

Aus dem  
CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Direktor: Prof. Dr. Wolfram Sterry

## **Habilitationsschrift**

# **DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE STRATEGIEN BEI URTIKARIA**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Dermatologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Markus Magerl**

Eingereicht: Jan 2010  
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grütters-Kieslich  
1. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen Grabbe, Aarau, Schweiz  
2. Gutachter: Prof. Dr. Bettina Wedi, Hannover

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1	Quaddeln sind pathognomonisch für die Nesselsucht.....	4
1.2	Epidemiologie .....	4
1.3	Einteilung der Urtikaria.....	5
1.3.1	Die spontane Urtikaria.....	5
1.3.2	Die induzierbaren Formen der Urtikaria.....	5
1.4	Klinisches Bild und Pathogenese .....	7
1.4.1	Intoleranz-Urtikaria .....	9
1.4.2	Infekturtikaria.....	9
1.4.3	Autoreaktive Urtikaria .....	10
1.4.4	Andere Ursachen .....	10
1.5	Diagnostik der Urtikaria .....	11
1.6	Therapie der Urtikaria .....	12
1.6.1	Akute spontane Urtikaria .....	12
1.6.2	Chronische spontane Urtikaria .....	13
1.6.3	Induzierbare Urtikaria .....	15
<b>2</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG EIGENER ARBEITEN IM WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT....</b>	<b>16</b>
2.1	Diagnostik.....	16
2.1.1	Lebensqualität bei Urtikaria und Messung der Lebensqualität .....	16
2.1.2	Diätetische Diagnostik .....	18
2.2	Therapie der Urtikaria .....	19
2.2.1	Antihistaminika .....	19
2.2.2	Andere Therapieansätze .....	21
2.2.2.1	Autologes Vollblut .....	21
2.2.2.2	Cromoglycinsäure .....	21
2.2.2.3	TNF- Antagonisten .....	22

	2.2.2.4 Anti-immunoglobulin E.....	22
<b>3</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>29</b>
<b>5</b>	<b>LITERATUR .....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>ERKLÄRUNG.....</b>	<b>41</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Quaddeln sind pathognomonisch für die Nesselsucht

Quaddeln gehören zu den eindrucklichsten Reaktionen der Haut, die jeder schon an sich selbst nach Kontakt mit Brennesseln erfahren hat: Diese Brennesselverbrennungen sind im Grunde harmlos, aber ausgesprochen unangenehm und manchmal sogar schmerzhaft. Schon immer wurde daher die Nesselsucht mit Brennesseln in Verbindung gebracht. Hippokrates nannte sie Knidosis nach dem griechischen Wort „knidé“ für Nesseln, im 18. Jahrhundert setzte sich dann der Begriff Urtikaria (von lat. *Urtica*, Nessel) durch.

## 1.2 Epidemiologie

Die Angaben zur Epidemiologie der Urtikaria variieren außerordentlich stark. Schätzungen aus dem deutschen Sprachraum geben für die chronische Urtikaria eine Prävalenz von 1,3 % (Paul und Greilich, 1991) an, was einer Zahl von etwa einer Million Patienten in Deutschland entspräche. Neuere Untersuchungen geben Prävalenzen von 0,6–4,8 % an (Gaig *et al.*, 2004; Vazquez Nava *et al.*, 2004). Diese erheblichen Streuungen sind vermutlich auf geografische, methodische und begriffliche Unterschiede zurückzuführen. Auf ähnlich variabler Datenlage basiert die Aussage, dass 11,8–23,6 % der Gesamtpopulation im Laufe des Lebens eine Urtikaria entwickeln (Champion *et al.*, 1969; Greaves, 1995; McKee, 1966; Sheldon *et al.*, 1954; Swinny, 1941). Eigene bislang unveröffentlichte Daten zeigen, dass bei 12,6 % aller Patienten, die im Laufe eines Jahres den Bereitschaftsdienst der Hautklinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin aufsuchten, eine Urtikaria diagnostiziert wurde (Auswertung von über 10000 Patientenkontakten zwischen 2005-2009). Frauen erkranken etwa doppelt so häufig an chronischer Urtikaria wie Männer, beide Geschlechter am häufigsten in der vierten bis sechsten Lebensdekade (Bakke *et al.*, 1990; Hermann-Kunz, 1999).

### 1.3 Einteilung der Urtikaria

Die Einteilung der Urtikaria erfolgt zum einen nach der Erkrankungsdauer, zum anderen danach, ob die Hautsymptome induzierbar sind oder spontan auftreten.

#### 1.3.1 Die spontane Urtikaria

Die gebräuchlichste und praktischste Einteilung der spontanen Urtikaria geschieht anhand der Krankheitsdauer: Die akute Urtikaria (AU) heilt innerhalb von sechs Wochen ab und wird so von der chronisch spontanen Urtikaria (CsU) abgegrenzt, bei der die Beschwerden länger, häufig viele Jahre und mitunter jahrzehntelang rezidivierend oder anhaltend auftreten (Tabelle 1) (Magerl *et al.*, 2006). Bei diesen beiden Formen der spontanen Urtikaria, der häufigsten Urtikariaerkrankung, treten die typischen Beschwerden (juckende Quaddeln und/oder Angioödeme) spontan auf (Czarnetzki, 1986). Das heißt, in der Regel ist weder für den Patienten noch für den behandelnden Arzt auf den ersten Blick nachvollziehbar, wodurch, wie und wann urtikarielle Schübe ausgelöst werden. Die spontane Urtikaria unterscheidet sich hierin von allen anderen Urtikariaformen (Zuberbier *et al.*, 2009a; Zuberbier *et al.*, 2006a) Die weitere Einteilung der CsU erfolgt nach deren Ursachen (Tabelle 1), die im nächsten Kapitel beschrieben werden.

**Tabelle 1**

Spontane Urtikaria	
Akute spontane Urtikaria (< 6 Wochen)	Chronische spontane Urtikaria (> 6 Wochen)
	Intoleranzurtikaria
	autoreaktive Urtikaria
	Infekturtikaria
	andere Ursachen
	idiopathische Urtikaria

#### 1.3.2 Die induzierbaren Formen der Urtikaria

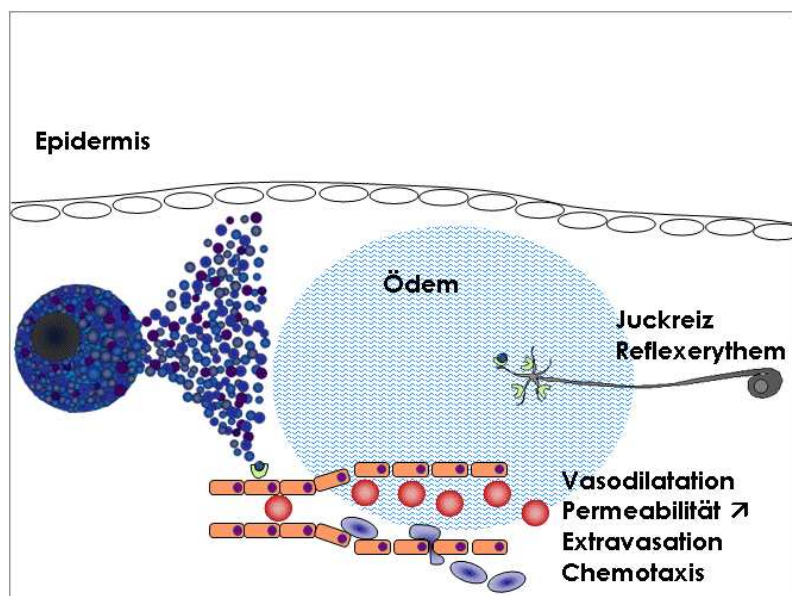
Im Gegensatz zu den spontan auftretenden Formen der Urtikaria werden die induzierbaren Formen nach ihrem Auslöser eingeteilt (Czarnetzki, 1986; Grabbe, 2001). Als induzierbar gelten alle Formen der Urtikaria, bei denen die urtikariellen Beschwerden bei Applikation eines ausreichend starken Reizes reproduzierbar

ausgelöst werden können (Casale *et al.*, 1988; Illig, 1973). Wenn diese Reize physikalische Größen darstellen und die Beschwerden nur am Ort ihrer Provokation auftreten, wird die Urtikaria als eine physikalische bezeichnet. Sind die Auslöser nicht physikalischer Natur, so liegt eine von mehreren sogenannten „anderen Formen der induzierbaren Urtikaria“ vor. Da die Patienten den Auslöser oft kennen, können sie die Urtikariabeschwerden gezielt herbeiführen oder vermeiden, indem sie sich dem jeweiligen spezifischen Auslöser aussetzen oder entziehen (Tabelle 2). Beispielsweise treten bei Patienten mit Kälteurtikaria Quaddeln und Juckreiz nur auf, wenn die Haut der Kälte ausgesetzt wird, und die Beschwerden bleiben auf die Hautbereiche beschränkt, die Kontakt mit Kälte haben (Zuberbier *et al.*, 2009a; Zuberbier *et al.*, 2006a)

**Tabelle 2**

<b>Induzierbare Urtikaria</b>	
<b>Physikalische Urtikaria</b>	<b>Andere Formen der Urtikaria</b>
Druckurtikaria	anstrengungsinduzierte Urtikaria/Anaphylaxie
Kälteurtikaria	aquagene Urtikaria
Lichturtikaria	cholinergische Urtikaria
Urticaria factitia	Kontakturtikaria
Vibrationsurtikaria	
Wärmeurtikaria	

