

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Experimenteller Nachweis der Symptomreduktion
bei Kälteurtikariapatienten durch Dosissteigerung
von Desloratadin**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Degener

aus Hennigsdorf

Gutachter/in: 1. Prof Dr. med. M. Maurer
 2. Prof. Dr. med. T. Biedermann
 3. Priv.-Doz. Dr. med. N. Schröder

Datum der Promotion: 19.11.2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	6
1.1. Die Kälteurtikaria, Definition und Klassifikation	6
1.2. Die Kälteurtikaria - Historie und Epidemiologie	9
1.3. Die Ätiologie der Kälteurtikaria.....	9
1.3.1. Pathomechanismus	10
1.4. Diagnostik der Kälteurtikaria	11
1.5. Therapie der Kälteurtikaria.....	12
1.6. Zielsetzung	15
2. Methoden	17
2.1. Patientenkollektiv	17
2.2. Studienablauf	18
2.3. Medikation	21
2.4. Apparative Methoden.....	22
2.4.1. Kälteprovokation	22
2.4.2. Volumetrie.....	26
2.4.3. Thermographie.....	28
2.5. Sicherheit.....	30
2.6. Statistik	30
3. Ergebnisse	32
3.1. Patientenkollektiv	32
3.1.1. Demographische Daten	32
3.1.2. ACUSI - Kälteurtikaria-spezifische Anamnese	35
3.2. Schwellentemperaturen	37

3.3.	Schwellenzeiten	41
3.4.	Korrelation der Schwellentemperaturen und Schwellenzeiten	45
3.5.	Zusammenhang Schwellenwerte und ACUSI	46
3.6.	Volumetrische Daten.....	47
3.6.1.	Quaddelvolumina 15 Minuten nach Provokation.....	47
3.6.2.	AUC der Quaddelvolumina	48
3.6.3.	Zeitlicher Verlauf der Volumenentwicklung	50
3.7.	Thermographische Daten	53
3.7.1.	Hypertherme Fläche 15 Minuten nach Provokation	53
3.7.2.	AUC der hyperthermen Fläche	54
3.7.3.	Zeitlicher Verlauf der hyperthermen Flächenentwicklung	56
3.8.	Patientenevaluation der urtikariaspezifischen Symptome.....	59
3.8.1.	Symptomkontrolle	59
3.8.2.	Auftreten von Quaddeln	59
3.8.3.	Pruritus	60
3.8.4.	Brennen	62
3.9.	Unerwünschte Ereignisse (AE)	63
4.	Diskussion	66
4.1.	Verbesserung der urtikariellen Symptome unter Dosiserhöhung.....	66
4.2.	Die standardisierte Methode der Kältetestprovokation: TempTest®.....	71
4.3.	Konfluierend oder nicht-konfluierend: Was ist die bessere Methode?	72
4.4.	Die Volumetrie als objektive diagnostische Methode der KU.....	73
4.5.	Die Thermographie als objektive diagnostische Methode der KU.....	74
4.6.	Einteilung der Schwere einer Kälteurtikaria anhand von Schwellenwerten.....	75
4.7.	Ausblick	76
5.	Zusammenfassung	78

6. Abstract	80
7. Literaturverzeichnis	82
8. Anhang	90
8.1. Abkürzungsverzeichnis	90
8.2. Veröffentlichungsverzeichnis	92
8.3. Eidesstattliche Erklärung	93
8.4. Lebenslauf	94
8.5. Danksagung.....	95

1. Einleitung

Die Urtikaria ist eine häufige dermatologische Erkrankung, welche durch Quaddel- und Erythembildung sowie die Ausbildung von Angioödemem beschrieben ist. Gleichzeitig liegen meist Juckreiz oder Brennen vor. Urtikaria ist dadurch gekennzeichnet, dass sich die aufgetretenen Symptome meist innerhalb von einer bis maximal 24 Stunden nach Beginn zurückbilden (1;2). Bei einer mehr als sechs Wochen andauernden Symptomatik spricht man von einem chronischen Verlauf. Die genaue Prävalenz ist aufgrund fehlender Untersuchungen nicht bekannt. Man schätzt jedoch, dass 20 % der Bevölkerung mindestens einmal im Leben an irgendeiner Form der Urtikaria erkranken (3).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Diagnose und Therapie der erworbenen Kälteurtikaria (KU), einer Form der physikalischen Urtikaria. Die physikalischen Formen nehmen einen Anteil von 20 % bis 30 % der chronischen Urtikariaformen ein und zeichnen sich dadurch aus, dass die urtikariellen Symptome nach Einwirkung von verschiedenen physikalischen Reizen auftreten (3;4).

Bei der KU kommt es nach Kontakt mit Kälte jeglicher Form zu urtikariellen Hautveränderungen. Diese können bis zum anaphylaktischen Schock führen (5;6). Nach Kontakt der Schleimhäute im Rachen- und Halsbereich mit Kälte kann es ebenso zu lebensbedrohlichen Larynxödemen kommen (5-7). Die Diagnose wird anamnestisch und mit Hilfe von Kälteprovokationstests (CST, cold stimulation test) gestellt (6).

Eine Hauptrolle in der Entstehung dieser Reaktionen nimmt die Freisetzung von Mastzellmediatoren ein, wobei die genaue Ätiologie noch weitestgehend unklar ist (8). Bei der Therapie der KU spielen nicht-sedierende H1-Antihistaminika (nsAH) der zweiten Generation eine zentrale Rolle. Die aktuellen EAACI/GA²LEN/EDF/WAO-Leitlinien zur Urtikaria benennen diese als Standardtherapie. Gelingt eine Kontrolle der Beschwerden nicht, wird eine bis zu vierfache Erhöhung der Standarddosis empfohlen. Jedoch fehlen bislang klinische Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen, die die Sicherheit und Wirksamkeit einer Dosiserhöhung belegen (9).

1.1. Die Kälteurtikaria, Definition und Klassifikation

Die KU ist eine Form der physikalischen Urtikaria. Sie ist wie alle Formen der Urtikaria durch Quaddelbildung, Rötung und Pruritus oder Angioödembildung nach Kältekontakt charakterisiert (10-13).

Tab. 1.1: Klassifikation der Urtikariaformen (2)

Form	Subtypen
Spontane Urtikaria	Akute spontane Urtikaria Chronisch spontane Urtikaria
Physikalische Urtikaria	Kälteurtikaria Druckurtikaria Wärmeurtikaria Solare Urtikaria Urticaria factitia / Dermographische Urtikaria Vibratorische Urtikaria/Angioödeme
Andere Urtikariaformen	Aquagene Urtikaria Cholinergische Urtikaria Kontakturtikaria Anstrengungsinduzierte Anaphylaxie/Urtikaria

Diese kälteurtikaria-spezifischen Reaktionen werden u.a. durch die Freisetzung von Histamin, Leukotrienen und proinflammatorischen Mastzellmediatoren verursacht (4;6;14-16). Sie können durch den Kontakt mit kalten Oberflächen, kalter Luft oder Flüssigkeiten provoziert werden (4;17-19). Auch starke Temperaturabfälle oder eine Wiedererwärmung kommen als Auslöser in Betracht (5;7). Die Symptome treten direkt oder wenige Minuten nach dem Kältekontakt auf und bilden sich bei dem Großteil der Patienten nach bis zu einer Stunde zurück, können aber in seltenen Fällen auch länger bestehen (5;20-22).

Bei über 90 % der Patienten ist die KU erworben (23). Sie tritt im Vergleich zu anderen Formen der physikalischen Urtikaria häufiger sekundär, z.B. in Zusammenhang mit Infektionen, Neoplasien oder Immundefizienzen, auf (22). Daneben gibt es eine Vielzahl an seltenen atypischen Formen, bei denen die Diagnose durch Kälteprovokation allein nicht gestellt werden kann (4;18). Hier liegt der Fokus besonders auf einer genauen Anamnese, da der Symptombeginn meist einer Kombination aus verschiedenen Umweltbedingungen unterliegt (6;18).

Die seltenen autosomal dominant vererbaren Formen werden in den neuesten Leitlinien nicht mehr zum Kreis der Urtikariaformen gezählt, da hier entscheidende Unterschiede im Pathomechanismus vorliegen. Sie werden nur noch aus historischen

Gründen in Verbindung mit der Urtikaria gesehen (2). Dazu gehört die hereditäre KU vom verzögerten Typ, sowie das Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome (FACS), welches durch eine Mutation des *CIAS1*-Gens auf dem Chromosom 1q44 zur Aktivierung von Interleukin-1 β (IL-1 β) führt (24;25).

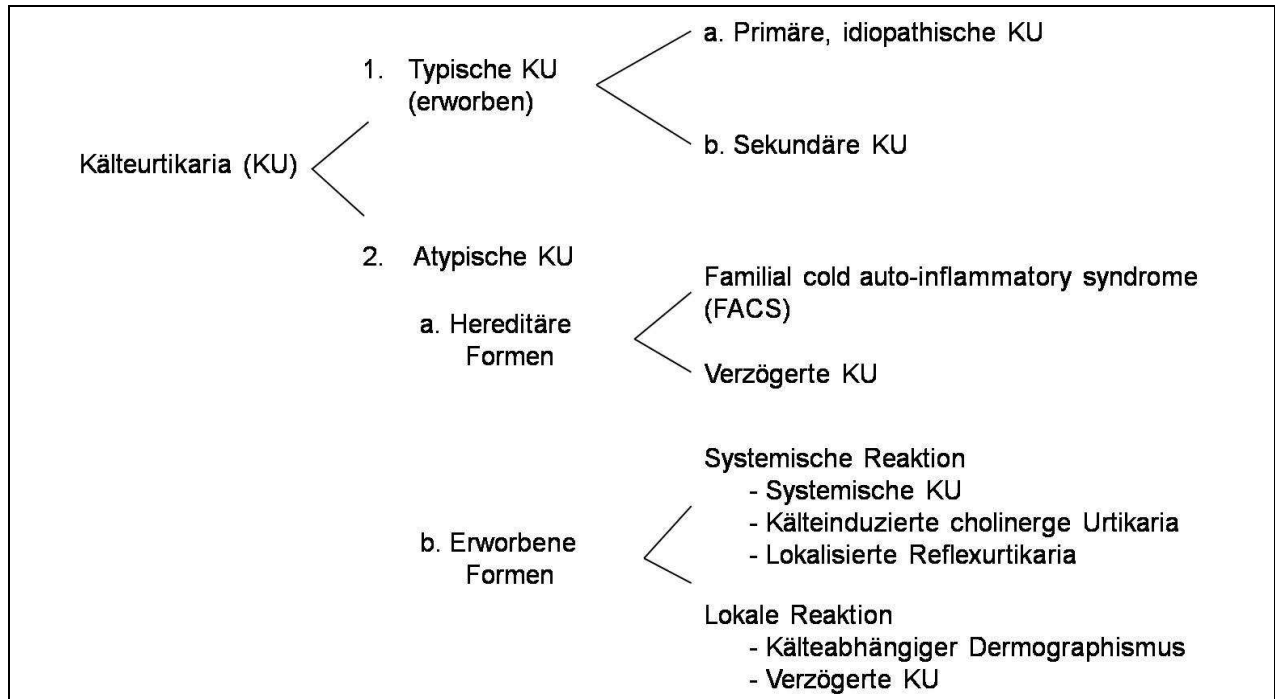


Abb. 1.1: Klassifikation der Kälteurtikaria (4;6;22)

Neben den Klassifikationen in typische und atypische Formen der KU lässt sich auch eine Einteilung nach Art der Reaktion vornehmen. Hier unterscheidet man Formen, die lokal am Provokationsareal eine positive Reaktion zeigen, von den KU-Formen mit generalisierter Reaktion (23). Weiter ist die Einteilung basierend auf der Symptomschwere, wie in Tabelle 1.2. zu sehen, möglich (23;26).

Tab. 1.2: Einteilung der Kälteurtikaria (KU) nach Symptomschwere (23;26)

Typ I	Lokale urtikarielle Reaktion und/oder Angioödem
Typ II	Systemische Reaktion mit hypotensiven Symptomen
Typ III	Schwere systemische Reaktion mit Schwindel, Desorientierung und Schock

1.2. Die Kälteurtikaria - Historie und Epidemiologie

Die ersten Beschreibungen in medizinischer Fachliteratur zur KU finden sich Mitte des 19. Jahrhunderts. Sie wurde als Hypersensitivität auf physikalische Kältereize beschrieben und man ordnete ihr zunächst die Entität einer physikalischen Allergie zu (22). Erst nach Berichten zu lebensbedrohlichen Schockreaktionen gegen Mitte des 20. Jahrhunderts gewann die KU mehr an Bedeutung und man beschäftigte sich zunehmend mit ihrer Pathogenese (12;27).

Die genauen Angaben zur Häufigkeit variieren stark. Rund 5,2 % - 33,8 % der Patienten mit physikalischer Urtikaria leiden an KU (18;19;23). Die Inzidenz wird auf 0,05 % geschätzt (19). Der Häufigkeitsgipfel zeichnet sich in einem Alter zwischen 20 und 30 Jahren ab (8). Das mittlere Alter, in dem die KU auftritt, liegt zwischen 18 und 25 Jahren mit einer Spannweite von drei Monaten bis zu 74 Jahren (8;23). Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Ein Zeitraum von vier bis sechs Jahren spiegelt die mittlere Dauer der Erkrankung wieder nach der es zur Remission oder Verbesserung der Beschwerden bei 50 % der Patienten kommt (6;8;19).

Es zeigt sich keine abgrenzbare geographische Präferenz, obgleich die Häufigkeit in Abhängigkeit von klimatischen Bedingungen leichten Schwankungen unterliegt. In kalten Klimazonen ist die Inzidenz leicht erhöht (23).

Eine Untersuchung an 220 Patienten zeigte, dass in fast 30 % der Fälle gleichzeitig eine andere Form der Urtikaria vorliegt. Den Hauptteil macht dabei die Kombination der KU mit einem positiven Dermographismus aus. Das gleichzeitige Vorliegen einer cholinergischen Urtikaria ist die zweithäufigste Kombination mit einem Anteil von 6,8 % an allen untersuchten Patienten. Andere Formen nehmen einen nur sehr geringen Anteil ein (8).

1.3. Die Ätiologie der Kälteurtikaria

Die Ursachen und zugrunde liegenden Mechanismen der KU sind noch weitestgehend unverstanden (1;6;8).

Schätzungen nach zu urteilen, weisen 20 - 30 % der Patienten mit primärer KU pathogenetisch relevante, im Blut zirkulierende Faktoren auf (22). Durch Injektion von Blutplasma eines Patienten in die Haut eines gesunden Probanden konnten diese Faktoren und somit die KU passiv übertragen werden (28).

Aufgrund erhöhter Immunglobulin E (IgE)- und anti-IgE-Autoantikörper-Titer wurden Autoimmunmechanismen zur Klärung der primären KU herangezogen (15;29;30). Einige Autoren berichten auch über eine erhöhte Inzidenz von Atopien bei Patienten mit KU. Genaue Zusammenhänge konnten jedoch nicht festgestellt werden (8;19).

Desweiteren fanden sich bei verschiedenen Untersuchungen Kryoglobulinämien vom monoklonalen IgG-Typ sowie vom gemischten IgG/IgM- oder IgG/IgA/Kryoglobuline-Typ (31-33). Ungefähr 3 - 4 % aller Kryoglobulinämien sind mit KU assoziiert (22;34). Bei diesen Patienten sollten zusätzlich hämatologische Erkrankungen und Neoplasien ausgeschlossen werden (7).

In Einzelfällen fanden sich auch verminderte Werte des C1-Esterase-Inhibitor, vom Komplementfaktor C4 sowie Lamin-B-Antikörper (35-37). Ein relativ kleiner Patientenanteil leidet zudem an Hypothyreose oder Autoimmunthyreoiditis (8).

Häufig stellt sich eine Vergesellschaftung mit viralen oder bakteriellen Infektionen dar (38). So fanden sich in Untersuchungen positive Serologien für Syphilis, Borreliose, Toxoplasmose und parasitäre Erkrankungen (12;23;39). Ebenso findet sich ein Zusammenhang mit der Besiedlung von *Helicobacter pylori* (40). Aber auch das Auftreten während einer akuten Tonsillitis, nach Pneumonien, Sinusitiden, Diarrhoen, Harnwegsinfekten oder anderen bakteriellen Infektionen ist beschrieben (22;23). Diese Funde könnten das Ansprechen bei 20 - 50 % der Patienten auf die Gabe von Antibiotika erklären (1;41-43).

Signifikant erhöhte Antikörpertiter gegen verschiedene Viren legen den Verdacht einer pathogenen Rolle dieser nahe. Untersuchungen zeigten erhöhte Titer für die infektiöse Mononukleose, das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis, Masern und Varizellen (39;44-47;47).

Bienenstiche oder Arzneimittelunverträglichkeiten, die zu urtikariellen Reaktionen führen, sind als nicht infektiöse Induktoren der KU beschrieben (48-51).

1.3.1. Pathomechanismus

Die urtikarielle Reaktion wird hauptsächlich durch eine direkte oder indirekte Stimulation von Mastzellen (Mast cell, MC) ausgelöst (12). Die klassische Quaddel, welche nach Kältereizung entsteht, stellt ein Ödem der oberen und mittleren Dermis dar (2). Diese und die weitere Erythementwicklung wird vornehmlich durch Histaminfreisetzung der degranulierenden MC hervorgerufen (14;15;52-54).

Daraufhin kommt es zur Vasodilatation von postkapillären Venolen und Lymphgefäßen der oberen Dermis (2). Die Stimulation von freien Nervenendigungen führt zur Freisetzung von modulierenden Neuropeptiden, wie beispielsweise der Substanz P, die diese urtikariaspezifische Reaktion weiter verstärken. Eine entscheidende Rolle scheinen dabei die C-Nervenfasern zu spielen. Eine Depletierung der Neuropeptide durch Capsaicin führt zu einer Reduktion der urtikariellen Reaktion (55). Die gleichzeitige Freisetzung von Komplementfaktoren, Chemotaxinen wie Leukotrienen, Prostaglandin D₂ und des plättchenaktivierenden Faktors (PAF) durch die MC führt dann zur Immigration von Neutrophilen, Eosinophilen, T-Helferzellen und Makrophagen in die betroffenen Regionen (16;56-59).

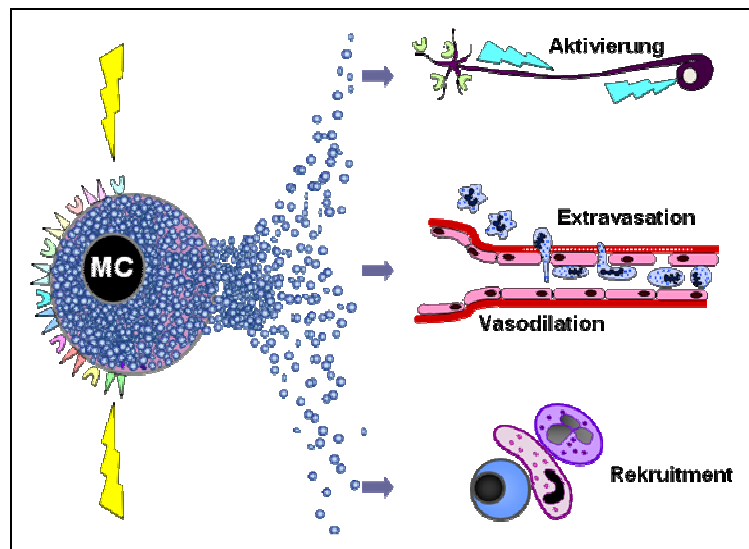


Abb. 1.2: Schematische Darstellung einer degranulierenden Mastzelle und ihrer Wirkungen

1.4. Diagnostik der Kälteurtikaria

Die Diagnose einer KU basiert neben der anamnestischen Erhebung auf dem positiven Ergebnis eines CST (2;22).

In der Literatur ist eine Vielzahl von verschiedenen Testverfahren beschrieben. So sind Provokationen mit Coolpacks, Wasserbädern, Ganzkörperexposition in kalten Räumen, Ethylchloridsprays oder mit Eiswasser gefüllte Behälter üblich (17;23;60;61). Die am weitesten verbreitete Methode ist die Applikation eines Eiswürfels für fünf oder zehn Minuten auf die Haut des Patienten. Vornehmlich wird hier der volare Unterarm verwendet (2;5;23).

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Testung mittels dem elektronischen Gerät TempTest[®] (EMO Systems GmbH, Berlin), welches auf dem Peltier-Effekt beruht (6;11;62). Dieses Gerät ermöglicht eine standardisierte und gleichzeitige Testung von unterschiedlichen Temperaturen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 45°C (\pm 0,1°C). Zum direkten Vergleich wurden 30 KU-Patienten und 30 Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (CSU) mit dem Eiswürfeltest getestet. Dabei lieferte der Eiswürfeltest bei 83 % der KU-Patienten ein positives Ergebnis. Die Provokation mit TempTest[®] zeigte bei 92 % eine positive Reaktion. Kein Patient mit CSU reagierte bei einem der beiden Verfahren positiv (11).

Die Messung mit dem TempTest[®] ermöglicht ebenso die objektive Bestimmung von Schwellentemperaturen (CTT, Critical Time Thresholds) und Schwellenzeiten (CSTT, Critical Stimulation Time Thresholds). Die CTT ist die höchste Temperatur und die CSTT die niedrigste Zeit, bei der es nach der Kälteprovokation noch zur Quaddelbildung kommt (11). Beschrieben wird ein Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und CTT. So beurteilten Patienten mit eher niedrigen CTT ihre KU als schwer (21).

Eine KU kann bei negativem CST jedoch nicht ausgeschlossen werden. Einzelfälle zeigen, dass eine längere Provokationsdauer oder auch die Variation des Ortes der Provokation erfolgen muss, um positive Reaktionen zu erzeugen (26).

Die Bestimmung spezifischer Laborparameter sollte bei Verdacht auf eine der KU zugrunde liegende Erkrankung erfolgen. Die Untersuchung auf Kryoglobuline wird bei allen Patienten empfohlen, da hiermit auch maligne Erkrankungen assoziiert sein können (2;7). Daneben sollten ebenso Entzündungsparameter sowie ein Differentialblutbild bestimmt werden um Infektionen auszuschließen (2).

1.5. Therapie der Kälteurtikaria

Die Behandlung der KU besteht hauptsächlich aus zwei Teilen. Erstens aus dem Vermeiden des Kältekontaktes und zweitens aus der symptomatischen medikamentösen Therapie (6).

Zur Vermeidung des Kältekontaktes gehört die detaillierte Aufklärung des Patienten bezüglich auslösender Faktoren und den möglichen lebensbedrohlichen systemischen Reaktionen. Hierzu gehören Maßnahmen, wie das Tragen von langer Kleidung bei kalten Temperaturen, der Verzicht auf Schwimmen in Gewässern oder Schwimmbädern

sowie Meidung von kalten Speisen oder Getränken. Dennoch ist eine vollkommene Vermeidung der Kälteexposition nicht immer möglich (6;9;23). Hilfreich ist die Bestimmung von CTT. Sie ermöglichen es dem Patienten auslösende Situationen und Umstände besser einzuschätzen und sie im täglichen Leben weitestgehend zu vermeiden (11;21).

Da in vielen Fällen die Ursache der KU unerkannt bleibt, beschränkt sich die Behandlung meist auf eine Reduzierung der Symptome (63).

Die EAACI/GA²LEN/EDF/WAO-Leitlinien empfehlen daher die Therapie mit Antihistaminika (AH) der zweiten Generation. Sie verhindern oder reduzieren zumindest die kälteurtikaria-spezifische Reaktion. Diese AH sind nicht oder nur wenig sedierend. Hinzu kommen anti-inflammatorische Effekte, die die Chance auf eine Symptomreduzierung durchaus erhöhen, und ein geringes Nebenwirkungsprofil. Für die KU werden vor allem Loratadin, Ceterizin, Mizolastin und Desloratadin genannt. Ältere, zum Teil für die KU zugelassene AH, werden aufgrund ihrer sedierenden Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen (9;63).

So zeigte die Therapie mit 5 mg Desloratadin (DL) über vier Tage bei KU-Patienten eine erfolgreiche Symptomkontrolle nach Provokation mit Eiswürfeln (64). Auch die Therapie mit 10 mg Mizolastin verringerte die kälteinduzierte Reaktion im Vergleich zu Placebo ohne das Auftreten unerwünschter Ereignisse (AE, Adverse events) (65). Neben der Einzeltherapie mit AH, wurde ebenso die Wirksamkeit in Kombination mit einem Leukotrienantagonisten untersucht. Hierbei zeigte sich nach Provokation, dass die Kombination von 10 mg Ceterizin und 20 mg Zafirlukast wirksamer ist, als die Einzeltherapien (66). Der Vergleich zwischen den klassischen AH Cyproheptadin und Ketotifen mit den neueren nicht-sedierenden Antihistaminika (nsAH) Loratadin und Ceterizin zeigt eindeutig Vorteile auf Seiten der nsAH (67). Die Beurteilung der Entstehung von Quaddeln und Pruritus nach Gabe von Ebastin in einer Dosis von 20 mg und Placebo ergab eine signifikante Abnahme dieser Parameter unter Verumtherapie. Kognitive Veränderungen wurden nicht hervorgerufen (10). Die Behandlung mit 20 mg Rupatadin verbesserte signifikant Schwellenzeiten und führte bei 52 % der Patienten zu Symptombefreiheit (68).

Tab. 1.3: Therapieempfehlungen mit hoher Evidenz für die Kälteurtikaria; CSTT: Cold-Stimulation Time Test (9)

Autor	Therapie	Patienten [n]	Ergebnisse
Villas, M.F. <i>et al.</i> , 1992	10 mg Loratadin vs. 10 mg Ceterizin	7	<ul style="list-style-type: none"> • Quaddelreduzierung: Loratadin 34,6 % Cettirizin 50,9 %
Bonadonna, P. <i>et al.</i> , 2003	10 mg Cetirizin vs. 2 x 20 mg Zafirlukast vs. Kombination beider	2	<ul style="list-style-type: none"> • Quaddelreduzierung bei allen Therapien, jedoch zeigte die Kombinationstherapie eine bessere Reduzierung
Dubertret, L. <i>et al.</i> , 2003	10 mg Mizolastin vs. Placebo	28	<ul style="list-style-type: none"> • CSTT: $p = 0,006$ • Quaddelbildung nach 3': $p = 0,015$ • Quaddelbildung nach 6': $p = 0,009$ • Juckreizintensität: $p = 0,005$ • 50 % Reduktion im Symptomscore: 67 %
Juhlin, L., 2004	5 mg Desloratadin	12	<ul style="list-style-type: none"> • weder konfluierende Quaddeln, noch Juckreiz • bei 9 Patienten traten nicht konfluierende Quaddeln auf
Magerl, M. <i>et al.</i> , 2007	20 mg Ebastin vs. Placebo	22	<ul style="list-style-type: none"> • Quaddelbildung: $p < 0,001$ • Moderater bis schwerer Juckreiz: $p < 0,001$ • Moderates bis schweres Brennen: $p < 0,05$
Metz, M, <i>et al.</i> , 2010	20 mg Rupatadin vs. Placebo	21	<ul style="list-style-type: none"> • CSTT: $p < 0,001$ • Pruritus: $p = 0.005$ • 52 % der Patienten erreichten Beschwerdefreiheit

Kann keine Besserung mit nsAH nicht erreicht werden, so besteht die Möglichkeit einer Therapie mit Cyproheptadin und Ketotifen. Diese Empfehlung beruht allerdings auf Daten mit niedrigem Evidenzgrad (69-71).

