekundär im Zusammenhang mit infektiösen, neoplastischen oder immunologischen Erkrankungen auf. Dabei fungieren wahrscheinlich abnormale, durch Kälte veränderte, körpereigene Proteine als Antigene⁶.

Die selten auftretende Wärmeurtikaria wird durch direkte externe Wärme- und Hitzeeinwirkung auf die Haut ausgelöst. Hier scheint eine psychovegetative Störung mit gesteigerter Sensibilität histaminfreisetzender Mastzellen gegenüber Wärme vorzuliegen⁶.

Den größten Anteil der physikalischen Urtikaria macht die Urticaria factitia aus. Eine Quaddelbildung wird hier durch Reiben oder Kratzen der Haut hervorgerufen. Sie kommt in allen Altersgruppen vor und zeigt einen Gipfel bei jungen Erwachsenen^{6 19}.

Zwei Sonderformen der physikalischen Urtikaria sind die Urtikaria-Vaskulitis und das Angioödem.

Die Urtikaria-Vaskulitis stellt eine Vaskulitis dar, die im Zusammenhang mit schweren Allgemeinerkrankungen wie Kollagenosen, Hepatitis B und Neoplasien auftreten kann und Immunkomplex-vermittelt ist. Sie manifestiert sich klinisch wie eine chronische Urtikaria. An der Haut zeigen sich Quaddeln, die mit Juckreiz und Schmerzen einhergehen. Sie heilen mit einer punktförmigen Purpura ab. Postinflammatorische Hyperpigmentierungen, Schuppung oder diskrete Purpura können noch längere Zeit nach Abklingen der Effloreszenzen fortbestehen. Es werden auch extrakutane Symptome, wie z.B. Lungen- oder Nierenbefall beobachtet²⁰.

Etwa 0.5-5% der Patienten mit chronischer Urtikaria sollen an einer Urtikaria-Vaskulitis leiden. Frauen zwischen 20 und 70 scheinen bevorzugt betroffen zu sein⁶.

Das Angioödem ist ein plötzlich auftretendes, umschriebenes Ödem der tieferen Kutis, Subkutis oder Submukosa. Es kann mit einer Urtikaria einhergehen oder isoliert auftreten und befällt meist einzelne oder mehrere Körperregionen unilateral. Bei Befall der oberen Luftwege kann sich eine lebensbedrohliche Situation einstellen. Gehäuftes Auftreten ist bei jungen Frauen zu beobachten. Klinisch äußert sich das Angioödem als tiefe Schwellung der Haut und Schleimhäute, besonders der Augenlider, Lippen und Genitalien. Im Gegensatz zur Urtikaria besteht aber kein Juckreiz. Rezidive an gleicher Stelle werden beobachtet. Sie können auch Ausdruck einer pseudoallergischen Reaktion (Idiosynkrasie) sein^{6 21}.

2.3.2.3. Kontakturtikaria

Die Kontakturtikaria ist die Folge eines exogenen Kontaktes mit einem urtikariogenen Stoff, wobei die Effloreszenz auf den Ort der Einwirkung beschränkt ist.

Die allergische Form der Kontakturtikaria kann zum einen durch Nahrungsmittel, aber auch durch Arznei- und Berufsstoffe, Insektenstiche oder andere Toxine ausgelöst werden. Sie ist IgE-vermittelt. Die nicht-allergische (nichtimmunologische) Kontakturtikaria ist IgE-unabhängig, d.h. sie wird durch Stoffe hervorgerufen, die direkt zu einer Mastzelldegranulation führen (z.B. Kobaltchlorid, DMSO, Inhaltsstoffe von Hühnereiweiß, u.a.). Es reicht also ein einziger Kontakt mit der auslösenden Substanz, um eine Hautreaktion herbeizuführen⁶.

2.3.2.4. Aquagene Urtikaria

Eine aquagene Urtikaria kann nach Kontakt mit Wasser auftreten. Allerdings wird Wasser nicht als kausales Agens, sondern vermutlich als Vehikel für ein anderes wasserlösliches, noch nicht näher charakterisierbares Agens diskutiert²².

2.3.2.5. Adrenerge Urtikaria

Die adrenerge Urtikaria stellt eine sehr seltene Form der Urtikaria dar. Besonders bei psycholabilen Menschen oder bei starkem emotionalem

Stress tritt eine akute Urtikaria auf, wobei als Auslöser eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin erwogen wird⁶.

Urtikariaform	Auslöser
Urticaria factitia	Scherkräfte
Druckurtikaria	Druckkräfte
Kälteurtikaria	Senkung der Hauttemperatur
Wärmeurtikaria	Erhöhung der Hauttemperatur
Solare Urtikaria	Sonnenlichtexposition
Vibratorische Urtikaria	hochfrequente Hautoszillationen
Cholinerge Urtikaria	Erhöhung der Körperkerntemperatur
Aquagene Urtikaria	Befeuchtung der Haut

Tab. 2 Physikalische Urtikaria (modifiziert nach ⁴¹⁾)

2.4. Epidemiologie

Die Urtikaria ist ein insgesamt häufiges dermatologisches Krankheitsbild. Da die Daten zur Häufigkeit je nach Altersgruppe, Region und assoziierten Krankheiten stark variieren, ist eine genaue Angabe zur Prävalenz der Urtikaria innerhalb der Bevölkerung schwer anzugeben. Man geht davon aus, dass sie sich im Rahmen von 0.05 bis 34.5 % bewegt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, Kinder häufiger als ältere Menschen. Ein Anstieg der Inzidenz der Urtikaria ist in den letzten Jahren offenbar nicht zu verzeichnen²³. Eine familiäre Prädisposition zur Atopie besteht offenbar bei einigen Sonderformen der CU. Anzunehmen ist dies sowohl bei der Kälte- als auch Wärmeurtikaria und der Urticaria factitia.

2.5. Pathomechanismus

Als Auslöser der Urtikaria sind zum einen alle Antigene zu nennen, die eine Typ-I- oder Typ-III-Immunreaktion hervorrufen. Dies sind demzufolge Proteine, Haptene, Polysaccharide, Nahrungsmittelallergene, Medikamente und Substanzen, die zu einer direkten Mastzelldegranulation führen. Meist werden diese Stoffe über die Blutbahn oder den Gastrointestinaltrakt aufgenommen, seltener über die Haut oder den Respirationstrakt. Als gesichert kann ferner die Rolle bakterieller Produkte gelten. Zusätzlich führen physikalische Reize und autoimmune Ursachen durch Mastzelldegranulation zum Krankheitsbild der Urtikaria. Ein großer Anteil der Auslöser bleibt unbekannt - die Urtikaria ist dann idiopathischer Natur. Eine Aktivierung der Mastzellen (s. Abb. 2, S.16) erfolgt durch antigenspezifisches IgE, aber auch durch andere Immunglobulinklassen. Unter den Immunglobulinen kommt es zur Brückenbildung („bridging“) und dabei gleichzeitig zur Juxtaposition der Fcε-Rezeptoren auf der Mastzelle. Daraufhin werden ihre Mediatoren freigesetzt (vgl. Tab.3, S.14 und Abb. 3, S.16).

Primäre Mediatoren (aus den Mastzellen)	Sekundäre Mediatoren (aus dem Gewebe selbst)
Histamin Kinine (Bradykinin, Kallikrein u.a.) α-Chymotrypsin Arylsulfatase A ECF, NCF Heparin	Leukotriene (LTB ₄ , LTC ₄ u.a.) Prostaglandine (PGE ₂ , PGD ₂ , TXA ₂ , u.a.) PAF Sonstige
Außerdem: Komplementfragmente (C ₁ , C _{3a} , C _{5a} = Anaphylatoxine) bei der anaphylaktoiden Reaktion	

Tab. 3 Mediatoren der Urtikaria (modifiziert nach ²⁸⁾)

Diese Freisetzung geschieht in fünf Teilschritten: Die Rezeptoraktivierung erfolgt durch Komplexbildung von mindestens zwei antigengebundenen IgE-Antikörpern mit einem multivalentem Antigen, wodurch es zu einer Annäherung der FcεRI-Rezeptoren kommt.

Die IgE-abhängige Aktivierung beginnt mit der Bildung von Diacylglycerol (DAG) unter der Katalyse der Phospholipasen C und/oder D. DAG wiederum stimuliert die Proteinkinase C (PKC), ein für die Degranulation wichtiges Enzym. Durch die Öffnung von Calciumkanälen wird ferner der Ca^{2+} -Einstrom aus dem Extrazellularraum gefördert.

Die membranassoziierten Enzyme Cyclooxygenase (CO) und 5-Lipoxygenase (5-LO) werden dazu angeregt, die Produktion von PGD_2 und LTC_4 zu katalysieren. Dieser Aktivierungsweg der Mastzelle aktiviert auch die Adenylatcyclase (AC) und erhöht damit die intrazelluläre Konzentration an zyklischem AMP (cAMP)²¹.

Zu den Substanzen, die eine direkte, nichtimmunologische Histaminfreisetzung aus den Mastzellen bewirken, zählen basische Peptide (Bradykinin, Substanz P, u.a.), Hormone (ACTH, Parathormon, Somatostatin, u.a.), Enzyme (Phospholipase A₂, Chymotrypsin, u.a.), zytotoxische Reize (Komplement C3a und C5a, Phospholipide, Detergenzien, u.a.), Therapeutika (Morphin, Kodein, Curare, Mannitol, Dextran, u.a.) und verschiedene Substanzen wie Endotoxine, Acetylcholin, Zytokine, Protein A, Neurotensin und Formylpeptide.

Mastzelldegranulation und Mediatorfreisetzung bei der chronischen Urtikaria ist meist nicht auf einen singulären Stimulus zurückzuführen, sondern ist häufig eine Kombination mehrerer immunologischer und nicht-immunologischer Faktoren. Ein neues Erklärungsmodell in der Ätiologie beschäftigt sich mit dem Vorhandensein von Autoantikörpern (Anti-IgG- und Anti-IgE-Rezeptorantikörper) im Serum von Patienten mit CU²⁰.

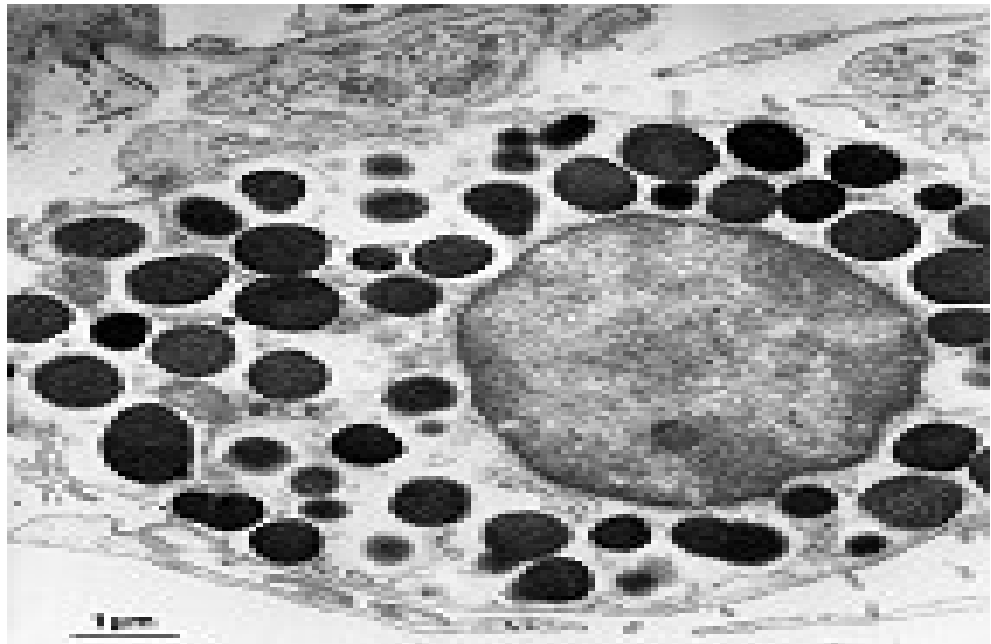


Abb. 2 Aktivierte Mastzelle²⁴

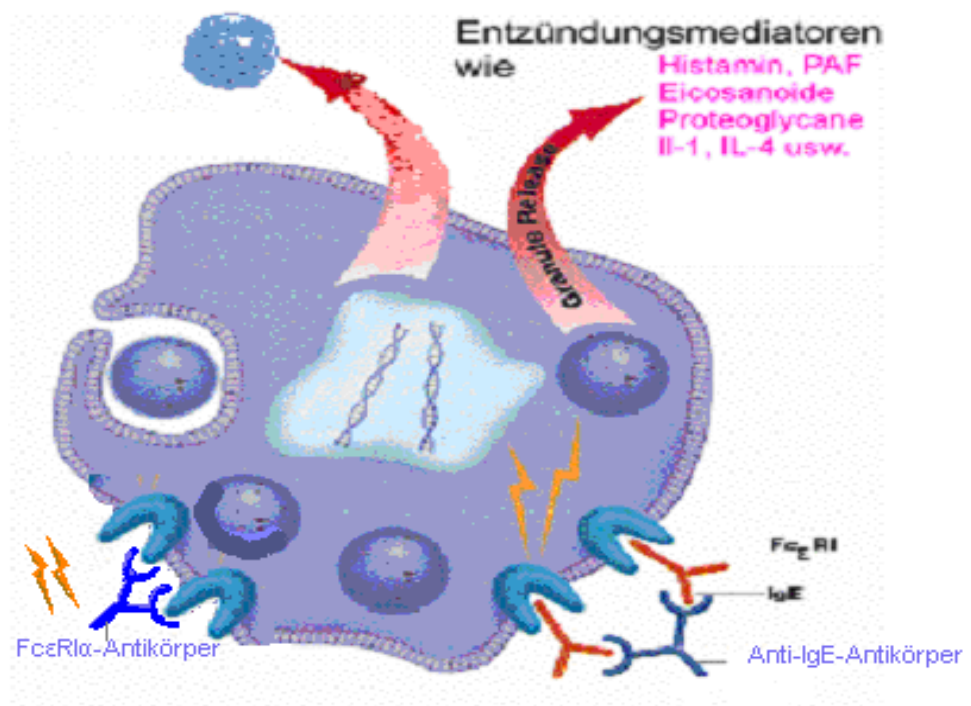


Abb. 3 Histaminfreisetzung aus Mastzelle durch FcεRIα-Autoantikörper und Anti-IgE-Antikörper (modifiziert nach ²⁵)

2.6. Therapie

Im Vordergrund stehen als Therapiemöglichkeiten^{26 27 28 29 30}

1. die Vermeidung des Auslösers der urtikariellen Reaktion und die Elimination der verantwortlichen Noxe durch
 - a) eine Auslassdiät oder eine pseudoallergenarme Diät bei Nahrungsmittelintoleranzen bzw. Allergien,
 - b) die Behandlung einer bestehenden Grunderkrankung bzw. okkulten Infektionsfoci (z.B. Darmsanierung, antibiotische Behandlung von Infektionen),
 - c) das Absetzen der Medikamente, die das auslösende Agens enthalten (z.B. Aspirin, ACE-Hemmer, NSAR u.a.),
 - d) unspezifische Stimuli wie das Aufhalten in einer kühlen Umgebung, Kleidung aus Wolle, Meiden von Alkohol, Stress, Übermüdung und körperlicher Anstrengung.

Diese Behandlungsstrategien sind nahe liegend und am effektivsten, weil nur dadurch eine potenzielle Heilung erfolgen kann.

2. Maßnahmen zur Inaktivierung der histaminhaltigen Mastzellen der Haut, wodurch parallel der Juckreiz reduziert werden kann (z.B. durch Leukotrienrezeptorantagonisten wie Montelukast®).

Oftmals sind die unter 1. und 2. genannten Therapieformen jedoch nur bedingt durchführbar oder bleiben erfolglos. Dann schließen sich weitere Therapieoptionen an:

3. Einsatz von H₁-und in einem gewissen Maße auch H₂-Antagonisten, die ein breites Wirkungsspektrum und eine Wirkung gegen mehrere Gewebsmediatoren gleichzeitig besitzen. Sowohl zur Prophylaxe als auch Therapie werden Antihistaminika der 1. Generation wie Clemastin, Dimetinden u.a. verwendet. Allerdings sind diese Medikamente auch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit an Nebenwirkungen verbunden: Müdigkeit, Exzitationserscheinungen,

Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen und Miktionsstörungen sind nicht selten.

Nicht-sedierende Antihistaminika der 2. Generation wie Loratadin, Cetirizin, Fexofenadin, Mizolastin u.a. werden deshalb mittlerweile bevorzugt eingesetzt. Die unterschiedliche antihistaminerge und antiinflammatorische Wirkung der zur Verfügung stehenden Antihistaminika kann bei Kombinationsgabe synergistisch genutzt werden.

4. Adrenerge Stimulation der Gefäßrezeptoren in der Haut bzw. den Schleimhäuten mittels Adrenalin und durch den Einsatz anderer β -Sympathomimetika (z.B. Orciprenalin, Terbutalin).
5. Kurze Behandlung mit oralen Steroiden. Der Einsatz von Kortikosteroiden ist teilweise gerechtfertigt, sollte aber nicht über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden (vertretbar wäre z.B. Prednisolon 50 mg/Tag über drei Tage).
6. Plasmapherese und intravenöses Immunglobulin. Diese Maßnahme spielt bei der Behandlung der schweren autoimmunen CU bisher eine nur untergeordnete Rolle.
7. Der Einsatz von Cyclosporin A (3-6 mg/kg KG/ Tag über 3-4 Monate) wird nur als Krisenintervention verstanden, da die Erkrankung unmittelbar nach Absetzen des Medikamentes wieder aufflammt.

Mastzellmembranstabilisatoren (z.B. Cromoglicinsäure) sind unwirksam und nicht lizenziert für die Behandlung der Urtikaria, da sie - als Dosieraerosol oder Kapseln angewendet - die Hautmastzellen nicht erreichen.

2.7. Fcε-Rezeptoren und FcεRIα-Rezeptor-Autoantikörper

Der Begriff des Fc-Rezeptors dient zur Charakterisierung von membranständigen Rezeptoren, die auf verschiedenen Zelltypen vorkommen und die mit dem Fc-Teil von Immunglobulinen spezifisch reagieren. Basophile Granulozyten und Mastzellen, aber auch Monozyten, Makrophagen, Blutplättchen, B-Lymphozyten, eosinophile Granulozyten, dermale dendritische Zellen und Langerhans Zellen besitzen einen solchen Oberflächenrezeptor, den FcεRIα-Rezeptor, mit starker Affinität für das Fc-Fragment des IgE-Antikörpers^{20 31 32 33}. Nach jüngeren Forschungsdaten können zwei Isoformen des menschlichen FcεRIα-Rezeptors unterschieden werden. Die hochaffinen Rezeptoren auf Basophilen, Eosinophilen und Mastzellen sind heterotetramerische Komplexe mit einer α-Untereinheit, die das IgE bindet, einer β- und zwei γ-Einheiten^{33 34}. Nach einer Vernetzung von zellgebundenem IgE überträgt der Rezeptor das Signal, das die Zellen aktiviert, in das Zellinnere. Der zweite IgE-Rezeptor, CD23, ist von niedriger Affinität und strukturell nicht mit dem FcεRIα-Rezeptor verwandt. Er stellt einen Komplex aus nur einer α-Untereinheit und zwei γ-Einheiten dar und kommt bei B-Zellen, aktivierten T-Zellen, Monozyten, Eosinophilen, Blutplättchen, follikulären basophilen Zellen und manchen Thymusepithelzellen vor^{35 36}. Eine Freisetzung der in den Basophilen und Mastzellen enthaltenden Mediatoren, wie Histamin, ECF, NCF, Heparin, Kallikrein, α-Chymotrypsin, aber auch Leukotriene, Prostaglandine, PAF, Cytokine u.a. (s. Tab. 3, S. 14) erfolgt entweder nach Stimulierung durch Vermittlung der IgE-Moleküle, die an der Zelloberfläche gebunden sind und überbrückt werden („bridging“)³⁷, oder nach direkter Stimulierung durch unspezifische Faktoren, die durch verschiedene Zellen, u.a. Mastzellen, Lymphozyten, Monozyten und Plättchen sezerniert werden. Vor einiger Zeit konnten Autoantikörper gegen diesen FcεRIα-Rezeptor nachgewiesen werden (s. Abb. 4, S.21). Diese können gleichermaßen eine Mastzelldegranulation, bzw. die Bildung von IgE induzieren, indem sie mit einem Epitop der α-Kette des Rezeptors interagieren³⁶. Auch bei Patienten mit CU wurden diese anti-IgE-Autoantikörper bei bis zu 50 % gefunden^{17 38 39 40 41}. Bei der chronischen Urtikaria ist jedoch bisher nur der FcεRIα-Rezeptor auf Mastzellen und basophilen Granulozyten als entscheidender

Faktor bekannt. Die Theorie einer autoimmunen Genese der CU konnte durch die Entdeckung eines bestimmten Serummediators, der dann später als AA⁺ nachgewiesen werden konnte, bestärkt werden. Hierbei wurde Patienten mit CU intrakutan autologes Serum appliziert. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, bei der keine Reaktion auftrat, wiesen die Patienten mit CU zu einem Großteil eine urtikarielle Hautreaktion auf. Dieses positive Hauttestergebnis war unabhängig vom Aktivitätsgrad der Urtikaria⁴². Anhand von elektronenmikroskopischen Studien konnte an Biopsaten von den Patienten mit CU eine Mastzelldegranulation an der jeweiligen Seruminjektionsstelle festgestellt werden⁴³. Ein weiterer Versuch wies die IgE-unabhängige Histaminfreisetzung durch die IgG-Antikörperfraktion der Seren von Patienten mit AA nach. Diese Histaminfreisetzung war durch Zugabe von rekombinanten (rs)FcεRIα-Molekülen hemmbar, so dass vermutet wurde, dass die α-Kette des Fc-Teils des hochaffinen Rezeptors I für IgE (kurz: FcεRIα) als Zielstruktur für diese Autoantikörper der IgG-Klasse fungierte^{1 4 38}. Die Existenz von IgG-anti-FcεRIα-Autoantikörpern in Seren von Patienten mit CU wurde schließlich in umfassenderen Studien weiter untermauert: Anti-FcεRIα-reaktive Serumantikörper konnten mit anti-IgG-, nicht aber mit anti-IgE-Reagentien ermittelt werden; außerdem nahm die IgE-vermittelte anti-FcεRIα-Immunreaktivität durch die komplette Elimination des IgE aus Serumproben von Patienten mit CU nicht ab³⁹. Diese Ergebnisse ließen darauf schließen, dass das Auftreten einer positiven Hautreaktion mit der Anwesenheit zirkulierender Histamin-freisetzender AA im Serum von Patienten mit CU im engen Zusammenhang stehen musste. 1998 untersuchten Fiebiger et al. ein Gesamtkollektiv von 218 Patienten mit Urtikaria und Autoimmundermatosen hinsichtlich Verteilung und Spezifität der Antikörper. Interessanterweise konnten nur die anti-FcεRIα-positiven Seren von Patienten mit CU eine Histaminfreisetzung induzieren, obwohl die Autoantikörper-Titer bei allen Patienten vergleichbar hoch waren⁴⁰. Offensichtlich sind die komplementaktivierenden Eigenschaften der AA von pathogenetischer Relevanz. Dieses insbesondere, da sowohl die Blockade des C5a-Rezeptors aus Basophilen als auch eine Komplementinaktivierung die Histaminfreisetzung der meisten anti-FcεRIα-positiven Seren von Patienten mit CU stark verringerte⁴⁰.

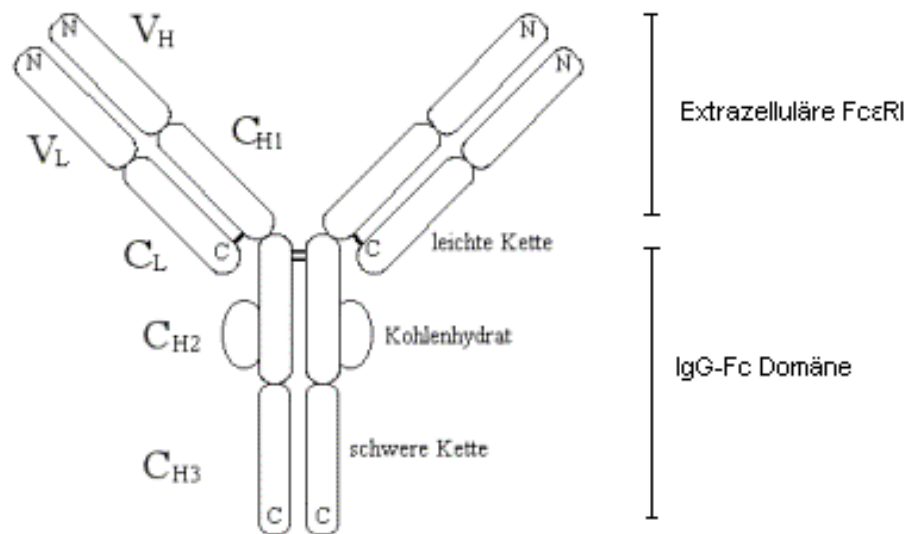


Abb. 4 FcεRIα-Autoantikörper

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden in dieser prospektiven klinischen Studie insgesamt 138 Patienten, die im Zeitraum von August 1999 bis Februar 2001 die Urtikaria-Sprechstunde des Universitätskrankenhauses Eppendorf mit einer chronischen Urtikaria (Verlaufsdauer der Krankheit definitionsgemäß länger als sechs Wochen) konsultierten. Die Patienten wurden in einer dafür eingerichteten Spezialsprechstunde untersucht. Die Studie gliederte sich in einen epidemiologischen, einen klinisch-diagnostischen und einen laborchemischen Teil. Alle Patienten wurden in einem standardisierten Fragebogen erfasst. Der klinisch-diagnostische Teil umfasste die physikalischen Testungen (Dermographismus, Kälte, Wärme, Druck), die Erfassung der für dieses Krankheitsbild relevanten Laborwertbestimmungen und weiterführende, der Fokussuche dienende, ambulante Untersuchungen. Die Bestimmung der FcεRIα-Autoantikörper (und zusätzlich der Anti-IgE-Antikörper in der Nachuntersuchung) erfolgte durch Herrn Dr. A. Kromminga im Institut für Immunologie, Pathologie, Molekulare Biologie & humane Genetik (Labor Arndt und Partner), Hamburg.

3.2. Anamnese

Die Patientendaten wurden jeweils bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung der FcεRIα-Autoantikörper-positiven Patienten in einem standardisierten, eigens für die CU-Sprechstunde entworfenen Fragebogen (s. S. 23f. und S.35ff.) festgehalten.

Erhoben wurden die Parameter: klinischer Beginn und bisherige Dauer der CU, Verlaufstyp, Anzahl, Verteilung, Form und Größe der Urticae pro Schub, Dauer des Bestehens der Urticae, assoziierte Angioödeme und systemische Begleitsymptome; Fragen nach Beruf und Hobbies, Erkrankungen des atopischen Formenkreises sowohl der Patienten als auch innerhalb ihrer Familien, eigener Medikamenten-, Nahrungsmittel- und sonstigen Unverträglichkeiten, zurückliegenden Infektionskrankheiten oder bestehenden Infekten und weiterer Erkrankungen, bestehenden Magenproblemen, Vorkommen einer *Helicobacter pylori*-Infektion, der aktuellen Antihistaminika-Therapie, Bedarfsmedikation, evtl. Einnahme von Kortikosteroiden, anderer Vortherapien und sonstiger Medikamenteneinnahmen, Zigarettenkonsum, Besserung bzw. Verschlechterung der CU in der Freizeit, ggf. gynäkologischer Zyklusabhängigkeit bei weiblichen Patienten. Jeder Patient wurde zudem nach seiner eigenen Einschätzung bzgl. Auslösemechanismen seiner CU befragt.