## 1.4 Klinisches Bild und Pathogenese

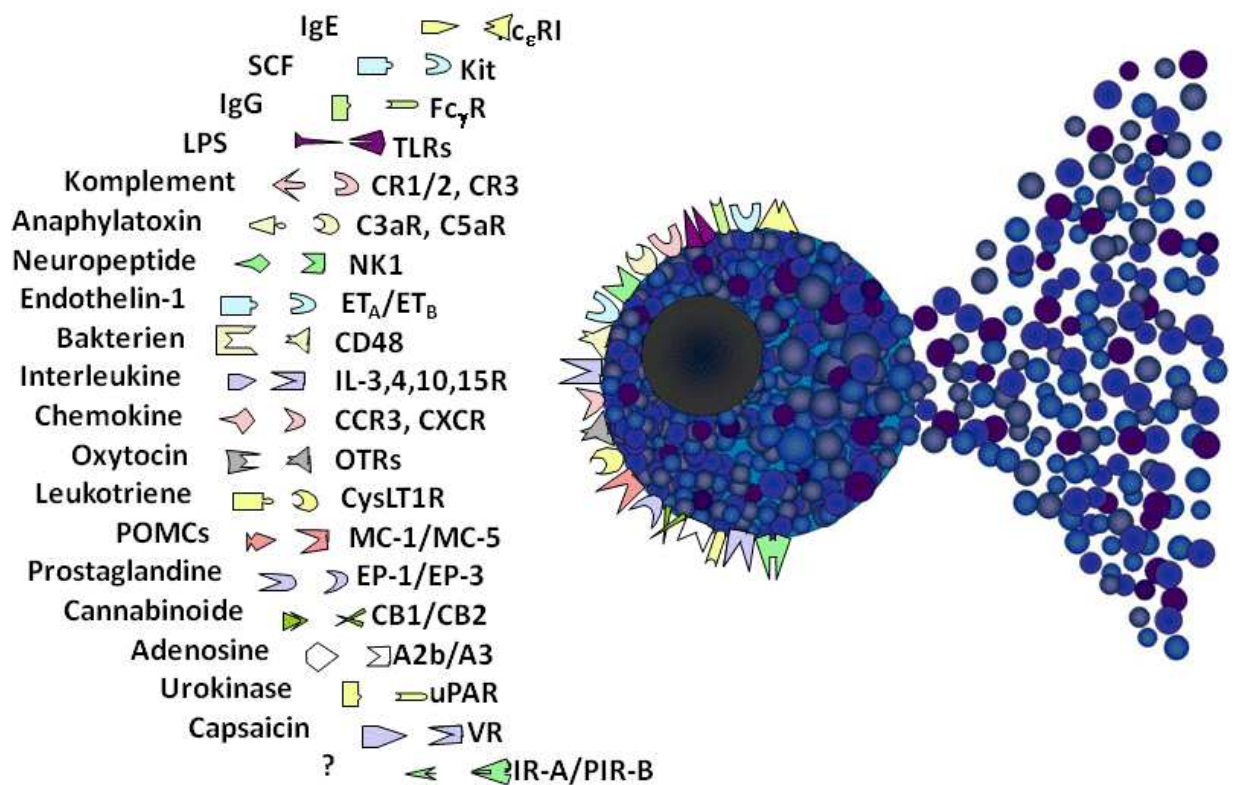


**Abbildung 1 Die Degranulation subepidermaler Mastzellen führt zu den typischen urtikariellen Beschwerden**

Zum gemeinsamen pathognomonischen Beschwerdebild der Urtikaria gehören juckende Quaddeln, die an allen Körperarealen auftreten können und bei einem Teil der Patienten mit Angioödemen einhergehen. Quaddeln und Juckreiz werden durch subepidermal gelegene Mastzellen hervorgerufen, die nach ihrer Aktivierung

degranulieren und Histamin und andere proinflammatorische Mediatoren – u. a. Prostaglandine, Leukotriene, Proteasen wie Tryptase und Chymase sowie zahlreiche Interleukine und Chemokine – ausschütten (Parwaresch *et al.*, 1985; Zuberbier *et al.*, 1996). Vor allem durch das Histamin kommt es zunächst zu einer Weitstellung der Hautgefäße (Rötung), der eine Erhöhung von deren Durchlässigkeit folgt (Abbildung 1 Die Degranulation subepidermaler Mastzellen führt zu den typischen urtikariellen Beschwerden). Dies führt zu einem intrakutanen Ödem (Quaddel). Außerdem werden durch die ausgeschütteten Mastzellprodukte (Histamin, Proteasen) Hautnerven aktiviert (Juckreiz), die nachfolgend im Nahbereich der entstandenen Quaddel proentzündliche Neuropeptide wie Substanz P und „calcitonin gene-related peptide“ freisetzen (Reflexerythem) (Greaves und Wall, 1996; Paus *et al.*, 1995; Siebenhaar *et al.*, 2008). Außer bei der Druckurtikaria bilden sich diese Hautsymptome meist innerhalb weniger Stunden, spätestens jedoch nach 24 h zurück (Friedmann, 1999). Bei der Druckurtikaria steht eine TNF vermittelte Spätreaktion im Vordergrund, die durch ein neutrophiles und eosinophiles Infiltrat gekennzeichnet ist (Haas *et al.*, 1998; Hermes *et al.*, 1999). Am Ort der Entstehung von Quaddeln können unmittelbar nach deren Rückbildung, während der sog. Refraktärphase, nicht erneut Quaddeln auftreten. Dies ist zumindest teilweise

dadurch zu erklären, dass Mastzellen mit der Degranulation von ihren Speichern an proinflammatorischen Mediatoren depletiert werden und erst nach Resynthese dieser Mediatoren (Regranulation) wieder entzündliche Reaktionen hervorrufen können (Burwen, 1982; Kobayasi und Asboe-Hansen, 1969). Bei einigen Patienten treten in Assoziation mit Hautsymptomen auch systemische Beschwerden wie gastrointestinale Symptome (9%), asthmatische Beschwerden (7%), Fieber (4%) oder Kopf- und Gelenkschmerzen (je etwa 1%) auf (Nettis *et al.*, 2003). Diese Beschwerden sind durch die systemischen Effekte der von Hautmastzellen freigesetzten Entzündungsmediatoren (vor allem Histamin) und/ oder durch die Aktivierung und Degranulation extrakutaner Mastzellpopulationen zu erklären.



**Abbildung 2** Zahlreiche bekannte und bislang unbekannte Mechanismen können die Mastzelldegranulation auslösen

Die Schlüsselrolle der Mastzelle als Effektorzelle IgE-vermittelter Typ-I-allergischer Reaktionen lässt mitunter vergessen, dass diese Zelle auch durch andere Mechanismen aktiviert werden kann (Abbildung 2). Aktivierte Komplementfaktoren, Neuropeptide und Autoantikörper gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor oder IgE selbst und viele andere Faktoren sind ähnlich potente MZ-Sekretagoga wie spezifisches IgE plus Allergen (Ghannadan *et al.*, 1998; Ghannadan *et al.*, 2002). Jedes dieser Signale kann durch die Degranulation kutaner Mastzellen urtikarielle



Hautveränderungen induzieren. Bisher ist weitgehend unklar, welche mastzellaktivierenden Signale bei welchen Urtikariaerkrankungen relevant sind. Man ging bis vor kurzem davon aus, dass die Symptome der meisten Urtikariaerkrankungen auf einer IgE-unabhängigen Degranulation von Mastzellen beruhen; erst in jüngster Zeit rückte die Mitbeteiligung von IgE bzw. dessen Rezeptor (FcεRI) bei urtikariellen Reaktionen wieder stärker in den Fokus.

Bei der häufigsten Form der Urtikaria, der chronisch spontanen Urtikaria, lassen sich die verschiedenen Mechanismen der Mastzellaktivierung wie folgt voneinander abgrenzen:

#### **1.4.1 Intoleranz-Urtikaria**

Häufig äußern CsU-Patienten den Verdacht, dass ihre Beschwerden mit der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel zusammenhängen. Dennoch führe das Meiden der verdächtigten Nahrungsmittel nicht zu einer deutlichen Besserung und auch frühere Allergietestungen seien negativ gewesen. Dies deutet auf eine Intoleranz-Urtikaria hin. Bei dieser Form handelt es sich nicht um eine IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion auf Nahrungsmittel, sondern um eine dosisabhängige und zeitverzögerte (vier bis zwölf Stunden) Unverträglichkeitsreaktion gegen sogenannte Pseudoallergene (Farb-, Konservierungs- oder Aromastoffe sowie natürliche Nahrungsmittelbestandteile) (Stevens, 1985; Terr, 1979; Wuthrich, 1993; Zuberbier, 2001; Zuberbier *et al.*, 1995). Als mögliche Ursache wird unter anderem eine gastrointestinale Permeabilitätsstörung angenommen (Buhner *et al.*, 2004). Zur Erhärtung der Verdachtsdiagnose muss eine mindestens drei-, besser vierwöchige pseudoallergenarme Diät durchgeführt werden (Reese *et al.*, 2009; Wedi und Kapp, 2006). Bessern sich darunter die Symptome um mindestens 50 %, schließt sich eine Aufbaudiät an. In den meisten Fällen werden nach deren konsequenter Einhaltung für 12 bis 18 Monate alle Nahrungsmittel wieder vertragen. Spezielle diagnostische Fragestellungen können im Anschluss an die pseudoallergenarme Diät durch eine stationär durchzuführende Expositionstestung ermittelt werden.