Eine kleinere Arbeit an drei Patienten, welche nicht auf die Standardtherapien mit den empfohlenen AH reagierten, zeigte eine deutliche Verbesserung der Quaddel- und Erythembildung nach Gabe von 10 mg und 20 mg Rupatadin, einem PAF-Rezeptorantagonisten (72).

Zusätzliche Therapieoptionen bestehen in der Anwendung mit Leukotrienantagonisten wie Montelukast, einem Ciclosporin oder Kortikosterioden (73-76). Allerdings sollte dies einzig als Alternative geschehen, nachdem die Standarddosis der nsAH bis auf das Vierfache erhöht wurde und es zu keiner Besserung kam (9).

Die Fallbeschreibung eines zwölfjährigen Mädchens mit KU zeigte, dass auch die Gabe von anti-IgE-Antikörpern wie Omalizumab das Auftreten der KU-assoziierten Symptome verhindert (77). Diese therapeutische Option funktioniert auch bei anderen Formen der Urtikaria (78-81). Weiter ist der Fall einer 62-Jährigen Patientin beschrieben, welche

seit ihrer Kindheit an schwerer KU, u.a. mit oropharyngealen Larynxödemen, litt. Sie wurde täglich subcutan mit 100 mg des IL-1-Rezeptorantagonisten Anakinra behandelt. Schon nach zwei Dosen war die Patienten beschwerdefrei (82).

Neben der symptomatischen Behandlung, sollte bei einer Erfolgsrate von bis zu 50 % eine kurative antibiotische Therapie angestrebt werden. Auch wenn keine zugrunde liegende Infektion gefunden wird, sollte diese Option versucht werden (19). Hier haben die Gabe von Penicillinen, oral oder intramuskulär, sowie die orale Gabe von Tetrazyklinen über eine Dauer von zwei bis vier Wochen Erfolge gezeigt (6;9;83).

Natürlich müssen Patienten aufgrund der Gefahr einer anaphylaktoiden Reaktion mit Notfallmedikamenten ausgestattet werden. Dazu gehören Kortikosteroide, Antihistaminika und Epinephrin zur subkutanen Injektion (6;23).

Der Aufbau einer Kältetoleranz wird ebenfalls beschrieben. Diese Toleranz entsteht durch kalte Bäder oder Aufenthalte in Kühlkammern. Wegen der Gefahr einer systemischen Reaktion muss dies unter ärztlicher Aufsicht erfolgen. Nach initialem Aufbau müssen die Patienten täglich weitere Provokationen durchführen, zum Beispiel mit kalten Duschgängen, um die Toleranz aufrecht zu erhalten (19;84).

Die Rolle von Capsaicin wurde schon erwähnt. Die topische Behandlung inhibiert das Auftreten von kälteurtikariellen Symptomen. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht geklärt (55).

1.6. Zielsetzung

Die Behandlung der KU ist in vielen Fällen schwierig, da es unter der empfohlenen Standardtherapie mit AH häufig zu keiner ausreichenden Symptomreduktion bei den Patienten kommt (19). Natürlich führt dies zu erheblichen Einschränkungen im täglichen Leben (63;85). Die internationalen Leitlinien zur Therapie der Urtikaria schlagen daher, bevor zu anderen Therapieoptionen übergegangen wird, eine bis zu vierfache Erhöhung der Antihistaminikadosis vor (9;63). Die Notwendigkeit dieser Dosissteigerung ist auch bei Patienten mit allergischer Rhinitis bekannt (86).

Durch eine insuffiziente, nicht leitliniengerechte Therapie sind viele Patienten lebensbedrohlichen Komplikationen ausgesetzt. Darunter fallen sowohl Erstickung durch Larynxödeme nach kalten Speisen oder Getränken als auch Ertrinken durch einen anaphylaktischen Schock während Aktivitäten im Wasser (6). Eine optimale, den

Leitlinien entsprechende Therapie der KU wird oft dadurch erschwert, dass die empfohlene vierfache Dosiserhöhung noch immer eine off-Label-Therapie darstellt.

Ein Grund dafür ist sicher die aktuelle Studienlage. Es gibt bisher nur wenige randomisierte Studien, welche solche Dosiserhöhungen bei Urtikariapatienten untersucht haben (9;63;87). Bezüglich der KU wurden bisher keine standardisierten Studien, die sich mit einer bis zu vierfachen Erhöhung der Standarddosis nsAH beschäftigen, veröffentlicht.

Das Hauptziel dieser Arbeit besteht darin zu untersuchen, ob eine Therapie mit 20 mg des AH Desloratadin vor dem Auftreten urtikariaspezifischer Hautveränderungen effektiver schützt als die Standarddosis (5 mg) oder eine Placebothherapie.

Gleichzeitig soll diese Studie, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, so standardisiert wie möglich durchgeführt werden, weshalb zur Kälteprovokation das TempTest[®]-Gerät verwendet wird. Diese Methode ermöglicht es CTT und CSTT sowie deren Verlauf nach Therapie genau zu bestimmen (6;11).

Aktuell stellt nur eine Studie den Zusammenhang von CTT und Krankheitsschwere sowohl als auch Krankheitsaktivität bei der KU dar. Die Schwere und Aktivität sind hier jedoch ausschließlich am subjektivem Befinden der Patienten festgemacht worden (21). Für die CSTT konnten ein solche Zusammenhänge noch nicht gezeigt werden. Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es somit mittels standardisierter Provokation bei verschiedenen Therapien diese Zusammenhänge zu untersuchen. Überprüft wird deshalb, ob mit der Verbesserung der kälteurtikaria-spezifischen Symptomatik unter Dosiserhöhung auch eine Verbesserung der Schwellenwerte auftritt.

Zur weiteren Objektivierung der Krankheitsschwere und -aktivität sowie der Therapieeffektivität zieht diese Arbeit Analysen der Quaddelentstehung und -größe als auch der hyperthermen Fläche nach Provokation heran. Hier finden erstmals überhaupt in der Untersuchung der Urtikaria die Methoden der Volumetrie und Thermographie Anwendung.

2. Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden 30 Patienten aus der Urtikariasprechstunde des Allergie-Centrum-Charité Berlin untersucht. Alle Probanden waren zwischen 18 und 75 Jahre alt. Die kälteurtikaria-spezifischen Symptome bestanden länger als sechs Wochen und waren auf AH sensibel.

Tab. 2.1: Einschlusskriterien

- Bestehen der Kälteurtikaria > 6 Wochen
- Antihistaminikasensible Symptome
- Effektive Kontrazeption bei weiblichen Probanden
- Einwilligung

Ausgeschlossen von der Untersuchung wurden Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen, bekannten allergischen Reaktionen auf das Prüfmedikament und akuter Urtikaria. Die Einnahme von AH, Leukotrienantagonisten oder Kortikosteroiden vor Beginn der Studie bedurfte einer entsprechenden Auswaschphase.

Tab. 2.2: Ausschlusskriterien

- Schwere, das Immunsystem beeinträchtigende Erkrankungen
- Gastrointestinale Erkrankungen, die die orale Aufnahme von Desloratadin beeinflussen
- Epilepsie, schwerwiegende neurologische Störungen, cerebrovaskuläre Attacken oder Ischämien
- Myokardinfarkt oder kardiale Arrhythmien mit medikamentöser Therapie
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Schwere hepatische Erkrankungen (ASAT, ALAT, GGT > doppelter Referenzbereich)
- Reaktionen auf Desloratadin, Loratadin oder andere Inhaltsstoffe des Medikamentes
- Tumorerkrankungen, die mittels Chemotherapie oder Radiatio behandelt werden
- Akute Urtikaria, Angioödeme oder Larynxödeme
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
- Behandlungsbedürftige psychische Erkrankungen
- Einnahme von Antihistaminika oder Leukotrienantagonisten 7 Tage vor Beginn der Studie
- Einnahme oraler Kortikosteroide 14 Tage vor Beginn der Studie
- Anwendung systemischer oder Depotkortikosteroide 21 Tage vor Beginn der Studie
- Schwangerschaft oder Stillen

2.2. Studienablauf

Die Untersuchung erfolgte doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert im Sinne einer explorativen Phase IV Studie im Crossover-Design.

Die in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten stellten sich vier Mal zur Untersuchung vor. Die Eingangsuntersuchung (Screening) und die Visite 1 lagen zwei Wochen auseinander. Die weiteren Besuche erfolgten im Abstand von drei Wochen.

Die Einnahme von 5 mg DL, 20 mg DL oder Placebo morgens erfolgte sieben Tage lang vor der ersten, zweiten und dritten Visite, einschließlich des Visitentages.

Außer bei der ersten Behandlungsphase durchliefen die Patienten vor Einnahme der Studienmedikation eine 14tägige Auswaschphase.

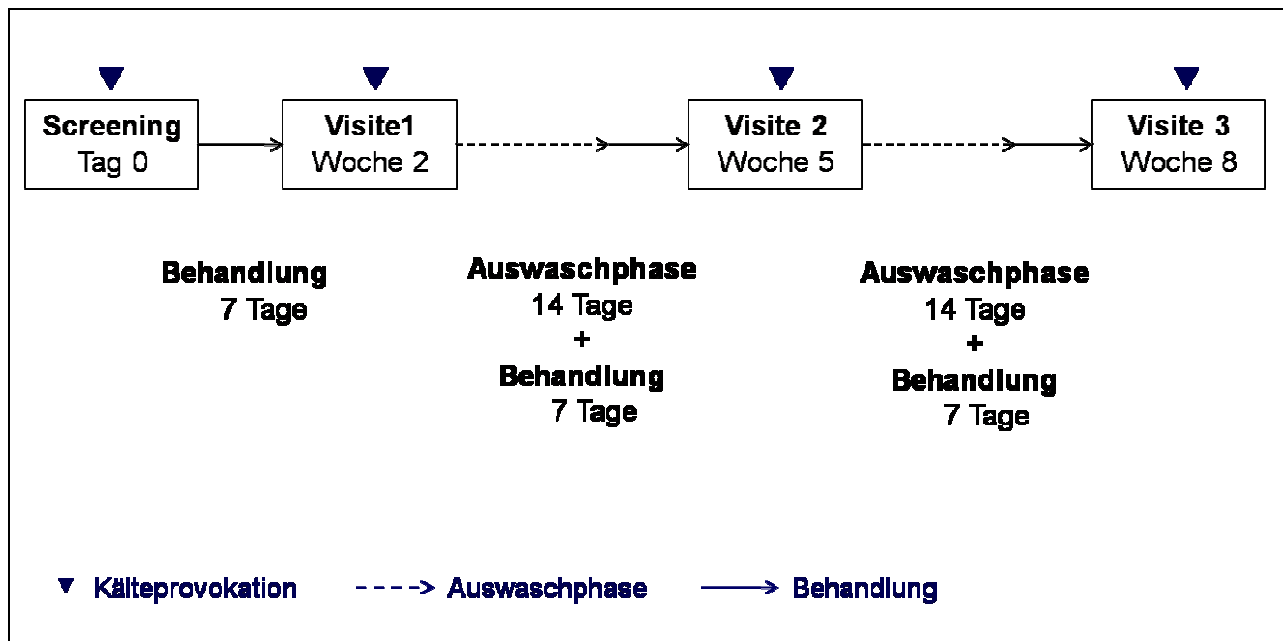


Abb. 2.1: Studiendesign

Beim Screening erfolgte nach einer ausführlichen Anamnese eine standardisierte fünfminütige Kälteprovokation mittels TempTest[®] 2.0 (4°C). Nach zehn Minuten wurde das Provokationsareal beurteilt. Patienten mit positiver Reaktion, d.h. Quaddel- und Erythembildung, sowie Pruritus, Zutreffen aller Einschlusskriterien, Abwesenheit aller Ausschlusskriterien und Vorhandensein der schriftlichen Einwilligung wurden in die Studie eingeschlossen.

Daraufhin wurden die Patienten körperlich untersucht, gefolgt von einer venösen Blutentnahme, Abgabe einer Urinprobe bei weiblichen Probanden, Blutdruck- und Pulsmessung und dem Schreiben eines Elektrokardiogramms (EKG).

Zusätzlich wurde mit dem Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI) der individuelle Schweregrad der KU jedes Patienten erhoben. Dieser Fragebogen beurteilt die Art, das Auftreten und die Häufigkeit der kälteurtikariellen Beschwerden. Gleichzeitig erfragt er die bisherige Behandlung der KU sowie die individuelle Schweregradeinschätzung des Patienten und erlaubt die subjektive Schweregradeinteilung der KU in „leicht“, „mittel“ und „schwer“ nach einem Punktesystem. Die Patienten kreuzten pro Frage nur die Antwort an, welche ihre schlimmsten Beschwerden oder die umfangreichste Therapie widerspiegelt.

<p>Dauer der Kälteurtikaria: _____ Monate Jahre</p> <p style="text-align: center;">ACUSI (Acquired Cold Urticaria Severity Index)</p> <p>Bitte lesen Sie die folgenden Fragen aufmerksam durch und entscheiden sich dann für eine Antwort, indem Sie ein Kreuzchen (<input type="checkbox"/>) machen.</p> <p>1. Was waren die schlimmsten Beschwerden, die Ihre Kälteurtikaria jemals verursacht hat?</p> <p><input type="checkbox"/> Quaddeln, Rötungen oder Juckreiz <input type="checkbox"/> Tiefe Haut- oder Schleimhautschwellungen / Angioödem (z.B. an Augen, Lippe, Zunge) <input type="checkbox"/> Kreislaufbeschwerden / Schwindel oder Schluckbeschwerden / Luftnot <input type="checkbox"/> Bewusstlosigkeit / Schock</p> <p>2. Als Ihre Urtikaria am Schlimmsten war: In welcher Jahreszeit traten im Freien Beschwerden auf, weil es zu kalt war? (also nicht durch Schwimmen)</p> <p><input type="checkbox"/> Nur im Winter (Dezember-März) <input type="checkbox"/> Im Winter und im Frühjahr und Herbst <input type="checkbox"/> In allen Jahreszeiten</p> <p>3. Welche maximale Behandlung Ihrer Kälteurtikaria war bisher notwendig?</p> <p><input type="checkbox"/> Es reichte, die Kälte zu meiden oder warme Kleidung zu tragen <input type="checkbox"/> Antihistaminika, entweder bei Bedarf oder durchgehend eingenommen <input type="checkbox"/> Ich mußte meine Notfallmedikation anwenden (Kortison oder Adrenalin) <input type="checkbox"/> Ich mußte vom Notarzt behandelt werden</p> <p>4. Wie häufig hatten Sie Beschwerden, als Ihre Kälteurtikaria am Schlimmsten war?</p> <p><input type="checkbox"/> Selten, etwa 1 oder 2 mal im Monat <input type="checkbox"/> Gelegentlich, etwa 1 mal pro Woche <input type="checkbox"/> Häufig, mehrmals pro Woche <input type="checkbox"/> Täglich oder fast täglich</p> <p>5. Bitte beurteilen Sie insgesamt die Schwere Ihrer Kälteurtikaria:</p> <p><input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark</p>	<p>ACUSI Auswertung</p> <p>Frage 1 <input type="checkbox"/> 1 Punkt <input type="checkbox"/> 2 Punkte <input type="checkbox"/> 3 Punkte <input type="checkbox"/> 4 Punkte _____ Punkte</p> <p>Frage 2 <input type="checkbox"/> 1 Punkt <input type="checkbox"/> 2 Punkte <input type="checkbox"/> 3 Punkte _____ Punkte</p> <p>Frage 3 <input type="checkbox"/> 1 Punkt <input type="checkbox"/> 2 Punkte <input type="checkbox"/> 3 Punkte <input type="checkbox"/> 4 Punkte _____ Punkte</p> <p>Frage 4 <input type="checkbox"/> 1 Punkt <input type="checkbox"/> 2 Punkte <input type="checkbox"/> 3 Punkte <input type="checkbox"/> 4 Punkte _____ Punkte</p> <p>SUMME _____ von 15 Punkten</p> <p>VALIDIERUNG</p> <p>Ergebnis: 4-7 Punkte leichte ACU 8-11 Punkte mittlere ACU 12-15 Punkte starke ACU</p> <p>Wie hat der Patient/die Patientin die Schwere der Kälteurtikaria beurteilt:</p> <p><input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark</p>
--	--

Abb. 2.2: Acquired Cold Urticaria Severity Index (ACUSI)

Wie bei jeder Visite wurden dann CTT- und CSTT-Messungen durchgeführt. Es folgte die Kälteprovokation an beiden volaren Unterarmen. Die Reaktionen wurden mittels Volumetrie, Thermographie und digitaler Fotografie in Abständen von jeweils fünf Minuten festgehalten. Der Messzeitraum belief sich auf maximal 90 Minuten oder bis zum vollständigen Verschwinden der Symptome.

Zehn Minuten nach der Provokation an den Unterarmen evaluierten die Patienten den Schweregrad ihres Juckreizes und Brennens in „nicht vorhanden“, „leicht“, „moderat“ oder „schwer“.

Wenn benötigt erhielten sie nach Abschluss der Testungen 5 mg DL als Bedarfsmedikation.

Nach Vorliegen der Laborergebnisse randomisierten wir die Patienten in sechs statistisch mögliche Gruppen, sofern alle Einschlusskriterien positiv und alle Ausschlusskriterien negativ ausfielen. Diese Gruppen unterschieden sich nur in Therapieabfolge.

Tab. 2.3: Ablaufplan der Studie (1: nach Erhalt der Laborwerte, 2: wenn nach Provokation benötigt)

	Screening	Visite 1	Visite 2	Visite 3
Anamnese	X			
Einwilligung	X			
Untersuchung	X			
Blutentnahme	X			
Kälteprovokation	X	X	X	X
Symptomevaluation	X	X	X	X
Randomisation	X ¹			
Bedarfsmedikation	X ²	X ²	X ²	X ²

2.3. Medikation

Desloratadin ist ein nicht-sedierender, langwirksamer H1-Rezeptorblocker. Er ist zur Behandlung der allergischen Rhinitis und Urtikaria zugelassen. Nach oraler Aufnahme hemmt DL selektiv die peripheren Histamin-H1-Rezeptoren. DL tritt nicht in das zentrale Nervensystem über.

Der chemische Name ist 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidinylden)-5H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2,-b]pyridin. Es hat keine Chiralitätszentren und somit keine optischen Isomere.

In *in vitro*-Studien zeigte DL anti-allergische Eigenschaften, sowohl über die Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-4, IL-6, IL-8 und IL-13 an menschlichen MC, als auch über die Hemmung der Expression des Adhäsionsmoleküls P-Selektin auf Endothelzellen (88).

Da DL nur in geringen Mengen in das zentrale Nervensystem übertritt, konnte in kontrollierten klinischen Studien bei einer empfohlenen Dosis von 5 mg am Tag keine erhöhte Häufigkeit von Schläfrigkeit im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Bei einer Tagesdosis von 7,5 mg kam es unter DL zu keiner Beeinträchtigung der Psychomotorik (88).

In klinischen Studien mit einer täglichen Dosis von bis zu 20 mg über 14 Tage kam es weder zu statistisch oder klinisch relevanten kardiovaskulären Wirkungen. Auch die

Gabe einer Tagesdosis von 45 mg über zehn Tage zog keine Verlängerung des QTc-Intervalls nach sich (88).

DL ist nach oraler Aufnahme innerhalb von 30 Minuten im Plasma nachweisbar. Die Plasmaspitzenkonzentration wird nach ungefähr drei Stunden erreicht. Die Halbwertszeit beträgt ca. 27 Stunden. Die Bioverfügbarkeit war bei Dosierungen von 5 mg bis 20 mg dosisproportional. Es bindet mäßig (83 - 87 %) an Plasmaproteine. Es findet sich gegenwärtig keine klinisch relevante Kumulation nach einmal täglicher Anwendung von DL (5 - 20 mg) über 14 Tage (88).

Nebenwirkungen, die im Vergleich zu Placebo häufiger auftreten, sind Müdigkeit (1,2%), Mundtrockenheit (0,8%) und Kopfschmerzen (0,6%) (88).

Tab. 2.4: Seltene Nebenwirkungen unter der Anwendung von Desloratadin (DL)(88)

- Halluzinationen
- Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, psychomotorische Hyperaktivität, Anfälle
- Tachykardie, Herzklopfen
- Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Diarrhoe
- Leberenzym erhöhungen, erhöhtes Bilirubin, Hepatitis
- Myalgie
- Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Patienten erhielten vor jeder Behandlungsphase eine Blisterverpackung mit je vier Tabletten pro Tag für jeweils acht Tage.

Diese Tagesmedikationen bestanden je nach Verblindung entweder aus vier Tabletten à 5 mg DL, einer Tablette à 5 mg DL und drei Placebotabletten oder vier Placebotabletten. Alle vier Tabletten wurden gleichzeitig eingenommen.

2.4. Apparative Methoden

2.4.1. Kälteprovokation

Zur Provokation der KU verwendeten wir TempTest[®] 2.0 (Durchmesser der Provokationsfläche = 3 cm) und TempTest[®] 2.1. (Durchmesser der Provokationsfläche = 1 cm). TempTest[®] (EMO Systems GmbH, Berlin) basiert auf einer Peltier-Effekt-

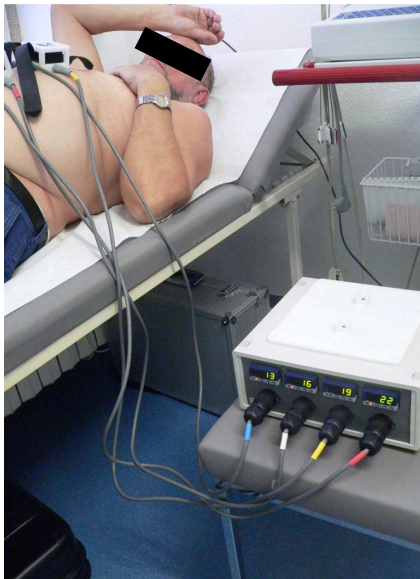
gestützten Technik, wobei mit Niederspannung betriebene thermoelektrische Peltier-Elemente als Heiz- und Kühlkörper dienen. Abhängig von der verwendeten Stromrichtung und Stromstärke, wird eine Seite des Elements gekühlt, während die andere Seite geheizt wird (6;11).

Die thermischen Elemente sind in Kunststoff eingelassen. Dadurch können sie sicher auf verschiedene Testareale der Haut aufgebracht werden. Der Temperaturbereich erstreckt sich von 0 °C bis 45 °C ($\pm 0,1$ °C). Die Regulation findet mittels zentralem Mikroprozessor statt, welcher die eigentliche Temperatur am Provokationsareal fortwährend misst, adjustiert und anzeigt.



Abb. 2.3: a. TempTest[®] 2.0; b. Provokationsareal mit thermoelektrischem Element; c. TempTest[®] 2.1

TempTest[®] 2.0 wurde hier mit seinen vier thermoelektrischen Elementen zur einmaligen Kälteprovokation, zur Bestimmung der CTT und CSTT auf dem Abdomen der Probanden sowie zur Provokation am rechten volaren Unterarm genutzt. TempTest[®] 2.1 diente ausschließlich zur Provokation der KU am linken volaren Unterarm.



a



b

Abb. 2.4: a. Schwellentemperaturbestimmung auf dem Abdomen; b. Kälteprovokation an den Unterarmen

Als positiv wurden Reaktionen bezeichnet, bei denen es zehn Minuten nach Provokation (mit mindestens 4 °C über maximal fünf Minuten) zu einer Quaddelbildung kam, die entweder konfluierend oder nicht konfluierend war. Unter „konfluierend“ wird eine komplette Quaddelbildung im gesamten Testareal verstanden. Bei der „nicht-konfluierenden“ Reaktion finden sich einzelne Quaddeln im Testareal, ohne dass das ganze Testareal als Quaddel imponiert.



a



b

Abb. 2.5: a. Konfluierende Quaddel am Unterarm (10 min nach Provokation mit TempTest® 2.0); b. Nicht konfluierende Quaddelbildung am Unterarm (10 min nach Provokation mit TempTest® 2.0)

2.4.1.1. Schwellentemperaturbestimmung

Die Schwellentemperatur (CTT) ist definiert als die höchste Temperatur, bei der es noch zur Quaddelbildung im Provokationsareal nach fünfminütiger Testung kommt.

Es wurden zwei gebräuchliche Methoden zur Bestimmung der CTT durchgeführt. Bei der ersten ist die CTT durch das Vorhandensein einer noch konfluierenden Quaddel beschrieben. Bei der zweiten Methode ist sie durch das Vorhandensein einer nicht-konfluierenden Quaddel definiert.

Die Bestimmung erfolgte standardisiert mittels fraktionierter Kältetestung durch Auflage von 4 °C, 7 °C, 10 °C und 13 °C über fünf Minuten. So erhielten wir die niedrigste Temperatur ohne Quaddel (NTOQ). Um die exakte CTT zu bestimmen, testeten wir mit der NTOQ - 1 °C, - 2 °C und - 3 °C.

Die Ablesung des Ergebnisses erfolgte immer zehn Minuten nach Provokation.

2.4.1.2. Schwellenzeitbestimmung

Die Schwellenzeit (CSTT) ist definiert als die kürzeste Stimulationszeit im Bereich von 0,5 bis 5 Minuten, bei der es nach Testung mit 4 °C zur Quaddelbildung kommt.

Es wurden wieder zwei CSTT bestimmt. Erstens: die mit einer noch konfluierenden Quaddel. Zweitens: die mit einer nicht-konfluierenden Quaddel.

