

Aus dem
CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Direktor: Prof. Dr. med. Kamran Ghoreschi

HABILITATIONSSCHRIFT

DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER CHOLINERGISCHEN URTIKARIA

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach
Dermatologie und Venerologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dr. med. univ. Sabine Altrichter
geboren in Wien

Eingereicht: November 2019

Dekan: Prof. Dr. Axel Radlach Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Timo Buhl

2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Pfützner

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	3
2. Einleitung	4
2.1. Urtikaria	4
2.2. Klassifikation der verschiedenen Urtikariaformen	4
2.3. Cholinergische Urtikaria.....	5
2.3.1. Klinik und Prävalenz.....	5
2.3.2. Differenzialdiagnosen.....	6
2.3.3. Pathophysiologie der Erkrankung	7
2.3.4. Diagnostik	10
2.3.5. Therapie.....	11
2.4. Probleme in der Versorgung von Patienten mit cholinergischer Urtikaria	13
2.4.1. Diagnostische Probleme	13
2.4.2. Probleme der Patientencharakterisierung - Pathophysiologie.....	14
2.4.3. Probleme der Therapie	14
2.5. Wissenschaftliche Fragestellungen	14
3. Zusammenfassung eigener Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext	16
3.1. Verbesserte Methoden zur Diagnostik der cholinergischen Urtikaria.....	16
3.1.1. Puls-kontrollierte Fahrradergometrie.....	16
3.1.2. Urtikaria Aktivitätsscore für cholinergische Urtikaria - CholUAS	24
3.1.3. Cholinergische Urtikaria - Lebensqualitätsinstrument	37
3.2. Epidemiologische und pathophysiologische Untersuchungen zur cholinergischen Urtikaria	50
3.3. Studien zur Therapie der cholinergischen Urtikaria	65
4. Diskussion	67
5. Zusammenfassung	74
6. Literaturverzeichnis	76
7. Danksagung	81
8. Eidesstattliche Versicherung	82

1. Abkürzungsverzeichnis

ca.	zirka
CholU	cholinergische Urtikaria
CholU-QoL	cholinergische Urtikaria - Lebensqualitätsinstrument
CSU	chronische spontane Urtikaria
CU-QoL	chronische spontane Urtikaria - Lebensqualitätsinstrument
DLQI	dermatologischer Lebensqualitätsindex
FcεRI	hochaffiner IgE Rezeptor
IgE	Immunglobulin E
min	Minute
sPCE	standardisierte Puls-kontrollierte Ergometrie
u.a.	unter anderem
UAS	Urtikaria Aktivitätsscore
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
°C	Grad Celsius

2. Einleitung

2.1. Urtikaria

Das Erkrankungsbild der chronischen Urtikaria, die einen hochchronischen Verlauf über Jahre bis Jahrzehnte hat, ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird derzeit auf ca. 1 – 1,5% geschätzt (1). Die Symptome sind gekennzeichnet durch das Auftreten z.T. massiv juckenden, flüchtigen und oberflächlichen Quaddeln (Urticae) und Rötungen (Erytheme) und/oder dem Vorkommen von tiefer liegenden Schwellungen (Angioödeme) über einige Tage, die am gesamten Integument auftreten können (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Klinische Ausprägung der Urtikaria. Urticae (a), Angioödeme (b) entnommen aus: (2), mit freundlicher Genehmigung von Prof. M. Magerl, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

2.2. Klassifikation der verschiedenen Urtikariaformen

Die chronische Urtikaria unterscheidet man prinzipiell von einer akuten spontanen Urtikaria, die nur für einen kurzen Zeitraum (weniger als 6 Wochen) auftritt. Diese akute

Form betrifft jeden 3. bis 4. in der gesamten Bevölkerung, oftmals im Kindesalter, im Rahmen eines Infekts und nur sehr flüchtig für wenige Tage.

Im Gegensatz dazu steht die chronische Urtikaria, die als eine anhaltende oder wiederkehrende Erkrankungsdauer von mehr als 6 Wochen definiert ist. Innerhalb dieser Gruppe kann man weiter eine chronische spontane Urtikaria (CSU), bei der die Hauterscheinungen ohne erkennbaren Auslöser auftreten, von induzierbaren Urtikariaformen unterscheiden (siehe Tabelle 1; (3)). Verschiedene Urtikariaformen können auch gleichzeitig vorkommen (z.B. CSU und symptomatischer Dermographismus).

Spontane Urtikaria	Induzierbare Urtikaria
akute spontane Urtikaria chronische spontane Urtikaria	Physikalische Urtikaria Urticaria factitia Kälteurtikaria Druckurtikaria Lichturtikaria Wärmeurtikaria Cholinergische Urtikaria Kontakturtikaria Aquagene Urtikaria

Tabelle 1: Klassifikation der Urtikaria-Subtypen, Tabelle in Analogie zu (4)

2.3. Cholinergische Urtikaria

2.3.1. Klinik und Prävalenz

Die cholinergische Urtikaria (CholU) wird zu den induzierbaren Urtikariaformen gezählt und ist eine der häufigeren Formen innerhalb dieser Gruppe. Eine Untersuchung an jungen deutschen Schülern und Studenten ergab eine extrem häufige Prävalenz von durchschnittlich 11%, wobei in der Altersgruppe von 26-28 Jahren sogar 20% der Untersuchten Symptome einer CholU aufwiesen (5). In einer kürzlich erschienenen

Publikation war die Prävalenz der CholU bei 0,025% innerhalb der koreanischen Bevölkerung, mit der höchsten Prävalenz in der Altersgruppe 10-29 Jahren (6). Charakteristisch für die CholU ist, dass die Haut wenige Minuten nach körperlicher Anstrengung, passiver Erwärmung, gelegentlich auch bei Stresssituationen, Genuss von scharfen Speisen oder Heißgetränken mit Juckreiz, Rötung und Quaddelbildung reagiert („als habe man eine Brennnessel berührt“). Typisch ist dabei, dass die Patienten v.a. stammbetont multiple kleinste, stecknadelkopfgroße Quaddeln entwickeln, die innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach Ende des auslösenden Argens wieder abklingen (7).



Abbildung 2: Klinisches Bild der cholinergischen Urtikaria: multiple kleine Quaddeln und z.T. großflächige Erytheme (eigenes Bild).

2.3.2. Differenzialdiagnosen

Als Differenzialdiagnose kommen andere Formen der Urtikaria in Frage. Insbesondere die Kälteurtikaria ist eine wichtige Differenzialdiagnose. Einerseits weil es beim Schwitzen zu einer Abkühlung der Haut kommt und somit eine Kälteurtikaria ausgelöst werden kann. Andererseits kommen kombinierte Formen von cholinergischer und Kälteurtikaria vor (8-11). Zur Diagnostik und Abgrenzung einer Kälteurtikaria erfolgen Kältetests an der Haut mit z.B. Eiswürfel oder mittels spezifischer Testgeräte (TempTest®) (12).

Als weitere wichtige Differentialdiagnose kommt eine anstrengungsinduzierte Anaphylaxie in Frage. Bei dieser Erkrankung ist ursächlich eine Nahrungsmittelallergie vorhanden, die sich jedoch nur in Kombination mit Augmentationsfaktoren wie zB. körperliche Anstrengung ausprägt (13). Am besten untersucht ist hierbei die weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (14). Hier wird vermutet, dass durch die Anstrengung eine Aktivierung der im Darm befindlichen Gewebetransglutaminase hervorgerufen wird, mit einer Kreuzvernetzung von Omega-5-Gliadinen und nachfolgender Anaphylaxie. Derartige Reaktionen wurden auch nach Genuss von Sellerie, Tomaten, Erdnuss, Haselnuss, Soja, Kuhmilch oder rotem Fleisch beschrieben. Bei diesen Patienten sind auch schwere anaphylaktische Reaktionen mit starker Kreislaufsymptomatik möglich. Eine Abgrenzung zur CholU erfolgt über Bestimmungen des spezifischen IgE gegen Nahrungsmittel(-bestandteile) und mittels Provokationstestung (15).

2.3.3. Pathophysiologie der Erkrankung

Pathophysiologisch ist die Erkrankung nicht komplett verstanden. Es gibt jedoch zahlreiche Hypothesen und Anhaltspunkte für die Ursache der CholU. Japanische Studien zufolge können mehrere Unterformen der CholU unterschieden werden: i) CholU mit einer (IgE-vermittelten) Allergie gegen Schweiß ii) CholU mit Verschluss der Schweißdrüsen und mit (erworbener) Hypohidrose, iii) Acetylcholin-Acetylcholinrezeptor Aberrationen und iv) idiopathische CholU (16-18).

i) Allergie (IgE-vermittelte Mastzellaktivierung)

Bei allen Urtikariaformen wird die Mastzelle als zentrale Zelle für den beobachteten Pathomechanismus angesehen. Mastzellen können nach Aktivierung unterschiedliche Mediatoren (v.a. Histamin) freisetzen, was zu einer lokalen Vasodilatation und Erhöhung der Kapillarpermeabilität führt. Daraus resultiert dann das beobachtbare intrakutane oder subkutane Ödem (Urticae bzw. Angioödem). Außerdem werden sensorische Nerven aktiviert, was zu dem begleitenden Juckreiz und Reflexerythem bei den Patienten führt (19, 2). Bei der klassischen allergischen Reaktion weisen Patienten nach vorausgegangener Sensibilisierung IgE gegen ein spezielles Antigen auf. Dieses IgE bindet über den hochaffinen IgE Rezeptor (FcεRI) an die Mastzellen und nach Antigenkontakt kommt es zur Kreuzvernetzung der Rezeptoren und der

nachfolgenden Mastzellaktivierung mit Histaminfreisetzung. Basophile Granulozyten besitzen ebenfalls diesen Rezeptor und können analog aktiviert werden.