#### **1.4.2 Infekturtikaria**

Dass eine CsU infolge (meist subklinisch verlaufender) infektiöser Prozesse auftreten kann, ist seit langem bekannt (Török, 1928), wobei die Literatur ausnehmend widersprüchlich ist. Der Pathomechanismus der Infekturtikaria ist nicht bekannt. In

Betrachtet kommen wirtvermittelte Mechanismen (z.B. aktiviertes Komplement), direkte und indirekte Erreger-Wirt-Interaktionen (z.B. CD48-Rezeptor-Aktivierung bzw. Bildung von Immunkomplexen) oder erregervermittelte Mechanismen (z.B. Toxine). Bedeutsam scheinen vor allem Infektionen des Gastrointestinaltrakts durch *Helicobacter pylori* zu sein, sowie bakterielle Infektionen im Bereich von Nasopharynx (rezidivierende Sinusitiden und Tonsillitiden) oder Zahnwurzeln (Federman *et al.*, 2003; Wedi *et al.*, 2004). Wenn die Sanierung eines solchen Infektherdes zu einer Remission führt, ist die Diagnose der Infekturtikaria bestätigt.

### **1.4.3 Autoreaktive Urtikaria**

Die autoreaktive Urtikaria beruht auf der Expression mastzellaktivierender Serumbestandteile (Grattan *et al.*, 1986; Grattan, 2004; Greaves, 2002a; Maurer *et al.*, 2004). Zumindest bei einem Teil der Patienten scheinen für die Aktivierung von Haut-Mastzellen Autoantikörper gegen den IgE-Rezeptor (FcεRI-AAK) oder gegen Immunglobulin E (Anti-IgE-AAK) verantwortlich zu sein. Eine autoreaktive Urtikaria lässt sich mit Hilfe des autologen Serumtests (ASST) einfach, rasch und sicher diagnostizieren. Dazu wird aus frisch entnommenem Vollblut Serum gewonnen und intrakutan injiziert (50 µl, volarer Unterarm). Für die Reinjektion von Blutbestandteilen müssen unbedingt Maßnahmen getroffen werden, die Verwechslungen ausschließen. Als Kontrollen werden Kochsalz- und Histaminlösungen mitgetestet. Die Ablesung des ASST erfolgt nach 15 und 30 min. Die Testreaktion wird als positiv gewertet, wenn der Durchmesser der seruminduzierten Quaddel  $\geq 2$  mm beträgt bzw. den der Kochsalzquaddel – falls eine solche entsteht – um  $\geq 2$  mm übertrifft. Patienten mit autoreaktiver Urtikaria weisen – verglichen mit anderen Formen der CsU – oft eine hohe Urtikaria-Aktivität auf (Bakos und Hillander, 2003; Nettis *et al.*, 2002; Staubach *et al.*, 2006).

### **1.4.4 Andere Ursachen**

Bei etwa 10 % der CsU-Patienten liegen andere Ursachen vor, z. B. die allgemein in ihrer Häufigkeit weit überschätzte allergische Urtikaria (Schmid und Wuthrich, 1997; Valsecchi *et al.*, 2000) oder eine CsU als rein hormonabhängiges Geschehen (Kasperska-Zajac *et al.*, 2008; Poole und Rosenwasser, 2004; Shelley *et al.*, 1995) oder als Paraneoplasie (Reinhold *et al.*, 1996; Rodriguez Trabado *et al.*, 2004). Weitere seltene Ursachen einer CsU werden in zahlreichen Fallberichten geschildert, sind für

die Praxis aber irrelevant. Nur bei einer Minderheit der Patienten kann bei intensiver und strukturierter Suche keine Ursache gefunden werden (= idiopathische CsU).

Unabhängig von einer spezifischen Ursache können spontane urtikarielle Beschwerden von vielen verschiedenen unspezifischen Auslösern hervorgerufen werden oder durch sie exazerbieren, z. B. Stress, körperliche Anstrengung, scharfe oder heiße Gerichte oder Getränke und Wärme. Eine Ursache im eigentlichen Sinne stellen diese Faktoren jedoch nicht dar.

## 1.5 Diagnostik der Urtikaria

Bei allen Formen der Urtikaria kommt der ausführlichen und detaillierten Anamnese eine besondere Bedeutung zu:

- Beginn der Erkrankung („life event“, mögliche zeitliche Zusammenhänge)
- Häufigkeit, Ausprägung, Lokalisation von Quaddeln und Juckreiz
- Bestehensdauer der einzelnen Quaddeln
- Induzierbarkeit der Quaddeln
- Abhängigkeit der Beschwerden von Tageszeit, Wochentag (Wochenende?), Jahreszeit (Urlaub?), Menstruationszyklus
- vergesellschaftete Angioödeme, systemische Beschwerden (Atemnot, Kopf-/Gelenkschmerz, Magen-/Darm-Beschwerden u. a.)
- Familienanamnese bzgl. Urtikaria und Atopie
- bekannte Allergien, Unverträglichkeiten, Infektionen, innere Erkrankungen oder andere mögliche Ursachen
- bekannte Auslöser von urtikariellen Beschwerden (physikalische Reize, Anstrengung, Stress, Nahrungsmittel, Medikamente)
- Medikamentengebrauch wie NSAR (auch als „seltene“ Bedarfsmedikation), ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten, Antibiotika u.a.
- Beruf und Freizeitaktivitäten
- Ansprechen auf Therapie und Lebensqualität

Die Diagnostik der CsU orientiert sich an den möglicherweise zugrunde liegenden Ursachen (Wedi, 2008; Zuberbier *et al.*, 2006a): Mit einem überschaubaren Basisprogramm lässt sich ein großer Teil der oben genannten Ursachen einer CsU erfassen (Maurer *et al.*, 2006). Nur bei klaren anamnestischen Hinweisen können auch einzelne Untersuchungen zunächst vorrangig durchgeführt werden, sonst sollte man bei Patienten mit einer schweren, langandauernden oder therapieresistenten CsU allen möglichen Ursachen nachgehen. Der entscheidende Vorteil eines Basisprogramms ist es, dass alle Untersuchungen in einem überschaubaren zeitlichen Rahmen zueinander stehen.

- körperliche Untersuchung inkl. Dermographismus
- zur Abklärung einer autoreaktiven CsU: autologer Serumtest, antinukleäre AAK, Schilddrüsen-AAK
- zur Abklärung einer Infekturtikaria: Differenzialblutbild inkl. BSG oder CRP, Helicobacter-Test (Atemtest oder AG-Nachweis), ASL, Hepatitisserologie, Stuhl auf Parasiten
- zur Abklärung Intoleranzurtikaria: Pseudoallergen- und histaminarme Diät über vier Wochen, ggf. mit anschließender Expositionstestung

Die Diagnostik der induzierbaren Formen der Urtikaria sollte sich weitgehend auf die Diagnosestellung mittels Anamnese und Provokationstestungen beschränken. Die Suche nach Ursachen wie bei der CsU ist nicht Erfolg versprechend, eventuell positive Befunde sind meist nur zufällig.

## **1.6 Therapie der Urtikaria**

### **1.6.1 Akute spontane Urtikaria**

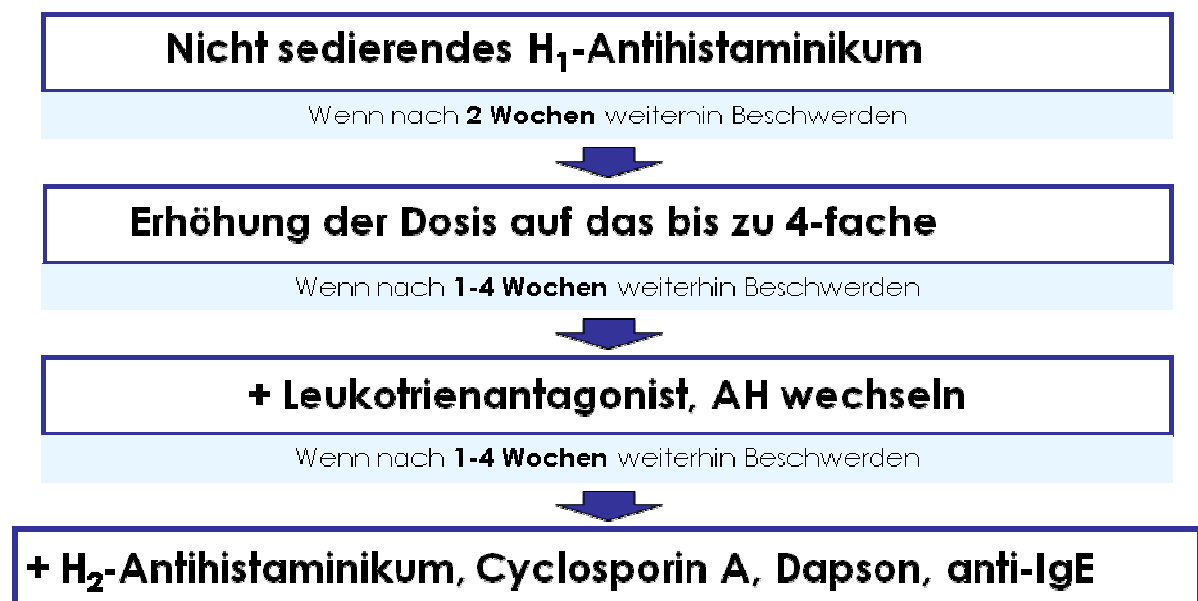
Ziel der Therapie bei akuter Urtikaria ist es, die Symptome zu unterdrücken bis zu deren spontaner Abheilung. Hierfür kommen vor allem ausreichend hoch dosierte

moderne, nicht-sedierende H1-Rezeptorenblocker zum Einsatz (Ring *et al.*, 1999; Sastre, 2008; Zuberbier *et al.*, 2009b; Zuberbier *et al.*, 2006b). Diese Antihistaminikatherapie wird bei Bedarf durch eine kurzzeitige orale oder intravenöse Kortisonbehandlung ergänzt (Lipozencic und Wolf, 2005). Ist anamnestisch ein eindeutiger Auslöser zu eruieren (beispielsweise Medikamente, Nahrungsmittelallergene), sollte natürlich der Auslöser gemieden und der Patient eingehend dazu beraten (beispielsweise bezüglich möglicher Kreuzreaktionen) werden.