DIAGNOSTIK DER CHRONISCHEN ÜRTICARIA

Patienten-Etikett	Anamnese			Datum der Erstvorstellung																																																																																																																											
Telefon : Beruf Verlaufstyp Anzahl Urticae / Schub Bestehen der Urticae Häufigstes Auftreten bei welcher Tageszeit Verteilung Form & Größe Assoziiert.Angio-Ödeme Begleitsymptome Atopie-Merkmale Familie 1. 2. 3. Medikamenten-Unverträglichkeiten Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten sonstige Unverträglichkeiten : Infektionen, Infekte sonstige Erkrankungen frühere HP-Infektion ?	Die chronische Urticaria besteht seit Monaten Hobbies? <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">chron.-rez.</td> <td style="width: 25%;">chron.-kont.</td> <td style="width: 25%;">chron.-interm.</td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> <tr> <td>< 5</td> <td>< 10</td> <td>multiple</td> <td></td> </tr> <tr> <td>wenige h</td> <td>< 24 h</td> <td>> 24 h</td> <td></td> </tr> <tr> <td>morgens</td> <td>Tags</td> <td>abends</td> <td>nachts</td> </tr> <tr> <td colspan="4">unabhängig</td> </tr> <tr> <td>Gesicht</td> <td>Arme</td> <td>Beine</td> <td>Stamm</td> </tr> <tr> <td colspan="4">disseminiert</td> </tr> <tr> <td>Stecknadel</td> <td>bis 1 cm</td> <td>bis 5 cm</td> <td>bis 10 cm</td> </tr> <tr> <td colspan="4">größer</td> </tr> <tr> <td>keine</td> <td>intraoral</td> <td>Lippen</td> <td>Augen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">andere :</td> </tr> <tr> <td>keine</td> <td>Juckreiz lokal</td> <td>Juckreiz gen.</td> <td>Flush</td> </tr> <tr> <td>Bronchospasmus</td> <td>Kopfschmerz</td> <td>Arthralgien</td> <td>gastrointest.</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Sonstiges :</td> </tr> <tr> <td>keine</td> <td>Neurodermitis</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Rhinkonj. sais.</td> <td>Rhinokonj. peren.</td> <td>Asthma sais.</td> <td>Asthma peren.</td> </tr> <tr> <td>K</td> <td>Urticaria</td> <td>Rhinokonj. all.</td> <td>Asthma</td> </tr> <tr> <td>K</td> <td>Urticaria</td> <td>Rhinokonj. all.</td> <td>Asthma</td> </tr> <tr> <td>K</td> <td>Urticaria</td> <td>Rhinokonj. all.</td> <td>Asthma</td> </tr> <tr> <td colspan="2">keine</td> <td colspan="2">welche :</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Symptome :</td> </tr> <tr> <td colspan="2">keine</td> <td colspan="2">welche :</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Symptome :</td> </tr> <tr> <td colspan="2">keine</td> <td colspan="2">welche :</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Symptome :</td> </tr> <tr> <td colspan="2">keine</td> <td colspan="2">wann :</td> </tr> <tr> <td colspan="2">wie oft :</td> <td colspan="2">zuletzt : vor Monaten</td> </tr> <tr> <td colspan="2">keine</td> <td colspan="2">welche :</td> </tr> <tr> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">keine</td> <td colspan="2">Eradikation, Datum :</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Antikörper</td> </tr> </table>			chron.-rez.	chron.-kont.	chron.-interm.		< 5	< 10	multiple		wenige h	< 24 h	> 24 h		morgens	Tags	abends	nachts	unabhängig				Gesicht	Arme	Beine	Stamm	disseminiert				Stecknadel	bis 1 cm	bis 5 cm	bis 10 cm	größer				keine	intraoral	Lippen	Augen	andere :				keine	Juckreiz lokal	Juckreiz gen.	Flush	Bronchospasmus	Kopfschmerz	Arthralgien	gastrointest.	Sonstiges :				keine	Neurodermitis			Rhinkonj. sais.	Rhinokonj. peren.	Asthma sais.	Asthma peren.	K	Urticaria	Rhinokonj. all.	Asthma	K	Urticaria	Rhinokonj. all.	Asthma	K	Urticaria	Rhinokonj. all.	Asthma	keine		welche :		Symptome :				keine		welche :		Symptome :				keine		welche :		Symptome :				keine		wann :		wie oft :		zuletzt : vor Monaten		keine		welche :						keine		Eradikation, Datum :				Antikörper	
chron.-rez.	chron.-kont.	chron.-interm.																																																																																																																													
< 5	< 10	multiple																																																																																																																													
wenige h	< 24 h	> 24 h																																																																																																																													
morgens	Tags	abends	nachts																																																																																																																												
unabhängig																																																																																																																															
Gesicht	Arme	Beine	Stamm																																																																																																																												
disseminiert																																																																																																																															
Stecknadel	bis 1 cm	bis 5 cm	bis 10 cm																																																																																																																												
größer																																																																																																																															
keine	intraoral	Lippen	Augen																																																																																																																												
andere :																																																																																																																															
keine	Juckreiz lokal	Juckreiz gen.	Flush																																																																																																																												
Bronchospasmus	Kopfschmerz	Arthralgien	gastrointest.																																																																																																																												
Sonstiges :																																																																																																																															
keine	Neurodermitis																																																																																																																														
Rhinkonj. sais.	Rhinokonj. peren.	Asthma sais.	Asthma peren.																																																																																																																												
K	Urticaria	Rhinokonj. all.	Asthma																																																																																																																												
K	Urticaria	Rhinokonj. all.	Asthma																																																																																																																												
K	Urticaria	Rhinokonj. all.	Asthma																																																																																																																												
keine		welche :																																																																																																																													
Symptome :																																																																																																																															
keine		welche :																																																																																																																													
Symptome :																																																																																																																															
keine		welche :																																																																																																																													
Symptome :																																																																																																																															
keine		wann :																																																																																																																													
wie oft :		zuletzt : vor Monaten																																																																																																																													
keine		welche :																																																																																																																													
keine		Eradikation, Datum :																																																																																																																													
		Antikörper																																																																																																																													

	wann :		Erfolgskontrolle :		Atemtest		Gastroskopie	
aktuelle Medikation	keine		welche :					
Vorthherapie mit Antihistaminika	keine		aktuell : 1.		/die		2.	
	Bedarfsmedikation :				/die wann zuletzt :			
Welche AH bisher								
Kortikosteroide	keine		mg/die Prednisolon		bis vor		Tagen für Tage	
	j	Besserung	n					
Zigarettenkonsum	keine		< 10 Zig./die		> 10 Zig./die			
Veränderung i.d. Freizeit	keine		am Wochenende		im Urlaub		Urlaub, warme L.	
	Urlaub, kalte Länd.		(Besserung) + / - (Verschlechterung)					
Gyn.Zyklusabhängigkeit	keine		ja					
Auslöser laut Patient	Wärme		Kälte		Druck		Vibration	
	Bewegung		mechanisch		sonstiges :			
	Medikament ?		Nahrungsmittel?		Infektionen?		Stress?	
	→							
VERDACHTSDIAGNOSE								
Dermographismus	ruber		albus		urticariell			
physikalische Testung (pos.) + / - (neg.)	nicht durchführbar		früh Wärme spät		Kälte		Druck	
	mechanisch		Bewegung		Spätreaktion nach Minuten			
Urticaria - Vaskulitis	kein Anhalt		möglich		j	Histo pathologisch	n	
Nahrungsmittel / Zusatzstoff	kein Anhalt		verdächtig :				nicht durchführbar	
als Auslöser möglich	Additivafreie Diät empfohlen & ausführlich erklärt ! Diätplan mitgeben !							
Laboruntersuchungen	Diff.-BB, BSG, CRP, E-Lyte, GPT, GOT, yGT, HBV, HCV, Kreatinin, Harnstoff, Ges- IgE, HP-Serologie, Immunglobuline: IgA, IgM, IgG quantitativ							
	Schilddrüsenparameter : TSH, fT4, SD-MAK, SD-TAK, SD-TRAK							
	Stuhl 3x kontrolliert WE, Parasiten, Bakterien						Urin auf Bakter.	
	HP-Atemtest, Test am:				HP-IgE: positiv / negativ			
Speziallabor	ANA		C4				Kryoglobuline	
	c- / p-ANCA		Candida AK		B-Vitamine		Yersinien	
	AST/ ASL		Chlamydien		RF		Zink:	
	Borrelia		ENA		Kälteagglutinine		sonst.:	
Abstriche	nicht erforderlich		Zunge		Rachen		Vaginal	
Konsile	nicht erforderlich		HNO		Gynäkologie		ZMK	
	Augen		Innere		Psychosomatik			
	Rö.-Thorax		Rö.-NNH		Gastroskopie		andere:	
Allergologische Diag.	nicht erforderlich		Prick Atopene		Nahrungsmittel		Aero-Allergene	
Besserung durch Diät	Keine		gering (20%)		deutlich (70%)		Erscheinungsfrei	
Stationärer OPTI ?	j		n	Ergebnis:				

DIAGNOSTIK DER CHRONISCHEN URTICARIA

Patienten-Etikett	Anamnese				Datum der Erstvorstellung
Fotografieren 20.01.19	Seit ca. 1 Jahr rezidivierende Quaddelschübe, v.a. nach Konsum von Fisch & Tomaten sowie nach sportlicher Betätigung. ø begleitenden Ödeme.				20.01.19
Telefon :	Die chronische Urticaria besteht seit 19 Monaten				
Beruf	Lehrerin		Hobbies?		
Verlaufstyp	☒ chron.-rez.	☐ chron.-kont.	☐ chron.-intern.		
Anzahl Urticae / Schub	☒ < 5	☐ < 10	☒ multiple		
Dauern der Urticae	☒ wenige h	☐ < 24 h	☐ > 24 h		
Häufigstes Auftreten bei welcher Tageszeit	☒ morgens	☐ Tags	☒ abends	☐ nachts	
Verteilung	☐ unabhängig				
	☐ Gesicht	☐ Arme	☐ Beine	☐ Stamm	
	☒ disseminiert + Hals				
Form & Größe	☐ Stecknadel	☒ bis 1 cm	☐ bis 5 cm	☐ bis 10 cm	
	☐ größer				
Assoziiert Angio-Ödeme	☒ keine	☐ intraoral	☐ Lippen	☐ Augen	
	andere :				
Begleitsymptome	☐ keine	☒ Juckreiz lokal	☐ Juckreiz gen.	☐ Flush	
	☐ Bronchospasmus	☐ Kopfschmerz	☐ Arthralgien	☐ gastrointest.	
	Sonstiges :				
Atopie-Merkmale	☐ keine		☐ Neurodermitis		
	☒ Rhinokonj. sais.	☐ Rhinokonj. peren.	☐ Asthma sais.	☐ Asthma peren.	
Familie 1. M. H.	K ☒ Urticaria	☒ Rhinokonj. all.	☐ Asthma	☐ Neurodermitis	
2.	K ☐ Urticaria	☐ Rhinokonj. all.	☐ Asthma	☐ Neurodermitis	
3.	K ☐ Urticaria	☐ Rhinokonj. all.	☐ Asthma	☐ Neurodermitis	
Medikamenten-Unverträglichkeiten	☒ keine		welche :		
Symptome :					
Nahrungsmittel-Unverträglichkeiten	☐ keine		welche : Tomaten, Fisch, Joghurt		
Symptome :	Quaddeln				
sonstige Unverträglichkeiten :	☒ keine		welche :		
Symptome :					
Infektionen, Infekte	☒ keine		welche :		wann :
wie oft :			zuletzt : vor Monaten		
sonstige Erkrankungen	☐ keine		welche : f.n. Cholezystektomie (1997)		
frühere HP-Infektion ?	☒ keine		Eradikation, Datum :		Antikörper

	wann :	Erfolgskontrolle :	Atemtest	Gastroskopie
aktuelle Medikation	keine	welche : <i>Oscrofeminal 1x1tbl</i>		
Vortherapie mit Antihistaminika	keine	aktuell : 1. <i>zytec 1x/die</i> 2. /die		
	Bedarfsmedikation : <i>Lisino 1x/die</i>	wann zuletzt : <i>vor 4 Tagen</i>		
Welche AH bisher				
Kortikosteroide	☒ keine ☐ Besserung ☐ n	mg/die Prednisolon	bis vor Tagen	für Tage
Zigarettenkonsum	☒ keine	< 10 Zig./die	> 10 Zig./die	
Veränderung i.d. Freizeit	☒ keine	am Wochenende	im Urlaub	Urlaub, warme L.
	Urlaub, kalte Länd.	(Besserung) + / - (Verschlechterung)		
Gyn.Zyklusabhängigkeit	☒ keine	ja		
Auslöser laut Patient	☒ Wärme ☒ Bewegung ☒ Medikament ?	Kälte mechanisch Nahrungsmittel?	Druck ☒ sonstiges : <i>Sport</i> Infektionen?	Vibration Stress?
	→ <i>Fisch, Tomaten, Joghurt</i>			
VERDACHTSDIAGNOSE	<i>Pseudoallergische Urtikaria, evtl. psychosomatische Komponente</i>			
Dermographismus	☒ ruber	albus	urticariell	
physikalische Testung (pos.) + / - (neg.)	☒ nicht durchführbar ☐ mechanisch	früh Wärme spät Bewegung	Kälte	Druck
Urticaria - Vaskulitis	☒ kein Anhalt	möglich	☐ Histo pathologisch	☐ n
Nahrungsmittel / Zusatzstoff	kein Anhalt	verdächtig :		nicht durchführbar
als Auslöser möglich	☒ Additivafreie Diät empfohlen & ausführlich erklärt ! Diätplan mitgeben !			
Laboruntersuchungen	☒ Diff.-BB, BSG, CRP, E-Lyte, GPT, GOT, yGT, HBV, HCV, Kreatinin, Harnstoff, ☒ Ges- IgE, HP-Serologie, Immunglobuline: IgA, IgM, IgG quantitativ ☒ Schilddrüsenparameter : TSH, ft4, SD-MAK, SD-TAK, SD-TRAK ☒ Stuhl 3x kontrolliert WE, Parasiten, Bakterien ☒ HP-Atemtest, Test am: <i>nä. Vorstellung</i> HP-IgE: positiv / negativ			
immer abnehmen !				
Speziallabor	ANA	C4		Kryoglobuline
	c- / p-ANCA	☒ Candida AK	B-Vitamine	Yersinien
	AST/ ASL	Chlamydien	RF	Zink:
	Borrelia	ENA	Kälteagglutinine	☒ sonst: <i>Anh.-IgE</i>
Abstriche	☒ nicht erforderlich	Zunge	Rachen	Vaginal
Konsile	nicht erforderlich	HNO	Gynäkologie	ZMK
	Augen	☒ Innere	Psychosomatik	
	Rö.-Thorax	Rö.-NNH	Gastroskopie	andere:
Allergologische Diag.	nicht erforderlich	☒ Prick Atopene	☒ Nahrungsmittel	☒ Aero-Allergene
Besserung durch Diät	Keine	gering (20%)	deutlich (70%)	Erscheinungsfrei
Stationärer OPTI ?	☐ j	☒	Ergebnis:	

3.3. Diagnostisches Vorgehen

3.3.3. Additiva-freie Diät

Die Patienten führten jeweils eine Additiva-freie Diät (s. Tab. 4, S.27f.) für mindestens drei Wochen durch. Die Beurteilung des Diäterfolges erfolgte abschließend nach subjektiver Einschätzung des Patienten mit Hilfe einer 4-Punkte-Skala:

- komplette Remission bzw. Beschwerdefreiheit (100 % Besserung),
- substantieller Erfolg bzw. guter Effekt (70 % Besserung),
- leichter Erfolg bzw. geringer Effekt (20 % Besserung),
- kein Erfolg (0 % Besserung).

	Erlaubt	Verboten
Grundnahrungsmittel	Brot, Brötchen ohne Konservierungsmittel, Gries, Hirse, Kartoffeln, Reis, Hartweizennudeln (ohne Ei), Reiswaffeln (nur aus Reis und Salz!)	alle übrigen Nahrungsmittel (z.B. Nudelprodukte, Eiernudeln, Kuchen, Pommes frites)
Fette	Butter, Pflanzenöle (Kaltpressung)	alle übrigen Fette (Margarine, Mayonnaise, etc.)
Milchprodukte	Frischmilch, frische Sahne, Quark, Naturjoghurt, Frischkäse (ungewürzt), wenig junger Gouda	alle übrigen Milchprodukte
Tierische Nahrungsmittel	frisches Fleisch, frisches Gehacktes (ungewürzt)	alle verarbeiteten tierischen Nahrungsmittel, Eier, Fisch, Schalentiere
Gemüse	Alle Gemüsesorten, außer den verbotenen, z.B. Salat (gut waschen!), Möhren, Zucchini, Rosenkohl, Weißkohl, Chinakohl, Broccoli, Spargel	Artischocken, Erbsen, Pilze, Rhabarber, Spinat, Tomaten und Tomatenprodukte, Oliven, Paprika
Obst	Keins	alle Obstsorten und Obstprodukte (auch getrocknetes Obst wie Rosinen)

Gewürze	Salz, Schnittlauch, Zucker, Zwiebeln	alle übrigen Gewürze, Knoblauch, Kräuter
Süßigkeiten	Keine	alle Süßigkeiten, auch Kaugummi und Süßstoff
Getränke	Milch, Mineralwasser, Kaffee, schwarzer Tee	alle übrigen Getränke, auch Kräutertees und Alkoholika
Brotbeläge	Honig und die in den vorhergehenden Spalten genannten Produkte	alle nicht genannten Brotbeläge
Generell verboten: Alle Nahrungsmittel, die Konservierungsmittel, Farbstoffe und Antioxidantien enthalten. Verdacht besteht bei allen industriell verarbeiteten Lebensmitteln.		

Tab. 4 Pseudoallergenarme Diät (modifiziert nach ⁴⁴)

3.3.4. Physikalische Testungen

Alle physikalischen Testungen wurden nur nach fünf Tage zurückliegender Unterbrechung der Einnahme von Antihistaminika, in der Regel der 2.Generation, durchgeführt. Folgende vier Qualitätsmerkmale wurden dabei wie folgt provoziert:

1. „Dermographismus-Prüfung“: Durch Über-die-Haut-Streichen am Rücken oder Oberschenkel mit einem Holzspatel. Ablesung nach 2-5 Minuten. Die Ergebnisse wurden wie folgt definiert: Urtikarieller Dermographismus bei einer innerhalb von wenigen Minuten auftretenden lokalisierten Rötung und Quaddelbildung; Dermographismus ruber bei sofortiger Rötung der geprüften Hautstelle, Dermographismus albus bei Weißfärbung.
2. „Wärme-Prüfung“: Applikation eines wiedererwärmbaren Wärmekissens (~ 45 °C) und Fixierung mittels eines Schlauchverbandes auf der Volarseite des Unterarms jeweils für 10-15 Minuten. Positive Wertung bei tastbarer Schwellung direkt, 20 Minuten oder eine Stunde nach Wegnahme des Wärmekissens.
3. „Kälte-Prüfung“: Applikation eines „Stuhlröhrchens“ mit gefrorenem Wasser (~4 °C) nach Dazwischenlegen eines Mullstreifens an der Volarseite des Unterarms für 10-15 Minuten. Positives Ergebnis bei tastbarer

Schwellung direkt, 20 Minuten oder eine Stunde nach der Wegnahme des Röhrchens.

4. „Druck-Prüfung“: Längerer, kräftiger Druck mittels einer speziell dafür konstruierten Führungsvorrichtung mit Gewichten von 5 und 10 kg (fraktioniert) in einer Plastikröhre von ca. 8 cm Ø und darin geführtem Druckstempel am unbedeckten Oberschenkel. Testdauer: jeweils 10-15 Minuten pro Gewichtseinheit. Positives Testergebnis bei tiefer, tastbarer Schwellung mit Apfelsinenschalenphänomen der Haut und diskreter Rötung direkt, 20 Minuten oder mehrere Stunde nach der Wegnahme des Stempels.

Alle Patienten wurden aufgefordert, nach 2, 4 und 6 Std. die Expositionslokalisationen auf evtl. später aufgetretene Reaktionen hin zu untersuchen und die dermatologische Ambulanz ggf. telefonisch zu benachrichtigen.

3.3.5. Labor

Dieser Untersuchungsblock gliederte sich in die sog. Standarduntersuchungen und wahlweise zusätzliche Laborbestimmungen:

- **Blutuntersuchungen:**

Differential-Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Transaminasen (GOT, GPT, γ GT), Kreatinin und Harnstoff, Schilddrüsenparameter (basales TSH, freies T4 und T3), dazu Schilddrüsen-Autoantikörper (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase=anti-TPO-AK, früher: mikrosomale Antikörper=MAK), Thyreoglobulin-Antikörper=TAK und TSH-Rezeptor-Antikörper=TRAK) und Immunglobuline (IgA, IgM, IgE, IgG) in der Abteilung für klinische Chemie im Universitätskrankenhaus Eppendorf.

- **Speziallabor:**

Hepatitisserologie (HBV, HCV); wahlweise bei entsprechendem klinischen Verdacht: Borrelien, Yersinien, Helicobacter pylori, Chlamydien, Candida-Antikörper, ANAs, ENAs, c-ANCA, p-ANCA, Kälteagglutinine, Kryoglobuline, Anti-IgE, Rheumafaktor, B-Vitamine, C4-Komplement, ASL, ADNase (diese Bestimmungen wurden in der Abteilung für klinische

Chemie und im Institut für Mikrobiologie im Universitätskrankenhaus Eppendorf durchgeführt).

- **Stuhluntersuchungen** auf Wurmeier, Parasiten, pathogene Bakterien und Pilze, sowie Urinuntersuchungen auf Bakterien und Leukozyten (Institut für Mikrobiologie im Universitätskrankenhaus Eppendorf).

3.3.6. Fokussuche

Folgende ambulante Untersuchungen in anderen Fachbereichen wurden veranlasst (fakultativ) und die Befunde bei Wiedervorstellung mitgebracht:

- Röntgen-Thorax
- Oberbauch-Sono
- Gastroskopie / Helicobacter pylori-Diagnostik
- HNO-Befund
- Gynäkologischer Befund
- Urologischer Befund
- Zahnärztlicher Befund (incl. Zahnpanorama)

Aufgrund von Anamnese und Klinik wurde gegebenenfalls bei den Patienten zusätzlich eine Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen durchgeführt.

Die Patienten stellten sich frühestens vier Wochen nach der Erstvorstellung erneut in der Urtikaria-Sprechstunde vor, danach konnten Wiedervorstellungen nach Erforderlichkeit erfolgen.

3.3.7. Nachweismethode zur Bestimmung der FcεRIα-Autoantikörper und anti-IgE-Antikörper

Bestimmung der FcεRIα-Autoantikörper: Allen 138 Patienten wurde Vollblut in einem Serumröhrchen abgenommen, abzentrifugiert, tiefgefroren und zu Herrn Dr. A. Kromminga in das Institut für Immunologie, Pathologie, Molekulare Biologie & humane Genetik (Labor Arndt und Partner), Hamburg gesandt. Als Kontrolle diente das Serum von Patienten

(n) mit Systemischen Lupus erythematoses (n=10), gesunden Blutspendern (n=10) und Patienten mit einer akuten *Helicobacter pylori* Infektion (n=5).
 Synthese der FcεRIα cDNA: Applied Biosystems (Foster City, CA, USA) stellten die Primer für die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) her. Die DNA Sequenz-Daten von BP180 wurden unter Nutzung der Zugangsnummer X06948 von der EMBL DNA-Datenbank (Cambridge, UK) bereitgestellt⁴⁵. Die 622 bp FcεRI cDNA (nt 107-718), die die 239 Aminosäurereste des löslichen, extrazellulären Teils des Rezeptors kodiert, wurde mit Hilfe der PCR eines cDNA Pools erzeugt, die wiederum durch reverse Transkription der gesamten RNA einer menschlichen Mastzelle angefertigt wurde. Durch Einfügen des Primer-Paares p183 gatcggatccatggctcctgccatggaatcccc und p184F gatcgtcgaccggcttgacagcaatacttctctcttc wurden schließlich die Restriktionsstellen für Bam HI und Hind III festgelegt. Eine anschließende Klonierung von FcεRI cDNA in linearisiertes pBHH2a (Invitrogen, Carlsbad, CA) ergab den rekombinanten Transfer-Vektor pBHH2a-183F. Durch Sequenzierung der DNA mittels eines DyeDideoxy Terminator Baukastens und eines 377 DNA-Sequenz-Analysierers (Applied Biosystems) konnte der korrekte Einbau der Proteinsequenz überprüft werden.

Heterologe Expression von FcεRI in Sf21 Insektenzellen: in Grace's Insektenmedium (Invitrogen, CA) gewachsene Insektenzellen (Invitrogen) von *Spodoptera frugiperda* 21 (Sf21) wurden unter Nutzung der Liposomen-Technik mit dem rekombinanten Vektor pBHH-183F und dem linearisierten Baculovirus AcMNPV DNA (Bac-N-BlueTM, Invitrogen, CA) co-transfiziert. Die rekombinanten Baculovirus-Klone wurden identifiziert und gereinigt. Die Proteine wurden nachgewiesen, indem sie die Zellen mit rekombinantem Baculovirus mit einer Multiplikationsrate von 5 infizierten. Drei Tage nach Infektion wurde das korrespondierende rekombinante Protein mit Hexa-Histidin-Ende sowohl unter denaturierenden als auch nicht-denaturierenden Bedingungen mit Hilfe der Affinitätschromatographie (IMAC) und unter Benutzung von Ni-NTA Agarose (Qiagen) von Sf21 Insektenzellen gereinigt. Die Proteinkonzentrationen wurden mit der Bradford-Prüfung (Biorad, Hercules, CA, USA) gemessen.

Immunoblot-Analyse: Mit Hilfe des Detergens Natriumdodecylsulfat (SDS, 14 %ig) wurden die rekombinanten Proteine in der Polyacrylamidgелеlektrophorese (SDS-PAGE) aufgetrennt und auf Nitrocellulose übertragen. Die Blots wurden eine Stunde lang in 1% (v/v) Tween-20 in PBS Puffer (154 mM NaCl, 20 mM KH₂PO₄, Ph 7.6) geblockt. Um die IgA- und IgG-Antikörper zu finden, wurden die Seren anschließend in PBS 100-fach verdünnt. Um dann die IgG-Antikörper zu eliminieren, wurden die IgE-Antikörper (Serumverdünnung 1:20) nach vorheriger Absorption von Protein A aufgespürt. Nach 12-stündiger Inkubation mit verdünntem Serum bei Raumtemperatur wurden die Blots ausgewaschen und mit Kaninchen anti-Human-IgA, -IgG (Jackson ImmunoResearch laboratories, West Grove, PA) (1:5000) und mit alkalischer Phosphatase konjugiertem Kaninchen anti-Human-IgE (Sigma) (1:1000) inkubiert. Als Enzymsubstrat wurde das NBT/BCIP Färbesystem verwendet.

Bestimmung der anti-IgE-Antikörper mittels ELISA: Mikrotiterplatten (MaxiSorbTM, Nunc) wurden über Nacht bei 4 °C mit IgE (10 µg/ml in PBS) beschichtet. Durch dreimaliges Auswaschen mit PBS wurde der Überschuss an freiem Protein entfernt. Um die unbesetzte Bindungsstellen zu blockieren, wurden die Mikrotiterplatten mit PBS/0.5% Tween-20/0.5% Rinder Serumalbumin/0.5% Kasein bei Raumtemperatur drei Stunden inkubiert und anschließend dreimal mit PBS ausgewaschen. Danach wurden die Patientenseren (Serumverdünnung 1:50) mit Hemmlösung eine Stunde lang bei Raumtemperatur inkubiert. Mit Meerrettich-Peroxidase konjugiertes Kaninchen anti-human IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, PA) wurde der Hemmlösung in einer Verdünnung von 1:3.000 für eine Stunde bei Raumtemperatur hinzugefügt. Frisch präparierte OPD Lösung wurde als Enzymsubstrat benutzt. Nach einer 15-minütigen Inkubationszeit im Dunkeln und bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch das Hinzufügen von 100 µl 1M Schwefelsäure beendet. Extensionen > 0.2 bei einer Wellenlänge von 490 nm wurden als positiv gewertet.