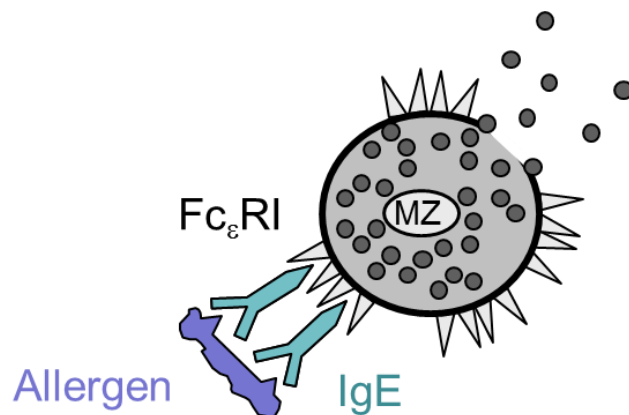


Abbildung 3: IgE-vermittelte Mastzellaktivierung; Nach Antigenbindung am IgE kommt es über cross-linking des hochaffinen IgE-Rezeptors $Fc\epsilon RI$ zur Mastzellaktivierung mit nachfolgender Degranulation und Histaminfreisetzung (eigene Graphik).

Erhöhte Gesamt-IgE Serumspiegel sind ein bekanntes Merkmal von Patienten mit Urtikaria (20, 21), obwohl klassische Allergien wie Rhinokonjunktivitis oder Asthma bei diesen Patienten nicht im Vordergrund stehen. Interessanterweise wurde besonders bei Patienten mit CholU eine Assoziation mit Atopie gesehen (22).

Bereits vor einigen Jahrzehnten wurde beobachtet, dass Patienten mit CholU eine Quaddelbildung nach Injektion von eigenem Schweiß aufweisen (23, 24).



Abbildung 4: Intrakutane Injektionen von Schweiß in unterschiedlichen Verdünnungen lösen eine Quaddelbildung (mit Rötungen und Juckreiz) aus (eigenes Bild).

Hide und Mitarbeiter haben in mehreren Arbeiten in den letzten Jahren gezeigt, dass Patienten mit CholU IgE gegen Antigene im Schweiß besitzen und dass es bei diesen Patienten zu einer Basophilenaktivierung mit Histaminfreisetzung nach Schweißchallenge *in vitro* kommt (25, 26). In der Folge konnte das Antigen als Bestandteil von *Malassezia globosum*, einem kommensalen Hautpilz, identifiziert werden (27, 28).

Dass dieser oder andere IgE-vermittelten Reaktionen bei Patienten mit cholinergischer Urtikaria wichtig ist, kommt auch von der Beobachtung, dass eine Desensibilisierung mit Schweiß bei einzelnen Patienten erfolgreich war (29). Des Weiteren wurde in mehreren Fallberichten und kleinen Fallserien beobachtet, dass eine Therapie mit einem Anti-IgE Antikörper (Omalizumab) in vielen, wenn auch nicht bei allen Patienten, hilfreich ist (30, 31). Dies deutet darauf hin, dass ein IgE-vermittelter Mechanismus bei diesen Patienten eine zentrale Rolle spielt. Jedoch gibt es Patienten, die von derartigen Therapien nicht profitieren und bei denen möglicherweise dann andere Mechanismen im Vordergrund stehen.

ii) Schweißdrüsenverschluss und (erworbener) Hypohidrose

CholU wurde in einigen Publikationen auch in Zusammenhang mit vermindertem Schwitzen (Hypohidrose, Anhidrose) gesehen (32-34). Als Ursache für das verminderte Schwitzen wurde ein Verschluss der Schweißdrüsenausführungsgänge oder auch Autoimmunreaktionen beschrieben, die zu einer Zerstörung der Schweißdrüsen führen (35, 36).

Hier wird vermutet, dass der produzierte Schweiß nicht ordnungsgemäß abfließen kann und daher verstärkt in die Dermis der Haut eindringt, was wiederum die dort sitzenden Mastzellen aktiviert. Dies führt zur Quaddelbildung (34).

iii) Acetylcholin/Acetylcholin-Rezeptor Interaktionsproblem

Ekrine Schweißdrüsen haben muskarinerge Rezeptoren und werden zentral gesteuert, über die Freisetzung von Acetylcholin aus Nerven aktiviert und zur Schweißsekretion angeregt (37).

Da dieser physiologische Zusammenhang bekannt ist, wird eine Störung in dieser Kaskade schon lange vermutet. Bereits 1967 haben Illig und Mitarbeiter diesen

möglichen Zusammenhang untersucht und Quaddelbildung nach intrakutaner Injektion von cholinomimetischen Substanzen bei CholU Patienten beobachtet (38).

In Zusammenhang mit vermindertem Schwitzen wurden in einigen Fallberichten auch eine verminderte Expression des cholinergischen Rezeptors M3 (CHRM3) in ekkrinen Schweißdrüsen bei CholU Patienten beschrieben (39). Die Expression dieses Rezeptors fehlte gänzlich in anhydrotischen Hautbereichen und war in hypohydrotischen Bereichen vermindert. Es wurde hierzu postuliert, dass von den Nerven freigesetztes Acetylcholin nicht vollständig von den Rezeptoren der Schweißdrüsen aufgenommen werden kann und in weiterer Folge in der Nähe der Schweißdrüse befindliche Mastzellen aktiviert (34).

Des Weiteren wurde auch eine verminderte Expression von Acetylcholinesterase, dem Acetylcholin-abbauenden Enzym, in CholU Patienten mit vermindertem Schwitzen beschrieben (40). Analog wird hier vermutet, dass Acetylcholin nicht ausreichend (schnell) abgebaut werden kann und dieses zur oben beschriebenen Mastzellaktivierung führen kann.

Wie oder wodurch es zu diesen Expressionsungleichgewichten bei den Patienten kommt, ist aktuell noch gänzlich ungeklärt.

iv) idiopathische CholU

Bislang sind bei den verschiedensten Kategorisierungsversuchen stets einzelne Patienten übrig geblieben, die nicht sicher einer der oben beschriebenen Kategorien zugeordnet werden konnten und daher als idiopathische CholU beschrieben wurden (16-18).

2.3.4. Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese der Patienten mit Beschreibung der typischen Hauterscheinungen (stecknadelkopfgroße Quaddeln) nach Anstrengung oder passiver Erwärmung ist bereits in vielen Fällen richtungsweisend für die Diagnose einer CholU. Die Sicherung der Diagnosestellung beruht auf der Durchführung von Provokationstestungen und der Beurteilung des daraufhin auftretenden klinischen Erscheinungsbildes. Die üblichen Provokationstestungen empfehlen eine bis zum Schwitzen führende Anstrengung der Patienten (zB. Treppensteigen, etc.) und die Fortführung der Anstrengung für weitere 10 Minuten, bis zur Beurteilung der Hauterscheinungen (4, 41). Des Weiteren kommen heiße Halbkörpervollbäder (ca.

40°C für 10-20 Minuten) oder doppelseitige heiße Armbäder (40-44°C für 20-25 Minuten) als Provokationstests in Frage. Diese Methoden sind gut geeignet die Diagnose der Erkrankung zu sichern, erlauben jedoch keine Graduierung der Schwere oder der Auslösungsschwelle der Patienten (42).

2.3.5. Therapie

Für die Therapie aller chronischen Urtikariaformen wurde in der aktuellen Leitlinie (42, 43) der folgende Therapiealgorithmus festgelegt:

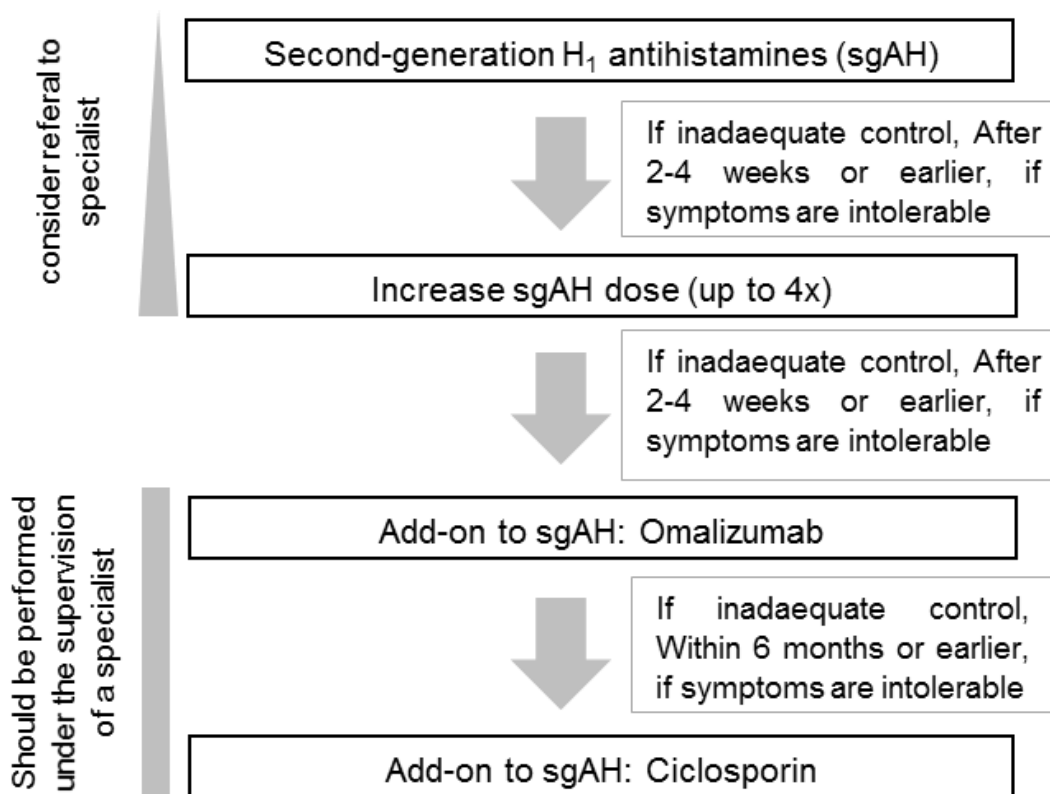


Tabelle 2: Therapiealgorithmus der chronischen Urtikaria; Schema in Analogie zur aktuellen Leitlinie (42, 43)