Die Bestimmung erfolgte standardisiert mittels fraktionierter Kältetestung durch Auflage von 4 °C über 0,5, 2, 3,5 und 5 Minuten. So erhielten wir die kürzeste Zeit ohne Quaddel (KZOQ). Um nach Bestimmung der KZOQ die exakte CSTT zu erhalten, testeten wir die KZOQ + 0,5, + 1 und +1,5 Minuten. Konnte keine KZOQ bestimmt werden, setzten wir die Schwellenzeit auf 0,5 Minuten fest.

Die Ablesung des Ergebnisses erfolgte ebenfalls 10 Minuten nach jeder Provokation.

2.4.1.3. Symptomentwicklung und -verlauf

Um die gesamte Symptomentwicklung der KU und deren weiteren Verlauf darzustellen, erfolgte die Provokation an den Probanden am linken volaren Unterarm mit TempTest[®] 2.1 und am rechten mit TempTest[®] 2.0 mit 4 °C über fünf Minuten. Vor der Testung, direkt danach und dann in fünfminütigen Abständen wurden bis zum vollständigen Abklingen der Symptome oder bis maximal 90 Minuten nach Provokation Messungen

mit der Volumetrie- und Thermographiekamera sowie mit einer digitalen Kamera durchgeführt.



Abb. 2.6: Aufbau der Messstation

1: Mobiler Bildschirm der Thermographiekamera; 2: Thermograpiekamera; 3: Volumetrikamera; 4: Laser zur Ausrichtung der Volumetrikamera; 5: Ablage für den Arm des Patienten

2.4.2. Volumetrie

Die Volumetrie ist ein rechnergestütztes optisches 3D-*in-vivo*-Hautmesssystem namens PRIMOS (Phaseshift Rapid *In vivo* Measurement Of Skin; GFMesstechnik, Teltow/Berlin).

Als optische Messmethode kommt hierbei die digitale Streifenprojektion mit Mikrospiegelprojektoren zur Anwendung. Dabei werden Streifen mit einer sinusartigen Helligkeitsintensität unter einem bestimmten Triangulationswinkel auf die Oberfläche der Haut projiziert und deren Abbildung mit einer Charge-coupled Device-Kamera (CCD-Kamera) aufgenommen. Das Höhenbild der provozierten Quaddel wird aus der Lage der Streifen und dem Grauwert der einzelnen Bildpunkte errechnet. Die kurzen Zeiten für die Datenaufnahme (ca. 68 ms / 3D-Bild) gewährleisten einen geringen Einfluss von unwillkürlichen Bewegungen auf das Messergebnis. Mittels zweier Laser wird vor der Messung das aufzunehmende Areal und somit die Kameraaufnahme scharf eingestellt.

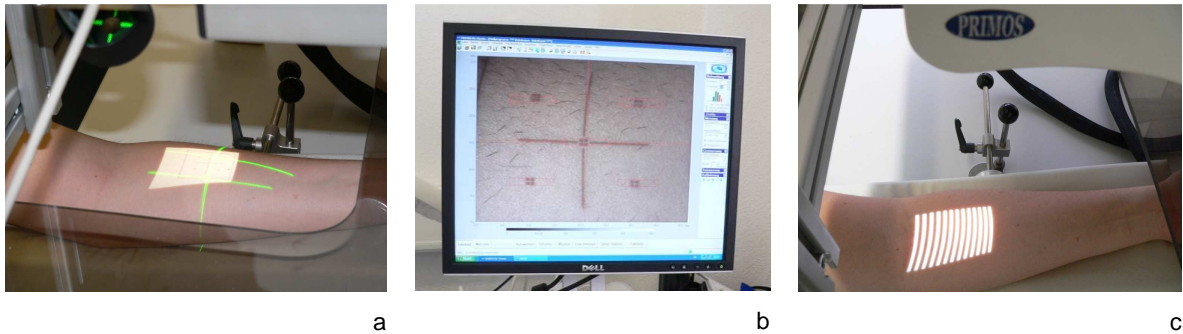


Abb. 2.7: a. Messeinstellung mittels Laser- und Lichtprojektion am Unterarm; b. Projektionsfeld am Computerbildschirm; c. Messung

Die Analyse der erhobenen Daten ermöglicht eine genaue dreidimensionale (3D) Darstellung der Quaddeln sowie die Berechnung deren Volumina und Maße.

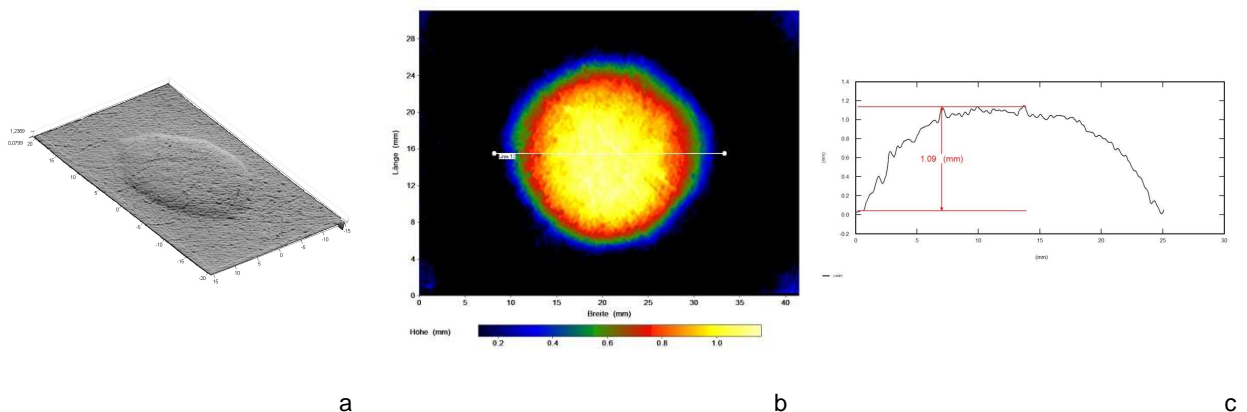


Abb. 2.8: a. 3D-Quaddeldarstellung mit PRIMOS; b. Darstellung des Quaddeldurchmessers im Höhenschema; c. Zweidimensionale schematische Quaddeldarstellung

Zur genauen Volumenbestimmung wurden die aufgenommenen Bilder mit dem zur Kamera gehörigen Programm PRIMOS ausgewertet. Zuerst wurden die Bilder ausgerichtet und gefiltert. Um Unebenheiten der Haut auszugleichen und nur das Volumen der Quaddel zu bestimmen, wurde die Quaddel markiert. Die umliegende Haut wurde auf eine Referenzhöhe von 0 μm gesetzt. Dann erfolgte die Bestimmung der Volumenerhöhung, welche dem Quaddelvolumen in mm^3 entsprach.

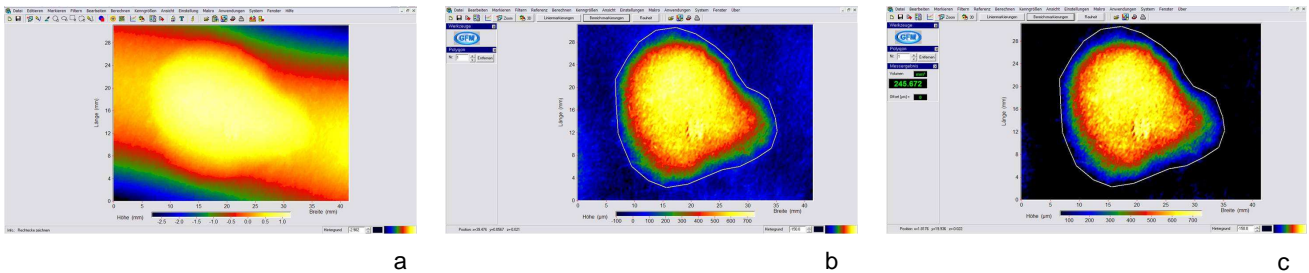


Abb. 2.9: a. Aufgenommenes Bild, unbearbeitet; b. Bild ausgerichtet, gefiltert und mit markierter Quaddel; c. Zu bestimmende Volumenerhöhung

2.4.3. Thermographie

Zur Darstellung der Temperaturänderungen im Bereich der Provokationsflächen wurde die Infrarotkamera ThermoCAM B20 HS (FLIR Systems GmbH, Frankfurt/Main) genutzt.



Abb. 2.9: ThermoCAM B20 HS

Die Thermographie ist eine geeignete Methode, um Wärmestrahlung von der Hautoberfläche zu erfassen. Die Kamera nimmt die nach Kälteprovokation entstehenden reflektorischen Veränderungen der Hauttemperatur auf. Hierbei dient die von der Haut ausgehende Wärmeenergie als Quelle der Infrarotstrahlung. Die Infrarotenergie wird von den Kameraoptiken auf einem Infrarotdetektor fokussiert. Dieser sendet die Information zu einer Sensor-Elektronik, welche die Bildbearbeitung vornimmt. Das Infrarotbild wird in ein radiometrisches Bild umgewandelt, aus dem exakte Temperaturwerte abgelesen werden können.

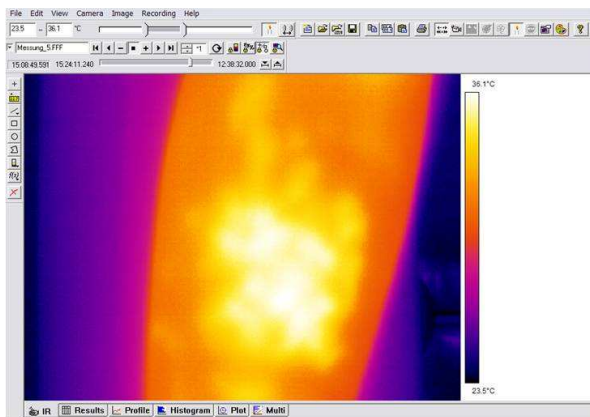
Der Temperaturbereich der Kamera umfasst -40 °C bis 55 °C mit einer Genauigkeit von $\pm 2\text{ °C}$.



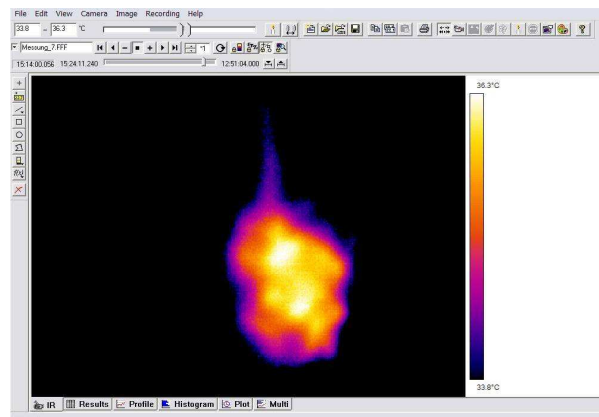
Abb. 2.10: Kamera in der Messstation

Die Auswertung erfolgte mittels der Software ThermoCAM Researcher und Adobe Photoshop CS3.

Zuerst wurde mit einer Aufnahme vor der Kälteprovokation die maximale Temperatur auf der Haut der Unterarme bestimmt. Diese Temperatur wurde dann bei allen Bildern nach der Kältetestung als minimale Temperatur im Provokationsareal festgesetzt. Dies erlaubt die Anzeige der hyperthermen Fläche nach Provokation, da nur höhere Temperaturen als vor der Testung angezeigt werden. An diesem Bild wurde dann mit dem Adobe Photoshop die Pixelanzahl ermittelt und daraus die Fläche hergeleitet.



a



b

Abb. 2.11: a. Aufnahme des Unterarmes nach Provokation; b. Hypertherme Fläche nach Einstellung der minimalen Temperatur

Ein genau definiertes kreisrundes Model mit einem Durchmesser von 13 mm und somit einer Fläche von 132,73 mm² wurde vor Beginn der Auswertung auf die gleiche Weise

bearbeitet. Hier wurde mit Adobe Photoshop eine Anzahl von 604 px bestimmt. Dieses Model diente als Vergleichsobjekt. Nach der Bestimmung der Pixelanzahl des überwärmten Areals mit Photoshop wurde per Dreisatz, über die Fläche und Pixelanzahl des Modells, die Fläche des hyperthermen Areals nach Kältetestung ermittelt.

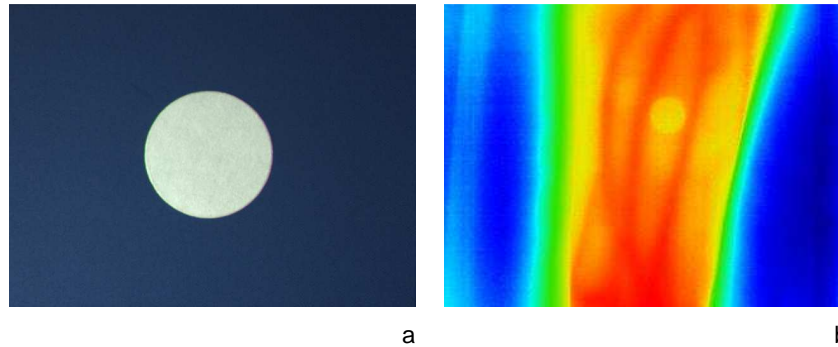


Abb. 2.12: a. Model auf schwarzem Untergrund; b. Thermographische Aufnahme des Modells am Unterarm

2.5. Sicherheit

Die Ethikkommission des Landes Berlin und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erteilten ein positives Votum für die Durchführung dieser Studie. Das Kompetenzzentrum für Klinische Studien (KKS) der Charité monitorierte diese Studie. Unerwünschte Ereignisse (AE) wurden bei jedem Besuch durch offene Fragen und Untersuchungen festgehalten. Es erfolgte die Klassifikation in AEs mit und ohne Kausalität zu DL. Weiter wurden die Dauer, Schweregrad sowie der Ausgang erfragt. Mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAE) verfahren wir dementsprechend.

Zu einem Ausschluss von Patienten kam es bei mangelnder Compliance des Patienten oder wenn ein AE oder SAE eine weitere Teilnahme nicht zuließ.

2.6. Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie und Biometrie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Die Auswertung erfolgte mit den deskriptiven Statistikroutinen der Software SPSS 15.0 (SPSS Software GmbH, München).

Die Randomisierung erstellte das biometrische Institut nach einem balancierten experimentellen Design. Dies garantierte eine Balance der Medikationsverteilung sowie ein Verhindern von Carry-over-Effekten des ersten und zweiten Grades.

Die primäre statistische Analyse basierte auf der Per-Protocol-Population (PP-Population), also den Patienten, die alle Visiten beendeten. Einzelne fehlende Messwerte wurden als geringfügige Ereignisse klassifiziert und daher mit in die PP-Population eingeschlossen.

Die Intent-to-treat-Population (ITT-Population) bestand aus Patienten, die an mindestens einer Behandlungsphase teilnahmen. Patienten die vorher ausschieden, wurden von allen Analysen ausgeschlossen.

Bei Patienten, die nach Kälteprovokation keine urtikariaspezifischen Reaktionen hatten, wurden die CTT gleich 3°C und die CSTT gleich 6 Minuten gesetzt.

Zur Analyse der Therapievergleiche von Schwellenwerten, volumetrischen und thermographischen Daten diente nach Berechnung von Differenzen der parametrische t-Test für gepaarte Stichproben. Für verbundene Stichproben wurden nichtparametrische Tests genutzt. Der Wilcoxon-Test wurde für die Prüfung der volumetrischen und thermographischen Daten zu verschiedenen Zeitpunkten gewählt. Für die Betrachtung der symptomfreien, in zwei Gruppen eingeteilten Patienten, wurde der exakte Fisher-Test eingesetzt. Die Korrelationen der Schwellenwerte wurden nach der bivariaten Korrelation (Pearson) berechnet.

Das Signifikanzniveau der Studie war 0,05 (zweiseitig) für alle statistischen Tests. Basierend darauf, einer Power von 80 % und der Effektgröße 0,529 ergab sich der Stichprobenumfang von 30 Patienten als adäquat zur Untersuchung der Ziele dieser Studie.

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 33 Patienten randomisiert. Zwei Patienten schieden vor dem ersten Besuch wegen der Einnahme von Kortikosteroiden und aufgrund von Herzrhythmusstörungen aus. Ein weiterer Patient wurde vor dem zweiten Besuch aufgrund mangelnder Compliance ausgeschlossen. Somit bestand die IIT-Population aus 31 Patienten, die PP-Population aus 30 Patienten.

Im Folgenden werden lediglich die Ergebnisse der PP-Population aufgezeigt. Auf die Ergebnisse der IIT-Population wird verzichtet, da sie nur geringfügig abwichen und es auch zu keiner Signifikanzänderung kam.

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Demographische Daten

Es wurden zwanzig Frauen und zehn Männer im Alter von 18-75 Jahren untersucht. Die mittlere Dauer der KU betrug 11 Jahre. Die mittlere Herzfrequenz betrug 70 Schläge pro Minute bei einem mittleren Blutdruck von 123/74 mmHg. Die Körpergröße betrug im Mittel 170 cm bei einem Gewicht von 72 kg.

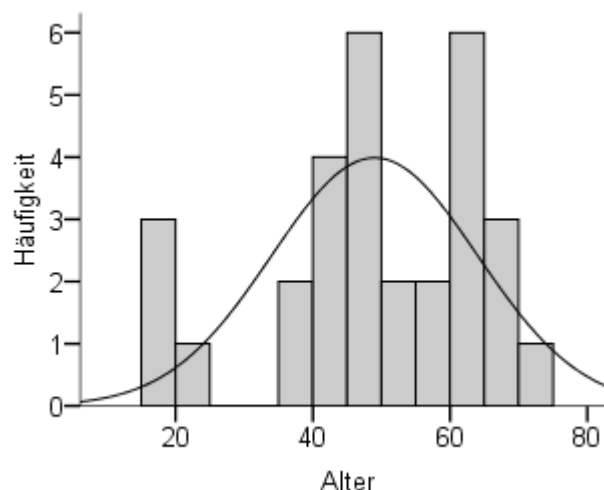


Abb. 3.1: Histogramm und Normalverteilungskurve des Alters der Patienten in Jahren (49 ± 15 Jahre, $n = 30$)

Tab. 3.1: Demographische Daten des Patientenkollektivs

	Mittel	Standardabweichung
Alter in Jahren	49,1	15,4
Dauer KU	11,1	11,6
Herzfrequenz pro Minute	69,9	10,9
Systolischer Blutdruck in mmHg	122,5	11,2
Diastolischer Blutdruck in mmHg	74,2	7,3
Größe in cm	170,3	9,8
Gewicht in kg	72,0	13,5

Die Probanden erfüllten sämtliche Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien. Die häufigsten Nebenerkrankungen waren Allergien (43,3 %), muskuloskeletale (33,3 %), kardiovaskuläre (20 %), gastrointestinale (20 %) und urogenitale Erkrankungen (20 %). Bei zwei Patienten lag zusätzlich eine Urticaria factitia vor.

Von den 30 Probanden wurden 83 % vor dieser Studie schon einmal mit Antihistaminika behandelt. Jedoch wies kein Patient eine Resistenz gegen AH auf. Ein Patient führte eine vierwöchige Penicillintherapie ohne Erfolg durch und fünf weitere erhielten im Vorfeld noch keine Behandlung ihrer KU.

Die Blutuntersuchungen, körperliche Untersuchungen sowie die Auswertung der EKGs ergaben keine relevanten pathologischen Befunde.

Tab. 3.2: Nebenerkrankungen

	Anzahl	%
Allergien	13	43,3
Muskuloskeletale Erkrankungen	10	33,3
Erkrankungen des Urogenitalsystems	6	20,0
Gastrointestinale Erkrankungen	6	20,0
Kardiovaskuläre Erkrankungen	6	20,0
Psychiatrische Erkrankungen	5	16,7
Hämatologische Erkrankungen	5	16,7
Erkrankungen der Sinnesorgane	5	16,7
Andere Hauterkrankungen	4	13,3
Atemwegserkrankungen	4	13,3
Endokrine Erkrankungen	3	10,0
Erkrankungen des Nervensystems	2	6,7
Andere	1	3,3

3.1.2. ACUSI - Kälteurtikaria-spezifische Anamnese

Die Auswertung der ACUSI-Fragebögen ergab, dass die KU bei acht (26,7 %) der Patienten als „leicht“, bei 16 (53,3 %) als „mittel“ und bei sechs (20,0 %) als „schwer“ einzustufen war.

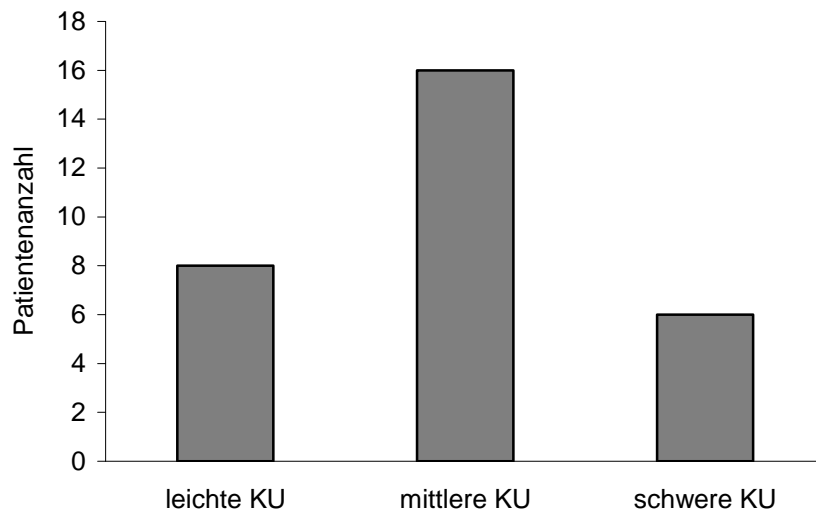


Abb. 3.2: Verteilung der Schwere der Kälteurtikaria (KU) im Patientenkollektiv nach Auswertung des ACUSI-Fragebogens

Dabei hatte ein Großteil der Patienten ausschließlich die Symptome Quaddeln, Juckreiz und Rötung (46,7 %). Zwei Patienten (6,7 %) gaben als schlimmste Beschwerden Haut- und Schleimhautschwellungen an, während 33,3 % der Patienten Schwindel, Schluckbeschwerden oder Luftnot nach Kältekontakt erlebt hatten. Insgesamt waren vier Patienten schon einmal bewusstlos oder hatten einen Schock erlitten.

Die KU trat meist in allen Jahreszeiten auf (60 %), bei der Hälfte der Patienten täglich oder fast täglich. Es reichte für 66,7 % aus, die Kälte zu meiden oder sich mit warmer Kleidung zu schützen, um die Symptome zu unterdrücken. Selbst evaluierten 46,7 % der Patienten ihre KU als „stark“, 33,3 % als „mittel“ und 20 % als „leicht“.

Tab. 3.3: Auswertung der ACUSI-Fragebögen in Anzahl und Prozent der Patienten

Beschwerden	Anzahl	%
Quaddeln, Rötung, Juckreiz	14	46,7
Haut- oder Schleimhautschwellungen	2	6,7
Schwindel, Schluckbeschwerden, Luftnot	10	33,3
Bewusstlosigkeit / Schock	4	13,3
Jahreszeit		
Winter	1	3,3
Winter, Frühjahr, Herbst	11	36,7
alle Jahreszeiten	18	60,0
Behandlung		
Kältemeidung, warme Kleidung	20	66,7
Antihistaminika	8	26,7
Notfallmedikation	0	0,0
Notarzt	2	6,7
Häufigkeit		
selten, 1-2 mal pro Monat	4	13,3
gelegentlich, 1 mal pro Woche	2	6,7
häufig, mehrmals pro Woche	9	30,0
täglich, fast täglich	15	50,0
Patientenbeurteilung der KU		
leicht	6	20,0
mittel	10	33,3
stark	14	46,7
Ergebnis		
leichte KU	8	26,7
mittlere KU	16	53,3
schwere KU	6	20,0

3.2. Schwellentemperaturen

Die Auswertung der CTT-Verteilung beider Messmethoden (Bestimmung der CTT nach Vorliegen von konfluierenden und nicht-konfluierenden Quaddeln) zum Zeitpunkt des Screenings zeigte, dass der Hauptteil der Patienten (nicht-konfluierend: n = 25, 83,4 %; konfluierend: n = 16, 53,3 %) eine CTT von 18°C oder höher aufwies.

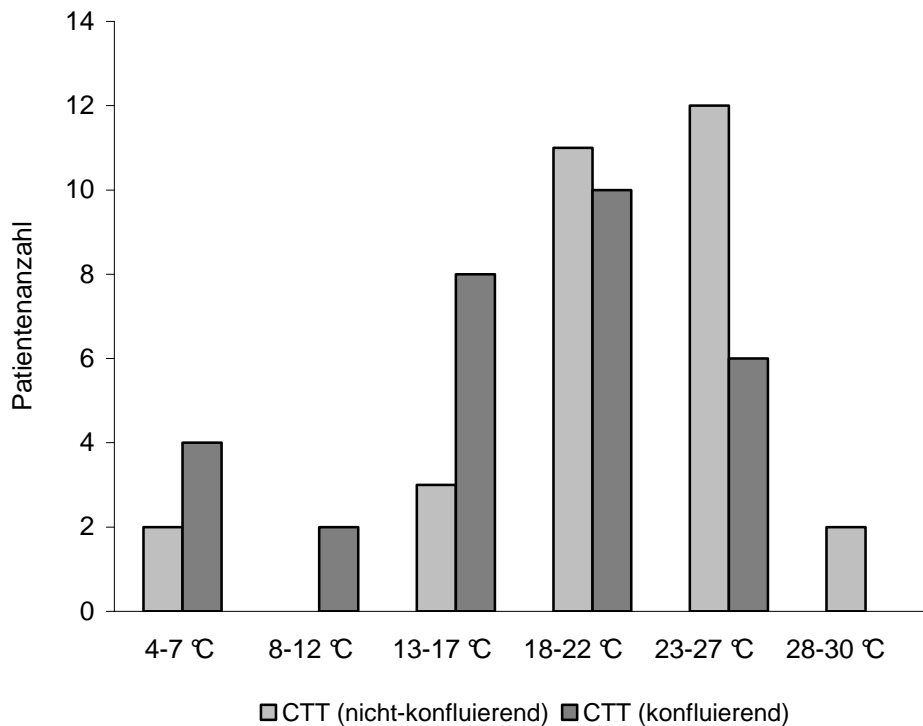


Abb. 3.3: Verteilung der Schwellentemperaturen (CTT) im Patientenkollektiv beim Screening (nicht-konfluierend und konfluierend)

Die Therapie mit DL führte zu einem signifikanten Abfall der CTT im Vergleich zur Baseline (Tabelle 3.4 und Abbildung 3.4 a und b). Die mittlere CTT (nicht-konfluierend) fiel nach Placebothherapie um 1 °C (nicht signifikant; $p = 0,074$). Nach Gabe der DL-Standardddosis fiel die CTT (nicht-konfluierend) um 6 °C auf 15°C ($p \leq 0,001$). Unter 20 mg DL fiel die CTT (nicht-konfluierend) auf 11°C ($p \leq 0,001$). Die Veränderungen der Werte für die CTT (konfluierend) waren vergleichbar und sind in Tabelle 3.4 und Abbildung 3.4 b dargestellt.