3.3.8. Biometrische Analysen

Die Daten wurden im Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin, Universität Hamburg, ausgewertet.

Für die Berechnung der Abhängigkeit der Krankheitsmerkmale und Untersuchungsergebnisse vom Auftreten bzw. der Abwesenheit der FcεRIα-Autoantikörper fand in dieser Arbeit der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der Exakte Test nach Fisher Anwendung. Beide dienen der Signifikanzermittlung von Häufigkeitsverteilungen bezüglich eines oder mehrerer Merkmale. Mit dem Chi-Quadrat-Test lassen sich bei zwei unabhängigen Stichproben relative Häufigkeiten vergleichen, d.h. es kann überprüft werden, ob diese bezüglich eines bestimmten Merkmals homogen oder inhomogen sind. Dabei sollte jede der erwarteten Häufigkeiten mindestens 5 betragen; keine der beobachteten Häufigkeiten darf 0 betragen. Daraus ergibt sich, dass 20 Beobachtungseinheiten die unterste Grenze darstellen. Falls diese Anforderungen nicht erfüllt wurden, wenn die erwarteten Häufigkeiten z.B. zu klein waren, wurde als Alternative der Exakte Test nach Fisher verwendet. Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ wurden in der vorliegenden Studie als statistisch signifikant gewertet⁴⁶.

Anschreiben zur Nachuntersuchung FcεRIα-Autoantikörper-positiven Patienten

Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Venerologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

Hamburg, den 25. April 2001

Sehr geehrte/r

vor einiger Zeit waren Sie wegen Ihrer Nesselsucht bei uns in Behandlung. Dabei wurden bei Ihnen etliche Laborwerte bestimmt und Testungen durchgeführt.

Um den weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung und den Erfolg unserer Therapie beurteilen zu können, würden wir Sie bitten, sich noch einmal bei uns in der Urtikaria-Sprechstunde vorzustellen.

Für eine terminliche Absprache stehen wir Ihnen gerne unter 040/42 803-3639 oder - 3623 (Allergologie-Anmeldung) zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Im Folgenden werden die Fragen des Interview-Bogens aufgeführt:

Interviewbogen - Nachuntersuchung

1.) Seit der letzten Vorstellung in der Urtikaria-Sprechstunde kam es zu:

☐ vollständiger Erscheinungsfreiheit

☐ deutlicher Besserung

☐ geringer Besserung

☐ keiner Veränderung

2.) Andere Ärzte (z.B. Zahnarzt, HNO-Arzt, Internist etc.) für weitere körperl. Abklärung?

☐ nein

☐ ja

☐ wenn ja, welche? _____

3.) Sind dort mögliche Ursachen für Urtikaria gefunden worden?

☐ nein

☐ ja

☐ wenn ja, welche? _____

4.) Aktuell Quaddeln?

☐ täglich (chronisch kontinuierlich)

☐ täglich mit Schwankungen (chronisch intermittierend)

☐ Tage bis wenige Monate (chronisch rezidivierend)

5.) Derzeitig Einnahme von Medikamenten?

☐ nein

☐ ja

☐ wenn ja, welche? _____

☐ wie erfolgreich ist die Wirkung?

☐ sehr gut ☐ gut ☐ gering ☐ gar nicht

☐ Sonstiges _____

6.) Welche Medikamente vorher?

☐ keine

☐ _____

☐ wie erfolgreich war die Wirkung?

☐ sehr gut ☐ gut ☐ gering ☐ gar nicht

☐ Sonstiges _____

7.) Anzahl der Urticae / Schub?

☐ <5

☐ <10

☐ multiple

8.) Bestehen der Urticae?

☐ wenige h

☐ <24h

☐ >24h

9.) Häufigstes Auftreten bei welcher Tageszeit?

☐ morgens

☐ tags

☐ abends

☐ nachts

☐ unabhängig

10.) Verteilung?

☐ Gesicht

☐ Arme

☐ Beine

☐ Stamm

☐ disseminiert

11.) Form und Größe?

☐ Stecknadel

☐ bis 1cm

☐ bis 5cm

☐ bis 10cm

☐ größer

12.) Assoziierte
Angioödeme?

☐ keine

☐ intraoral

☐ Lippen

☐ Augen

☐ andere _____

13.) Begleitsymptome?

☐ keine

☐ Juckreiz lokal

☐ Juckreiz generalisiert

☐ Flush
☐ Bronchospasmus
☐ Kopfschmerz
☐ Arthralgien
☐ gastrointestinale
☐ Sonstiges_____

14.) in letzter Zeit Infekte o. Infektionen?

☐ keine
☐ wenn ja, welche?_____
☐ wann?_____

15.) Sonstige Erkrankungen?

☐ keine
☐ wenn ja, welche?_____
☐ wann?_____

16.) Diät?

☐ ja
☐ nein
☐ wenn ja, wie war der Erfolg?
☐ sehr gut ☐ gut ☐ gering ☐ gar nicht
☐ Sonstiges_____

17.) Auslöser laut Patient?

☐ Wärme, Kälte
☐ Druck
☐ mechanisch, Bewegung
☐ Sonstiges_____

Im Folgenden wird der Interview-Bogen, exemplarisch ausgefüllt, aufgeführt:

Interviewbogen - Nachuntersuchung

1.) Seit der letzten Vorstellung in der Urtikaria-Sprechstunde kam es zu:

☐ vollständiger Erscheinungsfreiheit

☒ deutlicher Besserung

☐ geringer Besserung

☐ keiner Veränderung

2.) Andere Ärzte (z.B. Zahnarzt, HNO-Arzt, Internist etc.) für weitere körperl. Abklärung?

☐ nein

☒ ja

☒ wenn ja, welche? Internist → Endoskopie (26.04.01)

3.) Sind dort mögliche Ursachen für Urtikaria gefunden worden?

☐ nein

☒ ja

☒ wenn ja, welche? Rein mikroskopisch I-II°

4.) Aktuell Quaddeln? Nein!

☐ täglich (chronisch kontinuierlich)

☐ täglich mit Schwankungen (chronisch intermittierend)

☐ 0 Tage bis wenige Monate (chronisch rezidivierend)

5.) Derzeitig Einnahme von Medikamenten?

☐ nein

☒ ja

☒ wenn ja, welche? Protonenpumpenhemmer (Omeprazol®)

☐ 0 wie erfolgreich ist die Wirkung? Ø Antihistaminika

☐ sehr gut ☐ gut ☐ gering ☐ gar nicht

☐ Sonstiges _____

6.) Welche Medikamente vorher?

☐ keine

☒ Tulfar 180

☐ wie erfolgreich war die Wirkung?

☐ sehr gut ☒ gut ☐ gering ☐ gar nicht

☐ Sonstiges _____

7.) Anzahl der Urticae / Schub?

☐ <5

☒ <10

☐ multiple

8.) Bestehen der Urticae?

☒ wenige h

☐ <24h

☐ >24h

9.) Häufigstes Auftreten bei welcher Tageszeit?

☐ morgens

☐ tags

☒ abends bei Wärme

☐ nachts

☐ unabhängig

10.) Verteilung?

☐ Gesicht

☒ Arme

☐ Beine

☒ Stamm (v.a. Rücken)

☐ disseminiert

☒ Hals

11.) Form und Größe?

☐ Stecknadel

☒ bis 1cm

☐ bis 5cm

☐ bis 10cm

☐ größer

12.) Assoziierte

Angioödeme?

☒ keine

☐ intraoral

☐ Lippen

☐ Augen

☐ andere _____

13.) Begleitsymptome?

☐ keine

☒ Juckreiz lokal

☐ Juckreiz generalisiert

☐ Flush

☐ Bronchospasmus

☐ Kopfschmerz

☒ Arthralgien (anfang eine Psoriasis arthropathica)

☐ gastrointestinale

☐ Sonstiges _____

14.) in letzter Zeit Infekte o. Infektionen?

☒ keine

☐ wenn ja, welche? _____

☐ wann? _____

15.) Sonstige Erkrankungen?

☐ keine

☒ wenn ja, welche? Myalgie-schmerzen / Schlafmüdigkeit / Psoriasis

☐ wann? _____

16.) Diät?

☐ ja

☒ nein

☐ wenn ja, wie war der Erfolg?

☐ sehr gut ☐ gut ☐ gering ☐ gar nicht

☒ Sonstiges Verschlechterung des Unbehagens durch
Fisch + Tomaten.

17.) Auslöser laut Patient?

☒ Wärme, Kälte

☒ Druck

☐ mechanisch, Bewegung

☐ Sonstiges _____

4. Ergebnisse

138 Patienten mit Chronischer Urtikaria (CU) wurden prospektiv von August 1999 bis Februar 2001 untersucht. Der Anteil der Frauen lag bei n=87 (63 %), der der Männer bei n=51 (37%). Das Durchschnittsalter betrug 44.3 Jahre (Range von 3 bis 77 Jahre).

Beantwortung der 1. Frage:

Wie häufig ist in einem unselektionierten Patientengut einer ambulanten CU-Sprechstunde prospektiv mit dem Vorkommen von FcεRIα-Autoantikörpern zu rechnen?

In den Seren von 27 Patienten (19.6 %) konnten FcεRIα-Autoantikörper (AA) nachgewiesen werden (15 weiblich, 12 männlich). 111 (80.4 %) Patienten zeigten keine AA (72 Frauen und 39 Männer).

Beantwortung der 2. Frage:

In welchen üblicherweise bei CU untersuchten Merkmalen (Anamnese, Klinik, Laborparameter, Fokussuche) gibt es Gemeinsamkeiten oder Unterschiede im unmittelbaren Vergleich der FcεRIα-Autoantikörper-positiven und -negativen Patienten? Zur Klärung dieser Frage werden nachfolgend die Ergebnisse der anamnestisch in einem eigens dazu erstellten Fragebogen erhobenen Daten, der physikalischen Testungen, relevanter Laborwerte und der Fokussuche zwischen beiden Gruppen unmittelbar miteinander verglichen.

4.1. Anamnese

Bei Erstvorstellung bestand beim Gesamtkollektiv der Patienten die Urtikaria durchschnittlich 31.8 Monate (Range von 6 Wochen bis 288 Monate). Die AA⁺-Patienten zeigten eine durchschnittliche Dauer der CU von 28.30 Monaten (Minimum 6 Wochen, Maximum 150 Monate, Median

8.0 Monate), das AA⁻-Kollektiv eine durchschnittliche Dauer von 35.4 Monaten (Minimum 6 Wochen, Maximum 288 Monate, Median 12.0 Monate).

→ *Kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bezüglich der Dauer der Urtikaria.*

• Verlauf:

Im Vergleich zwischen der AA⁺- vs. AA⁻-Gruppe war der Verlauf wie folgt (n=138 (27/111)):

- chronisch-rezidivierend: 40.7 % (n=11) vs. 30.6 % (n=34)
- chronisch-kontinuierlich: 40.7 % (n=11) vs. 45.9 % (n=51)
- chronisch-intermittierend: 18.5 % (n=5) vs. 23.4 % (n=26)

Die Werte waren im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit $p=0.315$, $p=0.626$ und $p=0.584$ jeweils voneinander unabhängig und somit nicht signifikant.

→ *Beide Patientenkollektive zeigten eine ähnliche Verteilung der Krankheitsverläufe (s. Diagramm 1, S.42).*

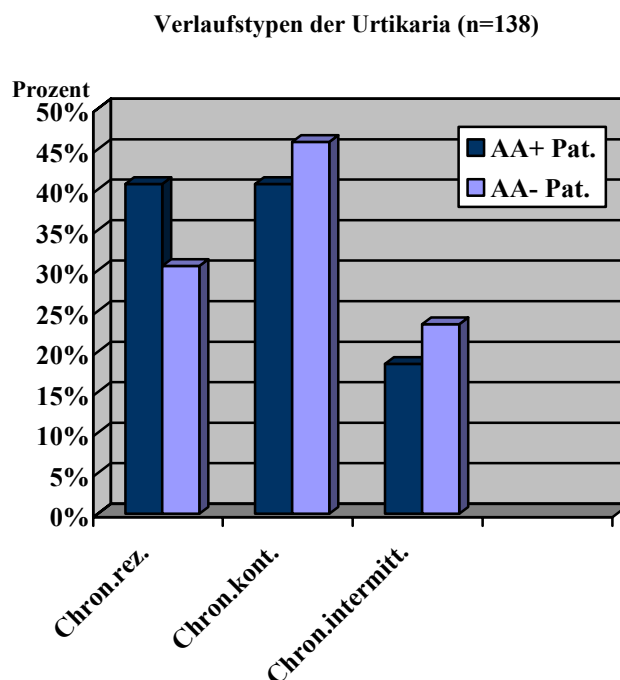


Diagramm 1 Verlaufstypen der Urtikaria (n=27 vs. n=111)

• Quaddelgröße:

Die Unterscheidung nach der anamnestisch im Vordergrund stehenden Quaddelgröße innerhalb der AA⁺- vs. AA⁻-Gruppen ergab (n=138 (27/111)):

≥10 cm:	n=6 (22.2 %) vs. n=10 (9.0 %)
>5 und <10 cm:	n=1 (3.7 %) vs. n=19 (17.1 %)
>1 und <5 cm:	n=6 (22.2 %) vs. n=25 (22.5%)
<1cm:	n=5 (18.5 %) vs. n=22 (19.8 %)
„stecknadelkopfgroß“:	n=0 (0 %) vs. n=5 (4.5 %)
keine predominante Größe:	n=9 (33.3 %) vs. n=30 (27.0 %)

Die Werte sind bzgl. des Merkmals „Quaddelgröße >10cm“ im Exakten Test nach Fisher mit p=0.055 und bzgl. des Merkmals „Quaddelgröße <10cm“ im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit p=0.063 und im Exakten Test nach Fisher nicht signifikant.

→ *Vorkommen der unterschiedlichen „Quaddelgrößen“ in beiden Gruppen nicht signifikant* (s. Diagramm 2, S.43).

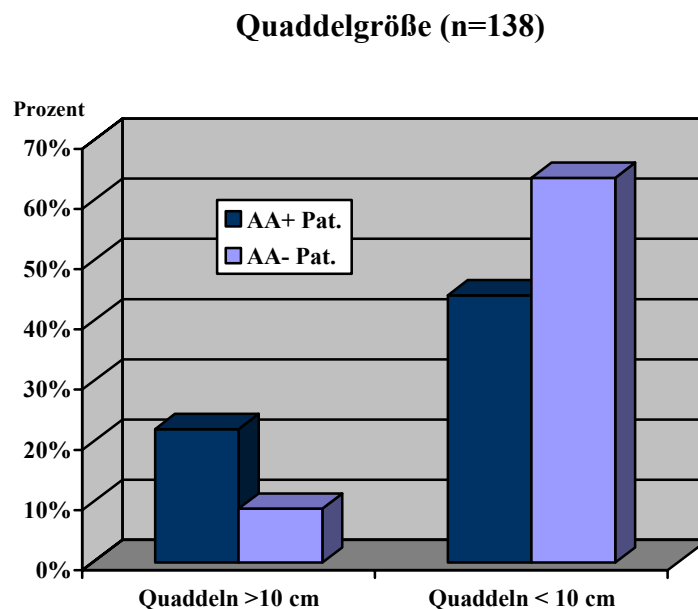


Diagramm 2 Quaddelgröße bei den untersuchten Patienten (n=27 vs. n=111)

- **Tageszeitliches Auftreten:**

Die Urtikaria trat bei den Patienten beider Gruppen zum größten Teil unabhängig von der Tageszeit auf (AA⁺- vs. AA⁻-Gruppe: morgens 14.8 % vs. 5.4 %; tags 0 % vs. 8.1 %; abends 11.7 % vs. 10.8 %; nachts 0% vs. 1.8%; unabhängig 74.1 % vs. 73.9 %).

→ *Keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der Quaddelschübe in beiden Gruppen.*

- **Lokalisation:**

→ *Eine disseminierte Lokalisation der Quaddeln wurde in beiden Patientenkollektiven gleichermaßen beschrieben.*

Wenn jedoch eine bestimmte predominante Lokalisation angegeben wurde, so waren dies häufig die Gesichts- und Halspartie sowie der Stamm.

- **Pruritus:**

In der AA⁺-Gruppe litt der überwiegende Teil der Patienten beim Auftreten der Quaddeln an lokalisiertem Juckreiz n=23 (85.2 %); generalisierten Juckreiz gaben dagegen nur n=4 Patienten dieser Gruppe an (14.8 %). In der AA⁻-Gruppe bestand bei n=87 (78.4 %) ein lokalisierter Juckreiz, bei n=24 (21.6 %) war er dagegen generalisiert. Die Werte sind bzgl. beider Merkmale im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit p=0.430 jeweils voneinander unabhängig und somit nicht signifikant.

→ *Das Merkmal „Pruritus“ trat in beiden Gruppen ähnlich häufig auf.*

- **Dauer der Einzelmorphe:**

Die Quaddeln bestanden bei n=21 AA⁺-Patienten (77.8 %) nur wenige bis maximal 12 Stunden. Im Gegensatz dazu gaben n=71 AA⁻-Patienten (64 %) eine Persistenz der Quaddeln bis zu 12 Stunden an. Bei jeweils 22.2 % bzw. 36 % waren die Quaddeln nach eigener Einschätzung zwischen 12 und 24 Stunden vorhanden, allerdings ohne klinischen Hinweis auf eine Urticaria vasculitis. Die Werte sind bzgl. des Merkmals „Dauer der Einzelmorphe

max. 12 Stunden“ im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit $p=0.172$ jeweils voneinander unabhängig und somit nicht signifikant.

→ *Keine Unterschiede bezüglich der Dauer der Einzelmorphe zwischen beiden Gruppen.*

- **Assoziierte Angioödeme:**

Zeitweiliges Mitaufreten von Angioödemem während der Quaddelschübe gaben $n=9$ (33.3 %) vs. $n=44$ (39.6 %) an.

→ *In beiden Patientenkollektiven annähernd gleiches Vorkommen von assoziierten Angioödemem unter der Prämisse, dass beide Gruppen bezüglich des Untersuchungsmerkmals repräsentativ sind.*

- **Begleitsymptome:**

Das Auftreten der Quaddeln konnte von zusätzlichen Symptomen (s. Tab. 5, und Diagramm 3, S.46) begleitet sein. Gefragt wurde nach: „Flush“, „gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Bauchschmerzen, Durchfall)“, „Kopfschmerzen“, „Bronchospasmus“ und „Arthralgien“. Die angegebenen Begleitsymptome fanden sich in der AA^+ -Gruppe bei $n=12$ (44.4 %), in der AA^- -Gruppe bei $n=46$ (41.4 %). Sämtliche Merkmale sind dabei im Exakten Test nach Fisher mit $p=0.334$, $p=0.132$, ($p=0.345$,) $p=1.0$ und $p=0.765$ jeweils voneinander unabhängig und somit nicht signifikant.

→ *Übereinstimmende Begleitsymptome in beiden Patientengruppen, jedoch häufigere Tendenz zu gastrointestinalen Symptomen bei den AA^+ -Patienten. Ein statistischer Vergleich ist aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht durchführbar.*

	AA ⁺ -Patienten (n=12)	AA ⁻ -Patienten (n=46)
Flush-Symptomatik	n=2 (7.4 %)	n=4 (3.6 %)
Gastrointestinale Beschwerden	n=5 (18.5 %)	n=8 (7.2 %)
Kopfschmerzen	n=0 (0 %)	n=7 (6.3 %)
Bronchospasmus	n=2 (7.4 %)	n=9 (8.1 %)
Arthralgien	n=3 (11.1 %)	n=18 (16.2 %)

Tab. 5 Begleitsymptome bei den untersuchten Patienten (n=138)

Begleitsymptome

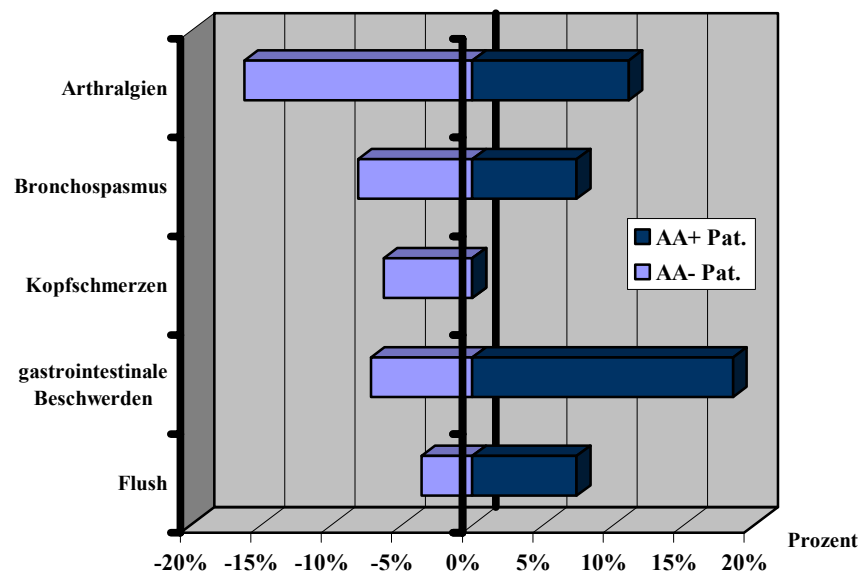


Diagramm 3 Begleitsymptome bei den untersuchten Patienten (n=27 vs. n=111)

• Atopie:

Die Prävalenz atopischer Erkrankungen war nach anamnestischen Angaben wie folgt (AA⁺ vs. AA⁻):

- Allergisches Asthma bronchiale: n=0 (0 %) vs. n=9 (8.1 %)
- perenniale Rhinokonjunktivitis: n=0 (0 %) vs. n=11 (9.9 %)
- atopische Dermatitis: n=1 (3.7 %) vs. n=8 (7.2 %)
- Rhinokonj. allergica saisonalis: n=5 (18.5 %) vs. n=19 (17.1%)

Mit $p=0.054$ im Chi-Quadrat-Test nach Pearson und $p=0.077$ im Exakten Test nach Fisher zeigen diese Ergebnisse keine Signifikanz.

→ *Keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz atopischer Erkrankungen.*

• Geschlechtsspezifische Besonderheiten:

Eine Zyklusabhängigkeit wurde bei $n=3$ (20 %) der weiblichen AA^+ -Patienten und bei $n=5$ (6.9 %) der AA^- -Patientinnen angegeben. Die Werte sind bzgl. des Merkmals im Exakten Test nach Fisher mit $p=0.136$ jeweils voneinander unabhängig und somit nicht signifikant.

→ *Wegen zu kleiner Fallzahl keine geschlechtsspezifische Statistik durchführbar.*

4.2. Physikalische Testungen

Die physikalischen Testungen waren wegen fortgesetzter Antihistaminika-Einnahme bei nur 50 % je Patientengruppe durchführbar; angegeben sind die pathologischen Ergebnisse, wobei häufig bis zu drei Provokations- bzw. Dermographismus-Testungen gemeinsam positiv waren (AA^+ vs. AA^-):

- Wärme-Provokation: $n=3$ (11.1 %) vs. $n=1$ (0.9 %)
- Kälte-Provokation: $n=1$ (3.7 %) vs. $n=2$ (1.8 %)
- Druck-Provokation: $n=2$ (7.4 %) vs. $n=4$ (3.6 %)

- urtikarieller Dermographismus: $n=7$ (25.9 %) vs. $n=22$ (19.8 %)

- weißer Dermographismus: $n=3$ (11.1 %) vs. $n=5$ (4.5 %)

- roter Dermographismus: $n=8$ (29.6 %) vs. $n=36$ (32.4 %)

Sämtliche Testergebnisse sind, mit Ausnahme des Merkmals Wärme-Provokation mit $p=0.024$, im Exakten Test nach Fisher mit $p=0.482$, $p=0.334$, $p=0.598$, $p=0.188$ und $p=1.0$ nicht signifikant (s. Diagramm 4, S.48).

→ Relevante positive Reaktion auf Wärme-Provokation bei AA⁺-Patienten.
 Sonst keine signifikanten Unterschiede in den physikalischen Testungen zwischen beiden Gruppen.

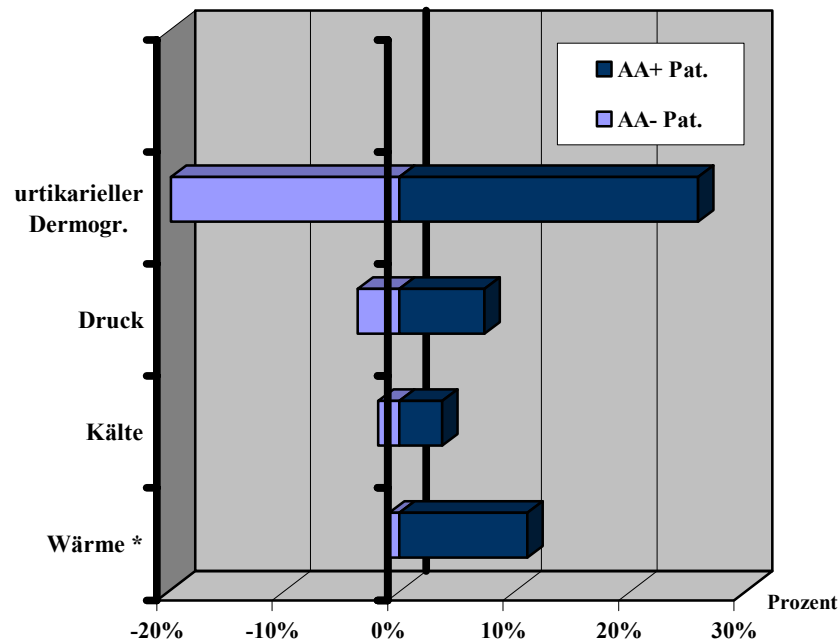


Diagramm 4 Ergebnisse der physikalischen Testungen

4.3. Labor

- **Entzündungsparameter** (AA⁺ vs. AA⁻):

Die Erfassung der Parameter erfolgte nicht als Absolutwert, sondern durch Gruppenbildung.

-C-reaktive Protein erhöht: n=14 (51.9 %) vs. n=43 (38.7 %)

-Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhöht: n=5 (18.5 %) vs. n=7 (6.3 %).

Die Werte sind bzgl. des Merkmals „C-reaktives Protein erhöht“ im Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit p=0.215 nicht signifikant, bzgl. des

Merkmals „BSG erhöht“ jedoch mit $p=0.043$ signifikant und damit nicht zufällig verteilt (s. Diagramm 5, S.49).

→ Tendenz der AA^+ -Patienten zu erhöhten Entzündungsparametern.

Pathologische Entzündungsparameter (n=27 vs. 111)

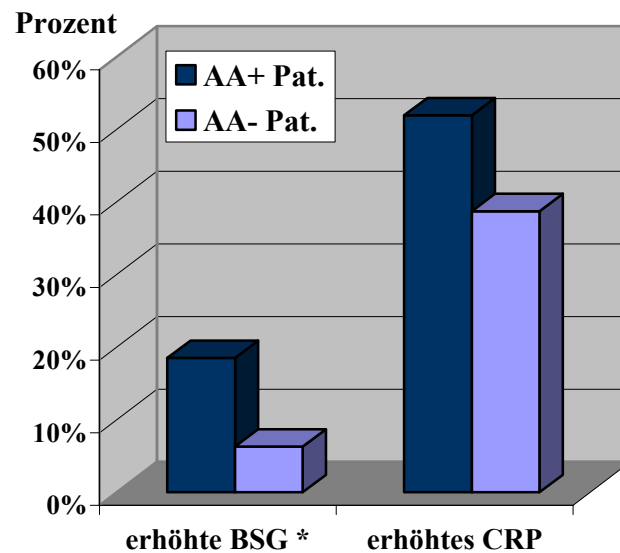


Diagramm 5 Pathologische Entzündungsparameter bei den untersuchten Patienten

- **Differenzial-Blutbild:**

→ Bezüglich des Differenzial-Blutbildes zeigte keine der beiden Gruppen signifikante pathologische Auffälligkeiten (insbesondere keine Neutrophilie, Basopenie oder Eosinophilie).