### **1.6.2 Chronische spontane Urtikaria**

Die Therapie einer CsU richtet sich im Wesentlichen nach deren Ursache und Auslösern, d.h. es ist eine kausale und kurative Therapie anzustreben. Beispielsweise sollte bei positiver Fokusdiagnostik saniert, bei Intoleranzurtikaria die pseudoallergenarme Diät mit Diätaufbau wie oben beschrieben fortgeführt werden. Die Patienten sollten auf die unspezifischen Faktoren, die zu einer Aggravierung einer CsU führen können (Stress, körperliche Anstrengung, scharfe oder heiße Gerichte oder Getränke, grippale Infekte, Alkohol, ASS und andere nicht-steroidale Antiphlogistika), hingewiesen werden, damit sie solche, falls relevant, meiden oder gelegentliche Schübe der Erkrankung erklären können. Wenn eine kausale Behandlung nicht möglich oder gewünscht ist, empfiehlt sich in erster Linie eine symptomatische Therapie mit H1-Antihistaminika, die bei ausbleibendem Therapieerfolg nach einem Stufenschema erweitert wird (Zuberbier *et al.*, 2009b; Zuberbier *et al.*, 2006b). Ziel der Behandlung ist die Beschwerdefreiheit. Im Vordergrund der symptomatischen mediatorzentrierten Therapie stehen die modernen, nicht-sedierenden Antihistaminika. Dazu zählen Azelastin, Cetirizin, Desloratadin, Ebastin, Fexofenadin, Levocetirizin, Loratadin und Mizolastin (Wedi und Kapp, 2007). Sie haben gegenüber den älteren sedierenden Antihistaminika wie Clemastin und Dimetinden den Vorteil, dass sie eine relativ lange Wirkungszeit von 24 oder mehr Stunden aufweisen. Aufgrund ihrer geringeren Lipophilie sind zentrale Nebenwirkungen wie Müdigkeit deutlich seltener. Da Patienten mit einer klinisch ausgeprägten Urtikaria oft nicht auf die zugelassenen Dosierungen ansprechen, empfehlen die aktuellen EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF-Leitlinien eine Aufdosierung bis auf das Vierfache der für Urtikaria zugelassenen Tagesdosis (Abbildung 3). In Anbetracht der großen therapeutischen Breite der neuen Antihistaminika ist dies im Allgemeinen auch unproblematisch. Es kann jedoch – trotz der Bezeichnung „nicht-sedierend“ –

auch bei modernen Antihistaminika einigen Patienten eine gewisse Sedierung auftreten.



**Abbildung 3: Das Therapiestufenschema nach (Zuberbier et al., 2009b)**

Wenn nötig, sollte auf eine Kombinationstherapie umgestellt werden und ein Leukotrienantagonist zusätzlich verabreicht werden, bei ausbleibendem Erfolg kann auch um einen H<sub>2</sub>-Antagonisten erweitert werden. Es muß erwähnt werden, dass die Leitlinie den geringen Evidenzgrad dieser Komedikationen bemängelt, sie aber aufgrund des ausgezeichneten Sicherheitsprofils empfiehlt. Erst bei Ausreizung der mediatorzentrierten Therapie sollte eine mastzellorientierte Therapie erwogen werden. Die klinisch wichtigsten Medikamente zur Unterdrückung der Mastzellfunktion sind Glukokortikoide. Ihre kurzfristige Anwendung für drei bis sieben Tage bei akuter Exazerbation ist gerechtfertigt, wenn auch Kombinationstherapien keine ausreichende Wirkung zeigen. Die Anwendung von Glukokortikoiden bei CU-Patienten und insbesondere eine Dauertherapie sollte, wenn möglich, umgangen werden. Direkt mastzellinhibierend wirkt Ciclosporin A, für das bei CsU eine zufriedenstellende Studienlage existiert. Das Nebenwirkungsspektrum erfordert eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn der Therapie. Aufgrund erster unkontrollierter Studien wurde Omalizumab (anti-IgE) in die Empfehlungen mit aufgenommen. Eine weitere Alternativen der letzten Stufe des Therapieschemas ist Dapson, das nur bei schweren Fällen therapierefraktärer Urtikaria eingesetzt wird. Andere Therapieansätze wie Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Methotrexat und weitere

werden in der Leitlinie genannt, aufgrund der unzureichenden Studienlage jedoch nur eingeschränkt zur Anwendung empfohlen.

### **1.6.3 Induzierbare Urtikaria**

Die Therapie der induzierbaren Urtikaria besteht im Meiden des spezifischen Auslösers. Bei symptomatischer Behandlung sind moderne Antihistaminika zu empfehlen. Diese können bei der induzierbaren Urtikaria auch bedarfsweise verwendet werden, d.h. wenn der auslösende Reiz einmal nicht zu vermeiden ist (Kältekontakt bei Kälteurtikaria oder Anstrengung bei cholinergischer Urtikaria). Bei ausgeprägten Formen der Urticaria factitia hingegen, wenn leichte, unvermeidbare Berührungen schon Beschwerden auslösen, sollten Antihistaminika durchgehend eingenommen werden (Zuberbier *et al.*, 2009b; Zuberbier *et al.*, 2006b). Ähnlich wie bei der CsU existieren zu den induzierbaren Formen der Urtikaria zahlreiche Beobachtungen und Fallberichte zu Therapiealternativen. Randomisierte und kontrollierte Studien dazu gibt es kaum.

## 2 Zusammenfassung eigener Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

### 2.1 Diagnostik

#### 2.1.1 Lebensqualität bei Urtikaria und Messung der Lebensqualität

Die Urtikaria ist charakterisiert durch das fortwährende Auftreten quälend juckender, rötlicher Quaddeln am gesamten Körper, oft treten auch Angioödeme auf. Insbesondere abends und nachts kommt es zur Verstärkung der Beschwerden. Dadurch entsteht neben chronischem Schlafmangel auch eine verminderte Konzentrations- und Leistungsfähigkeit im Alltag. Die Verwendung von dermatologischen Instrumenten für die Messung der Lebensqualität (z.B. Skindex, DLQI) zeigt, dass Urtikariapatienten durch ihre Erkrankung im Alltag erheblich belastet und deutlich eingeschränkt sind und sich die Minderung der Lebensqualität auf alle Bereiche des täglichen Lebens erstreckt (Chren *et al.*, 1996). Die Schwere der Beeinträchtigung der Lebensqualität ist dabei unabhängig von Alter, Geschlecht, Dauer und Subtyp der Erkrankung. Noch stärker sinkt die Lebensqualität bei Vorliegen einer psychiatrischen Komorbidität (Depressionen, Angststörungen, Somatoforme Störungen)(K1).

Mit Hilfe dieser Instrumente lässt sich auch zeigen, dass die CsU im Vergleich zu anderen chronischen Hauterkrankungen zu einer schweren Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (Basra *et al.*, 2008; Grob und Gaudy-Marqueste, 2006; Grob *et al.*, 2005). Die hohe Einschränkung der Lebensqualität ist vergleichbar mit Patienten mit Atopischer Dermatitis oder Pemphigus. Seit kurzem steht mit CU-Q2oL der erste krankheitsspezifische Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität bei CsU-Patienten zur Verfügung (Baiardini *et al.*, 2005). CU-Q2oL umfasst 23 Fragen zu den Bereichen Juckreiz, Schwellungen, Einfluss auf das tägliche Leben, Schlafprobleme, Aussehen und Einschränkungen, erlaubt die Bestimmung der CsU-spezifischen Einschränkung der Lebensqualität und bildet die Veränderung der Krankheitsaktivität unter Therapie ab. Mit der geprüften Übersetzung, kulturellen Adaption, Rückübersetzung und Durchführung der Faktorenanalyse wurde die deutsche Version des CU-Q2oL validiert (Mlynek *et al.*, 2009).



**K1** Staubach, P., Eckhardt-Henn, A., Dechene, M., Hanau, A., Metz, M., **Magerl, M.**, Breuer, P. und Maurer, M. (2006) Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired und determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol.* Feb;154(2):294-8.

### 2.1.2 Diätetische Diagnostik

Die Ergebnisse neuerer Arbeiten unter Verwendung aufwendiger und eleganter Provokationstestungen der Arbeitsgruppe um Henz weisen darauf hin, dass bei der NM-Intoleranz-verursachten chronischen Urtikaria neben den vielfach angeschuldigten künstlichen Additiva v.a. den natürlicherweise in Obst und Gemüse vorkommenden Aromastoffen eine besondere Bedeutung zukommt (Zuberbier *et al.*, 2002). Die zunächst zur Diagnose notwendige 3-4-wöchige und danach zur Therapie verwendete pseudoallergenarme Diät ist sehr aufwendig, daher gibt es nur wenige kontrollierte Beobachtungen an größeren Kollektiven. Unschärfen bei der Beurteilung des Diäterfolges führen immer noch zu weiteren Unsicherheiten bei der Diagnostik (Reese *et al.*, 2009). In einer prospektiven Beobachtung an 140 Patienten konnte das Ansprechen auf die pseudoallergenarme Diät genau klassifiziert werden. Dazu wurden die Krankheitsaktivität, die Lebensqualität und der Medikamentenverbrauch mit einbezogen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es sich bei der Intoleranzurtikaria um eine zur autoreaktiven Urtikaria abgrenzbare Entität handelt.