Tab.3.4: Mittelwerte und Standardabweichungen der CTT in °C und Signifikanzen für den Vergleich zur Baseline (nicht-konfluierend und konfluierend)

	CTT (nicht-konfluierend) [n = 30]	CTT (konfluierend) [n = 30]
Baseline	21 ± 6 °C	17 ± 6 °C
Placebo	20 ± 5 °C; p = 0,074	17 ± 6 °C; p = 0,442
DL 5 mg	15 ± 8 °C; p ≤ 0,001	13 ± 7 °C; p ≤ 0,001
DL 20 mg	11 ± 9 °C; p ≤ 0,001	8 ± 7 °C; p ≤ 0,001

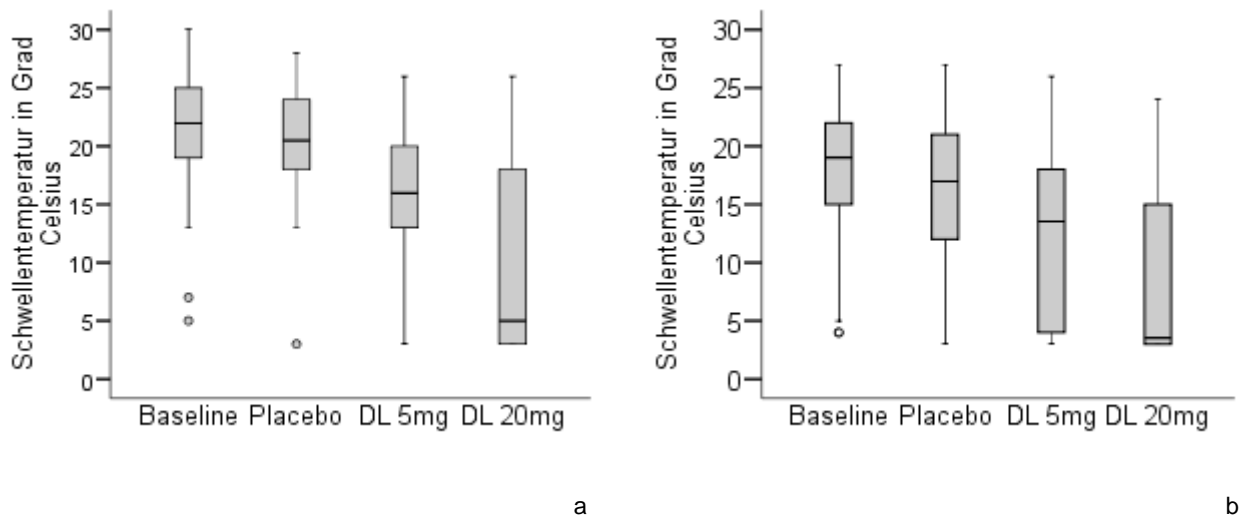


Abb. 3.4: Boxplots zeigen die CTT in °C (a: nicht-konfluierend; b: konfluierend) bei Baseline sowie nach Therapie mit Placebo, 5 mg Desloratadin (DL) und 20 mg Desloratadin (DL). Die Kreise innerhalb der Figuren repräsentieren Ausreißer.

Beim Vergleich von 5 mg und 20 mg DL zu Placebo waren die Veränderungen der CTT (konfluierend und nicht-konfluierend) signifikant, ebenso wie die Veränderungen der CTT (konfluierend und nicht-konfluierend) beim Vergleich beider Verumtherapien.

Tab. 3.5: Vergleich von Therapien der CTT (nicht-konfluierend und konfluierend) in °C

	CTT (nicht-konfluierend) [n = 30]	CTT (konfluierend) [n = 30]
Placebo vs. 5 mg DL	5,3 ± 5,8 °C; p ≤ 0,001	4,2 ± 5,6 °C; p ≤ 0,001
Placebo vs. 20 mg DL	9,6 ± 8,0 °C; p ≤ 0,001	8,3 ± 6,8 °C; p ≤ 0,001
5 mg DL vs. 20 mg DL	4,3 ± 7,3 °C; p ≤ 0,003	4,1 ± 5,8 °C; p ≤ 0,001

Nach Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der Höhe der CTT beim Screening in zwei Gruppen, fiel beim Vergleich mit der Symptomkontrolle nach den einzelnen Therapien auf, dass Patienten mit höheren CTT einen kleineren Anteil an den unter Therapie Beschwerdefreien einnahmen (Abbildungen 3.5 und 3.6). Patienten mit CTT < 19°C (konfluierend) waren nach der Therapie mit 20 mg DL signifikant häufiger symptomfrei als Patienten mit CTT ≥ 19°C (p = 0,009; Abbildung 3.6). Die weiteren Vergleiche zwischen den einzelnen Therapiegruppen waren statistisch nicht signifikant.

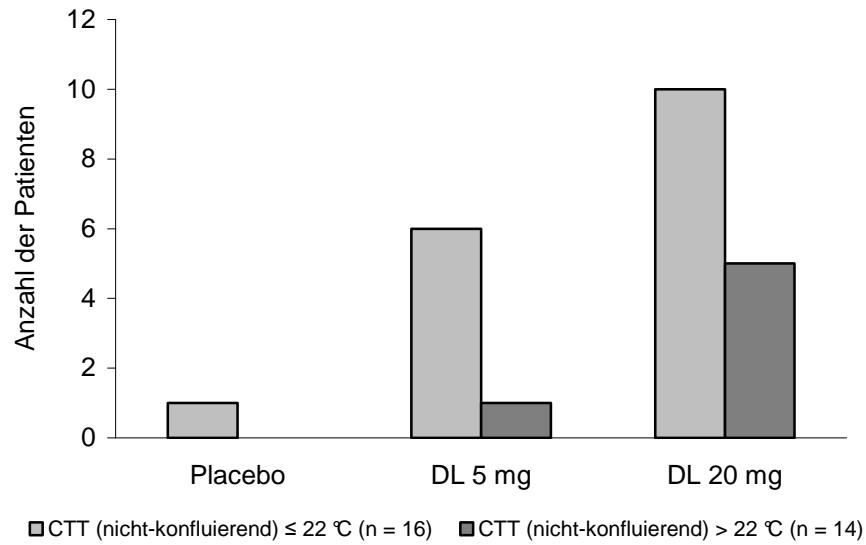


Abb. 3.5: Anzahl der symptomfreien Patienten unter Placebothherapie, DL 5 mg und DL 20 mg (nach Aufteilung der CTT (nicht-konfluerend) in zwei Gruppen)

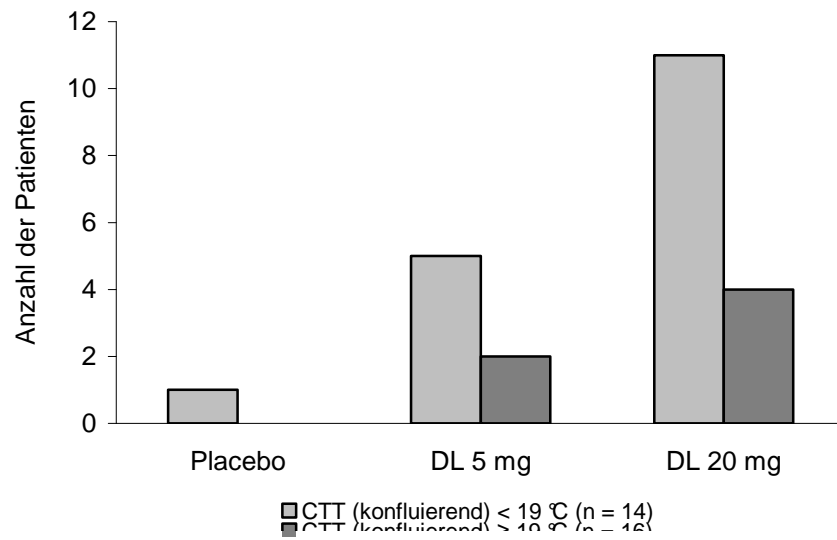


Abb. 3.6: Anzahl der symptomfreien Patienten unter Placebothherapie, DL 5 mg und DL 20 mg (nach Aufteilung der CTT (konfluerend) in zwei Gruppen)

3.3. Schwellenzeiten

Die während des Screenings ermittelten Schwellenzeiten zeigten, dass bei mindestens 50 % der Probanden eine Schwellenzeit von 0,5 Minuten ausreichte (nicht-konfluierend: 63,3 %; konfluierend: 50%), um eine urtikariaspezifische Reaktion hervorzurufen.

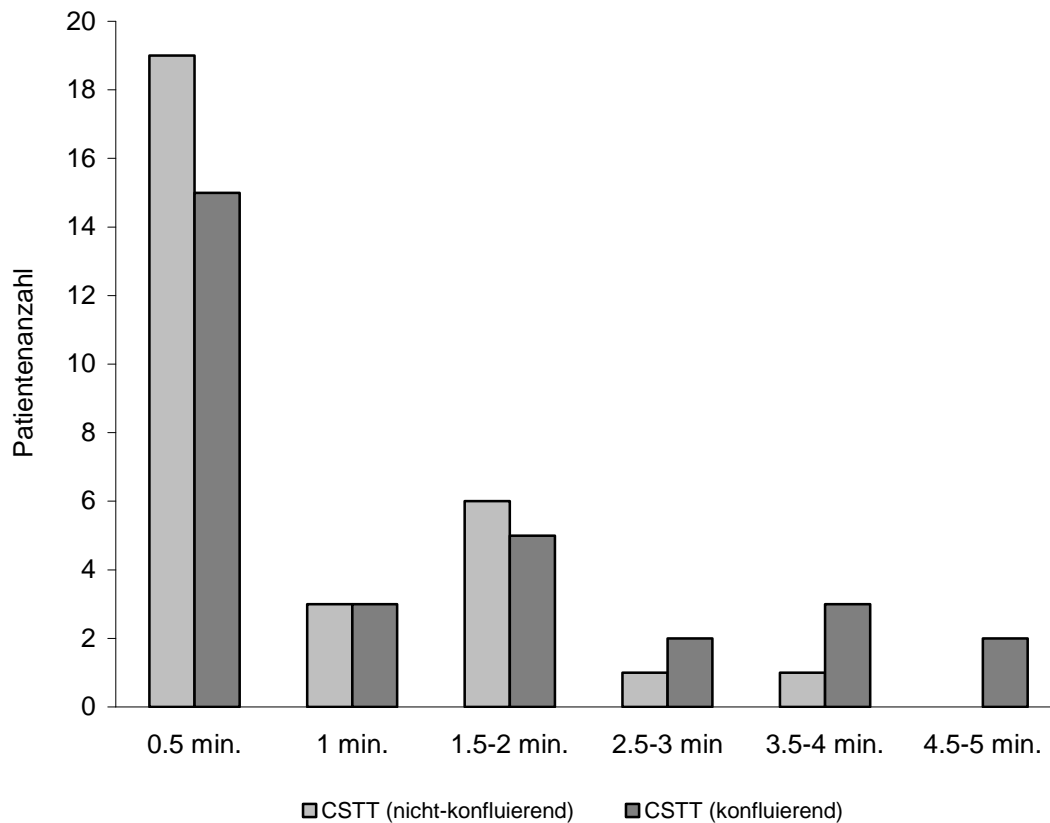


Abb. 3.7: Verteilung der Schwellenzeiten (CSTT) im Patientenkollektiv beim Screening (nicht-konfluierend und konfluierend)

Nach Behandlung mit DL stiegen die CSTT beider Messmethoden (Bestimmung anhand Vorhandensein nicht-konfluierender und konfluierender Quaddeln) signifikant an (Tabelle 3.6 und Abbildung 3.8 a und b). Die mittlere CSTT (nicht-konfluierend) stieg um 0,22 Minuten nach Placebogabe ($p = 0,348$). Nach Gabe der Standarddosis stieg sie um 1,4 Minuten ($p \leq 0,001$). Unter Therapie mit 20 mg DL verlängerte sie sich um 2,89 Minuten ($p \leq 0,001$). Die Veränderungen der Werte für die CSTT (konfluierend) stiegen vergleichbar an (Tabelle 3.6 und Abbildung 3.8 b).

Tab. 3.6: Mittelwerte und Standardabweichungen der CSTT in Minuten (min) und Signifikanzen für den Vergleich zur Baseline (nicht-konfluierend und konfluierend)

	CSTT (nicht-konfluierend) [n = 30]	CSTT (konfluierend) [n = 30]
Baseline	0,98 ± 0,80 min	1,55 ± 1,43 min
Placebo	1,20 ± 1,18 min; p = 0,348	1,83 ± 1,56 min; p = 0,639
DL 5 mg	2,38 ± 2,19 min; p ≤ 0,001	3,07 ± 2,16 min; p ≤ 0,001
DL 20 mg	3,87 ± 2,33 min; p ≤ 0,001	4,15 ± 2,24 min; p ≤ 0,001

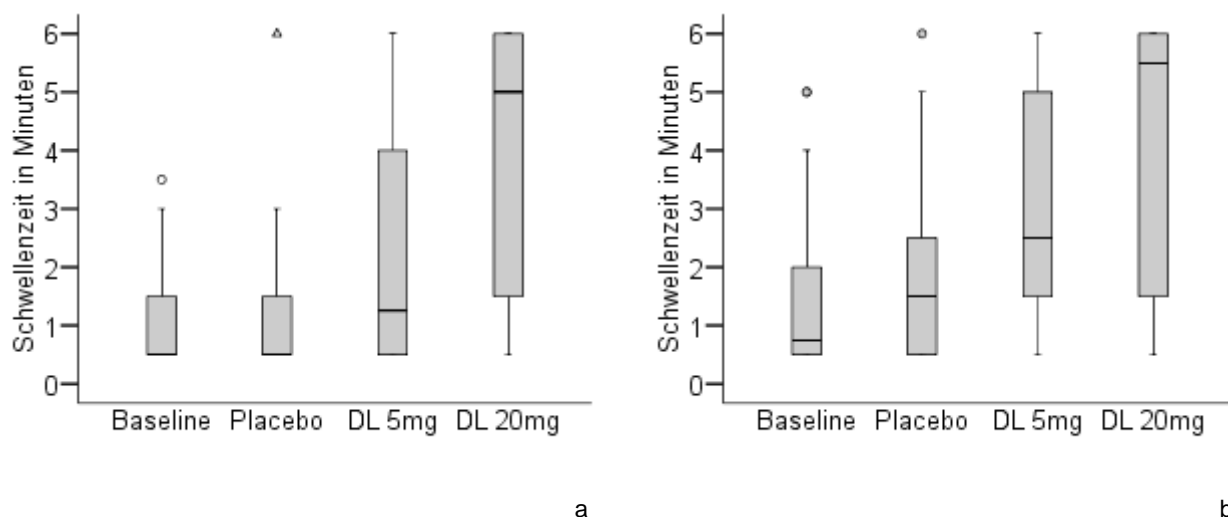


Abb. 3.8: Boxplots zeigen die CSTT in Minuten (a: nicht-konfluierend; b: konfluierend) bei Baseline, sowie nach Therapie mit Placebo, 5 mg Desloratadin (DL) und 20 mg Desloratadin (DL). Die Kreise innerhalb der Figuren repräsentieren Ausreißer, Dreiecke stellen Extremwerte dar.

Die Vergleiche beider Dosen DL mit Placebo wiesen signifikante Veränderungen der CSTT (konfluierend und nicht-konfluierend) auf (Tabelle 3.7.). Gleichmaßen signifikant waren die Veränderungen bei der Gegenüberstellung von 5 mg und 20 mg DL (konfluierend und nicht-konfluierend).

Tab. 3.7: Vergleich von Therapien der CSTT (nicht-konfluierend und konfluierend) in Minuten (min)

	CSTT (nicht-konfluierend) [n = 30]	CSTT (konfluierend) [n = 30]
Placebo vs. 5 mg DL	-0,15 ± 0,19 min; p ≤ 0,001	-0,14 ± 0,17 min; p ≤ 0,001
Placebo vs. 20 mg DL	-0,32 ± 0,24 min; p ≤ 0,001	-0,25 ± 0,23 min; p ≤ 0,001
5 mg DL vs. 20 mg DL	-0,17 ± 0,23 min; p ≤ 0,001	-0,11 ± 0,19 min; p ≤ 0,003

Die Betrachtung der CSTT des Screenings im Vergleich mit der Symptomkontrolle zeigte, dass Probanden mit einer CSTT von > 0,5 Minuten einen größeren Anteil an Patienten mit Beschwerdefreiheit nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg DL einnahmen (Abbildungen 3.9 und 3.10). Hier waren Probanden mit einer CSTT > 0,5 Minuten unter Therapie mit 20 mg DL signifikant häufiger symptomfrei als Patienten mit einer CSTT = 0,5 Minuten (konfluierend: p = 0,003; nicht-konfluierend p = 0,021). Die Vergleiche zu anderen Therapiezeitpunkten waren nicht signifikant.

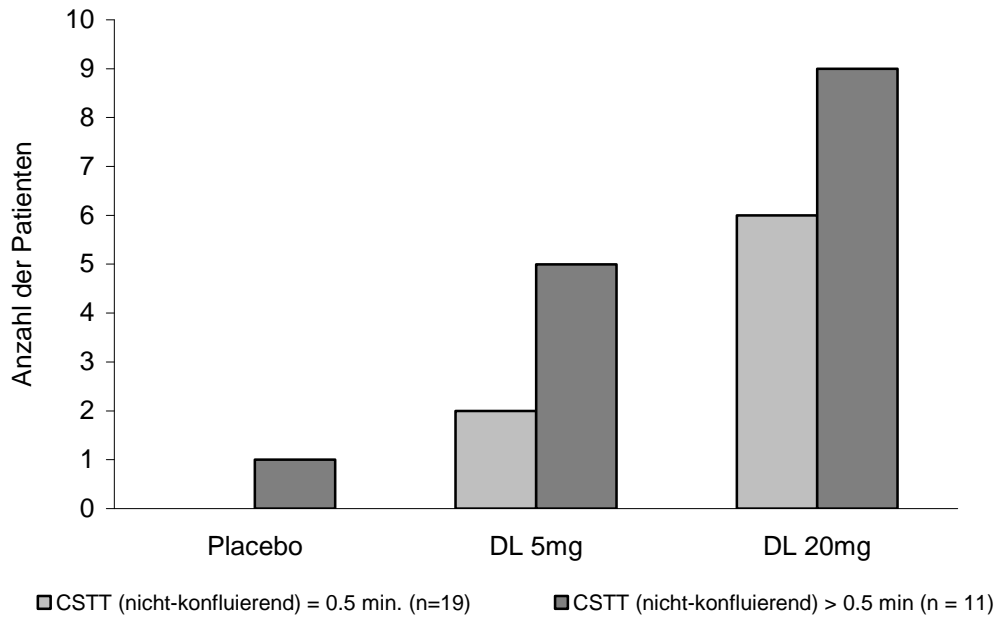


Abb. 3.9: Anzahl der symptomfreien Patienten unter Placebothherapie, DL 5 mg und DL 20 mg (nach Aufteilung der CSTT (nicht-konfluierend) in zwei Gruppen)

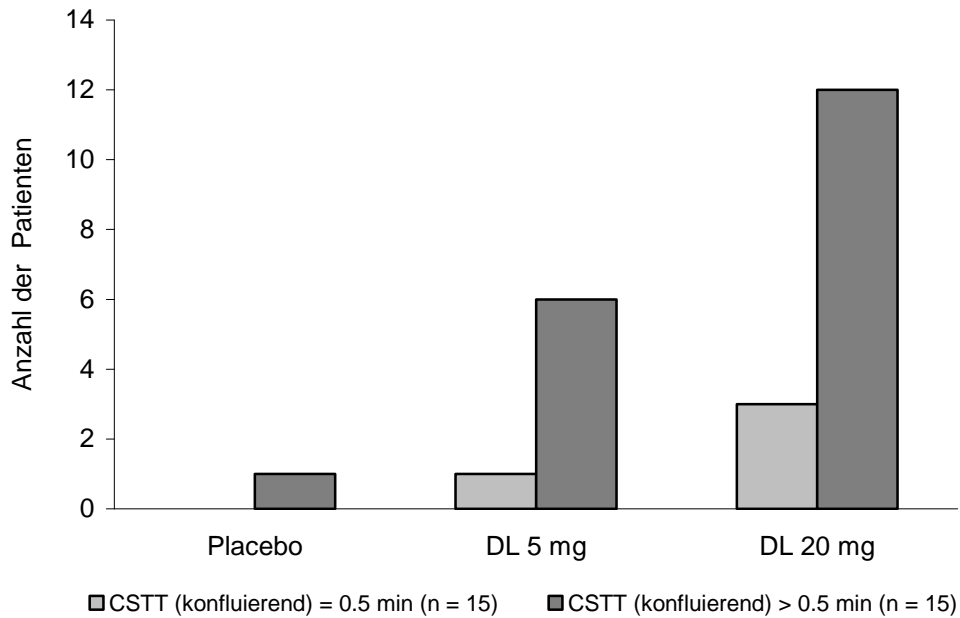


Abb. 3.10: Anzahl der symptomfreien Patienten unter Placebothherapie, DL 5 mg und DL 20 mg (nach Aufteilung der CSTT (konfluierend) in zwei Gruppen)

3.4. Korrelation der Schwellentemperaturen und Schwellenzeiten

Die Korrelationen von Schwellentemperaturen und Schwellenzeiten ergaben allseits signifikante Korrelationskoeffizienten (Abbildung 3.11 und Tabelle 3.8). Die Ergebnisse unter der Therapie mit 20 mg DL zeigten die höchsten Korrelationen zwischen CTT und CSTT (konfluierend: $r = -0,911$; $p \leq 0,001$; nicht-konfluierend: $r = -0,904$; $p \leq 0,001$). Die Werte für die Korrelationen von konfluierenden und nicht-konfluierenden Schwellenwerten verhielten sich zu allen Therapiezeitpunkten vergleichbar.

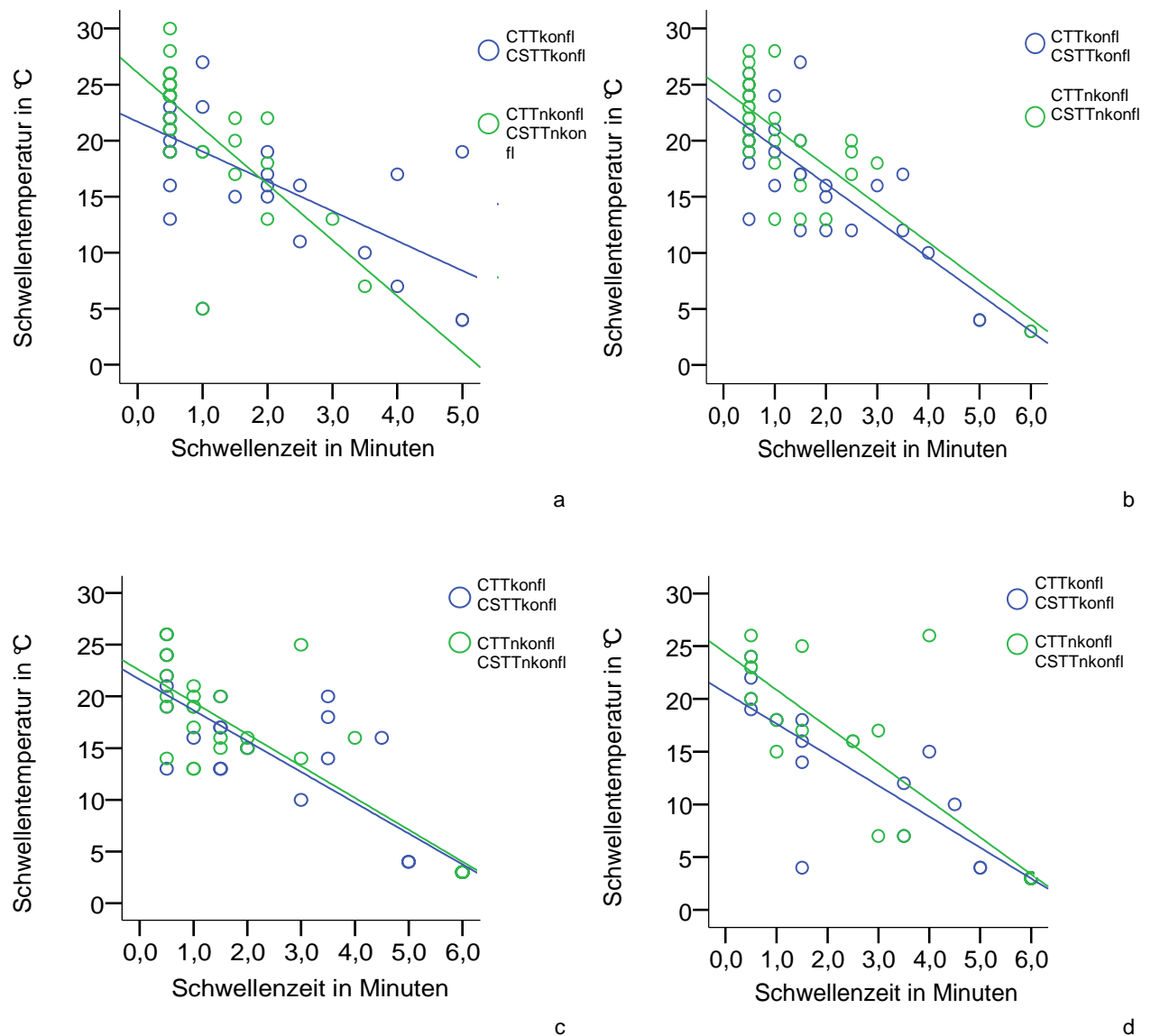


Abb. 3.11: Darstellung der Korrelation von konfluierenden und nicht-konfluierenden Schwellentemperaturen in °C und Schwellenzeiten in Minuten beim Screening (a), nach Placebogabe (b), nach Therapie mit 5 mg DL (c) und 20 mg DL (d) mit Ausgleichsgeraden. Grün: nicht-konfluierende Schwellenwerte; blau: konfluierende Werte.