- **Routine-Parameter:**

→ Die Kreatinin- und Harnstoff-Parameter, sowie die Transaminasen waren in beiden Kollektiven nicht pathologisch erhöht.

- **Schilddrüsen-Parameter:**

(z.T. unter Substitutionstherapie) (AA^+ vs. AA^-):

Die Erfassung der Parameter erfolgte nicht als Absolutwert, sondern durch Gruppenbildung.

- TSH basal (<0.5 od. >5.0 $\mu\text{U/ml}$): $n=3$ (11.1 %) vs. $n=13$ (11.7%)
- Freies T4 (< 8 od. > 20 ng/l): $n=2$ (7.4 %) vs. $n=9$ (8.1 %)
- MAK patholog. erhöht (> 35.0 KU/l): $n=1$ (3.7 %) vs. $n=8$ (7.2 %)
- TAK patholog. erhöht (> 40.0 KU/l): $n=0$ (0 %) vs. $n=4$ (3.6 %).

Die TRAK-Werte (pathologisch >14 U/l) waren in beiden untersuchten Gruppen unauffällig.

→ *Ähnliche Verteilung pathologischer Schilddrüsen-Parameter in beiden Patientengruppen.*

● Immunglobuline:

Quantitative Immunglobulin-Bestimmung (IgE, IgG, IgM und IgA)

(AA⁺ vs. AA⁻), jeweils abweichend vom Normwert:

- IgE (>100 KU/l): $n=15$ (55.6 %) vs. $n=63$ (56.8 %)
- IgG (>18 g/l): $n= 3$ (11.1 %) vs. $n=3$ (2.7 %)
- IgM (<45 und >250 mg/dl): $n=7$ (25.9 %) vs. $n=27$ (24.3 %)
- IgA (<90 und >450 mg/dl): $n=1$ (3.7 %) vs. $n=8$ (7.2 %).

Alle Resultate sind im Exakten Test nach Fisher mit $p=1.0$, $p=0.089$, $p=1.0$ und $p=1.0$ jeweils voneinander unabhängig und somit nicht signifikant.

→ *Übereinstimmende Immunglobulin-Werte in beiden Patientengruppen.*

4.4. Fokussuche

- **Infektiologie:**

Infektiöse Ursachen (Hepatitis-B/-C-Infektion) (AA⁺ vs. AA⁻):

- Antikörper als Hinweis für durchgemachte HBV-Infektion, Abheilung mit Immunschutz: n=4 (14.8 %) vs. n=13 (11.7 %) (nach Fisher mit p=0.744 nicht signifikant)

- Antikörper hinweisend auf abgelaufene HCV-Infektion: n=1 vs. n=0.

Bei keinem Patienten fanden sich klinische Hinweise auf eine akute HBV- oder HCV-Infektion.

→ *Keine signifikanten Unterschiede bezüglich infektiöser Ursachen zwischen beiden Gruppen.*

- **Mikrobiologie:**

Stuhlkulturen wurden jeweils untersucht auf Hefen, Schimmelpilze, Parasiten, Wurmeier, Lamblien und pathogene Bakterien; Auffälligkeiten fanden sich bei (AA⁺ vs. AA⁻): n=7 (26 %) vs. n=30 (27.3 %). Der Chi-Quadrat-Test war mit p=0.908 nicht signifikant. Dabei wurde unterschieden zwischen:

-Nachweis von Candida albicans, Geotrichum candidum, Candida parapsilosis, Candida krusei oder Bacillus species:

n=6 (22.2 %) vs. n=23 (20.7 %)

-Nachweis von Lamblien: n=0 (0 %) vs. n=2 (1.8 %);

-Nachweis von Yersinien: n=1 (3.7 %) vs. n=5 (4.5 %).

Die Patienten mit pathologischen Stuhlkulturen beschrieben nur z.T. Durchfälle, abdominelle Beschwerden und starken Meteorismus; in den meisten Fällen bestanden aber keine klinischen Symptome.

Urinkultur: untersucht wurde jeweils auf pathogene Bakterien und Leukozyten; Auffälligkeiten fanden sich bei (AA⁺ vs. AA⁻):

n=3 (11.1 %) vs. n=14 (12.6 %) (nach Fisher nicht signifikant mit p=1.0).

Dabei ließen sich als Keime koliforme Bakterien, koagulasenegative Staphylokokken, Enterococcus species, vergrünende Streptokokken, Corynebacterium species und zu einem geringeren Anteil Proteus mirabilis nachweisen. Eine gleichzeitig bestehende geringe Leukozytose war in keinem Fall vorhanden.

Kein Patient litt unter einem akuten Harnwegsinfekt mit klinischen Symptomen. Der Nachweis dieser Keime wurde als Verunreinigung durch letztlich falsche Abnahmetechnik oder andere Kontamination mit der physiologischen Hautflora bewertet.

→ *Keine signifikanten Unterschiede in den Stuhl- und Urinuntersuchungen.*

● **Pseudoallergenarme Diät:**

Diese sollte nach Möglichkeiten von jedem Patienten 3 Wochen selbständig durchgeführt werden.

n=90 aller Patienten (65.2 %) führten eine Additiva-freie Diät in der geforderten Vorgehensweise konsequent durch.

Die Beurteilung der Auswirkung der Diät erfolgte nach subjektiver Beurteilung durch den Patienten selbst. Dabei wurde folgende Beurteilungsskala angewandt:

- vollständige Erscheinungsfreiheit = 100 % Verbesserung
- deutliche Besserung = Besserung um 70 %
- geringe Besserung = Verbesserung um 20 %
- keine Veränderung = 0 % Auswirkung der Diät.

Es ergab sich folgende Verteilung im Vergleich AA⁺ vs. AA⁻:

- vollständig erscheinungsfrei: n=0 (0 %) vs. n=5 (7.0 %)
- deutliche Besserung: n=4 (21.1 %) vs. n=16 (22.5 %)

- geringe Besserung: n=2 (10.5 %) vs. n=12 (16.9 %)
- keine Veränderungen: n=13 (68.4 %) vs. n=38 (53.5 %)

Alle Ergebnisse zeigen eine Unabhängigkeit im Exakten Test nach Fisher mit ($p=0.583$), $p=1.0$, $p=0.737$ und $p=0.190$ und sind somit nicht signifikant (s. Diagramm 6, S.53).

→ *Vergleichbare diätetisch bedingte Auswirkungen auf die CU zwischen beiden Patientengruppen.*

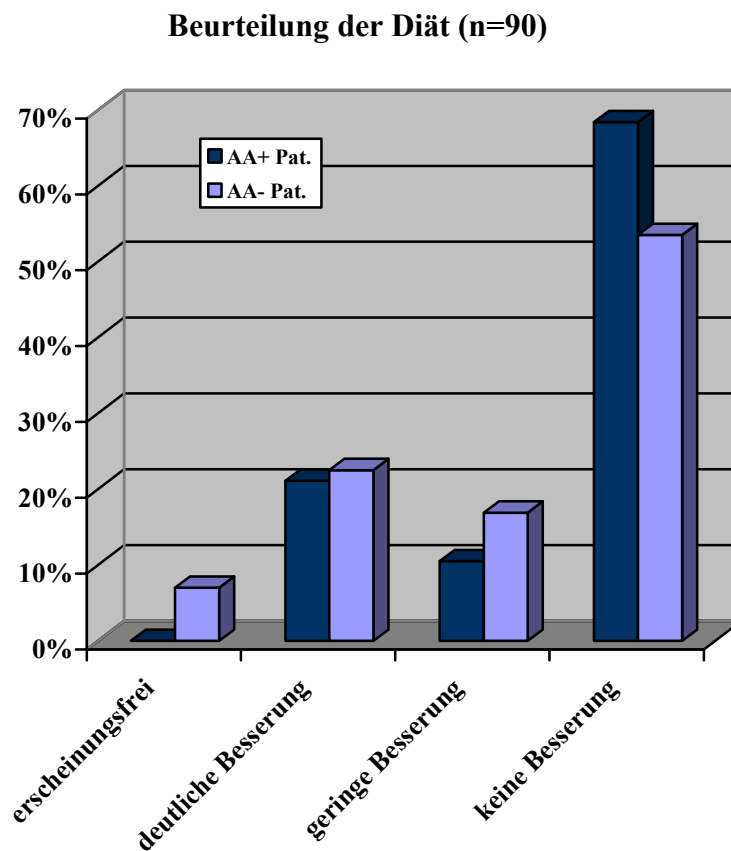


Diagramm 6 Beurteilung der Diät bei den untersuchten Patienten (n=90; 19 vs. 71)

• **Konsiliarische Zusatzuntersuchungen:**

Nach Möglichkeit und klinischem Verdacht wurden alle Patienten in den Bereichen HNO, Innere Medizin (Oberbauchsonographie), Zahnmedizin, Gynäkologie bzw. Urologie untersucht. Die Befunde wurden bei der 1. Wiedervorstellung zur Beurteilung in unserer Sprechstunde vorgelegt. Folgende pathologische Ergebnisse ließen sich in den weiterführenden Untersuchungen ermitteln (AA^+ vs. AA^-):

- HNO-Foci:

n=10 (37 %) vs. n=24 (21.6 %)

Der Chi-Quadrat-Test war mit $p=0.095$ nicht signifikant.

(4x Sinusitis maxillaris, 3x chronische Tonsillitis, 1x Laryngitis, 2x Hyperthyreose bzw. Autoimmunthyreoiditis vs. 9x Sinusitis maxillaris, 9x chronische Tonsillitis, 6x chronisch rezidivierende Otitis media).

- Auffälligkeiten der internistischen Untersuchung (path. Innere Med.)
(epigastraler Druckschmerz, Unregelmäßigkeiten im Stuhlgang, Bauchschmerzen, Meteorismus):

n=3 (11.1 %) vs. n=5 (4.5 %)

Der Exakte Test nach Fischer war mit $p=0.188$ nicht signifikant.

- Auffälligkeiten in der Ultraschalluntersuchung des Abdomens (path. Sono):

n=3 (11.1 %) vs. n=7 (6.3 %)

Der Exakte Test nach Fisher war mit $p=0.411$ nicht signifikant.

(2x Ulcus duodeni, 1x Steatosis hepatis vs. 3x symptomlose Gallensteine, 1x Nierenzysten, 1x Ulcus duodeni, 2x Z.n. Cholezystektomie).

- Auffälligkeiten im Röntgen-Thorax (path. Röntgen):

n=1 (3.7 %) vs. n=0 (0 %) (nicht signifikant)

(1x chronische Bronchitis).

- Auffälligkeiten im zahnärztlichen Bereich (path. ZMK):

n=2 (7.4 %) vs. n=12 (10.8 %)

Der Exakte Test nach Fisher war mit $p=0.737$ nicht signifikant.

(1x Parodontitis marginalis, 1x Zahnimplantat (Metallimplantat, Testung ergab keinen Anhalt für potentiellen Allergenfaktor) vs. 7x Karies, 1x Zahngranulom, 1x Wurzelreste, 3x Parodontitis marginalis).

- Auffälligkeiten im gynäkologischen Bereich (path. Gyn.):

n=1 (3.7 %) vs. n=2 (1.8 %)

Der Exakte Test nach Fisher war mit $p=0.482$ nicht signifikant.

(1x Vaginitis vs. 2x Vaginitis, Auslöser jeweils unbekannt, keine Antibiose notwendig).

- Pathologische gastrokopische Befunde (path. Gastro):

n=3 (11.1 %) vs. n=17 (15.3 %)

Der Exakte Test nach Fisher war mit $p=0.764$ nicht signifikant.

(2x HP-assoziierte Gastritis, 1x HP-assoziierte Gastritis und Refluxösophagitis Grad I-II vs. 4x HP-assoziierte Gastritis, 3x streifige antrale Schleimhautrötungen, 1x minimale chronische, nicht-aktive Corpusgastritis, 6x chronische, nicht aktive Corpus- und Antrumgastritis, 2x komplette antrale Erosionen, 1x fokale foveoläre Hyperplasien und narbige Fibrosierung) (s. Diagramm 7, S. 56).

→ *AA⁺-Patienten hatten häufiger HNO-Foci; keine signifikanten Unterschiede die übrigen Befunde betreffend.*

Pathologische Untersuchungsergebnisse

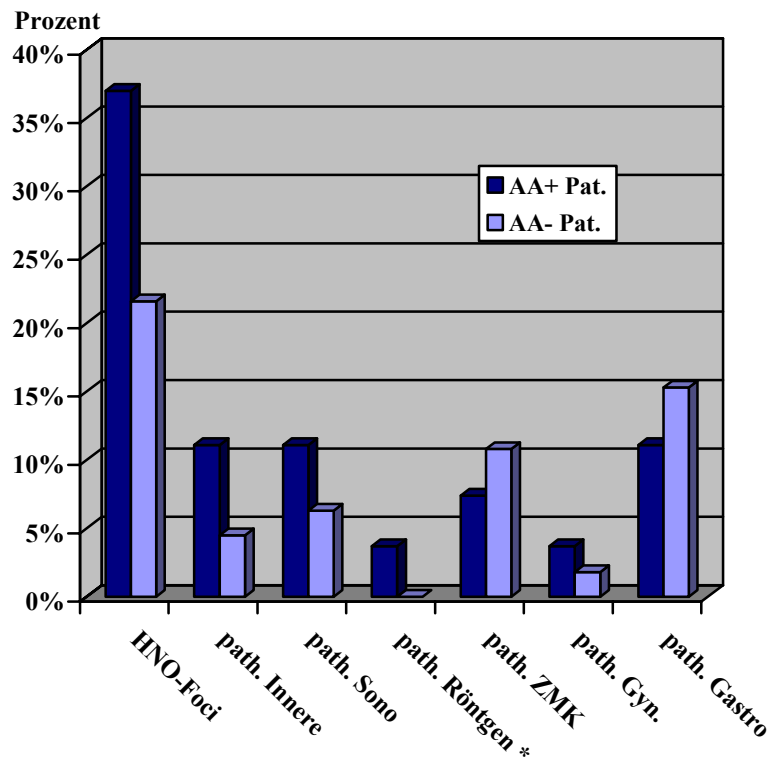


Diagramm 7 Pathologische Untersuchungsergebnisse bei den untersuchten Patienten (n=138 (27/111))

Abschlussbeurteilung/Gesamteinschätzung unter Würdigung der Anamnese, physikalischer Testungen, Laboruntersuchungen und ambulanten Zusatzuntersuchten relevanter Fachbereiche:

In der Gesamtgruppe mit n = 138 (27 vs. 111) konnte die CU bei n = 66 (47.8 %) (AA⁺: 15/27 (55.6 %) vs. AA⁻: 51/111 (45.9 %) einem potenziellen Auslöser zugeordnet werden. In vielen Fällen kamen mehrere Auslöser in Frage, so dass eine definitive Einschätzung zu diesem Zeitpunkt noch nicht erfolgen konnte. Die abschließende Gesamteinschätzung ließ demnach die folgenden Zuordnungen zu:

- 1.) Wärmeurtikaria: 3/15 (20 %) vs. 1/51 (0.5 %), insgesamt 2.9 %;
- 2.) Kälteurtikaria: 1/15 (6.7 %) vs. 2/51 (1.0 %), insgesamt 2.2 %;

- 3.) Druckurtikaria: 2/15 (13.3 %) vs. 4/51 (2.0 %), insgesamt 4.3 %;
- 4.) Infektions-assoziierte Urtikaria: 9/15 (60 %) vs. 39/51 (19.9 %), insgesamt 34.8 %;
- 5.) Urtikaria im Rahmen einer atopischen Diathese: keine (zum Zeitpunkt der Datenerhebung);
- 6.) Urtikaria factitia: keine (zum Zeitpunkt der Datenerhebung);
- 7.) pseudo- und allergische Urtikaria: 0/15 (0 %) vs. 5/51 (10.2 %), insgesamt 3.6 %.

In n=72 (52.2 %) konnte kein definitiver Auslöser mit der Urticaria in Zusammenhang gebracht werden, so dass diese Form der Urtikaria letztlich als idiopathisch bezeichnet wurde (s. Diagramm 8a und 8b, S. 57f.).

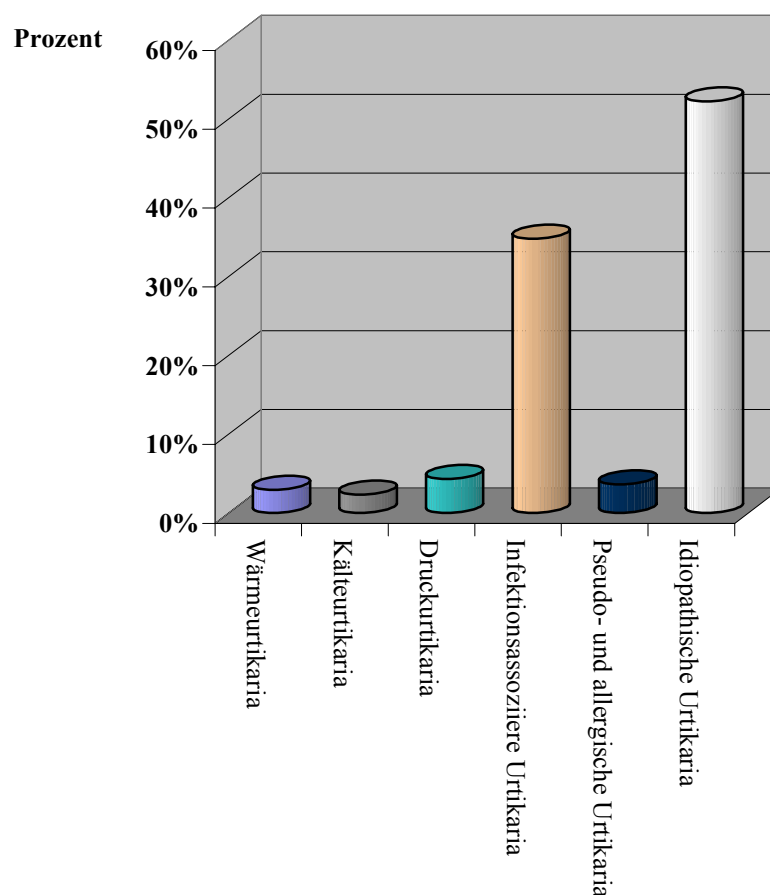


Diagramm 8a Genese und Triggerfaktoren der chronischen Urtikaria bei den untersuchten Patienten (n=138 (27/111))

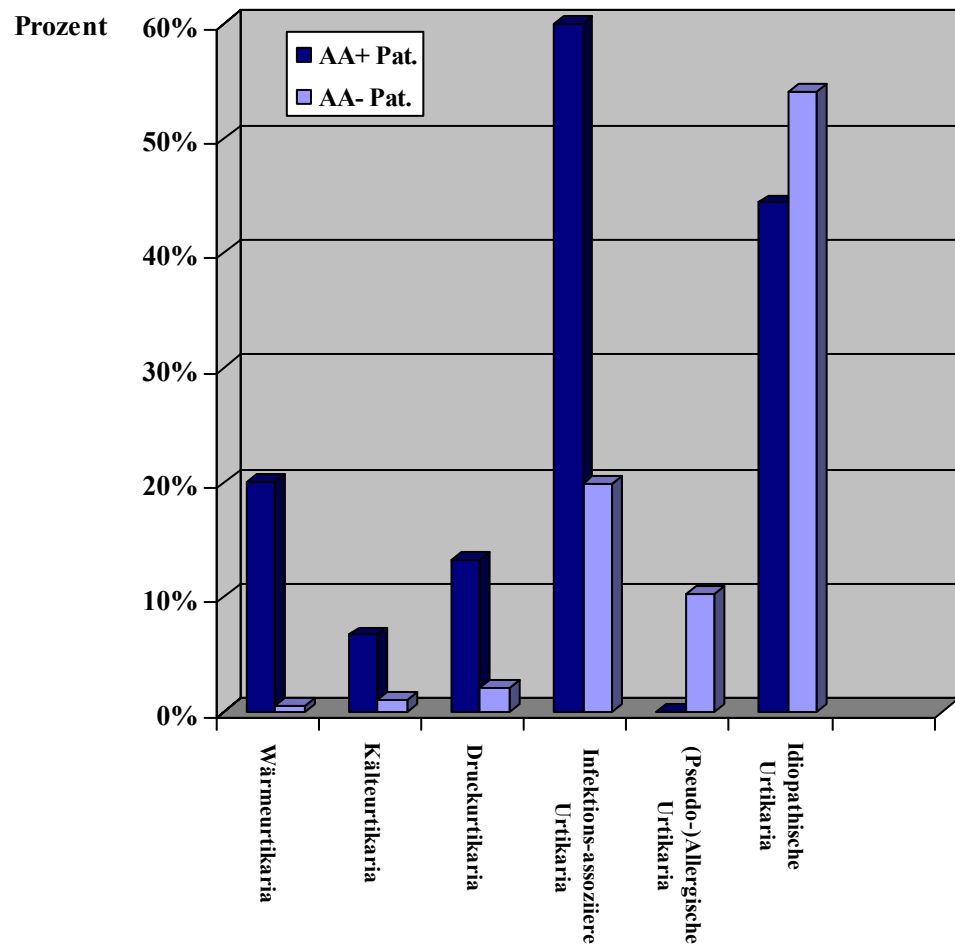


Diagramm 8b Genese und Triggerfaktoren der chronischen Urtikaria bei den untersuchten Patienten (n=138 (27/111))

Beantwortung der 3. Frage:

Welchen Langzeitverlauf nimmt die CU bei Patienten mit AA und welche therapeutischen Strategien werden für ihre Behandlung erforderlich?

Diese Frage wurde mittels einer angeschlossenen Nachuntersuchung der AA⁺-Patienten geklärt.

4.5. Nachuntersuchung

Alle 27 Patienten, die bei der Erstvorstellung nachweislich AA in ihrem Serum hatten, wurden im Mai 2001 schriftlich (s. S. 34) zu einer Wiedervorstellung in die allergologische Ambulanz gebeten. Von diesen stellten sich im Mai und Juni 2001 insgesamt 20 Patienten nach einem Intervall von durchschnittlich 17.6 Monaten (Range von 14-26 Monate nach Erstvorstellung) zu einer Nachuntersuchung wieder vor. Mittels eines standardisierten Interviewbogens (s. S. 35ff.) wurden Krankheitsverlauf, Symptomverbesserungen und -verschlechterungen und Erfolg der Therapie erfasst. Bei allen Patienten wurde eine erneute Bestimmung der AA, zusätzlich der anti-IgE-Antikörper und, wegen seiner mittlerweile in der wissenschaftlichen Diskussion als relevanter Auslösefaktor erkannter infektiologischer Parameter, auch jeweils eine Helicobacter pylori-Serologie durchgeführt. Gegebenenfalls wurden weitere Laborparameter, wie z.B. Schilddrüsenwerte und Entzündungsparameter bestimmt, wenn diese im Vorbefund auffällig waren.

FcεRIα-Nachbestimmung und anti-IgE-Antikörper-Bestimmung:

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ließen sich nur bei einem Patienten (n=1/20) FcεRIα-Autoantikörper nachweisen; bei n=19 (95 %) waren diese in der Westernblot-Bestimmung (s. Methodenteil) nicht mehr nachzuweisen.

Die in der Nachuntersuchung durchgeführte Bestimmung von anti-IgE-Antikörpern mittels ELISA (s. Methodenteil) fiel bei allen 20 Patienten negativ aus (n=0/20).

Folgende Antworten wurden auf die standardisierten Fragen erhalten:

ad 1.)

Krankheitsverlauf: Welchen Verlauf hat die CU seit der letzten Vorstellung in der Sprechstunde genommen (s. Tab. 6 und Diagramm 9, S.60f.)?

Komplette Remission (vollständige Beschwerdefreiheit)	n=9 (45 %)
Deutliche Besserung (guter Erfolg, 70 % Besserung)	n=2 (10 %)
Geringe Besserung (leichter Erfolg, 20 % Besserung)	n=2 (10 %)
Keine Veränderung (0 % Besserung)	n=7 (35 %)

Tab. 6 Verlauf der CU (n=20)

Beurteilung der Urtikaria bei der Nachuntersuchung (n=20)

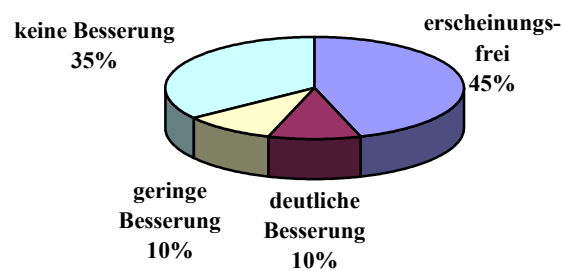
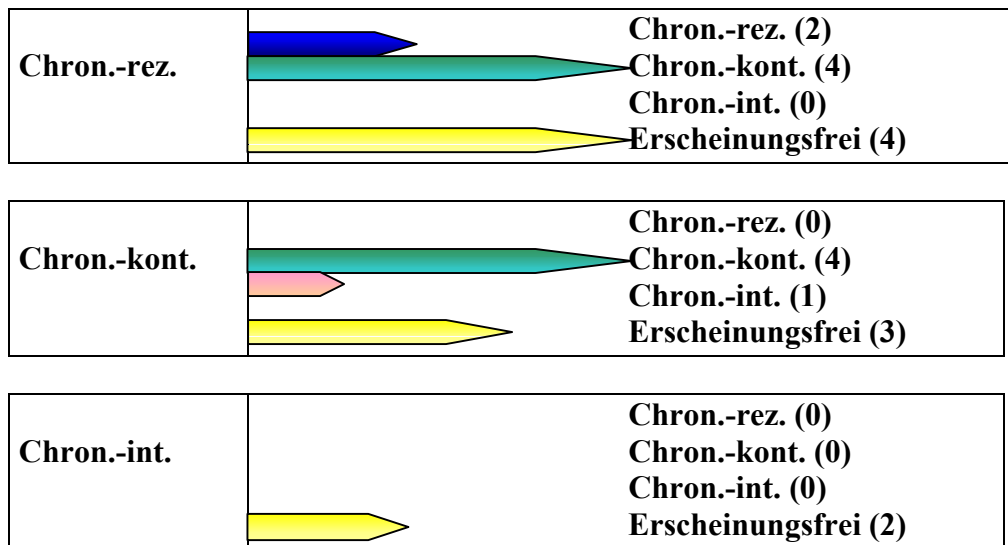


Diagramm 9 Beurteilung der Urtikaria bei der Nachuntersuchung

Verlauf im Vergleich zur Erstvorstellung (s. Tab.7, Tab. 8 und Diagramm 10, S. 61f.):

Verlaufstyp	Erstuntersuchung	Nachuntersuchung (Erscheinungsfreiheit bei n=9 (45 %))
Chronisch-rezidivierend	n=10 (50 %)	n=2 (10 %)
Chronisch-kontinuierlich	n=8 (40 %)	n=8 (40 %)
Chronisch-intermittierend	n=2 (10 %)	n=1 (5 %)

Tab. 7 Verlaufstypen der FcεRIα-positiven-Patienten im Vergleich



Tab. 8 Verlaufstypen der FcεRIα-positiven -Patienten im Verlauf

Vergleich der Urtikariaformen bei AA+ Patienten bei Erstvorstellung und Nachuntersuchung (n=20)

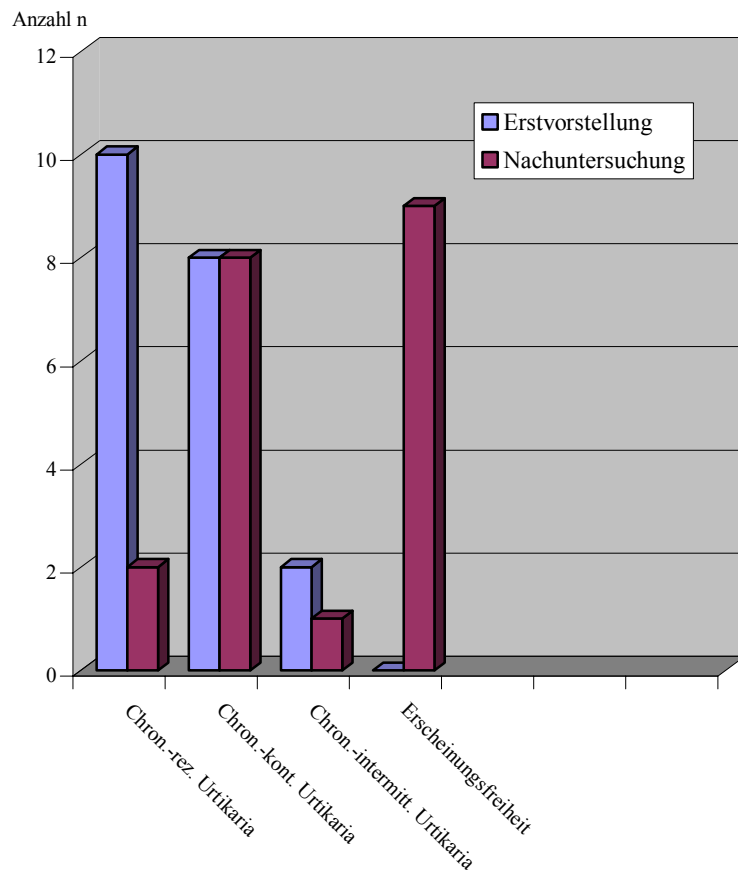


Diagramm 10 Vergleich der Urtikariatypen bei FcεRIα-positiven Patienten

ad 2. und 3.)