**K2 Magerl M**, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M (2009) Effects of a Pseudoallergen-Free Diet on Chronic Spontaneous Urticaria: A Prospective Trial. *Allergy* Oct 1. Epub

## 2.2 Therapie der Urtikaria

### 2.2.1 Antihistaminika

Im Vordergrund der symptomatischen mediatorzentrierten Therapie stehen die modernen, nicht-sedierenden Antihistaminika. Sie haben gegenüber den älteren sedierenden Antihistaminika wie Clemastin und Dimetinden den Vorteil, dass sie eine relativ lange Wirkungszeit von 24 oder mehr Stunden aufweisen. Aufgrund ihrer geringeren Lipophilie sind zentrale Nebenwirkungen wie Müdigkeit deutlich seltener. Da Patienten mit einer klinisch ausgeprägten Urtikaria oft nicht auf die zugelassenen Dosierungen ansprechen, empfehlen die aktuellen EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF-Leitlinien (Zuberbier *et al.*, 2009b; Zuberbier *et al.*, 2006b) eine Aufdosierung bis auf das Vierfache der für Urtikaria zugelassenen Tagesdosis. In Anbetracht der großen therapeutischen Breite der neuen Antihistaminika ist dies im Allgemeinen auch unproblematisch. Es wird dann jedoch – trotz der Bezeichnung „nicht-sedierend“ – auch bei modernen Antihistaminika bei einigen Patienten eine gewisse Sedierung auftreten. Die Mehrzahl der Patienten mit Urtikaria lässt sich mit einem modernen Antihistaminikum in adäquater Dosierung hinreichend gut therapieren, auch wenn sich in Histamin-Prick-Versuchen gezeigt hat, dass die Effizienz der älteren Substanzen höher zu sein scheint **(K3)**.

Die Wirksamkeit älterer und moderner Antihistaminika bei chronischer Urtikaria ist durch zahlreiche klinische Studien belegt. Diese Daten wurden bisher auf die physikalische Urtikaria übertragen, obwohl bekannt ist, dass der Einfluss anderer Mediatoren als Histamin dort eine größere Rolle spielt. Nur wenige Studien an zumeist älteren Antihistaminika haben die Wirksamkeit an diesen Subtypen überprüft. Für das Antihistaminikum Ebastin konnte nun die Wirksamkeit bei zwei verschiedenen Subtypen (Kälteurtikaria und Urticaria factitia) belegt werden **(K4, (Magerl *et al.*, 2009))**.

**K3** Vieira dos Santos R<sup>1</sup>, **Magerl M**<sup>1</sup>, Mlynec A, and Lima HC. (2009a) Suppression of histamine- und allergen-induced skin reactions: comparison of first- und secondgeneration antihistamines. *Annals of Allergy, Asthma und Immunology*. 102(6):495-9.

**K4 Magerl M**, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. (2007)  
Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy*.  
Dec;62(12):1465-8

## 2.2.2 Andere Therapieansätze

Bevor umfangreiche, multizentrische randomisierte kontrollierte Studien entworfen werden können, geben in der Regel Einzelfallbeobachtungen oder Pilotstudien Hinweise auf möglicherweise erfolgversprechende Therapieansätze. Die folgenden Untersuchungen beschreiben verschiedene grundlegende therapeutische Ansätze, die es verdient haben, in Zukunft genauer untersucht und kritisch auf ihre Anwendung am Patienten überprüft zu werden.

### 2.2.2.1 Autologes Vollblut

Die Therapie mit autologem Vollblut, die in variierenden Formen seit Jahrhunderten als Eigenblut- oder Eigenserumtherapie angewandt wird, gewann im Lauf der letzten Jahre in der Behandlung der Urtikaria eine neue Bedeutung (Bajaj *et al.*, 2008). 1928 wurde von Ludwig Török in Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten im Kapitel Urtikaria folgendes zu dieser Therapie geschrieben: "Recht befriedigende Erfolge lassen sich in einem Teile der Fälle mittels Injektionen von [...] Eigenblut erreichen" (Török, 1928). Dieser „Teil der Fälle“ konnte nun genauer bestimmt werden. Unter der Vorstellung, dass die Injektion dieser zirkulierenden MZ-Sekretagoga eine Toleranz gegen diese erzeugen könnte, haben wir ASST+ und ASST- CsU-Patienten placebokontrolliert mit autologen Vollblutinjektionen behandelt. Tatsächlich zeigten ASST+, nicht aber ASST-Patienten, eine signifikante Reduktion der urtikariellen Beschwerden sowie des Antihistaminikaverbrauchs und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität **(K5)**.

### 2.2.2.2 Cromoglycinsäure

Cromoglycinsäure wird in der Therapie des Asthmas, der allergischen Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergien und neuerdings lokal in der Therapie des Pruritus verwendet, es gilt gemeinhin als Mastzellstabilisator. Diese Annahme ist nicht zu halten. Nachdem bereits in den 1980er Jahren inhibitorische Effekte des Cromoglycins auf C-Fasern gezeigt wurden (Collier und Fuller, 1983; Dixon *et al.*, 1980), bestätigte sich im Menschen *in vivo*, dass der bei der Therapie allergischer Erkrankungen relevante Wirkmechanismus nicht über die Mastzelle, sondern vielmehr neural vermittelt wird. Dies zeigt sich darin, dass bei mit Cromoglycin lokal vorbehandelten Histaminprickreaktionen die Quaddel unverändert besteht, Pruritus und Erythem jedoch stark reduziert sind **(K6)**.

### 2.2.2.3 TNF- Antagonisten

Konstant einwirkender Druck löst die Druckurtikaria aus. Sie hebt sich durch einige Eigenheiten von den übrigen Urtikariaformen ab: Die Reaktion auf einen vorangegangenen Reiz (statischer Druck) ist um vier bis acht Stunden verzögert. Die Hautveränderungen äußern sich schließlich am Ort der Druckeinwirkung in tief liegenden überwärmten Schwellungen, die weniger durch Juckreiz als vielmehr durch Brennen, gelegentlich auch Schmerzen imponieren (Dover *et al.*, 1988; Lawlor *et al.*, 1989). Die Reaktion erreicht nach einigen Stunden ihr Maximum und hält manchmal länger als einen Tag an. Nicht selten treten systemische Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Fieber, Myalgien, Arthralgien, Gelenkergüsse, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. Die Druckurtikaria spricht auf die übliche antihistaminische Therapie in vielen Fällen nicht ausreichend an, in der Vergangenheit wurden oft zusätzliche Kortikosteroide angewendet. Dies mag daran liegen, dass andere Mediatoren als das Histamin hier eine vorrangige Rolle spielen. Bei der Druckurtikaria steht eine TNF-vermittelte Spätreaktion im Vordergrund, die durch ein neutrophiles und eosinophiles Infiltrat gekennzeichnet ist (Haas *et al.*, 1998; Hermes *et al.*, 1999). Auf diesen Beobachtungen basiert der Therapieerfolg mit Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten **(K7)**.

### 2.2.2.4 Anti-immunoglobulin E

Lichturtikaria ist eine seltene Form der physikalischen Urtikaria, die durch Lichteinwirkung ausgelöst wird. In der Regel bleiben die Beschwerden auf den Ort der Lichteinwirkung beschränkt. Es wird vermutet, dass in der Haut unter UV-Einwirkung ein Photoallergen entsteht, das auf an Mastzellen befindliches IgE bindet (Leenutaphong *et al.*, 1989). Die Behandlung mit Antihistaminika allein führt häufig zu nicht zufriedenstellenden Ergebnissen (Roelandts, 2003). Es konnte gezeigt werden, dass eine am IgE-vermittelten Pathomechanismus orientierte Therapie erfolgreich ist **(K8)**.

**K5** Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, Opper B, **Magerl M**, Lüdtke R, Kromminga A und Maurer M. (2006) Autologous Whole Blood Injections to Patients with Chronic Urticaria und a Positive Autologous Serum Skin Test: A Placebo-Controlled Trial. *Dermatology* 212(2):150-9

**K6** Vieira dos Santos R, **Magerl M**, Martus P, Zuberbier T, Church MK, Escribano L, Maurer M. (2009b) Topical sodium cromoglicate relieves allergen- und histamine-induced dermal pruritus. *Br J Dermatol*. Sep 24. Epub

**K7 Magerl M**, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M und Maurer M. (2007) Successful Treatment of Delayed Pressure Urticaria with Anti-TNF $\alpha$ . *J Allergy Clin Immunol*. Mar; 119(3):752-4.

**K8** Güzelbey, O, Ardelean, E, **Magerl, M**, Zuberbier T, Maurer, M, und Metz, M. (2008) Successful Treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*, 63(11):1563-5.

### 3 Diskussion

Schätzungsweise 1 Million Menschen im deutschsprachigen Raum leiden an Urtikaria. Bei einem Teil der Fälle handelt es sich um unkomplizierte und nicht lang anhaltende Verläufe. Ein beträchtlicher Teil der Patienten aber ist im täglichen Leben stark eingeschränkt und leidet erheblich unter der Erkrankung (Maurer *et al.*, 2009a, b). Bei der Betreuung dieser Patienten stößt der Behandler bald an seine Grenzen, da auch heute noch die diagnostischen Werkzeuge und die therapeutischen Möglichkeiten bei den vielfältigen Urtikariaerkrankungen unzureichend sind. Unsere Arbeiten haben dazu beigetragen, diese Beschränkungen zu überwinden. Es wurden neue diagnostische und therapeutische Strategien bei Urtikaria aufgezeigt, die helfen werden, die Betreuung dieser Patienten zu verbessern.