Tab. 3.8.: Darstellung der Korrelationen von Schwellenwerten (konfluierend und nicht-konfluierend) beim Screening, nach Placebo, 5 mg DL und 20 mg DL (r = Korrelationskoeffizient nach Pearson)

	Korrelation CTT/CSTT (konfluierend)	Korrelation CTT/CSTT (nicht-konfluierend)
Baseline	$r = -0,651$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,425$	$r = -0,707$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,500$
Placebo	$r = -0,821$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,674$	$r = -0,757$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,574$
5 mg DL	$r = -0,866$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,750$	$r = -0,873$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,762$
20 mg DL	$r = -0,911$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,830$	$r = -0,904$; $p \leq 0,001$; $r^2 = 0,817$

3.5. Zusammenhang Schwellenwerte und ACUSI

Die Darstellung des Zusammenhanges von Schwellentemperaturen und Schwellenzeiten mit der KU-Schwere ergab statistisch nur beim Vergleich von Screeningwerten leichter und mittelschwerer KU der nicht-konfluierenden CSTT eine statistische Signifikanz ($p = 0,023$). Die restlichen Vergleiche erzielten keine statistische Relevanz (Abbildung 3.12). Auch die Korrelation der Schwellenwerte bei dem Screening mit den ACUSI-Werten zeigten keine entscheidenden Zusammenhänge (Tabelle 3.9).

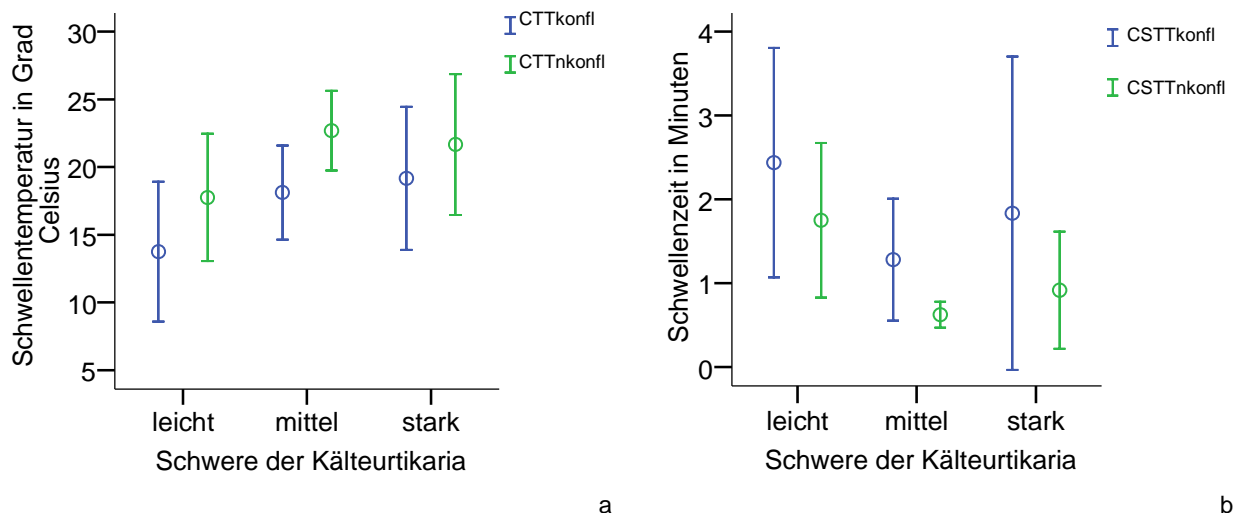


Abb. 3.12: Mittelwerte der konfluierenden (konfl) und nicht-konfluierenden (nkonfl) Schwellentemperaturen in°C (a) und Schwellenzeiten in Minuten (b) beim Screening; aufgeteilt in Patienten mit leichter, mittlerer und schwerer Kälteurtikaria (Bestimmung durch ACUSI)

Tab. 3.9: Pearson-Korrelationskoeffizient nach Korrelation von Schwellenwerten und ACUSI-Werten bei dem Screening

CTT konfluierend – ACUSI-Wert	0,296
CTT nicht-konfluierend – ACUSI-Wert	0,227
CSTT konfluierend – ACUSI-Wert	0,000
CSTT nicht-konfluierend – ACUSI-Wert	-0,319

3.6. Volumetrische Daten

3.6.1. Quaddelvolumina 15 Minuten nach Provokation

Die Quaddelvolumina sanken 15 Minuten nach der Kälteprovokation bei 4 °C mit TempTest® 2.0 (Ø 3 cm) und 2.1 (Ø 1 cm) deutlich unter Dosissteigerung von DL. So erniedrigte sich das mittlere Volumen der mit TempTest® 2.1 provozierten Quaddeln von 82,9 mm³ nicht-signifikant um 4,08 mm³ nach Placebogabe. Die Therapie mit 5 mg DL führte zu einer Abnahme von 47,18 mm³. Nach Gabe von 20 mg DL verringerte sich das mittlere Volumen um 73,24 mm³ im Vergleich zur Baseline ($p \leq 0,001$).

Die mittleren Volumina der mit TempTest® 2.0 provozierten Quaddeln fielen ebenfalls prägnant von 122,64 mm³ um 90,29 mm³ nach Therapie mit 20 mg DL ($p \leq 0,001$). Nach Placebogabe ließ sich eine leichte Zunahme von 1,82 mm³, nach Behandlung mit standarddosiertem DL, eine Abnahme von 46,99 mm³ messen (Tabelle 3.10 und Abbildungen 3.13).

Tab. 3.10: Mittelwerte und Standardabweichungen der Quaddelvolumina 15 Minuten nach Provokation mit TempTest® 2.0 und 2.1 und Signifikanzen für den Vergleich zur Baseline

	Volumen (TempTest® 2.1, Ø 1 cm; [n = 30])	Volumen (TempTest® 2.0, Ø 3 cm; [n = 30])
Baseline	82,90 ± 88,05 mm ³	122,64 ± 69,74 mm ³
Placebo	78,82 ± 81,21 mm ³ ; p = 0,374	124,46 ± 85,66 mm ³ ; p = 0,836
DL 5 mg	35,72 ± 46,39 mm ³ ; p ≤ 0,001	75,65 ± 65,75 mm ³ ; p = 0,002
DL 20 mg	9,66 ± 16,63 mm ³ ; p ≤ 0,001	32,35 ± 45,06 mm ³ ; p ≤ 0,001

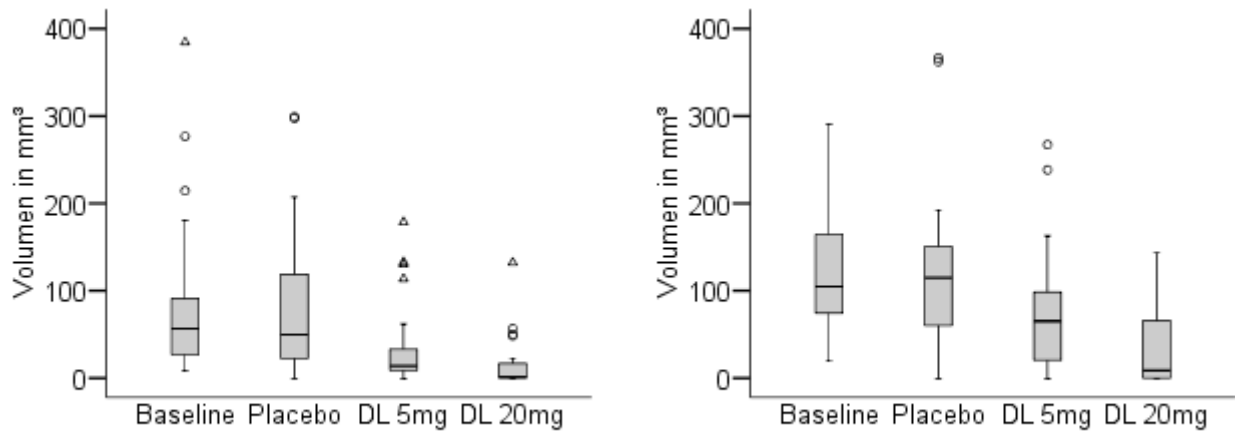


Abb. 3.13: Boxplots zeigen das Volumen in mm³ 15 Minuten nach Provokation (a: TempTest[®] 2.1; b: TempTest[®] 2.0) bei Baseline, sowie nach Therapie mit Placebo, 5 mg Desloratadin (DL) und 20 mg Desloratadin (DL). Die Kreise innerhalb der Figuren repräsentieren Ausreißer, Dreiecke stellen Extremwerte dar.

Die Therapievergleiche zwischen Placebo, 5 mg DL und 20 mg DL ergaben eine signifikante Abnahme der Volumina 15 Minuten nach Provokation mit dem kleinen Element ($p \leq 0,001$; $n = 30$; $\varnothing 1 \text{ cm}$). Auch der Vergleich Placebo und 20 mg DL sowie der Verumvergleich mit dem großen Element ($\varnothing 3 \text{ cm}$) verhielten sich unterschiedslos. Der Unterschied zwischen Placebo und 5 mg DL war mit $p = 0,002$ bei diesem Element ebenfalls signifikant ($n = 30$).

Tab.3.11: Therapievergleiche der Quaddelvolumina in mm³ (15 min nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 und 2.1)

	Volumen (TempTest[®] 2.1, $\varnothing 1 \text{ cm}$; [n = 30])	Volumen (TempTest[®] 2.0, $\varnothing 3 \text{ cm}$; [n = 30])
Placebo vs. 5 mg DL	0,38 ± 0,41 mm ³ ; $p \leq 0,001$	0,34 ± 0,52 mm ³ ; $p = 0,002$
Placebo vs. 20 mg DL	1,04 ± 0,65 mm ³ ; $p \leq 0,001$	1,07 ± 0,76 mm ³ ; $p \leq 0,001$
5 mg DL vs. 20 mg DL	0,65 ± 0,53 mm ³ ; $p \leq 0,001$	0,72 ± 0,74 mm ³ ; $p \leq 0,001$

3.6.2. AUC der Quaddelvolumina

Gleichermaßen, wie die Volumenabnahme der Quaddeln 15 Minuten nach Provokation, verhalten sich die Volumina bei Betrachtung der AUC (Area under the curve) über einen Zeitraum von 90 Minuten.

Für beide TempTest®-Applikationen zeigte die Anwendung der höheren DL-Dosis bessere Effekte auf die Volumina der induzierten Quaddeln. Das mittlere Volumen der mit dem kleinen Element provozierten Quaddeln stieg nach Placebogabe von 1093,25 mm³ um 8,01 mm³ und sank um 631,34 mm³ nach Gabe von DL in Standarddosis bzw. um 993,09 mm³ nach Behandlung mit 20 mg DL. Die entsprechenden Ergebnisse der Provokationstestungen mit TempTest® 2.0 sind in Tabelle 3.12 und in den Abbildungen 3.14 dargestellt.

Tab. 3.12: Mittelwerte und Standardabweichungen der Quaddelvolumina über 90 Minuten (AUC) mit TempTest® 2.0 und 2.1 und Signifikanzen für den Vergleich zur Baseline

	Volumen (TempTest 2.1, Ø 1 cm; [n = 30])	Volumen (TempTest® 2.0, Ø 3 cm; [n = 30])
Baseline	1093,25 ± 1293,45 mm ³	1597,89 ± 988,56 mm ³
Placebo	1101,26 ± 1204,72 mm ³ ; p = 0,799	1486,43 ± 1109,41 mm ³ ; p = 0,334
DL 5 mg	461,91 ± 787,21 mm ³ ; p ≤ 001	876,02 ± 859,79 mm ³ ; p ≤ 001
DL 20 mg	100,16 ± 205,52 mm ³ ; p ≤ 001	394,3 ± 598,17 mm ³ ; p ≤ 001

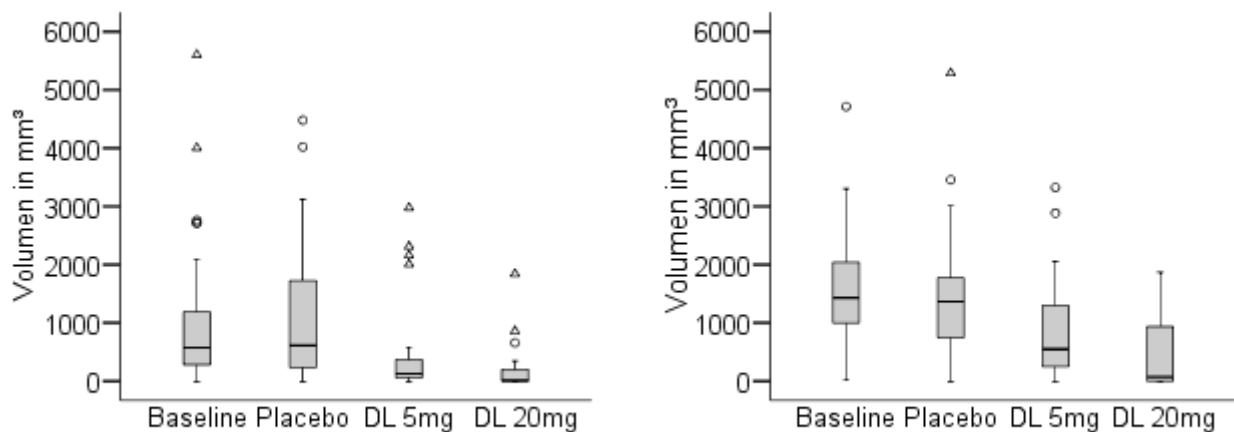


Abb. 3.14: Boxplots zeigen das Volumen in mm³ der AUC über 90 Minuten (a: TempTest® 2.1; b: TempTest® 2.0) bei Baseline, sowie nach Therapie mit Placebo, 5 mg Desloratadin (DL) und 20 mg Desloratadin (DL). Die Kreise innerhalb der Figuren repräsentieren Ausreißer, Dreiecke stellen Extremwerte dar.

Bei den Vergleichen von Placebo und 5 mg DL, Placebo und 20 mg DL, sowie 5 mg DL und 20 mg DL unterschieden sich die mittleren Volumendifferenzen berechnet als AUC über 90 Minuten bei beiden Kälteelementen hochsignifikant.

Tab. 3.13: Therapievergleiche der Volumina (AUC über 90 Minuten; in mm³)

	Volumen (TempTest [®] 2.1, Ø 1 cm; [n = 30])	Volumen (TempTest [®] 2.0, Ø 3 cm; [n = 30])
Placebo vs. 5 mg DL	0,46 ± 0,48 mm ³ ; p ≤ 0,001	0,33 ± 0,41 mm ³ ; p ≤ 0,001
Placebo vs. 20 mg DL	1,43 ± 0,97 mm ³ ; p ≤ 0,001	1,39 ± 1,22 mm ³ ; p ≤ 0,001
5 mg DL vs. 20 mg DL	0,97 ± 0,86 mm ³ ; p ≤ 0,001	1,05 ± 1,17 mm ³ ; p ≤ 0,001

3.6.3. Zeitlicher Verlauf der Volumenentwicklung

Die Abbildungen 3.14 und 3.15 zeigen den zeitlichen Verlauf der Quaddelvolumina über 90 Minuten nach Kälteprovokation mit TempTest[®] 2.0 und 2.1.

Der Verlauf nach Kältetestung mit TempTest[®] 2.1 zeigte fünf Minuten nach Provokation signifikante Unterschiede der Volumina zwischen beiden Verumtherapien. Auch der Vergleich beider Dosen DL zur Placebothherapie und den beim Screening ermittelten Volumina wies signifikante Werte auf. Die Placebothherapie ließ bei der Gegenüberstellung zu den Baselinewerten keine Unterschiede erkennen (Tabelle 3.14).

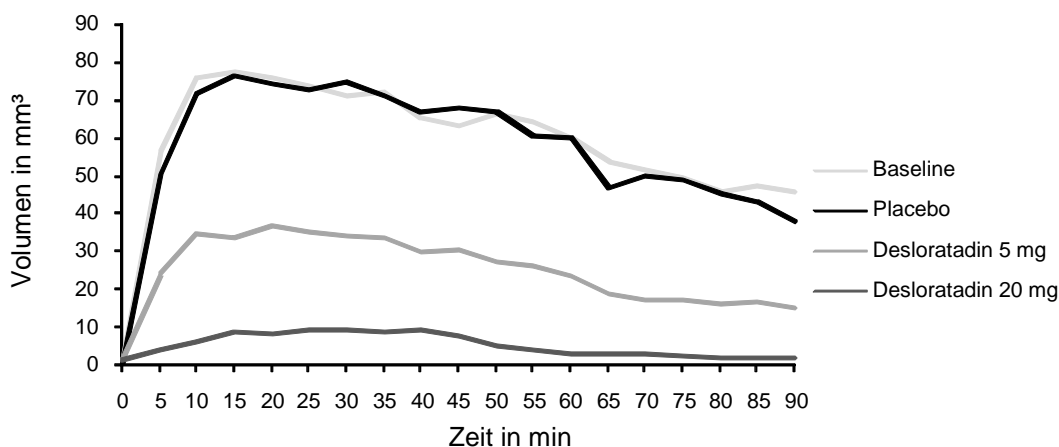


Abb. 3.15: Zeitlicher Verlauf des Quaddelvolumens in mm³ über 90 Minuten nach Provokation mit TempTest[®] 2.1 beim Screening (Baseline) und nach Therapie mit Placebo, 5 mg DL und 20 mg DL

Tab. 3.14: Therapievergleiche des Quaddelvolumens zu den Zeitpunkten 0', 5', 10', 20', 30', 60' und 90' nach Provokation mit TempTest® 2.1 (Ø 1 cm)

	Baseline vs. Placebo	Baseline vs. 5 mg DL	Baseline vs. 20 mg DL	Placebo vs. 5 mg DL	Placebo vs. 20 mg DL	5 mg DL vs. 20 mg DL
0 min	p = 0,88	p = 0,47	p = 0,15	p = 0,30	p = 0,45	p = 0,30
5 min	p = 0,30	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
10 min	p = 0,43	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
20 min	p = 0,67	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
30 min	p = 0,64	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
60 min	p = 0,68	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
90 min	p = 0,50	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,08

Ähnlich der Testung mit TempTest® 2.1 verhielten sich die Verläufe nach Provokation mit TempTest® 2.0. Hier ließ sich im Verlauf der Placebowerte ein signifikanter Abfall des Volumens bis zu einer Stunde nach Provokation im Vergleich zur Therapie mit 5 mg und 20 mg DL erkennen. Zum Zeitpunkt „90 Minuten“ fielen diese Werte im Vergleich mit der Standardtherapie nicht mehr signifikant aus. Auch der Vergleich zwischen den Baselinewerten und der Therapie mit 5 mg DL war 90 Minuten nach der Provokation nicht mehr signifikant.

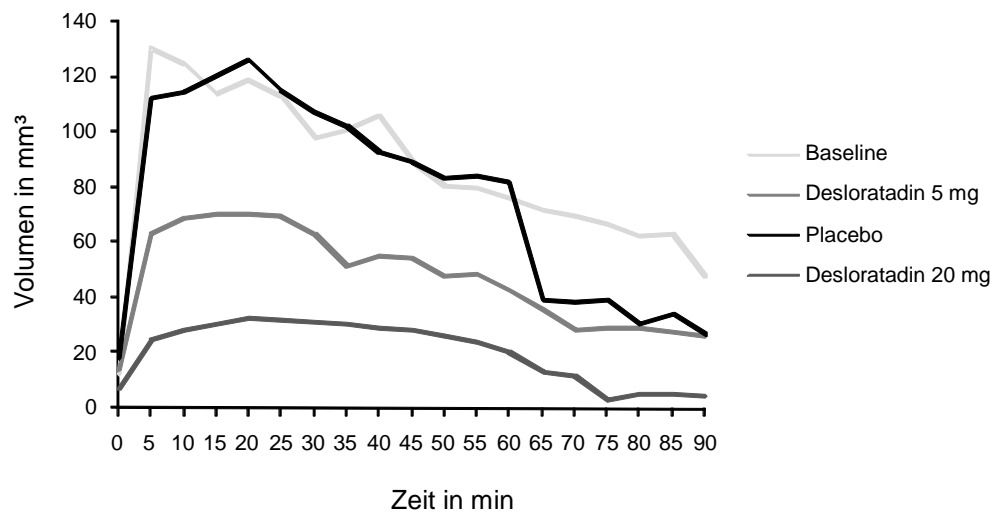


Abb. 3.16: Zeitlicher Verlauf des Quaddelvolumens in mm³ über 90 Minuten (min) nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 beim Screening (Baseline) und nach Therapie mit Placebo, 5 mg DL und 20 mg DL

Tab. 3.15: Therapievergleiche des Quaddelvolumens zu den Zeitpunkten 0', 5', 10', 20', 30' 60' und 90' nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 (Ø 3 cm)

	Baseline vs. Placebo	Baseline vs. 5 mg DL	Baseline vs. 20 mg DL	Placebo vs. 5 mg DL	Placebo vs. 20 mg DL	5 mg DL vs. 20 mg DL
0 min	p = 1,00	p = 0,68	p = 0,31	p = 0,64	p = 0,94	p = 0,26
5 min	p = 0,16	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
10 min	p = 0,24	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
20 min	p = 0,99	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
30 min	p = 0,96	p = 0,01	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00
60 min	p = 0,59	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,01
90 min	p = 0,11	p = 0,09	p = 0,00	p = 0,94	p = 0,00	p = 0,03

3.7. Thermographische Daten

3.7.1. Hypertherme Fläche 15 Minuten nach Provokation

Die Betrachtung der überwärmten Fläche 15 Minuten nach Provokation bei 4 °C zeigte eine deutliche Verringerung der Größe dieses Areals nach Behandlung mit DL (Tabelle 3.16 und Abbildungen 3.17).

So sank die mittlere hypertherme Fläche nach Provokation mit dem kleinen Element von 502,03 mm² um 31,28 mm² nach Placebothherapie. Nach Gabe der Standardtherapie nahm sie um 213,39 mm² ab. Die Erhöhung von DL auf 20 mg führte zur Abnahme der mittleren Fläche um 279,98 mm². Dementsprechend verhielten sich die Werte bei der Provokation mit TempTest[®] 2.0 (Tabelle 3.16 und Abbildungen 3.17).

Tab. 3.16: Mittelwerte und Standardabweichungen der hyperthermen Fläche 15 Minuten nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 und 2.1 und Signifikanzen für den Vergleich zur Baseline

	Fläche (TempTest[®] 2.1, (Ø 1 cm); [n = 30])	Fläche (TempTest[®] 2.0, (Ø 3 cm); [n = 30])
Baseline	502,03 ± 539,95 mm ²	1.440,69 ± 1.107,00 mm ²
Placebo	470,75 ± 628,37 mm ² ; p = 0,325	1.154,61 ± 929,01 mm ² ; p = 0,247
DL 5 mg	288,64 ± 460,62 mm ² ; p ≤ 001	1.076,08 ± 974,23 mm ² ; p = 0,002
DL 20 mg	222,05 ± 275,45 mm ² ; p ≤ 001	785,94 ± 598,79 mm ² ; p ≤ 001

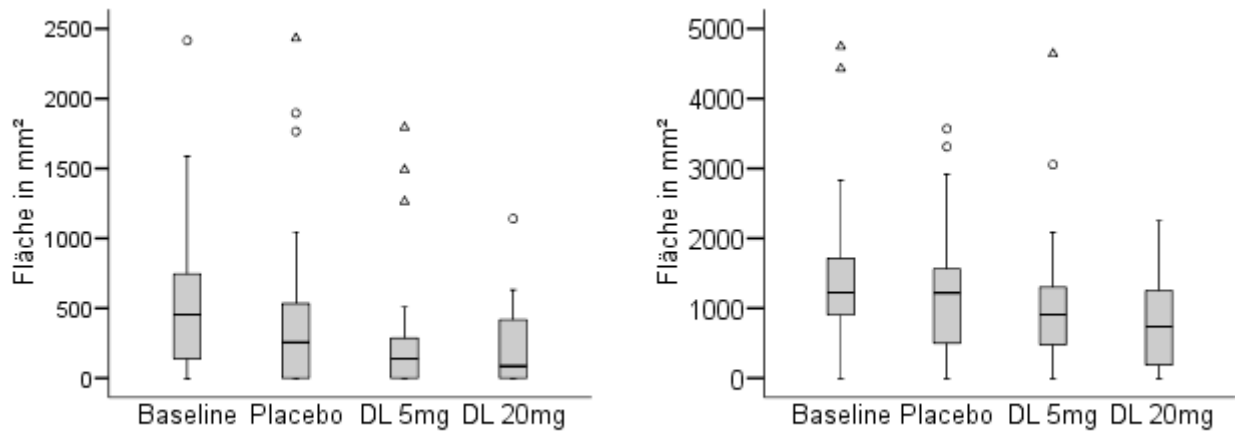


Abb. 3.17: Boxplots zeigen die Flächen der Überwärmung in mm² 15 Minuten nach Provokation (a: TempTest[®] 2.1; b: TempTest[®] 2.0) bei Baseline, sowie nach Therapie mit Placebo, 5 mg Desloratadin (DL) und 20 mg Desloratadin (DL). Die Kreise innerhalb der Figuren repräsentieren Ausreißer, Dreiecke stellen Extremwerte dar.

Die Gegenüberstellungen der Therapien in Bezug auf die hypertherme Fläche zum Zeitpunkt „15 Minuten nach Kältetestung mit TempTest[®] 2.1“ zeigten in allen Fällen signifikante Werte beim Vergleich von Placebo und 5 mg DL sowie Placebo und 20 mg DL (Abbildungen 3.17 und Tabelle 3.17). Die Ergebnisse der Testung mit TempTest[®] 2.0 fielen ausschließlich bei dem Vergleich von Placebo und 20 mg DL signifikant aus ($p = 0,008$).

Tab. 3.17: Therapievergleiche der hyperthermen Fläche in mm² (15 Minuten nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 und 2.1)

	Fläche (TempTest [®] 2.1, (Ø 1 cm); [n = 30])	Fläche (TempTest [®] 2.0, (Ø 3 cm); [n = 30])
Placebo vs. 5 mg DL	202,63 ± 419,40 mm ² ; p = 0,015	71,87 ± 629,22 mm ² ; p = 0,551
Placebo vs. 20 mg DL	266,92 ± 477,69 mm ² ; p = 0,005	374,71 ± 691,56 mm ² ; p = 0,008
5 mg DL vs. 20 mg DL	64,29 ± 359,29 mm ² ; p = 0,343	302,84 ± 828,66 mm ² ; p = 0,064

3.7.2. AUC der hyperthermen Fläche

In demselben Maße wie die Mittelwerte der hyperthermen Fläche 15 Minuten nach Provokation stellten sich die Ergebnisse der AUC über 90 Minuten dar (Tabelle 3.18 und Abbildungen 3.18).