Konsultation anderer Ärzte: Hier gaben die Patienten regelmäßige Kontrollen beim Hausarzt oder Internisten (8/20), Urologen (1/20), beim Zahnarzt (5/20), Gynäkologen (3/20) oder HNO-Arzt (1/20) an. Bei keiner dieser Konsultationen konnte eine neue Ursache für die CU eruiert werden. Bei nur einer Patientin wurde beim Internisten eine Gastroskopie durchgeführt, die eine Refluxösophagitis ergab und erfolgreich mit Omeprazol behandelt wurde, ohne jedoch die Urtikaria-Symptomatik zu verbessern und damit einen Auslöser der CU darzustellen.

ad 4.)

Über das Auftreten von Quaddeln klagten bei der Nachuntersuchung 11/20 Patienten. Unter täglichen Quaddelschüben hatten 8/20 Patienten zu leiden, intermittierende Quaddelschübe beschrieb nur eine Patientin. Rezidivierende Quaddelschübe waren noch in 2 Fällen vorhanden.

ad 5. und 6.)

Die Medikamente zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung und die vorher eingenommene Medikation sind aus Tab. 9 (S.66f.) ersichtlich. Vitaminpräparate und Zink-Tabletten (1/20), Medikamente zur Therapie einer Prostatahyperplasie (Tamsulosin, Alna®) (1/20), Schilddrüsenhormone (L-Thyroxin, Euthyrox®) (2/20), Multiple Sklerose-Therapeutika (schubweiser Verlauf mit jeweils vollständiger Regression der Symptomatik, Medikation im Schub nicht eruierbar.) (1/20) und Östrogene (2/20) waren neben gelegentlicher Einnahme von Analgetika die einzigen zusätzlich ermittelbaren Medikamente.

ad 7.)

Die Anzahl der Quaddeln pro Schub variierte stark unter den Patienten, die immer noch unter der CU zu leiden hatten (11/20):

- < 5: n=4 (36.4 %)

- < 10: n=4 (36.4 %)

- multiple: n=3 (27.3 %)

ad 8.)

Die Bestanddauer der Quaddeln war bei n=7 (63.6 %) nur wenige bis maximal 12 Stunden. Bei n=4 (36.4 %) waren die Quaddeln nach eigener Einschätzung zwischen 12 und 24 Stunden vorhanden.

ad 9.)

Das Auftreten der Quaddeln schwankte zwischen morgens (3/11 (27.3 %)), abends (2/11 (18.2 %)) oder war größtenteils unabhängig von der Tageszeit (6/11 (54.5 %)).

ad 10.)

Betroffene Lokalisationen waren v.a. Gesicht, Stamm und Extremitäten (10/11 (90.9 %)). In nur einem Fall wurde bei der Nachuntersuchung ein solitäres Auftreten der Quaddeln im Gesicht beschrieben (1/11 (9.1 %)).

ad 11.)

Die Unterscheidung nach der Quaddelgröße fiel in der Nachuntersuchung wie folgt aus:

- ≥ 10 cm: n=5 (45.5 %)
- > 5 und < 10 cm: n=0 (0 %)
- > 1 und < 5 cm: n=2 (18.2 %)
- < 1 cm: n=2 (18.2 %)
- „stecknadelkopfgroß“: n=1 (9.1 %)
- keine dominante Größe: n=1 (9.1 %)

ad 12.)

Assoziierte Angioödeme traten bei 8/11 (72.7 %) Patienten während eines Quaddelschubes auf:

- n=1: regelmäßiges Auftreten an den Augenlidern
- n=6: gleichzeitiges Auftreten intraoral, an Lippen, Augen und distalen Extremitäten
- n=1: einmalige Episode von Angioödem an den Augenlidern.

ad 13.)

Als Begleitsymptome gaben alle 11 Patienten, die noch bei der Nachuntersuchung unter CU zu leiden hatten, starken lokalen Juckreiz an. Zusätzlich litten die Patienten unter generalisiertem Juckreiz (n=2), Flush-Symptom (n=1), Bronchospasmus (n=2), Kopfschmerz (n=2), Arthralgien (n=2) und Fieber (n=1; >39.2 °Celsius, bei gleichzeitig bestehender Laryngitis).

ad 14. und 15.)

Als Infekte, Infektionen oder sonstige Erkrankungen in der letzten Zeit oder aktuell wurden Magenbeschwerden, Schließmuskelschwäche und Psoriasis mit Psoriasisarthritis (n=1), chronische Bronchitis und Prostatahyperplasie (n=2), Multiple Sklerose und rezidivierende Laryngitiden (n=1), Durchfall (n=1), Arthrose (n=1) und eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung (n=2) angegeben.

ad 16.)

Eine erfolgreiche Diät war nur in den Fällen von pseudoallergischen Auslösern zu erkennen (n=2). Bei den Patientinnen kam es jeweils nach dauerhafter Karenz von Fisch, Milchprodukten und Fleisch bzw. Tomatenerzeugnissen zu vollständiger Erscheinungsfreiheit.

ad 17.)

Wärme, Schweiß und Stress nannten n=6 Patienten als subjektive Auslöser der Urtikaria, Nahrungsmittel n=2 Patienten, Druck ebenfalls n=2 und Kälte als auslösenden Faktor n=1.

Die folgende Tabelle (Tab. 9, S. 66f.) gibt Auskunft über die bei den AA⁺-Patienten nachgewiesenen Auslöser der CU und den Krankheitsverlauf.

Patient	Urtikaria-Typ	Verlaufstyp bei Erstvorstellung	Verlaufstyp bei Nachuntersuchung	Gesamt-Verlauf	Helicobacter-Serologie IgG-Antikörper	Atemtest INFAI	Antihistaminika bei Erstvorstellung	Antihistaminika bei Nachuntersuchung
1	Infekt-bedingt (Darmcandidose)	Chron.-kont.	Chron.intermitt.	↑	Neg.	Ø	Cetirizin	Keine (im Verlauf Hydroxyzin u. Cetirizin)
2	Infekt-bedingt (Darmcandidose)	Chron.-kont.	Chron.-kont.	↔	Neg.	Neg.	Cetirizin	Hydroxyzin
3	Infekt-bedingt (Darmcandidose)	Chron.-rez.	Chron.rez.	↔	Neg.	Neg.	Cetirizin	Levo-Cetirizin
4	Infekt-bedingt (Darmcandidose)	Chron.-kont.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Fexofenadin	Keine
5	Infekt-bedingt (Darmcandidose o. NNH-Entz.)	Chron.-kont.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Cetirizin	Keine (im Verlauf Cetirizin u. Kortikosteroide)
6	Infekt-bedingt (Darmcandidose)	Chron.-rez.	Chron.-kont.	↓	Pos.	Neg.	Cetirizin	Cetirizin u. Terfenadin (im Verlauf Cetirizin u. Mizolastin)
7	Infekt-bedingt (Darmcandidose)	Chron.-kont.	Chron.-kont.	↔	Neg.	Neg.	Loratadin	Hydroxyzin
8	Infekt-bedingt (Darmcandidose o. B-Gastritis)	Chron.-rez.	Chron.-kont.	↓	Pos.	Pos.	Cetirizin	Cetirizin (im Verlauf Cetirizin, Loratadin u. Kortikosteroide i.v.)
9	Schilddrüsenerkrankungs-assoziiert	Chron.-intermitt.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Fexofenadin	Keine

10	Schilddrüsenerkrankungs- assoziiert	Chron.-rez.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Terfenadin	Keine (im Verlauf Mizolastin)
11	Idiopathisch	Chron.-kont.	Chron.-kont.	↔	Neg.	Neg.	Terfenadin u. Mizolastin	Levo-Cetirizin
12	Idiopathisch	Chron.-rez.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Cetirizin	Keine (im Verlauf Homöopathikum)
13	Idiopathisch	Chron.-rez.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Dimetinden	Keine
14	Pseudoallergisch	Chron.-kont.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Cetirizin u. Loratadin	Keine
15	Pseudoallergisch	Chron.-rez.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Terfenadin	Keine (im Verlauf Mizolastin)
16	Allergisch (evtl. Gastritis Typ B-asso. Komponente)	Chron.-rez.	Chron.-kont.	↓	Pos.	Pos.	Terfenadin	Dimetinden (im verlauf Cetirizin u. Mizolastin)
17	Kälteurtikaria	Chron.-intermitt.	Erscheinungsfrei	↑↑	Neg.	Ø	Hydroxyzin	Keine
18	Druckurtikaria	Chron.-rez.	Chron.-rez.	↔	Neg.	Ø	Cetirizin	Cetirizin (im Verlauf Cetirizin u. Indometacin)
19	Urticaria factitia	Chron.-kont.	Chron.-kont.	↔	Pos.	Neg.	Cetirizin	Cetirizin u. Ketotifen
20	Urticaria factitia (evtl. Gastritis Typ B- asso. Komponente)	Chron.-rez.	Chron.-kont.	↓	Pos.	Pos.	Terfenadin u. Hydroxyzin	Terfenadin u. Mizolastin (im Verlauf Mizolastin u. Hydroxyzin)

Tab. 9 Auffällige Befunde bei FcεRIα-positiven Patienten in der Nachuntersuchung

(Ø: nicht durchgeführt aufgrund fehlender klinischer Symptomatik und diesbezüglichem unauffälligem Labor; ↑↑: Erscheinungsfreiheit, ↑: positive Tendenz, ↔: keine Veränderung, ↓: negative Tendenz)

Bei n=17 (85 %) konnte der Auslöser der CU ermittelt werden:

- 8x Darmcandidosen (davon 1x in Kombination mit einer NNH-Entzündung und 1x mit einer HP-Gastritis);
- 2x Autoimmunthyreoiditis-assoziierte Urtikaria;
- 4x Physikalische Urtikaria (2x Urticaria factitia, 1x Druckurtikaria, 1x Kälteurtikaria);
- 3x (Pseudo-) Allergische Urtikaria;
- 3x Idiopathische Urtikaria

(s. Diagramm 11, S.68; als Anlage auf S.109 erfolgt die Auflistung der Ergebnisse im Einzelnen).

**Auslöser und Triggerfaktoren der chronischen
Urtikaria bei AA+ Patienten (n=20)
Ergebnisse der Nachuntersuchung nach 17 Monaten**

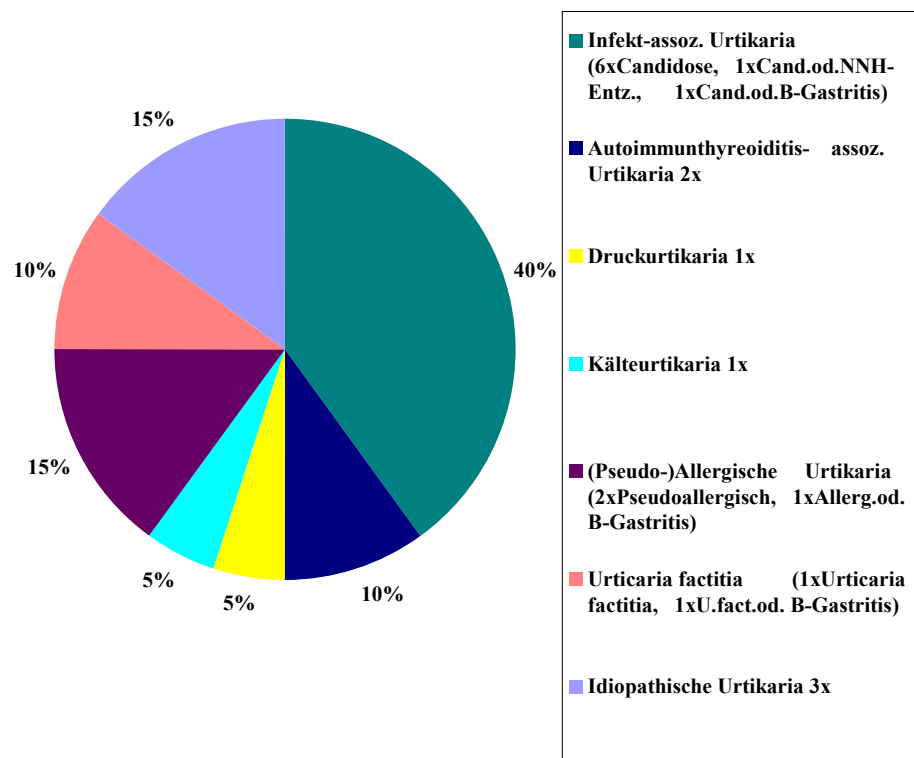


Diagramm 11 FcεRIα-positive Patienten: Auslöser und Triggerfaktoren der chronischen Urtikaria

Medikamentöse Therapie:

Neben der Behandlung der die CU unterhaltenden Grundkrankheit (Candidose des Magen-Darm-Traktes, Entzündungsherde im HNO-Bereich oder Magen, Schilddrüsenerkrankungen etc.) und einer Nahrungsmittel-abhängigen Karenz, war bei unserem AA⁺-Patientenkollektiv die Therapie am Zielorgan wesentlich (s. Tab. 9, S. 66f.). Durch Einsatz von H1-Antihistaminika kam es in beiden untersuchten Patientenkollektiven meist zu einer Besserung der klinischen Symptomatik: AA⁺ 55 % und AA⁻ 78 %. Nach Elimination der Triggerfaktoren brauchten nur noch 55 % der AA⁺-Patienten eine weitere Medikation, im Gegensatz dazu aber 80.5 % der AA⁻-Patienten. Die Patienten profitierten, wenn auch teilweise nur vorübergehend, von der Einnahme von Hydroxyzin 25 mg (Atarax®), Fexofenadin 180 mg (Telfast®), Levo-Cetirizin 5 mg (Xusal®) und Mizolastin 10 mg (Mizollen®), Cetirizin 10 mg (Zyrtec® und Cetirizin®) und Loratadin 10 mg (Lisino®). Die Tabletten wurden meist am Abend eingenommen, bei Bedarf auch in der 2-3-fachen Dosis über den Tag verteilt. Wenn kein Erfolg erzielt werden konnte, wurden die Präparate kombiniert. Eine von den AA⁺-Patienten subjektive Beurteilung der Antihistaminika-Wirkung nach Erstvorstellung in der Sprechstunde gibt folgende Übersicht wider:

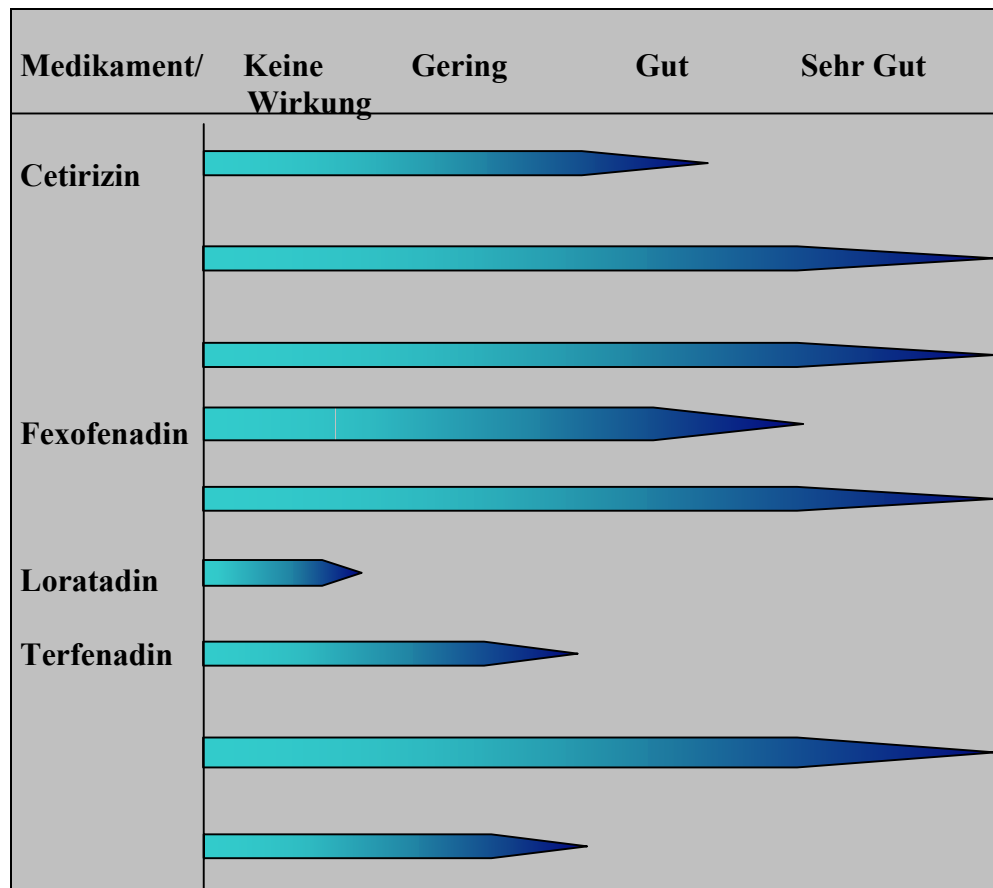


Diagramm 12 Subjektive Bewertung der eingenommenen Antihistaminika nach Erstvorstellung durch AA⁺-Patienten

Zum Vergleich der Antihistaminika-Wirkung im Verlauf gibt folgende Übersicht die subjektive Wirkung der einzelnen verschriebenen Medikamente wider:

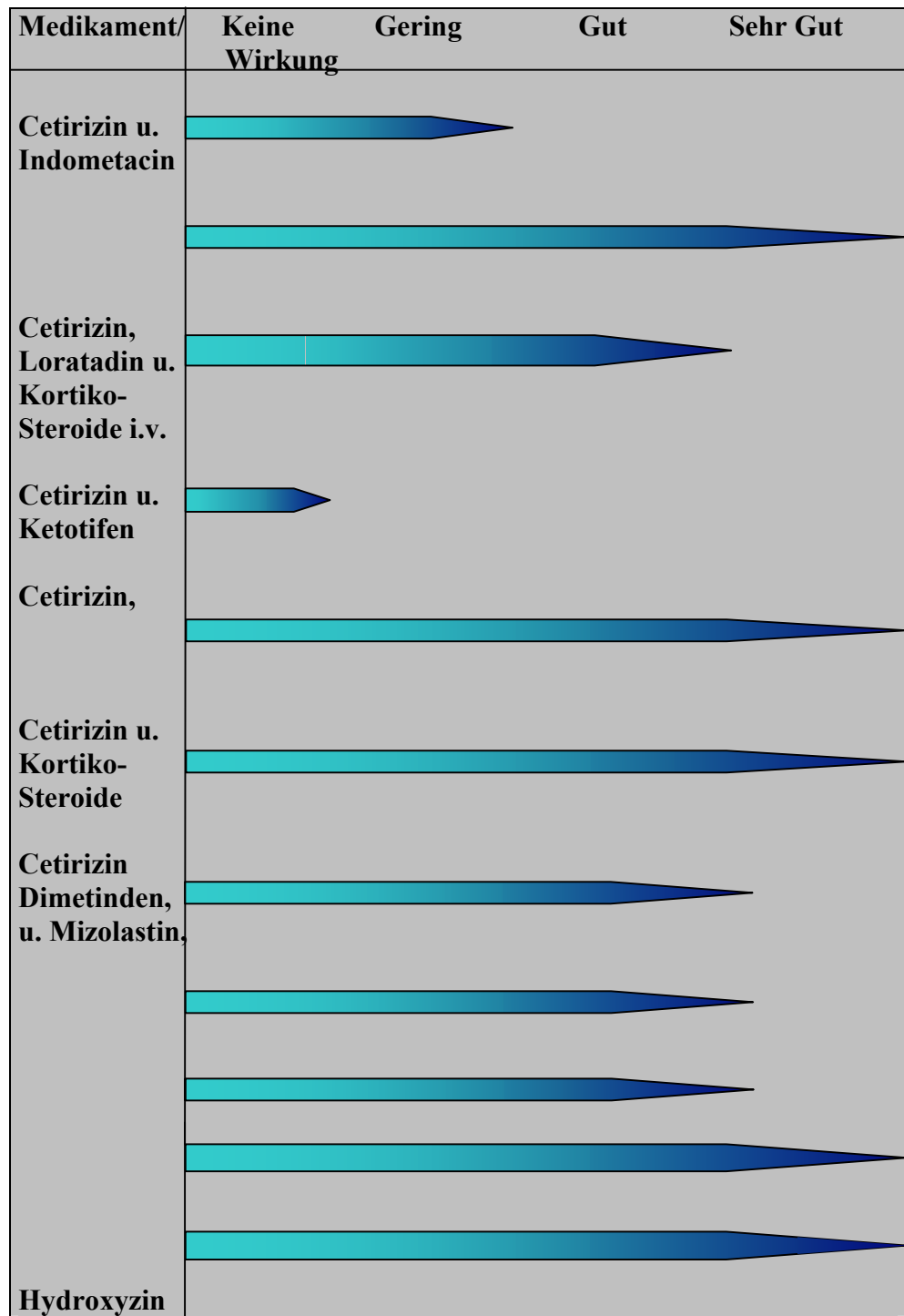


Diagramm 13 Subjektive Bewertung der eingenommenen Antihistaminika im Verlauf durch AA⁺-Patienten

5. Diskussion

Über den Nachweis von Autoantikörpern im Krankheitsbild der chronischen Urtikaria (CU) wurde Ende der achtziger Jahre erstmals von Gruber et al.⁴⁷ berichtet. Anfang der neunziger Jahre konnten schließlich Grattan et al.⁸ und Hide et al.¹ spezifische IgG-Antikörper gegen den Fc-Teil von Mastzellen und Basophilen nachweisen. Diese später als FcεRIα-Antikörper (AA) bezeichneten Autoantikörper treten bei Patienten mit CU in etwa 30-60 % der Fälle auf. Seit dieser Entdeckung ist die Vorstellung eines zugrundeliegenden Autoimmunmechanismus bei der Auslösung der CU auf immer größeres Interesse gestoßen.

In den bisher durchgeführten Untersuchungen zur CU wurde der Frage nach Unterschieden klinischer oder sonstiger relevanter Laborparameter in der Gruppe der AA⁺-Patienten im Vergleich zur AA⁻-Gruppe jedoch noch nicht hinreichend nachgegangen. Darüber hinaus wurde die Frage zur pathogenetischen Rolle und funktionellen Bedeutung dieser Autoantikörper, z.B. im Rahmen von Longitudinaluntersuchungen, bislang nicht untersucht. Welchen Verlauf nehmen die im Serum nachweisbaren Autoantikörper, mit welcher Krankheitsaktivität sind sie verknüpft und welche Therapien müssen hier vorrangig gewählt werden?

Die jetzt vorliegende Arbeit hatte als prospektive Verlaufsbeobachtung bei n=138 Patienten mit CU die Klärung dieser Fragen zum Ziel.

Dabei widersprechen die vorliegenden Ergebnisse in wesentlichen Aspekten der aktuellen Diskussion und Datenlage: lediglich 19.6% (27/138) der in der CU-Sprechstunde untersuchten Patienten wiesen AA im Serum auf. In kaum einem betrachteten Merkmal unterschieden sich AA⁺-Patienten signifikant von AA⁻-Patienten. Epidemiologie, durchschnittliche Dauer der Urtikaria, Verlauf, Dauer und Lokalisation der Quaddeln, begleitendes Beschwerdebild, tageszeitliches Auftreten, physikalische Tests und Diäterfolg waren jeweils unabhängig vom Auftreten der AA. Die AA⁺-Gruppe wies jedoch eher Auffälligkeiten auf, wie intestinale Candidosen

und HNO-Infektionen sowie erhöhte CRP- und BSG-Werte. In der Nachkontrolle der AA⁺-Patienten fiel der AA-Nachweis in 19 von 20 Fällen negativ aus. In der AA⁺-Gruppe spielte vor allem die Behandlung nachgewiesener Infestationen (Darmcandidosen, HP-positive Gastritis) und Infektionen sowie von manifesten Erkrankungen, z.B. der Schilddrüse, eine große Rolle in der erfolgreichen Therapie der CU. Ferner war oftmals die Kombination aus zwei verschiedenen Antihistaminika ausreichend, sodass in keinem Fall eine immunsuppressive Therapie erforderlich wurde. Im Folgenden soll näher auf alle Ergebnisse der vorliegenden Studie eingegangen werden.

Unterschiedliche Methoden wurden bisher von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Aufdeckung der Autoantikörper angewendet. Zum in-vitro-Nachweis von AA im Serum von Patienten mit CU kann ein Verfahren verwendet werden, das auf dem Prinzip des Westernblots beruht. Dabei werden die Autoantikörper mit Hilfe der rekombinanten α -Kette des Fc ϵ RI α -Rezeptors nach Elektrophorese, Blotting und anschließender Inkubation mit dem Serum der Patienten dargestellt. Eine weitere serologische Nachweismethode stellen die ELISA-basierten Tests dar. Auch hier geschieht der Nachweis der Autoantikörper mit der rekombinanten α -Kette. Bei beiden Methoden hängt die Brauchbarkeit der Ergebnisse jedoch von der Qualität der rekombinanten Ketten und weiteren Faktoren wie Konfirmation, Löslichkeit und Immunreaktivität ab. Wegen der Möglichkeit der quantitativen Bestimmung der AA werden sie jedoch gern eingesetzt.

Der aufgrund seiner fast 70 %-igen Sensitivität und 80 %-igen Spezifität als „Goldstandard“ deklarierte Intrakutantest mit autologem Serum wird ebenfalls zur Detektion von Antikörpern eingesetzt. Eine Negativkontrolle mit 0.9%-iger NaCl-Lösung dient dabei als Vergleichskontrolle zur seruminduzierten geröteten Quaddel. Die Kriterien zur Durchführung und Bewertung des in-vivo durchgeführten autologen Serumtests sind noch nicht standardisiert und beruhen bisher nur auf der subjektiven Einschätzung des Untersuchers.