Der Begriff „Lebensqualität“ wird umgangssprachlich individuell sehr unterschiedlich gebraucht. In den letzten Jahrzehnten hat sich das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Medizin etabliert. Dabei werden nicht nur Krankheitssymptome betrachtet, sondern auch, wie sich eine Erkrankung auf verschiedene Lebensbereiche des Patienten auswirkt. All diese Ebenen (körperliche, mentale, emotionale, soziale und verhaltensbezogene Aspekte) müssen sich in den Werkzeugen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wiederfinden (Schafer *et al.*, 2001a, b). Mit der Entwicklung der hautspezifischen Fragebögen DLQI (Finlay und Khan, 1994) und SKINDEX (Augustin *et al.*, 2004; Chren *et al.*, 1996) wurden die Grundlagen zur Messung der Lebensqualität bei Urtikaria geschaffen. Dennoch haben die Autoren O'Donnell *et al.* der ersten prospektiven Erhebung der Lebensqualität bei Urtikaria einen eigenen erkrankungsbezogenen Fragebogen entwickelt, in dem – sehr britisch – auch die Beeinträchtigung beim „gardening“ explizit abgefragt wurde (O'Donnell *et al.*, 1997). Möglicherweise liegt es daran, dass dieser Fragebogen nicht in andere Sprachen übersetzt wurde. Erst 2003 wurde ein weiterer erkrankungsbezogener Fragebogen für die Erfassung der Lebensqualität bei Urtikaria entwickelt (Baiardini *et al.*, 2005).

In einem interdisziplinären Ansatz konnten wir erstmals an einem größeren Kollektiv zeigen, dass Patienten mit Urtikaria in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt sind und diese Einschränkung genauer charakterisieren (Picardi *et al.*, 2000). Dabei spielen Alter, Geschlecht, Dauer und Subtyp der Erkrankung keine Rolle. Hingegen sinkt die Lebensqualität bei Vorliegen einer psychiatrischen Komorbidität stark ab. Als



psychiatrische Diagnosen gefunden wurden vor allem Depressionen, Angststörungen und somatoforme Störungen. Die Lebensqualität war in allen drei Subklassen (Funktion, Emotion und Symptome) bei Vorliegen einer psychiatrischen Diagnose beeinträchtigt (**K1, Staubach et al., 2006**). In einer weiteren Arbeit haben wir den (nach dem o.g. Fragebogen von O'Donnell) ersten krankheitsbezogenen Fragebogen zur Lebensqualität bei Urtikaria (Baiardini *et al.*, 2005) ins Deutsche übersetzt, kulturell adaptiert, rückübersetzt und validiert (Mlynek *et al.*, 2009).

Die Vorstellungen zur Ätiopathogenese der Urtikaria haben sich im Lauf der letzten Jahrzehnte mehrfach geändert. Seit einigen Jahren besteht Konsens darin, dass viele verschiedene Ursachen, vor allem aber Intoleranzreaktionen auf Nahrungsmittel und Medikamente, Infekte und autoreaktive Mechanismen (Greaves, 2002b; Maurer *et al.*, 2003; Maurer *et al.*, 2004; Maurer *et al.*, 2006; Wedi *et al.*, 2004; Zuberbier *et al.*, 2006a) für das Auftreten einer CsU verantwortlich sein können. Umstritten als Ursache ist – vor allem in der angloamerikanischen Dermatologie/Allergologie – die Intoleranzreaktion als Ursache (Kaplan, 2009). Nicht zuletzt mangels genauer Kenntnis über den Pathomechanismus ist die sogenannte Intoleranzurtikaria unscharf definiert und unzureichend charakterisiert. Mittels der Durchführung einer streng standardisierten pseudoallergenarmen Diät ist es uns an einem Kollektiv von 140 Urtikariapatienten gelungen, die Effekte der Diät bezüglich Erkrankungsschwere, Lebensqualität und Medikamentengebrauch genau zu charakterisieren und von der autoreaktiven Urtikaria abzugrenzen (**K2, Magerl et al., 2009**). Wir konnten zeigen, dass ein Drittel aller schwer betroffenen Urtikariapatienten auf die Diät ganz oder mit einer wesentlichen Verbesserung der Beschwerden anspricht. Damit findet die Anwendung der pseudoallergenarmen Diät bei der Ursachenabklärung der chronischen Urtikaria einen festen Platz in der Routinediagnostik. Einschränkend muss hinzugefügt werden, dass die Einhaltung der Diät im ambulanten Bereich nicht überwacht werden kann. Dies wäre bei einer so schwer durchzuführenden Diät sehr wünschenswert. Ein weiteres Problem stellt das unkontrollierte Design der Studie dar. Demgegenüber steht der Umstand, dass eine pseudoallergenarme Diät kaum placebokontrolliert durchgeführt werden kann. Die Pseudoallergene sind größtenteils eben jene Farb- - oder Aromastoffe sowie natürliche Nahrungsmittelbestandteile, die sich einer Verblindung aus methodischen Gründen entziehen.

Die Untersuchungen zur Therapie mit Antihistaminika wurden angeregt durch die Leitlinie zur Therapie der Urtikaria (Zuberbier *et al.*, 2006b), in der der Mangel an

kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Antihistaminika beklagt wird. Mit unserer Untersuchung (**K3, Vieira dos Santos et al., 2009a**) wurden erstmals mehrere ältere und moderne Antihistaminika (Hydroxizin, Desloratadin, Epinastin, Fexofenadin) in Standarddosierungen im Modell des Histaminhautpricks sowie des Hautpricks mit Allergen (Hausstaubmilbe) miteinander verglichen. In diesem Modell zeigte sich eine Überlegenheit des älteren und sedierenden Antihistaminikums Hydroxizin gegenüber den modernen nicht sedierenden Antihistaminika, die in Prozent Responder gemessen wurde. Wir schließen aus diesen Untersuchungen, dass die bisher empfohlenen Tagesdosen einander nicht bioäquivalent sind, was eine Anpassung der Dosierungen notwendig macht. Diese Schlüsse werden durch den Umstand eingeschränkt, dass das hier verwandte Histamin-, bzw. Allergenprickverfahren nur sehr bedingt als Modell für die Urtikaria angesehen werden kann. In zwei kontrollierten Studien konnten wir zeigen, dass bei einer höheren als der empfohlenen Tagesdosis (hier 20mg Ebastel Einzeldosis) die große Mehrzahl der Patienten mit Kälteurtikaria und Urticaria factitia beschwerdefrei bleiben (**K4, Magerl et al., 2007**(Magerl *et al.*, 2009). Zu beiden Formen gab es bislang nur wenige und unzureichende Untersuchungen zur Therapie mit Antihistaminika (Neittaanmaki *et al.*, 1984; Sharpe und Shuster, 1993; Visitsunthorn *et al.*, 1995). Auch wenn in beiden Studien eine deutliche statistische Signifikanz erreicht wurde, muss bei der Bewertung die geringe Zahl der Probanden (Kälteurtikaria 22, Urticaria factitia 7) in Betracht gezogen werden. Unsere Studien stützen dennoch die Empfehlungen der Leitlinie bezüglich der physikalischen Urtikaria, die bisher kaum auf Evidenz, sondern auf Analogschlüssen von der chronischen Urtikaria basierten.

Bisher beschränkten sich kurative Therapieansätze bei der Urtikaria auf Sanierung potentieller Infektfoki. Mit unserer Untersuchung zum autologen Vollblut wurde eine alte und (v.a. wegen der Verfügbarkeit wirksamer Antihistaminika) in der Schulmedizin kaum mehr praktizierte Form der Therapie kritisch beleuchtet (**K5, Staubach et al., 2006**). Es ist uns gelungen, mit dieser placebokontrollierten und einfachblinden Studie eine Subgruppe von Patienten zu identifizieren, die von diesem vermutlich kurativen Therapieansatz profitiert: Es handelt sich dabei um das Kollektiv der Patienten mit autoreaktiver Urtikaria, sprich jener Patienten, die im ASST (autologous skin serum test) (Nettis *et al.*, 2002; Sabroe *et al.*, 1999) (Metz *et al.*, 2009) auf die subkutane Injektion ihres eigenen Serums mit einer Quaddel reagieren. Mit dem ASST als Screening kann die Anwendung der Therapie mit autologem Vollblut

auf das Kollektiv mit der höchsten Responderrate beschränkt werden. Die Ergebnisse dieser verblindeten placebokontrollierten Studie haben seitdem zu einer erneuten Diskussion und weiteren Veröffentlichungen zur Reaktion auf Eigenserum und speziell dieser Therapieform geführt (Bajaj *et al.*, 2008; Husz *et al.*, 2008; Taskapan *et al.*, 2008; Zauli *et al.*, 2009). Es ist zu hoffen, dass das neuentdeckte Interesse an der autologen Vollblut-/ oder Serumtherapie dazu führt, dass der Wirkmechanismus entschlüsselt wird.

Über viele Jahre galt Cromoglycinsäure als Mastzellstabilisator und hatte als solcher einen festen Platz in der Therapie des Asthmas. Mit unserer Arbeit **K6 (Vieira dos Santos et al., 2009b)** konnten wir mit einem einfachen Versuchsaufbau zeigen, dass Cromoglycinsäure lokal auf die Haut aufgetragen wirkungsvoll Pruritus unterdrückt, indem es C-Fasern hemmt; eine Stabilisierung der Mastzellen konnte nicht gezeigt werden. In einem geeigneten Vehikel könnte Cromoglycinsäure zu einer wirkungsvollen Ergänzung des antipruriginösen Therapiearsenals werden. Ob und in welchem Ausmass über den histamin- und allergeninduzierten Pruritus hinaus Cromoglycinsäure wirksam ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Die Entwicklung der gegen TNF $\alpha$  gerichteten Biologicals galt zunächst den Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, erst später kamen über den Umweg der psoriatischen Arthritis die psoriasiformen Hautkrankheiten als mögliche Indikationen einer therapeutischen TNF-Blockade hinzu. Eine Anwendung bei Erkrankungen, die dem allergischen Formenkreis zugerechnet werden, erschien zunächst nicht aussichtsreich. Eine Ausnahme bildet hier die Druckurtikaria, bei der 1999 eine Hochregulation von TNF in der Haut gezeigt werden konnte (Hermes *et al.*, 1999). Unser Fallbericht **K7 (Magerl et al., 2007)** bestätigt erstmals eindrucksvoll, dass TNF bei dieser Unterform der Urtikaria eine Schlüsselrolle spielt: die Beschwerden waren nach der ersten Gabe des TNF-Antagonisten Etanercept deutlich rückläufig und nach der zweiten vollkommen verschwunden. Ein ähnlich gelagerter Fall wurde kurz darauf von anderen Autoren veröffentlicht (Debus *et al.*, 2007). Es wurde aber auch über Non-Responder einer TNF-Therapie berichtet (persönliche Mitteilung), was auf das Vorhandensein verschiedener Subgruppen bei der Druckurtikaria schliessen lassen könnte.