Die derzeitige Behandlung der Chou erfolgt meistens mit nicht sedierende H1-Antihistaminika, die trotz regelmäßiger Einnahme die Symptome jedoch oft nur unvollständig unterdrücken. Diese Antihistaminika der zweiten Generation sind für die Erkrankung in Standarddosis (1x tgl.) zugelassen. Führt diese Standarddosis innerhalb von 2 Wochen nicht zur Beschwerdefreiheit, so wird in der Leitlinie (43), die für alle chronische Urtikariaformen ausgelegt ist, eine Dosiserhöhung auf die bis zu 4-fache Dosis empfohlen (off-label-use). Neben der Steigerung der Wirksamkeit ist hier auch

ein möglicher Anstieg der Nebenwirkungen zu beachten. Aufgrund des interindividuellen unterschiedlichen Ansprechens auf einzelne H1-Antihistaminika kann es hilfreich sein, verschiedene Wirkstoffe auszutesten (43, 2). Diese Therapieeskalation erfolgt bereits im „off-label“ Bereich. Sämtliche weitere Schritte in dem Therapiealgorithmus stehen für die Behandlung der ChIU nur sehr eingeschränkt in diesem Bereich zur Verfügung (42). Nach der aktuellen Leitlinie wird bei Therapieresistenz mit Antihistaminika die weitere Therapieeskalation mit Omalizumab (Anti-human-IgE, Xolair®) empfohlen, dass jedoch nur für die chronische spontane Urtikaria zugelassen ist. In weiterer Folge können dann auch andere systemischen Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Dapson oder kurzfristig systemische Steroide erwogen werden.

In der Behandlung der cholinergischen Urtikaria wurden auch Desensibilisierungsmethoden vorgeschlagen, bei denen die Patienten sich bewusst wiederholt bis zum Beginn der Beschwerden anstrengen, um so in der möglichen folgenden Refraktärphase vor den Symptomen geschützt zu sein. Eine Unterbrechung der wiederholten Anstrengung führt jedoch wieder schnell zur Rückkehr der üblichen Symptomstärke, so es denn überhaupt zu einer Verbesserung mit dieser Methode gekommen ist (4, 41).

Insgesamt sind die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für die ChIU oft nicht ausreichend und können daher als nicht zufriedenstellend bewertet werden. Des Weiteren zielen alle diese Therapien auf eine zeitweise Linderung der Symptome ab, was jedoch zu keinem langfristigen Therapieerfolg führt, da diese nicht an den kausalen Ursachen ansetzen.

2.4. Probleme in der Versorgung von Patienten mit cholinergischer Urtikaria

Obwohl die CholU eine relativ häufige Erkrankung ist, existieren nur sehr wenige klinische Studien zu dieser Erkrankung und demzufolge kaum Daten zu möglichen Therapieoptionen. Im Folgenden wird nun dargestellt, was die aktuellen Probleme in der Patientenversorgung in dieser Entität sind.

2.4.1. Diagnostische Probleme

Obwohl die Anamnese bereits für die Diagnose der CholU als richtungsweisend gilt, ist ein Provokationstest zur Sicherung der Diagnose in einigen Fällen notwendig. Die bisher verwendeten Provokationstests sind einerseits im klinischen oder praxisärztlichen Setting schwer durchführbar (Wannenbäder, Armbäder, Überwachung beim Treppensteigen, etc.) und erlauben andererseits keine Bestimmung des Schweregrads oder der Schwelle, ab welchem Grad der Anstrengung Reaktionen auftreten. Daher kann mit diesen Methoden in klinischen Studien eine (inkomplette) Verbesserung der Beschwerden nicht erfasst werden.

Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität der CSU wird üblicherweise der Urtikariaaktivitätsscore (UAS) bestimmt, der sich aus der Anzahl der Quaddeln und aus der Schwere des Juckreizes zusammensetzt (44). Für die CholU besteht nun die Schwierigkeit, dass die Hautreaktionen v.a. von der durchgeführten Anstrengung abhängen und ggfls. vermieden werden. Da die Exposition gegenüber Anstrengung nicht berücksichtigt wird, kann der UAS falsche Werte liefern. Folglich ist er für diese Urtikariaform nicht geeignet. Krankheitsaktivitätsscores sind jedoch für klinische Studien, in denen das Ansprechen auf Therapieoptionen bewertet werden soll, sehr wichtig. In älteren Studien wurden für solche Scores dann behelfsmäßig nur solche Tage für die Bewertung herangezogen, an denen die Patienten eine Triggerexposition angegeben haben (45).

Patienten mit CholU erfahren je nach Ausprägung eine starke Einschränkung in ihrer Lebensqualität. Patienten geben u.a. an, ihre Haushaltstätigkeiten, Wege zur Arbeit bzw. Einkauf, ihre Arbeit an sich aufgrund der Beschwerden nicht durchführen zu können. Um die Einschränkung der Lebensqualität zu erfassen, werden üblicherweise Lebensqualitätsscores mittels Fragebögen bei Patienten erhoben. Die verfügbaren Fragebögen für Hauterkrankungen (deutscher Lebensqualitätsindex, DLQI (46)) oder

CSU (chronische Urtikaria Lebensqualität, CU-QoL (47)) sind für CholU Patienten nicht gut geeignet, da die Lebensqualität v.a. durch die Einschränkungen der Aktivitäten leidet. Hingegen weisen die anderen Fragebögen einen starken Fokus auf die Hauterscheinungen an sich auf. Es ist jedoch für die umfassende Beurteilung eines Therapieerfolgs äußerst wichtig, die krankheitsspezifische Lebensqualität zu erfassen und deren Veränderungen z.B. nach therapeutischen Interventionen zu verfolgen.

2.4.2. Probleme der Patientencharakterisierung - Pathophysiologie

Bisher gibt es nur sehr wenige Studien zur Epidemiologie und Patientencharakterisierung bei CholU. Auch die Pathophysiologie der Erkrankung und mögliche Subtypen sind nicht abschließend geklärt. Insbesondere ist unklar, welche Patientencharakteristika mit welcher möglichen Pathophysiologie verbunden sind. Dies ist von besonderem Interesse, da Therapieansätze, die gezielt an den pathophysiologischen Mechanismen ansetzen, individuell ausgewählt werden müssen (18, 48).

2.4.3. Probleme der Therapie

Wie bereits zuvor erwähnt, ist die aktuell einzige zugelassene Therapieoption die einmal tägliche Einnahme von Antihistaminika der zweiten Generation. Bereits zu dieser Therapie gibt es nur sehr wenige Studien zur Wirksamkeit bei CholU (49-51). Wenn dieses nicht ausreicht, wird laut aktueller Leitlinie eine Dosissteigerung auf die bis zu 4-fache Dosis empfohlen. Auch hierzu gibt es kaum Publikationen, die dieses Vorgehen bei der CholU stützen (45, 51). Zu allen weiteren „off-label“ Therapien gibt es gar keine kontrollierten Studien, nur wenige Fallbeispiele (30, 52-58) oder kleine Fallserien (31, 59, 60).

2.5. Wissenschaftliche Fragestellungen

Aus den oben erwähnten Problemen in der Diagnostik, der offenen Fragen in der Pathophysiologie und der limitierten therapeutischen Möglichkeiten für die Patienten mit CholU ergeben sich viele einzelne wissenschaftliche Fragestellungen, von denen einige im Rahmen dieser Schrift bearbeitet wurden und im nachfolgenden detailliert dargestellt werden

- i) Verbesserung der Diagnostik der Patienten, die nicht nur die Diagnose, sondern auch eine Graduierung der Erkrankungsschwere erlaubt. Hierzu Etablierung einer verbesserten Provokationsmethode, Etablierung von spezifischen Krankheitsaktivitätsscores und Lebensqualitätsfragebogen.
- ii) Klinische Charakterisierung von CholU Patienten mit Analyse von möglichen Subgruppen, als Hinweis für zugrundeliegende, möglicherweise unterschiedliche, pathophysiologische Ursachen für die Erkrankung.
- iii) Untersuchung der Wirksamkeit aktueller gängiger Therapieregimes, mit den neu etablierten Diagnostikmethoden.

3. Zusammenfassung eigener Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

3.1. Verbesserte Methoden zur Diagnostik der cholinergischen Urtikaria

Um erfolgreich klinische Studien an Patienten mit CholU durchführen zu können, bedarf es einer Menge an diagnostischen Markern um, a) die Diagnose zu sichern, b) die Auslöseschwelle der Symptome zu bestimmen und Veränderungen hier zu messen, c) die Krankheitsaktivität und deren Veränderungen zu erfassen und d) die Lebensqualitätseinschränkung und deren ggfls. Verbesserung unter Therapie zu monitorieren. Ohne derartige diagnostische Marker ist es schwierig bis unmöglich kontrollierte Studien zu therapeutischen Interventionen durchzuführen und sind daher zur Entwicklung neuer Therapien für diese Indikation unbedingt notwendig.

3.1.1. Puls-kontrollierte Fahrradergometrie

Die Diagnostik der CholU beruht in der Provokation der Symptome (38, 41, 61). Bisherige Provokationsmethoden beruhen auf der Provokation der Symptome durch unspezifische körperliche Anstrengung, passive Erwärmung in Bädern oder intrakutane Injektionen von cholinergen Substanzen. Diese Methoden erlauben eine Diagnosestellung, jedoch keine Graduierung der Krankheitsschwere.