Für TempTest[®] 2.0 und 2.1 konnte hier eine effektive Reduzierung der hyperthermen Fläche unter der Therapie mit 20 mg DL gezeigt werden. Nach Placebogabe verringerte sich die mit TempTest[®] 2.1 provozierte überwärmte Fläche um 388,71 mm². Die Gabe der Standarddosis führte zur Reduktion der Fläche um 1.539,62 mm². Nach Dosissteigerung fiel die Größe der hyperthermen Fläche um weitere 606,97 mm². Ähnlich verhielten sich die hyperthermen Flächen nach Kälteprovokation mit TempTest[®] 2.0 wie in Tabelle 3.18 und Abbildung 3.18 zu sehen.

Tab. 3.18: Mittelwerte und Standardabweichungen der hyperthermen Fläche (AUC über 90 Minuten) mit TempTest[®] 2.0 und 2.1 und Signifikanzen für den Vergleich zur Baseline

	Fläche (TempTest [®] 2.1, (Ø 1 cm); [n = 30])	Fläche (TempTest [®] 2.0, (Ø 3 cm); [n = 30])
Baseline	3.234,82 ± 5.079,55 mm ²	9.513,61 ± 11.337,77 mm ²
Placebo	2.846,11 ± 5.199,48 mm ² ; p = 0,348	8.356,06 ± 11.169,10 mm ² ; p = 0,374
DL 5 mg	1.695,20 ± 3.150,02 mm ² ; p ≤ 001	5.787,68 ± 7.900,76 mm ² ; p ≤ 001
DL 20 mg	1.088,23 ± 1.530,14 mm ² ; p ≤ 001	4.222,10 ± 3.998,33 mm ² ; p ≤ 001

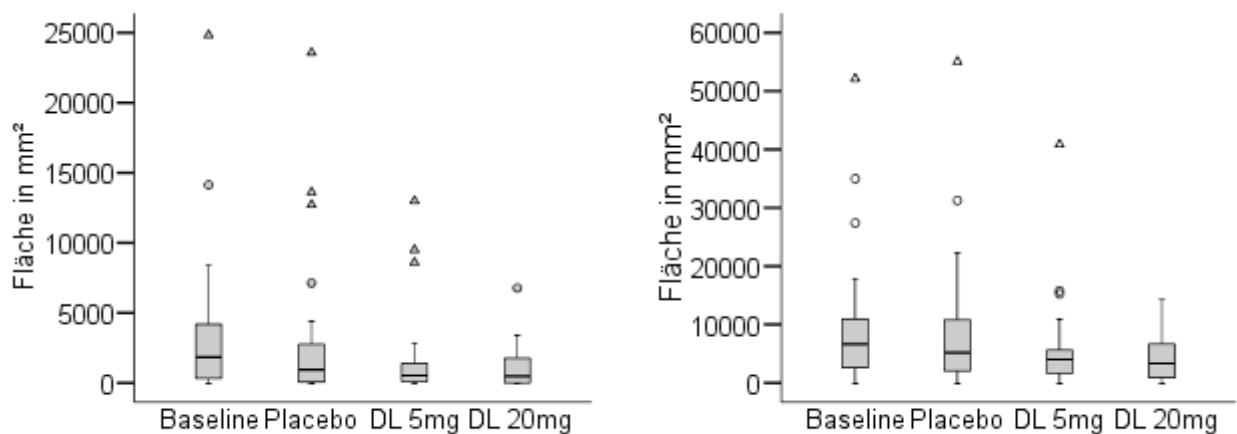


Abb. 3.18: Boxplots zeigen die Flächen der Überwärmung in mm² der AUC über 90 Minuten nach Provokation (a: TempTest[®] 2.1; b: TempTest[®] 2.0) bei Baseline, sowie nach Therapie mit Placebo, 5 mg Desloratadin (DL) und 20 mg Desloratadin (DL). Die Kreise innerhalb der Figuren repräsentieren Ausreißer, Dreiecke stellen Extremwerte dar.

Die Therapievergleiche der überwärmten Fläche (AUC über 90 Minuten) nach Provokation mit beiden TempTest[®]-Geräten zeigten einzig zwischen Placebo und 5 mg DL sowie zwischen Placebo und 20 mg DL signifikante Werte. Die Werte des großen Elements stellten sich vorteilhafter dar. Die Verumvergleiche sind mit $p = 0,197$ (TempTest[®] 2.1) und $p = 0,223$ (TempTest[®] 2.0) nicht bezeichnend.

Tab. 3.19: Therapievergleiche der hyperthermen Fläche AUC (über 90 Minuten, in mm²) mit TempTest[®] 2.0 und 2.1

	Fläche (TempTest[®] 2.1, (Ø 1 cm); [n = 30])	Fläche (TempTest[®] 2.0, (Ø 3 cm); [n = 30])
Placebo vs. 5 mg DL	1.207,41 ± 3.149,16 mm ² ; p = 0,045	2.679,08 ± 4.697,21 mm ² ; p = 0,004
Placebo vs. 20 mg DL	1.757,88 ± 4.350,99 mm ² ; p = 0,035	4.133,96 ± 9.137,44 mm ² ; p = 0,019
5 mg DL vs. 20 mg DL	550,46 ± 2.281,51 mm ² ; p = 0,197	1.454,88 ± 6.402,87 mm ² ; p = 0,223

3.7.3. Zeitlicher Verlauf der hyperthermen Flächenentwicklung

Die Abbildungen 3.19 und 3.20 zeigen den zeitlichen Verlauf der überwärmten Flächen über 90 Minuten nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 und 2.1.

Die Werte der überwärmten Fläche nach Testung mit dem kleinen Element waren weder beim Vergleich von Baseline und Placebo noch von 5 mg DL und 20 mg DL signifikant. Einzig die Vergleiche von Screening- und Placebowerten zu 5 mg DL zeigten fünf Minuten bis 20 Minuten nach Provokation Signifikanzunterschiede. Diese Daten waren verglichen mit 20 mg DL mit einem Wert von $p = 0,03$ zusätzlich noch 30 Minuten nach Provokation signifikant (Tabelle 3.20).

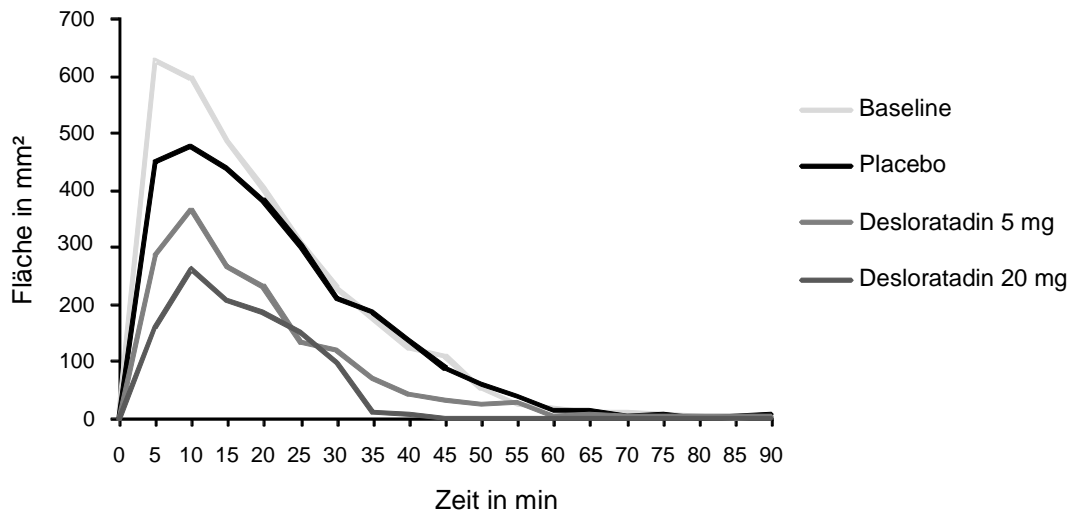


Abb. 3.19: Zeitlicher Verlauf der hyperthermen Fläche in mm² über 90 Minuten nach Provokation mit TempTest[®] 2.1 beim Screening (Baseline) und nach Therapie mit Placebo, 5 mg DL und 20 mg DL

Tab. 3.20: Therapievergleiche der hyperthermen Fläche zu den Zeitpunkten 0', 5', 10', 20', 30' 60' und 90' nach Provokation mit TempTest[®] 2.1 (Ø 1 cm)

	Baseline vs. Placebo	Baseline vs. 5 mg DL	Baseline vs. 20 mg DL	Placebo vs. 5 mg DL	Placebo vs. 20 mg DL	5 mg DL vs. 20 mg DL
0 min	p = 0,32	p = 0,32	p = 0,32	p = 0,32	p = 0,32	p = 1,00
5 min	p = 0,09	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,01	p = 0,00	p = 0,07
10 min	p = 0,08	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,03	p = 0,02	p = 0,78
20 min	p = 0,43	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,05	p = 0,02	p = 0,82
30 min	p = 0,38	p = 0,09	p = 0,03	p = 0,11	p = 0,03	p = 0,65
60 min	p = 0,32	p = 0,65	p = 0,32	p = 0,65	p = 0,32	p = 0,18
90 min	p = 0,65	p = 0,65	p = 0,18	p = 0,65	p = 0,32	p = 0,32

Ebenso wie für die Daten des kleinen Elementes, zeigten sich für das große Element keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich beider Verumtherapien. Für die Zeitpunkte von fünf bis 30 Minuten nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 fanden sich bei dem Vergleich von Baselinewerten mit 5 mg DL und 20 mg DL signifikante Werte. Auch die Vergleiche der Placebowerte mit 20 mg DL für diesen Zeitraum zeigten signifikante

Unterschiede. Der Verlauf der hyperthermen Fläche in der Gegenüberstellung von Placebo und 20 mg DL war dagegen bis auf die Zeitpunkte 0, 20 und 90 Minuten nach Kälteprovokation immer signifikant (Tabelle 3.21 und Abbildung 3.20).

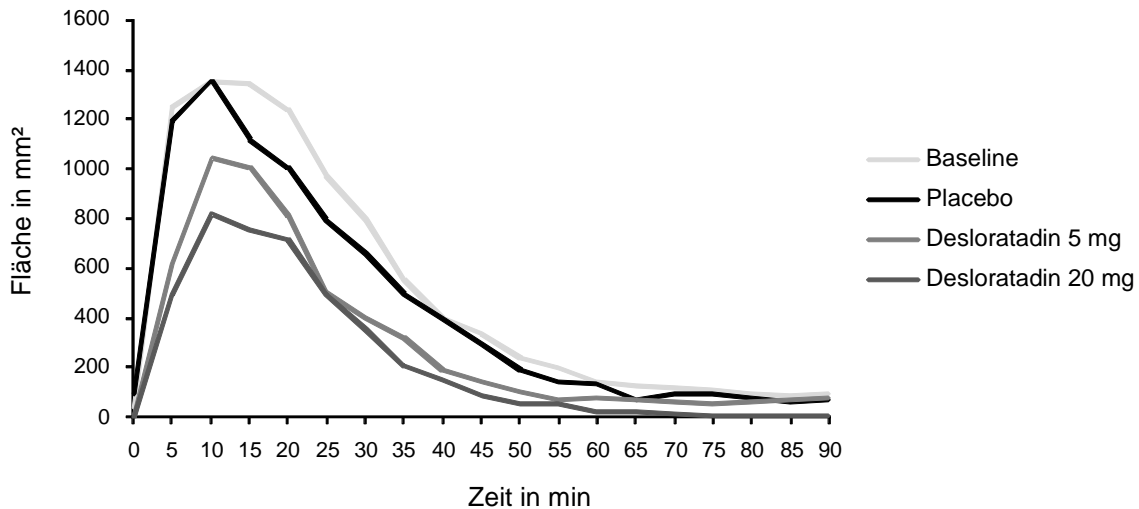


Abb. 3.20: Zeitlicher Verlauf der hyperthermen Fläche in mm² über 90 min nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 beim Screening (Baseline) und nach Therapie mit Placebo, 5 mg DL und 20 mg DL

Tab. 3.21: Therapievergleiche der hyperthermen Fläche zu den Zeitpunkten 0', 5', 10', 20', 30', 60' und 90' nach Provokation mit TempTest[®] 2.0 (Ø 3 cm)

	Baseline vs. Placebo	Baseline vs. 5 mg DL	Baseline vs. 20 mg DL	Placebo vs. 5 mg DL	Placebo vs. 20 mg DL	5 mg DL vs. 20 mg DL
0 min	p = 1,00	p = 0,18	p = 0,18	p = 0,18	p = 0,18	p = 1,00
5 min	p = 0,98	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,12
10 min	p = 0,87	p = 0,02	p = 0,00	p = 0,03	p = 0,00	p = 0,13
20 min	p = 0,01	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,17	p = 0,03	p = 0,28
30 min	p = 0,13	p = 0,00	p = 0,00	p = 0,01	p = 0,02	p = 0,87
60 min	p = 0,77	p = 0,06	p = 0,07	p = 0,05	p = 0,13	p = 0,50
90 min	p = 0,11	p = 0,59	p = 0,11	p = 0,65	p = 0,18	p = 0,18

3.8. Patientenevaluation der urtikariaspezifischen Symptome

3.8.1. Symptomkontrolle

Die Anzahl der symptomfreien Patienten stieg deutlich mit Zunahme der Dosierung von DL (Abbildung 3.21). Symptomkontrolle bedeutete hier das Fehlen von Quaddelbildung und Juckreiz nach Kälteprovokation mit 4 °C über fünf Minuten.

Unter Placebothherapie zeigte ein Proband keine urtikariaspezifischen Symptome nach Provokation. Diese Anzahl stieg von einem auf sieben Patienten ohne Kälteurtikariaspezifische Symptome nach Behandlung mit der Standarddosis. 15 von 30 Patienten waren nach der Behandlung mit 20 mg DL beschwerdefrei. Die Vergleiche Placebo vs. DL 20 mg ($p \leq 0,001$) und beider Verumtherapien ($p = 0,008$) waren signifikant. Der Vergleich von Placebo vs. DL 5 mg ($p = 0,31$) war es nicht.

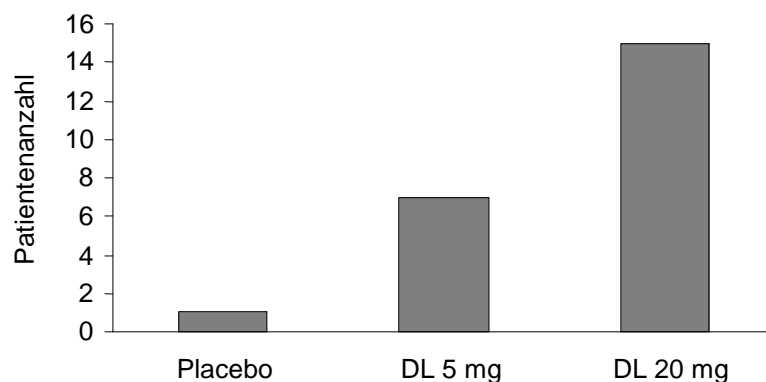


Abb. 3.21: Vergleich der Patienten mit Symptomkontrolle, Placebo vs. DL 5 mg ($p = 0,31$), Placebo vs. DL 20 mg ($p \leq 0,001$) und DL 5 mg vs. DL 20 mg ($p = 0,008$)

3.8.2. Auftreten von Quaddeln

Nach Dosiserhöhung kam es zu einer Verringerung der Patientenzahl mit Quaddelbildung nach Kälteprovokation (Abbildung 3.22).

So zeigten nach Placebogabe noch immer 29 von 30 Patienten Quaddeln. Dieser Anteil sank auf 23 Patienten nach Gabe von 5 mg DL. Nach Gabe der 20 mg Dosis ließen die Hälfte der Patienten keine Quaddelbildung mehr erkennen.

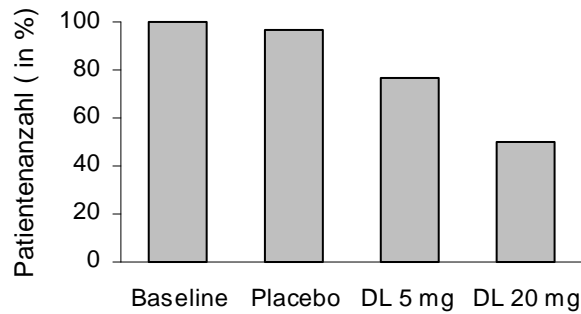


Abb. 3.22: Prozensatz der Patienten mit Quaddeln zum Zeitpunkt des Screenings und nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL)

Ein Blick auf die Therapievergleiche bezüglich der Quaddelentstehung zeigte vor allem zwischen Placebo und 20 mg DL eine deutliche Signifikanz. Aber auch die Vergleiche von Placebo vs. 5 mg DL und beider Verumtherapien waren mit $p = 0,031$ und $p = 0,008$ signifikant (Tabelle 3.22).

Tab. 3.22: Vergleich der Therapien für das Kriterium „Vorhandensein von Quaddeln“

Placebo vs. 5 mg DL	Placebo vs. 20 mg DL	5 mg DL vs. 20 mg DL
$p = 0,031$	$p \leq 0,001$	$p = 0,008$

3.8.3. Pruritus

Ähnlich der Quaddelbildung verhielt sich das Vorhandensein des Juckreizes. So gaben 25 der Patienten (83,3 %) während des Screenings und 23 der Patienten nach Placebothherapie Juckreiz an. Dieser Anteil sank auf 17 Patienten nach Standardtherapie und auf 11 Patienten nach 20 mg DL (Abbildung 3.23).

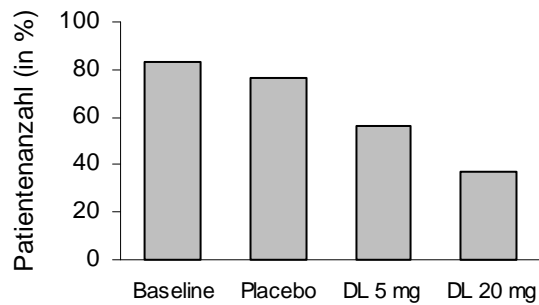


Abb. 3.23: Prozentsatz der Patienten mit Pruritus zum Zeitpunkt des Screenings und nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL)

Es fanden sich mit $p \leq 0,001$ ausschließlich deutliche signifikante Unterschiede zwischen Placebo- oder Baselinewerten und 20 mg DL. Weiter wies auch der Vergleich der Baselinewerte mit der Standardtherapie ein signifikantes Ergebnis auf (Tabelle 3.23).

Tab 3.23: Therapievergleiche von Patienten mit Juckreiz

Baseline vs. Placebo	Baseline vs. 5 mg DL	Baseline vs. 20 mg DL	Placebo vs. 5 mg DL	Placebo vs. 20 mg DL	5 mg DL vs. 20 mg DL
$p = 0,625$	$p = 0,039$	$p \leq 0,001$	$p = 0,070$	$p \leq 0,001$	$p = 0,070$

Die meisten der Patienten hatten beim Screening und nach Therapie leichten Juckreiz. Unter maximaler Behandlung wurde ein Großteil beschwerdefrei (Tabelle 3.24 und Abbildung 3.24).

Tab. 3.24: Schwere des Juckreizes der Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL) in Prozent

	Baseline	Placebo	5 mg DL	20 mg DL
Kein Juckreiz	16,7 %	23,3 %	43,3 %	63,3 %
Leichter Juckreiz	60,0 %	50,0 %	40,0 %	26,7 %
Moderater Juckreiz	10,0 %	16,7 %	6,7 %	6,7 %
Starker Juckreiz	13,3%	10,0%	10,0%	3,3%

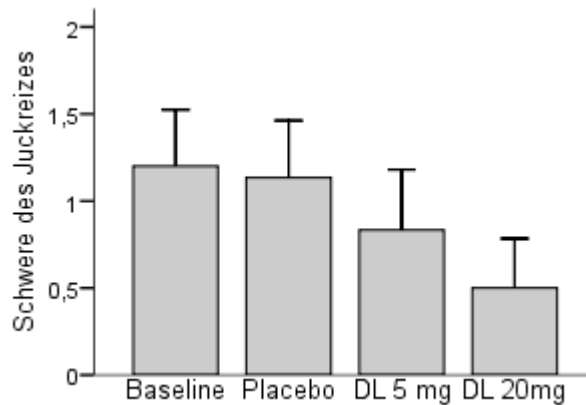


Abb. 3.24: Mittelwerte und Standardfehler der Schwere des Juckreizes zum Zeitpunkt des Screening und nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL) (0: kein Juckreiz, 1: leichter Juckreiz, 2: moderater Juckreiz)

3.8.4. Brennen

Nur die wenigsten Patienten gaben ein Brennen im Bereich des Provokationsareals an. So waren es beim Screening sechs Patienten, unter Placebothherapie fünf und nach Standardtherapie nur noch ein Patient. Während der Behandlung mit 20 mg DL gaben wieder drei der Patienten ein Brennen an (Abbildung 3.25).

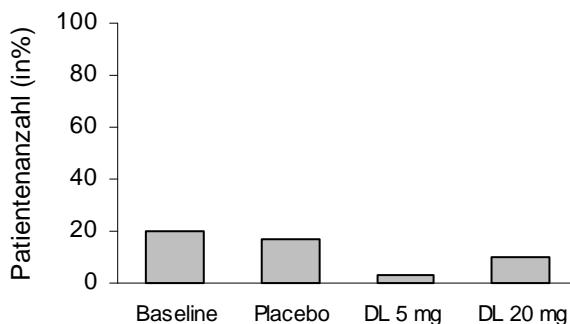


Abb. 3.25: Prozentsatz der Patienten mit Brennen zum Zeitpunkt des Screenings und nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg DL

Der Hauptteil der Patienten beschrieb das Brennen als leicht, wobei der Patient unter 5 mg DL das Brennen als moderat empfand. Zusammenfassend verringerte sich der Patientenanteil, der ein Brennen empfand, unter Dosiserhöhung (Tabelle 3.25 und Abbildung 3.26).

Tab. 3.25: Schwere des Brennens der Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL) in Prozent

	Baseline	Placebo	5 mg DL	20 mg DL
Kein Brennen	80,0 %	83,4 %	96,7 %	90,0 %
Leichtes Brennen	20,0 %	13,3 %	0,0 %	10,0 %
Moderates Brennen	0,0 %	3,3 %	3,3 %	0,0 %
Starkes Brennen	0,0 %	0,0%	0,0%	0,0%

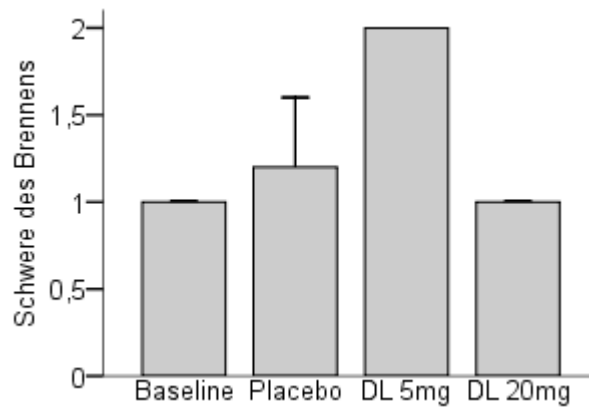


Abb. 3.26: Mittelwerte und Standardfehler der Schwere des Brennens zum Zeitpunkt des Screening und nach Therapie mit Placebo, 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL) (0: kein Brennen, 1: leichtes Brennen, 2: moderates Brennen)

3.9. Unerwünschte Ereignisse (AE)

Während der Studie wurden von 17 Patienten insgesamt 25 unerwünschte Ereignisse berichtet (Tabelle 3.26).

Hauptsächlich traten Müdigkeit, grippale Symptome und Diarrhoen auf. Von allen AE wurde hier nur die Müdigkeit in Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen.

Bei einem Patienten kam es während der Einnahme von Placebo zu leichten Symptomen der Müdigkeit. Nach Behandlung mit 5 mg DL und 20 mg DL berichteten jeweils drei Patienten von leichter Müdigkeit (Abbildung 3.27). Somnolenz trat nicht auf.

Tab. 3.26: Unerwünschte Ereignisse (AE) und Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Placebothherapie, Gabe von 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL), sowie in der Auswaschphase

	AE [n]	Zusammenhang mit der Studienmedikation
Placebo	- Müdigkeit [n = 1] - Gastroenteritis mit Fieber [n = 1]	unwahrscheinlich unwahrscheinlich
DL 5 mg	- Müdigkeit [n = 3] - Grippale Symptome [n = 2] - Pusteln am Oberkörper [n = 1] - Diarrhoe [n = 1] - Hypercholesterinämie [n = 1] - Exanthem [n = 1] - Hyperhidrosis [n = 1] - Tinea corporis [n = 1]	wahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich
DL 20 mg	- Müdigkeit [n = 3] - Grippale Symptome [n = 1] - Tinea corporis [n = 1] - Knieschwellung, DD Phlebitis [n = 1] - Rückenschmerzen [n = 1]	wahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich
Auswaschphase	- Grippale Symptome [n = 1] - Impingementsyndrom [n = 1] - Diarrhoe und Erbrechen [n = 1] - Harnwegsinfekt mit Zystitis [n = 1] - Chronisches Schmerzsyndrom [n = 1]	unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich unwahrscheinlich

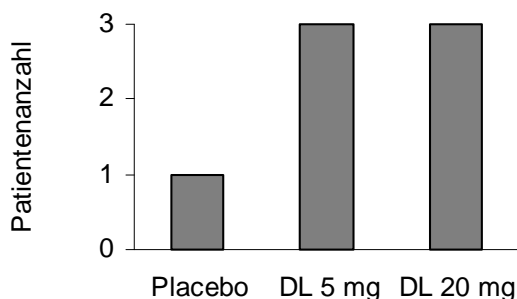


Abb. 3.27: Anzahl der Patienten, die Müdigkeit als unerwünschtes Ereignis angaben (nach Placebothherapie, DL 5 mg und DL 20 mg)

Es trat ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE) auf. Der Studienpatient wurde für 4 Tage mit dem Verdacht einer Appendizitis stationär aufgenommen. Dieser Verdacht bestätigte sich nicht. Der Patient wurde mit der Diagnose einer Gastroenteritis entlassen. Da dieses SAE in der Auswaschphase nach Therapie mit 20 mg DL und vor Placebogabe auftrat, wurde hier kein Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen.