Der für die Therapie des Asthmas neu entwickelte IgG-Antikörper gegen freies IgE (Omalizumab) zeigte in den letzten Jahren bei verschiedenen Formen der Urtikaria

erstaunliche Wirksamkeit (Boyce, 2006; Kaplan *et al.*, 2008; Spector und Tan, 2007). Auch bei bisher therapieresistenten Patienten erwies sich die Gabe von Omalizumab als sehr sicher und effektiv (Magerl *et al.*, 2010). Erstmals konnte in unserer Arbeitsgruppe die Wirksamkeit des Omalizumab bei kutaner Mastozytose mit M. Menière, cholinergischer Urtikaria und Lichturtikaria gezeigt werden (Metz *et al.*, 2008; Siebenhaar *et al.*, 2007; **K8 Güzelbey et al., 2008**). Aufgrund dieser Erfahrungen wurden klinische Studien erarbeitet, die in den nächsten Monaten die Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab bei chronischer Urtikaria prüfen.

## 4 Zusammenfassung

Die Urtikaria mit all ihren Unterformen ist eine ausgesprochen häufige Erkrankung, jeder fünfte erfährt im Lauf seines Lebens eine Episode. Die Mehrzahl der Erkrankten ist nur über einen relativ kurzen Zeitraum betroffen und spricht auf die bekannten Therapien gut an. Bei etwa einer Million Menschen ist das Krankheitsbild chronifiziert, suboptimales Ansprechen der gängigen Therapien ist eher die Regel als die Ausnahme. Die Optimierung der Versorgung dieser Patienten war die Zielsetzung der hier vorgelegten Arbeiten. Wir konnten zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten erheblich eingeschränkt ist und einen Bezug zu psychiatrischen Komorbiditäten herstellen. Im Rahmen dieser Arbeiten ist es gelungen, einen deutschsprachigen Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität zu erarbeiten und zu validieren. Dieses Instrument steht nun zur Verfügung und kann sowohl für die Ersteinschätzung als auch für den Verlauf und die Therapiekontrolle eingesetzt werden. Die Charakterisierung des Ansprechens von Patienten mit chronischer Urtikaria auf eine pseudoallergenarme Diät und die Abgrenzung der Responder zu anderen Formen der Urtikaria bestätigt die Notwendigkeit der diätetischen Diagnostik bei dieser Form der Urtikaria. Die Ergebnisse der Untersuchung der Therapie mit autologem Vollblut hat praktische Auswirkungen auf die Auswahl der Patienten: Es konnte gezeigt werden, dass vornehmlich ASST-positive Patienten von dieser Therapieform profitieren. Die Arbeiten, die sich mit der antihistaminischen Therapie befassen, haben Eingang gefunden in die neue Leitlinie der Therapie der Urtikaria 2008 (Zuberbier *et al.*, 2009b) und stützen dort die Empfehlungen zur Therapie. Weitere Arbeiten zu therapeutischen Optionen beschreiben den Wirkmechanismus der topisch applizierten Cromoglycinsäure, oder belegen vermutete Wirkmechanismen als Schlüsselmechanismen wie im Falle der erfolgreichen Therapie der Druckurtikaria mit Anti-TNF. Den voraussichtlich größten Einfluss auf die Therapie der Urtikaria im Lauf der nächsten Jahre wird der IgE-Antagonist Omalizumab haben. Nicht zuletzt aufgrund unserer Beobachtungen, die wir mit als Erste veröffentlichten, werden derzeit klinische Studien mit dem mittelfristigen Ziel der Indikationserweiterung geplant und durchgeführt. In der Zusammenschau haben alle Arbeiten durch neue Erkenntnisse in Diagnostik und Therapie dazu beigetragen, dass sich die Versorgung von Patienten mit Urtikaria verbessert hat und weiter verbessern wird.

## 5 Literatur

Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Kuster W, Chren M, *et al.* (2004) German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation und clinical results. *Dermatology* 209:14-20.

Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, *et al.* (2005) A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy* 60:1073-1078.

Bajaj AK, Saraswat A, Upadhyay A, Damisetty R, Dhar S (2008) Autologous serum therapy in chronic urticaria: old wine in a new bottle. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74:109-113.

Bakke P, Gulsvik A, Eide GE (1990) Hay fever, eczema und urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences und association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures und respiratory symptoms. *Allergy* 45:515-522.

Bakos N, Hillander M (2003) Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 42:613-615.

Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY (2008) The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data und clinical results. *Br J Dermatol* 159:997-1035.

Boyce JA (2006) Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 117:1415-1418.

Buhner S, Reese I, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T (2004) Pseudoallergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 59:1118-1123.

Burwen SJ (1982) Recycling of mast cells following degranulation in vitro: an ultrastructural study. *Tissue Cell* 14:125-134.

Casale TB, Sampson HA, Hanifin J, Kaplan AP, Kulczycki A, Lawrence ID, *et al.* (1988) Guide to physical urticarias. *J Allergy Clin Immunol* 82:758-763.

Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH (1969) Urticaria und angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 81:588-597.

Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ (1996) Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, und responsiveness. *J Invest Dermatol* 107:707-713.

Collier JG, Fuller RW (1983) Evidence for an effect of sodium cromoglycate on sensory nerves in man. *Br J Clin Pharmacol* 16:639-643.

Czarnetzki BM *Urticaria*, vol. 1. Springer Verlag: Berlin Heidelberg, 1986, 189pp.

Debus D, AJacobi A, Paul E (2007) Anti-TNF-alpha-Therapie bei Druckurtikaria. *Allergo Journal* 16:507-511.

Dixon M, Jackson DM, Richards IM (1980) The action of sodium cromoglycate on 'C' fibre endings in the dog lung. *Br J Pharmacol* 70:11-13.

Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW (1988) Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, und response to therapy of 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 18:1289-1298.

Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J (2003) The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 49:861-864.

Finlay AY, Khan GK (1994) Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 19:210-216.

Friedmann PS (1999) Assessment of urticaria und angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 29 Suppl 3:109-112; discussion 113-105.

Gaig P, Olona M, Munoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FJ, Echechipia S, et al. (2004) Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14:214-220.

Ghannadan M, Baghestanian M, Wimazal F, Eisenmenger M, Latal D, Kargul G, et al. (1998) Phenotypic characterization of human skin mast cells by combined staining with toluidine blue und CD antibodies. *J Invest Dermatol* 111:689-695.

Ghannadan M, Hauswirth AW, Schernthaner GH, Muller MR, Klepetko W, Schatzl G, et al. (2002) Detection of novel CD antigens on the surface of human mast cells und basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 127:299-307.

Grabbe J (2001) Pathomechanisms in physical urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 6:135-136.

Grattan CE (2004) Autoimmune urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 24:163-181, v.

Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW (1986) A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological und histological evaluation. *Br J Dermatol* 114:583-590.

Greaves M (2002a) Autoimmune urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 23:171-183.

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

Greaves MW (2002b) Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 127:3-9.

Greaves MW, Wall PD (1996) Pathophysiology of itching. *Lancet* 348:938-940.

Grob JJ, Gaudy-Marqueste C (2006) Urticaria und quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol* 30:47-51.



Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP, Auquier P, Lorette G (2005) Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis und atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 152:289-295.

Haas N, Toppe E, Henz BM (1998) Microscopic morphology of different types of urticaria. *Arch Dermatol* 134:41-46.

Hermann-Kunz E (1999) [Incidence of allergic diseases in East und West Germany]. *Gesundheitswesen* 61 Spec No:S100-105.

Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM (1999) Upregulation of TNF-alpha und IL-3 expression in lesional und uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 103:307-314.

Husz S, Mihalyi L, Kemeny L (2008) Diagnostic value of autologous serum skin test in autoimmune urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:1023-1024.

Illig L (1973) Physical urticaria. Its diagnosis und treatment. *Curr Probl Dermatol* 5:79-116.

Kaplan AP (2009) What the first 10,000 patients with chronic urticaria have taught me: a personal journey. *J Allergy Clin Immunol* 123:713-717.

Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK (2008) Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 122:569-573.

Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B (2008) Sex hormones und urticaria. *J Dermatol Sci* 52:79-86.

Kobayasi T, Asboe-Hansen G (1969) Degranulation und regranulation of human mast cells. An electron microscopic study of the whealing reaction in urticaria pigmentosa. *Acta Derm Venereol* 49:369-381.

Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW (1989) Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer und assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 120:403-408.

Leenutaphong V, Holzle E, Plewig G (1989) Pathogenesis und classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol* 21:237-240.

Lipozencic J, Wolf R (2005) Life-threatening severe allergic reactions: urticaria, angioedema, und anaphylaxis. *Clin Dermatol* 23:193-205.