In der vorliegenden Arbeit wurde das als auch außerordentlich spezifisch und sensitiv geltende Immunoblot-Verfahren zum Nachweis der Autoantikörper verwendet.

Unter den untersuchten Patienten traten die AA mit einer Häufigkeit von 19.6 % (27/138) auf. Dieser Wert ist im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten relativ gering. Allerdings variieren die Angaben darüber zum Teil stark. In Studien, in denen der ELISA-Test verwendet wurde, fanden Fiebiger et al. bei 38 %⁴⁰ und Zuberbier et al. bei 35 %⁴⁸ der Patienten AA. In der Westernblot-Methode von Fiebiger et al. traten bei 37%³⁸ der Patienten AA auf, bei Ferrer et al. 64%⁵. Unter den Intrakutantestreaktionen schwanken die Werte zwischen 60 %², 32 %⁴⁹ und 38 %⁴⁹. Im funktionellen in-vitro-Verfahren fanden sich Werte zwischen 23%², 31%⁴⁰, 60%³ und 48%⁵. Aufgrund der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen, und daher im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten stehenden sehr großen Fallzahl, sollte dieses Ergebnis aber als repräsentativ gewertet werden.

In dieser Studie wurde auf eine Untersuchung von anti-IgG gegen IgG-IgE-Komplexe am FcεRIα-Rezeptor verzichtet. Antikörper gegen den Fcε-Teil von IgE (anti-IgE) wurde in keinem einzigen Serum der nachuntersuchten Patienten gefunden. Eine 1995 von Greaves veröffentlichte Studie gibt eine relative Häufigkeit von unter 10 %¹⁷, Sabroe et al. eine Häufigkeit von 9 % (7/78)⁵⁰ dieser anaphylaktogenen Autoantikörper bei Patienten mit CU an. Diese spielen aufgrund ihres wesentlich selteneren Vorkommens nur eine untergeordnete Rolle und waren deshalb nicht Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Die wohl bislang größte Studie über FcεRIα-Autoantikörper wurde 1998 durch Fiebiger und Mitarbeiter durchgeführt. Sie untersuchten dabei ein Gesamtkollektiv von 281 Patienten mit chronischer Urtikaria und Autoimmundermatosen mittels eines ELISA-basierten Tests hinsichtlich Verteilung und Spezifität der Antikörper⁴⁰: eine anti-FcεRIα-Autoreaktivität konnte bei 38 % (106/281) der Patienten mit CU, bei 39 % (11/28) mit Pemphigus vulgaris, bei 36 % (16/45) mit Dermatomyositis, bei 20 % (3/15)

mit Systemischen Lupus erythematoses und bei 13 % (3/22) mit Bullösem Pemphigoid gefunden werden.

In der Kontrollgruppe aus 30 Patienten mit Psoriasis, 32 Atopikern und 41 gesunden Kontrollpatienten ließen sich diese hingegen nicht nachweisen. Interessanterweise konnten nur die anti-FcεRIα-positiven Seren von Patienten mit CU eine in-vitro Histaminfreisetzung induzieren, obwohl die Autoantikörper-Titer bei allen Patienten vergleichbar hoch waren. Es wurde geschlussfolgert, dass die Autoantikörper der Patienten mit CU zu den komplementfixierenden Antikörpersubklassen IgG1 und IgG3 gehören, wohingegen die bei Dermatomyositis, Systemischen Lupus erythematoses, Bullösem Pemphigoid und Psoriasis vulgaris zur Subgruppe IgG2 und IgG4 gehören^{40 51}.

Von den n=138 in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit CU überwog deutlich der Anteil der weiblichen Patienten mit n=87 (63 %) gegenüber dem der Männer mit n=51 (37 %). In der Literatur wird ebenfalls eine erhöhte Erkrankungshäufigkeit des weiblichen Geschlechts an chronischer Urtikaria beschrieben^{52 53 54}.

In diesem Patientenkollektiv konnten bei 15 Frauen und 12 Männern AA festgestellt werden, d.h. bei nur 17.2 % aller weiblichen Patienten mit chronischer Urtikaria, aber bei 23.5 % der männlichen Patienten konnte ein autoimmunes Geschehen nachgewiesen werden. In einer Studie von Zuberbier et al. überwog ebenfalls der Anteil der männlichen Patienten mit Autoantikörpern⁴⁸.

Von der Erstmanifestation der CU sind Patienten jeden Lebensalters betroffen. Es zeigte sich somit keine bestimmte Prädispositionsgruppe das Erkrankungsalter betreffend. Dieser Befund deckt sich mit den in der Literatur gemachten Angaben^{6 55}.

Die Krankheitsdauer, d.h. die Zeitspanne vom ersten Auftreten der Urtikaria bis zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Sprechstunde, war sehr

variabel. Krankheitsfreie Intervalle sind in die Bestimmung der Krankheitsdauer nicht eingegangen. Die Patienten mit AA zeigten dabei eine im Vergleich zum AA⁻-Patientenkollektiv eine geringfügig kürzere Erkrankungsdauer bzw. frühere Konsultation der Urtikaria-Sprechstunde: 28.3 Monate vs. 35.4 Monate. Diese Verteilung ist aber wohl eher auf den Zufall als auf einen möglicherweise stärker ausgeprägten Leidensdruck der AA⁺-Patienten zurückzuführen.

Eine 1999 von Sabroe⁵⁵ veröffentlichte Studie, in der die Dauer der aktuellen Urtikaria-Episode gemessen wurde, konnte diesbezüglich ebenfalls nur geringe Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen aufzeigen. Auch hier lag die mittlere Erkrankungsdauer der AA⁺-Patienten leicht unter der der AA⁻-Patienten.

Um das Merkmal „Krankheitsdauer“ noch genauer untersuchen zu können, war eine Einteilung in bestimmte Krankheitsverläufe notwendig. Dabei wurde deutlich, dass nur bei der „chronisch-rezidivierenden Urtikaria“ die AA⁺-Patienten häufiger, jedoch statistisch nicht signifikant, vertreten waren als die Patienten ohne Autoantikörper (40.7 % vs. 30.6 %). Diese Feststellung machten auch Sabroe et al., die bei n=11 (11/32; 34 %) Patienten mit Autoantikörpern und bei n=18 (18/74; 24 %) Patienten ohne Autoantikörper das chronisch-rezidivierende Auftreten von Urtikaria-Episoden beobachten konnten⁵⁵. Eine autoimmune Genese der CU hätte vermuten lassen, dass durch die potentielle Fähigkeit zur Dauerstimulation von mediatorhaltigen Zellen überwiegend eine chronisch-kontinuierliche Form auftreten würde. Da sich aber chronisch-rezidivierende Verläufe ebenso häufig zeigten, sind die AA offensichtlich nicht permanent aktiv und können eventuell in ihrer Wirkung durch bestimmte Faktoren (z.B. Entzündungen) getriggert oder gehemmt werden, so dass nur eine schubweise Mediatorfreisetzung, bevorzugt aus den Mastzellen und basophilen Granulozyten, induziert wird.

Bei Betrachtung des Merkmals „Quaddelgröße“ zeigten sich „Quaddeln größer 10 cm“ in der AA⁺-Gruppe prozentual 2.5-mal so häufig wie in der anderen Gruppe. Im Chi-Quadrat-Test konnte jedoch keine Signifikanz

bestätigt werden ($p=0.054$). In der Literatur wurde schon oft darüber berichtet, dass bei einer in-vivo durchgeführten intradermalen Injektion des Serums von Patienten mit AA bei gesunden Patienten eine Histaminfreisetzung mit Ausbildung von Quaddeln erfolgt⁵⁵. In diesen Untersuchungen waren die induzierten Quaddeln jeweils bei Injektion von Patientenserum mit AA größer (2.0 ± 1.8 mm; $n=26$) als bei Injektion von Serum ohne AA⁻ (0.4 ± 1.5 mm; $n=42$). Auch das Quaddelvolumen war in diesem Fall deutlich größer bei den Patienten mit AA (59 ± 95 mm³; $n=26$) als bei Patienten ohne AA⁻ (13 ± 28 mm³; $n=42$). Bei der Messung der Quaddeloberfläche ergaben sich ähnliche Ergebnisse: für die durch Serum mit AA⁺ induzierten Quaddeln zeigten sich mit 280 ± 350 mm² ($n=26$) deutlich höhere Werte als bei Messung der Quaddeloberfläche von den durch Serum ohne AA⁻ induzierten (87 ± 173 mm²; $n=42$)⁵⁵.

Obwohl bei Patienten mit CU die Zahl der Mastzellen nicht erhöht ist^{56 57}, spielt Histamin als Degranulationsprodukt dieser Zellen die weitaus größte Rolle bei der Entstehung der Quaddeln. Zusätzlich kommt es zur Ausbildung eines perivaskulären Infiltrats aus Monozyten und T-Lymphozyten, wobei CD4⁺ T-Zellen gegenüber den CD8⁺ T-Zellen überwiegen⁵⁸. Die AA bewirken vermutlich in der Dermis eine verhältnismäßig stärkere Mastzelldegranulation und Ausbildung eines größeren Infiltrats. Diese Vermutung würde die vorliegenden Ergebnisse erklären. Aufgrund der fehlenden Signifikanz kann ein möglicher Zusammenhang jedoch nicht bewiesen werden.

In vielen Studien wurde das abendliche und nächtliche Auftreten der CU beschrieben, in anderen jedoch die Unabhängigkeit des Auftretens von Quaddeln von der Tageszeit konstatiert⁵⁵. Die vorliegende Arbeit kommt zu dem gleichen Ergebnis. Häufige morgendliche und abendliche Urtikaria-Schübe sind mit der Triggerung durch Wärme während der Nachtruhe und durch die während der Nacht verminderte körpereigene Kortisol-Produktion zu erklären.

Die disseminierte Verteilung der Quaddeln während eines Quaddelschubs und der häufig beschriebene lokalisierte Juckreiz in beiden Patientenkollektiven sind dieser Studie zufolge unabhängig vom Auftreten von Autoantikörpern. Eine andere Studie berichtet jedoch darüber, dass bei AA⁺-Patienten die Zahl der von der CU betroffenen Körperregionen gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht ist⁵⁵.

Die AA⁺-Patienten litten unter Quaddeln, die für kürzere Zeit bestanden als in der Vergleichsgruppe, eine signifikante Abhängigkeit bzgl. des Merkmals von der betrachteten Patientengruppe bestand jedoch nicht. Ein Zusammenhang mit einem stärker ausgeprägtem Juckreiz und der daher frühzeitigen, teilweise auch höher dosierten Einnahme von Antihistaminika würde dieses Ergebnis erklären. Ebenfalls könnte eine durch die AA hervorgerufene, verstärkte Mastzelldegranulation mit einem früheren Verbrauch des dort gespeicherten Histamins in Frage kommen. Sabroe et al. konnten das Phänomen des kürzeren Bestehens von Quaddeln bei Nachweis von AA bereits beschreiben⁵⁵. Eine Erklärung dafür fanden sie jedoch nicht.

In beiden untersuchten Kollektiven war die Ausbildung von assoziierten Angioödem etwa gleich häufig. Ein Drittel der Patienten hatte darunter zu leiden. Ein ähnliches Ergebnis wird auch in der Literatur mit schwankenden Werten zwischen 10 %⁵⁹ und 50 %⁶⁰ angegeben. Allerdings bezogen sich deren Ergebnisse immer nur auf das gesamte Patientenkollektiv mit chronischer Urtikaria, ohne dass eine spezielle Differenzierung zwischen AA⁺- und AA⁻-Patienten vorgenommen wurde. In der vorliegenden Studie scheint keine größere Tendenz zur Ausbildung von Angioödem unter AA⁺-Patienten zu bestehen. Man könnte spekulieren, ob dies damit zusammenhängt, dass die AA nur an Rezeptoren von Mastzellen andocken, die in Gefäßen der oberen Dermis vorhanden sind, nicht aber an solche, die im Bereich der tieferen Kutis, Subkutis oder Submukosa sitzen.

Bezüglich der Begleitsymptome während eines Urtikaria-Schubs ergaben sich in der Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Auffällig waren aber den Schub begleitende, gastrointestinale Beschwerden bei 18.5% der AA⁺-Patienten (s.u.).

Eine Flush-Symptomatik trat in beiden betrachteten Patientengruppen nicht gehäuft auf. Zwar wird in der Literatur über dieses Phänomen bei Auftreten eines Quaddel-Schubs berichtet, eine genaue Aussage über das Auftreten bei Patienten mit AA wird dabei jedoch nicht getroffen⁶.

Die Gelenke sind bei Patienten mit CU recht häufig involviert. Arthritiden und Arthralgien kommen oft bei Vorliegen einer Serumkrankheit, einer Urtikaria-Vaskulitis, einer Druck- oder Kälteurtikaria vor⁶. Da auch Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis der Grund für Arthralgien sein können, wurde in dieser Untersuchung viel Wert auf den direkten zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der Arthralgien während des Urtikaria-Schubs gelegt.

21 Patienten (15.2 %) litten an urtikariogenen Arthralgien, wobei die Verteilung zwischen beiden Gruppen ausgewogen war. In der Literatur werden Gelenkschmerzen und -schwellungen unter Patienten mit CU sogar mit 47 % (vs. 30 % in der Vergleichsgruppe) angegeben⁵⁵. Dies lässt sich damit erklären, dass die Synovia mit einer hohen Mastzellichte ausgestattet ist. Mastzellen sind letztlich immer beim Vorkommen einer Arthritis beteiligt⁶¹.

Im Zusammenhang mit der CU wurde schon häufig von einer Beteiligung des Gastrointestinaltraktes in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall berichtet. Bisher wurde nur in einer Studie ein genauer Vergleich zur Verdeutlichung von Unterschieden im Auftreten von diesen Begleiterscheinungen bei Patienten mit und ohne AA bei CU aufgestellt⁵⁵. In der nun vorliegenden Studie gab es in 13 Fällen (9.4 %) Hinweise auf eine gastrointestinale Beteiligung. Fast ein Fünftel der AA⁺-

Patienten klagten über entsprechende Symptome, im Gegensatz dazu aber nur knapp jeder zehnte der anderen AA⁻-Gruppe. Auch Sabroe et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass gastrointestinale Symptome die Urtikaria-Episoden der AA⁺-Patienten häufig begleiten (56 % (18/32) vs. 34 % (25/74) (AA⁻))⁵⁵. Mastzellen können zu ausgeprägten Kontraktionen der Darmmuskulatur führen. Da die Zahl der Mastzellen bei AA⁺-Patienten jedoch nicht erhöht ist (s.o.), könnten die Autoantikörper möglicherweise eine starke systemische Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt ausüben. Der genaue pathophysiologische Hintergrund ist aber noch nicht geklärt.

Eine pulmonal-tracheale Beteiligung („Bronchospasmus“) bei der CU wird in der Literatur als recht häufige Begleiterscheinung angegeben⁶. In den hier untersuchten Gruppen litt etwa jeder zwölfte Patient unter respiratorischen Beschwerden beim Auftreten einer Urtikaria-Episode (insgesamt 11 Patienten (7.97 %)). In einer Untersuchung von Sabroe et al. konnte diese Symptomatik bei einer größeren Zahl AA⁺-Patienten gefunden werden (44 % (14/32) vs. 32 % (24/74))⁵⁵.

Auffällig, jedoch statistisch nicht signifikant, war, dass in dieser Studie kein AA⁺-Patient das Auftreten von Kopfschmerzen bei einem akuten Urtikaria-Schub angab, hingegen aber 7 Patienten ohne AA darunter zu leiden hatten. In der Literatur wird dieses Phänomen beschrieben, allerdings bleibt der genaue Prozentsatz unter den Patienten mit CU und AA dabei unerwähnt⁶. In der Studie von Sabroe et al. litten 72 % der AA⁺- und 68% der AA⁻-Patienten während der Erkrankung unter Kopfschmerz, Lethargie und Übelkeit⁵⁵.

Die CU tritt unabhängig von atopischen Erkrankungen auf^{62 63 64}. Auch in dieser Studie zeigte sich kein direkter Zusammenhang der Urtikaria mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Unter den AA⁺-Patienten gab es einen Fall mit atopischem Ekzem und fünf Patienten mit saisonaler Rhinokonjunktivitis. In der Patientengruppe ohne AA waren 8 Patienten

mit atopischem Ekzem, 19 mit saisonaler, 11 mit perennialer Rhinokonjunktivitis und 9 mit allergischem Asthma in einer Häufigkeit vertreten, die der natürlichen Verteilung atopischer Erkrankungen innerhalb der Bevölkerung entspricht. Dennoch kann die chronische Urtikaria im Rahmen einer atopischen Disposition auftreten. In beiden Patientenkollektiven fanden sich immerhin bei mehr als der Hälfte der Patienten erhöhte IgE-Spiegel.

Eine Zyklusabhängigkeit trat bei 20 % (n=3/15) der weiblichen AA⁺-Patienten und 6.9 % (n=5/72) der AA⁻-Patientinnen auf. Es ist bekannt, dass Progesteron in der 2. Zyklushälfte eine Urtikaria im Sinne einer autoimmunen Progesteron-/Östrogendermatitis provozieren kann^{65 66}. Aufgrund des aber nur kleinen, weiblichen AA⁺-Patientenkollektivs und der bei diesen Patientinnen gefundenen und erfolgreich therapierten Auslöser der Urtikaria (jeweils Infestations-bedingte CU (Darmcandidose)), besteht vermutlich keine Östrogen- oder Progesteron-induzierte CU, möglicherweise aber eine zusätzlich verstärkende Komponente.

Nur sehr wenige Patienten zeigten positive Reaktionen auf physikalische Testungen. Abgesehen von den Ergebnissen der Wärme-Provokations-Testung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientenkollektiven, wie auch in der Urtikaria-Studie von Sabroe et al.⁵⁵, nicht festgestellt werden. Allerdings ist dieses Ergebnis nur begrenzt verwertbar, da die physikalischen Testungen aufgrund einer nicht absetzbaren Antihistaminika-Einnahme nur bei der Hälfte der Patienten erfolgen konnten, sodass auch die statistisch errechnete Signifikanz der positiven Wärme-Provokationstestung unter den AA⁺-Patienten nicht zwingend relevant ist. Da die physikalischen Urtikarien den größten Teil der Urtikaria-Formen darstellen⁶, ist eine physikalische Komponente jedoch bei allen Patienten denkbar.

Von den diversen Laborparametern lagen gehäuft unspezifische Entzündungsparameter im pathologischen Bereich. Stark erhöhte

Abweichungen unter den Parametern konnten dabei nicht verzeichnet werden. In der Literatur finden sich bisher kaum Angaben über Besonderheiten bezüglich des Labors der Patienten mit CU. Außer der Erhöhung der IgE-Spiegel, die auch in der vorliegenden Arbeit belegt werden konnte, werden erhöhte CRP-Werte angegeben⁵⁴. Dieses Ergebnis deckt sich mit den eigenen Resultaten. Die Hälfte aller AA⁺- Patienten wiesen mäßig erhöhte CRP-Werte auf, aber eine signifikante BSG-Erhöhung im Vergleich zu den AA⁻-Patienten (18.5 % vs. 6.3 %). Diese Werte gaben den Hinweis auf einen parallel bestehenden Entzündungsherd und ließen sich in der weiteren Suche meist durch einen nachgewiesenen Fokus erklären.

Differenzial-Blutbild, Serum-Kreatinin und Harnstoff, sowie Transaminasen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Insbesondere bestanden keine Neutrophilie, Eosinophilie oder Basopenie. Kozel et al. konnten mit ihren Laboruntersuchungen diesbezüglich ebenfalls keine Auffälligkeiten feststellen⁶⁷. Eine Studie von Grattan et al. hingegen beschreibt eine Basopenie bei Patienten mit CU während der symptomatischen Phasen und vermutet eine während der Ausbildung der Quaddeln stattfindende aktive Rekrutierung der Basophilen in die Ödeme hinein⁶⁸. Dieses Phänomen kann jedoch nur durch eine jeweils im akuten Schub bzw. im symptomfreien Intervall durchgeführte, vergleichende Bestimmung der Basophilen überprüft werden.

Turktas⁶⁹ gehörte zu den ersten, der auf die Notwendigkeit einer Schilddrüsendiagnostik bei Patienten mit chronischer Urtikaria hinwies. Sowohl Leznoff (1983) als auch Koch (2001) konnten daraufhin einen Zusammenhang der Urtikaria mit Autoimmunthyreoiditiden feststellen, sich die genauen Automatismen und insbesondere die Rolle der AA nicht erklären^{70 71 72}. Eine direkte Verbindung der CU mit einem autoimmunen Geschehen der Schilddrüse kann in dieser Studie ebenfalls vermutet werden: 8 Patienten ohne AA zeigten mikrosomale Schilddrüsenantikörper, 4 Patienten hatten Antikörper gegen Thyreoglobulin. Bei einer Patientin der

AA⁺-Gruppe konnten Thyreoglobulin-Antikörper gefunden werden. Diese Patientin war nach einer Substitutionsbehandlung erscheinungsfrei. Die bei ihr parallel behandelte Borreliose kann aber auch für einen Erregerbedingten Zusammenhang mit der chronischen Urtikaria sprechen. Diese Korrelation wurde schon früher beschrieben⁷³.

Bei den AA⁻-Patienten konnte ebenfalls durch eine Substitutionstherapie die Symptomatik der Schilddrüsenerkrankung verbessert oder sogar ein vollständiges Sistieren der CU erzielt werden.

Eine Erklärung für einen eventuellen Zusammenhang zwischen Autoimmunthyreoiditiden und AA liefert möglicherweise der folgende Denkansatz: es ist bekannt, dass Autoantikörper nicht nur mit dem TSH-Rezeptor der Schilddrüsenepithelzellen (z.B. beim M. Basedow), sondern auch mit anderen Membranantigenen reagieren können. Eine Bindung an den TSH-Rezeptor kann sowohl zur Inhibition (TBI=Thyreoida-blockierende Immunglobuline) als auch zur Stimulation (TSI=Thyreoida-stimulierende Immunglobuline) führen. Es können deshalb in Patientenseren gleichzeitig blockierende und stimulierende Antikörper auftreten. Es ist demnach denkbar, dass auch FcεRIα-Autoantikörper bei vielen Patienten ohne urtikarielle Klinik auftreten, bzw. dort an einer Inhibition der Mastzelldegranulation beteiligt sind. Somit kommt es bei solchen Patienten erst gar nicht zur Ausbildung von Quaddeln - sie sind gewissermaßen immun. Bei einigen Patienten kommt es jedoch durch die AA zu einer Stimulation der Rezeptoren (wie auch bei einigen Formen der autoimmunen Hyperthyreose⁷⁴), folglich auch zu einer Aktivierung der Mastzelldegranulation und klinisch zur CU.

Bis die Pathogenese der CU im Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen genau geklärt ist, sollte nicht darauf verzichtet werden, Schilddrüsen-Autoantikörper in der Urtikaria-Diagnostik weiterhin zu bestimmen. Der versuchsweise Einsatz von Schilddrüsenhormon über 6-8 Wochen könnte die CU auch bei euthyreoter Stoffwechsellaage, aber Vorkommen von Schilddrüsen-Autoantikörpern, positiv beeinflussen⁷¹.

Die quantitative Immunglobulin-Bestimmung ergab keine signifikant erhöhten IgG-Werte bei AA⁺-Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden auch unauffällige, nicht signifikante Werte für IgA-, IgE-, und IgM-Antikörper gefunden. In der Literatur wurde bisher nur von niedrigen Serum-IgE-Spiegel bei AA⁺-Patienten berichtet^{8 55}. Einen möglichen Zusammenhang mit einer erhöhten IgE-bindenden Rezeptordichte auf Mastzellen bei CU-Patienten und damit einer verminderten Anzahl von freiem, nachweisbaren IgE konnte nicht bestätigt werden: unabhängig von den AA wies jeder zweite Patient leicht erhöhte IgE-Spiegel auf; ein Hinweis auf eine atopische Diathese. In der IgM-Bestimmung waren in je 25 % meist nur geringfügig erhöhte Werte zu finden. Diese standen dann jeweils im Zusammenhang mit akuten, zum Zeitpunkt der Untersuchung nachweislich bestehenden Infektionen.

In der Literatur wird beschrieben, dass durchgemachte Hepatitis C-Infektionen besonders häufig bei Patienten mit Urtikaria nachzuweisen sind⁷⁵. In dieser Untersuchung konnte das nicht beobachtet werden. Der Nachweis von Hepatitis C-Antikörpern ergab sich lediglich bei einer Patientin; diese war aber nicht behandlungsbedürftig. In jüngeren Veröffentlichungen wird ebenfalls deutlich, dass aus diesem Grund mittlerweile davon abgesehen wird, Patienten mit CU auf HCV zu testen^{76 77 78}.

Bei 17 Patienten wurden erhöhte Hepatitis B-Antikörper-Titer gefunden. Diese waren bei unseren Patientenkollektiven immer als Hinweis auf durchgeführte Schutzimpfungen mit bestehender Immunität zu werten. Eine akute oder chronische Hepatitis B-Infektion als Auslöser bzw. Triggerfaktor einer Urtikaria konnte in dieser Studie bei keinem Patienten gefunden werden. Wohl eher ist die Urtikaria die Folge einer Hepatitis B-Erkrankung (30 % der Patienten entwickeln urtikarielle Exantheme während der prodromalen Phase)⁶. Für die künftige CU-Diagnostik kann daraus abgeleitet werden, dass die routinemäßige HBV- und HCV-Serologie-Bestimmung nicht notwendig ist. Diese sollte lediglich bei auffallend erhöhten Transaminasen bestimmt werden.

In der medizinischen Literatur gibt es eine Vielzahl von Studien, die gastrointestinale Erreger als Ursache von Urtikaria oder Angioödem nennen. Ein definitiver Beweis steht aber immer noch aus⁷⁹.

In dieser Studie zeigte sich, dass sowohl der Anteil der gastrointestinalen Infestationen unter den AA⁺-Patienten, als auch unter den AA⁻-Patienten relativ groß war (n=7/27; 26 % vs. n=30/111; 27.3 %). Auch in der Nachuntersuchung betrug die Zahl der AA⁺-Patienten mit pathologischen Stuhlkulturen noch n=6/20; damit 30 %. Diese Zahlen entsprechen jedoch nicht den Ergebnissen aus anderen Studien. Während bei einer Untersuchung von Pasricha und Mitarbeitern eine parasitäre Infektion bei 61.5 % der Patienten mit Urtikaria bestand⁸⁰, betrug diese Zahl bei Studien von Volonakis et al. und Kauppinen et al. unter Kindern mit Urtikaria nur 1.3 %⁸¹ und 3 %⁸². Der hohe Anteil der nachgewiesenen parasitären Infektionen bei der Nachuntersuchung der AA⁺-Patienten (6/20) lässt vermuten, dass gerade *Candida albicans* eine bedeutende Rolle in der Auslösung der chronischen Urtikaria spielt und für das Fortbestehen der Erkrankung, wenn keine Therapie durchgeführt wird, verantwortlich ist. Es ist theoretisch denkbar, dass z.B. entzündungsbedingte Kofaktoren im Serum der Patienten die Affinität der Autoantikörper zu den FcεRIα-Rezeptoren stark erhöhen. Auch könnten Analogien zwischen Epitopen der *Candida albicans* und dem FcεRIα-Autoantikörper eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CU spielen („Antigenes Mimikry“)⁸³.

Die Ergebnisse der Urinuntersuchungen gaben keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven oder einen klinischen Einfluss auf die Urtikaria. In der Literatur wird ebenfalls über eine fehlende Assoziation einer Infektion des Urogenitaltraktes mit der CU berichtet⁷⁹.