Das Ziel der hier dargestellten Studie **Altrichter et al., 2014** war es, eine standardisierbare Provokationsmethode zu entwickeln, die nicht nur die Diagnose der CholU bestätigen sollte, sondern auch eine Schwelle der Symptomauslösung zu bestimmen. Um dies zu erreichen war es notwendig, unabhängig vom Trainingszustand des Probanden, vergleichbare Anstrengungslevel zu erreichen. Die Provokationsmethode wurde daher als Puls-kontrollierte Fahrradergometrie etabliert, bei der eine finale Pulsfrequenz von 160 Schläge/min erreicht werden soll. Je nach Trainingszustand kann dies bei einer geringen Wattzahl von etwa 50 oder auch bei mehreren hundert Watt liegen. Die Pulssteigerung wiederum hat in kleinen Schritten zu erfolgen, um die Anstrengung langsam zu steigern und unterschiedliche Schwellen der Symptomauslösung erfassen zu können. Während dieser langsamen Steigerung der Anstrengung kann nun mittels Schweiß-Test nach Minor (Iod-Stärke-Test) der Beginn des Schwitzens und der Beginn der Hautsymptome erfasst werden. Die Studie stellt nun erstmalig die standardisierte Puls-kontrollierte Fahrradergometrie (sPCE) mit

Schwellenbestimmung vor, an dessen Ende auch ein Provokations-Urtikaria-Aktivitätsscore (UASProvo) bestehend aus Anzahl der Quaddeln und Stärke des Juckreizes erhoben werden kann. Somit können die CholU Patienten umfassend hinsichtlich ihrer Hautreaktionen mittels Provokationstestung charakterisiert werden. Im Rahmen dieser Studie erfolgte schließlich ein Vergleich von 10 gesunden Probanden und 10 CholU Patienten. Dieser Vergleich ergab, dass die Patienten sich hinsichtlich des Beginns des Schwitzens und der Veränderung der Körpertemperatur während der Provokation nicht signifikant von den gesunden Probanden unterschieden. Des Weiteren zeigte sich, dass bis auf einen Patienten alle anderen Quaddeln und Juckreiz erst nach Beginn des Schwitzens zeigten, auch erst nach Ende der Provokationstestung in der Erholungsphase. In der statistischen Analyse zeigte sich, dass der Beginn der Hautsymptome (Quaddeln) mit der Schwere der Erkrankung negativ korreliert ist ($r=-0,70$; $p=0,025$), d.h. dass schwer betroffene Patienten früher (bei geringer Anstrengung) Quaddeln entwickeln, als leicht betroffene. Damit wurde gezeigt, dass die sPCE geeignet ist, nicht nur die Diagnose zu sichern, sondern auch eine objektive Schweregraddifferenzierung durchzuführen.

Publikation:

Altrichter S, Salow J, Ardelean E, Church MK, Werner A, Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci.* 2014 Aug;75(2):88-93.

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>

<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>

3.1.2. Urtikaria Aktivitätsscore für cholinergische Urtikaria - CholUAS

Zusätzlich zu der standardisierten Provokationstestung ist jedoch auch die Erfassung der Krankheitsaktivität im täglichen Leben des Patienten wichtig. Wie bereits zuvor ausführlich beschrieben, ergibt sich hierbei die Schwierigkeit im Gegensatz zur CSU, dass die Beschwerden abhängig von der Exposition gegenüber möglicher Auslöser wie Anstrengung, warme Umgebung etc. auftreten. Diese können von Patienten auch konkret gemieden werden.

In der Studie **Koch et al., 2016** wurden verschiedene Varianten getestet, in denen die Exposition gegenüber mögliche Auslösern und deren Intensität in unterschiedlichen mathematischen Formeln miteinbezogen wurden. Die beste Korrelation mit den Ankerinstrumenten zeigte der sogenannte Cholinergische Urtikaria Aktivitätsscore (CholUAS), bei dem die Intensität der Quaddeln und Juckreiz mit der inversen Intensität multipliziert wird. Dies ergibt insoweit Sinn, als Patienten, die z.B. bereits bei einer geringen Anstrengung Symptome haben, schwerer betroffen sind als Patienten, die erst bei einer sehr starken Anstrengung solche zeigen. Mittels diesem Tagebuch-basierten Score kann nun die Krankheitsaktivität der Patienten auch über einen längeren Zeitpunkt im privaten Setting nachverfolgt werden. Dieser neue Score korrelierte auch gut mit dem Zeitpunkt des Beginns des Quaddelns ($r=-0,42$, $p=0,03$) und mit den Symptomen nach Provokation (UASprovo, $r=0,36$; $p=0,06$), jedoch nicht signifikant mit einem Lebensqualitätsinstrument für allgemeine dermatologische Erkrankungen (DLQI), was darauf hinweisen könnte, dass unspezifische Lebensqualitätsinstrument nicht ausgelegt sind, die Besonderheiten der CholU, insbesondere das Vermeidungsverhalten, zu erfassen. In der gleichen Publikation wurde schließlich auch erstmals die Anwendung dieses neu entwickelten Krankheitsaktivitätsscores und des in der Publikation dargestellten sPCE bei einer Therapie-Interventionsstudie dargestellt (siehe Punkt 3.3. Studien zur Therapie der cholinergischen Urtikaria).

Publikation:

Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, Altrichter S. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2016 Nov;138(5):1483-1485.e9.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.026>

3.1.3. Cholinergische Urtikaria - Lebensqualitätsinstrument

Neben einer standardisierten Provokationstestung und der Erfassung der Krankheitsaktivität im täglichen Leben, stellt die Beeinträchtigung der Lebensqualität eine weitere wichtige Dimension in der Erfassung der Bedeutung einer Erkrankung für den Patienten dar. Aufgrund der Besonderheiten der CholU, wie der Triggerung der Beschwerden, der Flüchtigkeit der Symptome und der ggfls. Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, zeigten sich etablierte dermatologische Fragebögen wie der DLQI aber auch Fragebögen zur Lebensqualität bei CSU nicht gut geeignet, die krankheitsspezifische Lebensqualitätseinschränkung korrekt abzufragen.

In der Studie **Ruft et al., 2018** wurde daher ein CholU spezifischer Lebensqualitätsfragebogen (CholU-QoL) entwickelt und vorgestellt. Ausgehend von einer Literatursuche und semistrukturierten Interviews wurden 96 potentielle Fragen formuliert. In einer anschließenden ersten Fragebogenstudie an 50 CholU Patienten erfolgte eine Fragenselektion mittels Impact-Analyse. Nach einem Expertenreview erfolgte schließlich eine zweite Fragebogenstudie um die Validität, Reliabilität und Einflussfaktoren von diesem neu entwickelten Fragebogen zu bestimmen. Die finale Analyse erfolgte mittels 88 auswertbaren Fragebögen. Es zeigte sich bei der Analyse, dass der Fragebogen eine 5-domain Struktur (Symptome, tägliches Leben, soziale Interaktion, Therapie, Emotionen) aufweist, mit einer exzellenten internen Konsistenz. Der CholU-QoL zeigte weiters einen validen Gesamtscore, valide Ergebnisse in der Konvergenz-Analyse, der „known-groups“ Validität und der Test-Retest Reliabilität. In der multiplen Regression zeigte sich keine signifikanten Einflussfaktoren auf den CholU-QoL Gesamtscore. Mit diesem, in der Studie entwickelten Instrument ist es nun möglich, krankheitsspezifische Veränderung der Lebensqualität über einen längeren Zeitraum und auch während therapeutischer Interventionen zu erfassen.

Publikation:

Ruft J, Asady A, Staubach P, Casale T, Sussmann G, Zuberbier T, Maurer M, Weller K, Altrichter S. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). Clin Exp Allergy. 2018 Apr;48(4):433-444.

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

<https://doi.org/10.1111/cea.13102>

3.2. Epidemiologische und pathophysiologische Untersuchungen zur cholinergischen Urtikaria

Wie in der Einleitung ausführlich dargestellt, ist die Pathophysiologie der Erkrankung nur unvollständig verstanden. Möglicherweise gibt es mehrere pathophysiologische zugrundeliegende Ursachen für diese Erkrankung. Wie jedoch die Patienten diesen Pathomechanismen zugeordnet werden können, ist noch wenig untersucht. Dies ist jedoch von besonderer Bedeutung, als eine teure „off-label“ Therapie mit anti-IgE (Omalizumab) möglicherweise nur bei Patienten mit einem IgE-vermittelten Pathomechanismus wirksam ist. Insgesamt wurden bisher wenige epidemiologische Untersuchungen oder Studien an größeren Kohorten durchgeführt.

In der Studie **Asady et al., 2017** wurde daher an einer größeren Patientenkohorte aus dem Urtikaria Zentrum (UCARE-Center) der Charité - Universitätsklinik Berlin eingehend untersucht. Die untersuchten 200 Patienten mit ChIU waren zu etwa 70% junge Erwachsene (Beginn der Erkrankung vor dem 36 Lebensjahr; early-onset Gruppe; EO) , aber es gab auch eine Kohorte von z.T. deutlich älteren Patienten, die so bisher nicht beschrieben wurde. Diese Gruppe an älteren Patienten (bei Beginn der Erkrankung über 36 Jahre alt; late-onset; LO) zeichnete sich durch einen überwiegenden Frauenanteil (69%), einer hohen Assoziation mit anderen Formen der Urtikaria (48%) und einer signifikant kürzeren Erkrankungsdauer (33 vs. 63 Monaten) aus. Jüngere Patienten zeichneten sich durch eine Ausgeglichenheit der Geschlechter und durch eine höhere Rate an komorbider atopischer Dermatitis und höhere IgE Serum Spiegel aus. Interessanterweise zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Triggerfaktoren der Symptome und der Symptomenausprägung an sich. Damit konnten wir erstmals zeigen, dass die Mehrzahl der Untersuchten Patienten in einer großen Kohorte, mit den typischen Beschreibungen, wie junges Alter, lange Dauer der Erkrankung und erhöhte IgE-Serumspiegel übereinstimmten. Daneben zeigte sich aber auch eine kleinere Gruppe von Patienten mit erstaunlich spätem Krankheitsbeginn, die eine signifikante Überrepräsentanz an Frauen ($p=0,045$), kürzere Erkrankungsdauer ($p=0,005$) und starker Assoziation mit anderen Formen der Urtikaria ($p=0,044$). Aufgrund dieser deutlichen Unterschiede kann postuliert werden, dass unterschiedliche Pathomechanismen in diesen Patientengruppen vorherrschen.