4. Diskussion

Dies ist die erste Studie, welche die Effekte der Dosissteigerung eines nicht-sedierenden Antihistaminikums (nsAH) auf die urtikariaspezifischen Hautläsionen bei Kälteurtikaria (KU)-Patienten mittels objektiver Methoden darstellt. Es wird gezeigt, dass die Standardtherapie mit 5 mg Desloratadin (DL) die Kälteurtikaria-spezifische Reaktion im Vergleich zur Placebothherapie effektiv reduziert. Weiter wird deutlich, dass eine Dosiserhöhung auf 20 mg DL noch effektiver in der Symptomreduktion der KU ist. Im Vergleich zur Standardtherapie, unter der ein Drittel der Probanden beschwerdefrei waren, erhöhte sich der Anteil unter 20 mg DL auf 50 %. Eine gleichzeitige Zunahme der Anzahl an unerwünschten Ereignissen wurde nicht festgestellt.

Die Frage nach einer Therapie für KU-Patienten, die auf die zugelassene Standarddosis eines nsAH nicht zufriedenstellend reagieren, war bisher nicht ausreichend beantwortet. Die Empfehlung der Leitlinie sieht dahingehend eine bis zu vierfache Dosiserhöhung vor. Literatur, welche diese Empfehlung stützt, gab es für die KU bis zur Durchführung dieser Studie nicht.

4.1. Verbesserung der urtikariellen Symptome unter Dosiserhöhung

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zum Therapiemonitoring von KU-Patienten gehört die Bestimmung von Schwellenwerten (2).

Die Arbeit zeigt, dass es unter Therapie beider Dosen DL zur signifikanten Verringerung der Schwellentemperaturen (CTT) und Erhöhung der Schwellenzeiten (CSTT) im Vergleich zur Placebogabe kam. Die Ergebnisse der Dosissteigerung auf 20 mg DL waren denen der Standarddosis überlegen.

Es wird deutlich, dass eine Dosiserhöhung von DL zu signifikanten Änderungen der Schwellenwerte führt und somit zur Besserung der Symptomatik.

Die Ergebnisse der volumetrischen Daten waren ebenfalls signifikant. Es wird deutlich, dass die Standardtherapie mit 5 mg DL das Quaddelvolumen im Vergleich zur Placebothherapie effektiv verringert. Nach Dosissteigerung auf 20 mg DL kam es zur Ausbildung der niedrigsten Quaddelvolumina und somit zu einer Symptomverbesserung.

Bisher wurde eine solche Wirkung von DL meist an Patienten mit chronischer Urtikaria in einer Dosierung von 5 mg untersucht. In diesen Studien zeigte sich auch eine effektive Reduzierung der Quaddelgröße (zweidimensional gemessen) und Quaddelanzahl (89-91). Die einzige Studie, die sich mit DL und der Behandlung der KU befasste, ist die von Juhlin aus dem Jahr 2004. Er behandelte 12 Probanden über vier Tage mit 5 mg DL. Danach wurde die Kälteprovokation mit einem Eiswürfel durchgeführt. Die Folge war eine Abnahme der Quaddelbildung. Außerdem konnte eine Zunahme der CSTT und eine Abnahme des Juckreizes bei den Patienten gezeigt werden. Ein Patient, der eine verzögerte Reaktion nach Kältereizung zeigte, wurde zusätzlich mit 10 mg DL behandelt, was zur vollständigen Symptomreduktion führte (64).

Neben den Daten der Volumetrie zeigt auch die Patientenevaluation dieser Studie einen deutlichen Rückgang der Quaddelbildung nach Dosiserhöhung.

Damit distanzieren sich diese Ergebnisse von der einzigen bisher durchgeführten Studie, welche die Therapie der chronischen Urtikaria mit einer nicht zugelassenen Dosis untersuchte. Dort wurden 22 Patienten mit 10 mg und 30 mg Ceterizin über jeweils eine Woche behandelt. Nur ein Patient der Gruppe reagierte nach Gabe der nicht zugelassenen Dosis zufriedenstellend (92). Der Autor schlussfolgerte, dass die Anzahl der Patienten, die von einer solchen Dosiserhöhung profitieren, sehr gering sei und die meisten Patienten mit anderen aggressiveren Therapeutika wie Kortikosteroiden, Cyclosporin oder weiteren immunsupprimierenden Medikamenten behandelt werden müssten.

Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten sprechen eindeutig dagegen, da es mit einer vierfachen Dosiserhöhung möglich war, bei der Hälfte der Probanden eine Beschwerdefreiheit zu erzielen. In Kombination mit dem geringen Nebenwirkungsprofil von DL sollte bei deutlicher Symptomverbesserung von einer aggressiveren Therapie Abstand genommen werden.

Eine signifikante Reduzierung der Quaddelbildung bei KU-Patienten konnte auch nach Therapie mit 10 mg Mizolastin, Ceterizin und Loratadin sowie 20 mg Ebastin nachgewiesen werden. Diese Studien folgten jedoch keinem dosissteigernden Protokoll (10;65-67).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine Dosiserhöhung auf das vierfache der Standarddosis eine deutliche Symptomreduktion für Patienten bewirkt. Diese

Beobachtung wird ergänzt durch eine Arbeit, welche nach Therapie mit 5 mg DL eine Verbesserung der Lebensqualität chronischer Urtikariapatienten zeigte (93).

Die Dosiserhöhung von DL führt nach den Ergebnissen unserer Arbeit bei effektiver Symptomreduktion zu keiner Erhöhung der Anzahl an unerwünschten Ereignissen (AE) bei den Patienten mit KU.

Die Annahme, dass es mit Dosiserhöhung zu einem Anstieg an AE kommt, kann nicht unterstützt werden. Es muss die Frage aufgeworfen werden, ob die Effekte bezüglich Kognition und Psychomotorik nach Dosiserhöhung von Antihistaminika ausreichend genug untersucht sind. Laut den aktuellen Leitlinien liegt diesbezüglich ein Mangel an Studien vor (9). Studien, die sich mit der Sicherheit von DL befassten, wurden hauptsächlich an Patienten mit CSU in der Standarddosierung von 5 mg durchgeführt. Jedoch ergaben sich auch dort keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Placebogruppen und den Verumgruppen. Die häufigsten AE, die mit DL in Zusammenhang gebracht werden können, sind Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit und Mundtrockenheit (89-91). Hier konnte explizit nur die Müdigkeit als Nebenwirkung ausgemacht werden. Selbst in Studien mit einer Dosis von 45 mg DL pro Tag konnte keine Erhöhung der AE in Bezug auf Somnolenz festgestellt werden (94). Das Auftreten von AE stellt demnach kein Gegenargument für eine Dosiserhöhung von DL dar.

Zur Untermauerung der thermographischen Ergebnisse kann bisher nur die von zwei Studien gezeigte Reduzierung der histamininduzierten Erythembildung herangezogen werden. Hier konnte DL in Dosierungen von 2,5 mg, 5 mg und 10 mg im Vergleich zur Placebogabe nicht zu einer deutlich signifikanten Reduktion der Erythemreaktion führen (95). In einer weiteren Untersuchung konnte eine signifikante Reduktion der Erythembildung unter 5 mg DL gezeigt werden (96).

Die nicht sehr ausgeprägten Effekte von DL in der hohen Dosis auf die Reduktion der hyperthermen Fläche sind nicht überraschend. Denn neben Histaminen spielen Neuropeptide eine große Rolle in der Erythembildung. So führt Histamin u.a. zur Stimulation von freien Nervenendigungen, welche dann Neuropeptide, wie beispielsweise Substanz P, freisetzen, die eine Vasodilatation hervorrufen (55). DL greift in diesen Mechanismus nicht wesentlich ein.

Insgesamt findet sich mittels Thermographie keine signifikante Verringerung der überwärmten Flächen nach Dosissteigerung auf 20 mg DL im Vergleich zur Standarddosis. Dies lässt sich mit dem Einfluss der freigesetzten Neuropeptide und der physiologischen Reaktion auf Kältereizung erklären. Vielleicht ist DL somit nur teilweise in der Lage die gesamte Reaktion zu unterdrücken oder abzumildern. Daher stellt sich die Frage, ob die Dosissteigerung hinsichtlich dieser Aspekte sinnvoll ist. Jedoch ist das Erythem nicht der beeinträchtigendste Faktor. Der Juckreiz steht sicher im Vordergrund.

Pruritus ist der beeinträchtigendste Parameter unter der Symptomtrias der KU. Mit einer Reduzierung des Juckreizes unter Therapie steigt auch die Lebensqualität der Patienten (89;91;97).

Dieser Zusammenhang wurde hier nicht untersucht. Die Probanden wurden bezüglich Lebensqualität nicht befragt. Die Ergebnisse lassen aber darauf schließen, dass es zu einer ausdrücklichen Verbesserung der Prurituswahrnehmung kommt. Bei der Betrachtung der Juckreizschwere kam es eindeutig zu einer Verbesserung unter Dosissteigerung.

Andere Untersuchungen zur CSU, die sich mit DL und der Wirkung auf die Juckreizausprägung beschäftigt haben, zeigen ähnliche Werte.

Im Durchschnitt findet sich bei den Studien eine Reduktion der Prurituschwere um 60 - 70 % (89;91;97) oder die Abnahme des Prurituscores um $-1,43 \pm 0,93$ (90). Diese Zahlen beziehen sich auf die Therapie mit 5 mg DL über sechs Wochen. In Anbetracht dessen liegen unsere Ergebnisse unter diesen Werten.

Ein Erklärungsansatz dafür wäre das Probandenkollektiv. In diesen Studien wurden nur Patienten mit einer CSU eingeschlossen. Bei der CSU spielen neben Histamin auch andere Mediatoren eine Rolle. Ihre Rolle ist bei der KU nicht ausreichend geklärt, daher können Unterschiede in der Entstehung der spezifischen Reaktion bestehen. In diesen Untersuchungen ließ sich zeigen, dass es im Verlauf der sechs Wochen zu einer Verbesserung der Juckreizschwere kommt (89-91;97). Unsere Patienten wurden nur eine Woche mit 5 mg oder 20 mg DL therapiert. Daher ist anzunehmen, dass auch die hier gezeigten Werte bei längerer Therapiedauer steigerungsfähig sind. Um diese Hypothese zu beweisen, werden Langzeitstudien mit einer Dosis von 20 mg DL benötigt.

Bei einer Untersuchung an zwölf KU-Patienten nach Gabe von 5 mg DL über vier Tage trat dagegen kein Juckreiz mehr auf (64). Aber auch Ceterizin zeigte eine signifikante Pruritusreduktion bei KU-Patienten (65).

Ein Vergleich mit den genannten Studien ist nicht möglich, da die in der vorliegenden Arbeit verwendeten standardisierten Methoden dort nicht angewandt wurden.

Das Gefühl des Brennens nach Kältereizung gehört auch zur Beschreibung der Pruritusempfindung (98). Dennoch wurden Pruritus und Brennen getrennt betrachtet.

Es zeigte sich, dass nur sehr wenige Patienten ein Brennen verspüren. Darauf hin deutet, dass das Brennen ein eher unspezifisches Symptom ist, das möglicherweise nicht genau vom Juckreiz differenziert werden kann. In weiteren Studien könnte die Charakteristik des Pruritus erfragt werden. Ob dieser eher als stechend, kribbelnd oder brennend wahrgenommen wird (98).

Eine Arbeit, bei der 22 KU-Patienten mit 20 mg Ebastin behandelt wurden, zeigte andere Ergebnisse. Hier gaben nur vier der Patienten ein Brennen nach Therapie an. Nach Placebothherapie waren es zwölf (10).

Eine eindeutige Erklärung für diese Unterschiede gibt es nicht. Vielleicht ist Ebastin wirksamer im Verhindern des Brennens. Weiterführende Studien sind sicher von Nöten. Die Notwendigkeit einer Unterscheidung zwischen Juckreiz und Brennen kann die vorliegende Studie nicht zeigen.

Zusammengefasst können die kontinuierliche Verringerung der CTT, die Zunahme der CSTT und die Verringerungen der Quaddelvolumina unter Therapie als Modulation der Krankheitsaktivität gewertet werden. Die KU ist hauptsächlich mastzellgesteuert. Es ist davon auszugehen, dass es besonders unter der höheren Dosis DL zu einer Mastzellstabilisierung bzw. einer Verstärkung des antihistaminergen Effekts von DL kommt. Aber auch die vermehrte Blockade der H1-Rezeptoren unter einer hohen Dosis muss in Betracht gezogen werden. Ebenso ist ein Herunterregulieren von inflammatorischen Signalen vorstellbar. In *in-vitro* Versuchen konnten beide Effekte, Mastzellstabilisierung und Inhibition von Cytokinfreisetzung, beobachtet werden (99-101).

4.2. Die standardisierte Methode der Kältetestprovokation: TempTest®

Ein Problem bei der Kälteprovokation stellt die Standardisierung von Messungen dar. Die gebräuchlichste Methode ist der Eiswürfeltest. Er lässt keine genaue Aussage bezüglich der Temperaturen zu, mit denen provoziert wird. Die Temperatur mit der hier provoziert werden soll, liegt bei 0 °C bis 4 °C (22). Jedoch wird häufig nicht gewartet, bis der Eiswürfel anfängt zu schmelzen. Es besteht die Gefahr, dass er direkt aus dem Tiefkühlfach auf die Haut gelegt wird. Dann ist die Temperatur noch nicht größer als 0 °C. Die geforderte Temperaturspanne von 0 °C bis 4 °C bei Provokation wird nicht erreicht. Vielmehr besteht die Gefahr einer thermischen Hautschädigung.

Hinzu kommt, dass bei dieser Methode nur die Zeit der Provokation variiert werden kann. Somit können vornehmlich Aussagen zur CSTT gemacht werden.

Die Entwicklung des TempTest® ermöglicht erstmals eine standardisierte und reproduzierbare Messung. Es können gleichzeitig CSTT und CTT bestimmt werden, da sich eine genaue Gradzahl einstellen lässt und die Temperaturspanne hier von 0 °C bis 45 °C ($\pm 0,1$ °C) reicht. Ebenso wird durch den definierten Temperaturbereich von TempTest® die Gefahr thermischer Hautschädigungen verhindert. Beim Vergleich beider Methoden lieferte der Eiswürfeltest bei 83 % von 30 Patienten ein positives Testergebnis. Diese 83 % und 3 weitere Patienten, die auf den Eiswürfeltest negativ reagierten, zeigten eine positive Hautreaktion nach Provokation mit TempTest® 2.0 (92 %) (11;102). Eine andere Studie zeigt, dass nach fünfminütiger Provokation mit einem Eiswürfel nur 51 % der Probanden positiv reagierten. Nach 10-minütiger Provokation 72 % und erst nach 20 Minuten 100 % (8). Nach 20-minütiger Provokation mit einem Eiswürfel kann nicht mehr von einer stabilen Provokationstemperatur gesprochen werden. Hinzu kommt die erhöhte Gefahr von Hautschädigungen.

Dieses Ergebnisse verdeutlichen, dass TempTest® für den Nachweis einer KU besser geeignet ist als der traditionelle Eiswürfeltest.

Eine eindeutige Präferenz für die Nutzung von TempTest® 2.0 oder TempTest® 2.1 kann aufgrund der gewonnenen Ergebnisse nicht getroffen werden. Die Verwendung beider Geräte erklärt sich dadurch, dass vor Beginn der Studie nicht sicher war, ob das Messfeld der Volumetriekamera bei mit TempTest® 2.0 provozierten Quaddeln ausreichend groß ist. Es konnten jedoch alle Quaddeln in ganzer Größe aufgenommen und ausgewertet werden.

Beide Geräte eignen sich gleichermaßen zur standardisierten Kälteprovokation. Es ist nachvollziehbar, dass kleine Provokationsareale zu geringeren Reaktionen führen. Somit ist die Verwendung von TempTest[®] 2.1 für den Patienten angenehmer. Zu einer Einbuße in der Aussagekraft bezüglich der Quaddelentwicklung unter Therapie kommt es nicht. Die Bestimmung der Schwellenwerte erfolgte ausschließlich mit TempTest[®] 2.0. Somit können in dieser Studie keine Aussagen über die Zuverlässigkeit von TempTest[®] 2.1 bei der Schwellenwertbestimmung gemacht werden.

4.3. Konfluierend oder nicht-konfluierend: Was ist die bessere Methode?

Es scheinen beide Methoden für die Schwellenwertbestimmung geeignet.

Bei genauer Betrachtung der Daten fällt auf, dass die Werte von konfluierenden Quaddeln insgesamt bei den CTT kleiner und bei den CSTT größer ausfielen als die Werte der nicht-konfluierenden Quaddeln.

Dies war auch anzunehmen: Die Erhöhung der Temperatur bei den Provokationstestungen führt zur Abnahme der Quaddelbildung bzw. Besserung der Symptomatik. Die Verringerung der Provokationszeit hat die gleichen Effekte. Das bedeutet, dass eine Temperaturerhöhung zur vermehrten Ausbildung von nicht-konfluierenden Quaddeln führt, bis es zum vollkommenden Ausbleiben der Reaktion kommt. Bei der CSTT-Bestimmung zeigt die Verkürzung der Provokationszeit solche Ergebnisse.

Dies lässt schlussfolgern, dass die Bestimmung von ausschließlich konfluierenden Schwellenwerten erstens zu geringeren CTT und zweitens zu höheren CSTT führt.

Für die alleinige Diagnosestellung ist dies nicht relevant. Hier genügt das Auftreten einer positiven Reaktion. Dennoch sollten gerade klinische Studien einheitlich arbeiten, um einen Vergleich zu ermöglichen. Die Methode der Bestimmung von nicht-konfluierenden Quaddeln führt nicht dazu, dass es zur falsch positiven Bestimmung von Schwellenwerten kommt. Bestimmt man Schwellenwerte anhand konfluierender Quaddeln, ist davon auszugehen, dass zu niedrige CTT und zu hohe CSTT gemessen werden.

Die Bestimmung sollte somit anhand des Auftretens nicht-konfluierender Quaddeln erfolgen. Wobei hier anzumerken ist, dass zuvor keine Studie diese unterschiedlichen Methoden genau verglichen hat. Einzig Juhlin erwähnte 2004 eine solche Unterscheidung bei der Therapie mit DL. Er unterschied drei positive Reaktionen: eine

konfluierende Quaddel, vier oder mehr kleine Quaddeln oder weniger als vier kleine Quaddeln (64). Häufig wurden nur konfluierende Quaddeln als positive Reaktionen gewertet. Eine detaillierte Unterscheidung beider Methoden wurde nicht vorgenommen (18;22;27). Es ist jedoch anzunehmen, dass bei einigen Studien eine Reaktion auch bei nicht-konfluierenden Quaddeln als positiv bewertet wurde (21).

Publikationen sollten ausschließlich unter Angabe der Definition einer positiven urtikariellen Reaktion veröffentlicht werden. Nur dadurch wird ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien möglich.

4.4. Die Volumetrie als objektive diagnostische Methode der KU

Der Einsatz von PRIMOS zur Evaluation von urtikariaspezifischen Hautveränderungen im Bereich der KU ist bisher nicht beschrieben worden. Einzig bei einer Anwendungsstudie zur topischen Therapie der Mastozytose wurde über die Veränderungen von Quaddelvolumina berichtet (103). Bisher fand PRIMOS hauptsächlich im Therapiemonitoring der Faltentherapie, aber auch bei der Darstellung von akneiformen Narben und deren Therapie, Anwendung (104-107).

Zur Entwicklung und dem Verlauf einer Quaddel vor und nach Therapie mit nsAH gibt es auch keine Daten.

Nach Sichtung der einzelnen Volumina zu den verschiedenen Zeitpunkten fiel der Entschluss neben einer Auswertung der AUC (über 90 Minuten) für beide Kälteelemente, auch die Auswertung der Volumina 15 Minuten nach Provokation durchzuführen. Hier scheint das Quaddelvolumen seinen Höhepunkt erreicht zu haben. Die gemessenen Volumenunterschiede der AUC über 90 Minuten sowie 15 Minuten nach Provokation, lassen sich auch bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der Quaddeln nachvollziehen. Es zeigt sich, dass 15 - 20 Minuten nach Provokation der Höhepunkt der Quaddelentwicklung erreicht war. In der Literatur finden sich aktuell Zeiten von 5 - 20 Minuten, nach denen die Reaktion abgelesen wird. Die häufigsten Ablesungen finden 10 oder 15 Minuten nach Provokation statt (8;11;12;21;65). Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sollte hinsichtlich der Ablesung bis 15 Minuten nach Provokation gewartet werden. Kommt es hier nicht zur Quaddelbildung, handelt es sich entweder nicht um eine KU oder die KU ist durch diese Art der Provokation nicht auslösbar (26;54;108). Die Ergebnisse zeigen auch, dass keine der untersuchten Therapien eine vollständige Rückbildung innerhalb von 90 Minuten nach Provokation

bewirken konnte. Der Grund hierfür ist, dass diese Kurven die Werte aller Patienten vereinigen. Da niemals alle Patienten symptomfrei wurden, kann es in diesen Darstellungen nicht zum Erreichen der Abszisse kommen. Dennoch wird deutlich, dass sich das Volumen 90 Minuten nach Provokation ohne Therapie, nach Placebogabe und nach Gabe von 5 mg DL erst um ungefähr 50 % zurückgebildet hat. Das Volumen scheint hier in den ersten Minuten peakförmig anzusteigen. Unter der Therapie mit 20 mg DL ist die gesamte Quaddelentstehung abgeschwächt. Es kommt zu keiner explosionsartigen Zunahme des Quaddelvolumens. Es wird aber, wie bei allen Verläufen, ein Plateau erreicht, das bis ungefähr 30 Minuten nach Provokation konstant bleibt. Darauf folgt der langsame Abfall des Volumens. Dieser Verlauf ist gleichzusetzen mit dem Nachlassen der durch die MC ausgelösten histaminergen Reaktionen.

Ähnliche Beobachtungen konnten mittels Mikrodialyse auch *in-vivo* gemacht werden. So finden sich die höchsten Histaminkonzentrationen 20 - 30 Minuten nach Provokation. Nach 50 Minuten hat die Histaminkonzentration ihren Ausgangswert erreicht. Bei gesunden Probanden fällt die Histaminfreisetzung früher, nicht so stark und weniger lang aus (109).

Die geschilderten Ergebnisse verdeutlichen den Nutzen der Volumetrie bezüglich des Therapiemonitorings und der Einschätzung zur Schwere einer KU. Die gemessenen Werte erbringen den Beweis, dass die Dosiserhöhung auf 20 mg DL eine höhere, zufriedenstellende Reduktion des Quaddelvolumens nach sich zieht als unter der Standardddosis.

4.5. Die Thermographie als objektive diagnostische Methode der KU

Die Thermographie bzw. die Nutzung von Infrarotkameras ist in der Medizin schon seit den 50er Jahren bekannt. Erstmals wurde sie zur Diagnostik von Brustkrebs eingesetzt. Erst nach technischen Neuerungen in den 90er Jahren fand sie eine breitere Anwendung. Mittlerweile wird sie in vielen Bereichen angewendet, wie beispielsweise der Onkologie, Angiologie, plastischen Chirurgie, Rheumatologie oder Allergologie. Die Thermographie stellt eine sichere, nicht invasive und geeignete klinisch diagnostische Methode dar (110-112). Zur Beurteilung der Erfolge in der Akupunktur wurde die Methode der Thermographie ebenfalls eingesetzt (113). Im Bereich der KU findet sich nur eine Arbeit, welche die Veränderungen der Hauttemperatur nach Kälteprovokation

mittels Eiswürfel testete (114). Arbeiten, die auch das Therapiemonitoring oder den exakten Verlauf der urtikariellen Reaktion abbilden, sind nicht bekannt.

Die Werte zum zeitlichen Verlauf der überwärmten Areale verhalten sich ähnlich denen der Volumetrie. Der Verlauf über die Zeit weist einen sehr steilen Anstieg in den ersten fünf Minuten nach Provokation auf. Bei der Provokation mit TempTest® 2.0 dauert der Anstieg der hyperthermen Fläche etwas länger. Dies hängt wahrscheinlich mit der Reaktionsfläche und somit der Größe des hyperthermen Areals zusammen. Diese Beobachtungen lassen sich beim Screening und nach allen Behandlungen machen. Eine Plateauphase wie beim Quaddelvolumen findet sich nicht. Nach einem rapiden Anstieg der hyperthermen Fläche, fällt diese sogleich wieder ab.

An diesen Erkenntnissen lässt sich wiederum die Pathophysiologie der mastzellgetriggerten Reaktionen nachvollziehen. Die schnelle Zunahme der überwärmten Fläche geht mit der Histaminfreisetzung einher (53). Auf der einen Seite kommt es zur Freisetzung von Neuropeptiden, welche zur Vasodilatation führen. Hinzu kommt auch die Erhöhung der Vasopermeabilität. Ein weiterer Faktor scheint die reflektorische Hyperämie nach Kältereizung darzustellen. Dies ist eine physiologische Reaktion, die auch in einer gesunden Population beobachtet werden kann (114).

Die Methode der Thermographie selbst kann die überwärmten Areale und deren zeitlichen Verlauf gut abbilden. Anhand der Mittelwerte nach den verschiedenen Therapien konnte unter Dosissteigerung der Rückgang der Reaktion sehr gut verfolgt werden. Die Thermographie stellt somit eine standardisierte Methode zum Festhalten Kälteurtikaria-spezifischer Hautveränderungen und für das Therapiemonitoring dar.

4.6. Einteilung der Schwere einer Kälteurtikaria anhand von Schwellenwerten

Die Ergebnisse der Schwellenwerte konnten in einer Studie, die sich ausschließlich mit der CTT beschäftigte, in Zusammenhang mit der Krankheitsschwere gesetzt werden. Hier sollten die Probanden ihre Krankheitsschwere in „leicht“ (25 %), „mittel“ (44 %) und „schwer“ (31 %) einteilen. Diese Ergebnisse wurden mit der bestimmten CTT verglichen, und man sah, dass Patienten mit leichter KU geringere CTT aufwiesen als Patienten mit mittlerer oder schwerer KU. Diese zeigten höhere CTT (21).

Mit der Nutzung des ACUSI-Fragebogens konnte in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche Einteilung der Krankheitsschwere gezeigt werden. Bei dem hier untersuchten

Kollektiv wurde die Schwere der KU bei 27 % als „leicht“, bei 53 % als „mittel“ und bei 20 % als „schwer“ eingestuft. Die Selbstevaluation der Patienten zeigte eine Verschiebung der Zahlen in Richtung schwerer KU. Es schätzten weniger Patienten ihre KU als „leicht“ ein. Diese Diskrepanz verdeutlicht die fehlende Objektivität eines solchen Fragebogens. Eine grobe Einteilung der Krankheitsschwere ist aber anhand dieses Fragebogens möglich.