Von einer Additiva-freien Diät, die von fast zwei Dritteln der untersuchten Patienten mit CU durchgeführt wurde (65.2 % (n=90)), profitierten insgesamt 39 Patienten (43.3 %) mit entweder vollständiger Erscheinungsfreiheit, deutlicher oder geringer Besserung. In jüngeren

Studien ergibt sich jedoch im Vergleich zu unserem Ergebnis eine höhere Anzahl von Patienten mit Besserung des Schweregrades der CU (73 % (49/67) bzw. 62.4 % (126/202) nach Diät)^{44 84}: Dies hängt möglicherweise mit der besseren Compliance dieser Patienten zusammen, denn die Diät wurde jeweils im Rahmen einer prospektiven Studie zur Erfassung von pseudoallergischen Reaktionen auf Lebensmittel bei CU unter strikten, standardisierten Bedingungen durchgeführt. Dies stand hier nicht primär im Vordergrund: die Diät wurde den Patienten nur einmal erläutert und sollte dann selbständig weitergeführt werden.

Interessant ist jedoch, dass bei der Nachuntersuchung zwei AA⁺-Patienten ein Erfolg der Diät (Elimination der wissentlich provokanten Nahrungsmittel) zu vermerken war, während bei der nach Erstvorstellung durchgeführten Additiva-freien Diät kein einziger Patient mit AA eine vollständige Remission der Urtikaria aufwies. Eine Einnahme dieser Nahrungsmittel führte bei diesen Patienten auch wieder unweigerlich zur Ausbildung von Quaddeln. Zuberbier und Mitarbeiter fanden AA sowohl bei Patienten mit CU als auch bei Patienten mit einer Pseudoallergie auf Nahrungsmittel, deren Symptome sich durch eine Eliminationsdiät verbesserten. Sie folgerten daraus, dass AA bei Urtikaria-Patienten entweder keine pathophysiologische Relevanz haben oder ein Synergismus dieser Antikörper und anderer Auslöser, z.B. Nahrungsmittel, für das Auftreten von klinischen Symptomen verantwortlich sind.⁸⁵ Da jedoch bei diesen zwei Patienten in der Nachuntersuchung keine AA mehr im Blut nachzuweisen waren und die CU offensichtlich pseudoallergischer Natur war, liegt die Erklärung einer pathophysiologische Bedeutungslosigkeit der AA in diesem Falle nahe.

Die bei den konsiliarischen Zusatzuntersuchungen gefundenen infektiösen Erkrankungen der AA⁺-Patienten lassen mutmaßen, dass die AA eher zu Infektionen tendieren oder dass gerade diese Patienten in ihrer Immunabwehr geschwächt und deshalb anfälliger für Infektionen sind. Eine statistische Signifikanz war jedoch nicht zu erkennen.

Es ist bekannt, dass sich Zielgewebe hinsichtlich seiner Reaktivität in Abhängigkeit von modulierenden Entzündungsmediatoren und Hormonen ändert. Das bedeutet, dass sich z.B. bei Infektionen die CU verschlechtern kann.

Mit 37 % vs. 21.6 % zeigte die AA⁺-Patientengruppe eine hohe Prävalenz von HNO-Foci. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass tendenziell eine ätiologische Verbindung zwischen Infektionen der oberen Luftwege und einem autoimmunen Geschehen besteht. In einer Studie von Liekenbröcker et al. konnten bei 17.2 % (25/145) von CU-Patienten pathologische Geschehen des HNO-Bereichs nachgewiesen werden⁶⁴.

Allerdings stellt das kürzlich entdeckte SCIA (streptococcal collagen-like surface protein) an der Oberfläche von Streptokokken der Gruppe A, welches als wichtiger Trigger einer autoimmunen Reaktion gilt⁸⁶, eher einen Auslöser der CU dar, als die FcεRIα-Autoantikörper es tun. Die Besserung der klinischen Symptomatik der Patienten, v.a. in der Nachuntersuchung, nach Therapie mit Antibiotika oder Steroiden, stützen diese Hypothese.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven in der internistischen Untersuchung und Gastroskopie, in der Ultraschalluntersuchung des Abdomens, im Röntgen-Thorax und in den Bereichen Zahnmedizin, HNO, Gynäkologie und Urologie traten nicht auf.

Auffällig häufig bestand eine Helicobacter pylori (HP)-Infektion des Magens mit n=3 der AA⁺- und n=4 der AA⁻-Patienten. Laut Literatur können nach einer HP-Eradikation bis zu 100 % der Patienten von der Urtikaria geheilt sein⁸⁷. Shiotani berichtet über einen Heilungserfolg bei nur 73 % der Patienten nach HP-Eradikation bei einer untersuchten Gesamtpopulation von n=26 mit CU. Hier zeigten 23 % (6/26) eine Totalremission und 50 % (13/26) eine Teilremission⁸⁸. In der vorliegenden Studie führte eine Eradikationsbehandlung bei n=3 der AA⁺-Patienten nach der Erstvorstellung oder Nachuntersuchung zumindest teilweise zu einem Rückgang ihrer Symptomatik. Aber auch hier konnten nach der Eradikation, wie auch in Shiotanis Studie, weiterhin serologisch anti-HP-Immunglobuline nachgewiesen werden. Somit bleibt vielfach trotz

Behandlung eine klinisch symptomlose, jahrelang persistierende Infektion bestehen, die toleriert wird, aber auch plötzlich eine überschießende Immunantwort bewirken kann. Ein Zusammenhang zwischen CU und HP scheint sicher, die Pathogenese ist jedoch noch nicht genau bekannt⁸⁹. Vermutet wird eine durch HP ausgelöste systemische Wirkung, die zu einer erhöhten Permeabilität der Darmmukosa für alimentäre Antigene führt oder auch gewisse immunmodulatorische Mechanismen in Gang setzt⁹⁰. Da eine Eradikation häufig zu einer Regression der CU führt, sollte in Hinblick auf Diagnostik und Therapie der CU nicht auf die Untersuchung von HP verzichtet werden.

In 47.8 % konnte die CU nach der Erstkonsultation einer möglichen Genese oder gewissen Triggerfaktoren zugeordnet werden. Bei der Nachuntersuchung der FcεRIα-positiven Patienten betrug die Quote 85 %; dieser hohe Anteil dürfte wohl als Resultat einer intensiveren Diagnostik der CU bei diesen Patienten sein.

In einer Studie von Trachsel⁵⁴ konnte bei 25 % der untersuchten Patienten ein möglicher Auslöser der Urtikaria eruiert werden. Dabei spielten bei 15% Infektionen (vs. 34.8 % in dieser Studie), bei 13 % Allergien und bei 8% Autoimmunität eine Rolle. Triggerfaktoren konnten immerhin bei 49% der Patienten gefunden werden: in 29 % physikalische (vs. 9.4 %), in 12 % pseudoallergische (vs. 3.6 %), in 8 % beide Formen. In anderen Studien beträgt der Anteil der Infekt-assoziierten Urtikariaformen sogar 64 %, der der pseudoallergischen 9 %⁸³. Diese unterschiedlichen Ergebnisse hängen wohl auch mit der „Ausrichtung“ der jeweiligen Untersucher zusammen und wie intensiv in dieser Hinsicht Diagnostik betrieben wurde.

Auch in dieser Studie wird deutlich, dass Infektionen eine wichtige Rolle in der Entstehung bzw. Ausprägung einer CU spielen. Der größte Anteil der untersuchten Patienten zeigte gastrointestinale Erkrankungen (u.a. Darmcandidosen).

Bisher wurden allerdings nur Assoziationen zwischen bakteriellen Infektionen mit *Helicobacter pylori*, die Streptokokkentonsillitis bei

Kindern und Erwachsenen, chronische Sinusitiden, Zahnabszesse, sowie Schilddrüsen-Autoantikörpern als Auslöser vermutet^{6 83}.

Die Bedeutung chronischer, oft inapparenter Infekte als potentielle Triggerfaktoren und Auslöser der Urtikaria scheint als sicher zu gelten, wenngleich genaue und vergleichbare Zahlen darüber in der Literatur nicht zu erheben sind.

Nachuntersuchung:

In der Nachuntersuchung konnten bei 19 von 20 Patienten mit AA bei der Wiedervorstellung keine FcεRIα-Antikörper mehr nachgewiesen werden. Hier hat man es folglich mit instabilen Autoantikörpern zu tun. In der Literatur wurde bisher über dieses Geschehen bei der CU noch nicht explizit im Rahmen einer Nachkontrolle der FcεRIα-Antikörper berichtet. Allerdings kommen bei internistischen Erkrankungen, wie z.B. dem Morbus Basedow, häufiger spontane Remissionen der Autoantikörper vor⁹¹. Da sowohl die FcεRIα-Autoantikörper als auch die TSH-Rezeptor-Autoantikörper der Klasse der IgG-Immunglobuline angehören, wäre eine spontane Rückbildung der FcεRIα-Autoantikörper bei der CU ebenfalls möglich. Auch in anderen Studien^{92 93 94} - unabhängig von der Erkrankung der CU - konnte die Instabilität von Autoantikörpern demonstriert werden: Ferreira et al. veröffentlichten die Beobachtung, dass beim systemischen Lupus erythematoses natürlich vorkommende Auto-Antikörper über eine betrachtete Zeitspanne von drei Monaten eine Instabilität aufweisen⁹³. Die Forschungsgruppe um Carella konnte nach einer Interferon α-Therapie bei Autoimmunthyreoiditis bei einem Großteil der behandelten Patienten zeigen, dass die Autoantikörper nicht mehr nachweisbar waren⁹⁴. Inwieweit in diesem Zusammenhang aber die unterschiedlichen Therapieansätze bzw. der zeitliche Rahmen eine Rolle spielen, konnte nicht erklärt werden.

Als weitere Gründe für den fehlenden Nachweis von FcεRIα-Autoantikörpern wären deren eingeschränkte „Lebenszeit“ durch verschiedene Reaktionen, ein zeitlich bedingter AA-Verbrauch oder ein Maskieren durch Bindung aller AA an freie Rezeptoren denkbar.

Beim Krankheitsverlauf der nachuntersuchten AA⁺-Patienten fiel auf, dass fast 50 % der Patienten nach Behandlung der Grunderkrankung bzw. Sanierung der Foci vollständig beschwerdefrei waren. Ein Fünftel gab deutliche bis geringe Besserung an, ein Drittel der Patienten hatte keine wesentlichen Veränderungen erfahren. Interessant war jedoch das Ergebnis der Verteilung der CU nach deren Verlaufstypen: chronisch-rezidivierende Formen gingen entweder in Erscheinungsfreiheit über oder wurden chronisch-kontinuierlich. Chronisch-kontinuierliche Formen hatten auch im Verlauf eine vergleichsweise schlechte Prognose. Am besten war der Verlauf unter den chronisch-intermittierenden Formen. Die Anwesenheit von Autoantikörpern hat demnach keinen Einfluss auf die Verlaufsform der CU. Die CU hat jedoch eine schlechte Prognose, wenn sie denn in eine chronisch-kontinuierliche Form übergeht oder schon zu Beginn eine solche ist.

Durch Konsultation mituntersuchender Ärzte konnten keine neuen Ursachen herausgefunden werden. Auch nahm keiner der Patienten neben der durchgeführten Fokus-orientierten Medikation außergewöhnliche bzw. Urtikaria auslösende Medikamente ein, die zusätzlich Einfluss auf die AA hätten nehmen können. Die Merkmale Anzahl der Quaddeln pro Schub, Dauer des Bestehens der Quaddeln, zeitliches Auftreten der Quaddeln, bevorzugt befallene Lokalisationen und Quaddelgröße entsprachen in der Nachuntersuchung den Ergebnissen der Erstvorstellung.

Ferner traten bei den noch von der CU betroffenen Patienten gehäuft Angioödeme auf (72.7 %). Eine CU bei AA⁺-Patienten mit assoziierten Angioödem ist offensichtlich schwieriger zu therapieren als eine CU ohne Angioödem. Beschrieben wurde dieses Ergebnis bisher nicht.

Begleitsymptome bei den Patienten, die noch in der Nachuntersuchung unter CU zu leiden hatten, waren neben lokalem und generalisiertem Juckreiz auch Flush, Bronchospasmus, Kopfschmerz, Arthralgien und Fieber (bei gleichzeitig bestehender Laryngitis). Gastrointestinale

Symptome waren nach Remission der AA sichtlich verschwunden. Theoretisch ist denkbar, dass die Autoantikörper im direkten Zusammenhang mit Rezeptoren der Darmmukosa stehen oder die durch zusätzliche gastrointestinale Erkrankungen in ihrer Permeabilität veränderte Darmmukosa die AA passieren lässt, um im Darmlumen selbst eine Reaktion auszulösen.

In der Nachuntersuchung wurde von keinem der Betroffenen über im Nachhinein manifest gewordene Erkrankungen oder das Auftreten der CU im Zusammenhang mit Infektionen oder Infektionskrankheiten berichtet.

Auch der Diät-Erfolg zweier Patientinnen sollte eher auf die konsequente Nahrungsselektion zurückgeführt werden als auf die Remission der AA. Allerdings kann diese einen sekundären positiven Effekt auf die Heilung dargestellt haben.

Wärme, Schweiß und Stress als subjektiv empfundene Auslöser der Urtikaria, sind erklärbar durch die psychovegetativen Auswirkungen einer solchen Erkrankung und nicht spezifisch für die autoimmune Form der CU.

Bei n=17 (85 %) konnte ein Auslöser in der Nachuntersuchung aufgrund der langfristigen, engmaschigen Diagnostik ermittelt werden. Es überwogen Infektions-bedingter Auslöser, v.a. Darmcandidosen, die schließlich unter einer antimykotischen Therapie bei allen Patienten zum Sistieren der CU führten. Drei Patienten mit allergischen Auslösern und zwei Patienten mit Kombinationen aus intestinaler Candidose und Sinusitis bzw. Gastritis konnten gleichermaßen erfolgreich therapiert werden. Die Therapie von Schilddrüsenerkrankungen konnte bei zwei Patienten eine Remission der CU bewirken. Eine vollständige Beschwerdefreiheit einer idiopathischen Urtikaria in 3 Fällen konnte ebenfalls erzielt werden. Eine Kälteurtikaria heilte spontan. Die Kontrolle mit Kälteexposition (s. Methodenteil) verlief hier unauffällig.

Eine bestehende Druckurtikaria und zwei Fälle von Urticaria factitia ließen sich nur symptomatisch beeinflussen. Dieses Ergebnis zeigt eindrücklich,

dass physikalische Formen der Urtikaria als solche kausal nicht therapierbar sind, Formen der CU mit infektiöser Genese aber sehr erfolgreich auf Focus-orientierte Therapien ansprechen.

Dieses Resultat unterstützt den Vorschlag zu einer generellen Suche nach Foci als Auslöser der Urtikaria, lässt aber auch den Schluss zu, dass die physikalische Urtikaria weiterhin nur symptomatisch behandelt werden kann. Ein Blick auf die Antihistaminika-Therapie bei den Patienten dieser Studie zeigt jedoch sehr deutlich, dass bei den meisten Patienten damit jeweils nur ein vorübergehender Erfolg zu verzeichnen war. Wegen des mangelnden Ansprechens und der häufig nur unzureichenden Symptomminderung (z.B. Juckreiz) bei Anwendung nur eines Antihistaminikums kam es vor allem bei AA⁺-Patienten wiederholt zum Medikamentenwechsel. Die subjektiv bewerteten Erfolge der Therapien zeigen, dass Autoantikörper-negative Patienten offensichtlich besser auf Antihistaminika ansprechen. Allein die Kombination zweier oder mehrerer Antihistaminika und die Behandlung begleitender Erkrankungen konnte in sehr vielen Fällen die Symptomatik der Urtikaria der AA⁺-Patienten verbessern. Aus dem autoimmunologischen Pathogeneseansatz der CU tun sich mit immunregulatorischen Medikamenten neue Behandlungsmöglichkeiten auf. Die postulierten Erfolge durch Plasmapherese, Cyclosporin A, intravenöse Immunglobulintherapie oder einen Therapieansatz, bei dem durch Imitierung der α -Untereinheit des Fc ϵ RI α -Rezeptors die Autoantikörper spezifisch abgefangen und damit unwirksam gemacht werden können, bleibt somit nur schwersten Verlaufsformen der (Autoimmun-) CU vorbehalten^{95 96}. Der bloße Nachweis von Fc ϵ RI α -Autoantikörpern rechtfertigt eine solche Therapie nicht, da es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um lediglich temporär nachweisbare Autoantikörper handelt, die möglicherweise ein Epiphänomen einer zugrundeliegenden entzündlichen Erkrankung darstellen. Eine Hilfestellung zur Therapiefindung liefert die folgende Urtikaria-Scale. (s.Tab.10, S.93):

Bewertung des Schweregrades bei der CU mit Behandlungsstrategie

				Punktzahl
Verlaufstyp	Chron. intermitt. (1 Punkt)	Chron. rez. (2 Punkte)	Chron. kont. (3 Punkte)	
Betroffene Lokalisationen (Gesichts- und Halspartie, Arme, Beine und/oder Stamm)	Max. 1 Lokalisation (1 Punkt)	Max. 2 Lokalisation (2 Punkte)	>2 Lokalisationen/ Disseminierter Befall (3 Punkte)	
Assoziierte Angioödeme	Keine (0 Punkte)	Extraoral (1 Punkt)	Intraoral (2 Punkte)	
Begleitsymptome (Flush, Bronchospasmus, Kopfschmerz, Arthralgien, gastrointestinale Symptome)	Keine (0 Punkte)	Mind. 1 (1 Punkt)	Mehrere (2 Punkte)	
Pruritus	Kein (0 Punkte)	Mäßig (1 Punkt)	Stark (2 Punkte)	
Gesamt (max. 12 Punkte)				

2-4 Punkte	Schweregrad I	H1-Antagonist (evtl. zusätzlicher H1-oder H2-Antagonist)	Behandlung der bestehenden Grunderkrankung und/oder Absetzen von Urtikaria auslösenden Medikamenten und/oder Pseudoallergenarme Diät, Karenz verdächtiger Nahrungsmittel nach Diät- und Symptomtagebuch
5-8 Punkte	Schweregrad II	H1-und H2-Antagonist in erhöhter Dosis; ggf. H1-Kombinationen	
9-12 Punkte	Schweregrad III	H1-und H2-Antagonist bzw. H1-Kombinationen (1. und 2. Generation)in erhöhter Dosis und/oder Antimykotische Therapie bei intestinaler Candidose (versuchsweise auch bei Nachweis <10⁵ Hefen)	

Tab. 10 Urtikaria-Scale

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie kommen wir zu dem Schluss, dass auf eine generell übliche, sehr detaillierte Diagnostik bei der chronischen Form der Urtikaria verzichtet werden kann. Wichtig ist hingegen die Suche nach Triggerfaktoren der CU wie bestehende entzündliche Foci (Darmcandidose, Helicobacter pylori-Gastritis, HNO-Erkrankungen) oder Schilddrüsenerkrankungen. Dabei kann nach folgendem Schema verfahren werden: Die Basis-Diagnostik sollte immer eine gründliche Anamnese (s. Fragebogen im Methodenteil) und körperliche Untersuchung, physikalische Tests, kleines Blutbild, CRP/BSG, Schilddrüsenparameter (TSH, T3/4, incl. Autoantikörper), Stuhluntersuchung und Helicobacter-Atemtest/-Serologie beinhalten. Je nach Verdacht kann als Zusatzdiagnostik durchgeführt werden: Differenzial-Blutbild, CAP-RAST-Bestimmungen, zahnärztliche Untersuchung, Bestimmung von C3, C4, ANAs, ENAs; bei begründetem Verdacht zusätzlich folgende Bildgebende Diagnostik: Röntgen Thorax und Nasennebenhöhlen, Gastroskopie, Sonographie Abdomen.

Die in der Literatur häufig beschriebene Leberdiagnostik (Hepatitis-Serologie, Leberenzyme) sowie Hautbiopsien, Proteinelektrophorese, Bestimmung von Kryoglobulinen und Kälteagglutininen, sowie gynäkologische/ urologische Untersuchungen können in der Diagnostik als nachrangig betrachtet werden.

6. Zusammenfassung

Die chronische Urtikaria (CU) ist nach wie vor eine polyätiologische Erkrankung, bei der der Nachweis von FcεRIα-Autoantikörpern (AA) bei 30-60% der Patienten auch auf eine autoimmune Genese hinweist. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die klinische, diagnostische und therapeutische Relevanz dieser AA zu untersuchen. Mittels eines Immunoblot-Verfahrens konnten in einem Patientenkollektiv von n=138 nur bei 19.6% (27/138) AA im Serum nachgewiesen werden. In kaum einem betrachteten Merkmal unterschieden sich dabei AA⁺-Patienten signifikant von AA⁻-Patienten: Epidemiologie, durchschnittliche Dauer der Urtikaria, Verlauf, Dauer und Lokalisation der Quaddeln, begleitendes Beschwerdebild, tageszeitliches Auftreten, physikalische Tests und Diäterfolg waren jeweils unabhängig vom Auftreten der AA. In beiden Patientenkollektiven spielte gleichermaßen die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen und eine Helicobacter pylori-Eradikation für die erfolgreiche Therapie der CU eine entscheidende Rolle. AA⁺-Patienten wiesen z.T. eher intestinale Candidosen und HNO-Infektionen auf und hatten tendenziell häufiger erhöhte CRP- und BSG-Werte. In einer angeschlossenen Nachuntersuchung der AA⁺-Patienten nach durchschnittlich 17 Monaten fiel der AA-Nachweis in 19 von 20 Fällen negativ aus. Daher kann ferner davon ausgegangen werden, dass AA nur temporärer Natur sind und zur Gruppe der transienten Autoantikörper gezählt werden können. Sie stellen womöglich nur ein Epiphänomen einer zugrundeliegenden entzündlichen Erkrankung dar. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit unterstreicht die Bedeutung chronischer, häufig inapparenter Infektionen als mögliche Auslöser der CU und die aus diesem Grund im Vordergrund stehende Fokussuche mit entsprechender Therapie des Grundleidens; dies sollte grundsätzlich weiterhin auch unabhängig vom Auftreten von AA erfolgen. Vor dem Hintergrund dieser Arbeit muss das Auftreten von AA neu beurteilt werden.

7. Literaturverzeichnis

- ¹ Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW (1993) Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 328: 1599-1604
- ² Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK, Greaves MW, Barr RM (1996) Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 106: 1001-1006
- ³ Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kin  t JP, Kaplan AP (1997) Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 99: 461-465
- ⁴ Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA (1996) Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 98: 89-98
- ⁵ Ferrer M, Kin  t JP, Kaplan AP (1998) Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti- Fc  RI-(  -subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 101: 672-676
- ⁶ Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E (1998) Urticaria - clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Springer, Berlin
- ⁷ O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW (1997) The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 136: 197-201

⁸ Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW (1991) Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 21: 695-704

⁹ Czarnetzki BM (1989) The History of Urticaria. Int J Dermatol 28: 52-57

¹⁰ Ehrlich P (1879) Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebsmastzellen und der eosinophilen Leukozyten. Arch J Anat Physiol 3: 166-169

¹¹ Dale HH, Laidlaw PP (1910) The physiological action of β -imidazole-thylamine. J Physiol 41: 318-344

¹² Prausnitz K, Küstner H (1921) Studien über die Überempfindlichkeit. Zentralbl Bakteriologie 86: 160-169

¹³ Schäfer T, Ring J (1993) Epidemiology of Urticaria. In: Burr ML (1993) Epidemiology of Clinical Allergy. Monogr Allergy Basel, Karger 31: 49-60

¹⁴ Grabbe J, Czarnetzki BM (1992) Akute und chronische Urtikarias. Dtsch med Wochenschr 117: 1365-1370

¹⁵ Lehmach JG, Rosenstreich DL (1992) Clinical Aspects of Chronic Urticaria. Clin Rev Allergy 10: 281-301

¹⁶ Weißbecher R, Voigtländer V (2003) Allergische Krankheiten. In: Jung EG, Moll I (Hrsg) Dermatologie, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart

¹⁷ Greaves MW (1995) Chronic urticaria. N Engl J Med 332: 1767-1772

- ¹⁸ Nielsen EW, Gran JT, Straume B, Mellbye OJ, Johansen HAT, Mollnes TE (1996) Hereditary angio-edema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. J Intern Med 239: 119-130
- ¹⁹ Paul E, Greilich KD, Dominante G (1987) Epidemiology of urticaria. Monogr Allergy 2: 87-115
- ²⁰ Fritsch P (1998) Dermatologie und Venerologie - Lehrbuch und Atlas. Springer Berlin
- ²¹ Holgate ST (1996) Allergologie. Ullstein-Mosby, Berlin
- ²² Grabbe J (2001) Physikalische Urtikaria. Allergologie Jahrgang 24, Nr. 10: 447-456
- ²³ Haas N, Klapproth I, Czarnetzki BM (1995) Vergleichende Studie zur Häufigkeit, Diagnostik und Therapie der Urtikaria in einer Hautpoliklinik. Allergologie 18: 110-113
- ²⁴ Welsch U (1997) Sobotta - Farbatlas der Zytologie, Histologie und Mikroskopischen Anatomie des Menschen, 5. Auflage, Urban & Schwarzenber, S.69
- ²⁵ Zentrum für Unterrichtsmedien im Internet e.V.; www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/12/bs12-58.htm

- ²⁶ Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW (2002) Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 46: 645-57
- ²⁷ Merk HF (2001) Therapie der chronischen Urtikaria. *Allergologie* Jahrgang 24, Nr. 10: 491-502
- ²⁸ Orfanos CE, Garbe C (2002) Therapie der Hautkrankheiten. 2. Auflage, Springer Berlin
- ²⁹ Grattan CEH, Powell S, Humphreys F (2001) Management and diagnostic guidelines for urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 144: 708-714
- ³⁰ Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, Barlow RJ, Greaves MW (1992) Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 339: 1078-80
- ³¹ Wang B, Rieger A, Kilgus O, Ochiai K, Maurer D, Födinger D, Kinét JP, Stingl G (1992) Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via FcεRI. *J Exp Med* 175: 1353
- ³² Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, Hanau D, de la Salle C (1992) Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI). *J Exp Med* 175: 1285
- ³³ Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J (2003) Immunology, 5th edition WH Freeman, New York

- ³⁴ Penhallow RC, Class K, Sonoda H, Bolen JB, Rowley RB (1995) Temporal Activation of Nontransmembrane Protein-tyrosine Kinases following Mast Cell FcεRI Engagement. *J Biological Chemistry* 270: 23362-23365
- ³⁵ Jouvin MH, Kinét JP (1998) Expression and function of the high-affinity receptor for IgE in asthma. In: Marone G, Austen KF, Holgate ST, Kay AB, Lichtenstein LM. *Asthma and allergic diseases. Physiology, immunopharmacology and treatment*. Academic Press, London, S. 59-74
- ³⁶ Marone G, Spadaro G, Palumbo C, Condorelli G (1999) The anti-IgE/anti-FcεRIα autoantibody network in allergic and autoimmune diseases. *Clin Exp Allergy* 29: 17-27
- ³⁷ Maurer D, Fiebiger E, Reininger B, Wolff-Winiski B, Jouvin MH, Kilgus O, Kinét JP, Stingl G (1994) Expression of Functional High Affinity Immunoglobulin E Receptors (FcεRI) on Monocytes of Atopic Individuals. *J Exp Med* 179: 745-750
- ³⁸ Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager M, Kinét JP, Stingl G (1995) Serum IgG autoantibodies directed against the α chain of the FcεRI: A selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 96: 2606-2612
- ³⁹ Fiebiger E, Stingl G, Maurer D (1996) Anti-IgE and anti-FcεRI autoantibodies in clinical allergy. *Curr Opin Immunol* 8: 784-789

- ⁴⁰ Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D (1998) Anti-FcεRIα autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 101: 243-251
- ⁴¹ Greaves MW (2000) Urticaria and Angioedema. In: Leung DYM, Greaves MW. *Allergic skin disease, a multidisciplinary approach*. Dekker, New York, S. 183
- ⁴² Grattan CEH, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CTC, Bradfield JW (1986) A serological mediator in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol* 114: 583-590
- ⁴³ Grattan CEH, Boon AP, Eady RAJ, Winkelmann RK (1990) The pathology of the Autologous Serum Skin Test Response in Chronic Urticaria Resembles IgE-Mediated Late-Phase Reactions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93: 198-204
- ⁴⁴ Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM (1995) Pseudoallergen-free Diet in the Treatment of Chronic Urticaria. *Acta Derm Venerol* 75: 484-487
- ⁴⁵ Repetto B, Bandara G, Wiggan GA, Gilfillan AM, Kochan JJ(1995) Functional characterization of the signal transduction events mediated by Fc epsilon RI alpha and gamma chimeric receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 107: 66-68
- ⁴⁶ Weiß C (2002) *Basiswissen Medizinische Statistik*, Springer Berlin: 239-243

- ⁴⁷ Gruber BL, Baeza M, Marchese M, Agnella V, Kaplan AP (1988) Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 90: 213-217
- ⁴⁸ Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G (2000) Anti-Fc ϵ RI α serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy* 55: 951-954
- ⁴⁹ Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW (1999) The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 140: 446-452
- ⁵⁰ Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, Black AK, Stingl G, Greaves MW, Barr RM (2002) Classification of anti-Fc ϵ RI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 110: 492-9
- ⁵¹ Kleine-Tebbe J, Sticherling M, Haustein UF (2001) Autoimmun-Urtikaria. Chronisch-rezidivierende Urtikaria durch autoreaktive Antikörper. *Allergologie* 24: 463-474
- ⁵² Juhlin L (1981) Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 104: 369-381
- ⁵³ Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S (1991) Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 30: 381-386

- ⁵⁴ Trachsel C, Pichler WJ, Helbling A (1999) Importance of laboratory investigations and trigger factors in chronic urticaria. *Schweiz Med Wochenschr* 129 (36): 1271-1279
- ⁵⁵ Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW (1999) Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE antibodies. *J Am Acad Dermatol* 40: 443-450
- ⁵⁶ Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP (1983) Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 71: 177-183
- ⁵⁷ Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH (1995) Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 96: 360-364
- ⁵⁸ Barlow RJ, Ross EL, MacDonald DM, Kobza Black A, Greaves MW (1995) Mast Cells and T lymphocytes in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 25: 317-322
- ⁵⁹ Ollert M, Ring J (2000) Urtikaria und Angioödem. In: Przybilla B, Bergmann KC, Ring J *Praktische allergologische Diagnostik*. Steinkopff, Darmstadt
- ⁶⁰ Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH (1969) Urticaria and angioedema - a review of 554 cases. *Br J Dermatol* 81: 588-597

⁶¹ Denk H, Böcker W, Heitz PU (1997) Gelenke. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.) Pathologie, 1. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, S. 891

⁶² Kaplan AP (1995) Urticaria and angioedema. In: Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER (eds.) Samter's immunologic diseases. New York: Little, Brown and Co 2: 1329-1343

⁶³ Soter NA (1991) Acute and chronic urticaria and angioedema. J Am Acad Dermatol 25: 146-154

⁶⁴ Liekenbröcker T, Körner M, Kapp A, Wedi B (2001) Korrelation der infektassoziierten chronischen Urtikaria mit positivem autologem Serumtest. Allergologie 24: 475-479

⁶⁵ Stephens CJM, Black MM (1989) Premenstrual eruptions: autoimmune progesterone dermatitis. Semin dermatol 8: 26-29

⁶⁶ Shelley WB, Shelley ED, Talanin NY, Santoso-Pham J (1995) Estrogen dermatitis. J Am Acad Dermatol 32: 25-31

⁶⁷ Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD (1998) The Effectiveness of a History-Based Diagnostic Approach in Chronic Urticaria and Angioedema. Arch Dermatol 134: 1575-1580

⁶⁸ Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM (2003) Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. Clin Exp Allergy 33: 337-41.