Publikation:

*Asady A, Ruft J, Ellrich A, Hawro T, Maurer M, **Altrichter S**. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. Clin Exp Allergy. 2017 Dec;47(12):1609-1614.*

<https://doi.org/10.1111/cea.13023>

<https://doi.org/10.1111/cea.13023>

<https://doi.org/10.1111/cea.13023>

<https://doi.org/10.1111/cea.13023>

<https://doi.org/10.1111/cea.13023>

<https://doi.org/10.1111/cea.13023>

In der vorher beschriebenen Studie wurde schon kurz erwähnt, dass CholU Patienten eine Assoziation zu atopischen Erkrankungen und erhöhten IgE Serumspiegel aufweisen. In der Studie **Altrichter et al., 2016** wurde diese Assoziation von atopischen Erscheinungsformen und CholU eingehender an 30 CholU Patienten untersucht. Hierbei zeigte sich, dass im Gegensatz zu einer gesunden Kontrollgruppe, mehr als die Hälfte der Patienten eine atopische Prädisposition (ermittelt mittels Erlanger Atopy Score) aufwiesen. Diese Prädisposition bei den Patienten war mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert, und diese Patienten wiesen eine höhere Krankheitsaktivität (CholUAS) und eine schlechtere Lebensqualität (DLQI) auf, als CholU Patienten ohne diese Prädisposition. Vorherrschende allergische Erkrankungen in der atopischen CholU Patientengruppe waren allergisches Kontaktekzem (29%; $p < 0,01$) und andere Formen der Urtikaria (29%, $p < 0,01$), gefolgt von atopischer Dermatitis (18%, $p = \text{n.s.}$), allergisches Asthma (18%, $p = \text{n.s.}$) und allergische Rhinokonjunktivitis (18%, $p = \text{n.s.}$). Hinsichtlich der Sensibilisierung auf inhalative Allergene zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Zusammengefasst wurde in der Publikation gezeigt, dass v.a. die hautassoziierte atopische Prädisposition häufig bei CholU Patienten vorkommt und diese mit einer schwereren Krankheitsausprägung verbunden ist. Ob nun diese gefundene klinische Einteilung der Patienten (früher vs. später Krankheitsbeginn, mit oder ohne atopische Prädisposition) eine Vorhersage für den Erfolg von therapeutischen Interventionen erlauben, müssen weitere prospektive Studien zeigen.

Publikation:

Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Dec;30(12):2060-2065

<https://doi.org/10.1111/jdv.13765>

<https://doi.org/10.1111/jdv.13765>

<https://doi.org/10.1111/jdv.13765>

<https://doi.org/10.1111/jdv.13765>

<https://doi.org/10.1111/jdv.13765>

<https://doi.org/10.1111/jdv.13765>

3.3. Studien zur Therapie der cholinergischen Urtikaria

Die Studienlage zur Therapie der CholU ist sehr gering. Beginnend bei dem Stufenschema der Therapieempfehlung der aktuellen Leitlinie zur Verwendung von Antihistaminika der zweiten Generation gibt es hinsichtlich der CholU nur einige wenige Publikationen. Bereits für den zweiten Schritt des Stufenschemas (der höheren Dosierung von Antihistaminika) konnte überhaupt nur eine Publikation gefunden werden (45).

In der Studie **Koch et al., 2016** (siehe auch Punkt 3.1.2. Urtikaria Aktivitätsscore für cholinergische Urtikaria – CholUAS) wurde daher an einer größeren Patientenkohorte von 30 Patienten, die refraktär auf die Behandlung mit Antihistaminika in Standarddosierung waren, mittels standardisierter Puls-kontrollierter Ergometrie (sPCE), die Diagnose bestätigt, die Schwelle der Symptomauslösung (Beginn des Quaddelns) und die Symptomausprägung am Ende der Provokation (UASProvo) bestimmt. Die Patienten erhielten dann eine Hochdosis-Therapie mit der 4-fachen Tagesdosis eines Antihistaminikums und die Veränderungen der Krankheitsausprägung wurden im Provokationstest (sPCE), mittels Veränderung der Krankheitsaktivität (CholUAS) und die Veränderung der Lebensqualität wurde erfasst. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten eine höhere Dosierung im Schnitt tatsächlich eine Symptomenverbesserung (CholUAS -40,6%, $p=0,01$; UASProvo -12,2%, $p=0,08$; DLQI -21,6%, $p=0,09$) erzielt werden konnte. Aber auch, dass fast kein Patient (nur einer!) durch diese Therapie eine vollständige Symptomenkontrolle erreichen konnte, und etwa die Hälfte der Patienten gar nicht von dieser Therapie profitiert haben. Interessanterweise veränderte sich die Schwelle der Symptomauslösung im sPCE praktisch nicht ($p=0,78$) und der Provokation verbesserte sich v.a. der Juckreiz (-21%, $p=0,15$), aber nicht die Quaddelausprägung (-3,6%, $p=0,22$). In Summe verbesserte sich v.a. die Symptomatik im täglichen Leben bei submaximaler Triggerung der Symptome und kaum bei maximaler Belastung im Provokationstest. Insgesamt zeigte sich, dass eine Dosissteigerung bei Patienten mit CholU eine etwas verbesserte, aber bei den meisten keine zufriedenstellende Symptomenkontrolle erreicht

Diese Studie zeigte ganz klar, dass CholU Patienten dringend weitere und bessere Therapien bedürfen.

Publikation:

*Koch K, Weller K, Werner A, Maurer M, **Altrichter S**. Antihistamine updosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2016 Nov;138(5):1483-1485.e9. (siehe Seite 25)*

4. Diskussion

Obwohl die CholU eine häufige Erkrankung, v.a. unter den jungen Erwachsenen ist, gab es dazu in der Vergangenheit wenig Forschung und klinische Studien. Ein wesentlicher Grund kann in der Art der Symptome liegen. So sind die entstehenden Quaddeln zwar in der Regel zahlreich, aber klein und flüchtig und der begleitende Juckreiz ist kaum objektiv erfassbar, zumal der Arzt in der Regel die Symptome nicht direkt sehen kann. Es wurden daher schon vor vielen Dekaden Provokationstest mittels Anstrengung und heißen Bädern entwickelt um die Diagnose zu sichern (61). Diese Methoden haben jedoch als Nachteil, dass sie recht aufwändig und Zeitintensiv sind. Auch verfügen nicht alle Kliniken oder Arztpraxen über die Einrichtung, diese Tests, noch dazu unter Überwachung, durchzuführen. Bereits in den 70er Jahren wurde daher versucht die Hauterscheinungen mittels intrakutanen Injektionen von cholinergen Substanzen zur Diagnosefindung auszulösen (38). Diese Tests zeigten jedoch eine geringe Sensitivität und schlechte Reproduzierbarkeit, sodass der Anstrengungstest nach wie vor den Goldstandard der Diagnostik darstellt (4, 41). Die etablierten Protokolle, bei denen die Anstrengung bis zum Schwitzen und dann für eine weitere definierte Zeitspanne erfolgt, erlauben auch die Sicherung der Diagnose. Diese unspezifische Anstrengung ist jedoch nicht vergleichbar und erlaubt auch keine Bestimmung der Auslöseschwelle für die Symptome, und damit eine Bestimmung der Krankheitsschwere. Mit der von uns entwickelten standardisierten Puls-kontrollierten Ergometrie (**P1**) ist es nun erstmals möglich nicht nur die Diagnose zu sichern, sondern auch Änderungen in der Ausprägung der Symptome zu monitorieren, wie es zum Beispiel bei klinischen Studien erforderlich ist. In der dargestellten Studie an 10 CholU Patienten zeigte sich auch eine signifikante Korrelation der Krankheitsschwere mit dem Beginn des Quaddelns. In der Studie wurde zusätzlich während der Ergometrie das Schwitzen mittels Test nach Minor (Jod-Stärke-Test) und die (Kern-) Körpertemperaturen monitoriert. Hier zeigte sich eine enge Verbindung des Quaddelns mit dem Schwitzen (9 CholU Patienten quaddelten nach dem Beginn des Schwitzens), aber nicht mit dem Anstieg der Kernkörpertemperatur. Aufgrund der vergleichbaren Anstrengung, unabhängig vom aktuellen Trainingszustand, kann am Ende der Provokationstestung auch die Stärke der Ausprägung der Hautsymptome (Quaddeln, Juckreiz) mittels UASProvo erfasst werden.

Diese entwickelte Methode wurde bereits kurze Zeit später in einer Studie (Koch *et al.*, 2016) eingesetzt in der CholU Patienten vor und nach einer Hochdosis-Antihistaminika Therapie untersucht wurden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass diese Therapie die Symptome der CholU nach Provokationstestung mildert, aber bei keinem Patienten zu einer kompletten Beschwerdefreiheit führte. Weiters zeigte sich, dass v.a. der Juckreiz zurück ging, aber die Therapie nur geringen Einfluss auf die Quaddelbildung hatte. Interessanterweise zeigte sich auch, dass, im Vergleich zu anderen induzierbaren Urtikariaformen (31, 62-64), es bei den Patienten zu keiner Änderung der Auslöseschwelle bei den Patienten kam, d.h. dass der Beginn der Symptome sich nicht änderte, aber die Patienten v.a. weniger Juckreiz unter der Therapie zeigten. Ein Grund, warum in der Studie Koch *et al.*, 2016 keine Veränderung der Auslöseschwelle festgestellt werden konnte, könnte auch daran liegen, dass in der Studie die Patienten sehr schwer betroffen waren und die Auslöseschwelle bei diesen Patienten sehr gering war. In Kombination mit den nur milden Therapieeffekten der Antihistaminika-Therapie und der Tatsache, dass die Puls-kontrollierten Ergometrie aber eine (sub-)maximale Belastung darstellt, können möglicherweise kleine Unterschiede mit dieser Provokationsmethode nicht abgebildet werden.