Aufgrund dieser fehlenden Objektivität zog die vorliegende Studie die Schwellenwerte im Vergleich zur völligen Beschwerdefreiheit als mögliche Einteilung der Schwere einer KU in Betracht. Anhand der Schwellenwerte bei den Baselinebestimmungen wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Diese Gruppen wurden nach den einzelnen Therapien miteinander verglichen, wenn Symptombefreiheit erreicht wurde. Hier zeigte sich, dass Patienten mit hohen CTT unter 20 mg DL weniger häufig Beschwerdefreiheit erlangten als Patienten mit niedrigeren CTT. Weiterhin ließ sich zeigen, dass Probanden mit höheren CSTT unter der Dosiserhöhung häufiger beschwerdefrei wurden.

Aus diesen Indizien lässt sich schlussfolgern, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Schwere der KU und Schwellenwerten besteht. Eine Festlegung auf bestimmte Schwellenwerte zur Einteilung kann jedoch nur an größeren Stichproben ermittelt werden. Dafür war dieses Kollektiv nicht ausreichend.

4.7. Ausblick

Dies ist die erste Studie für die nicht akute Urtikaria, die bestätigt, dass die Dosiserhöhung eines nsAH signifikante Vorteile für Patienten erbringt. Die Frage nach einer ausreichenden Dosis für solche Patienten, die nicht zufriedenstellend auf die Standardtherapie reagieren, kann sie nicht beantworten. Sie unterstützt aber eindeutig die Dosissteigerung bei solchen Patienten.

Hier müssen weitere Studien mit anderen AH durchgeführt werden. Aussagekräftige Vergleiche können aber nur dann gezogen werden, wenn auch diese Studien im gleichen oder vergleichbaren Rahmen mit objektiven, standardisierten Messmethoden durchgeführt werden.

TempTest[®] eignet sich zur Kälteprovokation und zur Bestimmung von Schwellenwerten. In den kommenden Jahren wird sich die Standarddiagnostik sicher in diese Richtung weiterentwickeln. Neben der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit stellt dieses Gerät

eine enorme Erleichterung im Arbeitsalltag dar und führt zu großer Zeitersparnis. Die Weiterentwicklung von TempTest® 2.1, TempTest® 3.0, enthält 12 Kühlelemente, sodass innerhalb von kürzester Zeit eine Schwellenwertbestimmung erfolgen kann (11). Solche Schwellenwerte dienen somit nicht nur der einfachen Diagnosestellung einer KU. Vielmehr ist durch ihre Bestimmung ein genaues Therapiemonitoring möglich. Außerdem bietet dieses Verfahren dem Patienten die Gelegenheit, genaue Angaben zur auslösenden Temperatur zu erhalten. Dementsprechend könnten auch die Gefahren für systemische Reaktionen minimiert werden.

Hinzu kommt die Option mittels Schwellenwerten eine Einteilung der KU-Schwere vorzunehmen, um daran eine entsprechende Therapie festzumachen. Dazu fehlt es noch an Studien, die diese Daten an großen Patientenkollektiven erheben (21).

Die Verfahren der Thermographie und noch vielmehr der Volumetrie sind geeignete Methoden, Veränderungen von Schwellenwerten zu objektivieren und das Therapiemonitoring zu optimieren. Im täglichen Gebrauch scheinen diese Methoden jedoch unpraktisch. In klinischen Studien sollten sie zur Objektivierung eingesetzt werden.

Zukünftig werden im Bereich der KU dringend klinische Studien benötigt, die zum einen unterschiedliche AH in verschiedenen Dosen auf ihre Effektivität und Wirksamkeit in Bezug auf die Symptomreduktion testen. Zum anderen müssen standardisierte und reproduzierbare Studien durchgeführt werden. Nur so wird es möglich sein, Patienten optimal therapieren zu können. Den Anfang macht diese Studie.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Nicht-sedierende Antihistaminika (nsAH) stellen die Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung der Kälteurtikaria (KU) und anderer Urtikariaerkrankungen dar. Die aktuellen EAACI/GA²LEN/EDF/WAO-Leitlinien empfehlen eine bis zu vierfache Steigerung der Standarddosis von nsAH bei Patienten, die auf eine solche Therapie nicht zufriedenstellend ansprechen. Bisher gibt es jedoch nur wenig Belege für diese Empfehlung, da kontrollierte Studien fehlen.

In der vorliegenden Arbeit werden durch objektive bildgebende Methoden die Wirkungen von 5 mg und 20 mg Desloratadin (DL) sowie Placebo auf kälteinduzierte urtikarielle Hautveränderungen dargelegt.

Material und Methoden

Es wurde eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, Cross-Over-Studie mit 30 KU-Patienten durchgeführt. Die Patienten erhielten täglich Placebo, 5 mg oder 20 mg DL für jeweils 7 Tage. Zwischen den Therapien erfolgte eine 14-tägige Auswaschphase. Am Ende jeder Behandlung wurden die Patienten einer standardisierten Kälteprovokation mit TempTest[®] 2.0 und 2.1 unterzogen. Entwicklung und Ausmaß der provozierten urtikariaspezifischen Hautreaktion wurde mittels Volumetrie und Thermographie gemessen. Schwellentemperaturen und Schwellenzeiten (CTT, CSTT) wurden bestimmt. Ebenso wurden Kälteurtikaria-spezifische Symptome und unerwünschte Ereignisse (AE) erfasst.

Ergebnisse

Die Gabe von 5 mg und 20 mg DL über 7 Tage resultierte bei den KU-Patienten in einer signifikanten Reduktion des Volumens der kälteinduzierten Quaddeln sowie des hyperthermen Hautareals und verbesserte die Werte der CTT und CSTT im Vergleich zu Placebo. Die Behandlung mit 20 mg DL pro Tag lieferte eine noch größere Reduzierung des Volumens der kälteinduzierten Quaddeln als auch der Werte für CTT und CSTT verglichen zu 5 mg DL täglich. Pruritus und Beschwerdefreiheit wurden unter der hohen Dosis DL im Gegensatz zu Placebo und zur Standardtherapie ebenfalls signifikant verbessert.

Beide Dosierungen wurden gut vertragen. Es kam zu keinem Anstieg von Somnolenz oder anderen AE unter 20 mg DL.

Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt, dass die Standarddosis von DL die Symptome der KU nach standardisierter Kälteprovokation mittels TempTest® signifikant verbessert. Die Steigerung auf das vierfache der Standarddosis ermöglicht eine weitere Verbesserung der Symptome über die Ergebnisse mit 5 mg DL und Placebo hinaus, ohne einen Anstieg von AE nach sich zu ziehen.

Somit unterstützt diese Arbeit die aktuellen Empfehlungen der Leitlinie, dass eine Dosissteigerung der nsAH von Vorteil für Patienten ist, die nicht zufriedenstellend auf die Standarddosis ansprechen.

Schlagwörter: Urtikaria, Kälte, chronisch, Antihistaminikum, Desloratadin, TempTest®, Volumetrie, Thermographie

6. Abstract

Background and Rationale

Non-sedating antihistamines (nsAH) are the recommended first line treatment for patients with acquired cold urticaria (ACU) and other Urticaria forms. The current EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guidelines call for up dosing of nsAH up to four times of the standard dose in urticaria patients who do not respond satisfactorily to that dose. As of now, however, there is little evidence to support this recommendation due to a lack of controlled studies.

This Study assesses the effects of 5 mg and 20 mg of desloratadine (DL) and placebo on cold-induced urticarial lesions by using objective methods of imaging.

Material and Methods

A prospective, randomized, double-blind, three-way crossover trial involving 30 ACU patients was performed. Eligible patients received placebo, DL 5 mg and DL 20 mg once a day each for 7 days, separated by 14 day washout periods. At the end of each treatment phase, patients were subjected to cold provocation testing with the TempTest[®] 2.0 und 2.1 system. The development and extent of the provoked urticarial skin reaction was assessed using volumetric and thermographic imaging. Critical temperature and stimulation time thresholds (CTT, CSTT) were measured. ACU symptoms and adverse events (AE) were assessed.

Results

In ACU patients, DL administration for 7 days at both the 5 mg and 20 mg dose resulted in significant reductions in the volume of cold-induced wheals, areas of hyperthermic skin and improved CTT and CSTT results, as compared with placebo. Treatment with DL 20 mg/day provided a significantly greater reduction in cold-induced weal volume and CTT and CSTT values as compared to DL 5 mg/day. Pruritus and the total symptom control were significantly improved under high dose therapy compared to placebo and DL at standard dose. It was well tolerated at both doses and there was no increased rate of somnolence or other AE under 20 mg DL.

Conclusion

This study shows that DL at standard and high doses significantly improved objective signs of ACU provoked by standardized cold exposure using the TempTest[®] system. Increasing the dose of DL to four times the standard dose offered significant improvements over those provided by DL 5mg and placebo without an increase in AE. This study supports the suggestion of the current guideline that increased doses of nsAH may be of benefit in ACU patients who do not respond satisfactorily to standard doses.

Key Words: Urticaria, cold, chronic, antihistamine, desloratadine, TempTest[®], volumetry, thermography

7. Literaturverzeichnis

- (1) Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol* 2007; 87(3):196-205.
- (2) Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64(10):1417-1426.
- (3) Dice JP. Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24(2):225-46, vi.
- (4) Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52(5):504-513.
- (5) Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol* 1998; 134(1):106-107.
- (6) Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(3):241-245.
- (7) Fleischer M, Grabbe J. [Physical urticaria]. *Hautarzt* 2004; 55(4):344-349.
- (8) Neittaanmaki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13(4):636-644.
- (9) Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64(10):1427-1443.
- (10) Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007; 62(12):1465-1468.
- (11) Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M. Peltier effect-based temperature challenge: an improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5):1224-1225.
- (12) Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78(3 Pt 1):417-423.
- (13) Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61(3):316-320.

- (14) Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55(6):394-402.
- (15) Kaplan AP, Garofalo J, Sigler R, Hauber T. Idiopathic cold urticaria: in vitro demonstration of histamine release upon challenge of skin biopsies. *N Engl J Med* 1981; 305(18):1074-1077.
- (16) Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976; 294(13):687-690.
- (17) Illig L. Physical urticaria. Its diagnosis and treatment. *Curr Probl Dermatol* 1973; 5:79-116.
- (18) Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(12):1405-1411.
- (19) Möller A, Henning M, Zuberbier T, Czarnetzki-Henz BM. [Epidemiology and clinical aspects of cold urticaria]. *Hautarzt* 1996; 47(7):510-514.
- (20) Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, Topilsky M. Systemic cold-induced urticaria--clinical and laboratory characterization. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85(1 Pt 1):52-54.
- (21) Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol* 2009.
- (22) Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24(2):259-86, vii.
- (23) Möller A, Henz BM. Cold Urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, eds. *Urticaria: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects*. Berlin: Springer, 1998: 69.
- (24) Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66(5):1693-1698.
- (25) Doeglas HM. Familial cold urticaria. *Arch Dermatol* 1973; 107(1):136-137.
- (26) Wanderer AA. Systemic cold urticaria (atypical acquired cold urticaria). *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(1 Pt 1):137-138.
- (27) Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85(6):965-981.

- (28) Sherman WB, SEEBOHM PM. Passive transfer of cold urticaria. *J Allergy* 1950; 21(5):414-424.
- (29) Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90(2):213-217.
- (30) Houser DD, Arbesman CE, Ito K, Wicher K. Cold urticaria. *Immunologic studies. Am J Med* 1970; 49(1):23-33.
- (31) Costanzi JJ, Coltman CA, Jr. Kappa chain cold precipitable immunoglobulin G (IgG) associated with cold urticaria. I. Clinical observations. *Clin Exp Immunol* 1967; 2(2):167-178.
- (32) Costanzi JJ, Coltman CA, Jr., Donaldson VH. Activation of complement by a monoclonal cryoglobulin associated with cold urticaria. *J Lab Clin Med* 1969; 74(6):902-910.
- (33) Koda H, Kanaide A, Asahi M, Urabe H. Essential IgG cryoglobulinemia with purpura and cold urticaria. *Arch Dermatol* 1978; 114(5):784-786.
- (34) Claudy A. Cold urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6(2):141-142.
- (35) Nilsson T, Back O. On the role of the C1-esterase inhibitor in cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 1984; 64(3):197-202.
- (36) Petit A, Schnitzler L, Lassoued K, Danon F, Civatte J. Anti-lamin-B autoantibodies in a patient with cold urticaria. *Dermatology* 1992; 185(2):143-145.
- (37) Stafford CT, Jamieson DM. Cold urticaria associated with C4 deficiency and elevated IgM. *Ann Allergy* 1986; 56(4):313-316.
- (38) Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58(12):1224-1234.
- (39) Miralles Lopez JC, Lopez Andreu FR, Sanchez-Gascon F, Lopez RC, Negro Alvarez JM. Cold urticaria associated with acute serologic toxoplasmosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33(3):172-174.
- (40) Kranke B, Mayr-Kanhauser S, Aberer W. Helicobacter pylori in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001; 44(1):57-58.
- (41) Hausteiner UF, Kirchhof B. [Treatment of acquired cold urticaria with ketotifen]. *Dermatol Monatsschr* 1984; 170(8):536-537.
- (42) Illig L, Kunick J. [Clinical aspects and diagnosis of physical urticaria. 3. (concl.)]. *Hautarzt* 1970; 21(1):16-25.
- (43) Liebeskind H, Schwarze G. [Penicillin therapy in cold contact urticaria]. *Hautarzt* 1974; 25(10):482-485.

- (44) Doeglas HM, Rijnten WJ, Schroder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol* 1986; 114(3):311-318.
- (45) Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. *Br J Dermatol* 1993; 129(4):465-467.
- (46) Yu RC, Evans B, Cream JJ. Cold urticaria, raised IgE and HIV infection. *J R Soc Med* 1995; 88(5):294P-295P.
- (47) Lemanske RF, Jr., Bush RK. Cold urticaria in infectious mononucleosis. *JAMA* 1982; 247(11):1604.
- (48) Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975; 93(2):135-144.
- (49) Kalogeromitros D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Makris M, Katsarou-Katsari A. Acquired primary cold contact urticaria after Hymenoptera sting. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29(1):93-95.
- (50) Kranke B, Mayr-Kanhauser S. Cold urticaria and angiotensin converting enzyme inhibitor. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(2):149-150.
- (51) Burns MR, Schoch DR, Grayzel AI. Cold urticaria and an oral contraceptive. *Ann Intern Med* 1983; 98(6):1025-1026.
- (52) Kaplan AP, Horakova Z, Katz SI. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61(6):350-354.
- (53) Neittaanmaki H, Karjalainen S, Fraki JE, Kiistala U. Suction blister device with regulation of temperature: demonstration of histamine release and temperature change in cold urticaria. *Arch Dermatol Res* 1984; 276(5):317-321.
- (54) Miller SD, Pritchard D, Crowley JP. Blood histamine levels following graded cold challenge in atypical acquired cold urticaria. *Ann Allergy* 1992; 68(1):27-29.
- (55) Toth-Kasa I, Jancso G, Obal F, Jr., Husz S, Simon N. Involvement of sensory nerve endings in cold and heat urticaria. *J Invest Dermatol* 1983; 80(1):34-36.
- (56) Haas N, Schadendorf D, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 115(3):210-214.
- (57) Grandel KE, Farr RS, Wanderer AA, Eisenstadt TC, Wasserman SI. Association of platelet-activating factor with primary acquired cold urticaria. *N Engl J Med* 1985; 313(7):405-409.
- (58) Wasserman SI, Austen KF, Soter NA. The functional and physicochemical characterization of three eosinophilotactic activities released into the circulation by cold challenge of patients with cold urticaria. *Clin Exp Immunol* 1982; 47(3):570-578.

- (59) Wasserman SI, Ginsberg MH. Release of platelet factor 4 into the blood after cold challenge of patients with cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74(3 Pt 1):275-279.
- (60) Bentley B. Cold-induced urticaria and angioedema: diagnosis and management. *Am J Emerg Med* 1993; 11(1):43-46.
- (61) Sibbald RG. Physical urticaria. *Dermatol Clin* 1985; 3(1):57-69.
- (62) Toth-Kasa I, Abraham T, Obal F, Jr., Husz S. Electronic device producing various temperatures for testing cold and heat urticaria. *Arch Dermatol Res* 1981; 271(4):447-449.
- (63) Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W et al. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006; 61(3):321-331.
- (64) Juhlin L. Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *J Dermatolog Treat* 2004; 15(1):51-59.
- (65) Dubertret L, Pecquet C, Murrieta-Aguttes M, Leynadier F. Mizolastine in primary acquired cold urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(4):578-583.
- (66) Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(4):714-716.
- (67) Villas MF, Contreras FJ, Lopez Cazana JM, Lopez Serrano MC, Martinez AF. A comparison of new nonsedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria (ACU). *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2(5):258-262.
- (68) Metz M, Scholz E, Ferran M, Izquierdo I, Gimenez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(1):86-92.
- (69) St-Pierre JP, Kobric M, Rackham A. Effect of ketotifen treatment on cold-induced urticaria. *Ann Allergy* 1985; 55(6):840-843.
- (70) Wanderer AA, Ellis EF. Treatment of cold urticaria with cyproheptadine. *J Allergy Clin Immunol* 1971; 48(6):366-371.
- (71) Wanderer AA, St Pierre JP, Ellis EF. Primary acquired cold urticaria. Double-blind comparative study of treatment with cyproheptadine, chlorpheniramine, and placebo. *Arch Dermatol* 1977; 113(10):1375-1377.
- (72) Di LE, Nettis E, Cassano N et al. Treatment of acquired cold urticaria with rupatadine. *Allergy* 2009; 64(9):1387-1388.
- (73) Hani N, Hartmann K, Casper C et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000; 80(3):229.

- (74) Riccioni G, Di IC, Conti P, Theoharides TC, D'Orazio N. Advances in therapy with antileukotriene drugs. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34(4):379-387.
- (75) Black AK, Eady RA, Greaves MW, Keahey TM, Sibbald G. Treatment of acquired cold urticaria by prednisone: dissociation of histamine release and clinical improvement [proceedings]. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(1):116P-117P.
- (76) Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149(1):214-215.
- (77) Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6):1415-1418.
- (78) Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: a case report. *Allergy* 2009.
- (79) Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63(11):1563-1565.
- (80) Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3):569-573.
- (81) Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63(2):247-249.
- (82) Bodar EJ, Simon A, de VM, van der Meer JW. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med* 2009; 67(9):302-305.
- (83) Raap U, Liekenbrocker T, Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. [New therapeutic strategies for the different subtypes of urticaria]. *Hautarzt* 2004; 55(4):361-366.
- (84) Black AK, Sibbald RG, Greaves MW. Cold urticaria treated by induction of tolerance. *Lancet* 1979; 2(8149):964.
- (85) Nürnberg W, Grabbe J, Glawe HJ, Stoll R. [Sociomedical implications of the inability to commute in patients with cold urticaria.]. *Hautarzt* 2009.
- (86) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8-160.
- (87) Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology* 1996; 193(4):324-327.
- (88) SP Europe, essex Pharma. Fachinformation Aerius®. 2008. Ref Type: Report

- (89) Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(4):535-541.
- (90) Ortonne JP, Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I. Efficacy and safety of desloratadine in adults with chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(1):37-42.
- (91) Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B. Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Dermatol* 2001; 40(1):72-76.
- (92) Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above-licensed doses. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32(1):34-38.
- (93) Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(1):87-93.
- (94) Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001; 56 Suppl 65:7-13.
- (95) Popov TA, Dumitrascu D, Bachvarova A, Bocsan C, Dimitrov V, Church MK. A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. *Inflamm Res* 2006; 55(6):241-244.
- (96) Denham KJ, Boutsiouki P, Clough GF, Church MK. Comparison of the effects of desloratadine and levocetirizine on histamine-induced wheal, flare and itch in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52(10):424-427.
- (97) Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(9):1401-1407.
- (98) Yosipovitch G, Ansari N, Goon A, Chan YH, Goh CL. Clinical characteristics of pruritus in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2002; 147(1):32-36.
- (99) Lippert U, Kruger-Krasagakes S, Moller A, Kiessling U, Czarnetzki BM. Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H1-antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines. *Exp Dermatol* 1995; 4(4 Pt 2):272-276.
- (100) Wang YH, Tache Y, Harris AG, Kreutner W, Daly AF, Wei JY. Desloratadine prevents compound 48/80-induced mast cell degranulation: visualization using a vital fluorescent dye technique. *Allergy* 2005; 60(1):117-124.

- (101) Zhao Y, Leung PC, Woo KS et al. Inhibitory effects of budesonide, desloratadine and dexamethasone on cytokine release from human mast cell line (HMC-1). *Inflamm Res* 2004; 53(12):664-669.
- (102) Wanderer AA. Cold temperature challenges for acquired cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):1096.
- (103) Hartmann K, Siebenhaar F, Belloni B et al. Effects of topical treatment with the raft modulator miltefosine and clobetasol in cutaneous mastocytosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009.
- (104) Chapas AM, Brightman L, Sukal S et al. Successful treatment of acneiform scarring with CO2 ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* 2008; 40(6):381-386.
- (105) Fujimura T, Haketa K, Hotta M, Kitahara T. Global and systematic demonstration for the practical usage of a direct in vivo measurement system to evaluate wrinkles. *Int J Cosmet Sci* 2007; 29(6):423-436.
- (106) Hsu J, Skover G, Goldman MP. Evaluating the efficacy in improving facial photodamage with a mixture of topical antioxidants. *J Drugs Dermatol* 2007; 6(11):1141-1148.
- (107) Friedman PM, Skover GR, Payonk G, Kauvar AN, Geronemus RG. 3D in-vivo optical skin imaging for topographical quantitative assessment of non-ablative laser technology. *Dermatol Surg* 2002; 28(3):199-204.
- (108) Sarkany I, Gaylarde PM. Negative reactions to ice in cold urticaria. *Br J Dermatol* 1971; 85(1):46-48.
- (109) Andersson T, Wardell K, Anderson C. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria. *Acta Derm Venereol* 1995; 75(5):343-347.
- (110) Jones BF. A reappraisal of the use of infrared thermal image analysis in medicine. *IEEE Trans Med Imaging* 1998; 17(6):1019-1027.
- (111) Mikulska D. [Contemporary applications of infrared imaging in medical diagnostics]. *Ann Acad Med Stetin* 2006; 52(1):35-39.
- (112) Mikulska D, Maleszka R, Parafiniuk M. [The usefulness of thermography as a diagnostic method in dermatology on the basis of clinical trials in 2001-2005]. *Ann Acad Med Stetin* 2006; 52(3):91-97.
- (113) Agarwal-Kozlowski K, Lange AC, Beck H. Contact-free infrared thermography for assessing effects during acupuncture: a randomized, single-blinded, placebo-controlled crossover clinical trial. *Anesthesiology* 2009; 111(3):632-639.
- (114) Stuttgen G, Eilers J. Reflex heating of the skin and telethermography. *Arch Dermatol Res* 1982; 272(3-4):301-310.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
3D	dreidimensional
ACUSI	Acquired Cold Urticaria Severity Index
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis)
AH	Antihistaminikum
AUC	Area under the curve
CCD	Charge-coupled Device
cm	Zentimeter
CST	Cold Stimulation Test (Kälteprovokationstest)
CSTT	Critical Stimulation Time Thresholds (Schwellenzeit)
CSU	chronisch spontane Urtikaria
CTT	Critical Temperature Thresholds (Schwellentemperatur)
CU	chronische Urtikaria
DL	Desloratadin
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EDF	European Dermatology Forum
EKG	Elektrokardiogramm
FACS	Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgE	Immunglobulin E
IIT-Population	Intent-to-treat-Population
IL-1β	Interleukin-1β
kg	Kilogramm
KKS	Kompetenzzentrum für Klinische Studien
KU	Kälteurtikaria
KZOQ	kürzeste Zeit ohne Quaddel
MC	Mast cell (Mastzelle)
mg	Milligramm
min	Minute
mm ²	Quadratmillimeter

mm ³	Kubikmillimeter
mmHG	Torr
ms	Millisekunde
nsAH	nicht-sedierendes Antihistaminkum
NTOQ	niedrigste Temperatur ohne Quaddel
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PP-Population	Per-Protocol-Population
PRIMOS	Phaseshift Rapid <i>In Vivo</i> Measurement Of Skin
px	Pixel
SAE	Serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
WAO	World Allergy Organization

8.2. Veröffentlichungsverzeichnis

Originalarbeiten

Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(3):672-679.

Kongressbeiträge und Posterpräsentationen

Maurer M, Siebenhaar F, Degener F et al. Up-dosing of Desloratadine Reduces Cold Provocation Test Responses in Patients with Cold Urticaria. American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) Annual Meeting. Philadelphia, USA. March 14-18, 2008. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(3):794.

Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T et al. Updosing of desloratadine results in better improvement of temperature and exposure time thresholds in patients with cold urticaria. Abstracts of the XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). Barcelona, Spain. June 7-11, 2008. Allergy. 2008;63 Suppl 88:539.

Degener F, Siebenhaar F, Zuberbier T et al. Updosing of desloratadine improves symptoms and critical thresholds in patients with acquired cold urticaria (ACU): A randomized, placebo-controlled, cross-over study. 17th annual congress of the European Academy of Dermatology Venereology (EADV). Paris, France. September 17-21, 2008. FP1660.

Degener F, Siebenhaar F, Zuberbier T et al. Antihistamine up dosing improves treatment responses in urticaria patients. 3rd International Consensus Meeting on Urticaria, Urticaria 2008. Berlin, Germany. December 3-5, 2008. Abstract book. 2008:28.

8.3. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Franziska Degener, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Experimenteller Nachweis der Symptomreduktion bei Kälteurtikariapatienten durch Dosissteigerung von Desloratadin‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 01.03.2010

Franziska Degener

8.4. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.5. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Marcus Mauer für die Überlassung des Themas und für die stets sehr gute Zusammenarbeit und freundschaftliche Betreuung. Weiter möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe für die kollegiale Hilfsbereitschaft danken. In diesem Zusammenhang bedanke ich mich ausdrücklich bei Dr. med. Frank Siebenhaar sowie Nikki Rooks und Hesna Gözlükaya für Ihren Einsatz zum Gelingen dieser Arbeit.

Prof. Dr. Peter Martus und Frau Olga Jakob gilt meine Dankbarkeit bezüglich der Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Andreas Edel, Tobias Müller und Friederike von Stein bin ich für die Hilfe bei der Revision dieser Arbeit sehr verbunden.

Meinem Freund, Mirko Seidel, danke ich für die stetige Motivation und den Beistand. Im Besonderen möchte ich hier bei meinen Eltern, Marina und Winfried Degener, für Ihre fortwährende Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung danken.