Magerl M, Schmolke J, Metz M, Zuberbier T, Siebenhaar F, Maurer M (2009) Prevention of signs und symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol*.

Magerl M, Siebenhaar F, Altrichter S, Mlynek A, Weller K, Maurer M (2006) Akute Nesselsucht braucht keine Diagnostik. *Allgemeinarzt* 28:8-11.

Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. (2010) Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* online first.

Maurer M, Hanau A, Metz M, Magerl M, Staubach P (2003) [Relevance of food allergies und intolerance reactions as causes of urticaria]. *Hautarzt* 54:138-143.

Maurer M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Staubach P (2004) [Autoreactive urticaria und autoimmune urticaria]. *Hautarzt* 55:350-356.

Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T (2009a) Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage und doctor-patient relation. *Allergy* 64:581-588.

Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T (2009b) Chronic urticaria: an internet survey of health behaviours, symptom patterns und treatment needs in European adult patients. *Br J Dermatol* 160:633-641.

Maurer M, Siebenhaar F, Syska W, Magerl M (2006) Ätiopathogenese der akuten und chronischen Urtikaria. *Allergo Journal* 15:199-204

McKee WD (1966) The incidence und familial occurrence of allergy. *J Allergy* 38:226-235.

Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M (2008) Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 63:247-249.

Metz M, Gimenez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M (2009) Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 123:705-706.

Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, et al. (2009) The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 64:927-936.

Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraki JE (1984) Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: usefulness of doxepin. *J Am Acad Dermatol* 11:483-489.

Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M, et al. (2002) Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 27:29-31.

Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A (2003) Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 148:501-506.

O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW (1997) The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 136:197-201.

Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K (1985) Tissue mast cells in health and disease. *Pathol Res Pract* 179:439-461.

Paul E, Greilich KD (1991) [Epidemiology of urticaria diseases]. *Hautarzt* 42:366-375.

Paus R, Heinzelmann T, Robicsek S, Czarnetzki BM, Maurer M (1995) Substance P stimulates murine epidermal keratinocyte proliferation and dermal mast cell degranulation in situ. *Arch Dermatol Res* 287:500-502.

Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P (2000) Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 143:983-991.

Poole JA, Rosenwasser LJ (2004) Chronic idiopathic urticaria exacerbated with progesterone therapy treated with novel desensitization protocol. *J Allergy Clin Immunol* 114:456-457.

Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, *et al.* (2009) Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:70-77.

Reinhold U, Bruske T, Schupp G (1996) Paraneoplastic urticaria in a patient with ovarian carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 35:988-989.

Ring J, Brockow K, Ollert M, Engst R (1999) Antihistamines in urticaria. *Clin Exp Allergy* 29 Suppl 1:31-37.

Rodriguez Trabado A, Riesco Miranda JA, Porcel Carreno S, Rodriguez Martin E, Fletes Peral C, Jimenez Timon S, *et al.* (2004) Angioedema as a single manifestation of carcinoid syndrome in a bronchial carcinoid tumor. *Allergol Immunopathol (Madr)* 32:235-237.

Roelandts R (2003) Diagnosis und treatment of solar urticaria. *Dermatol Ther* 16:52-56.

Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW (1999) The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 140:446-452.

Sastre J (2008) Ebastine in allergic rhinitis und chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 63 Suppl 89:1-20.

Schafer T, Staudt A, Ring J (2001a) [Development of the German Scale for Assessing Quality of Life in Skin Diseases]. *Hautarzt* 52:492-498.

Schafer T, Staudt A, Ring J (2001b) [German instrument for the assessment of quality of life in skin diseases (DIELH). Internal consistency, reliability, convergent und discriminant validity und responsiveness]. *Hautarzt* 52:624-628.

Schmid MH, Wuthrich B (1997) [Allergy to shrimp. A contribution to reactions after ingestion of seafood und fishes]. *Hautarzt* 48:541-546.

Sharpe GR, Shuster S (1993) The effect of cetirizine on symptoms und wealing in dermographic urticaria. *Br J Dermatol* 129:580-583.

Sheldon JM, Mathews KP, Lovell RG (1954) The vexing urticaria problem: present concepts of etiology und management. *J Allergy* 25:525-560.

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

Siebenhaar F, Kuhn W, Zuberbier T, Maurer M (2007) Successful treatment of cutaneous mastocytosis und Meniere disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol* 120:213-215.

Siebenhaar F, Magerl M, Peters EM, Hendrix S, Metz M, Maurer M (2008) Mast cell-driven skin inflammation is impaired in the absence of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 121:955-961.

Spector SL, Tan RA (2007) Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 99:190-193.

Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, *et al.* (2006) Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria und a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 212:150-159.

Stevens EA (1985) Pseudo-allergy to foods. *Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M*:31-37.

Swinny B (1941) The Atopic Factor in Urticaria. *South Med J* 34:855-858.

Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O (2008) Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis und healthy people. *Clin Exp Dermatol* 33:754-758.

Terr AI (1979) Reactions to food additives. *Conn Med* 43:487.

Török L (1928) Urticaria (Nesselausschlag). In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten* (Jadassohn, ed) Vol. VI/2, Berlin: Julius Springer, 145-215.

Valsecchi R, Leghissa P, Cortinovia R, Cologni L, Pomesano A (2000) Contact urticaria from latex in healthcare workers. *Dermatology* 201:127-131.

Vazquez Nava F, Almeida Arvizu VM, Sanchez Nuncio HR, Villanueva Carreto Mde L, Guidos Fogelbach GA (2004) [Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico]. *Rev Alerg Mex* 51:181-188.

Visitsunthorn N, Tuchinda M, Vichyanond P (1995) Cold urticaria in Thai children: comparison between cyproheptadine und ketotifen in the treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol* 13:29-35.

Wedi B (2008) Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 6:306-317.

Wedi B, Kapp A (2006) [Current position of the role of allergic und non-allergic food hypersensitivity in urticaria]. *Hautarzt* 57:101-107.

Wedi B, Kapp A (2007) Evidence-based therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:146-157.

Wedi B, Raap U, Kapp A (2004) Chronic urticaria und infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:387-396.

Wuthrich B (1993) Adverse reactions to food additives. *Ann Allergy* 71:379-384.

Zauli D, Giorgi GD, Tovati F (2009) Sensitivity of autologous serum skin test for chronic autoimmune urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23:958-959.

Zuberbier T (2001) The role of allergens und pseudoallergens in urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 6:132-134.

Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau A, *et al.* (2009a) EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification und diagnosis of urticaria. *Allergy* 64:1417-1426.

Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Gimenez-Arnau AM, *et al.* (2009b) EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 64:1427-1443.

Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, *et al.* (2006a) EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF guideline: definition, classification und diagnosis of urticaria. *Allergy* 61:316-320.

Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, *et al.* (2006b) EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 61:321-331.

Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM (1995) Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venereol* 75:484-487.

Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, *et al.* (2002) Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 109:343-348.

Zuberbier T, Schwarz S, Hartmann K, Pfrommer C, Czarnetzki BM (1996) Histamine releasability of basophils und skin mast cells in chronic urticaria. *Allergy* 51:24-28.

## 6 Danksagung

Mit einem unsicheren Nicken auf die Frage „Trauen Sie sich das zu?“ begann mein wissenschaftliches Arbeiten. Die Frage stellte Ralf Paus bei einem Vorstellungsgespräch für eine Doktorarbeit. Er hatte mir vorab reichlich zu lesen gegeben und deutete an, mich examinieren zu wollen. Statt dessen erlebte ich einen jungen Privatdozenten, der begeistert und begeisternd vom Haarzyklus und den vielfältigen Möglichkeiten der Haarforschung schwärmte und den Haarfollikel als das Modell für Apoptose und Proliferation darstellte. Letzteres wurde nach meinem Nicken zum Dissertationsthema. So geht mein erster Dank an Ralf und seine gesamte Arbeitsgruppe, stellvertretend seien Eva Peters und Sven Hendrix genannt. Die weitere Arbeit mit den Haarfollikeln führte mich zu Desmond Tobin nach Bradford. Ihm, seiner Arbeitsgruppe und vielen weiteren Kollegen, ganz besonders Karin Schallreuter und ihrem Mann John Wood danke ich für die herzliche Zusammenarbeit und die erfahrene Unterstützung.

Herrn Prof. Jürgen Knop und allen klinisch und wissenschaftlich tätigen Kollegen und Kolleginnen in der Mainzer Hautklinik danke ich dafür, dass ich immer mit großer Freude an meine Zeit als Weiterbildungsassistent in Mainz denken werde. Stellvertretend für alle danke ich dabei insbesondere Anneke Vonend, Petra Staubach, Esther von Stebut-Borschitz, Kerstin Steinbrink und Martin Metz.

Marcus Maurer gilt mein besonderer Dank: Seit Beginn meiner klinischen Ausbildung ist er mir in freundschaftlicher Verbundenheit Mentor, Kollege und Chef in einer Person. Seinen Optimismus und seine streng lösungsorientierte Herangehensweise bewundere ich nach so vielen Jahren stets aufs Neue. Mein Dank gilt ebenfalls allen Mitgliedern seiner Arbeitsgruppen, der AG Mastzelle und der Urtikariasprechstunde, allen voran Martin Metz, mit dem ich den Weg vom Haarfollikel zur Mastzelle gemeinsam gegangen bin. Herrn Prof. Torsten Zuberbier und Herrn Prof. Wolfram Sterry möchte ich für ihre Unterstützung danken.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich von ganzem Herzen für ihr unerschütterliches Vertrauen und ihre stete Unterstützung.

Ohne die Unterstützung meiner Frau Birgit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihr gilt mein ganz besonderer Dank.



## 7 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

14.12.2009

Datum

  
Unterschrift