Eine weitere Erklärung hierfür könnte aber auch sein, dass sich durch die Therapie das Schwitzverhalten, also der Zeitpunkt des Schwitzens nicht änderte, und damit dann auch nicht der Beginn der Symptome der CholU, da ja gezeigt wurde, dass im Regelfall der Beginn der Symptome eng mit dem Zeitpunkt des Schwitzens korreliert war. Zu dieser Hypothese passt auch die Beobachtung in einen publizierten Fallbeispiel an einem Patienten mit CholU, bei dem Methantheliniumbromid als Anticholinergikum verwendet wurde (56). Diese Therapie, die für die Behandlung der Hyperhidrose zugelassen ist, führte zu einer Verzögerung des Beginns des Schwitzens und in der Folge auch zu einem deutlich späteren Beginn des Quaddelns. Bei dieser Therapie konnte der Therapieerfolg direkt mittels Schwellenwertänderung der Puls-kontrollierten Ergometrie nachgewiesen werden.

Da sich Patienten im täglichen Leben meist nicht maximalen Belastungssituationen aussetzen, ist es neben standardisierten Provokationssituationen auch wichtig Veränderungen der Symptomausprägung im Alltag der Patienten, unter nur milden oder moderaten Belastungssituationen zu untersuchen. Daher wurde für die Studie Koch *et al.*, 2016 auch ein tagebuchbasierter, krankheitsspezifischer Aktivitätsscore (CholUAS) entwickelt und angewendet. Über die täglichen Tagebucheintragen der

Patienten die die Symptome und der Intensität der Triggerfaktoren dokumentieren kann so ein täglicher und wöchentlicher Krankheitsaktivitätsscore errechnet werden. Im Vergleich zum etablierten UAS Score bei der CSU (44) wird bei diesem Score die Exposition gegenüber möglichen Auslösern und deren Intensität miteinbezogen. Dies ist eine Weiterentwicklung von früheren Scores, bei denen nur Tage mit Triggerfaktoren gezählt wurden, die jedoch deren Intensität nicht miteinbezogen (45, 51). Dieser neu Vorgestellte CholUAS7 zeigte auch eine gute und signifikante Korrelation mit den Daten der Provokationstestung: dem UASProvo und dem Zeitpunkt des Beginns des Quaddelns. Auch mit erhobenen Lebensqualitätsinstrumenten (DLQI) zeigte sich eine gute Korrelation. Andere probeweise getestete Scores zeigten weniger gute Korrelationen mit diesen Ankerpunkten. Unter der Therapie mit hochdosierten Antihistaminika in der Studie kam es zu einem moderaten (-40%), aber signifikanten Rückgang der täglichen Beschwerden, die mittels CholUAS7 erfasst wurden. Dieser Effekt war etwas geringer als in anderen Studien (45, 49-51), bei denen die Krankheitsaktivität aber anders (Einzelsymptom-Scores) erfasst wurden. Außerdem waren in unserer Studie nur Patienten eingeschlossen, die auf eine Therapie mit Standarddosis eines Antihistaminikums nicht ausreichend angesprochen hatten. Insgesamt konnte in der Studie, unter Verwendung der puls-kontrollierten Ergometrie und des Tagebuchscores gezeigt werden, dass eine Höherdosierung der Antihistaminika eine Verbesserung der Symptomschwere v.a. im täglichen Leben und v.a. auf die Juckreizkomponente der Erkrankung hat, aber auch dass diese Therapie bei fast keinem Patienten eine ausreichende Therapie (i.S. einer Beschwerdefreiheit) darstellt.

Als weitere Dimension zur Beschreibung der Belastung der Patienten wird seit vielen Jahrzehnten auch die Erfassung der Lebensqualität gefordert (65) und diese Erhebungen haben inzwischen auch routinemäßigen Eingang in klinische Studien gefunden. Etablierte dermatologische Lebensqualitätsfragebögen wie der DLQI (46) haben einen starken Fokus auf die Hauterscheinungen und deren Impact auf die Patienten. Bei der CholU sind aber die Hauterscheinungen sehr flüchtig und spielen im Patientengespräch meist eine untergeordnete Rolle. So zeigte sich in der Studie Koch *et al.*, 2016 auch nur eine schwache Korrelation des DLQI mit dem Juckreiz ($r=0,36$; $p=0,06$), aber nicht mit den Quaddeln ($r=0,18$; $p=0,35$). Auch Fragebögen zur Lebensqualität bei CSU (47), bei denen die Patienten die Symptome üblicherweise nicht beeinflussen können und ihnen oftmals schicksalhaft ausgesetzt sind, eignen

sich nur schlecht für CholU Patienten, bei denen die bewusste Meidung möglicher Triggersituationen oft im Vordergrund stehen. Dies wurde auch in der Studie Koch *et al.*, 2016 deutlich, bei denen die Patienten durch die Hochdosis Antihistaminika Therapie zwar eine Verbesserung der Symptome angaben, dies aber mit den verwendeten Instrumenten (DLQI -2,1 Punkte in Studie Koch *et al.*, 2016; minimal important difference DLQI: 2,2-3,1) kaum abbildbar war. In der Folge führte die Überlegung, dass v.a. das Vermeidungsverhalten der Patienten in keinem der vorhandenen Lebensqualitätsinstrumente abgebildet wird, zur Entwicklung und Validierung eines krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments (CholU-QoL, Ruft *et.al.*, 2018). Dieser, über ein dreistufiges Verfahren entwickelter und validierter Fragebogen besteht aus 28 Fragen, die 5 unterschiedlichen Domänen zugeordnet werden können. Von allen Domänen waren die „Emotionen“ im Durchschnitt am stärksten betroffen, aber insgesamt zeigte sich ein eher homogenes Bild der Lebensqualitätseinschränkung über alle Bereiche. Dieser entwickelte Score zeigte eine sehr gute Korrelation mit den Ankerinstrumenten und erbrachte gute bis ausgezeichnete in der statistischen Analyse. Interessanterweise zeigten sich auch keine Einflussfaktoren auf diesen Fragebogen. Das ist insofern ungewöhnlich, weil bei ähnlichen Lebensqualitätsinstrumenten häufig die Dauer der Erkrankung oder das Geschlecht Einflussfaktoren darstellen (66, 67). Im Rahmen der Studie Ruft *et.al.*, 2018 wurde auch eine amerikanisch-canadisch englische Übersetzung des Fragebogens durchgeführt und validiert, sodass der Fragebogen nun auch einem größeren Fachpublikum zur Verfügung steht.

Insgesamt wurden also 3 neue Messmethoden entwickelt, die es nun erlauben umfassend die Aspekte der Erkrankung zu erfassen. Patienten können so nun über einen längeren Zeitpunkt (CholUAS7, CholU-QoL) monitoriert werden und/oder repetitiv reproduzierbar provoziert werden (sPCE), um die Krankheit komplett zu erfassen. Die Erkrankung wurde daher „untersuchbar“ gemacht und kann mittels dieser objektivierbaren Methoden in klinischen (therapeutischen) Studien nun besser untersucht werden, auch wenn die Validierung in großen derartigen Studien und die Bestimmung des minimalen wichtigen Unterschieds (minimal important difference) noch aussteht.

Die Medizin in den letzten Jahren geht stark in Richtung individualisierte Therapie. Ein derartiger Ansatz ist insbesondere bei der CholU sinnvoll, da hier in den letzten Jahren

erkannt wurde, dass wahrscheinlich verschiedene pathophysiologische Ursachen dieser Krankheit zu Grunde liegen, auch wenn diese Mechanismen noch nicht komplett verstanden sind (16-18). Insbesondere ist unklar, welche CholU Patienten ggfls. welcher Therapie zugeführt werden sollen, insbesondere da außer Antihistaminika alle weiteren Therapien aktuell im schwierigen „off-label“ Bereich liegen. Da die Patienten insgesamt nur wenig systematisch untersucht wurden, hatten wir in der Studie Asady *et al.*, 2017 zum Ziel unsere Patientenkohorte genau zu untersuchen. In einer retrospektiven Analyse von 200 Patientenakten zeigte sich wie erwartet, dass im Mittel die Patienten bei Beginn der Erkrankung jung waren (28,1 Jahre). Bei genauer Analyse der Altersstruktur zeigte sich aber auch, dass die Altersverteilung eine zweigipfelige Verteilung zeigte. Wir konnten eine bislang wenig beschriebene und untersuchte Kohorte von CholU Patienten abgrenzen, die einen deutlich späteren Beginn der Erkrankung aufwiesen (über 36. Lebensjahr). Diese Gruppe unterschied sich deutlich von der Patientengruppe, die bisher üblicherweise beschrieben wurde, die einen Beginn im jungen Erwachsenenalter aufwiesen (vor dem 36. Lebensjahr). Diese Gruppe mit spätem Krankheitsbeginn hatte einen signifikant überproportionalen Frauenanteil. Bislang wurde die CholU immer als Erkrankung des jungen Erwachsenenalters mit einer relativen Ausgewogenheit der Geschlechter beschreiben (5, 6). Genauso sehen wir dies auch für die Gruppe, die den Krankheitsbeginn im jungen Erwachsenenalter auswiesen, aber in der Gruppe mit spätem Krankheitsbeginn waren fast 70% der Patienten Frauen. Auffällig war auch, dass diese Patienten eine starke Assoziation mit anderen Urtikariaformen aufwiesen, signifikant häufiger Schilddrüsenerkrankungen und psychiatrische Erkrankungen aufwiesen. Insgesamt präsentierte sich diese Gruppe mit Eigenschaften, wie sie auch bei der chronischen spontanen Urtikaria bekannt sind (1, 68).