⁶⁹ Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E (1997) The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyreoiditis. *Int J Dermatol* 36: 187-190

⁷⁰ Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J (1983) Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 119: 636-640

⁷¹ Leznoff A, Sussman GL (1989) Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 84: 66-71

⁷² Koch P, Hanau A, Peter HJ, Metz M, Knop J, Maurer M (2001) Schilddrüsen-Autoimmunität bei chronisch rezidivierender Urtikaria. *Allergo J* 10: 40

⁷³ Olson JC, Esterly NB (1984) Urticarial vasculitis and Lyme disease. *Arch Dermatol* 120: 1017-1021

⁷⁴ Greaves M (2002) Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 23: 171-83

⁷⁵ Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H (1996) Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 35: 195-198

⁷⁶ Passeron T, Bahadoran P, Pugliese P, Lacour JP, Ortonne JP (2000) Lack of hypocomplementemia in chronic urticaria. *Arch Dermatol* 136: 558-559

- ⁷⁷ Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E (1999) Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study. *Arch Dermatol* 135: 1335-1339
- ⁷⁸ Zauli D, Deleonardi G, Grassi A, Bortolotti R, Lari F, Ballardini G, Bianchi FB (2001) Chronic urticaria. *Arch Dermatol* 137: 504
- ⁷⁹ Möller A, Zuberbier T, Chatraine-Hess S, Henz B (1995) Bedeutung der Fokussuche für die Urtikaria-Diagnostik. *Allergologie Jahrgang* 18, Nr. 11: 547-552
- ⁸⁰ Pasricha JS, Pasricha A, Prakash OM (1972) Role of gastro-intestinal parasites in urticaria. *Ann Allergy* 30 (6): 348-351
- ⁸¹ Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J (1992) Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allergy* 69: 61-65
- ⁸² Kauppinen E, Juntunen K, Lanki H (1984) Urticaria in children: retrospective evaluation and follow-up. *Allergy* 39: 469-472
- ⁸³ Wedi B, Liekenbröcker T, Kapp A (2001) Infektassoziation und Serumaktivität bei der chronischen Urtikaria – Ausdruck molekularer Mimikry? *Allergologie* 10: 480-490
- ⁸⁴ Pigatto PD, Valsecchi RH (2000) Chronic urticaria: a mystery. *Allergy* 55: 306-308

⁸⁵ Zuberbier T (2001) Pseudoallergene und chronische Urtikaria. *Allergologie* 54: 457-462

⁸⁶ Rasmussen M, Eden A, Bjorck L (2000) SclA, a novel-collagen-like surface protein of *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun* 68: 6370-6377

⁸⁷ Möller A, Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM (1995) Bedeutung der Fokussuche für die Urtikaria-Diagnostik. *Allergologie* 11: 547-552

⁸⁸ Shiotani A, Okada K, Yanaoka K, Itoh H, Nishioka S, Sakurane M, Matsunaka M (2001) Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. *Helicobacter* 6: 60-65

⁸⁹ Wedi B, Kapp A (1999) *Helicobacter pylori* infection and skin diseases. *J Physiol Pharmacol* 50: 753-76

⁹⁰ Wedi B, Kapp A (2002) *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 3: 273-82

⁹¹ Peter HH, Pichler WJ (1996) *Klinische Immunologie*. 2. Aufl., Urban & Schwarzenberg München S. 498-502

⁹² Wilson BE, Sun S, Ozturk M, Wands JR (1991) Stability of monoclonal antibody-defined epitopes. *J Immunol Methods* 139: 55-64

⁹³ Ferreira C, Mouthon L, Nobrega A, Haury M, Kazatchkine MD, Ferreira E, Padua F, Coutinho A, Sundblad A (1997) Instability of natural antibody

repertoires in systemic lupus erythematosus patients, revealed by multiparametric analysis of serum antibody reactivities. *Scand J Immunol* 45: 331-341

⁹⁴ Carella C, Mazziotti G, Morisco F, Manganella G, Rotondi M, Tuccillo C, Sorvillo F, Caporaso N, Amato G (2001) Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1925-1929

⁹⁵ Merk HF (2001) Therapie der chronischen Urtikaria. *Allergologie* 24: 491-502

⁹⁶ Grattan CE, O'Donnel BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW (1999) Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br Dermatol* 143: 365-72

8. Anlage

(Auflistung der Ergebnisse der Nachuntersuchung im Einzelnen)

Candida albicans (n=6 Patienten)

Bei der Erstvorstellung konnten bei 7/20 (35 %) nachuntersuchten Patienten u.a. Hefepilze im Stuhl nachgewiesen werden. Bei der Nachuntersuchung betrug die Anzahl derer mit intestinaler Candidose 6 (30%). In 5 Fällen handelte es sich dabei um Patienten mit vorangegangenen Hefepilznachweis bei der Erstvorstellung.

→ Alle 6 Patienten waren bei der Nachuntersuchung auch noch nicht erscheinungsfrei bzgl. ihrer Urtikaria.

Patient 1: Eine 39-jährige Patientin (Dauer der CU insgesamt: 16 Monate), bei der sowohl bei der Erstvorstellung als auch der Nachuntersuchung eine intestinale Candidose diagnostiziert wurde (jeweils ein Nachweis von 10^4 /g Cand. alb. in den Stuhlkulturen), zeigte eine vorübergehende Remission und insgesamt geringe Besserung der urtikariellen Symptomatik nach einer 3-wöchigen oralen Therapie mit Nystatin (Biofanal® 4x1 ml/d Suspension über 1 Woche, danach Candio Hermal Dragees® 3x2/d über 2 Wochen) nach der Erstvorstellung. Im Zuge der Nachuntersuchung wurde eine erneute Antimykotika-Therapie aufgrund des Verdachts auf eine erneute Candidabesiedelung eingeleitet.

→ Zum Abschluss bestand Erscheinungsfreiheit.

Patienten 2 und 3: Trotz einer antimykotischen Therapie bei zwei weiteren Patientinnen (68 und 32 J.) mit 10^4 /g Cand. alb. bzw. 10^7 /g Cand. alb. bei der Erstvorstellung, kam es nach einer antimykotischen Therapie insgesamt zu keiner Besserung der Urtikaria. Stuhlkulturen in der Nachuntersuchung ergaben erneut Cand. alb.-Konzentrationen von 10^5 /g und 10^3 /g Stuhl. Dazu passende gastrointestinale Beschwerden wurden angegeben. Auch hier wurde erneut in beiden Fällen eine Nystatin-Therapie durchgeführt.

→ Diese führte zu einer vollständigen Remission der CU.

Patient 4: Eine 63-jährige Patientin wurde aufgrund einer bei der Erstvorstellung festgestellten Helicobacter-pylori-positiven Gastritis medikamentös nach dem Triple-Schema behandelt (Omeprazol 2x20 mg/d, Clarithromycin 2x500 mg/d, Metronidazol 2x400-500 mg/d über 7 Tage). Die klinische Symptomatik änderte sich durch die Helicobacter-Eradikation nicht. Erst bei der Nachuntersuchung wurde eine antimykotische

Therapie (s.o.) eingeleitet, die aufgrund der sehr geringen Konzentration von *Cand. alb.* (1000/g) nach der Erstuntersuchung nicht durchgeführt worden war.

→ Die Patientin war daraufhin erscheinungsfrei.

Patient 5: Eine weitere Patientin (65 J.) wies bei Erstvorstellung eine *Helicobacter*-positive Gastritis, eine intestinale Candidose (*Cand. alb.* 10^4 /g) und eine chronische Refluxösophagitis auf. Nach einer *Helicobacter*-Eradikation und einer antimykotischen Therapie (s.o.) zeigte sich eine geringe Besserung der Urtikaria. Der H13-Atemtest in der Nachuntersuchung fiel negativ aus, die Stuhlkultur zeigte jedoch erneut gering *Candida alb.* (10^3 /g).

→ Die durchgeführte antimykotische Therapie führte bei der Patientin zur vollständigen Remission der Urtikaria.

Patient 6: Bei einer 44-jährigen Patientin konnte eine antimykotische Therapie (s.o.) aufgrund eines positiven Nachweises von Pilzerregern im Darm ($> 10^6$ /g *Cand. alb.* und 10^5 /g *Geotr. cand.*) bei der Erstvorstellung eine

→ vollständige Remission der chronischen Urtikaria bewirken.

***Helicobacter pylori* (nachgewiesen über den H13-INFAI-Atemtest):**

Die serologische Untersuchung mittels Immunglobulin G (*Helicobacter*-IgG) ergab erhöhte Titer (> 20 U/ml) bei $n=6$ (30 %). Bei 3 dieser 6 Patienten (15 %) fiel zusätzlich der Atemtest pathologisch aus.

Alle 6 Patienten waren bei der Nachuntersuchung nicht erscheinungsfrei. 3 von ihnen hatten parallel einen pathologischen Hefepilzbefund im Stuhl und wurden einer antimykotischen Therapie zugeführt. Eine Wiedervorstellung in der Urtikaria-Sprechstunde erfolgte danach nicht mehr.

Intestinale Candidose mit zusätzlichem Entzündungsherd im HNO- bzw. gastrointestinalem Bereich ($n=2$ Patienten):

Patient 1: Ein 39-jähriger Patient, bei dem aufgrund einer intestinalen Besiedelung mit *Bacillus spec.* ++ und 10^5 /g *Geotr.cand.* nach der Erstvorstellung eine Nystatin-Therapie (s.o.) durchgeführt worden war, zeigte daraufhin keine urtikariellen Symptome mehr. Allerdings käme bei diesem Patienten ein zusätzlicher entzündlicher Entzündungsherd als weiterer Auslöser in Frage: bei ihm bestanden eine chronische Sinusitis und Tonsillitis, die erst mit Antibiotika und langfristig mit topischen Steroiden behandelt werden mussten und damit dauerhaft nach subjektivem Ermessen ausheilten.

→ Bei Wiedervorstellung bestand Erscheinungsfreiheit. Die Steroid-Therapie war kurz zuvor abgeschlossen worden.

Patient 2: Eine 30-jährige Patientin, die aufgrund einer intestinalen Candidose (10^4 /g Cand. alb., 10^4 /g Cand. Krusei, Cand. parapsilosis +) bei Erstvorstellung mit Nystatin behandelt worden war, zeigte eine deutliche Besserung ihrer Symptomatik. Bei der Nachuntersuchung war jedoch weiterhin Candida albicans (10^5 /g) in der Stuhlkultur deutlich erhöht nachweisbar. Zusätzlich bestand eine Gastritis vom B-Typ (positiver HP-IgG-Nachweis und H13-Atemtest).

→ Die Eradikations-Therapie führte hier zur vollständigen Erscheinungsfreiheit.

Schilddrüsenerkrankungen (n=2 Patienten):

Patient 1: Ein 58-jähriger Patient wurde aufgrund einer Hypothyreose bei Z. n. Schilddrüsenteilresektion bei Struma nodosa (TSH: - 0.06 mU/l, fT4: + 26.4 pmol/l, Autoantikörper negativ) mit L-Thyroxin 200 µg behandelt. Die Therapie wurde aufgrund der pathologischen Schilddrüsenparameter, die bei der Erstkonsultation in der Urtikaria-Sprechstunde erhoben wurden, durch den brieflich informierten Hausarzt eingeleitet.

→ Der Patient war daraufhin erscheinungsfrei bzgl. seiner Urtikaria.

Patient 2: Dies war ebenso der Fall bei einer 40-jährigen Patientin, die wegen einer Autoimmunthyreoiditis durch ihren Internisten mit L-Thyroxin 50 µg behandelt wurde. Diese war durch die Labordiagnostik bei der Erstuntersuchung festgestellt worden (TSH: + 6.24 mU/l, fT4: 12.8 pmol/l, MAK: + 4200 KU/l (bis 35.0), TAK und TRAK negativ). Bei der Nachuntersuchung waren die Werte im Normbereich (TSH: 0.25 mU/l, fT4: 21.0 pmol/l, MAK: + 1983 KU/l (bis 35.0)). Da die Patientin über eine leichte, sich zentrifugal ausbreitende, lokalisierte Rötung um einen etwa 2-3 Wochen zurückliegenden Zeckenbiss klagte, führten wir bei ihr bei Erstvorstellung eine Borrelienserologie durch. Wir fanden IgG-Antikörper gegen Borrelien (IgG EIA im Serum: + 2250 U/ml und Immunoblot IgG im Serum: stark positiv; IgM EIA im Serum und Immunoblot IgM im Serum: negativ). Diese Borrelieninfektion wurde zeitgleich beginnend mit der L-Thyroxin-Therapie mit einer 2-wöchigen Doxycyclin 200 mg/d und 3-wöchigen Ceftriaxon-Antibiose 2x2g i.v. behandelt. Die serologische Kontrolle zeigte die Persistenz der Borrelien-IgG-Antikörper zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (IgG EIA im Serum: + 1000 U/ml und Immunoblot IgG im Serum: ausgeprägt positiv; IgM EIA im Serum und Immunoblot IgM im Serum: negativ). Dies war aber bei fehlender Klinik nur ein Hinweis auf eine stattgehabte Infektion. Persistierende IgG-Antikörper bei Z.n. Borrelienkontakt können erfahrungsgemäß sehr lange nach der Infektion nachgewiesen werden. Wir hatten klinisch keinen Hinweis für eine frische Borreliose.

→ Letztlich ordneten wir ihre Erscheinungsfreiheit der durchgeführten Antibiose und suffizienten SchilddrüsenEinstellung zu.

(Pseudo-) Allergische Auslöser (n=3 Patienten):

In zwei Fällen konnte ein Zusammenhang mit bestimmten Nahrungsmitteln bzw. -zusatzstoffen als Auslöser für die Urtikaria hergestellt werden.

Patient 1: Eine 77-jährige Patientin berichtete über Unverträglichkeiten gegenüber Milchprodukten, Fisch und Fleisch. Eine bei ihr durchgeführte Prick-Testung mit standardisierten Nahrungsmittellösungen (u.a. Kuhmilch roh, Kartoffeln, Eiweiß, Kasein), Aeroallergene wie Tierepithelien und Hausstaubmilben fiel negativ aus. Die CAP-RAST-Bestimmung dieser Allergene ergab jeweils Klasse 0.

→ Aufgrund der von der Patientin trotzdem selbst durchgeführten permanenten Karenz von Fisch, Milchprodukten und Fleisch kam es zur Erscheinungsfreiheit.

Eine von unserer Seite angebotene Placebo-kontrollierte Nahrungsmittel-Provokation wurde von der Patientin aber abgelehnt. Hier bleibt also letztlich der zur CU führende Mechanismus unklar.

Patient 2: Eine 32-jährige Patientin gab eine Unverträglichkeit gegenüber Erdbeeren, Kartoffeln, Fleisch, Knoblauch, Tomaten und Tomatenerzeugnissen wie Ketchup an. Eine CAP-RAST-Untersuchung gegen Tomaten und Kartoffeln ergab auch hier keinen Nachweis spezifischer IgE-Antikörper, eine Prick-Testung auf Schweine- und Hühnerfleisch blieb unauffällig.

→ Auch bei dieser Patientin führte eine ständig eingehaltene Karenz (v.a. Tomaten) zur Erscheinungsfreiheit.

Patient 3: Bei einem 40-jährigen Patienten bestand eine Katzenschuppenallergie (CAP-RAST 17.9 kU/l, Klasse 4).

→ Nach Weggabe seiner Katze war er fast vollständig quaddelfrei.

Allerdings bestand bei diesem Patienten auch eine Gastritis vom B-Typ (positiver HP-IgG-Nachweis und H13-Atemtest), die möglicherweise als eine zusätzliche infektionsassoziierte Komponente der Urtikaria zu werten war. Eine Eradikations-Therapie (s.o.) wurde erfolgreich durchgeführt.

→ Bei Wiedervorstellung bestand Erscheinungsfreiheit.

Physikalische Auslöser (n=4 Patienten):

Druckurtikaria (n=1 Patient):

Ein 39-jähriger Patient hatte eine im Druckprovokationstest nachweisbare verzögerte Druckurtikaria (Drucktestung (10 kg-Stempel) nach 6 Stunden). Sonstige Laborauffälligkeiten: positiver Nachweis von RNP, ENAs und Kälteagglutininen. Negativ waren jeweils ANAs, ds-DNS, SM, SS-A, SS-B, Scl 70, Centromer, Jo 1 und ANCA. Kryoglobulin- und Yersinien-IgG-Antikörper-Bestimmungen waren jeweils negativ.

Es fanden sich klinisch keine Hinweise für einen Fokus in den relevanten Fachbereichen HNO, Gastroenterologie und ZMK. Letztlich ist der Nachweis einzelner Autoantikörper-Subfraktionen unklar geblieben. Es gab auch keinen Hinweis für eine Kollagenose.

Mehrere Therapieversuche u.a. mit hochdosierten Antihistaminika (Cetirizin bis zu 40 mg/d) in Kombination mit H2-Blockern (Ranitidin 2x150 mg) und nichtsteroidalen Antiphlogistika (Indometacin 50-150 mg/d), sowie eine Steroidtherapie in Verbindung mit Dapson (Beginn mit Prednisolon 50 mg/Tag, Reduktion der Glukokortikoid-Dosis bei gleichzeitiger Gabe von Dapson 50 mg/Tag in der 1. Woche, 100 mg/Tag in der 2. Woche) wurden unternommen.

→ keine Besserung der Symptomatik.

Die Dapson-Therapie erforderte eine vorausgehende Methämoglobin- und Gluc-6-P-Dehydrogenase-Bestimmung, sowie regelmäßige Blutbild-, Leber- und Nierenwertkontrollen.

Eine anschließende Therapie mit Cyclosporinen A (300mg/Tag) wurde aufgrund der mangelnden Compliance beim Patienten vorzeitig nach zwei Wochen abgebrochen.

Urticaria factitia (n=2 Patienten):

Bei zwei Patienten (39 und 40 J.) wurde eine „Urticaria factitia“ diagnostiziert. In beiden Fällen führte auch eine zusätzlich diagnostizierte und entsprechend durchgeführte Helicobacter pylori-Eradikation (s.o.) im Rahmen der Erstvorstellung nicht zu einer Linderung der urtikariellen Symptome. Die Helicobacter pylori-IgG-Werte waren noch in der Nachuntersuchung bei beiden Patienten schwach positiv, im Vergleich zum Ausgangswert jedoch deutlich rückläufig. Die H13-Atemteste waren negativ. Damit ergaben sich keine Hinweise für eine weiter bestehende Infektion.

→ Die klinische Symptomatik hatte sich in beiden Fällen nicht gebessert.

Kälteurtikaria (n=1 Patient):

Bei einem 64-jährigen Patienten mit klinischer und in der physikalischen Testung nachgewiesener Kälteurtikaria kam es nach einer Klimatherapie (Aufenthalt in einem Heilstollen in Österreich) zu einer

→ Spontanheilung.

Die Laborwerte für ENAs, ANAs und Kryoglobuline waren bei unserer Kontrolle zum Ausschluss eines autoimmunen Geschehens negativ.

Idiopathische Urtikaria (n=3 Patienten):

In drei Fällen konnte trotz intensiver Fokussuche kein Auslöser gefunden werden; diese wurden als idiopathisch gewertet.

Patient 1:

Bei einer 4-jährigen Patientin verschwanden urtikarielle Hautreaktionen mit chronischem Pruritus unter Einnahme des Homöopathikums Urea herba ex urens®.

Ob es sich hierbei um eine Spontanremission handelte oder der Verlauf dem Homöopathikum zuzuschreiben war, bleibt spekulativ.

→ Bei Wiedervorstellung bestand Erscheinungsfreiheit.

Patient 2: Ein 65-jähriger Patient, der *als einziger zusätzlich bei der Nachuntersuchung AA⁺ aufwies*, litt bei der Erstvorstellung unter einer Alopecia areata universalis.

Im Rahmen der Fokussuche wurde kein auffälliger Laborparameter gefunden. Die Fokussuche blieb ergebnislos. Antikörper gegen Magenparietalzellen, Schilddrüsenautoantikörper, ANAs und ENAs waren negativ. Ein Zusammenhang mit der Alopecia areata universalis wäre dennoch denkbar.

→ Bei der Nachuntersuchung bestand Erscheinungsfreiheit.

Patient 3: Der dritte Patient (22 J.) dieser Untergruppe zeigte trotz erfolgreicher Behandlung einer anfangs bestehenden Sinusitis (CT-Befund) nie eine Besserung der Urtikaria. Es konnte kein anderer Fokus eruiert werden.

→ keine Erscheinungsfreiheit; kontinuierliche Einnahme von Levocetirizin (10 mg/d) weiter erforderlich.

9. Abkürzungsverzeichnis

AA	FcεRIα-Autoantikörper
AA ⁺	FcεRIα-Autoantikörper-positive Patienten
AA ⁻	FcεRIα-Autoantikörper-negative Patienten
Abb.	Abbildung
ANAs	Antinukleäre Antikörper
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
chron.	Chronisch
CRP	C-reaktives Protein
CU	Chronische Urtikaria
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ENAs	extrahierbare nukleäre Antigene
HP	Helicobacter pylori
Ig	Immunglobuline
intermitt.	intermittierend
kont.	kontinuierlich
Lok.	Lokalisation
MAK	mikrosomale Antikörper (auch: anti-TPO-AK)
od.	oder
rez.	rezidivierend
Tab.	Tabelle
TRAK	TSH-Rezeptorautoantikörper
TSH	Thyreostimulierendes Hormon
T3, T4	Trijodthyronin, Thyroxin
u.	und
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

10. Danksagung

Frau Professor Ingrid Moll danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit an ihrer Klinik durchführen zu können.

Ausdrücklich danken möchte ich Herrn Dr. Robert Weißbecher für seine vorzügliche Betreuung über den gesamten Zeitraum der Arbeit. Unverzichtbar war seine Unterstützung sowohl in den organisatorischen und inhaltlichen Belangen in der Zeit der Untersuchungen als auch in der folgenden Zeit der Auswertung und der Diskussion der Arbeit. Seine kontinuierliche Betreuung und seine Kritik waren mir eine sehr große Hilfe und trugen wesentlich zum Gelingen der Studie bei.

Herrn Dr. Arno Kromminga und seinen Mitarbeitern aus dem Labor Arndt und Partner in Hamburg, Frau Finger aus dem Mykologischen Labor der Dermatologischen Klinik, Herrn Schoder, Herrn Supplieth und Herrn Brose aus dem Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin und dem Team der Allergologieabteilung gebührt ein ganz besonderer Dank.

Auch möchte ich mich sehr bei Herrn Professor Ralf Paus für seine konstruktive Kritik und seine Anregungen bezüglich der Durchführung und Auswertung der Arbeit bedanken.

Meinen lieben Eltern, die mich mein gesamtes Studium hindurch mit einer solch großen Selbstverständlichkeit begleitet haben, danke ich von ganzem Herzen für ihre liebevolle Unterstützung.

11. Lebenslauf

Antonie Roll
Kiefernweg 16
D-53127 Bonn

* 7. August 1978 in Hamburg

1991-1997	Clara-Fey-Gymnasium, Bonn-Bad Godesberg
1994-1995	St. Columba's College Dublin, Irland
10/97-09/00	Medizinstudium, Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
09/99	Ärztliche Vorprüfung
08/00	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/00-11/03	Medizinstudium, Universität Hamburg
09/02	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/03	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/02-09/03	Praktisches Jahr
	LBK St. Georg, Hamburg (Chirurgie)
	Royal Victoria Hospital Belfast, Nordirland (Chirurgie)
	Universitätsspital Zürich, Schweiz (Dermatologie)
	Universitätskliniken Eppendorf, Hamburg (Innere Med.)
ab Januar 2004	Forschungstätigkeit am Universitätsspital Zürich, Schweiz (Allergologie/Dermatologie)



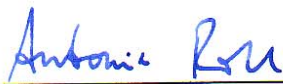
A. Roll

Hamburg, 2003

12. Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.



A. Roll

Hamburg, 2003