Im Gegensatz dazu hatten die „typischen“ CholU Patienten mit frühem Krankheitsbeginn einen langen Krankheitsverlauf und wiesen häufiger allergische Begleiterkrankungen, wie z.B. atopische Dermatitis auf. Außerdem war bei diesen Patienten auffällig, dass sie noch höhere gesamt IgE Serum-Spiegel aufwiesen, als die Gruppe der Patienten, die einen späten Krankheitsbeginn hatten. Interessanterweise unterschieden sich die Patientengruppen aber klinisch nicht voneinander. Hinsichtlich ihrer Symptome und Triggerfaktoren unterschieden sich die Patienten nicht, sodass daher postuliert werden kann, dass sich die Patienten in der Endstrecke der Pathophysiologie (Quaddelbildung durch Histamin) nicht

unterscheiden, aber dass die Mechanismen die zur Histamfreisetzung führen möglicherweise in diesen beiden Patientenpopulationen unterschiedlich sein könnte. Damit einhergehend könnte auch ein unterschiedliches Ansprechen auf Antihistaminika, anti-IgE Therapie (Omalizumab) oder anderen Mastzell-gerichteten Therapien sein, was in weiteren Studien untersucht werden könnte.

Da eine Assoziation der CholU mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bereits vorbeschrieben war (22) und mit dem Omalizumab eine effektive anti-IgE Therapie, wenn auch im „off-label“ Bereich, zur Verfügung steht, untersuchten wir in der Studie Altrichter *et.al.*, 2016 eine Kohorte von 30 CholU eingehend auf atopische Prädisposition, weitere allergische Marker und Erkrankungen, und korrelierten dies mit der klinischen Ausprägung der Symptome. Dabei zeigte sich, dass mehr als die Hälfte der Patienten (57%) eine atopische Prädisposition (ermittelt mittels Erlanger Atopie Score) aufwiesen. Es zeigte sich, dass diese atopische Prädisposition signifikant mit dem weiblichen Geschlecht assoziiert war, was sich auch in einer deutschen Kohortenstudie (69) ähnlich präsentierte. Als manifeste allergische Erkrankung zeigte sich bei etwa 30% der atopischen CholU Patienten eine Kontaktallergie (Typ IV-Allergie). Diese signifikante Assoziation könnte sich ggfls. dadurch ergeben, dass der Erlanger Atopie Score für die Berufsberatung und für die Einschätzung des Risikos für die Entwicklung von zB. Handekzeme entwickelt wurde. Trotz dieser möglichen Einschränkung zeigte sich interessanterweise in der Studie, dass die atopische Prädisposition mit einer signifikant höheren Krankheitsaktivität (CholUAS7) und größeren Einschränkungen in der Lebensqualität (DLQI) verbunden war. Dies könnte wiederum darauf hinweisen, dass eine Hautbarrierestörung sowohl die Entwicklung von Kontaktekzemen fördert, als auch zu einer stärkeren Symptomenausprägung der CholU führt. Vorstellbar ist dies v.a. für das Konzept der Schweißallergie, wo bei Hautbarrierestörungen Allergene besser in die Hauteindringen können und somit eher in Kontakt mit IgE-präsentierenden Zellen und Mastzellen kommen, wodurch es zur Mastzelldegranulation und anschließenden Quaddelbildung kommt.

Passend zu diesem Konzept sehen wir, ähnlich wie in Studie Asady *et al.*, 2017, in vielen Patienten erhöhte gesamt-IgE Spiegel. Interessanterweise wiesen aber sowohl die CholU Patienten mit und ohne atopischer Prädisposition diese erhöhten IgE Spiegel auf und unterschieden sich nicht signifikant in der Rate der Sensibilisierungen gegen saisonale (Inhalativer-Mix) oder perreniale (Hausstaubmilbe) Allergene. Mehrere Erklärungskonzepte hierfür wurden postuliert. Einerseits wäre es möglich,

dass CholU generell anfällig für Allergien sind, was nicht über den eingesetzten Score erfasst werden kann, da der Fokus hier z. B. wenig auf respiratorischen Allergien liegt. Andererseits wäre es möglich, dass erhöhtes IgE nicht nur gegen extrinsische Allergene (klassische Typ-I-Allergie) gerichtet sein könnte, sondern auch gegen intrinsische Atopene (Autoallergie). Konkrete Hinweise für dieses Konzept der Autoallergie wurden insbesondere in der chronischen spontanen Urtikaria gesehen (21, 70, 71).

In weiterer Folge wäre es notwendig zu untersuchen, ob diese nun beschriebenen unterschiedlichen Patientenkohorten auch ein unterschiedliches Ansprechen auf therapeutische Interventionen zeigen. Dies wäre möglich, da wir in der Studie Koch *et.al.*, 2016 zeigen konnten, dass nur etwa 40% der CholU Patienten ein deutliches ansprechen auf eine Hochdosis-Antihistaminika-Therapie zeigten, der Rest jedoch keine oder nur geringe Verbesserung mit fraglicher Relevanz, hatte. Auch in den bisher publizierten Fällen oder Fallserien zur Therapie mit Omalizumab zeigte sich ein gutes Ansprechen nur bei etwa 70% der CholU Patienten, der Rest profitierte nicht von dieser Therapie. Eine Analyse dieser Fälle und prospektive Studien wäre notwendig, um hier ggfls. Rückschlüsse ziehen zu können, welche Patienten von ggfls. welcher Therapie profitieren. So ist auch denkbar, dass v.a. Patienten bei denen der pathophysiologische Schwerpunkt bei der Acetylcholin-Acetylcholinrezeptor Interaktion liegt, von einer anticholinergischen Therapie profitieren (17, 18). Bei Patienten mit v.a. Schweißdrüsenverschluss-Problematik wiederum müssten keratinolytische Therapiekonzepte für die Patienten entwickelt und untersucht werden (18, 35).

Insgesamt stellt die CholU eine Krankheit dar, bei der es noch im pathophysiologischen und im therapeutischen Bereich einen hohen Forschungsbedarf gibt. Um in diesen Bereichen voranzukommen, bedarf es einer guten klinischen Charakterisierbarkeit der Patienten, wozu diese hier vorgestellten Arbeiten einen deutlichen Beitrag geleistet haben, sodass diesen nur anstehenden Studien vorangetrieben werden können.

5. Zusammenfassung

Die cholinergische Urtikaria (CholU) ist eine der häufigsten Formen der chronischen induzierbaren Urtikaria. Bei dieser Erkrankung, die am häufigsten bei jungen Erwachsenen auftritt, kommt es nach körperlicher Anstrengung oder passiver Erwärmung zum Auftreten von multiplen kleinsten Quaddeln und z.T. starkem Juckreiz. Obwohl diese Erkrankung schon lange bekannt und nicht selten ist, gab es nur wenige Bemühungen bisher dieses Krankheitsbild zu entschlüsseln und wirksame Therapien für diese Patienten zu entwickeln. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Erkrankung aufgrund der Flüchtigkeit und z.T. subjektiven Komponente der Symptome nur schwierig zu fassen ist. Etablierte Provokationsmethoden erlauben zwar eine Diagnosesicherung aber keine Schweregradeinteilung.

Ein Großteil der hier vorgestellten Arbeiten fokussierte sich daher darauf diese Erkrankung „untersuchbar“ zu machen. Die standardisierte Puls-kontrollierte Ergometrie (sPCE) erlaubt nun erstmalig nicht nur eine Diagnosesicherung, sondern auch eine vergleichbare Anstrengung unabhängig vom Trainingszustand der Patienten. Der entwickelte cholinergische Urtikaria-Aktivitätsscore (CholUAS) wiederum erlaubt das Beschwerdemonitoring der Patienten in deren täglichen Setting und bezieht die Triggersituationen in die Berechnung mit ein. Zur Vervollständigung des Bildes der Patienten wurde ein krankheitsspezifisches Lebensqualitätsinstrument (CholU-QoL) entwickelt und validiert, um alle Aspekte der Patienten in Studien nachvollziehen zu können.

Die weiteren hier vorgestellten Studien fokussieren sich auf die klinische Charakterisierung der CholU Patienten. Dies ist deswegen so wichtig, weil mehrere z.T. noch inkomplett verstandene pathophysiologische Ursachen für die CholU propagiert werden, für die unterschiedliche Behandlungsansätze vorstellbar sind. In den vorgestellten Studien wurden auch neue Patientenkohorten mit spezifischen Aspekten entdeckt, die möglicherweise auch unterschiedliches Therapieansprechen erklären können.

Die bisherigen limitierten therapeutischen Studien, auch die hier vorgestellte Studie zur Hochdosis-Antihistaminikatherapie, zeigten jeweils insgesamt unzufriedenstellendes Ansprechen, bei zumindest einem Teil der Patienten. Auch eine „off-label“ Therapie mit Omalizumab (anti-IgE) zeigte nicht bei allen Patienten ein ansprechen. Weitere Studien, die all diese Aspekte mit einbeziehen und unter

Verwendung der entwickelten diagnostischen Instrumente, sollten helfen die Therapie der Patienten in Zukunft zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, et al. [Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2010;61(9):750-7.
2. Altrichter S. Monitoring von Interleukin - 31 bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria unter der Behandlung mit Omalizumab. Dissertation - der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin. 2017.
3. Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2014;12(11):997-1007; quiz 8-9.
4. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*. 2016;71(6):780-802.
5. Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki BM. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(6):978-81.
6. Seo JH, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *The Korean journal of internal medicine*. 2018.
7. Magerl M, Borzova E, Gimenez-Arnau A, Grattan CE, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias--EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*. 2009;64(12):1715-21.
8. Kaplan AP, Garofalo J. Identification of a new physically induced urticaria: cold-induced cholinergic urticaria. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1981;68(6):438-41.
9. Ii M, Sayama K, Tohyama M, Hashimoto K. A case of cold-dependent exercise-induced anaphylaxis. *The British journal of dermatology*. 2002;147(2):368-70.
10. Ormerod AD, Kobza-Black A, Milford-Ward A, Greaves MW. Combined cold urticaria and cholinergic urticaria--clinical characterization and laboratory findings. *The British journal of dermatology*. 1988;118(5):621-7.
11. Oda Y, Fukunaga A, Tsujimoto M, Hatakeyama M, Washio K, Nishigori C. Combined cholinergic urticaria and cold-induced cholinergic urticaria with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Allergol Int*. 2015;64(2):214-5.
12. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, Martus P, Church MK, Maurer M. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: a randomized controlled trial of H(1) -antihistamine dose escalation. *The British journal of dermatology*. 2012;166(5):1095-9.
13. Feldweg AM. Food-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis: Diagnosis and Management in the Outpatient Setting. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017;5(2):283-8.
14. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2016;46(1):10-20.
15. Pravettoni V, Incorvaia C. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *Journal of asthma and allergy*. 2016;9:191-8.

16. Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(4):273-9.
17. Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int.* 2012;61(4):539-44.
18. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, et al. Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):103-13.
19. Mlynek A, Maurer M, Zalewska A. Update on chronic urticaria: focusing on mechanisms. *Current opinion in allergy and clinical immunology.* 2008;8(5):433-7.
20. Staubach P, Vonend A, Burow G, Metz M, Magerl M, Maurer M. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses.* 2009;52(4):334-8.
21. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One.* 2011;6(4):e14794.
22. Hirschmann JV, Lawlor F, English JS, Louback JB, Winkelmann RK, Greaves MW. Cholinergic urticaria. A clinical and histologic study. *Arch Dermatol.* 1987;123(4):462-7.
23. Illig L, Heinicke A. [Pathogenesis of cholinergic urticaria. V. The pharmacologic reactivity of the Prausnitz-Kustner reaction and the origin of the antigen]. *Archiv fur klinische und experimentelle Dermatologie.* 1967;230(1):34-47.
24. Illig L. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. I. Clinical observations and histological studies]. *Archiv fur klinische und experimentelle Dermatologie.* 1967;229(3):231-47.
25. Takahagi S, Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Shindo H, et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. *The British journal of dermatology.* 2009;160(2):426-8.
26. Shindo H, Ishii K, Yanase Y, Suzuki H, Hide M. Histamine release-neutralization assay for sera of patients with atopic dermatitis and/or cholinergic urticaria is useful to screen type I hypersensitivity against sweat antigens. *Archives of dermatological research.* 2012;304(8):647-54.
27. Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Suzuki H, Tanaka A, Yanase Y, et al. Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticaria. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology.* 2014;63(1):83-93.
28. Hiragun T, Hide M. Sweat Allergy. *Current problems in dermatology.* 2016;51:101-8.
29. Tanaka T, Ishii K, Suzuki H, Kameyoshi Y, Hide M. [Cholinergic urticaria successfully treated by immunotherapy with partially purified sweat antigen]. *Arerugi.* 2007;56(1):54-7.
30. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, Kessler B, Krause K, Magerl M, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *International archives of allergy and immunology.* 2011;154(2):177-80.
31. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2018;141(2):638-49.

32. Itakura E, Urabe K, Yasumoto S, Nakayama J, Furue M. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis: report of a case and review of the literature. *Br J Dermatol.* 2000;143(5):1064-6.
33. Rho NK. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal. *Dermatology.* 2006;213(4):357-8.
34. Tokura Y. New Etiology of Cholinergic Urticaria. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:94-100.
35. Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, Tanita M, Hara M, Saito H, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology.* 2002;204(3):173-8.
36. Iwasaki A, Ito T, Kawakami H, Nishiwaki K, Numata T, Saito M, et al. A case of cholinergic urticaria with localized hypohidrosis showing sweat gland eosinophilic infiltration. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology.* 2017;66(3):495-6.
37. Shibasaki M, Crandall CG. Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2:685-96.
38. Illig L, Heinicke A. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. II. Studies on the relationships of cholinergic urticaria to sweat secretions with the help of various cholinomimetics]. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;229(3):285-99.
39. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *The Journal of investigative dermatology.* 2010;130(11):2683-6.
40. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Sakabe JI, Kabashima-Kubo R, Hino R, et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):276-9.
41. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):73-88.
42. Maurer M, Church MK, Marsland AM, Sussman G, Siebenhaar F, Vestergaard C, et al. Questions and answers in chronic urticaria: where do we stand and where do we go? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2016;30 Suppl 5:7-15.
43. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-414.
44. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, et al. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2017.
45. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, Trippas E, Burtin B, Mariz SD, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193(4):324-7.
46. Iliiev D, Furrer L, Elsner P. [Assessment of the quality of life of patients in dermatology]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 1998;49(6):453-6.
47. Mlynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, et al. The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy.* 2009;64(6):927-36.
48. Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2012;26(1):114-6.

49. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, Rihoux JP, Czarnetzki BM. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta dermato-venereologica*. 1995;75(2):147-9.
50. McClean SP, Arreaza EE, Lett-Brown MA, Grant JA. Refractory cholinergic urticaria successfully treated with ketotifen. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1989;83(4):738-41.
51. Lee EE, Maibach HI. Treatment of urticaria. An evidence-based evaluation of antihistamines. *American journal of clinical dermatology*. 2001;2(1):27-32.
52. La Shell MS, England RW. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2006;5(7):664-7.
53. Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Military medicine*. 2008;173(2):217-20.
54. Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *The British journal of dermatology*. 2013;168(6):1369-70.
55. Kozaru T, Fukunaga A, Taguchi K, Ogura K, Nagano T, Oka M, et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticaria. *Allergol Int*. 2011;60(3):277-81.
56. Altrichter S, Wosny K, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with methantheliniumbromide. *J Dermatol*. 2015;42(4):422-4.
57. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):e127-9.
58. Koumaki D, Seaton ED. Successful treatment of refractory cholinergic urticaria with omalizumab. *International journal of dermatology*. 2018;57(1):114.
59. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA dermatology*. 2014;150(3):288-90.
60. Chicharro P, Rodriguez P, de Argila D. Omalizumab in the Treatment of Chronic Inducible Urticaria. *Actas dermo-sifilograficas*. 2017;108(5):423-31.
61. Commens CA, Greaves MW. Tests to establish the diagnosis in cholinergic urticaria. *The British journal of dermatology*. 1978;98(1):47-51.
62. Krause K, Spohr A, Zuberbier T, Church MK, Maurer M. Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*. 2013;68(7):921-8.
63. Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, Santamaria E, Izquierdo I, Church MK, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are Effective in Reducing the Symptoms of Chronic Cold Urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):56-9.
64. Metz M, Schutz A, Weller K, Gorkczyza M, Zimmer S, Staubach P, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):864-7 e5.
65. Fletcher AE, Bulpitt CJ. Measurement of quality of life in clinical trials of therapy. *Cardiology*. 1988;75 Suppl 1:41-52.
66. Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, et al. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy*. 2016;71(6):869-77.
67. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
68. Sugiyama A, Nishie H, Takeuchi S, Yoshinari M, Furue M. Hashimoto's disease is a frequent comorbidity and an exacerbating factor of chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(3):249-53.

69. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(5):431-7.
70. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017.
71. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689.

7. Danksagung

Ganz herzlich möchte mich bei all denjenigen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren bei meiner wissenschaftlichen Arbeit und klinischen Ausbildung begleitet und tatkräftig unterstützt haben.

Begonnen hat meine wissenschaftliche Tätigkeit während des Studiums in Wien bei meinem ersten Doktorvater Prof. Dr. Georg Stingl. Ihm und allen damaligen Mitarbeitern der 2. Hautklinik, insbesondere Dr. Sebastian Graffi und Dr. Ernst Kriehuber und Bärbel Reininger, möchte ich hierfür danken.

2005 wechselte ich in die Arbeitsgruppe von Prof. Marcus Maurer an die Charité – Universitätsmedizin Berlin, der hier gerade dabei war seine eigene Arbeitsgruppe aufzubauen. In den folgenden Jahren durfte ich in seiner Arbeitsgruppe sowohl meine klinische Ausbildung beenden, als auch weiterhin wissenschaftlich tätig sein. Dabei war und ist sein Optimismus, seine Begeisterung für die Forschung und seine treibende Kraft bemerkenswert und ansteckend. Seit dem ersten Tag in der zunächst kleinen und nun auch sehr gewachsenen Arbeitsgruppe ist Marcus Maurer Förderer, Mentor, Motivator, Chef und unermüdlicher Antreiber meiner Arbeit. Deswegen gilt mein erster Dank Prof. Marcus Maurer. Ohne seine große Unterstützung wären die zweite Doktorarbeit und all die Arbeiten, auch die, die nun auch in diese Habilitationsschrift eingegangen sind, nicht möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich der ganzen Arbeitsgruppe Maurer danken. Fast jedes Mitglied der Arbeitsgruppe hat mich in den letzten Jahren, nicht nur wissenschaftlich und fachlich begleitet, sondern auch freundschaftlich in jeder Hinsicht unterstützt.

Herrn Prof. Wolfram Sterry, Herrn Prof. Torsten Zuberbier und Frau Prof. Ulrike Blume-Peytavi möchte ich für die Ausbildung in der Hautklinik der Charité bzw. im Allergie-Centrum der Charité danken.

Meinen Eltern danke ich für jegliche Form der Unterstützung und Ermutigung, die ich ein Leben lang von ihnen erhalten habe. Außerdem danke ich meinem Mann, unseren Kindern, und meinen Freunden, die mich immer unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

8. Eidesstattliche Versicherung

Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet 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.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift