

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

Dissertation

**Klinische Charakteristik, Krankheitsverlauf, Komorbidität und
Krankheitslast bei chronischer spontaner Urtikaria**

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von
Eva Perusich
aus Wien

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhalt

| | |
|--|------------|
| Abstrakt..... | I |
| Abstract | III |
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1 Klassifikation..... | 3 |
| 1.2 Pathogenese der CsU und Autoimmunität..... | 5 |
| 1.3 Klinik, Differentialdiagnosen und Histologie der CsU | 8 |
| 1.4 Diagnostik..... | 10 |
| 1.5 Therapeutische Maßnahmen..... | 13 |
| 1.6 Epidemiologie, Einfluss von Umweltfaktoren und Lebensstil..... | 15 |
| 2. Herleitung der Fragestellungen und Ziel der Arbeit | 17 |
| 3. Material und Methoden | 20 |
| 3.1 Patient*innenkollektiv | 20 |
| 3.2 Fragebogen und laborchemische Daten..... | 20 |
| 3.3 Datenmanagement und Statistik | 21 |
| 4. Ergebnisse | 24 |
| 4.1 Überprüfung der spezifischen Fragestellungen | 24 |
| 4.2 Deskriptive Erfassung..... | 29 |
| 4.2.1 Population | 29 |
| 4.2.2 Exogener Einfluss | 29 |
| 4.2.3 Begleitsymptome | 30 |
| 4.2.4 Typische Hautbefunde im Rahmen der CsU | 31 |
| 4.2.5 Ausprägung der Beschwerden | 32 |
| 4.2.6 Komorbiditäten in der Krankengeschichte | 34 |
| 4.2.7 Mögliche Auslöser aus Patient*innensicht | 35 |
| 4.2.8 Familiäre Häufung | 42 |
| 4.2.9 Therapeutische Ansätze | 42 |
| 4.2.10 Krankheitsbelastung..... | 46 |

| | |
|--|------------|
| 4.3 Zusammenhänge zwischen Patient*innen- und Erkrankungscharakteristika..... | 49 |
| 5. Diskussion | 56 |
| 5.1 Spezifische Fragestellungen | 56 |
| 5.2 Deskriptive Erfassung..... | 60 |
| 5.3 Kritische Bewertung des Fragebogens und exemplarische Verbesserungsvorschläge .. | 71 |
| 6. Abschließende Übersicht der Fragestellungen | 75 |
| 7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung | 79 |
| 8. Literaturverzeichnis..... | 81 |
| 9. Anhang | 99 |
| 9.1 Überprüfung von Zusammenhängen, nicht signifikant | 99 |
| 9.2 Fragebogen | 101 |
| Eidesstattliche Versicherung | 132 |
| Lebenslauf..... | 133 |
| Danksagung..... | 134 |

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Degranulation von Mastzellen.. | 7 |
| Abbildung 2: Quaddeln | 8 |
| Abbildung 3: Angioödem | 9 |
| Abbildung 4: Strukturgleichungsmodell | 21 |
| Abbildung 5: Abhängigkeit Wohnumgebung | 27 |
| Abbildung 6: Kontrastvariable | 28 |
| Abbildung 7: Altersverteilung in Gruppen | 29 |
| Abbildung 8: Mit der Quaddelbildung einhergehende Beschwerden | 31 |
| Abbildung 9: Mit Angioödem einhergehende Beschwerden | 32 |
| Abbildung 10: Intensität der Beschwerden seit Beginn der Erkrankung | 33 |
| Abbildung 11: Frequenz der Beschwerden seit Beginn der Erkrankung | 33 |
| Abbildung 12: Beschwerden nach oraler Aufnahme von Nahrungsmitteln / Getränken | 37 |
| Abbildung 13: Medikamenteneinnahme vor Ausbruch der Symptomatik | 39 |
| Abbildung 14: Psychische Belastungsfaktoren als Auslöser der CsU | 40 |
| Abbildung 15: Besserung der Beschwerden im Urlaub | 41 |
| Abbildung 16: Besserung der Beschwerden am Wochenende | 42 |
| Abbildung 17: Häufigkeit verschiedener schulmedizinischer Behandlungsansätze | 43 |
| Abbildung 18: Grad der Beeinträchtigung durch die CsU im alltäglichen Leben | 46 |
| Abbildung 19: Dauer der Arbeits- / Schulunfähigkeit aufgrund der CsU | 47 |
| Abbildung 20: Sorgen der Patient*innen in Bezug auf die CsU | 48 |
| Abbildung 21: Alter und Geschlecht | 49 |
| Abbildung 22: Alter und Rauchverhalten | 50 |
| Abbildung 23: Alter und Arbeits- / Schulfähigkeit | 50 |
| Abbildung 24: Alter und Häufigkeit des Auftretens eines Angioödems | 51 |
| Abbildung 25: Geschlecht und Häufigkeit des Auftretens von Quaddeln | 52 |
| Abbildung 26: Geschlecht und Anzahl der Zigaretten pro Tag | 52 |
| Abbildung 27: Symptomausprägung und Rückbildungsdauer der Quaddeln | 53 |
| Abbildung 28: Symptomausprägung und Quaddeldurchmesser | 54 |
| Abbildung 29: Symptomausprägung und Arbeits- / Schulfähigkeit | 54 |
| | |
| Tabelle 1: Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf Urtikaria | 11 |
| Tabelle 2: Antihistaminika als Mediatoren | 24 |
| Tabelle 3: Antihistaminika als Moderatoren | 25 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 4: Antihistaminika als Mediatoren und Moderatoren | 25 |
| Tabelle 5: Therapeutisches Ansprechen für Antihistaminika p. o. | 26 |
| Tabelle 6: Therapeutisches Ansprechen für Antihistaminika i.v. | 26 |
| Tabelle 7: Weitere Beschwerden bei der CsU..... | 30 |
| Tabelle 8: Häufigkeit des Auftretens von Quaddeln (Q) und Angioödemen (A) | 32 |
| Tabelle 9: Aktuelle oder frühere Erkrankungen..... | 35 |
| Tabelle 10: Aktuelle oder frühere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis | 35 |
| Tabelle 11: Auslöser der CsU aus Patient*innensicht | 36 |
| Tabelle 12: Nahrungsmittel / Getränke | 37 |
| Tabelle 13: Häufigkeit und Erfolgsraten schulmedizinischer Behandlungen | 44 |
| Tabelle 14: Häufigkeit und Erfolgsraten alternativmedizinischer Behandlungen | 45 |
| Tabelle 15: Häufigkeit von Schlafstörungen..... | 46 |
| Tabelle 16: Ausgaben und finanzielle Einbußen durch die Erkrankung in Euro..... | 48 |
| Tabelle 17: Korrelationen, signifikant | 77 |
| Tabelle 18: Nicht - signifikante Ergebnisse | 99 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| AAS | Angioedema Activity Score |
| Abb. | Abbildung |
| ACE | Angiotensin - Converting – Enzym |
| AE - QoL | Angioedema Quality of Life Questionnaire |
| AK | Antikörper |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| ASST | Autologous Serum Skin Test |
| BAT | Basophilen - Aktivierungstest |
| BSG | Blutsenkungsgeschwindigkeit |
| bspw. | beispielsweise |
| bzw. | beziehungsweise |
| CRP | C - reaktives Protein |
| CU - Q2oL | Chronic Urticaria Quality - of - Life Questionnaire |
| CsU | chronische spontane Urtikaria |
| et al. | et alii/aliae (und andere) |
| fT3 | freies Trijodthyronin |
| fT4 | freies Tetrajodthyronin |
| HAE | Hereditäres Angioödem |
| HNO | Hals - Nasen - Ohren |
| H. pylori | Helicobacter pylori |
| IgE / M / G | Immunglobulin E / M / G |
| IL | Interleukin |
| i. v. | intravenös |
| jew. | jeweils |
| lat. | lateinisch |

| | |
|---------|---|
| n | Fallzahl |
| NGF | Nerve Growth Factor |
| Nr. | Nummer |
| NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| p | p - Wert (Signifikanz / Signifikanzniveau) |
| p. o. | per os |
| SHIP | Src Homology 2 (SH2) - containing Inositol 5' - Phosphatase |
| SYK | Spleen tyrosine kinase |
| Tab. | Tabelle |
| TAK | Thyreoglobulin - Antikörper |
| TNF | Tumor - Nekrose - Faktor |
| TPO | Thyreoperoxidase - Antikörper |
| TRAK | Thyreotropin - Rezeptor - Autoantikörper |
| TSH | Thyreoidea - stimulierendes Hormon |
| u. a. | unter anderem |
| UAS (7) | Urticaria Activity Score (gemessen über sieben Tage) |
| UCT | Urticaria Control Test |
| vs. | versus |
| z. B. | zum Beispiel |

Abstrakt

Hintergrund: Die chronische spontane Urtikaria (CsU) ist durch das Auftreten von Quaddeln und / oder Angioödemen über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen charakterisiert. Obwohl die CsU in der Regel keinen lebensbedrohlichen Zustand darstellt, sind die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient*innen erheblich, was die Notwendigkeit weiterer Forschung unterstreicht. In der vorliegenden Arbeit wurden krankheitsassoziierte Daten aus Patient*innensicht analysiert, um einerseits die CsU - Population im Ballungsraum Berlin deskriptiv zu beschreiben und andererseits Assoziationen zwischen der Erkrankung, Antikörperkonzentrationen und dem Lebensstil zu untersuchen.

Methoden: Die retrospektive Arbeit umfasst mittels eines standardisierten Fragebogens erhobene Daten von 552 Patient*innen, die zwischen 2005 und 2015 an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und mögliche Korrelationen statistisch überprüft (Chi - Quadrat Test, Mann - Whitney - U Test, Allgemeines Lineares Modell, Signifikanzniveau $p < 0,05$).

Ergebnisse: Von den 552 Patient*innen waren 417 weiblich (75,54 %) und 135 männlich (24,46 %). Das Durchschnittsalter betrug 43,6 Jahre. Eine Assoziation zwischen einem jüngeren Alter und einer schwereren Symptomausprägung bestand für das Merkmal Quaddeldurchmesser ($p < 0,007$). Frauen waren häufiger von einer CsU betroffen als Männer ($p < 0,04$) und beschrieben öfter das Auftreten von Quaddeln als jenes von Angioödemen ($p < 0,001$). Die Prävalenz von Angioödemen nahm mit steigendem Alter zu ($p < 0,0046$). Das simultane Auftreten von Quaddeln und Angioödemen ging mit größeren Quaddeldurchmessern ($p < 0,019$) und einer verlängerten Rückbildungsdauer der Quaddeln einher ($p < 0,0001$). Das Auftreten von Angioödemen war mit erhöhten TPO - Antikörperwerten assoziiert ($p < 0,020$). Raucher*innen wiesen häufiger normwertige gesamt - IgE - Konzentrationen ($p < 0,001$) und ein verbessertes Ansprechen auf Antihistaminika auf ($p < 0,001$). Die Patient*innen hielten mehrheitlich Stress und Nahrungsmittel für die Auslöser ihrer CsU. H1 - Antihistaminika der zweiten Generation hatten keine kausalen oder variierenden Effekte auf die Beziehung zwischen gesamt - IgE - Konzentrationen und der Krankheitsaktivität. 264 Patient*innen (47,83 %) waren zumindest temporär arbeitsunfähig, wobei Patient*innen die nur Quaddeln ausbildeten sich eher für arbeitsfähig hielten ($p < 0,0007$). Die Wohnumgebung (Stadt / Land) hatte keinerlei Effekte auf den Krankheitsverlauf.

Schlussfolgerung: Die Arbeit beleuchtet CsU relevante Aspekte aus Patient*innensicht und stellt die Population im Raum Berlin dar. Korrelationen zwischen der CsU und Autoimmunität konnten nachgewiesen werden. Die Ergebnisse verdeutlichen die krankheitsassoziierten Restriktionen und machen die Notwendigkeit weiterer Forschung im Hinblick auf pathogenetische Mechanismen und therapeutische Optionen deutlich.

Abstract

Background: Chronic spontaneous urticaria (CsU) is characterized by the appearance of wheals and / or angioedema over a period of at least six weeks. Although CsU is usually not a life threatening condition, the impact on patients' quality of life is significant, which underscores the need for further research. In the present work disease associated data were analyzed from the patient's point of view to describe the CsU population in the area of Berlin descriptively and to investigate associations between the disease, antibody levels and lifestyle.

Methods: The retrospective work comprises data collected using a standardized questionnaire from 552 patients who were treated at the Department for Dermatology, Venerology and Allergology of the Charité - Universitätsmedizin Berlin between 2005 and 2015. The data were descriptively evaluated and possible correlations analyzed statistically (Chi - square test, Mann - Whitney - U test, general linear model, significance level $p < 0.05$).

Results: Of the 552 patients, 417 were female (75.54 %) and 135 were male (24.46 %). The mean age was 43.6 years; there was an association between younger age and larger wheal diameters ($p < 0.007$). Women were more frequently affected than men ($p < 0.04$) and described the occurrence of wheals more often than angioedema ($p < 0.001$). The prevalence of angioedema increased with age ($p < 0.0046$). Simultaneous occurrences of wheals and angioedema were associated with larger wheal diameters and longer lasting wheals ($p < 0.019$; $p < 0.0001$). The occurrence of angioedema was associated with increased TPO antibody levels ($p < 0.020$). Smokers were more likely to show normal total IgE - levels ($p < 0.001$) and an improved response to antihistamines ($p < 0.001$). The majority of patients believed stress and food to be triggers of their CsU. Second generation H1 – antihistamines had no causal or varying effects on the relationship between total IgE - levels and disease activity. 264 patients (47.83 %) were at least temporarily unable to work. Those who only developed wheals were more likely to be able to work ($p < 0.0007$). The living environment had no effect on the course of the disease.

Conclusion: The work highlights CsU relevant aspects from the patient's point of view and describes the population in the Berlin area. Correlations between CsU and autoimmunity were demonstrated. The results show disease associated restrictions and highlight the need for further research with regard to pathogenetic mechanisms and therapeutic options.

1. Einleitung

Die Urtikaria ist eine Hautkrankheit, die durch das plötzliche Auftreten ödematöser Hauteffloreszenzen charakterisiert ist. Der Begriff Urtikaria leitet sich von dem lateinischen Begriff „urtica“ (Brennnessel, Nessel) ab, was auf die charakteristischen Quaddeln, sowohl bei der Urtikaria, als auch nach dem Kontakt mit Brennnesseln, zurückgeführt werden kann.

Erste Assoziationen zwischen der typischen Quaddel und Brennnesseln gehen auf Hippocrates (4. Jahrhundert) zurück [1, 2]. Obwohl die Begriffsbezeichnung mehrere Wandel unterlief, orientierte man sich über die folgenden Jahrhunderte am Erscheinungsbild der Quaddel (bspw. 10. Jahrhundert, „essera“, Berg/Erhebung) oder anderer, mit der Urtikaria einhergehender Symptomatik (bspw. „urere“, Brennen, romanische Schule) [3]. Der heute gebräuchliche Begriff Urtikaria geht auf Frank (1792) zurück (zitiert nach [3]).

Neben primären Effloreszenzen (Quaddeln, Angioödem) zählen Pruritus und Erytheme zum Symptomspektrum der Urtikaria. Abhängig von der Dauer wird die akute (< 6 Wochen) von der chronischen (> 6 Wochen) Form unterschieden. Auslösende Faktoren können zum Beispiel (z. B.) physikalische Reize, Infekte, Nahrungsmittel oder Medikamente sein [4]. Der spontanen Urtikaria liegt kein identifizierbarer Auslöser zugrunde. Ätiopathogenetisch werden autoimmune und nicht – autoimmune Mechanismen diskutiert. Letztere werden auf Dysregulationen intrazellulärer Kommunikationswege zurückgeführt, die spontane Degranulationen der Mastzellen und basophilen Granulozyten bedingen [5]. Nach aktueller Studienlage geht man bei der chronischen spontanen Urtikaria (CsU) in bis zu 50 % der Fälle von einer autoimmun Genese (Typ I und II nach Coombs und Gell) aus [5-7]. Antikörpervermittelt (Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin E (IgE)) erfolgt die Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten. Assoziationen zu akuten wie chronischen Infekten, pseudoallergenen Reaktionen und Autoimmunerkrankungen (bspw. Schilddrüsenerkrankungen, systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis), wurden durch Studien belegt, wenngleich die genauen Pathomechanismen zu einem großen Teil bisher unklar bleiben [8, 9]. Auch inwiefern Umweltfaktoren eine Rolle spielen, obliegt weiterer Forschung.

Die Urtikaria ist von anderen Erkrankungen, die mit Quaddelbildung und Angioödem einhergehen können, abzugrenzen [4, 10]. Differentialdiagnostisch kommen u. a. die Urtikariavaskulitis, das hereditäre Angioödem, allergische Reaktionen und seltene Krankheitsbilder, wie das Schnitzler - Syndrom oder die Cryopyrin - assoziierten periodischen

Syndrome infrage. Das Auftreten von Angioödemem kann zudem medikamenteninduziert, vor allem durch ACE (Angiotensin - Converting - Enzym) Hemmer, aber auch durch freiverkäufliche Präparate wie Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) sein [11-13].

Auf Zellebene ist der entscheidende Vorgang die Degranulation der Mastzellen und basophilen Granulozyten, wodurch es zu einer Freisetzung großer Mengen Histamins, vasoaktiver und proinflammatorischer Mediatoren, wie Substanz P, kommt, die für die genannten Symptome verantwortlich sind. Entdeckungen auf Zellebene (Mastzelle 1879 durch Paul Ehrlich; Histamin 1910 durch Dale und Wardlaw; IgE 1966 durch Ishizaka) ebneten den Weg für die heutige Standardtherapie mit H1 - Antihistaminika der 2. Generation und Immunmodulatoren wie Omalizumab [14-16]. Obwohl H1 - Antihistaminika der 2. Generation gut verträglich sind und die zentral sedierende Wirkung aufgrund fehlender Penetration der Blut - Hirn - Schranke ausbleibt, erzielen diese Medikamente bei bis zu 40 - 50 % der Patient*innen kein befriedigendes Ergebnis [17-19].

In der Literatur wird eine Lebenszeitprävalenz für die akute Urtikaria von 20 % angegeben [4]. Die Punktprävalenz der chronischen spontanen Urtikaria beträgt 0,5 - 2 %; die Lebenszeitprävalenz geben Fricke et al. mit 1,4 % an [20, 21]. Die Urtikaria kann zwar in jedem Lebensalter auftreten, im Gegensatz zu adulten Patient*innen sind pädiatrische allerdings eher von der akuten Verlaufsform der Erkrankung betroffen [22, 23].

Vor allem die chronische spontane Urtikaria reduziert die Lebensqualität der Erkrankten erheblich [24-26]. Häufig auftretende Komorbiditäten sind Depressionen, somatoforme Störungen und Ängste [27]. Neben dem hohen Leidensdruck der Patient*innen sind auch die direkten und indirekten Kosten, beispielsweise medizinische Kosten, geringere Arbeitsleistung, verminderte Arbeitszeit, beträchtlich. 2021 werden die Behandlungskosten in Europa pro Patient*in auf 900 - 2400 Dollar und die indirekten Kosten auf bis zu 15 550 Dollar jährlich geschätzt [28]. Der Anteil behandelter Patient*innen liegt in Deutschland bei 40 % [29].

Die hohe Prävalenz, die häufig eingeschränkte Symptomkontrolle und die damit einhergehenden Konsequenzen im Sinne wirtschaftlicher und psychischer Folgen unterstreichen die Dringlichkeit weiterer Forschung.

1.1 Klassifikation

Die aktuelle Leitlinie unterscheidet die akute Urtikaria (Dauer < 6 Wochen) von der chronischen (Dauer > 6 Wochen) und die spontane Urtikaria von verschiedenen induzierbaren Formen [4]. Letztere lassen sich zu einem großen Teil unter dem Überbegriff der physikalischen Urtikaria zusammenfassen, bei der die typischen Quaddeln nach entsprechenden physikalischen Reizen auftreten:

Die Symptome der Kältekontakturtikaria resultieren aus dem Kontakt mit kalten Gegenständen, kalter Luft bzw. kalter Flüssigkeit [30]. Der Alterspeak liegt im zweiten Lebensjahrzehnt, prädisponiert ist das weibliche Geschlecht [31, 32]. Diagnostisch bietet sich z. B. ein Eisbad oder der „TempTest“, ein Instrument zur Bestimmung der Schwellentemperatur, an [33]. Für die Kältekontakturtikaria wurde ein autosomal - dominanter Erbgang nachgewiesen. Häufig tritt die Erkrankung jedoch idiopathisch auf [32].

Bei der Wärmekontakturtikaria treten die Beschwerden nach lokalisierter Wärmezufuhr auf. Prädisponiert sind vor allem Frauen, wenngleich das Krankheitsbild insgesamt nur selten auftritt. Quaddeln lassen sich durch warme Bäder mit Temperaturen zwischen 38 ° C - 56 ° C oder mittels „TempTest“ mit einer Latenz von maximal 10 Minuten provozieren. Das verzögerte Auftreten von Quaddeln mit einer Latenz von bis zu 60 Minuten kann bei der hereditären Form beobachtet werden [34, 35].

Die Urticaria factitia ist die häufigste der induzierbaren Formen mit einer Prävalenz von 2 - 5 %. [36]. Durch auf die Haut einwirkende Scherkräfte (Reibung, Kratzen) entstehen die charakteristischen striären Quaddeln. Eine Exazerbation durch psychosozialen Stress wurde beschrieben, die Studienlage hierzu ist allerdings noch uneindeutig [37].

Die verzögerte Druckurtikaria, eine Sonderform der chronischen induzierbaren Urtikaria, ist durch schmerzhafte, tiefgelegene Schwellungen als Reaktion auf statischen Druck definiert [38]. Die Symptomatik tritt im Gegensatz zu anderen Urtikariaformen erst 4 - 6 Stunden nach Druckapplikation lokalisiert auf und kann bis zu 72 Stunden bestehen bleiben [39]. Klinische Tests umfassen die Ausübung eines standardisierten Drucks auf die Haut [40]. Die empfohlene Therapie mit H1 - Antihistaminika der 2. Generation ist oft wenig effektiv, bleibt aufgrund mangelnder Alternativen aber der derzeitige Standard [41].

Bei der Lichturtikaria handelt es sich ätiopathogenetisch um eine durch Licht aktivierte Vorläufersubstanz, die Licht spezifischer Wellenlängen absorbiert und als Photoallergen agiert. Gegen dieses Allergen gebildete IgE - Antikörper (AK) führen bei erneuter Exposition zu einer

Degranulation der Mastzellen mit konsekutiver Freisetzung von Mediatoren [42, 43]. Betroffen sind primär Frauen mit einem Peak zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt [42].

Sehr selten ist die aquagene Urtikaria, die durch den Kontakt mit Wasser ausgelöst wird. Eine Abhängigkeit von der Wassertemperatur ist nicht bekannt. 20 - 30 Minuten nach Wasserkontakt treten wenige Millimeter große Quaddeln auf [44, 45]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus bleibt unklar [44]. Abzugrenzen ist die Erkrankung von aquagenem Pruritus, der mit einer Porphyrie assoziiert sein kann [4].

Zu den nicht physikalischen induzierbaren Formen der Urtikaria zählt die cholinergische Urtikaria, bei der stark juckende Quaddeln schweißinduziert nach Erhöhung der Körper- oder Außentemperatur sowie bei starken Emotionen auftreten [46]. Pathogenetisch liegt eine Hypersensitivität gegenüber Schweißantigenen und eine fehlende bzw. verminderte Expression des cholinergen Rezeptors M3 (CHRM3) vor. Nicht durch die Rezeptoren gebundenes Acetylcholin führt zu einer Aktivierung der Mastzellen [47].

Seltener ist das Auftreten der Kontakturtikaria, die durch Hautreaktionen nach Kontakt mit urtikariogenen Substanzen, wie Lebensmitteln oder Latex, definiert wird [48]. Die Symptome treten nach 10 - 60 Minuten auf und verschwinden in der Regel nach 2 - 24 Stunden wieder [49]. Die Kontakturtikaria kann mit vorheriger Sensibilisierung (IgE - vermittelt) oder ohne dieser (direkte Histaminliberation bzw. Freisetzung vasoaktiver Substanzen) einhergehen [49-51]. Die IgE - vermittelte Kontakturtikaria tritt gehäuft bei Erkrankungen des atopischen Formenkreises auf [48].

Im Gegensatz dazu steht die spontane Urtikaria, der kein konstanter Auslöser zugeordnet werden kann [52]. Sowohl bei der akuten als auch der chronischen Form geht man von Krankheitsschüben induzierenden bzw. exazerbierenden Triggerfaktoren, bspw. Infektionen, Medikamenten (z. B. ASS, NSAR) oder Nahrungsmittelbestandteilen, aus [53]. Pathogenetisch liegt der akuten spontanen Urtikaria eine Überempfindlichkeit gegen Allergene zugrunde, wodurch es zur Bildung von an entsprechende Rezeptoren auf Mastzellen und Basophilen bindende IgE - Antikörper kommt. Bei erneuter Exposition gegenüber dem entsprechenden Allergen führt eine Quervernetzung benachbarter IgE - Moleküle zur Degranulation der Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten [54]. Aspekte der CsU werden in den folgenden Kapiteln erläutert.

1.2 Pathogenese der CsU und Autoimmunität

Allen Urtikariaformen liegt pathogenetisch die Degranulation der Mastzelle zugrunde. Bei der CsU werden immunvermittelte und nicht - immunvermittelte Mechanismen diskutiert. Erste Erkenntnisse zu immunologischen Prozessen gehen auf Malmros (1946) zurück, der durch intradermale Injektionen autologen Serums bei Urtikariapatient*innen allergieähnliche Symptome provozieren konnte (zitiert nach [55]). Hide et al. gelang es 1993 schließlich mittels ASST (autologous serum skin test) autoreaktive Antikörper gegen IgE bzw. den Fcε - Rezeptor nachzuweisen [56]. Der Nachweis autoreaktiver Mediatoren im ASST korreliert positiv mit der Krankheitsaktivität- und -dauer und gelingt in ca. 50 % der Fälle [5, 57, 58].

Nach Studienlage beruhen die autoimmunen Prozesse vor allem auf zwei potenziellen Mechanismen: Typ I- und Typ II Autoimmunität [7]. Der Typ I Autoimmunität liegen Crosslinks zwischen Antigen und IgE - Antikörpern auf Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten zugrunde, die wiederum zu einer Ausschüttung vasoaktiver Substanzen führen. Bei einer Typ II Autoimmunität kommt es zu ähnlichen Prozessen durch die Bindung von IgG - oder IgM - Antikörpern an das entsprechende Antigen oder den FcεRI - Effektorzellen [59-61]. Der spezifische Nachweis erhöhter Antikörperkonzentrationen erfolgte durch verschiedene Arbeitsgruppen, vor allem in Form von anti - ds (doppelsträngige) DNA - IgE und anti - TPO (Thyreoperoxidase) - IgE / IgG [62-65].

Schoepke et al. empfehlen für die Diagnosestellung einer autoimmun bedingten CsU den Nachweis dreier Kriterien: ein positiver ASST, ein positiver Basophilen-Aktivierungstest (BAT) und der Nachweis von IgG - Antikörpern gegen den FcεRI und / oder anti - IgE [64]. Für die autoimmun bedingte CsU typisch ist ein immunologisches Profil aus niedrigen gesamt - IgE-, erhöhten anti - TPO - IgG Konzentrationen und gehäuften Basopenien [64].

Kumulativ betrachtet sind im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen die gesamt - IgE - Werte bei CsU Patient*innen erhöht, Altrichter et al. beschreiben erhöhte Konzentrationen in 50 % der Fälle, die positiv mit der Krankheitsaktivität und dem therapeutischen Ansprechen auf Omalizumab korrelieren [66-68]. Niedrige gesamt - IgE - Werte sind dagegen mit einer verminderten Response auf Omalizumab assoziiert, wodurch die gesamt - IgE - Konzentration als prädiktiver Biomarker sowohl für die Krankheitsaktivität als auch das therapeutische Ansprechen für den monoklonalen Antikörper Omalizumab geeignet sind [69, 70]. Inwiefern gesamt - IgE - Konzentrationen Einfluss auf die Therapie mit H1 - Antihistaminika haben bleibt aufgrund fehlender Arbeiten dagegen ungeklärt.

TPO - IgG bzw. IgE - Antikörper (in publizierten Arbeiten wird häufig nicht differenziert) sind die bei der CsU am häufigsten nachweisbaren Schilddrüsenantikörper [71]. Erhöhte anti - TPO - IgG Werte sind bei bis zu 30 % der CsU Patient*innen messbar, die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 3 - 6 % [72-74]. Altrichter und Sanchez beobachteten eine Korrelation zwischen den beiden Subtypen der TPO - Antikörper (IgE, IgG), indem sie signifikant höhere anti - TPO - IgG Konzentrationen bei anti - TPO - IgE positiven CsU Patient*innen belegten [62, 63]. Dem Nachweis erhöhter anti - TPO - IgE Antikörper wird in der Literatur allerdings nur ein geringer Evidenzgrad zugeschrieben, da erhöhte Werte nicht kontinuierlich nachweisbar sind [71, 75]. Für pädiatrische Patient*innen wurde eine Assoziation zwischen erhöhten anti - TPO - Werten und einer erhöhten Krankheitsaktivität dokumentiert [52]. Kolkhir et al. fanden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche dagegen keine Assoziationen zwischen anti - TPO - IgG bzw. - IgE und dem Verlauf bzw. der Schwere der Erkrankung [71]. Studien zur Ausprägung von Angioödemem und dem Nachweis von TPO - Antikörpern aus dem europäisch / nordamerikanischen Raum existieren bisher nicht, wengleich eine Arbeit aus Südamerika Assoziationen zwischen autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und einer erhöhten Frequenz von Angioödemem belegt [76]. Zusammenfassend entwickelte sich das Konzept der Autoimmunität bei der CsU über Jahre und wird letztlich durch die erfolgreiche Therapie mit dem anti - IgE - Antikörper Omalizumab bekräftigt [55, 77, 78].

Nicht - immunvermittelten Mechanismen liegt eine Dysregulation intrazellulärer Signalwege, im Sinne einer überschießenden Aktivierung oder fehlenden Inhibition, zugrunde. Im Falle der Aktivierung wird dem Enzym SYK (spleen tyrosine kinase) eine zentrale Rolle zugeschrieben, welches nach Antigenbindung an den FcεRI Komplex phosphoryliert und aktiviert wird. Dies bedingt wiederum die Phosphorylierung nachgeschalteter Substrate, die über komplexe Signalwege die Degranulation der Mastzellen und basophilen Granulozyten bedingen [5, 79]. Auf Mastzellen und basophile Granulozyten inhibierend wirken die Phosphatasen SHIP 1 und SHIP 2 (Src homology 2 (SH2) - containing inositol phosphatases), die eine negativ regulatorische Wirkung auf die Zellaktivierung und -proliferation aufweisen. Da SHIP 1 und SHIP 2 durch die Bindung von IgE oder Antigenen an den FcεRI aktiviert werden, geht man bei der CsU von einer reduzierten bzw. fehlenden inhibitorischen Wirkung, möglicherweise aufgrund erniedrigter SHIP - Konzentrationen, zugunsten aktivierender Signale aus [5, 80].

Auf zellulärer Ebene spielt der auf Mastzellen und basophilen Granulozyten exprimierte membranständige, für monomeres Immunglobulin E hochaffine $Fc\epsilon RI$ Komplex eine bedeutende Rolle. Durch die antigeninduzierte Verkettung von mindestens zwei IgE - Molekülen bzw. $Fc\epsilon RI$ Komplexen wird die Zelle aktiviert, wodurch Effektorsubstanzen, z.B. vasoaktive Substanzen wie Histamin und Serotonin, Entzündungsmediatoren (z.B. Plättchenaktivierender Faktor) und Zytokine (u.a. Interleukine (IL), Tumor - Nekrose - Faktor (TNF)), freigesetzt werden [81], Abb. 1.

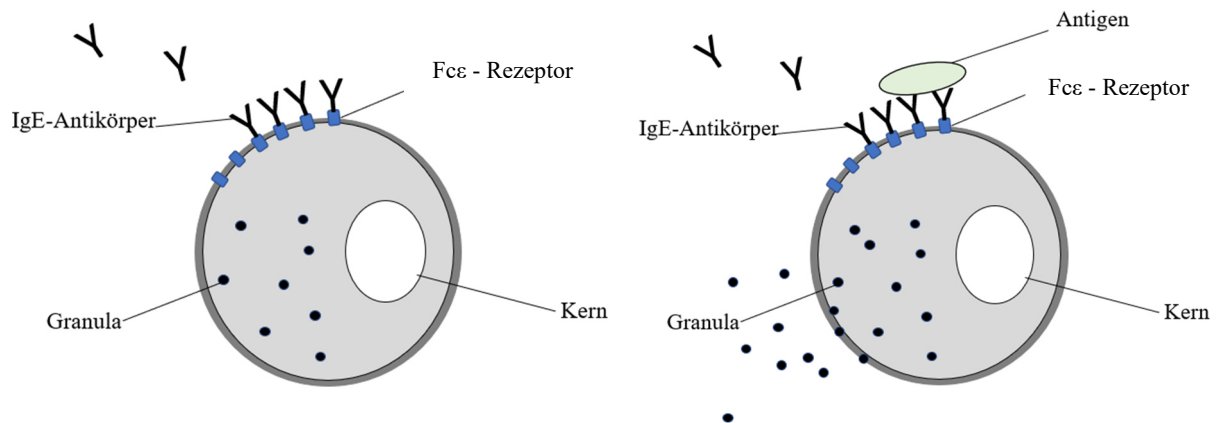


Abbildung 1: Degranulation von Mastzellen. Immunglobulin E (IgE) - Antikörper (AK) binden an den hochaffinen $Fc\epsilon$ - Rezeptor auf der Oberfläche der Mastzellen. Durch die Quervernetzung der IgE - AK werden die Mastzellen aktiviert und degranulieren. Es kommt zur raschen Freisetzung diverser Mediatoren, wie Histamin.

Insbesondere dem Histamin kommt eine entscheidende Rolle in der Entstehung urtikarieller Symptomatik zu: vasodilatative Effekte und Permeabilitätssteigerung über die Wirkung an $H1$ - und $H2$ - Rezeptoren an Gefäßendothelien und glatten Muskelfasern präkapillärer Arteriolen tragen zur Ausbildung einer Quaddel bzw. eines Angioödems und eines Erythems bei. Pruritus wird durch die Reizung freier Nervenendigungen bedingt [82, 83]. Nicht zuletzt trug die Erkenntnis über die Wirkung des Histamins zur Entdeckung der first - line - Therapie mit Antihistaminika bei [84].

Noch ungeklärt ist die Rolle basophiler Granulozyten. Wie Mastzellen enthalten auch sie Mediatoren wie Histamin, exprimieren den hochaffinen IgE Rezeptor $Fc\epsilon RI$ und führen über die Verkettung von mindestens zwei an $Fc\epsilon RI$ gebundenen Antikörpern über entsprechende Antigene zur Freisetzung der Mediatoren [85]. CsU Patient*innen können während aktiver Krankheitsphasen eine Basopenie aufweisen, was möglicherweise durch eine Rekrutierung der Zellen aus dem peripheren Blut in die Haut zu erklären ist [86, 87]. Eine negative Korrelation wurde für die Zahl basophiler Granulozyten und der Krankheitsaktivität, eine positive Korrelation für niedrige Basophilenwerte und dem verminderten Ansprechen auf die Therapie mit $H1$ - Antihistaminika beobachtet [88, 89].

1.3 Klinik, Differentialdiagnosen und Histologie der CsU

Die typische Klinik mit Quaddeln, Pruritus und Erythem kann sowohl einzelne Körperstellen, ganze Körperregionen aber auch das gesamte Integument betreffen [90]. Quaddeln werden durch drei Merkmale charakterisiert: eine zentrale Schwellung mit Umgebungserythem, Pruritus und eine begrenzte Rückbildungszeit [91], Abb. 2 (B aus [92]). Die Rückbildungsdauer der Quaddeln wird mit 30 Minuten bis 24 Stunden beschrieben [93]. Schwere Verlaufsformen können mit systemischen Begleiterscheinungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und abdominellen Schmerzen einhergehen [94]. Bei 40 % der Urtikariapatient*innen treten simultan Quaddeln und Angioödeme auf; 10 % der Patient*innen leiden ausschließlich an Angioödemem [95, 96]. Typisch für das Angioödem ist eine lokalisierte, pralle, potenziell schmerzhaftige Schwellung der Haut und Schleimhäute, die selten mit Pruritus einhergehen kann und mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, Abb. 3 [20, 97]. Prädilektionsstelle für Angioödeme ist das Gesicht; bevorzugte Regionen sind Lippen, Mund und die periorbitale Region; die Symptomatik kann aber auch an den Händen, Füßen und dem Genitale auftreten [98, 99]. Angioödeme im Bereich der Atemwege stellen eine Notfallsituation dar [13].

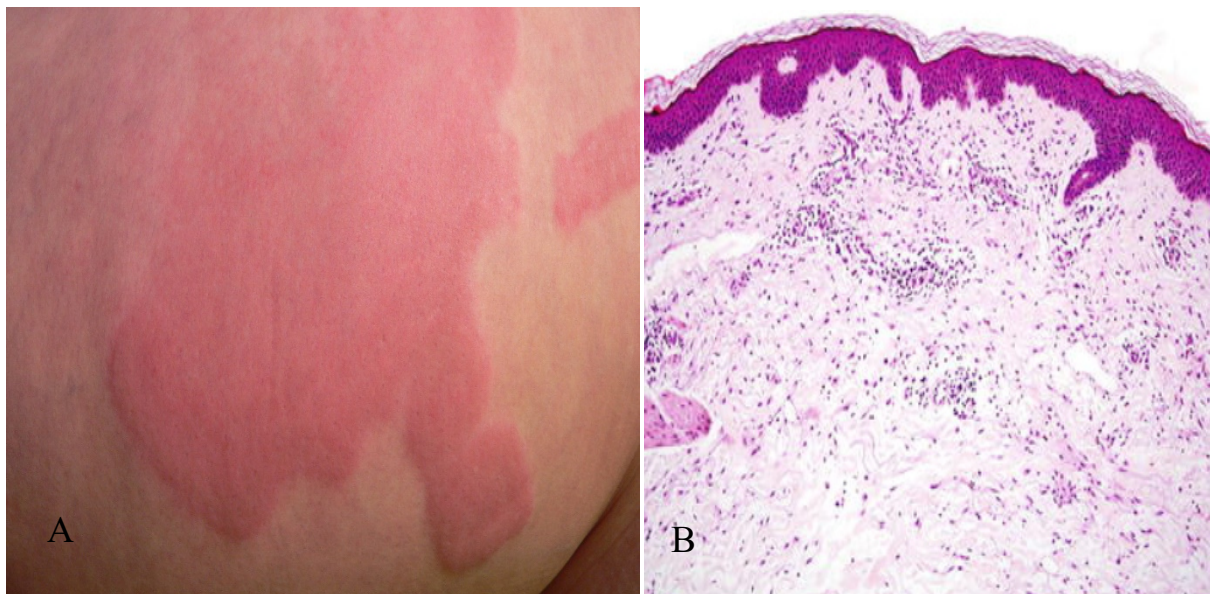


Abbildung 2: Quaddeln. A: makroskopisch; AG Maurer Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2001. B: histologisch; perivaskulär lymphozytär betontes Infiltrat mit interstitieller Eosinophilie und unauffälliger Epidermis (Broekaert, Metzke, 2015, Seite 3 [92]).



Abbildung 3: Angioödem, AG Maurer, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2007.

Quaddeln und Angioödeme unterscheiden sich durch die Lokalisation des Ödems in der Dermis. Bei Quaddeln handelt es sich um Ödeme in der oberen bis mittleren Dermis, bei Angioödem sind die tiefen Schichten und die Subkutis betroffen. Die Epidermis ist dabei völlig unverändert. Histologisch kann die chronische von der akuten Urtikaria durch ein gemischt zelluläres, paravaskuläres und interstitielles Infiltrat differenziert werden [100], Abb. 2B. Typischerweise handelt es sich um eosinophile und neutrophile Granulozyten, T - Helferzellen, aktivierte Makrophagen und Mastzellen [101]. Die Zahl der Mastzellen kann erhöht sein, Haas et. al. beschreiben eine Zellzahlerhöhung um den Faktor 2,4 [102].

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch abzugrenzende Erkrankungen sind beispielhaft die Urtikariavaskulitis, das Schnitzler Syndrom und das hereditäre Angioödem.

Die Urtikariavaskulitis ist eine chronische entzündliche Erkrankung, die durch urtikarielle Papeln gekennzeichnet ist, die über 24 Stunden bestehen und ortstreu sind. Im Gegensatz zur Urtikaria gehen die Effloreszenzen eher mit einem Brennen anstatt Jucken einher und können von Arthralgien, kleinfleckigen Erythemen und Fieberschüben begleitet sein. Zum Teil sind weitere Organsysteme (Nieren, Magen - Darm - Trakt) betroffen [103]. Nach dem Abklingen der Quaddeln kann eine Hyperpigmentierung zurückbleiben [104]. Pathogenetisch liegt der

Erkrankung eine Immunkomplexreaktion vom Typ 3 zugrunde. Die Komplexe lagern sich in Gefäßwänden ab und führen über das Komplementsystem zur Aktivierung der Mastzellen. Kortikosteroide sind in 80 % der Fälle effektiv in der Behandlung der Erkrankung, Antihistaminika sind zwar gegen den auftretenden Juckreiz wirksam, haben ansonsten aber keinerlei Effekt auf den Krankheitsverlauf [103, 105].

Typisch für das Schnitzler Syndrom ist das Auftreten eines stammbetonten urtikariellen Exanthems, das mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, einer Lymphadenopathie sowie Hepatosplenomegalie einhergehen kann [106]. Charakteristisch ist eine monoklonale Gammopathie (IgM - kappa - Isotyp). Die Pathogenese ist bisher nur teilweise verstanden. Man geht von einer erworbenen Autoinflammation aus [107]. Auch Assoziationen zu Mutationen des NRLP 3 Gens bestehen [108, 109]. In ca. 80 % der Fälle gelingt die Symptomkontrolle durch den Interleukin - 1 - Rezeptor - Antagonisten Anakinra [106, 110]. Remissionen wurden auch unter dem monoklonalen Interleukin - 6 - Rezeptor Antikörper Tocilizumab beobachtet [110].

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene autosomal - dominant vererbte Erkrankung, die mit typischen ödematösen Schwellungen einhergeht [111]. Neben Angioödem der Haut werden häufig Ödeme der Extremitäten oder des Gastrointestinaltraktes beobachtet [112]. Pathogenetisch liegen der Erkrankung verschiedene Mutationen zugrunde (C1 - Inhibitor - Gen mit konsekutivem C1 - Esterase - Inhibitor Mangel; Angiopoetin - 1; Plasminogen; Faktor XII). Aufgrund einer Dysregulation von Bradykinin kommt es zu einer Vasodilatation und Zunahme der Gefäßpermeabilität [113]. Eine medikamentöse Therapie ist bislang nur für das C1 - Esterase - Inhibitor - Mangel bedingte HAE zugelassen. Sowohl für die Akutsituation als auch die Langzeitprophylaxe haben sich C1 - Esterase - Inhibitor - Konzentrate bewährt [114].

1.4 Diagnostik

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt ein mehrstufiges Vorgehen, welches den Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, die Identifizierung potenzieller Trigger oder zugrunde liegender Erkrankungen und ein Monitoring der Krankheitsaktivität und -kontrolle vorsieht [4]. Eine Zusammenfassung der wesentlichen Maßnahmen ist in Tabelle 1 abgebildet.

Tabelle 1: Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf Urtikaria

| | |
|---|--|
| Anamnese | Zeitliches Auftreten / Dauer / Frequenz der Beschwerden Medikamenteneinnahme |
| Körperliche Untersuchung | Lokalisation / Verteilungsmuster der Effloreszenzen Form / Größe / Durchmesser der Effloreszenzen |
| Provokationstestung | Nahrungsmittel / Nahrungsergänzungsmittel, Medikamente |
| Allergietest (Typ 1) | Pricktest |
| Infektionsquellen | <i>Helicobacter pylori</i> - Besiedlung, chronische Sinusitis / HNO - Erkrankungen, Pathologien im Mund - und Zahnbereich, gynäkologische und urologische Erkrankungen |
| Labordiagnostik | Differenzialblutbild, CRP, BSG Thyreoidea - stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4) Thyreoperoxidase - (TPO) - AK, Thyreoglobulin - AK (TAK), Thyreotropin - Rezeptor - AK (TRAK) |
| Weitere Tests | Autologous Serum Skin Test (ASST) Basophilen - Aktivierungstest (BAT) |
| Aktivitäts- /Krankheitskontrolle | UAS 7, UCT, CU - Q2oL, AA, AE - QoL |

Differentialdiagnostisch richtungsweisend können das zeitliche Auftreten, die Dauer der Beschwerden, Lebensumstände, die Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (ASS, Ibuprofen, Diclofenac), Vorerkrankungen und familiäre Erkrankungen sein. NSAR können sowohl das Auftreten von Quaddeln als auch das von Angioödemen bedingen. Treten nur Angioödeme auf, kommen neben dem hereditären Angioödem ursächlich häufig ACE - Hemmer und seltener Sartane oder die erwähnten NSAR als symptomauslösende Substanz infrage [4, 98, 115, 116].

Der Urtikaria ähnliche Erkrankungen sind u. a. die erwähnte Urtikariavaskulitis oder das Schnitzler Syndrom. Bei weiblichen Patienten sollten zeitliche Zusammenhänge zwischen der Menstruationsblutung und der CsU bzw. positive als auch negative Änderungen der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden [4].

Eine Assoziation zwischen Infektionen und der CsU wurde beschrieben [117]. In Verdacht stehende Erreger, wie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), sollen identifiziert und durch kurative Maßnahmen eliminiert werden. Als Infektionsfoki kommen auch Erkrankungen im Hals - Nasen - Ohren (HNO, z.B. chronische Sinusitis), gynäkologischen- sowie urologischen Bereich und dentale Pathologien infrage. Ein Screening auf maligne Erkrankungen als Auslöser der CsU wird nicht mehr empfohlen [4].

Autoantikörper können mittels ASST und dem BAT nachgewiesen werden [4, 118]. Durch den ASST wird das Vorhandensein histaminfreisetzender Serumfaktoren untersucht. Eine Quaddelbildung nach intradermaler Injektion des eigenen Serums lässt eine endogene Ursache der Urtikaria und damit eine Autoallergie vermuten [119]. Der BAT erfasst Histaminausschüttungen aus basophilen Granulozyten nach Zusatz des vermuteten Allergens (z. B. CsU - Serum) und ist unabhängig von einer vorangegangenen Einnahme von Antihistaminika [118].

Provokationstests eignen sich zur Detektion von Hypersensitivitäten gegenüber Nahrungsmitteln, Nahrungsmittelzusätzen oder Medikamenten. Dieser diagnostischen Maßnahme kann eine Eliminationsdiät (empfohlen wird eine pseudoallergenarme Diät für 3 - 4 Wochen) vorausgehen [4]. Durch physikalische Reize (Kältebad (Kältekontakturtikaria), Wärme (Wärmekontakturtikaria), Druck (verzögerte Druckurtikaria), Sport (cholinerge Urtikaria), Lichtexposition (Urticaria solaris), Wassereexposition (aquagene Urtikaria)) können spezifische Urtikariaformen differenziert und identifiziert werden [120]. Typ 1 Allergien können mittels Pricktest ausgeschlossen werden [4].

Die Krankheitsaktivität bzw. das patient*innenorientierte Outcome und das therapeutische Ansprechen kann mittels Urticaria - Activity - Score (UAS) gemonitort werden. Dieser Score erfasst die Ausprägung von Quaddeln und Juckreiz über einen Zeitraum von sieben Tagen (UAS7) [4, 121]. Der Angioödem - Aktivitäts - Score (AAS) erfasst u.a. die Dauer der Schwellung, die klinische Ausprägung und Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten [122]. Der Urticaria - Control -Test (UCT) erfasst mittels vier Items (Symptomatik, Therapieerfolg, Symptomkontrolle und Lebensqualität) die Krankheitskontrolle unter laufender Therapie. Weitere Scores sind der CU - QoL (Chronic Urticaria Quality - of - Life Questionnaire) und der AE - QoL (Angioedema Quality of Life), die jeweils die Lebensqualität erfassen [4].

Laborchemisch sind neben der Bestimmung der Entzündungsparameter (z.B. C - reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) vor allem Antikörpernachweise von Interesse [4, 123]. Im Hinblick auf die hohe Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen bei CsU – Patient*innen wird empfohlen, neben der Basishormondiagnostik (Thyreoida - stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Thyroxin (fT4)), spezifische Schilddrüsenantikörper zu bestimmen (Thyreoperoxidase - (TPO) - AK, Thyreoglobulin - AK (TAK), Thyreotropin - Rezeptor - AK (TRAK)) [4, 124, 125]. Von geringerer diagnostischer Relevanz ist der Nachweis einer Basopenie und erhöhter D - Dimere in aktiven Krankheitsphasen. Bei beiden Parametern kann unter der Therapie mit Antihistaminika eine

jeweils entgegengesetzte Änderung der Konzentrationen beobachtet werden [4]. Weitere diagnostische Konsequenzen ergeben sich jedoch nicht.

1.5 Therapeutische Maßnahmen

Therapeutisches Ziel ist die Symptomkontrolle bzw. vollständige Remission. Die erforderlichen Maßnahmen umfassen konservative und medikamentöse Strategien.

Allgemeine Maßnahmen

Stehen Triggerfaktoren in Verdacht eine CsU ausgelöst zu haben, steht deren Behandlung bzw. Elimination im Vordergrund. Liegen der Symptomatik die vermuteten Faktoren zugrunde, ist mit einer (Teil-) Remission zu rechnen. Physikalische Auslöser wie Licht oder Wasser können mit einfachen Maßnahmen umgangen werden (z. B. schützende Kleidung, Sonnenschutzmittel, UVA - Filter), wenngleich die Reizschwelle in der Regel niedrig ist [4]. Foki entzündlicher Veränderungen bzw. Infektionen sollten saniert werden. Eine Empfehlung besteht trotz uneindeutiger Studienlage vor allem für bakterielle nasopharyngeale Infektionen und einer Besiedelung mit *H. pylori*. Letzteres vor allem auch in Hinblick auf assoziierte Komplikationen [4]. Urtikaria- oder Angioödem - auslösende bzw. aggravierende Medikamente, wie ASS, andere NSAR (Ibuprofen, Diclofenac) oder ACE - Inhibitoren sollten vermieden oder auf andere Substanzklassen umgestellt werden [4]. Diätetische Maßnahmen führen im Falle einer Nahrungsmittelallergie innerhalb von 24 Stunden zu einer Remission. Der Effekt standardisierter pseudoallergenarmer Diäten bleibt dagegen uneindeutig [4].

Spezifische medikamentöse Therapie

Den Leitlinien entsprechend gliedert sich die Behandlung in mehrere Stufen.

Bei der medikamentösen Therapie der CsU haben sich Antihistaminika bewährt, die ihre Wirkung durch eine Blockade des Effekts von Histamin auf H1 - Rezeptoren an Endothelzellen und sensorischen Nerven entfalten. Standardmäßig genutzt werden Antihistaminika der zweiten Generation (z. B. Bilastin, Levocetirizin oder Desloratadin). Diese in der Regel gut wirksamen Medikamente passieren im Gegensatz zu Substraten der ersten Generation die Blut - Hirn - Schranke nicht und verfügen daher über einen geringeren sedierenden Effekt [4]. Bei fehlendem

Ansprechen über eine Dauer von zwei bis vier Wochen wird eine Dosissteigerung auf das bis zu Vierfache der Initialdosis empfohlen [4].

Wird nach weiteren zwei bis vier Wochen keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht, wird die zusätzliche Gabe von Omalizumab empfohlen (300 mg alle vier Wochen) [4]. Omalizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti - IgE - AK. Das Medikament bindet mit hoher Affinität freies IgE, wodurch geringere Mengen dessen für die Bindung am entsprechenden Rezeptor verfügbar sind. Durch das verminderte Angebot an freiem IgE kommt es zu einer Herabregulation der FcεRI und der Zahl FcεRI tragender Zellen [126-128]. In placebokontrollierten Studien wurde das Medikament insgesamt gut toleriert, das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen in den Test- und Kontrollgruppen war ähnlich [129, 130]. Selten beobachtete Nebenwirkungen waren u. a. Kopf- / Nackenschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infekte und lokale Reaktionen an der Applikationsstelle [131]. Eine seltene aber schwerwiegende Komplikation ist das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion, die in 0,1 - 0,2 % der Fälle und in der Regel innerhalb von zwei Stunden nach der ersten Applikation auftritt [131].

Bleibt die Erkrankung unkontrollierbar, wird als letzter Schritt die Gabe von Ciclosporin A empfohlen [4, 95, 132]. Dieses Immunsuppressivum hemmt die Zytokin - Synthese, ist aber auch nephro- und neurotoxisch und kann zu einer Hypertension führen [133]. Weitere Medikamente, die bei der CsU in Einzelfallbeschreibungen therapeutisch eingesetzt werden, sind andere Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin, Methotrexat) und monoklonale Antikörper (z. B. Rituximab) [134-136].

In der Schwangerschaft sollte grundsätzlich auf die Einnahme von Medikamenten eher verzichtet werden. Ist eine medikamentöse Therapie der CsU dennoch notwendig, wird die Gabe von Loratadin oder Cetirizin empfohlen [4]. Entsprechend der Angaben des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin („Embryotox“) ist die Verabreichung beider Präparate in allen Phasen der Schwangerschaft möglich [137, 138]. Eine embryotoxische Wirkung wurde bisher für keines der beiden Medikamente nachgewiesen [139, 140]. Auch Omalizumab kann während einer Schwangerschaft verabreicht werden [4].

1.6 Epidemiologie, Einfluss von Umweltfaktoren und Lebensstil

Die CsU betrifft Frauen etwa zweimal häufiger als Männer [20, 141]. Die weibliche Prädisposition ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde bereits 1939 durch Burgess beschrieben [142]. In Bezug auf das Geschlechterverhältnis lässt der stabile Trend auf geschlechtsspezifische Faktoren schließen und stellt Umweltfaktoren eher in den Hintergrund [143]. Die Punktprävalenz liegt bei 0,5 - 2 % [20, 29, 123, 144]. Im weltweiten Vergleich zählen Asien und Lateinamerika zu jenen Regionen mit den höchsten Punktprävalenzen. Nordamerika weist dagegen die niedrigsten Zahlen auf. Kumulativ wird im zeitlichen Verlauf eine Zunahme der Prävalenz beobachtet [21].

Der Erkrankungsgipfel liegt bei 40 - 54 Jahren, betroffen können allerdings alle Altersgruppen sein [145, 146]. Die Erkrankungsdauer beträgt in der Regel 1 - 5 Jahre [20]. Zwischen dem Auftreten erster Symptome und Diagnosestellung liegen im Durchschnitt 24 Monate [147]. 50 % der Patient*innen sind nach etwa einem Jahr symptomfrei; bei 15 % kommt es dagegen auch nach fünf Jahren nicht zu einer vollständigen Remission [148]. Im Gegensatz zu der akuten Urtikaria besteht bei der CsU kein Zusammenhang zum atopischen Formenkreis [149, 150].

Der Einfluss diverser Umweltfaktoren bzw. des Lebensstils auf den Krankheitsverlauf kann aufgrund der bekannten, oft physikalischen Auslöser vor allem bei induzierbaren Formen beobachtet werden, bleibt für die CsU aber zu einem großen Teil unklar [151].

Verschiedene Autor*innen beschreiben Assoziationen zwischen Stress und der CsU [152-154]. Stress kann dabei als auslösender aber auch exazerbierender Faktor agieren [20]. Forschungsergebnisse auf neuroimmunoendokriner Ebene legen eine bidirektionale Kommunikation zwischen der Haut und dem Nervensystem nahe. Zentral führt Stress (sowohl exo- als auch endogen) über die Hypothalamus - Hypophysen - Nebennierenrinden - Achse zur Ausschüttung von Mediatoren (bspw. Corticotropin - Releasing - Hormon (CRH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)), die dermal wiederum die Expression lokaler Substanzen, wie Histamin, IL - 1 und NGF (Nerve Growth Factor) bedingen. Sowohl IL - 1 als auch NGF gelten als Mastzelltrigger und können deren Degranulation begünstigen [155, 156]. Klassische Stressoren können sozialer, emotionaler und beruflicher Natur sein (prädisponiert sind insbesondere Schichtarbeiter*innen) [157]. Auch ein urbaner Lebensstil ist mit erhöhten Stressleveln assoziiert und geht mit einer erhöhten Exposition luftverschmutzender Partikel einher. Letztere führen entweder durch eine direkte Akkumulation oder über den systemischen Weg nach z. B. inhalatorischer Aufnahme zu oxidativen und inflammatorischen Prozessen der Haut [158]. Eine erhöhte Prävalenz für dermatologische Erkrankungen wie Allergien und die

atopische Dermatitis wurden für das Leben in urbanen Umgebungen beschrieben [159, 160]. Arbeiten zu Wohnumgebungen und deren Effekte auf die Urtikaria gibt es kaum. Jun Eun et al. dokumentierten 2019 zwar eine höhere Inzidenz für die Erstmanifestation einer Urtikaria in ländlicher Umgebung, dagegen allerdings ein niedrigeres Risiko für den Übergang in eine chronische Form, verglichen zur städtischen Population [161].

Inwiefern häufig konsumierte Genussmittel wie Alkohol oder Tabak Einfluss auf die CsU haben bedarf weiterer Forschung. Das Rauchen wird zwar mit diversen dermatologischen Erkrankungen (bspw. Psoriasis, systemischer und diskoider Lupus erythematoses) assoziiert, Daten zur CsU gibt es allerdings kaum [162, 163]. Lapi et. al wiesen bei aktiven Raucher*innen ein signifikant reduziertes Erkrankungsrisiko nach [164]. Bitan et al. beschrieben in einer kürzlich publizierten Arbeit dagegen eine erhöhte Prävalenz des Tabakkonsums bei CsU Patient*innen [165]. 2020 wiesen Ahmed et al. signifikant erhöhte IgE - Werte bei Raucher*innen im Vergleich zu Nichtraucher*innen nach [166]. Nagasaki et al. beobachteten einen Abfall der Serum IgE - Level mit steigendem Alter bei Nichtraucher*innen, was bei Raucher*innen ausblieb. Letztere wiesen zudem eine erhöhte Zahl eosinophiler Granulozyten auf [167]. Entsprechend der Datenlage ist zu vermuten, dass durch Tabakkonsum modulierte immunologische Mechanismen die dermalen Zellfunktionen negativ beeinflussen.

Der Effekt von Alkohol auf verschiedene dermatologische Erkrankungen ist unumstritten. Rota et al. beschreiben ein bei regelmäßigem Alkoholkonsum um 20 % erhöhtes Risiko an einem Melanom zu erkranken [168]. Assoziationen bestehen bspw. auch zu Psoriasis und Rosacea [169-171]. Wie das Rauchen ist auch der Alkoholkonsum mit erhöhten IgE -Werten assoziiert, was eine (teil-) immunmodulatorische Wirkung implizieren könnte [172-174]. Publierte Arbeiten erfassen Hypersensitivitätsreaktionen als Folge des Alkoholkonsums primär als akut urtikarielle Symptomatik [175, 176]. Hadjieconomou diskutiert in einer Fallstudie drei potenziell zugrunde liegende Mechanismen: die direkte zur Degranulation führende Wirkung von Ethanol auf Mastzellen, ein allergogenes Potenzial von Metaboliten des Ethanols und eine alkoholbedingte Aktivierung von Prostaglandinen [175]. Zusammenfassend ist die Studienlage insbesondere zu Effekten von Tabak auf die CsU mangelhaft. Publierte Daten umfassen vor allem Fallstudien und differenzieren nicht zwischen den Urtikariaformen.

2. Herleitung der Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die CsU ist eine häufig auftretende Erkrankung mit einer hohen Prävalenz in der Altersgruppe von 40 - 54 Jahren [145, 146]. Inwiefern die Altersverteilung wissenschaftlich oder klinisch zu erklären ist bleibt aufgrund mangelnder Daten unklar. Weltweit betrachtet nimmt die Wahrscheinlichkeit an einer CsU zu erkranken kontinuierlich zu [21]. (Teil-) Charakterisierungen der CsU Population liegen für verschiedene internationale Regionen vor, wurden für den Ballungsraum Berlin bislang allerdings nicht vorgenommen. Vorliegende Arbeiten inkludieren primär klinisch und laborchemisch erhobene Parameter, berücksichtigen aber keine Daten aus Patient*innensicht.

Die Pathogenese der CsU ist nicht abschließend geklärt. In den letzten Jahren wurde das Konzept der Autoimmunität entwickelt. Korrelationen zwischen der IgE - Konzentration und dem Ansprechen auf Omalizumab wurden bereits nachgewiesen, inwiefern die IgE - Werte auch mit der Response auf andere therapeutische Maßnahmen korrelieren wird in der Literatur nicht aufgegriffen [177, 178]. Besondere Bedeutung kommt dem IgE allerdings nicht nur pathogenetisch und als therapeutischer Angriffspunkt, sondern auch als Biomarker für den zu erwartenden Erkrankungsverlauf (gesamt - IgE) und Symptomexazerbationen (anti - TPO - IgE) zu [67, 179]. Ob Korrelationen zwischen der Symptomausprägung und dem bei der CsU primär nachweisbaren anti - TPO - IgG bestehen, bleibt unklar.

Noch ungeklärt ist auch der Einfluss exogener Faktoren auf die CsU. Tabakkonsum und das Leben in städtischen Gebieten wurden mit dermatologischen Erkrankungen sowohl als Auslöser als auch als exazerbierende Faktoren in Verbindung gebracht [159, 160, 162, 163]. Untersuchungen zu Umwelt bzw. Lebensstil bei der CsU gibt es kaum. Rauchen wird mit erhöhten IgE - Werten assoziiert [166]. Für Omalizumab wurde keine Korrelation zwischen dem Rauchstatus und dem therapeutischen Ansprechen beschrieben [180]. Im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen IgE, Mastzellen und Histamin bleibt die Frage offen, inwiefern durch externe Faktoren modulierte IgE - Konzentrationen die Response auf Antihistaminika beeinflussen. Eine städtische Umgebung bietet zumindest theoretisch diverse Risikofaktoren für die Urtikaria bzw. deren Exazerbation. Nennenswert sind bspw. Stressexposition und höhere Luftverschmutzung. Entsprechende Untersuchungen wurden z. B. für die Psoriasis durchgeführt und die Hypothese bestätigt, für die CsU liegen keine vergleichbaren Daten vor [181, 182].

Im Hinblick auf die hohe Prävalenz, die psychosozialen und wirtschaftlichen Folgen ist weitere Forschung, vor allem in Bezug auf die der CsU zugrunde liegenden Pathomechanismen, protektive wie prädiktive Faktoren und therapeutische Maßnahmen, notwendig.

Basierend auf der beschriebenen Ausgangslage und in Zusammenschau der verfügbaren laborchemischen Befunde, der erhobenen Daten aus dem Fragebogen und den durch die Literaturrecherche erlangten Informationen sollen folgende spezifische Fragestellungen auf Basis von Arbeitshypothesen erarbeitet werden:

Spezifische Fragestellungen:

1. Wir vermuten, dass der Nachweis von Antikörpern nicht nur mit dem therapeutischen Ansprechen auf Omalizumab, sondern auch mit jenem auf H1 - Antihistaminika der zweiten Generation und der Symptomausprägung korreliert.

Hat der Nachweis spezifischer Antikörper (in diesem Fall gesamt - IgE und anti - TPO - IgG) für den Erfolg einer Therapie mit H1 - Antihistaminika der zweiten Generation und die Symptomausprägung eine Relevanz?

Untersucht werden soll:

a) das therapeutische Ansprechen (H1 - Antihistaminika der zweiten Generation) in Abhängigkeit der gesamt - IgE -Konzentration

b) die Symptomausprägung in Abhängigkeit der TPO - AK - Konzentration

2. Wir gehen davon aus, dass ein aktiver Raucherstatus über eine Modulation der gesamt - IgE Konzentration das therapeutische Ansprechen (H1 – Antihistaminika der zweiten Generation) beeinflusst. Zudem vermuten wir, dass die Wohnumgebung einen modulatorischen Einfluss auf die Symptomausprägung hat.

Kann der klinische Verlauf anhand der Lebensführung abgeschätzt werden?

Untersucht werden soll:

a) gesamt - IgE Konzentration und therapeutisches Ansprechen (H1 - Antihistaminika der zweiten Generation) in Abhängigkeit des Raucherstatus

b) ländliche Umgebung als potenziell protektiver Faktor

3. Wir vermuten, dass die hohe Prävalenz der CsU in spezifischen Altersgruppen durch eine höhere Krankheitslast, im Sinne ausgeprägter Symptome, mitbegründet ist.

Kann die hohe Prävalenz zwischen 40 - 54 Jahren durch eine entsprechende Symptomausprägung erklärt werden?

Untersucht werden soll:

Vergleich der Symptomausprägung in verschiedenen Altersgruppen

Allgemeine Fragestellungen:

Eine Charakterisierung der CsU Population im Ballungsraum Berlin, insbesondere aus Sicht der Patient*innen, wurde bislang nicht vorgenommen. Die deskriptive Darstellung der CsU Population soll sich anhand folgender Fragen orientieren:

1. Welche demographischen Merkmale charakterisieren die CsU Population im Ballungsraum Berlin?
2. Welche Symptomausprägung findet sich bei der CsU? Welche Komorbiditäten treten dabei auf?
3. Was sind mögliche Ursachen und Auslöser aus Sicht der Patient*innen?
4. Wie stark sind Patient*innen durch die Erkrankung psychisch und physisch beeinträchtigt?

Über die deskriptive Erfassung hinausgehend sollen mögliche Korrelationen anhand einfacher statistischer Verfahren zwischen erkrankungs- und patient*innenspezifischen Parametern untersucht werden. Es soll die Frage geklärt werden, inwiefern durch rein klinische bzw. demographische Beobachtung wechselseitige Beziehungen zwischen CsU relevanten Parametern angenommen werden können. Untersuchte Parameter sind: Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Frequenz der Angioödeme, Frequenz der Quaddeln, Arbeitsfähigkeit, Symptomausprägung und Rückbildungsdauer der Quaddeln.

Abschließend soll diskutiert werden, inwiefern der genutzte Fragebogen zur Erfassung patient*innenbezogener Daten geeignet ist bzw. welche Verbesserungen zukünftige Arbeiten optimieren könnten.

3. Material und Methoden

3.1 Patient*innenkollektiv

Für die Arbeit wurden die Daten von 552 Patient*innen ausgewertet, die über einen Zeitraum von 10 Jahren (2005 bis 2015) erhoben wurden. Die Datenerfassung erfolgte im Rahmen stationärer Behandlungen zur Diagnosesicherung und Ursachensuche einer CsU an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Einschlusskriterien waren eine diagnostizierte CsU, eine zumindest weitestgehend vollständige Anamnese erhoben anhand eines standardisierten Fragebogens und ein Alter von mindestens 18 Jahren. Da die Arbeit das Krankheitsbild der CsU im Erwachsenenalter behandeln soll, wurden Patient*innen, die an einer anderen Form der Urtikaria litten oder das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten ausgeschlossen.

3.2 Fragebogen und laborchemische Daten

Zur Datenerhebung wurden der von Prof. Dr. Markus Magerl, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, AG Maurer, erstellte und klinikintern zur Erfassung krankheitsbezogener Patient*innendaten genutzte „100 Fragen - 100 Antworten - Fragebogen“ (s. 9.2 Anhang) herangezogen. Neben der Erfassung demographischer Daten vermittelt der Fragebogen einen breiten Überblick über krankheitsassoziierte Faktoren, die sich grob in die Kategorien Symptomatik / Verlauf, Komorbiditäten, Auslöser, Therapie und Belastung / Folgen unterteilen lassen. Die einzelnen Kategorien umfassen beispielhaft folgende Aspekte:

An mit der CsU einhergehender Symptomatik werden einerseits typische Befunde wie Quaddeln und Angioödeme in diverser Ausprägung, Frequenz und Rückbildungsmuster; andererseits damit einhergehende, ergänzende Allgemeinsymptome und der Krankheitsverlauf erhoben. Komorbiditäten umfassen häufige, mit der CsU einhergehende Erkrankungen aber auch Allergien und Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis. Die Identifizierung potenzieller Auslöser erfolgt anhand mehrerer Subgruppen (bspw. Nahrungsmittel, physikalische Reize), was auch eine Abgrenzung zu anderen Urtikariaformen ermöglicht. Die therapeutischen Strategien werden in schul- und alternativmedizinische Behandlungen unterteilt und mit den entsprechenden Ansprechraten abgebildet. Die Kategorie

Krankheitsbelastung / -folgen erfasst neben krankheitsassoziierten Sorgen die Rate arbeitsunfähiger Patient*innen und finanzielle Nachteile.

Zusätzlich liefert der Fragebogen Informationen zu Randthemen wie bspw. familiäre Belastung und hormonelle Aspekte. Der vollständige Fragebogen ist im Anhang (9.2) aufgeführt.

Ergänzend wurden die während des stationären Aufenthalts erfassten Laborparameter erhoben. Der Fokus lag hierbei auf Antikörpern (gesamt - IgE, TPO - AK).

3.3. Datenmanagement und Statistik

Die im „100 Fragen - 100 Antworten - Fragebogen“ gewählten Antwortmöglichkeiten wurden in Form von alphanumerischen Variablen in Excel (Microsoft Excel 2013, Microsoft Excel 2016) eingetragen. Die Daten wurden in das Statistikprogramm PRISM (GraphPad PRISM 6, GraphPad PRISM 7, GraphPad PRISM 9) und SPSS (Version 22.0) zur Auswertung importiert.

Statistische Methoden

Ad Fragestellung 1a: Um Kausalzusammenhänge zwischen Variablen zu untersuchen wurden Strukturgleichungsmodelle genutzt. Dabei wurden zwei Arten von Drittvariablen einbezogen: Mediatoren und Moderatoren. Letztere modifizieren das Ergebnis, wodurch die Frage nach vorliegenden Bedingungen, die durch den Moderator erfüllt werden, beantwortet werden kann. Mediatoren medieren die Beziehung zwischen den Variablen, womit kausale Effekte untersucht werden können.

Ausgegangen wurde von folgenden Zuordnungen: unabhängige Variable (X): gesamt - IgE; abhängige Variable (Y): UAS7; potenzielle Mediatoren bzw. Moderatoren: Antihistaminikum per os; Antihistaminikum intravenös. Abb. 4.

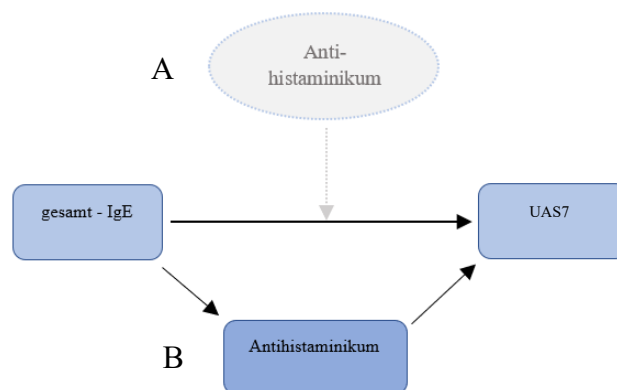


Abbildung 4: Strukturgleichungsmodell. Moderierender (A) bzw. medierender (B) Effekt von Antihistaminika auf das Ergebnis des UAS7.

Ad Fragestellung 1b: Als Testmethode wurde der nonparametrische Mann - Whitney - U - Test genutzt, da die Gruppierungsvariable „IgG“ nominal skaliert ist. Die Testvariablen waren der Durchmesser der meisten Quaddeln, der Durchmesser der größten Quaddeln und das Auftreten eines Angioödems.

Ad Fragestellung 2a: Gemessen wurden die Verläufe der CsU in Abhängigkeit des Rauchstatus anhand dreier Variablen: (1) der Höhe der gesamt - IgE - Konzentration, (2) der Reaktion auf Antihistaminika per os (p. o.) und (3) der Reaktion auf Antihistaminika intravenös appliziert (i. v.).

Da sowohl die Variable „IgE - Konzentration“ als auch die Variable zum Rauchverhalten normalskaliert sind, wurde zum Test von (1) der Chi - Quadrat Test genutzt. Da die Variablen (2) und (3) ordinalskaliert sind wurde ein Mann - Whitney - U - Test verwendet.

Ad Fragestellung 2b: Zur Berechnung wurde eine multivariate Varianzanalyse im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells genutzt. Es wurde die Abhängigkeit einer Variable von vordefinierten Bedingungskonstellationen (Symptom / Wohnumgebung) überprüft:

- Unabhängige Variable: Wohnumgebung (Großstadt, mittlere Stadt, kleine Stadt, Dorf)
- Abhängige Variablen: Häufigkeit des Auftretens von Quaddeln, Auftreten eines Angioödems.
- Kovariate: die Variable Wohnart (Wohnung, Haus mit Garten, Haus ohne Garten) weist einen möglichen intermittierenden Effekt auf die Variable Wohnumgebung auf, da vermutlich Häuser mit Garten eher in kleineren Städten oder am Dorf genutzt werden, Wohnungen allerdings unabhängig von der Wohnumgebung bestehen. Die Kovariate wurde als störender Faktor aus den statistischen Modellen daher herausgerechnet.
- Kontrastvariable „Wohnumgebung Dorf ja / nein“: eine deutlichere Kontrastierung wurde durch die Zusammenfassung der gegebenen Parameter zu zweien erzielt, indem jegliche städtische Umgebung zusammengefasst und der Wohnumgebung „Dorf“ gegenübergestellt wurde.

Die im Fragebogen aufgeführte Option „Leben auf dem Land“ wurde aufgrund der eher unspezifischen Angabe mit Doppeldeutigkeit (Leben auf dem Land vs. Dorf) im Sinne der Präzisierung nicht berücksichtigt.

Ad Fragestellung 3: Die Patient*innen wurden drei Alterskohorten zugeordnet (18 – 39 Jahre, 40 – 54 Jahre, ≥ 55 Jahre). Testvariablen waren der Durchmesser der meisten Quaddeln und der Durchmesser der größten Quaddeln. Zur Berechnung wurde der Mann - Whitney - U - Test genutzt.

Ad Allgemeine Fragestellungen: Zur Darstellung von Daten in Form von Tabellen und Diagrammen wurden deskriptive Verfahren genutzt.

Zur Prüfung der Zusammenhänge verschiedener Merkmale wurden Abhängigkeitsberechnungen mit dem Chi - Quadrat Test durchgeführt. Überprüft wurden die Merkmale Alter, Geschlecht, Symptomausprägung, Rauchstatus, Anzahl der konsumierten Zigaretten und Arbeitsfähigkeit. Patient*innen, bei denen die Angaben zu einem oder beiden für die Analyse notwendigen Parameter fehlten, wurden in die Berechnungen nicht mit einbezogen.

Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei einem p - Wert $< 0,05$ festgelegt.

Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. Werner Hopfenmüller aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

4. Ergebnisse

4.1 Überprüfung der spezifischen Fragestellungen

1a) Therapeutisches Ansprechen (H1 - Antihistaminika der zweiten Generation) in Abhängigkeit der gesamt - IgE - Konzentration

Gesamt - IgE war bei 218 Patient*innen erhöht nachweisbar (39,49 %). Für p. o. verabreichte Antihistaminika lag die Responderate bei 73,44 % (n = 329), für die intravenöse Therapie bei 66,67 % (n = 82).

Die Summen des UAS7 waren wie folgt verteilt: 0 n = 30 (5,43 %); 1 – 6 n = 62 (11,23 %); 7 – 15 n = 132 (23,91 %); 16 – 27 n = 178 (32,25 %); 28 – 42 n = 90 (16,3 %). Die übrigen Angaben fehlten (n = 59; 10,69 %).

Antihistaminika als Mediatoren

Antihistaminika haben als Mediatoren weder per os noch intravenös verabreicht einen Effekt auf den Zusammenhang zwischen der unabhängigen (gesamt - IgE) und abhängigen (UAS7) Variable (Applikation p. o. $p < 0,232$; i. v. $p < 0,968$).

Auch als zwei Mediatoren innerhalb eines Modells (Verabreichung p. o. und i. v.) weisen sie keine kausalen Effekte auf den Schweregrad der Krankheit auf ($p < 0,975$). Tab. 2.

Tabelle 2: Antihistaminika als Mediatoren. Legende: Zahl der in die Rechnung aufgenommenen Fälle (n), Immunglobulin E (IgE), 7 Tage Urticaria - Activity - Score (UAS7)

| Unabhängige Variable (X) | Abhängige Variable (Y) | Mediator (M1) | Mediator (M2) | n | p - Wert Gesamtmodell |
|--------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|-----|-----------------------|
| IgE - gesamt | UAS7 | Antihistaminikum p. o. | - | 367 | .232 |
| IgE - gesamt | UAS7 | Antihistaminikum i. v. | - | 98 | .968 |
| IgE - gesamt | UAS7 | Antihistaminikum p. o. | Antihistaminikum i. v. | 88 | .975 |

Antihistaminika als Moderatoren:

Analog weisen Antihistaminika p. o. und i. v. verabreicht keine moderierenden Effekte auf die Krankheitsaktivität auf. Die Wirkung der unabhängigen Variable (gesamt - IgE) auf die abhängige (UAS7) wird durch systemisch verabreichte Antihistaminika somit nicht beeinflusst ($p < 0,386$). Tab. 3.

Tabelle 3: Antihistaminika als Moderatoren. Legende: Zahl der in die Rechnung aufgenommenen Fälle (n), Immunglobulin E (IgE), 7 Tage Urticaria - Activity - Score (UAS7)

| Unabhängige Variable (X) | Abhängige Variable (Y) | Moderator 1 | Moderator 2 | n | Gesamt - Modell p - Wert |
|--------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|----|--------------------------|
| IgE gesamt | UAS7 | Antihistaminikum p. o. | Antihistaminikum i. v. | 88 | .386 |

Antihistaminika als Mediator- und Moderator - Kombination:

Antihistaminika p. o. als Mediatoren und Antihistaminika i. v. als Moderatoren haben keine Effekte auf die Beziehung zwischen der gesamt - IgE - Konzentration und der Summe des UAS7 ($p < 0,277$), Tab. 4.

Tabelle 4: Antihistaminika als Mediatoren und Moderatoren: Legende: Zahl der in die Rechnung aufgenommenen Fälle (n), Immunglobulin E (IgE), 7 Tage Urticaria - Activity - Score (UAS7)

| Unabhängige Variable (X) | Abhängige Variable (Y) | Mediator | Moderator | n | Gesamt - Modell p - Wert |
|--------------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------|----|--------------------------|
| IgE - gesamt | UAS7 | Antihistaminikum p. o. | Antihistaminikum i. v. | 88 | .277 |

Zusammenfassend weisen Antihistaminika eine hohe Responserate auf. Ein kausaler oder variierender Effekt der antihistaminergen Therapie (unabhängig von der Applikationsform) auf die Beziehung zwischen der gesamt - IgE – Konzentration und der Summe des UAS7 besteht allerdings nicht.

1b) Symptomausprägung in Abhängigkeit der TPO - AK - Konzentration

TPO - Antikörper waren bei 105 Patient*innen nachweisbar (19,02 %, davon 100 % IgG). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit erhöhten und normalen anti - TPO - IgG - Konzentrationen in Bezug auf maximale und durchschnittliche Quaddeldurchmesser ($p < 0,198$ bzw. $p < 0,711$). Es besteht allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den genannten Gruppen im Hinblick auf das Auftreten eines Angioödems. Dieses ist mit pathologisch erhöhten TPO - AK - Werten assoziiert ($p < 0,020$).

2a) Gesamt - IgE - Konzentration und therapeutisches Ansprechen (H1 - Antihistaminika der 2. Generation) in Abhängigkeit des Raucherstatus

Raucher*innen wiesen mit 62,0 % häufiger IgE - Normalbefunde auf als Nichtraucher*innen (39,2 %). Der Chi - Quadrat Test auf Unabhängigkeit zeigt mit einem p - Wert von 0,001 einen signifikanten Unterschied auf. Die Effektstärke mit Phi und somit der Zusammenhang zwischen

einem aktiven Tabakkonsum und gesamt - IgE - Konzentrationen ist mit 0,219 als klein bis mittel zu bezeichnen.

Mehr Raucher*innen als Nichtraucher*innen bezeichneten das Ansprechen auf Antihistaminika p. o. als „gut“ (n = 126; 47,7 % bzw. n = 42; 32,1 %) oder hatten darunter keine Beschwerden (n = 25; 9,5 % bzw. n = 7; 5,3 %). Nichtraucher*innen sprachen dagegen etwa doppelt so häufig nicht auf das Medikament an (n = 35; 26,7 %). Tab. 5.

Tabelle 5: Therapeutisches Ansprechen für Antihistaminika p. o., Legende: R Raucher*innen, NR Nichtraucher*innen; n Zahl

| | Kein Erfolg n (%) | Geringer Erfolg n (%) | Guter Erfolg n (%) | Keine Beschwerden n (%) | Gesamt n (%) |
|----|----------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------|
| R | 33 (12,5) | 80 (30,3) | 126 (47,7) | 25 (9,5) | 264 (100) |
| NR | 35 (26,7) | 47 (35,9) | 42 (32,1) | 7 (5,3) | 131 (100) |

Deskriptiv betrachtet führten intravenös verabreichte Antihistaminika eher unter aktivem Tabakkonsum zu einer „guten“ Besserung (n = 22; 38,6 %, vergleichsweise Nichtraucher*innen n = 13; 31 %). Vollständige Remissionen ebenso wie ein Therapieversagen wurden häufiger von Nichtraucher*innen angegeben (n = 15; 35,7 % bzw. n = 10; 23,8 %; Raucher*innen n = 16; 28,1 % bzw. n = 7; 12,3 %). Tab. 6.

Tabelle 6: Therapeutisches Ansprechen für Antihistaminika i. v., Legende: R Raucher*innen, NR Nichtraucher*innen, n Zahl

| | Kein Erfolg n (%) | Geringer Erfolg n (%) | Guter Erfolg n (%) | Keine Beschwerden n (%) | Gesamt n (%) |
|----|----------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------|
| R | 7 (12,3) | 12 (21,1) | 22 (38,6) | 16 (28,1) | 57 (100) |
| NR | 10 (23,8) | 4 (9,5) | 13 (31,0) | 15 (35,7) | 42 (100) |

Die Messwerte und Signifikanztests des Mann - Whitney - U - Tests weisen bei Raucher*innen auf ein signifikant besseres Ansprechen auf oral verabreichte Antihistaminika hin als bei Nichtraucher*innen ($p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied ist bei einer intravenösen Behandlung nicht zu finden ($p < 0,912$).

2b) Ländliche Umgebung als potenziell protektiver Faktor

Von den untersuchten Patient*innen lebten 360 (65,22 %) in einer Stadt mit mehr als 1 Million Einwohner*innen, 38 (6,88 %) in einer Stadt mit über 100.000 Einwohner*innen, 62 (11,23 %) in einer Stadt mit unter 100.000 Einwohner*innen, 52 (9,42 %) in Dörfern und 22 (3,99 %) auf dem Land. 18 (3,26 %) Angaben waren fehlend.

Das Auftreten von Quaddeln war am seltensten, allerdings mit geringgradigem Unterschied zu den übrigen Wohnorten, in Städten mit bis zu 100.000 Einwohner*innen zu beobachten. Angioödeme wurden häufiger in Großstädten mit mehr als 1 Million Einwohner*innen und in Dörfern registriert. Allerdings zeigte sich für keinen der beiden untersuchten Parameter ein linearer Trend, bei zudem überlappenden Konfidenzintervallen (Abb. 5). Eine statistische Signifikanz lag weder für die Häufigkeit des Auftretens von Quaddeln noch für das Auftreten von Angioödem in Abhängigkeit von der Wohnumgebung vor ($p < 0,737$ bzw. $p < 0,78$).

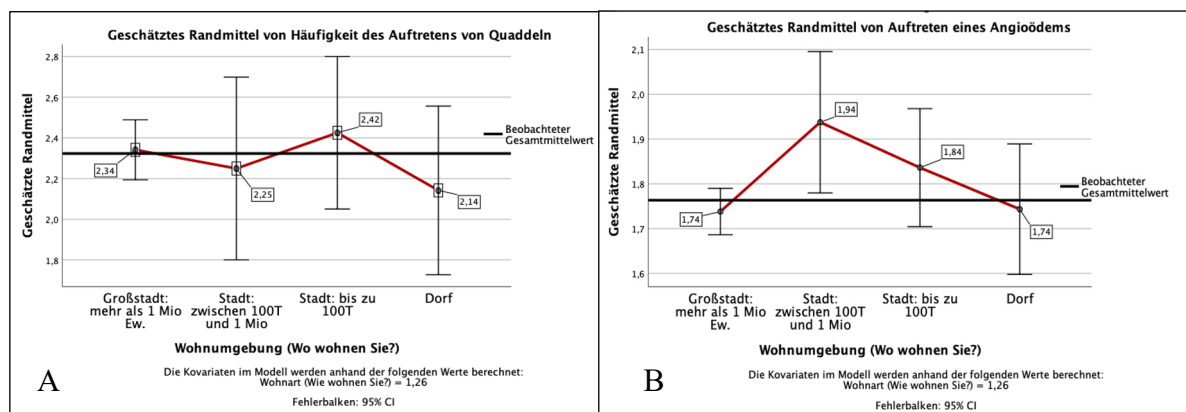


Abbildung 5: Abhängigkeit Wohnumgebung, Auftreten von Quaddeln (A) und Angioödem (B) nach Wohnumgebung. Y - Achse: gemittelte Werte der Frequenz (1 täglich, 2 fast täglich, 3 mehrfach wöchentlich, 4 mehrfach monatlich, 5 seltener), X - Achse: Wohnumgebung. Mio - Million, EW - Einwohner; T - Tausend

Zur weiteren Kontrastierung wurde die Berechnung mittels nominaler Kontrastvariable „Wohnumgebung Dorf ja / nein“ als unabhängige Variable wiederholt. Allerdings erbrachte auch dies kein relevantes Ergebnis: kumulativ betrachtet traten Quaddeln in dörflicher Umgebung geringgradig häufiger und Angioödeme geringgradig seltener auf als in der Stadt. Eine statistische Signifikanz lag nicht vor ($p < 0,339$ bzw. $p < 0,569$, Abb. 6)

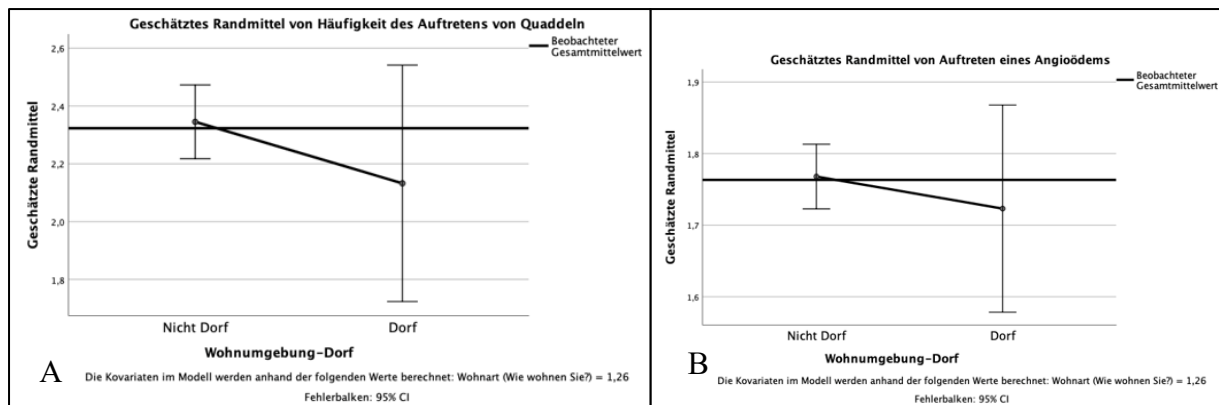


Abbildung 6: Kontrastvariable Dorf – Nicht Dorf, Ausprägung von Quaddeln (A) und Angioödem (B) nach Wohnumgebung. Y - Achse: gemittelte Werte der Frequenz (1 täglich, 2 fast täglich, 3 mehrfach wöchentlich, 4 mehrfach monatlich, 5 seltener), X - Achse: Wohnumgebung

3) Vergleich der Symptomausprägung in verschiedenen Altersgruppen

Die Patient*innen wurden drei Alterskohorten zugeordnet: 18 bis 39 Jahre (1), 40 bis 54 Jahre (2), 55 Jahre und > 55 Jahre (3). Als Testvariablen wurden die Durchmesser der meisten Quaddeln und die Durchmesser der größten Quaddeln festgelegt. Die Berechnung erfolgte mittels Mann - Whitney - U - Test.

Zunächst erfolgte der Vergleich der Gruppe „40 bis 54 Jahre“ zur jüngeren Alterskohorte:

Die jüngere Alterskohorte weist hinsichtlich der Ränge größere Durchmesser auf (größere Durchmesser bestehen somit eher bei jungen Patient*innen). Dies gilt sowohl für die Durchmesser der meisten Quaddeln (mittlerer Rang, Alterskohorte 1: 182,78; Alterskohorte 2: 169,38) als auch für die Durchmesser der größten Quaddeln (Alterskohorte 1: 184,09; Alterskohorte 2: 158,65). Die zweiseitig signifikanten p -Werte sind 0,177 (Durchmesser der meisten Quaddeln) und 0,013 (Durchmesser der größten Quaddeln). Aufgrund der gerichteten Fragestellung sind diese Werte zu halbieren. Ein Unterschied besteht nur für den Durchmesser der größten Quaddeln mit einem einseitig signifikanten p - Wert von 0,007.

Der Vergleich der Gruppe „40 bis 54 Jahre“ im Vergleich zur älteren Alterskohorte zeigt folgendes Ergebnis: die Durchmesser der meisten Quaddeln und die Durchmesser der größten Quaddeln haben bei der älteren Kohorte (Kohorte 3, mittlere Ränge 145,47 bzw. 136,24; im Vergleich Kohorte 2: 131,45 bzw. 134,19) etwas höhere Werte. Diese Unterschiede sind jedoch auf dem 5 % - Niveau nicht signifikant (einseitige p - Werte von 0,06 und 0,412).

4.2. Deskriptive Erfassung

4.2.1 Population

Insgesamt wurden Datensätze von 552 Patient*innen in die Untersuchung eingeschlossen. Es zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von ca. 1 : 3 mit einer deutlichen Dominanz weiblicher Patienten (weiblich n = 417; 75,54 %, männlich n = 135; 24,46 %). Die Altersspanne betrug 18 bis 85 Jahre. Der Mittelwert lag bei 43,6 Jahren. Abbildung 7 zeigt die gruppierte Altersverteilung (18 – 25; 26 – 35; 36 – 45; 46 – 55; 56 – 65 und > 65 Jahre). Die Kategorie „keine Angaben“ umfasst jene Patient*innen, deren Alter nicht genau ermittelbar war.

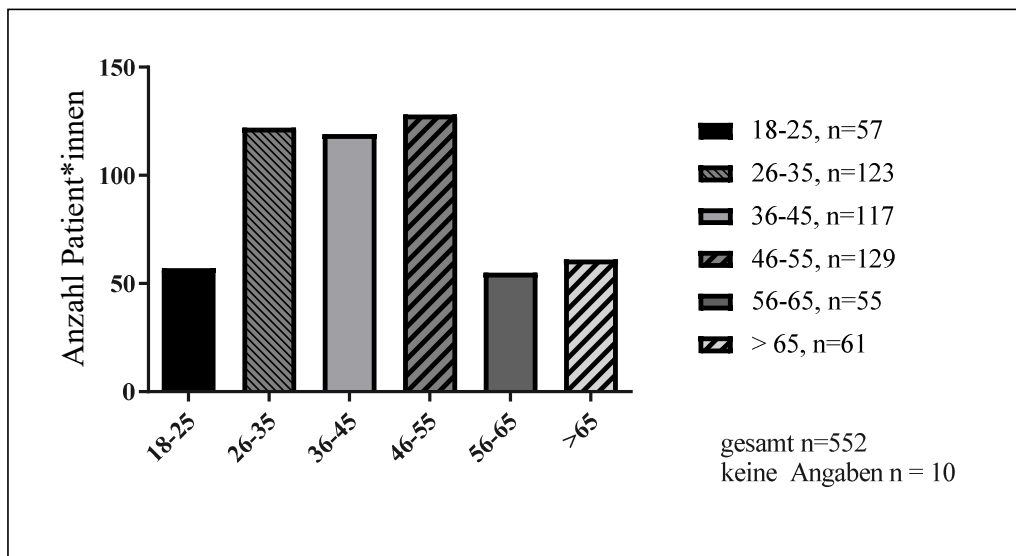


Abbildung 7: Altersverteilung in Gruppen

Eine Erstmanifestation der Urtikaria lag bei 364 (65,94 %) Patient*innen vor. Bei 167 Patient*innen (30,25 %) handelte es sich um ein Rezidiv. 21 Patient*innen (3,80 %) beantworteten die Frage nicht.

4.2.2 Exogener Einfluss

Ein exogener Einfluss im Sinne eines Nikotinkonsums bestand bei 190 Patient*innen (34,42 %). 351 Patient*innen waren Nichtraucher*innen (63,59 %), 11 (1,99 %) machten keine Angaben. Der Konsum belief sich bei 41,48 % auf eine Gesamtmenge von 10 Zigaretten pro Tag (n = 73), bei 50 % auf 11 - 20 Zigaretten (n = 88) und bei 8,52 % auf 21 - 30 Zigaretten pro Tag (n = 15). 14 Patient*innen machten keine näheren Angaben.

4.2.3 Begleitsymptome

Dermatologische Begleitsymptomatik äußerte sich in den meisten Fällen als Pruritus (n = 337, 61,05 %) und Erythem (n = 322, 58,33 %). 11,78 % (n = 65) der Patient*innen gaben unspezifische „andere Symptome der Haut“ an. Bei 84,96 % (n = 469) gingen die mit der CsU einhergehenden Beschwerden über die genannten Symptome hinaus. Auffällig häufig gaben die Patient*innen Müdigkeit an (57,61 %; n = 318), gefolgt von Gelenkbeschwerden (35,51 %; n = 196) und Hitzewallungen (31,70 %; n = 175). Die Symptome sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Nur bei 15,40 % der Patient*innen (n = 85) traten keine weiteren Beschwerden auf.

Tabelle 7: Weitere Beschwerden bei der CsU (Mehrfachnennungen möglich).

| Symptomatik | n (%) |
|--------------------------|--------------|
| Müdigkeit | 318 (57,61) |
| Gelenkbeschwerden | 196 (35,51) |
| Hitzewallungen | 175 (31,70) |
| Kopfschmerzen | 146 (26,45) |
| Schluckbeschwerden | 145 (26,27) |
| Kreislaufbeschwerden | 126 (22,83) |
| Atemnot | 104 (18,84) |
| Diarrhö | 103 (18,66) |
| Augentränen | 99 (17,93) |
| Bauchschmerzen | 96 (17,39) |
| Nasenlaufen | 88 (15,94) |
| Übelkeit, Erbrechen | 69 (12,50) |
| Asthmatische Beschwerden | 66 (11,96) |
| Lymphknotenschwellung | 57 (10,33) |
| Fieber | 25 (4,53) |
| Schwarzer Stuhl | 13 (2,36) |

4.2.4 Typische Hautbefunde im Rahmen der CsU

Quaddeln

Effloreszenzen die mit Juckreiz, Brennen und Schwellung einhergehen, sind das häufigste Symptom der CsU. Dies spiegelt sich auch in den Befunden der Patient*innen wider. 88,59 % der Patient*innen (n = 489) berichteten über ödematöse Schwellungen der Haut. In den meisten Fällen traten die Quaddeln täglich (n = 175; 35,79 %) oder fast täglich (n = 118; 24,13 %) auf. Prädilektionsstelle waren die Extremitäten (Arme n = 279; 57,06 %; Beine n = 278; 56,85 %). Die Quaddeln waren von variabler Größe (n = 398; 81,39 %) mit einem Durchmesser von mindestens 1 cm und maximal 10 cm. 344 Patient*innen beschrieben Durchmesser von ≤ 5 cm (70,35 %). Das Auftreten der Quaddeln ging am häufigsten mit Pruritus einher, bereitete aber auch andere körperliche Beschwerden (Abb. 8) oder führte zu blauen Flecken nach dem Verschwinden der Quaddeln (n = 186; 38,04 %).

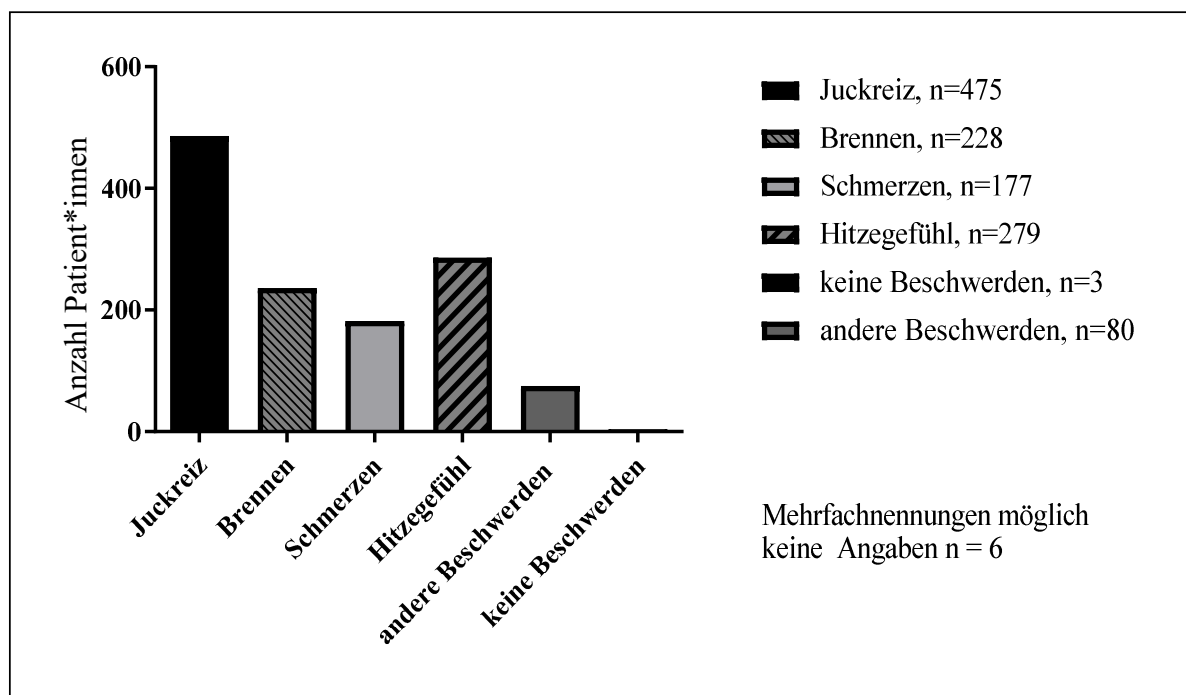


Abbildung 8: Mit der Quaddelbildung einhergehende Beschwerden

Angioödeme

Angioödeme traten in 77,72 % (n = 429) der Fälle auf. In den meisten Fällen handelte es sich um gehäufte Rezidive (Auftreten mind. 5 - mal n = 317 (73,89 %), 4 - mal n = 32 (7,46 %), 3 - mal n = 27 (6,29 %). Ein ein- bzw. zweimaliges Auftreten war die Ausnahme (n = 14 bzw. n = 15; 3,26 % bzw. 3,50 %). Die Frequenz variierte zwischen einem täglichen Auftreten bis „seltener als einmal monatlich“ (tägliches Auftreten n = 9; 2,10 %; fast täglich n = 34; 7,93 %;

mehrfach wöchentlich n = 66; 15,38 %; mehrfach monatlich oder seltener n = 293; 68,30 %). Eine Seitenpräferenz war häufig nicht feststellbar (n = 254; 59,21 %; einseitiges Auftreten n = 81; 18,88 %; beidseitig n = 68; 15,85 %). Die übrigen Patient*innen machten keine Angaben.

Die am häufigsten mit Angioödemem vergesellschafteten Symptome waren Pruritus, gefolgt von Schmerzen und Hitzegefühlen. Nur 16 Patient*innen (3,73 %) litten an keinen weiteren Symptomen (Abb. 9).

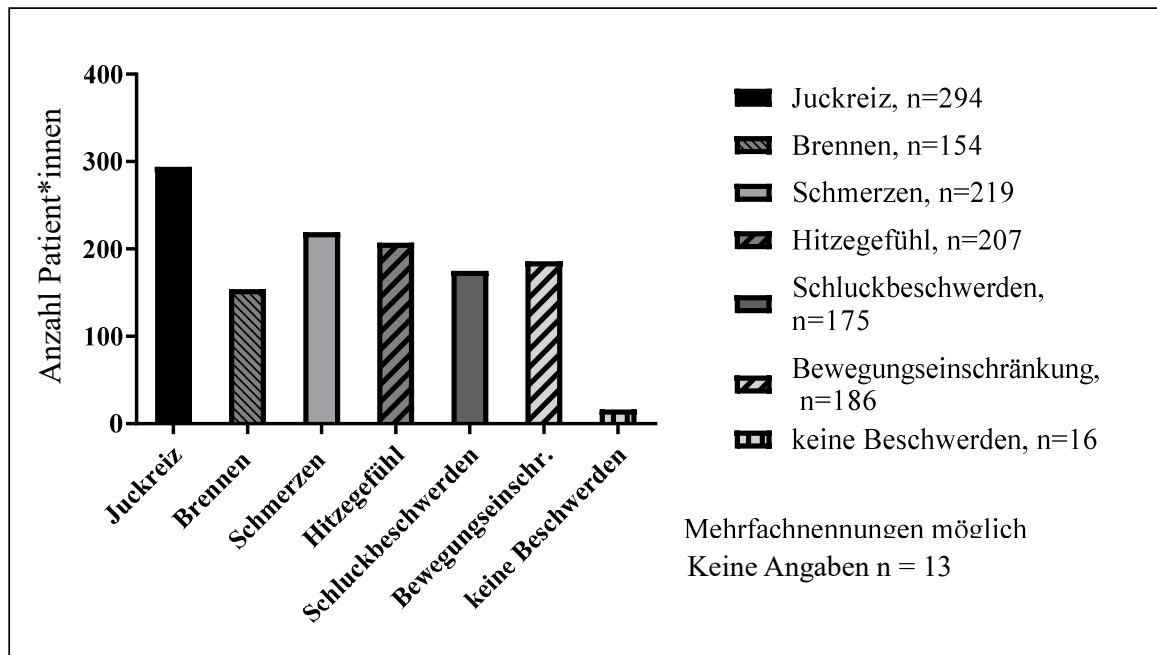


Abbildung 9: Mit Angioödemem einhergehende Beschwerden.

4.2.5 Ausprägung der Beschwerden

Die Patient*innen wurden entsprechend ihrer Symptomkonstellation drei Gruppen zugeteilt: Q + / A + (Ausbildung von Quaddeln und Angioödemem), Q + / A - (Ausbildung von Quaddeln) und Q - / A + (Ausbildung von Angioödemem). Die meisten Patient*innen litten unter Quaddeln und Angioödemem; das isolierte Auftreten von Angioödemem war eine Seltenheit (Tab. 8).

Tabelle 8: Häufigkeit des Auftretens (+) bzw. Nicht-Auftretens (-) von Quaddeln (Q) und Angioödemem (A).

| Symptome | Angabe n (gesamt 515) | Angabe % |
|-----------|-----------------------|----------|
| Q + / A + | 378 | 73,40 |
| Q + / A - | 99 | 19,22 |
| Q - / A + | 38 | 7,38 |

Die Angaben zu Stärke und Häufigkeit der Symptomatik (zwischen dem Auftreten von Quaddeln und Angioödemem wurde hier nicht differenziert) im zeitlichen Verlauf war sehr heterogen. Am häufigsten beschrieben die Patient*innen die Entwicklung der Beschwerdestärke mit „zunehmend stärker“ und die Beschwerdefrequenz mit „zunehmend häufiger“. Aber auch ein „wechselhafter Verlauf“ war zu beobachten (Abb. 10 und Abb. 11).

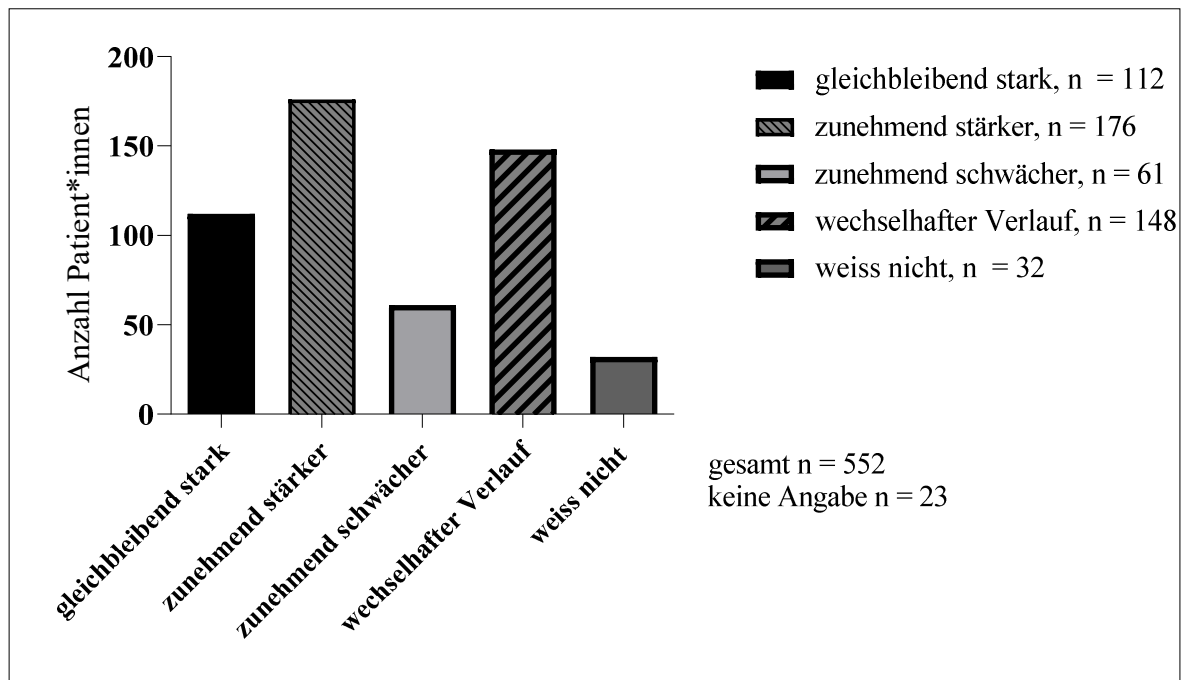


Abbildung 10: Intensität der Beschwerden seit Beginn der Erkrankung

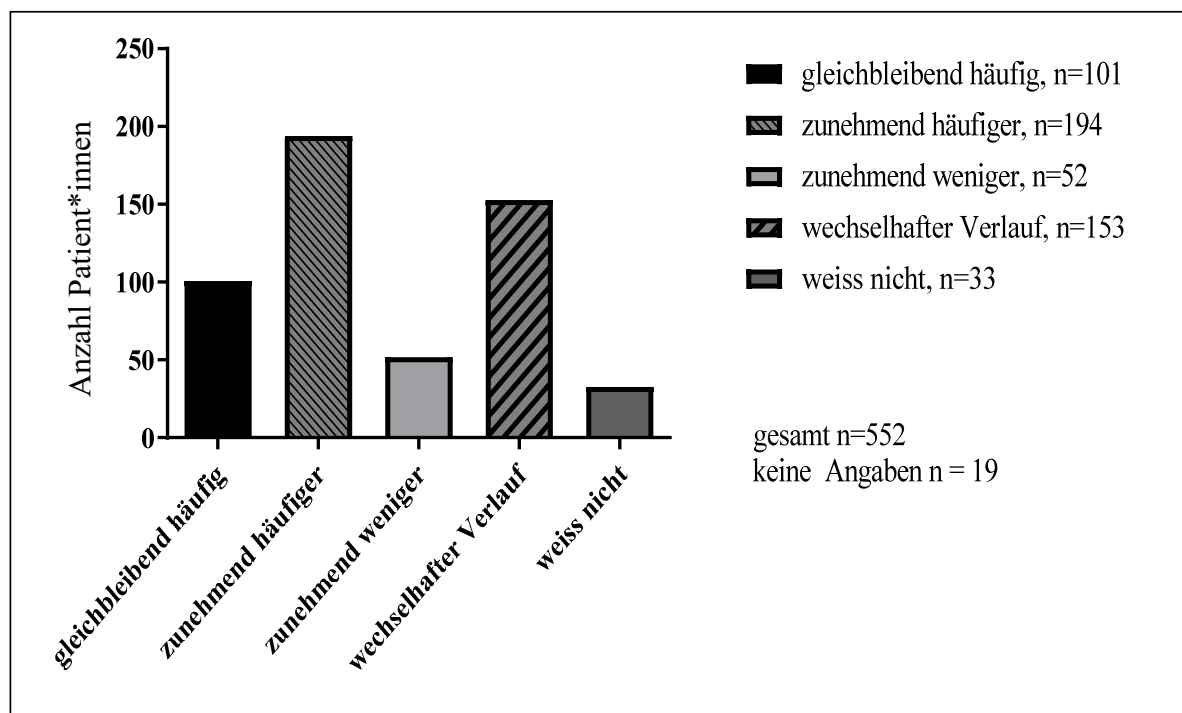


Abbildung 11: Frequenz der Beschwerden seit Beginn der Erkrankung.

4.2.6 Komorbiditäten in der Krankengeschichte

Zum Zeitpunkt der Befragung befanden sich 255 (46,20 %) der Patient*innen aufgrund von Komorbiditäten in ärztlicher Behandlung. Anlass zur ärztlichen Vorstellung gaben vor allem Erkrankungen aus den Fachbereichen der Inneren Medizin und Orthopädie. Von internistischer Relevanz waren vor allem Schilddrüsen- (undifferenziert, n = 47; 20,89 %) und Herz - Kreislauf - Erkrankungen (arterielle Hypertonie n = 42; 18,67 %, Herzrhythmusstörungen n = 4; 1,78 %, koronare Herzkrankheit n = 2; 0,89 %). Ein weites Spektrum orthopädischer Krankheitsbilder, bspw. Arthrosen, Bandscheibenvorfälle, lag in 16,44 % der Fälle vor (n = 37).

Bei der spezifischen Befragung nach aktuellen oder früheren Erkrankungen (Tab. 9) fiel die große Zahl an HNO - Erkrankungen (n = 338; 61,23 %) auf. Eine weitere Differenzierung erfolgte seitens der Befragten nur bedingt. In 18,05 % der Fälle (n = 61) handelte es sich um Tonsillitiden, bei 7,69 % (n = 26) um Sinusitiden, bei 2,96 % (n = 10) um eine Otitis media und bei jeweils 0,3 % (n = 1) um Sialadenitiden und Pharyngitiden.

Magenbeschwerden / Sodbrennen wurde von 44,38 % (n = 245) angegeben. Davon handelte es sich bei 27 Patient*innen (11,02 %) um Sodbrennen, bei 8 Patient*innen (3,27 %) um eine Gastritis, bei 3 (1,22 %) um einen Ulcus und bei 2 Patient*innen (0,82 %) um eine bekannte Besiedelung mit *H. pylori*. Die Mehrheit machte keine genaueren Angaben.

Schilddrüsenerkrankungen lagen bei 146 Patient*innen (26,45 %) vor. Die konkreten Pathologien wurden an dieser Stelle nur selten angegeben: Hyperthyreose (n = 3; 2,05 %), Hypothyreose / Hashimoto - Thyreoiditis (n = 9; 6,16 %), Knoten (n = 3; 2,05 %).

Unter den malignen Erkrankungen (n = 17; 3,08 %) zeigte sich eine relative Häufung gynäkologischer Pathologien (n = 6, davon 5 Mammakarzinome, 1 Zervixkarzinom). Weitere Erkrankungen waren Prostata- und Hodenkarzinome (n = 2 bzw. 1), intrakranielle Prozesse (n = 3), Melanome (n = 2) und ein Sigmakarzinom. Tab. 9 zeigt zusammenfassend die Häufigkeiten der genannten Komorbiditäten entsprechend den Angaben im Fragebogen.

Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis lagen in folgender Verteilung vor: Heuschnupfen 24,64 %, Asthma 14,86 %, Neurodermitis / atopisches Ekzem 9,78 %.

Allergien oder Unverträglichkeiten waren bei 301 Patient*innen (54,53 %) bekannt. 454 (82,25 %) unterzogen sich einem Allergietest, der in 250 Fällen (55,07 %) positiv ausfiel. Die am häufigsten genannten Allergien waren Gräser- / Pollen- (n = 120), Medikamenten- (n = 102), Lebensmittel- (n = 69), Nickel- (n = 55) und Tierhaarallergien (n = 48).

Tabelle 9: Aktuelle oder frühere Erkrankungen (Mehrfachnennungen möglich).

| Erkrankung | n | Angaben in % |
|----------------------------------|-----|--------------|
| Leberentzündung | 50 | 9,06 |
| Schilddrüsenerkrankung | 146 | 26,45 |
| Rheuma | 33 | 5,98 |
| HNO | 338 | 61,23 |
| Pfeiffersches Drüsenfieber | 31 | 5,62 |
| Bösartige Erkrankungen | 17 | 3,08 |
| Magenbeschwerden / Sodbrennen | 245 | 44,38 |
| Asthma | 82 | 14,86 |
| Heuschnupfen | 136 | 24,64 |
| Neurodermitis / Atopisches Ekzem | 54 | 9,78 |
| Allergie | 301 | 54,53 |

Eine familiäre Häufung, im Sinne einer Betroffenheit erstgradig Verwandter, von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis bestand bei 240 Patient*innen (43,48 %). Eine besonders hohe Fallzahl lag für Heuschnupfen vor (n = 203; 84,58 %). Leibliche Kinder waren jeweils am ehesten erkrankt. (Tab. 10).

Tabelle 10: Aktuelle oder frühere Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, erstgradig Verwandte (Mehrfachnennungen möglich).

| | Vater | Mutter | Bruder | Schwester | Kind | gesamt |
|---------------|-------|--------|--------|-----------|------|--------|
| Milchschorf | 4 | 6 | 7 | 8 | 44 | 69 |
| Neurodermitis | 15 | 16 | 16 | 19 | 28 | 94 |
| Heuschnupfen | 40 | 37 | 45 | 35 | 46 | 203 |
| Asthma | 23 | 23 | 17 | 16 | 25 | 104 |

4.2.7 Mögliche Auslöser aus Patient*innensicht

Wie für die CsU typisch konnte in den meisten Fällen seitens der Patient*innen kein eindeutiger Auslöser identifiziert werden („keine Idee“, n = 223; 40,40 %). 31,88 % der Patient*innen (n = 176) assoziierten Stress, 31,34 % (n = 173) Nahrungsmittel mit dem Auftreten der CsU. Unter „Andere Dinge“ wurden vor allem Medikamente (n = 34; 6,16 %) und entzündliche Erkrankungen (n = 13; 2,36 %, bspw. Harnwegsinfekte, Sinusitiden) genannt (Tab. 11).

Tabelle 11: Auslöser der CsU aus Patient*innensicht (Mehrfachnennungen möglich).

| Auslöser | n | % von n = 552 Patient*innen |
|-------------------------|----------|--|
| Stress | 176 | 31,88 |
| Nahrungsmittel | 173 | 31,34 |
| Körperliche Anstrengung | 79 | 14,31 |
| Grippaler Infekt | 57 | 10,33 |
| „Magen - Darm - Grippe“ | 25 | 4,53 |
| Andere Dinge | 113 | 20,47 |
| Keine Idee | 223 | 40,40 |
| Keine Angabe | 14 | 2,54 |

Konkret wurde das Auftreten diverser Begleitsymptomatik durch den Konsum von Nahrungsmitteln und Getränken provoziert. Primär handelte es sich dabei um Erytheme (n = 122; 22,1 %) und Pruritus (n = 125; 22,64 %). Weitere Symptome sind in Abb. 12 dargestellt. Die Option „andere Beschwerden“ wurde seitens der Patient*innen nicht weiter ausgeführt. Bei 276 Patient*innen traten keine der gelisteten Beschwerden auf. Symptomauslösende Nahrungsmittel bzw. Getränke sind in Tab. 12 gelistet. Führend waren Nüsse (n = 84; 15,22 %), gefolgt von Tomaten, Fertigprodukten und glutamathaltigen Lebensmitteln (n jeweils 79; 14,31 %). An alkoholischen Getränken wurde primär Rotwein (n = 105; 19,02 %) genannt.

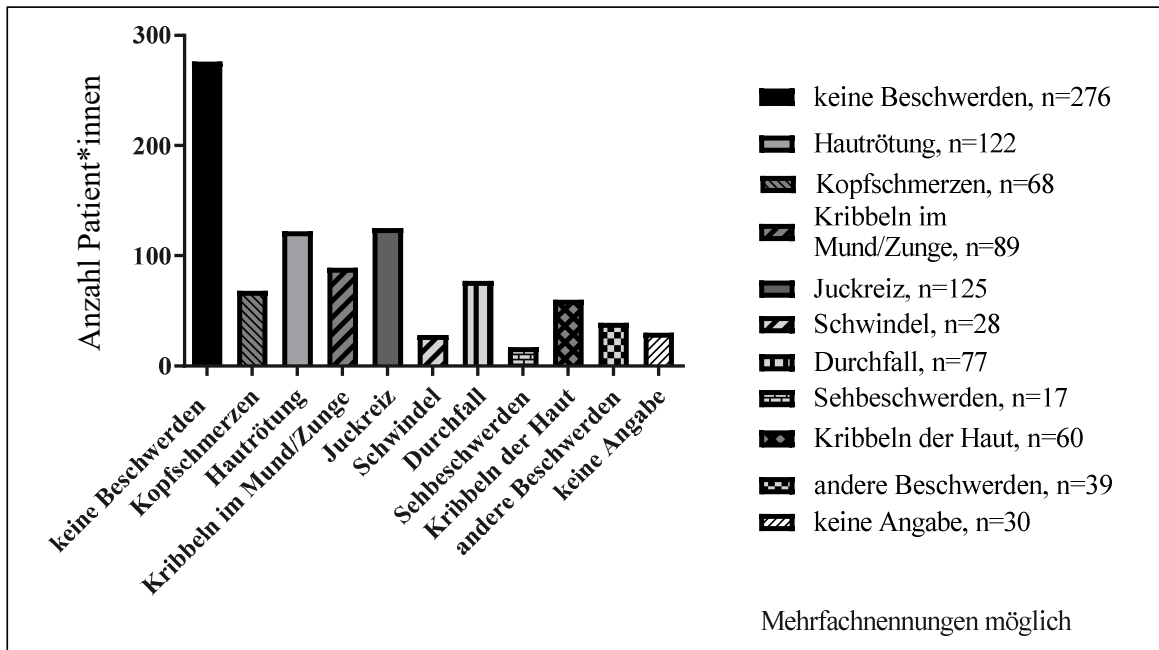


Abbildung 12: Beschwerden nach oraler Aufnahme von Nahrungsmitteln / Getränken

Tabelle 12: Nahrungsmittel / Getränke die aus Patient*innensicht für das Auftreten von Quaddeln und Schwellungen verantwortlich sind (Mehrfachnennungen möglich). Fehlende Angaben bzw. „keine Idee“ wurden nicht gelistet

| Nahrungsmittel / Getränk (nicht alkoholisch) | n | % von n = 552 |
|---|----|---------------|
| Nüsse | 84 | 15,22 |
| Tomaten | 79 | 14,31 |
| Fertigprodukte | 79 | 14,31 |
| Glutamathaltige Speisen / Getränke | 79 | 14,31 |
| Schokolade | 78 | 14,13 |
| Erdbeeren | 70 | 12,68 |
| Sehr scharfes Essen | 64 | 11,59 |
| Konservierungsstoffhaltige Speisen / Getränke | 61 | 11,05 |
| Käse | 52 | 9,42 |
| Farbstoffhaltige Speisen / Getränke | 51 | 9,24 |
| Fisch | 49 | 8,88 |
| Salami | 45 | 8,15 |
| Schalentiere / Meeresfrüchte | 42 | 7,61 |
| Geschmackstoffhaltige Speisen / Getränke | 42 | 7,61 |
| Koffeinhaltige Getränke | 42 | 7,61 |
| Essig | 37 | 6,70 |

Fortsetzung Tabelle 12: Nahrungsmittel / Getränke die aus Patient*innensicht für das Auftreten von Quaddeln und Schwellungen verantwortlich sind (Mehrfachnennungen möglich). Fehlende Angaben bzw. „keine Idee“ wurden nicht gelistet

| Nahrungsmittel / Getränk (nicht alkoholisch) | n | % von n = 552 |
|---|----------|----------------------|
| Sauerkraut | 36 | 6,52 |
| Kiwi | 29 | 5,25 |
| Bananen | 27 | 4,89 |
| Bohnen / Hülsenfrüchte | 26 | 4,71 |
| Spinat | 25 | 4,53 |
| Sellerie | 15 | 2,72 |
| Chininhaltige Getränke | 14 | 2,54 |
| Alkoholische Getränke | n | % von n = 552 |
| Rotwein | 105 | 19,02 |
| Sekt / Champagner | 61 | 11,05 |
| Weißwein | 49 | 8,88 |
| Bier | 44 | 7,97 |
| Likör | 28 | 5,07 |
| Schnaps | 23 | 4,17 |

Medikamente

Eine potenziell medikamentenassoziierte CsU lag bei 46,56 % vor (n = 257). Typische Symptome traten insbesondere nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure (n = 101; 39,3 %), gefolgt von Ibuprofen (n = 75; 29,18 %) auf. Die Kategorie „Entzündungshemmer / Fiebersenker“ bestand primär aus Paracetamol (n = 29; 11,28 %) und Metamizol (n = 8; 3,11 %). Als „Herz-, Kreislauf- oder Blutdruckmittel“ wurden vor allem Betablocker (n = 25; 9,73 %), ACE - Hemmer (n = 15; 5,84 %) und Calciumantagonisten (n = 12; 4,67 %) genannt. Penicilline waren die am häufigsten genutzten Antibiotika (n = 19; 7,39 %), nachrangig Tetracycline und Cephalosporine (n = jeweils 3; 1,17 %). 8 Patient*innen nahmen Levothyroxin ein. Abb. 13.

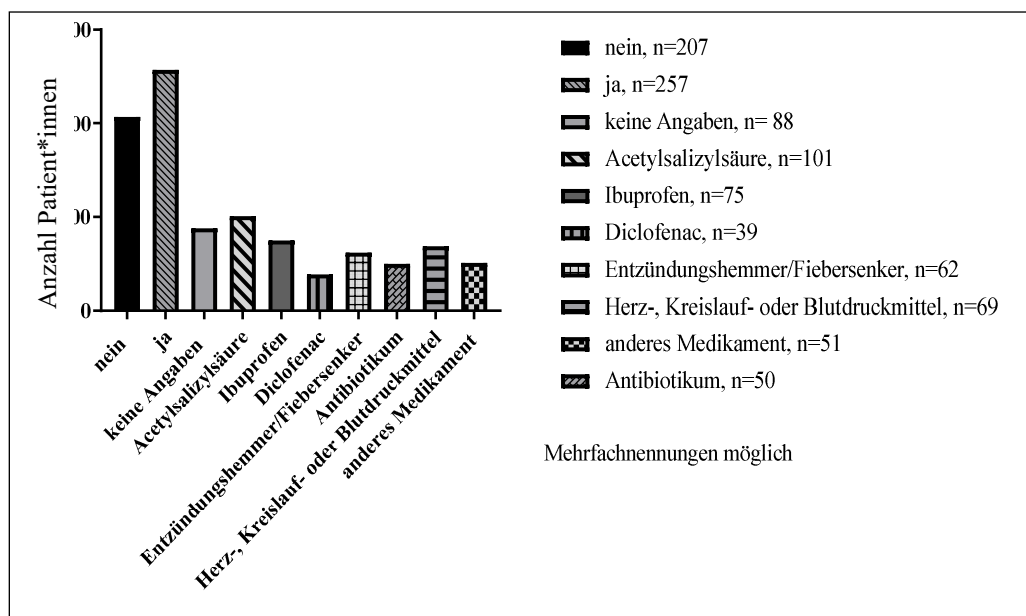


Abbildung 13: Medikamenteneinnahme vor Ausbruch der Symptomatik.

Die in Abb. 13 gelisteten Medikamente spiegeln zu einem Großteil auch die von 354 (64,13 %) Patient*innen sporadisch eingenommenen Medikamentengruppen wider (mit Angabe der häufigsten Wirkstoffe / Präparate): Schmerzmittel n = 278; 78,53 % (davon 117 (42,09 %) Paracetamol, 75 (26,98 %) Ibuprofen, 58 (20,86 %) ASS), Vitamine / Spurenelemente n = 84; 23,73 % (davon 21 (25 %) Vitamin B, 14 (16,67 %) Magnesium, 12 (14,29 %) Zink), Grippemittel n = 42; 11,86 % (davon 19 (45,24 %) Paracetamol /“Grippostad“, 7 (16,67 %) ASS), Schlafmittel n = 26; 7,34 % (davon 5 (19,23 %) Benzodiazepine, vereinzelt pflanzliche Präparate), sowie Rheuma- n = 19; 5,37 % (davon 11 (57,89 %) Diclofenac, in Einzelfällen Coxibe) und Abführmittel n = 13; 3,67 % (davon 7 (53,85 %) Bisacodyl, 3 (23,08 %) pflanzliche Präparate).

Psychische Belastung

Psychische Belastungsfaktoren als Auslöser der CsU wurden von 212 Patient*innen angegeben (38,41 %). Die der Erkrankung vorausgehenden Ereignisse waren vor allem Stress am Arbeitsplatz / Prüfungen (n = 137; 64,62 %) und familiäre bzw. partnerschaftliche Konflikte (n = 100; 47,17 %). Ebenso belastende, den einzelnen Kategorien allerdings nicht entsprechende Situationen registrierten 105 Patient*innen, ohne diese konkret zu benennen. Abb. 14.

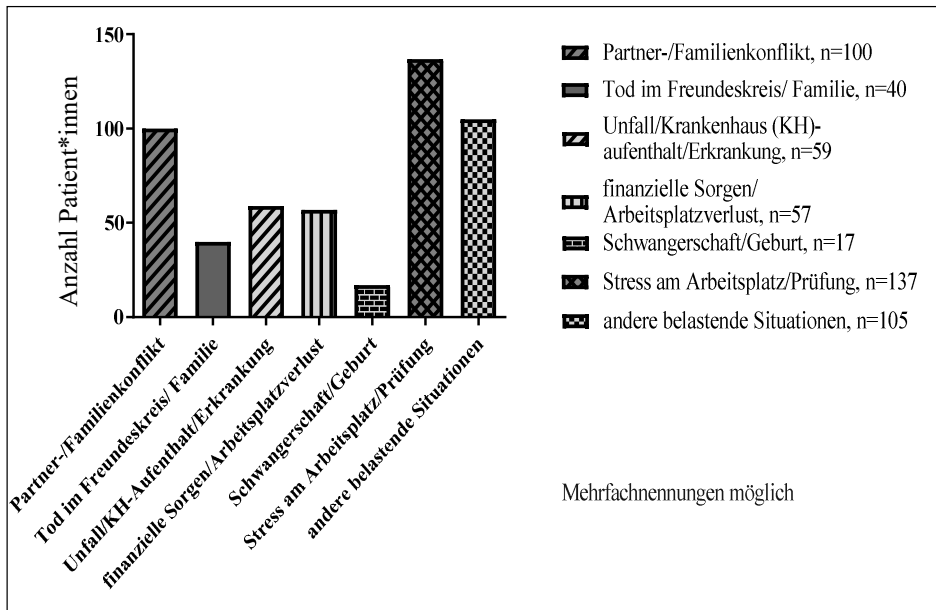


Abbildung 14: Psychische Belastungsfaktoren als Auslöser der CsU

Physikalische Belastung

Die Erfassung physikalischer Faktoren als symptomauslösende Stimuli erfolgte zur Differenzierung verschiedener bzw. Evaluation komorbider Urtikariaformen. Eine Überwärmung des Körpers war bei 150 (27,17 %) Patient*innen Auslöser urtikarieller Symptomatik (z. B. Fieber n = 8; 5,33 %, Sport n = 25; 16,67 %, Schwitzen n = 30; 20 %, körperliche Anstrengung n = 17; 11,33 %, Mehrfachnennungen). Andere provozierende physikalische Reize waren Wärmeeinwirkung (n = 79; 14,31 %), im Sinne von warmem Wasser (n = 24; 30,38 %) / Bettwärme (n = 5; 6,33 %) / Speisen (n = 2; 2,53 %, jeweils Mehrfachnennungen), Kälte (n = 64; 11,59 % - Wasser n = 11; 17,19 %, Wind n = 9; 14,06 %, Gegenstände n = 4; 6,25 %, Mehrfachnennungen) und Sonnenstrahlen (n = 52; 9,42 %). Physikalischer Stress, appliziert durch das Kratzen und Reiben einer Hautstelle oder durch längere Belastung von Körperregionen (z.B. Sitz beim Radfahren), führte bei 238 (43,12 %) der Patient*innen zumindest „manchmal“ zu Schwellungen. Der Kontakt mit Wasser löste nur in Ausnahmefällen Symptome aus (n = 35; 6,34 %).

Menstruation

Das Patient*innenkollektiv umfasste 267 menstruierende Patientinnen. 191 (71,54 %) registrierten keinen, sieben (2,62 %) einen sicheren Bezug zwischen dem Auftreten der CsU und der Menstruation. Die übrigen 69 Patientinnen beantworteten die Frage „Treten die

Nesselsuchtbeschwerden vorwiegend während oder vor Ihrer Regelblutung auf?“ mit „manchmal“ (n = 46, 17,23 %) oder „meistens“ (n = 23, 8,61 %).

Jahreszeiten

Saisonale Besonderheiten der CsU lagen in 10,51 % der Fälle vor (n = 58). Keine Besonderheiten registrierten 80,98 % der Patient*innen (n = 447). Eine erhöhte Frequenz der urtikariellen Symptomatik wurde in Abhängigkeit der Jahreszeiten beobachtet: Sommer und Winter jeweils in 26 Fällen (44,83 %), 20 Fälle im Frühling (34,48 %), 19 im Herbst (32,76 %, jeweils Mehrfachnennungen).

Beschwerden am Wochenende und im Urlaub

Positive Krankheitsverläufe wurden eher in Urlaubsphasen registriert (n = 135; 24,46 %). Konkrete Assoziationen bestanden in 6,52 % der Fälle („immer“, n = 13 (2,36 %); „meistens“, n = 23 (4,17 %)). Die Prozentzahl selbiger Angaben war für die Kategorie Wochenende deutlich geringer: 0,91 % („immer“, n = 0; „meistens“, n = 5). Die Häufigkeiten unspezifischer Symptomfluktuationen im Sinne gelegentlicher Besserungen („manchmal“) waren für beide Kategorien (Wochenende und Urlaub) mit 12,14 % (n = 67) bzw. 17,93 % (n = 99) ähnlich (s. Abb. 15 und 16).

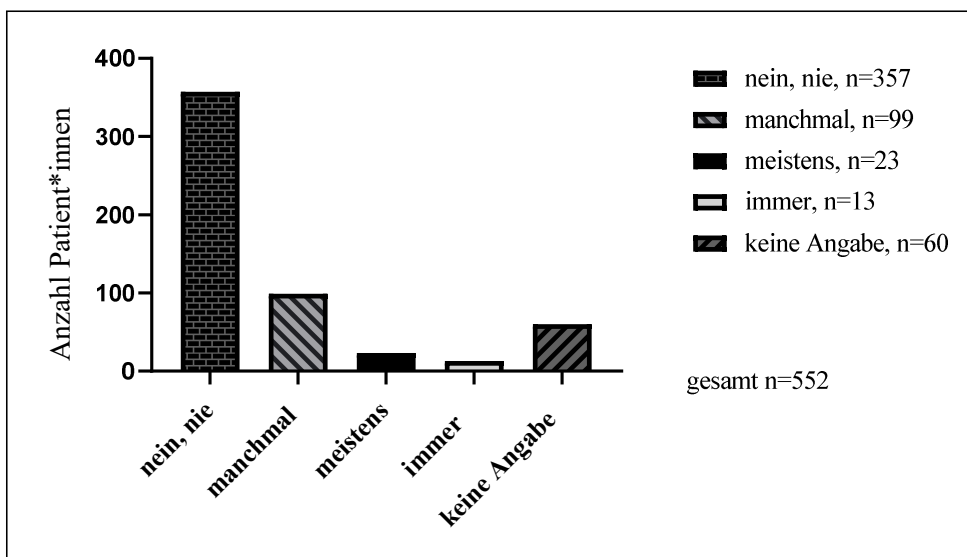


Abbildung 15: Besserung der Beschwerden im Urlaub.

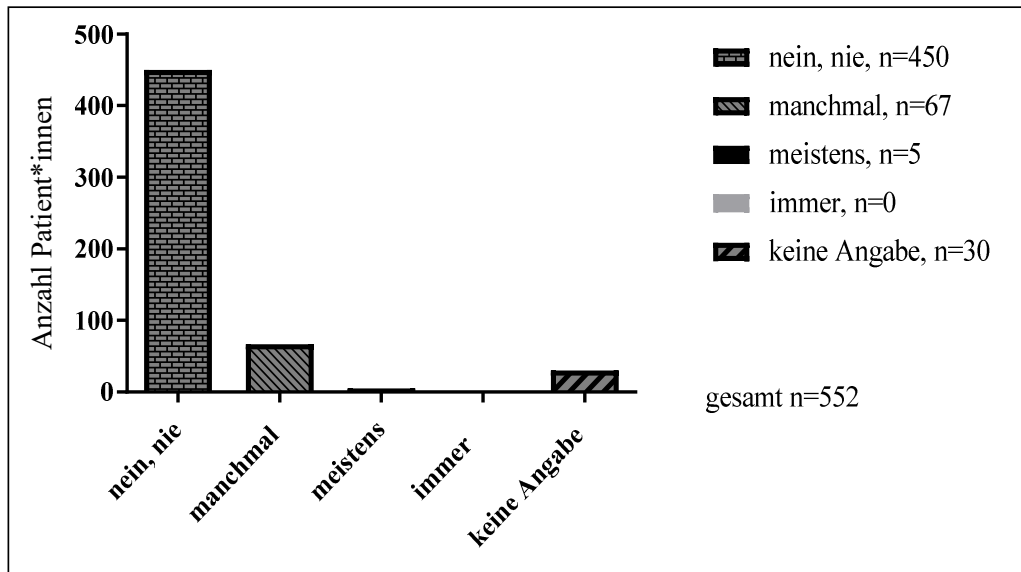


Abbildung 16: Besserung der Beschwerden am Wochenende

4.2.8 Familiäre Häufung

Die Familienanamnese war für die CsU in 11,96 % der Fälle (n = 66) positiv. Primär war die Mutter der Betroffenen erkrankt (n = 31; 46,97 %), gefolgt vom eigenen Kind (n = 19; 28,79 %), der Schwester (n = 14; 21,21 %) und dem Vater (n = 12; 18,18 %). Brüder der Erkrankten waren mit nur fünf Nennungen (7,58 %) am seltensten betroffen.

4.2.9 Therapeutische Ansätze

Eine ärztliche Konsultation aufgrund des aktuellen CsU - Schubes erfolgte in 528 (95,65 %) der Fälle. Die am häufigsten konsultierten Fachärzt*innen bzw. aufgesuchten medizinischen Einrichtungen waren niedergelassene Dermatolog*innen (n = 493; 93,37 %), gefolgt von Hausärzt*innen (n = 359; 67,99 %) sowie dermatologische Kliniken (n = 195; 36,93 %) und Notaufnahmen (n = 186; 35,23 %). Hausärztliche Notdienste wurden nur selten aufgesucht (n = 40; 7,58 %). 101 Patient*innen (19,13 %) gaben „andere Ärztin / Arzt“ an, zehn Patient*innen beantworteten die Frage nicht.

Hilfe wurde zudem bei der Familie (n = 225; 40,76 %) oder Freund*innen und Bekannten (n = 207; 37,5 %) gesucht. Apotheker*innen wurden seltener kontaktiert (n = 124; 22,46 %). Das Internet nutzten nur 32 Patient*innen (5,8 %). 125 der Befragten (22,64 %) nahmen keine Hilfsangebote in Anspruch.

Häufigkeit und Erfolgsraten schulmedizinischer Behandlungen

Der Einsatz schulmedizinischer Behandlungen erfolgte in 89,86 % der Fälle (n = 496). Eine Standardtherapie mit Antihistaminika/- allergika per os verabreicht erhielten 448 Patient*innen (90,32 %), die intravenöse Gabe erfolgte in 123 Fällen (24,8 %). Kortison wurde als Substanzklasse der zweiten Wahl entweder in Form von Tabletten und Saft (n = 232; 46,77 %) oder seltener als Injektion (n = 196; 39,52 %) verabreicht. Die Gabe von Kalzium (per injectionem n = 25; 5,04 %; per os n = 61; 12,3 %) war eher eine Ausnahme.

Diätetische Maßnahmen im Sinne einer pseudoallergenarmen Ernährung wurden bei 41,33 % (n = 205) genutzt. Unter der Antwortmöglichkeit „andere“ wurden diverse (auch nicht schulmedizinische) Behandlungskonzepte (z.B. heißes Wasser, Kompressen, Antibiotika, Kräuter- und Schwarztee) angegeben. Abb. 17.

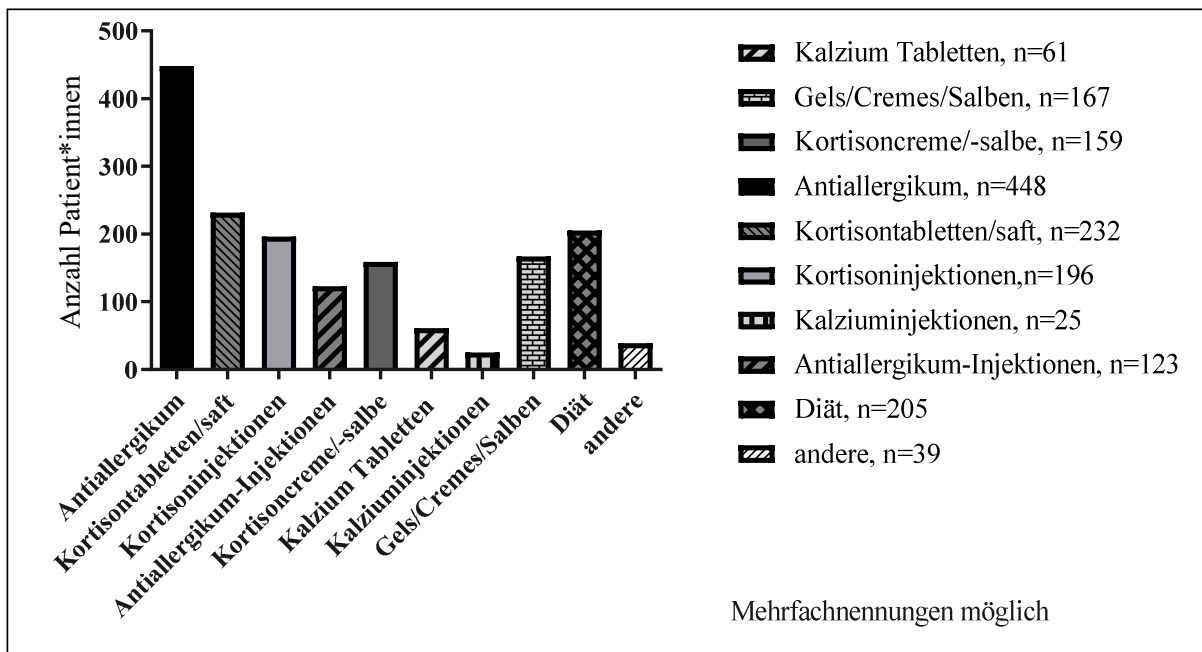


Abbildung 17: Häufigkeit verschiedener schulmedizinischer Behandlungsansätze.

Das therapeutische Ansprechen variierte in Abhängigkeit von der genutzten Substanz (Tab. 13). Hohe Erfolgsraten, im Sinne einer absoluten Beschwerdefreiheit, wurden primär durch die systemische Behandlung mit Kortison erreicht (n kumulativ = 155; 36,2 %). Die Response auf die first - line - Therapie mit Antihistaminika wurde überwiegend als „gut“ bzw. „leicht“ eingestuft (n = 169; 37,72 % bzw. n = 128; 28,57 %). Ausbleibende Erfolge wurden bei allen Therapien registriert, insbesondere allerdings unter diätetischen Maßnahmen (n = 85; 41,46 %).

Table 13: Häufigkeit und Erfolgsraten der im Fragebogen gelisteten häufigsten schulmedizinischen Behandlungen (Mehrfachnennungen möglich). Ges. - Gesamt, k. A. - keine Angabe

| Therapie | Ges. | Beschwerdefrei (%) | Gute Besserung (%) | Leichte Besserung (%) | Kein Erfolg (%) | K. A. (%) |
|-----------------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------|------------------|
| Kalziumtabletten | 61 | 1 (1,64) | 2 (3,28) | 10 (16,39) | 44 (72,13) | 4 (6,56) |
| Gels / Creme / Salben | 167 | 1 (0,60) | 26 (15,57) | 65 (38,92) | 66 (39,52) | 9 (5,39) |
| Kortisoncreme | 159 | 1 (0,63) | 38 (23,90) | 53 (33,33) | 54 (33,96) | 13 (8,18) |
| Antiallergikum p.o. | 448 | 32 (7,14) | 169 (37,72) | 128 (28,57) | 70 (15,63) | 49 (10,94) |
| Kortisontabletten | 232 | 77 (33,19) | 80 (34,48) | 30 (12,93) | 23 (9,91) | 22 (9,48) |
| Kortisoninjektionen | 196 | 78 (39,80) | 57 (29,08) | 23 (11,73) | 13 (6,63) | 25 (12,76) |
| Kalziuminjektionen | 25 | 4 (16) | 3 (12) | 4 (16) | 7 (28) | 7 (28) |
| Antiallergikum per injectionem | 123 | 31 (25,2) | 35 (28,46) | 16 (13,01) | 20 (16,26) | 21 (17,07) |
| Diät | 205 | 6 (2,93) | 25 (12,20) | 56 (27,32) | 85 (41,46) | 33 (16,10) |

Häufigkeit und Erfolgsraten alternativer Behandlungen

Alternativmedizinische Behandlungen erfolgten in 150 Fällen (27,17 %). Zu den am häufigsten genutzten Methoden zählten die Homöopathie (n = 50; 33,33 %), gefolgt von Entspannungsübungen (n = 41; 27,33 %), Akupunktur (n = 36; 24 %), Eigenblutbehandlung (n = 34; 22,67 %), Psychotherapie (n = 24; 16 %), Schüsslersalzen und Vitamin B 6 (jeweils n = 15; 10 %). Die Zahl mittels nicht näher definierter Enzyme, Probiotika, Histadestil und Leberreinigung behandelter Patient*innen lag jeweils im einstelligen Bereich.

Eine Beschwerdefreiheit wurde für singuläre Fälle unter einer Behandlung mit Homöopathie und einer Eigenbluttherapie beobachtet (je n = 1; 2 % bzw. 2,94 %). Eine „gute Besserung“

wurde (bei in dieser Kategorie jeweils geringen Fallzahlen) vor allem durch Probiotika (n = 2; 25 %), Enzyme (n = 1; 12,5 %) und Psychotherapie (n = 3; 12,5 %) erreicht. Eine maximal „leichte Besserung“ wurde für Entspannungsübungen (n = 13; 31,71 %), Schüsslersalze (n = 5; 33,33 %), Vitamin B6 (n = 2; 13,33 %), Histadestol (n = 1; 20 %) und Leberreinigungen (n = 1; 25 %) beobachtet. Bis auf die psychotherapeutische Behandlung (n = 10; 41,67 %) wiesen alle Maßnahmen ausbleibende Therapieerfolge in über 50 % der Fälle auf (Tab. 14).

Tabelle 14: Häufigkeit und Erfolgsraten alternativmedizinischer Behandlungen (Mehrfachnennungen möglich). Ges. - Gesamt, k. A. - keine Angabe

| Therapie | Ges. | Beschwerdefrei (%) | Gute Besserung (%) | Leichte Besserung (%) | Kein Erfolg (%) | K. A. (%) |
|--------------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------|------------------|
| Homöopathie | 50 | 1 (2,00) | 2 (4,00) | 17 (34,00) | 29 (58,00) | 1 (2,00) |
| Entspannungsübungen | 41 | 0 | 0 | 13 (31,71) | 25 (60,98) | 3 (7,32) |
| Akupunktur | 36 | 0 | 2 (5,56) | 10 (27,78) | 22 (61,11) | 2 (5,56) |
| Eigenblutbehandlung | 34 | 1 (2,94) | 3 (8,82) | 5 (14,71) | 24 (70,59) | 1 (2,94) |
| Psychotherapie | 24 | 0 | 3 (12,50) | 7 (29,17) | 10 (41,67) | 4 (16,67) |
| Schüsslersalze | 15 | 0 | 0 | 5 (33,33) | 8 (53,33) | 2 (13,33) |
| Vitamin B6 | 15 | 0 | 0 | 2 (13,33) | 12 (80,00) | 1 (6,67) |
| Enzyme | 8 | 0 | 1 (12,50) | 0 | 6 (75,00) | 1 (12,50) |
| Probiotika / Mikrobiologika | 8 | 0 | 2 (25,00) | 2 (25,00) | 4 (50,00) | 0 |
| Histadestol | 5 | 0 | 0 | 1 (20,00) | 3 (60,00) | 1 (20,00) |
| Leberreinigung | 4 | 0 | 0 | 1 (25,00) | 3 (75,00) | 0 |

4.2.10 Krankheitsbelastung

Durch die CsU bedingte Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben registrierten 519 Patient*innen (94,02 %). Das Ausmaß variierte von “ein wenig” (n = 165; 31,79 %) bis “maximal” (n = 46; 8,86 %). Nur 19 der 552 befragten Patient*innen (3,44 %) fühlten sich trotz der Erkrankung nicht beeinträchtigt (Abb. 18).

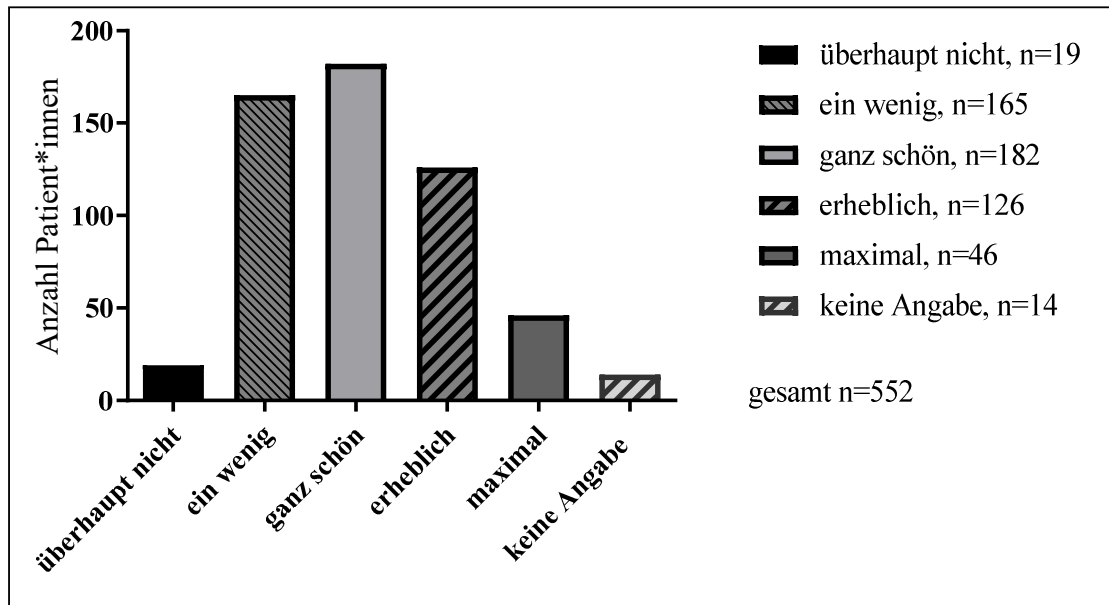


Abbildung 18: Grad der Beeinträchtigung durch die CsU im alltäglichen Leben

Schlafverhalten

Sowohl bei Quaddeln als auch bei Angioödemem lagen Schlafstörungen in den meisten Fällen „manchmal“ vor. Insgesamt traten Schlafstörungen bei Quaddeln (74,38 %) häufiger auf als bei Angioödemem (65,22 %, Tab. 15).

Tabelle 15: Häufigkeit von Schlafstörungen

| | Quaddeln n = 480 (%) | Angioödeme n = 414 (%) |
|--------------|----------------------|------------------------|
| Nein, nie | 123 (25,63 %) | 144 (34,78 %) |
| Ja, manchmal | 211 (43,96 %) | 177 (42,75 %) |
| Ja, häufig | 109 (22,71 %) | 41 (9,90 %) |
| Ja, immer | 37 (7,71 %) | 52 (12,56 %) |

Arbeits- / Schulunfähigkeit

Die Zahl temporär arbeits- / schulunfähiger und arbeits- / schulfähiger Patient*innen war ausgeglichen. 249 (45,11 %) der Patient*innen waren trotz Erkrankung zu jeder Zeit arbeits- oder schulfähig. 264 (47,83 %) fielen durch die CsU zumindest temporär aus. Die Zahl fehlender Angaben belief sich auf 39 (7,07 %).

Die Dauer der Arbeits- / Schulunfähigkeit überschritt nur in seltenen Fällen 6 Monate. Überwiegend betrug die Ausfallzeit 1 Woche bis maximal 1 Monat. Eine permanente Arbeitsunfähigkeit lag bei 4 Patient*innen vor (Abb. 19).

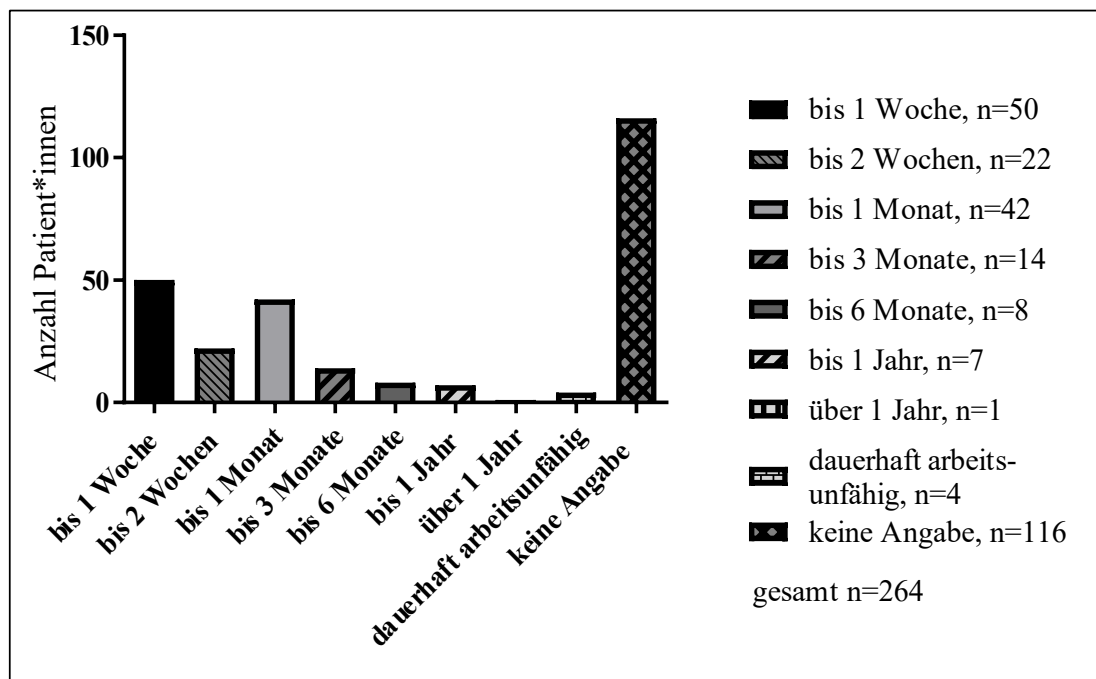


Abbildung 19: Dauer der Arbeits- / Schulunfähigkeit aufgrund der CsU

Finanzielle Belastung

Die Patient*innen verzeichneten durch ihre Erkrankung höhere finanzielle Ausgaben als Einbußen (48,37 % vs, 7,61 %). Zu den Ausgaben zählten privat erworbene Medikamente, Rezeptgebühren, Notfallbehandlungen, Fahrt- / Transportkosten und andere ärztliche Behandlungen. Finanzielle Einbußen ergaben sich durch Arbeitsausfälle. Sowohl die Ausgaben als auch die Einbußen überschritten 300 € in den meisten Fällen nicht (68,91 % bzw. 50 %), beliefen sich in 19,85 % und 38,10 % der Fälle allerdings auf über 500 € (Tab. 16).

Tabelle 16: Ausgaben und finanzielle Einbußen durch die Erkrankung in Euro

| | Finanzielle Ausgaben n= 267 (48,37 %) | Finanzielle Einbußen n= 42 (7,61 %) |
|-------------|--|--|
| ≤ 300 € | 184 (68,91 %) | 21 (50,00 %) |
| 301 – 500 € | 30 (11,24 %) | 5 (11,90 %) |
| > 500 € | 53 (19,85 %) | 16 (38,10 %) |

Krankheitssorgen

Sorgen in Bezug auf die CsU bzw. den Krankheitsverlauf bestanden in 94,93 % der Fälle (n = 524). Patient*innen befürchteten primär einen chronischen Verlauf ohne Heilungschancen (n = 459; 87,60 %), einen progressiven Verlauf (n = 364; 69,47 %) und eine der CsU zugrunde liegende, bislang unerkannte, schwere Erkrankung (n = 237; 45,23 %). Die Option „andere Sorgen“ umfasste u. a. unerträglichen Juckreiz, Arbeitsplatzverlust, Ästhetik, Rezidive, lebenslange Abhängigkeit von Medikamenten, soziale Ausgrenzung sowie eine reduzierte Lebensqualität (Abb. 20).

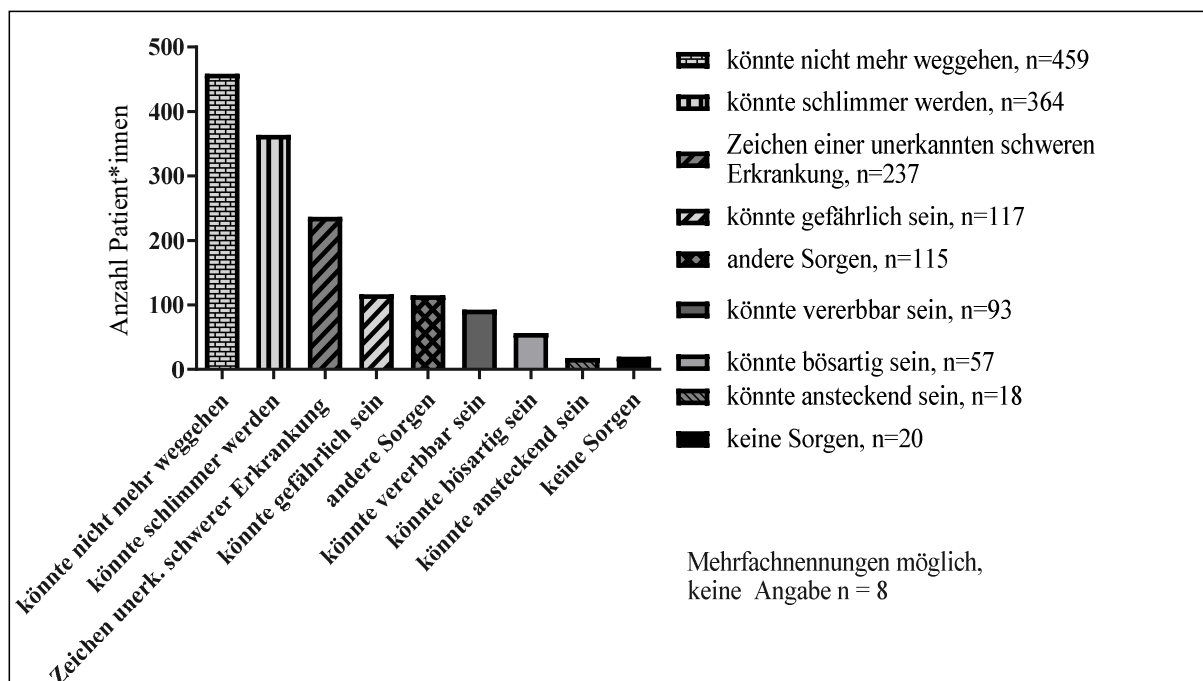


Abbildung 20: Sorgen der Patient*innen in Bezug auf die CsU

4.3 Zusammenhänge zwischen Patient*innen- und Erkrankungscharakteristika

Alter und Geschlecht

In allen Altersgruppen dominierte das weibliche Geschlecht, bei einer insgesamt deutlich höheren Fallzahl weiblicher Patienten. Verhältnismäßig prädisponiert waren insbesondere Frauen im jungen Erwachsenenalter (26 - 35 Jahre). Die Prävalenz nahm bei männlichen Patienten mit steigendem Alter stetig zu ($p < 0,04$, $n = 542$, Abb. 21).

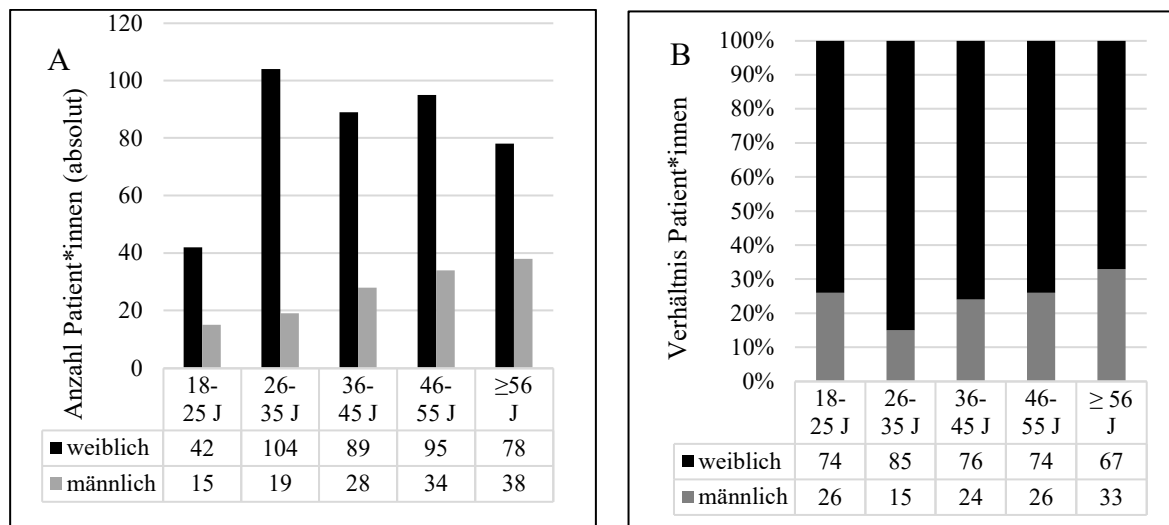


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht – Anzahl der männlichen und weiblichen Patienten in den verschiedenen Altersgruppen (A), Geschlechterverteilung in den verschiedenen Altersgruppen (B). J - Jahre.

Alter und Rauchverhalten

Der Anteil an Nichtraucher*innen war in allen Altersgruppen größer als der Anteil an Raucher*innen. Das Verhältnis der Raucher*innen zu Nichtraucher*innen war in den Altersgruppen von 18 - 45 Jahren relativ konstant. Ab 46 Jahren erreichte der Anteil Nichtraucherer erstmalig 60 %, ein deutlicher Zuwachs war ab 56 Jahren zu verzeichnen ($p < 0,0001$, $n = 537$, Abb. 22).

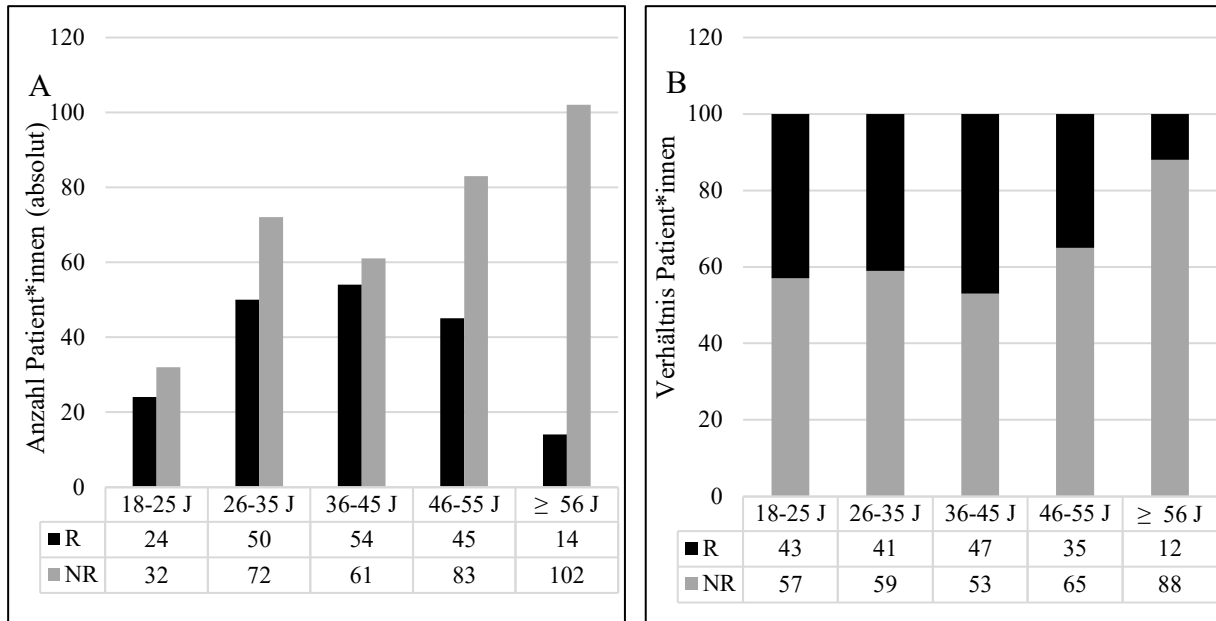


Abbildung 22: Alter und Rauchverhalten – Anzahl der Raucher*innen / Nichtraucher*innen in den verschiedenen Altersgruppen (A), Verhältnis Raucher*innen / Nichtraucher*innen in den verschiedenen Altersgruppen (B); J - Jahre. R- Raucher*innen, NR – Nichtraucher*innen

Alter und Arbeits- / Schulfähigkeit

Die verhältnismäßig höchste Zahl arbeits- / schulunfähiger Patient*innen war in der Altersgruppe 18 - 25 Jahre zu beobachten. Ab 26 Jahren nahm der Anteil arbeits- / schulfähiger Patient*innen zu und blieb bei einer Schwankung um wenige Prozentpunkte konstant. Erst ab 56 Jahren war eine deutliche Zunahme arbeits- /schulfähiger Patient*innen zu verzeichnen ($p < 0,0001$, Abb. 23)

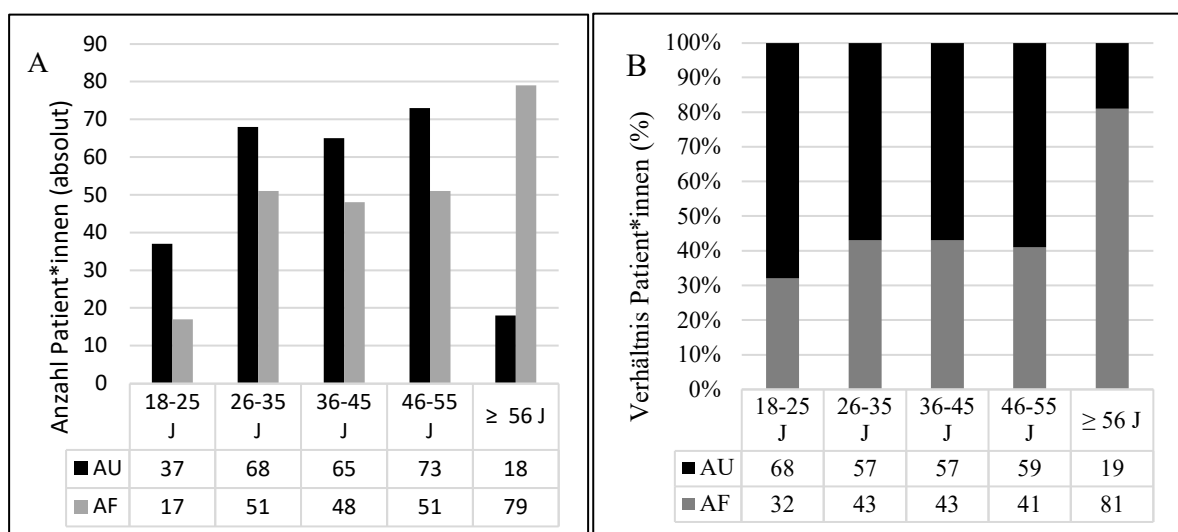


Abbildung 23: Alter und Arbeits- / Schulfähigkeit – Anzahl der arbeits- /schulfähigen und nicht arbeits- / schulfähigen Patient*innen in den verschiedenen Altersgruppen (A), Verhältnis arbeits- / schulfähiger und nicht arbeits- / schulfähiger Patient*innen in den verschiedenen Altersgruppen (B); J – Jahre, AU – Arbeitsunfähigkeit, AF – Arbeitsfähigkeit.

Alter und Frequenz der Angioödeme

Das Verhältnis eines maximal wöchentlichen Auftretens ((fast-) täglich und wöchentlich kombiniert) betrug in allen Altersgruppen maximal knapp 40 % (Altersgruppe 36 - 45 Jahre) mit dem geringsten Wert in der Altersgruppe 26 - 35 Jahre. Der Anteil einer monatlichen Symptomatik divergierte in den einzelnen Gruppen, mit einer deutlichen Differenz zwischen der jüngsten (16 %) und der ältesten Kohorte (49 %). Seltener als monatlich trat das Angioödem insbesondere in der Altersgruppe 18 - 25 Jahre auf, ab 56 Jahren bestand eine höhere Frequenz ($p < 0,0046$, $n = 394$, Abb. 24).

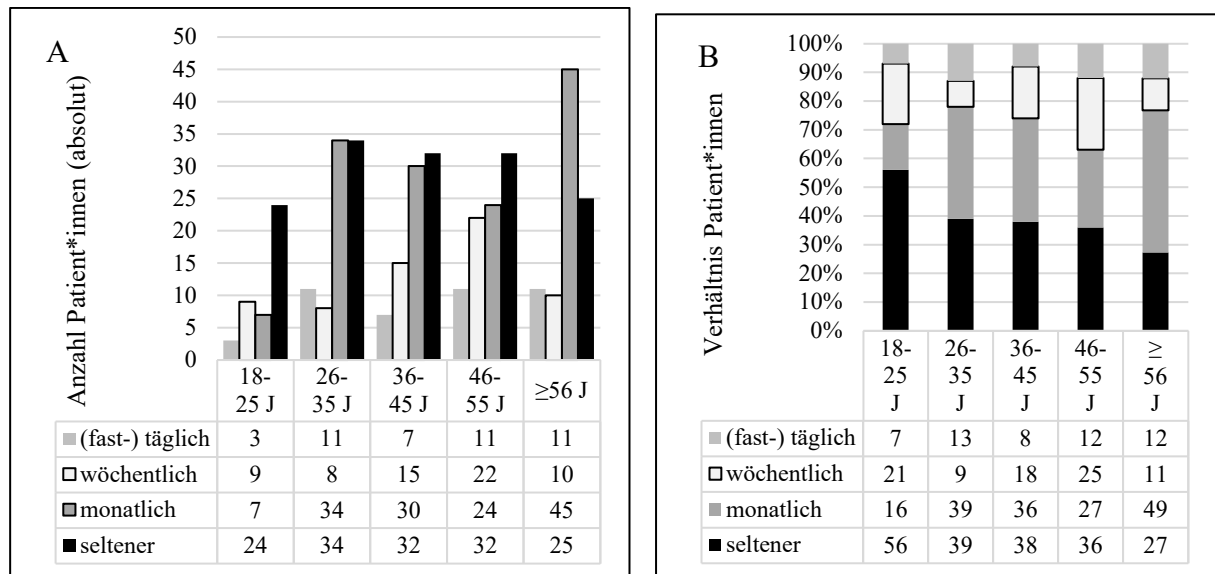


Abbildung 24: Alter und Häufigkeit des Auftretens eines Angioödems – Anzahl der Patient*innen in den verschiedenen Alters- und Häufigkeitsgruppen (A), Verhältnis der Häufigkeitsgruppen in den verschiedenen Altersgruppen (B); J - Jahre.

Geschlecht und Häufigkeit des Auftretens von Quaddeln

Das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Patienten fluktuierte in den Kategorien „täglich“ bis „monatlich“ um wenige Prozentpunkte, mit einer weiblichen Prädominanz. Eine deutliche Zunahme des Anteils männlicher Patienten war in der Kategorie „seltener“ zu beobachten ($p < 0,001$, $n = 487$, Abb. 25).

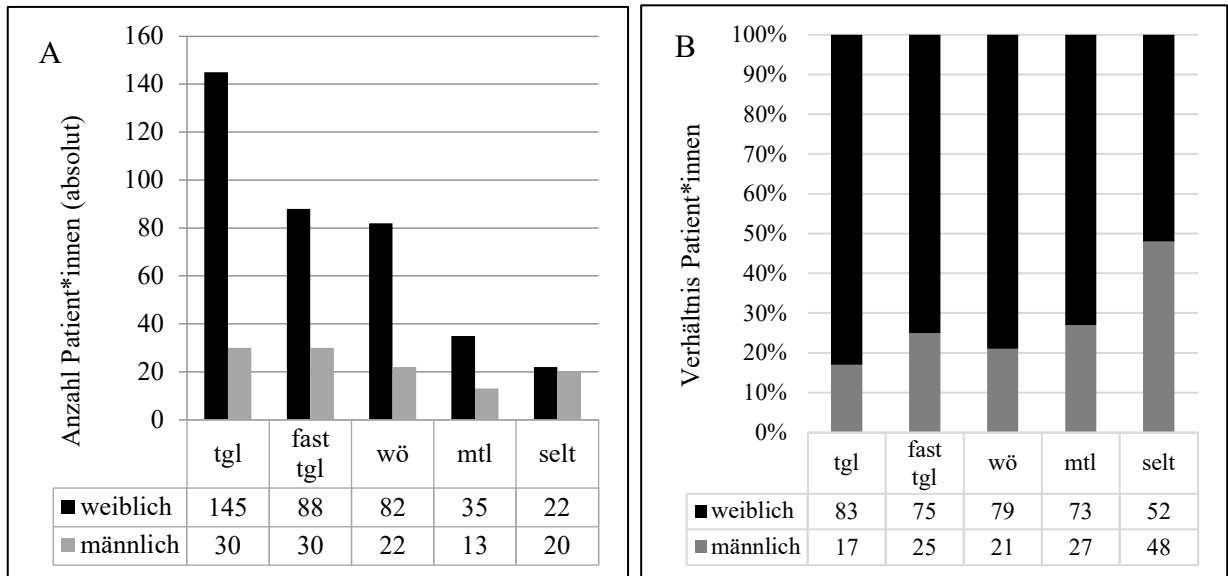


Abbildung 25: Geschlecht und Häufigkeit des Auftretens von Quaddeln – Anzahl männlicher und weiblicher Patienten in den verschiedenen Häufigkeitsgruppen (A), Geschlechterverhältnis in den Häufigkeitsgruppen (B); Legende: tgl - täglich, wö - wöchentlich, mtl - monatlich, selt - seltener

Geschlecht und Rauchverhalten

In allen Kategorien (Zigaretten / Tag) überwog der Anteil weiblicher Patienten, wobei die Zahl konsumierter Zigaretten bei Patientinnen überwiegend bei 10 Stück pro Tag lag und der Anteil weiblicher Patienten in dieser Kategorie das Maximum erreichte. Der Anteil männlicher Raucher stieg mit der Menge täglich konsumierter Zigaretten und erreichte bei einer Zahl von ≥ 20 Zigaretten pro Tag das Maximum ($p < 0,04$; $n = 176$; Abb. 26). Insgesamt lag der Anteil weiblicher Raucher bei 72,63 %, der Anteil männlicher Raucher lag bei 27,37 %.

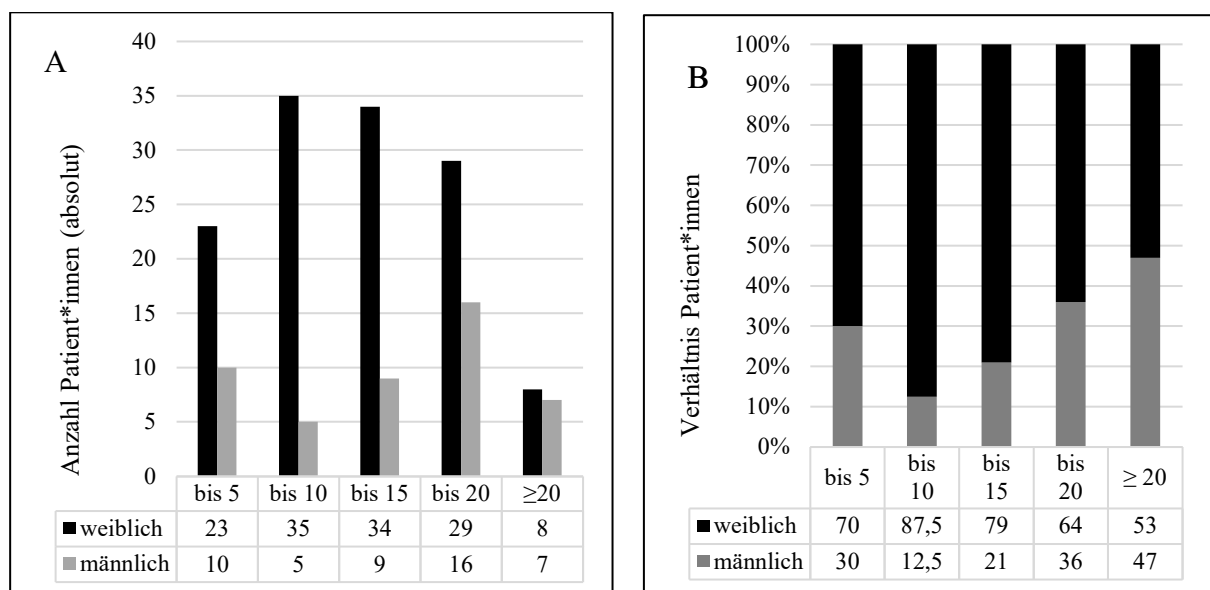


Abbildung 26: Geschlecht und Anzahl der Zigaretten pro Tag – Anzahl männlicher und weiblicher Patienten in den verschiedenen Konsumgruppen (A), Geschlechterverhältnis in den Konsumgruppen (B).

Symptomausprägung und Rückbildungsdauer der Quaddeln

Die Rückbildungsdauer einzelner Quaddeln war abhängig von der Symptomausprägung (nur Quaddeln (Q+ A-), Quaddeln + Angioödeme (Q+ A+)). Im Falle einer Rückbildung innerhalb von maximal 2 Stunden war das Verhältnis zwischen Q+A- und Q+ A+ relativ ausgeglichen, mit einer leichten Überlegenheit einer singulären Ausprägung von Quaddeln in der Kategorie „Minuten bis Stunden“. Mit zunehmender Rückbildungsdauer nahm auch das Verhältnis der Symptomkonstellation Q + A + zu. Bei einer Rückbildungsdauer von bis zu 12 Stunden überwog der Anteil von Q+ A+ mit knapp 90 %, bei maximal 24 Stunden lag der Anteil sogar über 90 % ($p < 0,0001$, $n = 400$, Abb. 27).

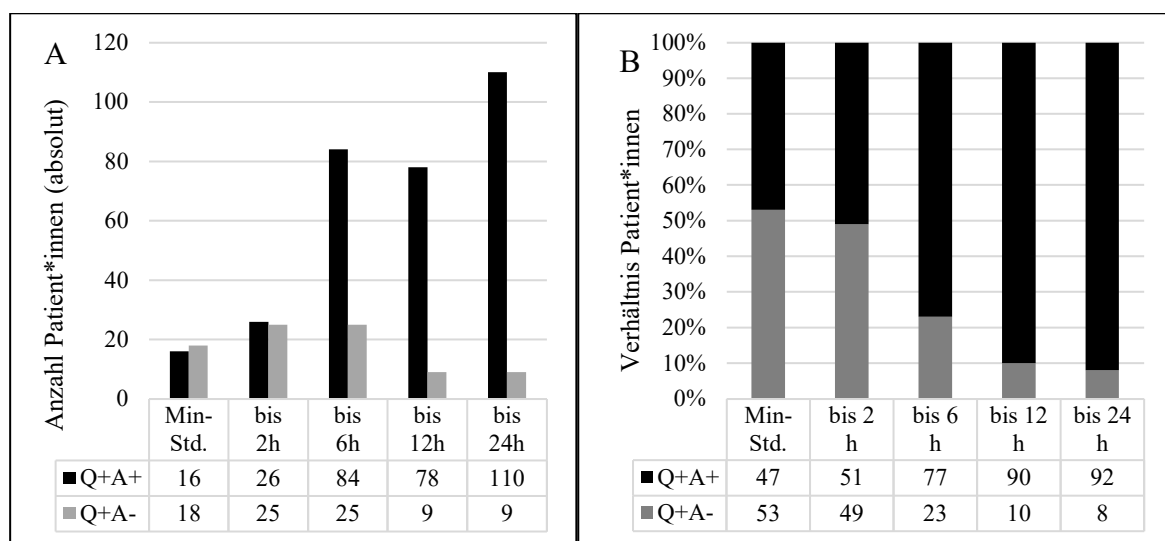


Abbildung 27: Symptomausprägung und Rückbildungsdauer der Quaddeln – Anzahl der Patient*innen mit Quaddeln (Q+ A-) bzw. mit Quaddeln und Angioödem (Q+ A+) nach der Rückbildungsdauer der Quaddeln (A), Q+ A- / Q+ A+ - Verhältnis nach der Rückbildungsdauer (B).

Symptomausprägung und Quaddeldurchmesser

Ein ähnliches Muster zeigte sich bei der Größe der Quaddeldurchmesser in Abhängigkeit von der Symptomausprägung. Die Verteilung von Q+ A+ zu Q+ A- betrug bei dem kleinsten Durchmesser von maximal 1 cm ca. 70 : 30 %. Größere Durchmesser gingen mit einem zunehmenden Anteil von Q+ A+ einher. Die maximale Ausprägung dieser Verteilung war bei einem Quaddeldurchmesser von maximal 10 cm erreicht. Eine leichte Zunahme des Anteils von Q + A – war ab einem Durchmesser von > 10 cm zu beobachten, der Ausgangswert von 30 % bei einer Größe von maximal 1 cm wurde jedoch nicht erreicht ($p < 0,019$, $n = 456$, Abb. 28).

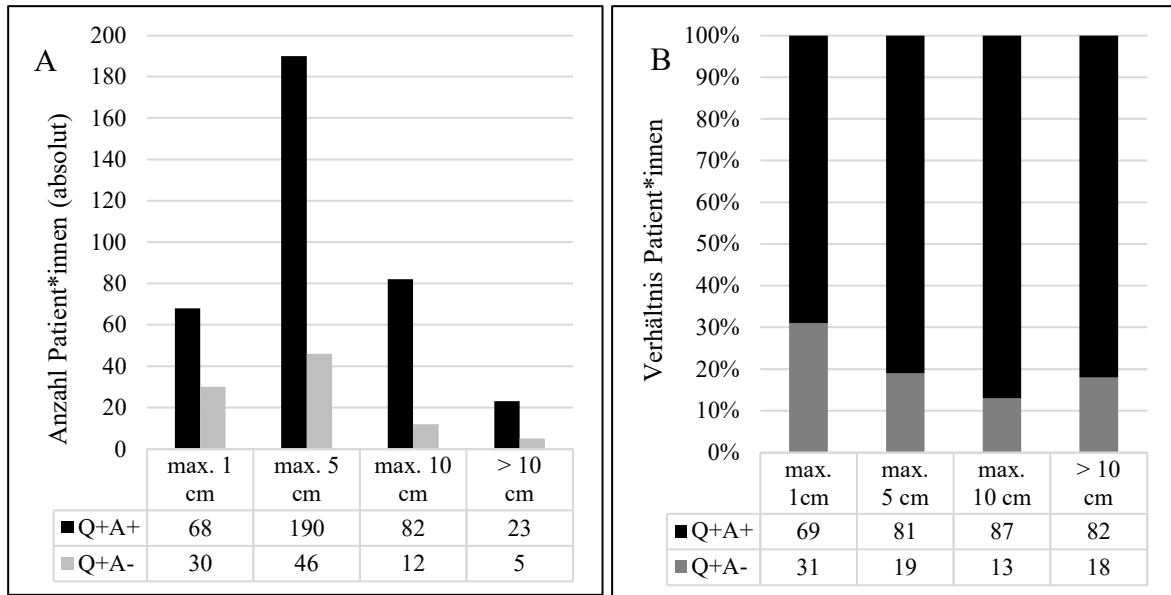


Abbildung 28: Symptomausprägung und Quaddeldurchmesser – Anzahl der Patient*innen mit Quaddeln (Q+ A-) bzw. mit Quaddeln und Angioödemen (Q+ A+) nach dem Quaddeldurchmesser (cm) (A), Q+A- / Q+A+ -Verhältnis nach dem Quaddeldurchmesser (B).

Symptomausprägung und Arbeits- / Schulfähigkeit

Das Verhältnis arbeits- / schulunfähiger (AU) zu arbeits- / schulfähiger (AF) Patient*innen lag bei isolierter Quaddelsymptomatik bei 34 : 66 %. Ein höherer Anteil arbeits- /schulunfähiger Patient*innen ging jeweils mit der alleinigen oder simultanen Ausprägung von Angioödemen einher und erreichte in beiden Kategorien ähnliche Werte, mit AU zu AF = 55 : 45 bei Q+ A+ und AU zu AF = 57 : 43 bei Q- A+ ($p < 0,0007$, Abb. 29) .

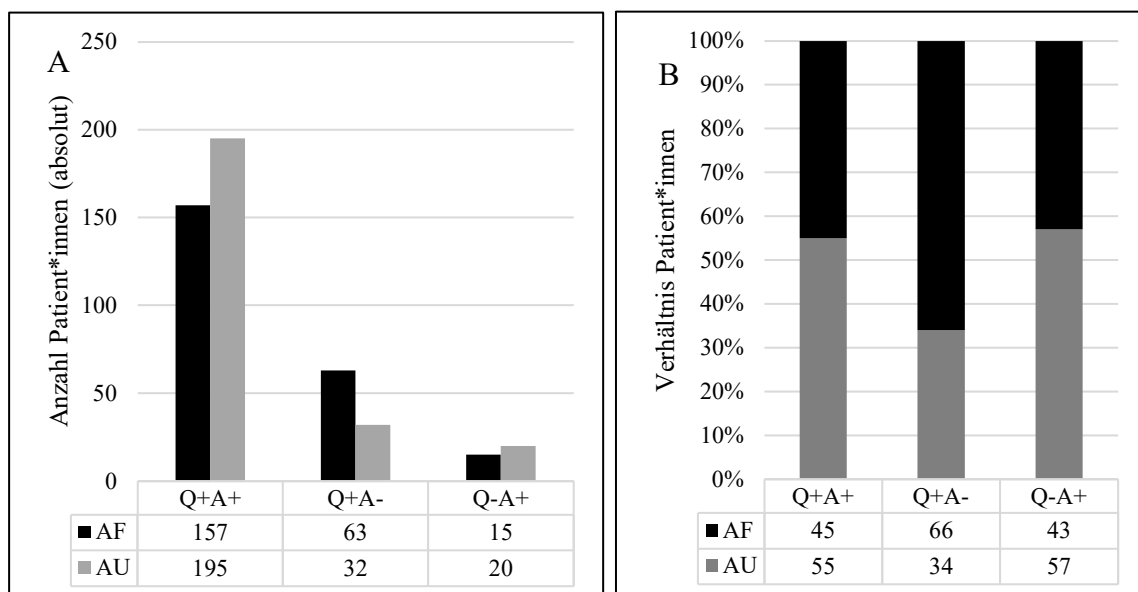


Abbildung 29: Symptomausprägung und Arbeits- / Schulfähigkeit – Anzahl der arbeits- / schulfähigen (AF) und arbeits- / schulunfähigen (AU) Patient*innen mit Quaddeln (Q+ A-), mit Angioödemen (Q- A+) sowie mit Quaddeln und Angioödemen (Q+ A+) (A), Verhältnis der Patient*innen (B).

Nicht – signifikante Ergebnisse wurden aus Platzgründen nicht dargestellt, sind aber vollständigshalber im Anhang aufgeführt (Anhang, 9.1; Tab. 18).

5. Diskussion

5. 1. Spezifische Fragestellungen

1 a + b) Therapeutisches Ansprechen (H1 - Antihistaminika der 2. Generation) in Abhängigkeit der gesamt - IgE - Konzentration und Symptomausprägung in Abhängigkeit der TPO - AK - Konzentration

Laborchemisch sind bei CsU Patient*innen häufig erhöhte gesamt - IgE - Konzentrationen, insbesondere spezifisches anti - TPO - IgE nachweisbar [63]. In der Literatur wird eine Korrelation zwischen erhöhten gesamt - IgE - Werten und einem schwereren bzw. längeren Verlauf der CsU beschrieben [68]. Unsere Untersuchung stützte sich auf den Gedanken, dass schwerere Verläufe der CsU bei erhöhten gesamt - IgE - Konzentrationen auf ein vermindertes Ansprechen auf Antihistaminika zurückzuführen sein könnten. Hohe gesamt - IgE - Konzentrationen könnten dabei zu einer ausgeprägten Stimulation von Mastzellen führen, die wiederum in großen Mengen Histamin sekretieren. Antihistaminika konkurrieren mit Histamin um den entsprechenden Rezeptor, wobei die Bindung letztlich aufgrund des großen Angebotes zugunsten des Histamins erfolgt [183]. Die Effekte der gesamt - IgE - Konzentrationen auf die Therapie der CsU werden in der Literatur primär für Omalizumab beschrieben. Unsere Untersuchung ergab weder einen mediierenden noch moderierenden Effekt p. o. oder i. v. verabreichter Antihistaminika auf die Krankheitsaktivität (UAS7) bei erhöhten gesamt - IgE - Konzentrationen. Unser Ergebnis deckt sich mit dem anderer Arbeitsgruppen, die keine Korrelation zwischen der Response und der Höhe der gesamt - IgE - Werte nachwiesen [89, 184, 185]. Bei Therapierefraktärität unter Antihistaminika hat sich der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper gegen Immunglobulin E, Omalizumab, bewährt [130, 186]. Das gute Ansprechen auf dieses Medikament und die signifikant reduzierten gesamt - IgE - Level bei Nonrespondern weisen auf die Bedeutung des IgE in der Pathogenese der CsU hin. Auf weitere Untersuchungen der Interaktion zwischen gesamt - IgE - Konzentrationen und Antihistaminika kann dagegen verzichtet werden.

TPO - AK sind gegen die Thyreoperoxidase, ein für die Synthese der Schilddrüsenhormone relevantes Enzym, gerichtete Antikörper. In der Durchschnittsbevölkerung sind die AK bei ca. 10 % der Untersuchten nachweisbar [187]. Schilddrüsenerkrankungen zählen zu den häufigsten Komorbiditäten der CsU. TPO - Antikörper können bei CsU Patient*innen Effektorzellen aktivieren und zu einer Exazerbation der Symptomatik führen [63]. Im Falle einer Exazerbation sind erhöhte TPO - AK Konzentrationen nachweisbar [179]. Auch eine längere

Erkrankungsdauer wurde bei CsU Patient*innen mit nachgewiesenen TPO - Antikörpern im Vergleich zu jenen ohne beobachtet [60]. Wir untersuchten die Schwere der CsU, gemessen anhand der Quaddeldurchmesser und dem Auftreten eines Angioödems in Abhängigkeit des TPO - Antikörperstatus. Zwischen den Gruppen mit erhöhten und normwertigen TPO - AK Konzentrationen bestand kein signifikanter Unterschied in den Durchmessern der größten oder meisten Quaddeln, wohl aber beim Auftreten eines Angioödems. Dieses war bei erhöhten Antikörperkonzentrationen häufiger zu beobachten. Die Assoziation zwischen Angioödem und einem insgesamt schwereren Krankheitsverlauf konnten wir auch anhand einer erhöhten Rate arbeits- / schulunfähiger Patient*innen beim Auftreten eines Angioödems nachweisen. Die Hypothese einer Assoziation zwischen erhöhten TPO - AK Konzentrationen und der Schwere der CsU ist somit für den Parameter „Angioödem“ gegeben, für die Durchmesser der Quaddeln allerdings zu verwerfen. Zumindest für das Vorliegen erhöhter TPO - AK - Konzentrationen konnten einige Studien zeigen, dass eine zusätzliche medikamentöse Therapie mit Levothyroxin die urtikarielle Symptomatik lindern kann [71, 74]. Letztlich bleibt offen ob bzw. inwiefern die orale Substitution von Levothyroxin einen protektiven Effekt auf die Ausbildung von Angioödem hat.

2 a) Gesamt - IgE - Konzentration und therapeutisches Ansprechen (H1 - Antihistaminika der zweiten Generation) in Abhängigkeit des Raucherstatus

Zigarettenrauch ist mit dermatologischen Erkrankungen, wie der Psoriasis und dem Angioödem assoziiert [188, 189]. Im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen wurde ein erhöhter Raucher*innenanteil bei der CsU nachgewiesen [190]. Raucher*innen weisen erhöhte IgE - Werte auf, welche wiederum mit schwereren Verläufen der CsU assoziiert sind [68, 166].

Von der untersuchten Population rauchten mehr Frauen als Männer (72, 63 % vs. 27,37 %) bei einem insgesamt deutlich höheren Anteil weiblicher Patienten. Mit steigender Zahl täglich konsumierter Zigaretten nahm jedoch der Anteil männlicher Raucher zu ($p < 0,04$ Abb. 26). Die Zahl der Nichtraucher*innen nahm unabhängig vom Geschlecht mit steigendem Alter signifikant zu ($p < 0,0001$, Abb. 22). Wir untersuchten auf Grundlage aktueller Forschungsergebnisse die gesamt - IgE - Konzentrationen der eingeschlossenen Patient*innen und das Ansprechen auf Antihistaminika unter der Annahme, dass der Konsum von Zigaretten einen negativen Effekt auf die Wirkung von Antihistaminika bei der CsU hat.

In der untersuchten Population wiesen Raucher*innen mit 62,0% einen höheren Anteil für einen gesamt - IgE - Normalbefund auf als Nichtraucher*innen (39,2%). Dieses Ergebnis deckt sich

somit nicht mit den publizierten Studien, die wie bereits erwähnt, erhöhte Werte bei Raucher*innen nachweisen konnten [68, 166]. Möglich wäre eine den Daten nicht zu entnehmende, vorangegangene Behandlung mittels Omalizumab, wodurch es zu einem Anstieg der gesamt - IgE - Konzentration kommen kann [191, 192].

Das Ansprechen auf Antihistaminika, wenn per os verabreicht, war bei Raucher*innen signifikant besser als bei Nichtraucher*innen. Bei intravenöser Gabe zeigte sich kein Unterschied. Vergleichbare Studien konnten nicht gefunden werden. Zigarettenrauch wirkt als Induktor des Cytochrom - P450 (CYP) 1A2, eine für die Metabolisation verschiedener Arzneimittel relevante Cytochrom - P450 Isoform, wodurch bei einigen Medikamenten, wie Clozapin oder Theophyllin, eine Dosissteigerung zur Prävention einer Fehldosierung erforderlich wird [193-196]. Da Antihistaminika je nach Wirkstoff jedoch primär über CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert werden, kann das bessere Ansprechen von Raucher*innen auf Antihistaminika p. o. hierdurch nicht erklärt werden, zumal dann ein ähnliches Ergebnis bei intravenöser Gabe zu erwarten gewesen wäre [197]. Diskutiert werden kann ein möglicher Effekt von Zigarettenrauch auf den first - pass - Metabolismus. Dieser beschreibt den Metabolismus einer Substanz, insbesondere in der Leber, mit konsekutiver Wirkung auf die Bioverfügbarkeit dieser [198]. Umgangen werden kann der first - pass Effekt z. B. mittels intravenöser Applikation [198]. Rauchen wird mit strukturellen hepatischen Veränderungen, wie der Fibrosierung oder Verfettung assoziiert, was wiederum die intrahepatische Metabolisierung reduziert und die Bioverfügbarkeit erhöht [199, 200]. Zur Bestätigung dieser Hypothese fehlen allerdings entsprechende Daten. Obwohl unsere Ergebnisse einen protektiven Effekt von Zigarettenrauch auf den Verlauf der CsU zeigen, sind weitere prospektive Studien notwendig, um die genauen Mechanismen und mögliche Therapiestrategien zu erforschen.

2 b) Ländliche Umgebung als potenziell protektiver Faktor

Sowohl das Auftreten einer Urtikaria, als auch das von Angioödemem wird mit einer verminderter Luftqualität in Verbindung gebracht [201, 202]. Wir untersuchten daher, ob das Leben in ländlicher Umgebung, unter der Annahme einer besseren Luftqualität, geringerer Schadstoffbelastung und niedrigerer Stressexposition, einen protektiven Faktor bei der Ausbildung CsU typischer Symptome darstellt. Statistisch gesehen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Leben in ländlicher Umgebung bzw. in der Stadt und dem Auftreten der Symptomatik.

Luftverschmutzung stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung verschiedener Krankheiten dar. Die wesentlich pathogenen Faktoren sind Feinstaub, Ozon und Stickstoffmonoxid. Die direkte (durch Oxidantien) oder indirekte (durch das Entstehen von Sauerstoffradikalen) Wirkung auf molekularer Ebene hat u. a. Effekte auf inflammatorische Prozesse, bei erhöhtem Verbrauch der Antioxidantien [202, 203]. Sowohl für die akute Urtikaria als auch die chronische spontane Urtikaria konnte erhöhter oxidativer Stress anhand verschiedener Marker nachgewiesen werden [204]. Eine erhöhte Frequenz notfallmäßiger Vorstellungen bei der CsU in Abhängigkeit von der Luftqualität wurde registriert [202]. Kedarisetty et al. wiesen auch für das Auftreten von Angioödemem eine positive Korrelation mit luftverschmutzenden Partikeln nach [201]. Ein fehlender Einfluss luftverschmutzender Partikel auf die CsU wurde dagegen für Kinder beobachtet [205]. Unterschiede in der Symptomausprägung fanden sich in Abhängigkeit der Wohnumgebung in unserem Kollektiv nicht. Aufgrund fehlender ergänzender Marker, wie Feinstaubbelastung oder Luftverschmutzungs - Indizes, kann unser Ergebnis nur zur Orientierung genutzt werden. Auch geographische Daten müssten zur Spezifizierung erhoben werden. Da durch den Klimawandel eine Zunahme ozon- und feinstaubassoziiertes Mortalitäten und Morbiditäten erwartet wird und Assoziationen zur chronischen spontanen Urtikaria bzw. Angioödemem belegt wurden, sollten sich prospektive Arbeiten anschließen [206].

Eine urbane Umgebung ist mit einer erhöhten, vor allem sozialen, Stressexposition assoziiert [207, 208]. Die Aktivität von Hirnarealen, die z. B. Bedrohungsreize registrieren (Amygdala), korreliert mit der Größe der Stadt [209]. Hohe Stresslevel bedingen wiederum eine vorzeitige Mortalität und eine erhöhte Krankheitsrate [210, 211]. Chung et al. wiesen bei CsU Patient*innen eine intensivere Wahrnehmung stressvoller Ereignisse und ein rascher eintretendes Überforderungserleben nach [212]. Stress wird generell, auch als Triggerfaktor, mit der CsU assoziiert [213, 214]. In der vorliegenden Population vermuteten 176 Patient*innen (31,88 %) Stress als Auslöser der CsU. Obwohl wir keine Korrelation zwischen der Wohnumgebung und Symptomausprägung nachweisen konnten, bleibt zu klären, inwieweit eine urbane Umgebung Effekte auf den Krankheitsverlauf haben kann. Entsprechende Literatur liegt bisher nicht vor. Wird von einer erhöhten Vulnerabilität in Bezug auf Stress bei CsU Patient*innen ausgegangen und sich anhand der Studienlage zu erhöhter Stressexposition in städtischen Umgebungen orientiert, sollten thematisch ähnliche Untersuchungen folgen. Die Ergebnisse unserer Arbeit sind durch fehlende bzw. unspezifische Daten eingeschränkt. Eine Untersuchung einzelner Faktoren war daher nicht möglich. Prospektive Studien sollten ein

breites Spektrum an potenziell protektiven bzw. nachteiligen Faktoren in Assoziation mit der Wohnumgebung abdecken.

3) Vergleich der Symptomausprägung in verschiedenen Altersgruppen

Die CsU kann in jedem Alter auftreten, der Alterspeak wird in der Literatur im Durchschnitt mit 40 - 54 Jahren angegeben [145, 146, 215]. Auf dieser Grundlage untersuchten wir, inwiefern die hohe Prävalenz in der genannten Altersgruppe durch eine stärkere Symptomausprägung zu erklären ist. Es zeigte sich ein entgegengesetzter Trend, wobei ein größerer maximaler Quaddeldurchmesser in der Altersgruppe von 18 - 39 Jahren zu beobachten war. Im Vergleich zu Patient*innen höheren Alters (55 + Jahre) ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied. In der Literatur wird ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für das mittlere bis höhere Erwachsenenalter mit der niedrigsten Prävalenz ab 80 Jahren beschrieben [164, 216]. Inwiefern sich die Symptomausprägung zwischen den Altersgruppen unterscheidet, wurde bislang nicht untersucht. Die höhere Prävalenz in spezifischen Altersgruppen kann möglicherweise auf den Wegfall oder das Hinzukommen diverser Faktoren zurückzuführen sein: denkbar wären im Alter eher auftretende Komorbiditäten, die zu häufigeren Arztbesuchen mit ggf. entsprechender fachärztlicher Weiterleitung führen. In jüngeren Altersgruppen könnten trotz stärkerer Symptomatik z. B. soziale Pflichten, wie Kinderbetreuung, Arztbesuche verhindern. Inwiefern sich die unterschiedliche Symptomausprägung bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patient*innen erklären lässt, könnte in prospektiven Studien untersucht werden. Im Vordergrund könnten hierbei auch typische altersabhängige Faktoren, wie hormonelle Einflüsse, stehen.

5.2 Deskriptive Erfassung

Population

Das Patient*innenkollektiv der vorliegenden Arbeit zeigt eine deutliche weibliche Dominanz (Verhältnis w : m = 3 : 1). Frauen wiesen in aktiven Krankheitsphasen zudem häufiger Quaddeln auf als Männer ($p < 0,001$, Abb. 25). Einige Autor*innen dokumentierten eine Prädisposition des weiblichen Geschlechts, das Verhältnis wird mit 2 : 1 bis 4 : 1 (w : m) angegeben [20, 217, 218]. Die genauen Mechanismen sind unklar, ursächlich diskutiert werden einerseits autoimmune, andererseits hormonelle Komponenten [5, 219].

Das Durchschnittsalter der Patient*innen lag bei 43,6 Jahren (Abb. 7). Der Prävalenzhöhepunkt der CsU liegt zwischen 40 und 54 Jahren [145, 146]. Sowohl die Alters- als auch die Geschlechterverteilung deckt sich somit mit den Ergebnissen publizierter Arbeiten.

Symptomausprägung

Die simultane Expression von Quaddeln und Angioödemem wird in 33 - 67 % der Fälle beschrieben [20, 96, 220, 221]; das isolierte Auftreten von Quaddeln kommt in 29 - 65 % der Fälle, jenes von Angioödemem in 1 - 13 % der Fälle vor [20, 222]. Diese Verteilung deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen unserer Arbeit, allerdings unterscheiden sich unsere Daten zu den Literaturangaben in der Häufigkeit des isolierten Auftretens von Quaddeln (19,22 % vs. 29 - 65 %, Tab. 8). Ein möglicher Erklärungsansatz könnten Unterschiede im Patient*innenkollektiv und das Alter der gelisteten Arbeiten sein (diese liegen mehrere Jahre zurück [20, 222]). Ob bzw. inwiefern aktuellere Behandlungsansätze, bspw. mit Omalizumab, die Ausprägung der Symptomatik dahingehend beeinflussen, kann nur im Rahmen prospektiver Arbeiten untersucht werden. Letztlich können die Differenzen in der Häufigkeit der Symptomausprägung auch auf den zu erwartenden Leidensdruck und damit einhergehende Unterschiede in der Hospitalisierungsrate zurückzuführen sein.

Wir beobachteten eine im Vergleich zu anderen Symptomkonstellationen signifikant verkürzte Rückbildungsdauer der Quaddeln beim isolierten Auftreten dieser ($p < 0,0001$, Abb. 27). Unabhängig von der Symptomkonstellation betrug der Quaddeldurchmesser in den meisten Fällen bis zu 5 cm. Größere Durchmesser gingen mit der simultanen Ausbildung von Quaddeln und Angioödemem häufiger als mit einem alleinigen Auftreten von Quaddeln einher ($p < 0,019$, Abb. 28). Die Ergebnisse implizieren einen komplizierteren Krankheitsverlauf durch das Bestehen von Angioödemem. Bestätigende Beobachtungen machten die Arbeitsgruppen um Coutinho, die 2020 die Frequenz der Krankheitsexazerbationen mit dem Vorhandensein von Angioödemem korrelierten und die Arbeitsgruppe um Sussman et al., die eine erhöhte Krankheitsaktivität durch Angioödemem nachwiesen [223, 224]. Unsere Daten zeigen zudem eine Frequenzzunahme der Angioödemem mit steigendem Alter ($p < 0,0046$, Abb. 24). Inwiefern diese Beobachtung möglicherweise durch die Einnahme Angioödemem - induzierender Medikamente wie ACE - Hemmer (die Nebenwirkung tritt in 0,1 % - 6 % der Fälle auf [96]) (teil-) bedingt ist, lässt sich anhand unserer Daten nicht abschließend klären. Vergleichbare Arbeiten liegen bisher nicht vor.

Die Beschwerdestärke und -frequenz wurde im zeitlichen Verlauf als überwiegend „zunehmend“ angegeben (Abb. 10 und 11). In der Literatur wurden mehrjährige Krankheitsverläufe dokumentiert, wobei Patient*innen auch nach fünf Jahren noch unter der CsU leiden können [225, 226]. Ein repräsentatives und sensibles Messinstrument der Krankheitsaktivität bzw. des Krankheitsverlaufs ist bspw. der Urticaria Activity Score (UAS), der in der aktuellen Version des Fragebogens nicht berücksichtigt wird, wodurch der Vergleich mit anderen Arbeiten erschwert wird [227]. Letztlich ist davon auszugehen, dass die Hospitalisierungsrate mit der Krankheitsdauer bzw. -aktivität zunimmt, wodurch die überwiegend fehlenden Abschwächungstendenzen und die relativ geringe Anzahl an Patient*innen mit einem zunehmend milderem Verlauf zu erklären wären. Bei den wenigen Patient*innen mit „positivem“ Krankheitsverlauf könnte es sich um spontane Ausheilungen, im Sinne einer Selbstlimitierung, handeln.

Mögliche Ursachen und Auslöser aus Patient*innensicht

Nahrungsmittel

173 Patient*innen (31,34 %) vermuteten Nahrungsmittel als Auslöser ihrer CsU, 276 Patient*innen (50 %) sahen keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Genuss von Nahrungsmitteln / Getränken. Die verbleibenden Patient*innen machten keine Angaben (Abb. 12). Die häufigsten Symptome waren Hautrötungen (n = 122; 44,20 %) und Pruritus (n = 125; 45,29 %, Abb. 12). Von den klassischen histaminhaltigen Lebensmitteln wurden vor allem Tomaten, Nüsse, Schokolade, Käse und Fisch als auslösende Faktoren benannt (Tab. 12). Zuberbier et al. beschrieben eine Intoleranz gegenüber Tomaten bei 76 % der Urtikariapatient*innen [228]. In derselben Publikation wurde urtikarielle Symptomatik auch durch Zusatzstoffe beschrieben. Klassische Nahrungsmittelallergien sind bei der CsU selten (1,2 % der Fälle), häufiger handelt es sich um Intoleranzen, worauf pseudoallergenarme Diäten Hinweise geben können [229, 230]. Gibson und Clancy dokumentierten eine Remissionsrate von 75 % nach 3 - monatiger Diät. Zuberbier et al. erreichten eine Quote von 73 % [231, 232]. Die Aussagekraft könnte im Hinblick auf Verbesserungen in der Lebensmittelproduktion, die 1980 und 1995 den heutigen Standards nicht entsprach, eingeschränkt sein. Aktuellere Studien weisen Verbesserungen der Symptomatik in nur 34 % bzw. 17 % der Fälle auf [233, 234]. Hsu und Li beobachteten zudem eine deutliche Diskrepanz zwischen der Zahl an Patient*innen, die Nahrungsmittel als Ursache der CsU vermuteten (158 der untersuchten Patient*innen) und der Zahl der auf

pseudoallergenarme Diäten ansprechenden Proband*innen (17 %; n = 27) [234]. Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen Sanchez et al. 2018 [229]. Insgesamt decken sich unsere Ergebnisse mit den aktuelleren Arbeiten [233, 234].

Daten zu alkoholischen Getränken als kausale oder exazerbierende Faktoren bei der CsU sind spärlich. Innerhalb unseres Patient*innenkollektivs wurde primär Rotwein (n = 105) als auslösender bzw. exazerbierender Faktor, gefolgt von Sekt / Champagner (n = 61) und Weißwein (n = 49) angegeben (Tab. 12). Die Prävalenz von Hypersensitivitätsreaktionen im Sinne von Urtikaria, Pruritus und Erythemen als Folge des Alkoholkonsums lag in einer großangelegten Befragung in Dänemark bei 7,2 %. Reaktionen waren vor allem mit dem Konsum von Rotwein assoziiert [235]. Der Nachweis einer kausalen Komponente von Ethanol bei Hypersensitivitätsreaktionen und der Ausprägung urtikarieller Symptomatik gelang mehreren Arbeitsgruppen [176, 236, 237]. Neben einer durch Ethanol bedingten direkten Degranulation von Mastzellen, einer durch Alkohol induzierten Aktivierung von Prostaglandinen und einem allergogenem Potential von Metaboliten des Ethanols wird ätiopathogenetisch auch die alkoholbedingte Inhibition der intestinalen Diaminoxidase diskutiert, ein Enzym das freies Histamin abbaut [175, 238]. Die Rolle des Histamins wird durch die Abschwächung der Symptomatik durch die Gabe von Antihistaminika vor Alkoholkonsum bekräftigt [237].

Medikamente

Die am häufigsten mit der CsU in Verbindung gebrachten Medikamente waren die beiden NSAR ASS (n = 101) und Ibuprofen (n = 75, Abb.13). Assoziationen zwischen deren Verabreichung und Exazerbationen der CsU sind bekannt [239]. Bei bis zu 35 % der CsU - Patient*innen kann die Einnahme von NSAR, insbesondere ASS, zu einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik führen [240]. Eine durch die Einnahme dieser Medikamente bedingte Exazerbation wird in der Literatur als „Aspirin - exacerbated cutaneous disease“ (AECD) bezeichnet [241]. AECD - Patient*innen weisen im Vergleich zu NSAR - toleranten CsU Patient*innen eine höhere Prävalenz von Angioödemem und Atopien sowie eine verlängerte Krankheitsdauer auf [242]. Die Prävalenz liegt bei 20 - 30 %, was sich mit unseren Angaben deckt [242, 243]. Die Diagnostik erfolgt durch Provokationstests [244]. Analog zu den Ergebnissen von Hsu und Li zu Nahrungsmittelintoleranzen, berichten Schubert et al. von einer deutlichen Diskrepanz zwischen der tatsächlichen Zahl NSAR - assoziierter urtikarieller Symptomatik und der Zahl durch rein anamnestische Angaben: anamnestisch waren 61,5 % der

Studienteilnehmer*innen von einer Hypersensitivität gegenüber NSAR betroffen. Die tatsächliche Zahl war nach klinischer Testung um mehr als 50 % geringer [245]. Für die Identifizierung der AECD - Population sollte eine zusätzliche klinische Evaluation erfolgen.

Die Zahl der mittels Schilddrüsenhormonen substituierten Patienten ließ sich anhand des Fragebogens nicht abschließend klären. Konkrete Angaben machten nur 8 Patienten (jeweils Levothyroxin), was angesichts der hohen Zahl schilddrüsenerkrankter Patienten (n = 146) nicht als repräsentativ angesehen werden kann. Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchten Assoziationen zwischen Levothyroxin und der CsU: Aversano et. al beschrieben eine deutliche Symptombesserung unter der hormonellen Therapie, was andere Arbeiten bestätigen [74, 246, 247]. Keine relevanten Unterschiede fanden dagegen Kiyici et al. [248]. Untersuchungen zu der CsU und die für die Behandlung der Hyperthyreose genutzten Thiamazole liegen nicht vor. Zwar werden Urticae als Nebenwirkung angegeben, weiterführende Studien fehlen allerdings [249, 250].

Penicilline gelten als die am häufigsten mit einer allergischen bzw. hypersensitiven Reaktion assoziierten Antibiotika [251, 252]. Die Rate des Auftretens urtikarieller Symptomatik als Reaktion auf die Einnahme eines Antibiotikums betrug 19,46 % (50 von 257 Patient*innen), wovon in 38 % der Fälle (n = 19) Penicillin vor Ausbruch der Symptomatik eingenommen wurde. Die mittels eigenanamnestischer Angaben ermittelte Häufigkeit einer Penicillinunverträglichkeit bzw. -allergie wird bei CsU Patient*innen mit 33 % angegeben, was unseren Daten sehr nahe kommt [253]. Klinisch reproduzierbar sind allerdings nur ca. 5 % der berichteten Penicillinunverträglichkeiten bzw. Penicillinallergien [254]. Bei bestehendem Verdacht sollte die Durchführung klinischer Tests evaluiert werden, da Penicillin nicht nur als weit verbreitetes Antibiotikum in der Humanmedizin, sondern auch als antimikrobielles Präparat in der Nutztierhaltung Verwendung findet. Dadurch ist es eines der am häufigsten nachweisbaren Arzneimittelrückständen in Produkten tierischen Ursprungs [255].

Antihypertensiva spielen vor allem als ACE - Hemmer in der Pathogenese der Angioödeme eine Rolle [256]. Die Einnahme dieser Medikation bestätigten 15 Patient*innen. In Einzelfällen wurde eine Exazerbation der CsU trotz Omalizumab unter der Einnahme von ACE - Hemmern beschrieben. Pathogenetisch diskutiert wird die ACE - Inhibitor bedingte Steigerung des Bradykinins, welches intradermal histaminunabhängig eine urtikarielle Symptomatik auslösen kann [257]. Aufgrund der noch sehr spärlichen Datenlage sollten sich weitere Untersuchungen anschließen. Assoziationen mit Betablockern (n = 25) oder Calciumantagonisten (n = 12) und der CsU wurden in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Psychische Belastung

Für diverse dermatologische Symptome und Krankheitsbilder wurde eine bidirektionale Kommunikation zwischen Haut und Psyche beschrieben. Emotionaler Stress bzw. psychische Belastungsfaktoren gelten einerseits als exazerbierende oder auslösende Faktoren für dermatologische Krankheiten / Symptome, andererseits können krankhafte Veränderungen der Haut psychische Erkrankungen nach sich ziehen [258-260].

Von den durch uns untersuchten Patient*innen gaben 212 (38,41 %) ein der CsU voran gehendes psychisch belastendes Ereignis an. Konkret handelte es sich primär um Stress am Arbeitsplatz und Prüfungsstress. In der Literatur bilden sich deutliche Tendenzen ab: in einer Studie von Ozkan et. al. assoziierten 81 % der Patient*innen die CsU mit Stress [261]. Signifikant häufigere einschneidende Lebensereignisse bei CsU Patient*innen beschrieben Yang et al. [262]. Chung et al. wiesen höhere Stresslevel bei der CsU auf, ebenso wie Ograczyk-Piotrowska et al. ($p < 0,001$) und Engel - Yeger et al. ($p < 0,02$) [263-265]. Das Zurückliegen krankheitsassoziiierter Stressoren wird mit bis zu 12 Monaten vor Onset der Erkrankung datiert [154, 266].

Konträr zu der hohen Zahl stressbedingter Urtikaria wiesen nur 24,46 % unserer Patient*innen einen Rückgang der Symptomatik bei Entspannung auf (Besserung im Urlaub, Abb. 15). Die Differenzen könnten durch einen selbstinduzierten additiven Stress, im Sinne einer gewissen Erwartungsangst, mit entsprechender Aktivierung stressbedingter Mechanismen bedingt sein.

Pathogenetisch wird eine stressinduzierte Freisetzung von Neuropeptiden, wie Substanz P durch sensorischen Hautnerven mit konsekutiver Aktivierung der Mastzellen diskutiert; freigesetzte Cytokine unterhalten die Immunantwort und inflammatorische Prozesse [153, 267]. Eine verstärkte Zellantwort bei der CsU durch basophile Granulozyten als Reaktion auf die stressbedingte Freisetzung von Mediatoren durch die Hypothalamus - Hypophysen – Nebennierenrinden - Achse (corticotrophin releasing factor (CRF) und adrenocorticotrophic hormone (ACTH)) belegten Dyke et al. [268].

Menstruation

Zusammenhänge zwischen der CsU, dem Menstruationszyklus und einer Hormonsubstitution konnten wir zwar nicht feststellen, diese werden in der Literatur allerdings beschrieben: Amsler et. al. berichten von einer hormonsensiblen Symptomaktivität in einer Subgruppe weiblicher CsU Patienten [219]. Wingate - Saul und Tuchinda beschreiben in Einzelfallberichten einen

partiell hormonell, partiell immunologischen Mechanismus: Progesteron - assoziierte autoimmune Reaktionen, die zu urtikarieller Symptomatik bei weiblichen Patienten führen [269, 270]. Die Rolle der hormonellen Kontrazeption bleibt unklar, in der Literatur wird einerseits eine Besserung der Urtikaria, andererseits das Auftreten anderer Urtikariaformen unter oralen Kontrazeptiva beschrieben [271, 272].

Familiäre Häufung

Eine familiäre Häufung der CsU bei Verwandten 1. Grades lag anhand der anamnestischen Daten in 11,96 % der Fälle vor. Vorrangig waren die Mütter und Kinder der Patient*innen betroffen. Ein autosomal - dominanter Erbgang wurde für eine seltene Form der Kälteurtikaria nachgewiesen [273]. Für die CsU ist die Datenlage sehr spärlich, Ergebnisse von Asero weisen jedoch deutlich auf eine genetische Prädisposition hin: eine familiäre Häufung (1. Grades) lag in 4 % der Fälle vor, was den initial erwarteten Wert um das 8 - fache überschritt ($p < 0,001$) [274]. Unter Berücksichtigung der hohen Prävalenz komorbider Autoimmunerkrankungen bei der CsU ist zumindest in einer Subpopulation indirekt von genetischen Faktoren auszugehen.

Komorbiditäten

Die häufigsten Komorbiditäten stammten aus den im Fragebogen als „Schilddrüsenerkrankungen“, „Magen - Darm Erkrankungen“ und „HNO - Erkrankungen“ erfassten Kategorien (Tab. 9). Während die erst genannte Kategorie auf primär autoimmune Mechanismen zurückzuführen ist, geht man bei Letzteren von einer viral bzw. bakteriell induzierten Autoimmunantwort aus [275].

Die Prävalenz von HNO - Erkrankungen lag nach anamnestischen Angaben bei 61,23 % ($n = 338$). Eine weitere Differenzierung war aufgrund mangelnder Antwortmöglichkeiten und fehlenden zusätzlichen Angaben nur bedingt möglich. Genannt wurden vor allem Tonsillitiden ($n = 61$; 18,05 %) und Sinusitiden ($n = 26$; 7,69 %), was den in der Literatur beschriebenen häufigen HNO - Pathologien bei der CsU entspricht [275]. Buss et al. wiesen das Vorliegen einer Tonsillitis oder Sinusitis bei 50 % der CsU Patient*innen nach [276], bei Brzewski et al. wiesen 28,57 % eine Sinusitis oder Infektion des oberen respiratorischen Traktes auf [275]. Remissionen nach Antibiotikagabe oder Tonsillektomie bestärken die Hypothese eines gemeinsamen Pathomechanismus [277].

Die Prävalenz von „Magenbeschwerden / Sodbrennen“ lag im untersuchten Patient*innenkollektiv bei 44,38 % (n = 245). Die konkreten Beschwerden wurden nur von einer sehr geringen Zahl dokumentiert (11,02 %, n = 27 Sodbrennen; 3,27 %, n = 8 Gastritis; 1,22 %, n = 3 Ulcus; 0,82 %, n = 2 Besiedelung mit *H. pylori*). In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben zu gastrointestinalen Erkrankungen bei der CsU, wobei der Fokus insbesondere auf *H. pylori* - assoziierten Pathologien liegt. Die Prävalenz von *H. pylori* - Infektionen wird weltweit mit bis zu 50 %, in Europa mit 33 % - 50 % angegeben [278, 279]. Die Zahl *H. pylori* positiver CsU Patient*innen variiert von Studie zu Studie: eine deutlich höhere Prävalenz (96 %) zeigte sich bei Wedi et al. zu *H. pylori* - assoziierter Gastritis und CsU. Kalas et. al. dokumentierten eine *H. pylori* Gastritis in 42,5 % der Fälle, Fukuda et. al in 52 % und Gaber Abdou in 57 % der Fälle [280-283]. Inwiefern kausale Zusammenhänge bestehen, bleibt unklar. Assoziationen zwischen dem Nachweis von *H. pylori* und CsU typischer Symptomatik bzw. der Symptomkontrolle nach Eradikationstherapie wurden teilweise bestätigt, aber auch widerlegt [281, 282, 284]. Die Aussagekraft der Studien wird durch die teilweise niedrigen Patient*innenzahlen und hohen Ausfallquoten limitiert. Letztlich bedarf es weiterer Arbeiten, um gemeinsame Pathomechanismen zu ergründen.

Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen lagen bei 26,45 % der Patient*innen (n = 146) vor. Trotz mangelhafter Differenzierung (Hyperthyreose n = 3; 2,05 %, Hypothyreose / Hashimoto – Thyreoiditis n = 9; 6,16 %, „Knoten“ n = 3; 2,05 %) weisen die in 19,02 % der Fälle nachgewiesenen TPO - Antikörper zumindest bei einer Subpopulation auf autoimmune Erkrankungen wie die Hashimoto - Thyreoiditis und den M. Basedow hin. Die Prävalenz der CsU bei der Hashimoto - Thyreoiditis wird in der Literatur mit 1 - 18,5 %, die des M. Basedow bzw. Hyperthyreoidismus wird mit 2 - 7,35 % angegeben [285-289]. Der Nachweis schilddrüsenspezifischer Antikörper gelingt bei CsU Patient*innen im Vergleich zu dahingehend gesunden Kontrollgruppen signifikant häufiger [220, 290, 291]. Gonzalez Diaz et al. gaben bspw. einen Nachweis bei 10 - 42,5 % der Fälle an [292]. Von den 552 untersuchten Patient*innen gelang der Nachweis IgE - spezifischer TPO - Antikörper in keinem der Fälle, was angesichts der geringen Nachweisbarkeitsrate nicht überrascht [71, 75].

Therapeutische Ansätze

Primär wurden durch unsere Patient*innen Dermatolog*innen (93,37 %) gefolgt von Hausärzt*innen (67,99 %) konsultiert, was aufgrund der Symptomatik zu erwarten war. Die Konsultation dieser Fachdisziplinen wird mit einer höheren Rate medikamentöser Therapien assoziiert, was die verhältnismäßig geringere Nutzung von Notaufnahmen (35,23 %) bzw. Notdiensten (hausärztlich, 7,58 %) erklären kann [293].

H1 - Antihistaminika der zweiten Generation gelten als Mittel der ersten Wahl in der Therapie der CsU [4]. Diese Medikamentengruppe wurde bei 90,32 % der befragten Patient*innen genutzt (p. o.). Insgesamt wurde ein gutes therapeutisches Ansprechen verzeichnet. Der Anteil therapierefraktärer Patient*innen betrug 15,63 % (Tab. 13). Ein Therapieversagen bzw. eine unzureichende Symptomkontrolle unter der Standarddosis von H1 - Antihistaminika wird in der Literatur in 47 - 96 % der Fälle beschrieben, unter vierfacher Dosis betragen die Zahlen 19 - 70 % [294-296]. Eine gute Symptomkontrolle bei fehlendem Ansprechen auf H1 - Antihistaminika wurde unter der additiven Gabe von Omalizumab beobachtet [129, 297]. Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit jenen anderen Arbeiten ist aufgrund der fehlenden Information zu den einzelnen Präparaten und der nicht abschätzbaren Patient*innencompliance erschwert. Insgesamt besteht aufgrund der hohen Zahl therapierefraktärer Patient*innen weiterer Handlungsbedarf und prospektive Studien sollten durchgeführt werden.

27,17 % der Patient*innen nutzten alternativmedizinische Behandlungsmethoden. Homöopathie, Entspannungsübungen und Akupunktur wurden am häufigsten genannt (Tab. 14). Von den 50 Patient*innen in homöopathischer Behandlung erzielten 20 zumindest eine leichte Besserung. Zu den Erfolgsraten homöopathischer Behandlungen bei der CsU lag nur eine publizierte Arbeit aus dem asiatischen Raum vor, die zwar Therapieerfolge impliziert, aufgrund einer sehr kleinen Fallzahl ($n = 6$) und durch mögliche ethnische Unterschiede allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzt [298].

Entspannungsübungen führten bei 31,71 % zu einer Symptomverbesserung. Arbeiten zu Entspannungstechniken und deren Erfolgsrate bei der CsU sind sehr spärlich. Shertzer et al. beschreiben positive Effekte von Hypnose auf einen kleinen Teil der Patient*innen, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deckt [299]. Konkrete Therapieempfehlungen existieren nicht. Da Stress allerdings für den Ausbruch und die Progression der Urtikaria mitverantwortlich sein kann und sich Entspannungsübungen zumindest teilweise positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken können, könnte diese Therapieform die Behandlung der CsU ergänzen. Zur Absicherung der vorläufigen Ergebnisse sollten prospektive Studien zu dieser

Thematik mit einem ausreichend großen Patient*innenkollektiv und entsprechenden Kontrollgruppen durchgeführt werden.

Bei 36 Patient*innen wurde die CsU mittels Akupunktur behandelt. 12 Patient*innen berichteten von einer zumindest leichten Besserung. Auch hier fehlen europäische oder nordamerikanische Vergleichsstudien. Studien aus dem asiatischen Raum belegen eine Besserung der Erkrankung in bis zu 96 % der Fälle [300, 301]. Der positive Effekt wird auf eine regulatorische Funktion der Akupunktur auf die Serum - IgE - Konzentration und eine immunsuppressive Wirkung durch Cortisonausschüttung über die Hypothalamus - Hypophysen – Nebennierenrinden - Achse zurückgeführt [300, 302]. Berücksichtigt werden sollten mögliche ethnische bzw. kulturelle Unterschiede und die teilweise fehlenden Kontrollgruppen.

Lebensqualität und Krankheitsbewältigung

Die CsU geht nachweislich mit einer alters- und geschlechtsunabhängigen reduzierten Lebensqualität einher [303, 304]. Zur Evaluation dieser empfiehlt die aktuelle Leitlinie Messinstrumente wie den CU - Q2oL, der diverse Items wie Symptomatik, Schlafstörungen, Arbeit, psychische Faktoren (bspw. Nervosität, Stimmung) und soziale Beziehungen erfasst [4, 305]. Verbesserungen der Lebensqualität werden insbesondere unter der Therapie mit Omalizumab beobachtet [306, 307].

74,38 % der Patient*innen mit Quaddeln und 65,22 % der Patient*innen mit Angioödemen berichteten von symptombedingten Schlafstörungen (Tab. 15). Die Prävalenz von Schlafstörungen liegt in der Gesamtbevölkerung zwischen 30 - 40 % [308, 309]. Balp et al. wiesen ein gehäuftes Vorkommen von Schlafstörungen bei CsU Patient*innen nach (58 % vs. 32,7 %), was Vietri et al. bestätigten [29, 146]. Im CU - Q2oL zählt die Kategorie Schlaf zu den am stärksten betroffenen Dimensionen der Lebensqualität [305]. Mann et. al. berichten von gehäuften Durchschlafstörungen im Sinne eines frühzeitigen Erwachens, was die Autor*innen auf die zirkadianen Besonderheiten von Histamin (vermehrte Ausschüttung abends und in den frühen Morgenstunden) zurückführen [310]. Diese physiologischen Konzentrationsschwankungen könnten auch auf die beobachtete Korrelation zwischen der Insomnie und dem Aufflammen der Symptomatik zurückgeführt werden. Prospektive Studien mit einer Kombination aus einer schlafmedizinischen und laborchemischen Überwachung, gekoppelt mit Messinstrumenten wie dem CU - QoL2 könnten sich anschließen.

264 (47,83 %) der Patient*innen waren durch die CsU zumindest temporär arbeits-/schulunfähig. 7,61 % verzeichneten finanzielle Einbußen (Abb. 19, Tab. 16). Für die Gesamtbevölkerung wurde für das Jahr 2019 ein Krankenstand von 4,22 % (Techniker Krankenkasse) bzw. 5,4 % (Allgemeine Ortskrankenkasse, AOK) ermittelt [311, 312]. Das Verhältnis von arbeitsfähigen zu arbeitsunfähigen Patient*innen hielt sich in der vorliegenden Arbeit über alle Altersgruppen weitestgehend die Waage. Lediglich in der Altersgruppe ab 56 Jahren stuften sich deutlich mehr Betroffene als arbeitsfähig ein ($p < 0,0001$). Die Arbeits- und Schulunfähigkeit wird bei der CsU insbesondere durch die Intensität der Quaddelsymptomatik, Schlafstörungen, Pruritus und Angioödeme bedingt [28]. Die Assoziation zu Angioödemern ergab sich auch in unserer Untersuchung: die Rate arbeits- / schulunfähiger Patient*innen war bei einem simultanen Auftreten von Quaddeln und Angioödemern (Q+/A+) sowie bei einem isolierten Auftreten von Angioödemern (Q-/A+) signifikant höher als bei isolierten Quaddeln (Q+/A-) ($p < 0,0007$, Abb.29). Maurer et al. kamen 2018 zu dahingehend konkordanten Ergebnissen (Abwesenheit bei Q+/A+ vs. Q+/A- = 9,4 % vs. 4,4 %; Anwesenheit mit Beeinträchtigung Q+/A+ vs. Q+/A- = 27,1 % vs. 22,4 %) [313]. Costa et al. weisen die Hauptursachen der Arbeitsunfähigkeit bei der CsU primär der Symptomkonstellation Pruritus und Quaddeln, gefolgt Pruritus und Quaddeln mit Angioödemern und letztlich dem alleinigen Auftreten von Angioödemern zu [314]. Studien zur Arbeitsfähigkeit in Abhängigkeit des Patient*innenalters liegen nicht vor. Möglicherweise entfallen mit zunehmendem Alter viele Stressoren, denen junge Menschen ausgesetzt sind, wodurch sich entsprechende Altersgruppen für belastbarer halten. Bei der Interpretation der Daten sollte berücksichtigt werden, dass nicht eindeutig identifiziert werden konnte, ob sich die Patient*innen noch im Arbeitsleben oder bereits in Rente bzw. Frührente befanden.

48,37 % verzeichneten finanzielle Ausgaben, die sich bei 19,85 % auf über 500 € beliefen. Kosten entstanden durch Rezeptgebühren, ärztliche Behandlungen, Notfallbehandlungen, und Fahrt- / Transportkosten. Insbesondere die beiden letzten Angaben sind bedenklich, da sie einerseits eine unzureichende Symptomkontrolle bzw. ein unzureichendes therapeutisches Ansprechen, andererseits einen hohen Leidensdruck implizieren. Finanzielle Einbußen lagen in 7,61 % der Fälle vor. Die Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit der Therapieoptimierung und engen Patient*innenbetreuung.

Grad der Beeinträchtigung und krankheitsassoziierte Sorgen

Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben durch die CsU registrierten nahezu alle Patient*innen (94,02 %) in unterschiedlichem Maße („ein wenig“, n = 165 (29,89 %), „ganz schön“, n = 182 (32,97 %), „erheblich“ n = 126 (22,83 %), „maximal“ n = 46 (8,33 %)). Die als Folge der CsU am häufigsten geäußerten Befürchtungen umfassten primär eine persistierende und progrediente Symptomatik (n = 459; 87,60 % bzw. n = 364; 69,47 %, Abb. 20). An nicht durch den Fragebogen vorgegebenen Sorgen nannten die Patient*innen weitere, die Lebensqualität beeinträchtigende Faktoren, u. a. unerträglichen Juckreiz, Ästhetik, Arbeitsplatzverlust und soziale Ausgrenzung. Die Daten anderer Autor*innen sind mit unseren Ergebnissen vergleichbar: Mlynek et al. dokumentierten vergleichsweise hohe Werte für das Item „Scham“ im CU - QoL [305]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Coelho Dias et al., die die höchsten Werte für die Items „Scham“ und „Nervosität“ registrierten [315]. Für den AE - QoL zeichnet sich mit den primär genannten Items „Angst / Scham“ und „Fatigue / Stimmung“ ein vergleichbares Bild ab. Die Angst vor einem lebensbedrohlichen Ereignis im Rahmen eines Angioödems besteht bei 66,7 %, die Angst zu ersticken bei 48,9 % der Patient*innen [316]. Beeinträchtigungen bei täglichen Aktivitäten, körperliche Beschwerden und das emotionale Wohlbefinden zählen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu den am stärksten betroffenen Aspekten [147]. In der Literatur werden als die Lebensqualität primär beeinträchtigende Aspekte der CsU zudem unklare Auslöser (Auswirkungen auf die Tages- / Lebensplanung), Juckreiz (stressinduzierend, Einfluss auf den Schlaf und das alltägliche Leben) und die Intensität der Quaddeln (Arbeitsunfähigkeit) genannt [28]. Die emotionale Belastung ihrer Patient*innen schätzen 72,4 % der betreuenden Ärzt*innen als ernst ein [317]. Die Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz der seitens der Patient*innen geäußerten Sorgen im Hinblick auf die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und die Notwendigkeit einer adäquaten Symptomkontrolle.

5.3 Kritische Bewertung des Fragebogens und exemplarische Verbesserungsvorschläge

Als Methode der Datenerhebung diente ein standardisierter Fragebogen. Die seitens der Patient*innen übermittelten Daten wurden nicht klinisch überprüft oder von Fachpersonal dokumentiert. Bei der Auswertung muss daher einerseits das Einschätzungsvermögen der Patient*innen als Unsicherheitsfaktor beachtet werden, andererseits war eine neutrale Datenerhebung aus Patient*innensicht möglich. Die fehlende Überprüfung der Fragebögen auf

Vollständigkeit und sprachliche Einschränkungen bedingten in einzelnen Kategorien unvollständige Datensätze.

Die als Antwortmöglichkeiten zur Verfügung stehenden Items ermöglichten insgesamt eine effiziente Auswertung. Vereinzelt fielen allerdings konträre Angaben auf, was möglicherweise auf den Umfang des Fragebogens oder retrospektiv nicht näher zu eruierende Unklarheiten seitens der Patient*innen zurückzuführen ist. Additive Angaben, im Sinne eines Freitextes, wurden kaum gemacht, was zu einem erheblichen Informationsverlust geführt haben könnte.

Über die deskriptive Erfassung hinaus gehende Analysen waren trotz des großen Datenvolumens aufgrund der genannten Faktoren nur eingeschränkt möglich. Um Datenlücken vorzubeugen und höhere Fallzahlen in den einzelnen Kategorien zu garantieren, bedarf es der Klärung von Verständnisfragen und der Überprüfung des Fragenkataloges auf Vollständigkeit.

Der in den Fragebogen einführende Abschnitt „Derzeitige Beschwerden der Nesselsucht“ weist insgesamt eine gute Struktur auf und erfasst umfassend die häufig auftretende Symptomatik mit Quaddeln und Angioödem. Die statistische Auswertung und die Vergleichbarkeit einzelner Aspekte (bspw. Nr. 8, 10, 20, 21) mit der vorhandenen Literatur wird allerdings durch unpräzise formulierte Antwortmöglichkeiten erschwert (z. B. fast täglich vs. mehrfach wöchentlich). Eine neuere Version des Fragebogens könnte Auflistungen konkreter Zeitangaben oder die Option eigener Angaben beinhalten. Insbesondere für Schlafstörungen könnten spezifische Zeitangaben Hinweise auf zirkadiane Besonderheiten liefern. Ein additiver Informationsgewinn könnte auch durch die Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Einschränkung der Lebensqualität durch Quaddeln und Angioödem gewonnen werden. Für Angioödem könnte die Frequenz lebensbedrohlicher Symptome und die damit einhergehende Nutzung bzw. der Wunsch nach einem Notfallset erhoben werden. Die Frage nach der für eine Urtikariavaskulitis typischen Symptomatik mit bläulichen / bräunlichen Verfärbungen nach dem Verschwinden einer Quaddel könnte zukünftig vernachlässigt werden.

Der Bedarf konkreter Fragestellungen bzw. Antwortmöglichkeiten zeigt sich auch im folgenden Abschnitt („Beginn der Nesselsucht“). Der Einstieg in diesen Teil des Fragebogens beginnt mit der Frage: „Seit wann dauert Ihre Nesselsucht schon an, d. h., wann hat die Nesselsucht begonnen?“ (Nr. 26). Die Auswertung der Daten war erschwert, da unklar blieb, inwiefern sich die gegebenen Antworten auf den aktuellen Schub oder die Gesamtdauer der Erkrankung bezogen. In einer aktuelleren Version des Fragebogens wäre eine Spezifizierung sinnvoll, sodass zwischen dem aktuellen Schub und der Gesamtdauer der Erkrankung differenziert werden könnte. Insgesamt war die Erfassung zeitlicher Zusammenhänge suboptimal, im Sinne

fehlender Daten, sofern diese in ferner Vergangenheit lagen. Die Relevanz der Frage nach Reisen nach Südeuropa bzw. in das außer - europäische Ausland (Nr. 28) konnte im Rahmen der Literaturrecherche nicht abschließend geklärt werden.

Komorbiditäten werden in der aktuellen Version des Fragebogens im Abschnitt „Vorgeschichte, Familien- und allgemeine Anamnese“ nur grob erfasst (bspw. „Erkrankungen der Schilddrüse“, „Magenbeschwerden“, Nr. 40), eine Spezifizierung seitens der Patient*innen wurde nur in wenigen Fällen vorgenommen. Sowohl der Gewinn neuer Erkenntnisse als auch Vergleiche mit anderen Arbeiten und die Bewertung in Zusammenschau der erfassten Laborparameter war hierdurch erschwert. Die Angabe konkreter Erkrankungen, eventuell auch in Zusammenhang mit einer Frage nach der jeweiligen Therapie, wäre in einer neuen Version des Fragebogens sinnvoll. Ebenso wäre die Erfassung psychischer Erkrankungen empfehlenswert, die bislang nicht berücksichtigt wurden.

Das Kapitel „Auslöser und Ursachen der Urtikaria“ umfasst diverse potenziell auslösende bzw. exazerbierende Faktoren, die differentialdiagnostische Aspekte und induzierbare Formen erfasst. Die Erhebung der Medikamenten- (gegliedert in regelmäßig und gelegentlich eingenommene Präparate, Nr. 48 und 49) und Suchtanamnese (Nr. 50.) bleibt ohne zusätzlichen Informationen ohne Konsequenz, da zeitliche Zusammenhänge mit der CsU nicht berücksichtigt werden. Insbesondere die Fragen nach dem Konsum von Rauschmitteln, „Spritzen“ und Infusionen erbrachten kaum verwertbare Ergebnisse und könnten zukünftig vernachlässigt werden.

Welchen Einfluss Hormone und Kontrazeptiva auf die Symptomausprägung haben, ist aufgrund der lückenhaften Datenlage noch nicht abschließend geklärt. Die orale Hormoneinnahme wird in der aktuellen Version des Fragebogens thematisiert (Nr. 73). Hormonelle Wirkungen durch inkorporierte Präparate (z. B. in Form der Spirale oder Hormonstäbchen) werden dagegen nicht berücksichtigt. Die Nutzung war anhand eigenständiger Angaben allerdings ersichtlich. Um die Erfassung eines falsch - niedrigen Anteils hormonell behandelter Patientinnen zu verhindern, wäre eine entsprechende Anpassung der Fragestellung sinnvoll. Zur Vervollständigung hormoneller Aspekte sollten Assoziationen zwischen der CsU - typischen Symptomatik und Schwangerschaften bzw. dem postpartalen Verlauf erhoben werden.

Die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen der CsU und den Jahreszeiten (Nr. 75) erbrachte in unserer Untersuchung und nach Literaturrecherche keine relevanten Ergebnisse. In einem neuen Fragebogen könnte dieser Aspekt daher entfallen.

Der Abschnitt „Bisherige Behandlung“ beinhaltet sowohl schul- als auch alternativmedizinische Behandlungskonzepte (Nr. 78, 79). Die Therapieerfolge wurden zwar erfasst, allerdings wurde hierfür kein vergleichbares Messinstrument genutzt. Unter Berücksichtigung der für die CsU empfohlenen Stufentherapie sollten neue Präparate wie Omalizumab in den Fragebogen integriert werden. Die Erfassung der Symptomkontrolle unter einzelnen Präparaten bzw. die Krankheitsaktivität unter fortgesetzter Therapie könnte unter Berücksichtigung des UAS erfolgen. Bezogen auf den gesamten Krankheitsverlauf könnte die notwendige Maximaltherapie unter visueller Darstellung des GA²LEN Stufenschemas erfasst werden. Die zu einer ausreichenden Symptomkontrolle benötigten Dosierungen sollten erfragt und Differenzierungen zwischen einzelnen Präparaten vorgenommen werden.

Die gelisteten schulmedizinischen Verfahren sollten aktualisiert (bspw. haben kalte Duschen / Bäder / Umschläge als schulmedizinisches Verfahren in der Behandlung der CsU keine Relevanz) und entsprechend der Leitlinie angepasst werden. Die Option Gels / Cremes / Salben etc. sollte konkretisiert werden.

Psychische Folgen werden in der aktuellen Version des Fragebogens im Abschnitt „Folgen der Erkrankung“ nur anhand der Sorgen in Bezug auf die CsU erfasst (Nr. 83). Das Wohlbefinden im sozialen und beruflichen Kontext, Rückzugstendenzen und Copingmechanismen werden bislang nicht berücksichtigt. Entsprechende Fragen und eine Ergänzung um psychiatrische Behandlungen und deren Erfolgsraten wären sinnvoll.

Beeinträchtigungen durch die Erkrankung werden auch im Abschnitt „Allgemeine Angaben“ abgebildet. Die möglichen Antwortmöglichkeiten (überhaupt nicht bis maximal, Nr. 93) lassen allerdings keinen Rückschluss auf die widerfahrenen Einschränkungen zu. Entsprechende Informationen wären zur Beurteilung der Krankheitsbelastung wichtig.

Die Relevanz einzelner Aspekte blieb auch nach entsprechender Literaturrecherche unklar (bspw. Nr. 90, Leben in einer Partnerschaft; Nr. 95, Zugang zum / Nutzung des Internets).

6. Abschließende Übersicht der Fragestellungen

Spezifische Fragestellungen:

1) Hat der Nachweis spezifischer Antikörper (in diesem Fall gesamt - IgE und anti - TPO - IgG) für den Erfolg einer Therapie mit H1 - Antihistaminika der zweiten Generation und die Symptomausprägung eine Relevanz?

Ein durch Antihistaminika vermittelter kausaler oder variierender Effekt auf die Beziehung zwischen der gesamt - IgE - Konzentration und der Summe des UAS7 besteht nicht.

Erhöhte TPO - AK waren signifikant häufiger bei mit Angioödem einhergehender CsU zu beobachten, für Quaddeln bestand kein Zusammenhang.

Zusammenfassend ist bei erhöht nachweisbaren TPO - AK ein schwererer Verlauf mit einer gehäuften Ausprägung von Angioödem zu erwarten. Beim Einsatz von H1 - Antihistaminika der zweiten Generation muss die gesamt - IgE - Konzentration nicht berücksichtigt werden.

Die Arbeitshypothese („Der Nachweis von Antikörpern korreliert nicht nur mit dem therapeutischen Ansprechen auf Omalizumab, sondern auch mit jenem auf H1 - Antihistaminika der zweiten Generation und der Symptomausprägung“) ist für den Abschnitt Symptomausprägung bestätigt, kann ansonsten allerdings verworfen werden.

2.) Kann der klinische Verlauf anhand der Lebensführung abgeschätzt werden?

Raucher*innen wiesen ein besseres Ansprechen auf p. o. verabreichte H1 - Antihistaminika der 2. Generation und häufiger normwertige gesamt - IgE - Konzentrationen auf als Nichtraucher*innen. Nikotinkonsum scheint somit einen protektiven Effekt zu haben, sodass insgesamt mit einem leichteren Verlauf zu rechnen ist. Die zugrundeliegenden Mechanismen bedürfen noch weiterer Forschung.

Die Wohnumgebung hat dagegen keinerlei Effekte auf die Erkrankung.

Die Hypothese, dass ein aktiver Raucherstatus, möglicherweise über eine Modulation der gesamt - IgE Konzentration, das therapeutische Ansprechen (H1 - Antihistaminika der zweiten Generation) beeinflusst ist somit bestätigt. Die Hypothese zu Wohnumgebung und Symptomausprägung kann dagegen verworfen werden.

3. Kann die hohe Prävalenz zwischen 40 - 54 Jahren durch eine entsprechende Symptomausprägung erklärt werden?

Ein entgegengesetzter Trend kann beobachtet werden: die Symptomausprägung (gemessen am Durchmesser der Quaddeln) war in jüngeren Altersgruppen (18 - 39 Jahre) stärker. Zwischen den Altersgruppen 40 - 54 Jahre und 55 + war dagegen kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Die genauen Hintergründe bedürfen noch weiterer Klärung, denkbar im Hinblick auf die Symptomausprägung könnten u.a. hormonelle und soziale Faktoren sein.

Die initial formulierte Hypothese („Die hohe Prävalenz der CsU in spezifischen Altersgruppen ist durch eine höhere Krankheitslast, im Sinne ausgeprägterer Symptome, mitbegründet“) kann verworfen werden.

Deskriptive Erfassung der Studienpopulation

1. Welche demographischen Merkmale charakterisieren die CsU Population im Ballungsraum Berlin?

Das untersuchte Kollektiv bestand aus 417 (75,54 %) weiblichen und 135 (24,46 %) männlichen Patienten, im Alter von 18 bis 85 Jahren (Mittelwert 43,6). Unter den Patient*innen befanden sich 190 Raucher*innen (34,42 %) und 351 Nichtraucher*innen (63,59 %). Die Patient*innen stammten primär aus Großstädten (Stadt mit mehr als 1 Million Einwohner*innen n = 360; 65,22 %; Stadt mit über 100.000 Einwohner*innen n = 38; 6,88 %; Stadt mit unter 100.000 Einwohner*innen n = 62; 11,23 %) und nur selten aus ländlichen Regionen (Dorf n = 52; 9,42 %; Land n = 22; 3,99 %).

2. Welche Symptomausprägung findet sich bei der CsU? Welche Komorbiditäten treten dabei auf?

Kumulativ betrachtet traten Quaddeln bei 88,59 % (n= 489) und Angioödeme bei 77,72 % (n = 429) der Patient*innen auf. Die simultane Ausprägung der Beschwerden lag bei 73,40 % (n = 378) vor. Isoliert wurden Quaddeln bei 19,22 % (n = 99), Angioödeme bei 7,38 % (n =38) beobachtet. Sowohl die Symptomstärke als auch die Frequenz wurden im zeitlichen Verlauf insgesamt als zunehmend wahrgenommen. Quaddeln wurden in 88,39 % der Fälle mit Durchmessern zwischen 1 und 10 cm beobachtet. Begleitsymptomatik waren Juckreiz, Erytheme und Müdigkeit.

Häufige Komorbiditäten waren arterielle Hypertonien, Erkrankungen der Schilddrüse, des Gastrointestinaltraktes und des Nasen - Rachen - Raumes.

3. Was sind mögliche Ursachen und Auslöser aus Sicht der Patienten?

In den meisten Fällen wurde die CsU auf Stress (n = 176; 31,88 %) und Nahrungsmittel (n = 173; 31,34 %), insbesondere histaminhaltige Nahrungsmittel wie Tomaten und Nüsse, zurückgeführt. Pharmazeutika (insbesondere ASS) als potenzielle Auslöser wurden von 257 Patient*innen (46,56 %) genannt. Alkohol spielte dagegen eine untergeordnete Rolle. Zusammenhänge zwischen verschiedenen Jahreszeiten oder dem weiblichen Zyklus wurden nicht gefunden.

4. Wie stark sind Patient*innen durch die Erkrankung psychisch und physisch beeinträchtigt?

Eine krankheitsassoziierte Arbeits- /Schulunfähigkeit gaben 264 Patient*innen (47,83 %) an, 4 davon sogar dauerhaft. Einschränkungen im alltäglichen Leben registrierten 519 Patient*innen (94,02 %). Sorgen lagen insbesondere in Bezug auf den Verlauf vor („könnte nicht mehr weggehen“ n = 459 (87,60 %); „könnte schlimmer werden“ n = 364 (69,47 %)). Schlafstörungen gingen sowohl mit Quaddeln (74,38 %) als auch mit Angioödemem einher (65,22 %).

Zusammenhänge

Signifikante Korrelationen zwischen den Parametern Geschlecht, Alter, Symptomausprägung und -frequenz, Rauchverhalten, Arbeitsfähigkeit, Quaddeldurchmesser und Rückbildungsdauer sind zusammenfassend in der Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Korrelationen, signifikant

| Überprüfte Parameter | p - Wert | Interpretation |
|-----------------------------|----------|--|
| Geschlecht + Alter | 0,04 | Betroffen v. a. Frauen im jüngeren Alter, Zunahme des männlichen Geschlechts mit steigendem Alter |
| Rauchverhalten + Alter | 0,0001 | ≥ 56 Jahre deutliche Abnahme der Raucher*innenzahl |
| Rauchverhalten + Geschlecht | 0,04 | mehr weibliche Raucher, Zunahme des männlichen Anteils mit steigender Zahl täglich konsumierter Zigaretten |

Fortsetzung Tabelle 17: Korrelationen, signifikant

| | | |
|---|--------|---|
| Arbeits- /Schulfähigkeit + Alter | 0,0001 | Zunahme der Arbeits- /Schulfähigkeit ab 56 Jahren |
| Frequenz Angioödem + Alter | 0,0046 | Zunahme der Frequenz mit steigendem Alter |
| Arbeits- / Schulfähigkeit + Symptomausprägung | 0,0007 | Gehäufte Arbeits- / Schulunfähigkeit bei Ausprägung von Quaddeln + Angioödemen und isolierten Angioödemen |
| Frequenz Quaddeln + Geschlecht | 0,001 | Höhere Frequenz bei weiblichen Patienten |
| Quaddeldurchmesser + Symptomausprägung | 0,019 | Größerer Quaddeldurchmesser bei Ausprägung von Angioödemen + Quaddeln |
| Rückbildungsdauer Quaddeln + Symptomausprägung | 0,0001 | Längere Rückbildungsdauer bei Ausprägung von Angioödemen und Quaddeln |

Eignung des Fragebogens zur Datenerhebung:

Der „100 Fragen - 100 Antworten“ Fragebogen ermöglicht die Erfassung eines breiten Spektrums CsU - relevanter Aspekte aus Sicht der Patient*innen. Ein Informationsverlust war aufgrund unvollständig bearbeiteter Fragebögen, zum Teil unpräzise formulierter Antwortmöglichkeiten, sprachlicher Barrieren und der fehlenden klinischen Prüfung der Angaben zu verzeichnen. Neue therapeutische Möglichkeiten (Immunmodulatoren) und psychische Komorbiditäten wurden u. a. nicht berücksichtigt.

Zusammenfassend bietet der „100 Fragen - 100 Antworten“ Fragebogen in seiner aktuellen Form einen zwar breiten, partiell aber nur oberflächlichen Überblick über die Erkrankung, wodurch erste Tendenzen über ein weites Spektrum CsU assoziierter Faktoren abgeschätzt werden können, weitere Arbeiten allerdings notwendig sind, um die Erkenntnisse zu untermauern.

7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Bei der CsU handelt es sich um eine länger als sechs Wochen andauernde Erkrankung mit charakteristischen Quaddeln und Angioödem. Bei einer Prävalenz von 1 / 200 Erwachsenen in Deutschland zählt sie zu den häufigeren Erkrankungen. Die Ätiologie der CsU ist noch nicht vollständig verstanden. Die Erkrankung kann über mehrere Jahrzehnte andauern und geht mit einer deutlich reduzierten Lebensqualität einher.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus dem „100 Fragen - 100 Antworten“ Fragebogen und laborchemische Parameter retrospektiv ausgewertet. Untersucht wurden die Daten von 552 Patient*innen, die sich im Zeitraum von 2005 - 2015 zur stationären Behandlung ihrer CsU in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin befanden. 417 dieser Patient*innen waren weiblich (75,54 %), 135 (24,46 %) männlich, der Altersdurchschnitt lag bei 43,6 Jahren. In allen Altersgruppen dominierten Frauen ($p < 0,04$), die signifikant häufiger Quaddeln entwickelten ($p < 0,001$). Bei 88,59 % der Patient*innen traten Quaddeln, bei 77,72 % Angioödem auf, wobei die Frequenz der Angioödem mit steigendem Alter zunahm ($p < 0,0046$) und das Auftreten dieser mit erhöhten TPO - AK - Konzentrationen assoziiert war ($p < 0,020$). Das Auftreten beider Symptome ging mit größeren Quaddeldurchmessern ($p < 0,019$) und einer verlängerten Rückbildungszeit dieser einher ($p < 0,0001$). Eine stärkere Symptomausprägung war bei Patient*innen jüngeren Alters zu beobachten ($p < 0,007$). Unter den Befragten waren 190 Raucher*innen. Der Anteil Nichtraucher nahm ab einem Alter von 56 Jahren stark zu ($p < 0,0001$). Insgesamt rauchten zwar mehr Frauen als Männer, mit zunehmender Zahl täglich konsumierter Zigaretten stieg jedoch auch der Anteil an männlichen Rauchern ($p < 0,04$). Keiner der Befragten hielt den Nikotinkonsum für einen möglichen Auslöser der CsU. Rauchen war mit niedrigeren gesamt - IgE - Konzentrationen und einem verbesserten Ansprechen auf p. o. verabreichte H1 - Antihistaminika der zweiten Generation assoziiert ($p < 0,001$). Keinerlei Effekte auf die Erkrankung hatte die Wohnumgebung (Stadt vs. Land). Als vermutete Ursachen ihrer Erkrankung gaben Patient*innen vor allem Stress / psychische Belastung, Nahrungsmittel und Medikamente an. Die meisten Komorbiditäten stammten aus dem Bereich der HNO - Erkrankungen und der Inneren Medizin (Erkrankungen des Magens und der Schilddrüse). Das therapeutische Mittel der Wahl war in der Regel ein H1 - Antihistaminikum der zweiten Generation, das aber nicht in allen Fällen ausreichend wirkte. Kausale oder variierende Effekte der Antihistaminika auf die Beziehung zwischen gesamt - IgE - Konzentrationen und der Summe des UAS7 bestanden nicht. Die Patient*innen berichteten von Einschränkungen im

alltäglichen Leben (z.B. gestörtes Schlafverhalten, Arbeits- / Schulunfähigkeit). Patient*innen, die nur Quaddeln ausbildeten, waren seltener von einer Arbeits- / Schulunfähigkeit betroffen als Patient*innen mit Quaddeln und Angioödemen oder isolierten Angioödemen ($p < 0,0007$). Ab einem Alter von 56 Jahren verbesserte sich die Arbeits- /Schulfähigkeit signifikant ($p < 0,0001$). Sorgen bestanden vor allem in Bezug auf den Verlauf der Erkrankung.

Die Ergebnisse der Arbeit verdeutlichen die Schwere der Symptomatik der CsU und das Ausmaß der Einschränkungen im alltäglichen Leben der betroffenen Patient*innen. Die Erfassung krankheitsassoziiierter Daten aus Sicht der Patient*innen gewährt Einblicke in das individuelle Krankheitserleben bzw. Krankheitskonzept und kann so zu einer Optimierung der Therapie und ambulanten Betreuung Betroffener beitragen. Die Zuordnung eines Patient*innenkollektivs zu einer spezifischen Region kann sowohl nationale als auch internationale Vergleiche ermöglichen und zur Ursachenforschung beitragen. Insbesondere autoimmune Aspekte, deren Relevanz wir bestätigen konnten, könnten zukünftig ebenso wie hormonelle und geografische Faktoren weiteren Untersuchungen unterliegen. Trotz jahrelanger Forschung bleibt die Pathogenese der CsU zu einem Teil unklar. Vor allem die Rolle einzelner Antikörper ist ungesichert. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eröffnen in Zusammenschau mit der vorhandenen Literatur neue Erkenntnisse, die das Wissen über die CsU ergänzen und vor allem weitere Forschungsansätze anstoßen können. Ein Schwerpunkt könnte dabei im Hinblick auf immunmodulatorische Therapien auf dem Konzept der Autoimmunität liegen.

Bezugnehmend auf die unsererseits genutzte Methode der Datenerhebung mittels Fragebogen wurde die Notwendigkeit der Optimierung des Bogens mit dem Ziel des maximalen Informationsgewinnes ersichtlich. Ein Fokus sollte hierbei auf die Präzisierung der Fragestellungen und auf die durch diese Arbeit als relevant identifizierten Punkte gelegt werden.

Zusammenfassend wird die Komplexität der CsU und die Notwendigkeit weiterer Forschung ersichtlich. Prospektive Arbeiten sollten sich zur Ergründung pathogenetischer Mechanismen anschließen, um in weiterer Folge therapeutische Interventionen mit dem Ziel einer optimalen Krankenversorgung gewährleisten zu können.

8. Literaturverzeichnis

1. Zuberbier T, Maurer M, *Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy*. Acta Derm Venereol., 2007. **87**(3): p. 196-205.
2. Maurer M, *Urticaria and Angioedema*. In Bergmann KC, Ring J (Editor), *History of Allergy*. Vol. 100. Basel, S. Karger AG; 2014. p. 102
3. Czarnetzki BM, *The History of Urticaria*. International Journal of Dermatology, 1989. **28**(1): p. 52-57.
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelari CH, Kocaturk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M, *The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria*. Allergy, 2018. **73**: p. 1393–1414.
5. Bracken S, Abraham S, MacLeod A, *Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria*. Front. Immunol., 2019. **10**: p. 1-10.
6. Stefaniak R, *Allergien und Intoleranzreaktionen*. In Sterry W (Editor), *Kurzlehrbuch Dermatologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2011. p. 110-111.
7. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M, *Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know*. J Allergy Clin Immunol., 2017. **139**(6): p. 1772-1781.
8. Fraser K, Robertson L, *Chronic urticaria and autoimmunity*. Skin Therapy Lett, 2013. **18**(7): p. 5-9.
9. Kanani A, Betschel SD, Warrington R, *Urticaria and angioedema*. Allergy Asthma Clin Immunol., 2018. **14**(2): p. 59.
10. Altmeyer P, Hoffmann K, *Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut*. In *Basiswissen Dermatologie*. Herdecke, Bochum, W3L-Verlag; 2006. p. 231-238.
11. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB, *ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review*. Curr Hypertens Rep., 2018. **20**(7): p. 55.
12. Montinaro V, Cicardi M, *ACE inhibitor-mediated angioedema*. Int Immunopharmacol. 2020;78:106081
13. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, Nordmann-Kleiner M, Trainotti S, Greve J, *Notfall Angioödem - Eine interdisziplinäre Herausforderung*. Dtsch Arztebl Int., 2017. **114**: p. 489-96.
14. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM, *Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity*. J Immunol., 1966. **97**(1): p. 75-85.
15. Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluin-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Kovanen PT, Hadzijusufovic E, Sadovnik I, Horny HP, Arock M, Schwartz LB, Austen KF, Metcalfe DD, Galli SJ, *Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: From Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts*. Theranostics, 2020. **10**(23): p. 10743–10768.

16. Henz BM, *The Spectrum of Urticaria*. In Zuberbier T, Henz BM, Grabbe J, Monroe E, (Editor). *Urticaria, Clinical, Diagnostic and Therapeutic Aspects*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 1998. p. 1.
17. Offermanns S, *Antiphlogistika und Antiallergika*. In Offermanns S, Freissmuth M, Böhm S (Editor). *Pharmakologie und Toxikologie*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2016. p. 211-212.
18. Sudha Yadav, Bajaj AK, *Management Of Difficult Urticaria*. Indian J Dermatol, 2009. **54**(3): p. 275–279.
19. Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, Ferrer M, Knulst A, Giménez-Arnau A, *Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion*. Eur J Dermatol, 2016. **27**(1): p. 10-19.
20. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T, *Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report*. Allergy, 2011. **66**(3): p. 317-30.
21. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, Zuberbier T, T Keil, *Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis*. Allergy, 2020. **75**(2): p. 423-432.
22. Orfanos CE, Garbe C, *Dermatosen im Kindesalter*. In *Therapie der Hautkrankheiten*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2013. p. 1185.
23. van Bever H, *Urticaria and Angioedema*. In *Allergic Diseases in Children*. Singapur, New Jersey, London, World Scientific Publishing; 2009. p. 140-143.
24. Lewis V, Finlay A, *10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI)*. J Investig Dermatol Symp Proc., 2004. **9**(2): p. 169-80.
25. Sanclemente G, Burgos C, Nova J, Hernández F, González C, Reyes M, Córdoba N, Arévalo Á, Meléndez E, Colmenares J, Ariza S, Hernández G, *The impact of skin diseases on quality of life: A multicenter study*. Actas Dermosifiliogr, 2017. **108**(3): p. 244-252.
26. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N, *ATTENTUS, a German online survey of chronic urticaria patients highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice*. Br J Dermatol, 2016. **174**(4): p. 892-4.
27. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, Zezula P, Eckhardt-Henn A, Maurer M, *High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria*. Acta Derm Venereol, 2011. **91**(5): p. 557-61.
28. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, Ben-Shoshan M, Bernstein JA, Ensina LF, Fomina D, Galván CA, Godse K, Grattan C, Hide M, Katelaris CH, Khoshkhui M, Kocatürk E, Kulthanan K, Medina I, Nasr I, Peter J, Staubach P, Wang L, Weller K, Maurer M, *The global burden of chronic urticaria for the patient and society*. Br J Dermatol., 2021. **184**(2): p. 226-236.
29. Balp MM, Vietri J, Tian H, Isherwood G, *The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: A Survey in Five European Countries*. Patient, 2015. **8**(6): p. 551-8.
30. Singleton R, Halverstam CP, *Diagnosis and management of cold urticaria*. Cutis, 2016. **97**(1): p. 59-62.
31. Jain SV, Mullins RJ, *Cold urticaria: a 20-year follow-up study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(12): p. 2066-2071.

32. Delorme N, Drouet M, Thibaudeau A, Verret JL, *Cold-induced urticaria*. Allerg Immunol (Paris), 2002. **34**(7): p. 255-8.
33. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, Magerl M, Jung J, Maurer M, *Peltier effect–based temperature challenge: An improved method for diagnosing cold urticaria*. J Allergy Clin Immunol., 2004. **114**(5): p. 1224-1225.
34. Cremer B, *Wärmeurtikaria*. In Zuberbier T, Henz BM, Grabbe J (Editor). *Urtikaria: Klinik, Diagnostik, Therapie*. 2. Auflage. Heidelberg, Springer Verlag; 1996. p. 78-81.
35. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M, Holzmann H. *Bildlexikon der Dermatologie*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2013. p. 970.
36. Nobles T, Muse ME, Schmieder GJ, *Dermatographism*. StatPearls, Treasure Island: StatPearls Publishing, 2020
37. Wallengren J, Anders I, *Urticarial dermatographism: clinical features and response to psychosocial stress*. Acta Derm Venereol, 2007. **87**(6): p. 493-8.
38. Cassano N, Mastrandrea V, Vestita M, Vena GA, *An overview of delayed pressure urticaria with special emphasis on pathogenesis and treatment*. Dermatol Ther., 2009. **22**(1): p. 22-6.
39. Saylam Kurtipek G, Zekey E, Tuncez Akyurek F, *Successful treatment of delayed pressure urticaria with 300 mg of omalizumab every 14 days*. J Cosmet Dermatol. 2021. **20**(6):1897-1899.
40. Ahrens F, *Physikalische Urtikaria*. Pädiatrische Allergologie, 2013. **16**: p. 13-15.
41. Kulthanan K, Ungprasert P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Charoenpipatsin N, Maurer M, *Delayed Pressure Urticaria: A Systematic Review of Treatment Options*. J Allergy Clin Immunol Pract., 2020. **8**(6): p. 2035-2049.
42. Goetze S, Elsner P, *Solar urticaria*. J Dtsch Dermatol Ges, 2015. **13**(2): p. 1250-3.
43. Komarow HD, Eisch AR, Young M, Nelson C, Metcalfe DD, *Solar Urticaria*. J Allergy Clin Immunol Pract., 2015. **3**(5): p. 789–790.
44. Robert Rothbaum, McGee JS, *Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges*. J Asthma Allergy, 2016. **9**: p. 209–213.
45. Wassef C, Laureano A, Schwartz RA, *Aquagenic Urticaria: A Perplexing Physical Phenomenon*. Acta Dermatovenerol Croat, 2017. **25**(3): p. 234-237.
46. Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, Oda Y, Ogura K, Horikawa T, Nishigori C, *Cholinergic urticaria: epidemiology, physiopathology, new categorization, and management*. Clin Auton Res., 2018. **28**(1): p. 103-113.
47. Tokura Y, *New Etiology of Cholinergic Urticaria*. Curr Probl Dermatol., 2016. **51**: p. 94-100.
48. Wakelin SH, *Contact urticaria*. Clin Exp Dermatol., 2001. **26**(2): p. 132-6.
49. Chowdhury MMU, *Occupational contact urticaria: a diagnosis not to be missed*. Br J Dermatol., 2015. **173**(6): p. 1364-5.
50. Wedi B, *Urtikaria und Angioödem, Kontakturtikaria*. In Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (Editor). *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 7. Auflage. Heidelberg, Springer Verlag; 2018. p. 491.
51. McFadden J, *Immunologic contact urticaria*. Immunol Allergy Clin North Am, 2014. **34**(1): p. 157-67.
52. Eser I, Yologlu N, Baydemir C, Aydogan M, *The predictive factors for remission of chronic spontaneous urticaria in childhood: Outcome from a prospective study*. Allergol Immunopathol (Madr). 2016. **44**(6): p. 537-541.
53. Zuberbier T, *Urticaria*. Allergy, 2003. **58**: p. 1224-1234.
54. Jadhav R, Alcalá E, Sirota S, Capitman J, *Risk Factors for Acute Urticaria in Central California*. Int J Environ Res Public Health., 2021. **18**(7): p. 3728.
55. Maurer M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Staubach P, *Autoreaktive Urtikaria und Autoimmunurtikaria*. Der Hautarzt, 2004. **55**(4): p. 350-356.

56. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW, *Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria*. N Engl J Med., 1993. **328**(22): p. 1599-604.
57. Vohra S, Lal Sharma N, Mahajan VL, Shanker V, *Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients having positive versus negative autologous serum skin test: a study of 100 Indian patients*. Indian J Dermatol Venereol Leprol., 2011. **77**(2): p. 156-9.
58. Alyasin S, Hamidi M, Karimi AA, Amiri A, Ghaffarpasand F, Ehsaei MJ, *Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria*. South Med J., 2011. **104**(2): p. 111-5.
59. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M, *Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know*. J Allergy Clin Immunol., 2017. **139**(6): p. 1772–1781.
60. Chanprapaph K, Iamsung W, Wattanakrai P, Vachiramom P, *Thyroid Autoimmunity and Autoimmunity in Chronic Spontaneous Urticaria Linked to Disease Severity, Therapeutic Response, and Time to Remission in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria*. Biomed Res Int., 2018.
61. Ulambayar B, Park HS, *Anti-TPO IgE Autoantibody in Chronic Urticaria: Is It Clinically Relevant?* Allergy Asthma Immunol Res., 2019. **11**(1): p. 1–3.
62. 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.
63. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R, *Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by In Vitro and In Vivo Tests*. Allergy Asthma Immunol Res, 2019. **11**(1): p. 29-42.
64. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, Grattan CEH, Jakob T, Konstantinou GN, Raap U, Stahl-Skov P, Staubach P, Kromminga A, Zhang K, Bindslev-Jensen C, Daschner A, Kinaciyan T, Knol EF, Makris M, Marrouche N, Schmid-Grendelmeier P, Sussman G, Toubi E, Church MK, Maurer M, *Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study*. Allergy, 2019. **74**(12): p. 2427-2436.
65. Hatada Y, Kashiwakura JI, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, Ra C, Okayama Y, *Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients*. Int Arch Allergy Immunol., 2013. **161**(2): p. 154-8.
66. Baioumy SA, Esawy MM, Shabana MA, *Assessment of circulating FCεRIα in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables*. Immunobiology, 2018. **223**(12): p. 807-811.
67. Altrichter S, Fok JS, Jiao Q, Kolkhir P, Pyatilova P, Moñino Romero S, Scheffel J, Siebenhaar F, Steinert C, Terhorst-Molawi D, Xiang YK, Church MK, Maurer M, *Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria*. Allergy Asthma Immunol Res. , 2021. **13**(2): p. 206–218.
68. Kessel A, Helou W, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panassof J, Toubi E, *Elevated serum total IgE—a potential marker for severe chronic urticaria*. Int Arch Allergy Immunol., 2010. **153**(3): p. 288-93.
69. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M, *The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change*. Allergy, 2018. **73**(3): p. 705-712.
70. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, Fierro MT, Dapavo P, Crimi N, Ferrucci S, Pepe P, Liberati S, Pigatto PD, Offidani A, Martina E, Girolomoni G, Rovaris M, Foti C, Stingeni L, Cristaudo A, Canonica GW, Netti E, Asero R, *Predictors of response to*

- omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients.* J Eur Acad Dermatol Venereol., 2019. **33**(5): p. 918-924.
71. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M, *Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review.* Allergy, 2017. **72**(10): p. 1440-1460.
 72. Kasumagic-Halilovic E, Beslic N, Ovcina-Kurtovic N, *Thyroid Autoimmunity in Patients with Chronic Urticaria.* Med Arch. , 2017. **71**(1): p. 29–31.
 73. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML, *Chronic urticaria and thyroid auto-immunity.* Eur Ann Allergy Clin Immunol., 2005. **37**(4): p. 143-6.
 74. Najafipour M, Zareizadeh M, Najafipour F, *Relationship between Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease.* J Adv Pharm Technol Res., 2018. **9**(4): p. 158-161.
 75. Tedeschi A, Lorinia M, Asero R, *Anti–thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria.* Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2001. **108**(3): p. 467-468.
 76. Gonçalves Missaka RFB, Penatti HC, Cavariani Silveiras MR, Nogueira CR, Ferreira da Silva Mazeto GM, *Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study.* Sao Paulo Med J., 2012. **130**(5): p. 294-8.
 77. Greaves M, *Autoimmune urticaria.* Clin Rev Allergy Immunol., 2002. **23**(2): p. 171-83.
 78. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M, *Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity.* Front Immunol. 2018. 9:689.
 79. Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S, Huynh S, Taylor V, Frances R, Issakani SD, Argade A, Singh R, Payan DG, Masuda ES, *Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen.* J Allergy Clin Immunol., 2006. **118**(3): p. 749-55.
 80. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Sterba PM, Vonakis BM, *Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2.* Clin Immunol., 2009. **132**(3): p. 342-8.
 81. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM, *Update on the treatment of chronic urticaria.* Actas Dermosifiliogr., 2014. **105**(5): p. 469-82.
 82. Siiskonen H, Harvima I, *Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation.* Front Cell Neurosci. 2019. 13:422.
 83. Jurcakova D, Ru F, Udem BJ, *Allergen-induced histaminergic and non-histaminergic activation of itch C-fiber nerve terminals in mouse skin.* 2019. **410**: p. 55-58.
 84. Cataldi M, Borriello F, Granata F, Annunziato L, Marone G, *Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications.* Chem Immunol Allergy, 2014. **100**: p. 214-26.
 85. MacGlashan D, *FceRI density and spontaneous secretion from human basophils.* PLoS One, 2017. **12**(7).
 86. Saini SS, *Basophil responsiveness in chronic urticaria.* Curr Allergy Asthma Rep, 2009. **9**(4): p. 286-90.
 87. Borriello F, Granata F, Marone G, *Basophils and Skin Disorder.* J Invest Dermatol., 2014. **134**(5): p. 1202-1210.
 88. Grattan CE, *Basophils in chronic urticaria.* J Investig Dermatol Symp Proc., 2001. **6**(2): p. 139-40.
 89. de Montjoye L, Darrigade AS, Giménez-Arnau A, Herman A, Dumoutier L, Baeck M, *Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria.* Eur Ann Allergy Clin Immunol., 2021. **53**(2): p. 55-66.
 90. Buchta M, *Krankheiten der Haut und der Unterhaut.* In Sönnichsen A, Höper DW, Buchta M (Editor). *Das Hammerexamen.* München, Elsevier; 2008: p. 742-743.

91. Folci M, Ramponi G, Brunetta E, *A Comprehensive Approach to Urticaria: From Clinical Presentation to Modern Biological Treatments Through Pathogenesis*. Adv Exp Med Biol., 2021.
92. Broekaert SMC, Metze D, *Dermal entzündliche Dermatosen*. In Garbe C, Cerroni L, Metze D, Kutzner H, Kerl H (Editor). *Histopathologie der Haut*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2015. p. 3.
93. Dirschka T, Hartwig R, Oster-Schmidt C, *Urtikaria*. In *Klinikleitfaden Dermatologie*. 3. Auflage. München, Elsevier; 2011. p. 508-516.
94. Sachdeva S, Gupta V, Amin SS, Tahseen M, *CHRONIC URTICARIA*. Indian J Dermatol., 2011. **56**(6): p. 622–628.
95. Quirt J, Lima H, Wasserman S, *Urticaria: a Multidisciplinary Disease. Where Are We Now?* Curr Derm Rep., 2015. **4**(1): p. 8–14.
96. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R, *Urticaria and angioedema*. Allergy Asthma Clin Immunol., 2011. **7**(1): p. 9.
97. Sandefur JF, Oliveira J, de Silva L, Lohse CM, Goyal KA, Barbara DW, Castaneda-Guarderas A, Liu X, Campbell RL, *Clinical Features and Outcomes Associated with Angioedema in the Emergency Department*. West J Emerg Med., 2019. **20**(5): p. 760–769.
98. Bork K, Bräuninger W, *Urtikaria und Angioödem (Quincke-Ödem)*. In *Hautkrankheiten in der Praxis: Diagnostik und Therapie*. 3. Auflage. Stuttgart, Schattauer Verlag; 2004. p. 165-167.
99. Schaefer P, *Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment*. Am Fam Physician, 2017. **95**(11): p. 717-724.
100. Stewart GE 2nd, *Histopathology of chronic urticaria*. Clin Rev Allergy Immunol., 2002. **23**(2): p. 195-200.
101. Batista M, Calado R, Gil F, Cardoso JC, Tellechea O, Gonçalo M, *Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals*. J Cutan Pathol., 2021. p. 1-7.
102. Haas N, Hermes B, Henz BM, *Adhesion molecules and cellular infiltrate: histology of urticaria*. J Investig Dermatol Symp Proc., 2001. **6**(2): p. 137-8.
103. Venzor J, Lee WL, Huston DP, *Urticarial Vasculitis*. Clin Rev Allergy Immunol, 2002. **23**(2): p. 201-16.
104. Marzano AV, Tavecchio S, Venturini M, Sala R, Calzavara-Pinton P, Gattorno M, *Urticarial vasculitis and urticarial autoinflammatory syndromes*. G Ital Dermatol Venereol, 2015. **150**(1): p. 41-50.
105. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M, *Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review*. J Allergy Clin Immunol, 2019. **143**(2): p. 458-466.
106. Gellrich FF, Günther C, *Schnitzler syndrome*. Z Rheumatol, 2019. **78**(1): p. 43-53.
107. Gusdorf L, Lipsker D, *Schnitzler Syndrome: a Review*. Curr Rheumatol Rep, 2017. **19**(8): p. 46.
108. Kumar R, Behher A, Seal R, Patra S, *Schnitzler Syndrome: A Recherche Entity*. Cureus., 2021. **13**(2). e13338
109. Leersum FS, Potjewijd J, van Geel M, Steijlen PM, Vreeburg M, *Schnitzler's syndrome - a novel hypothesis of a shared pathophysiologic mechanism with Waldenström's disease*. Orphanet J Rare Dis., 2019. **14**(1): p. 151.
110. Kacar M, Pathak S, Savic S, *Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2019. **58**(6): p. 31-43.
111. Patel G, Pongracic JA, *Hereditary and acquired angioedema*. Allergy Asthma Proc, 2019. **40**(6): p. 441-445.

112. Magerl M, Gothe H, Krupka S, Lachmann A, Ohlmeier C, *A Germany-wide survey study on the patient journey of patients with hereditary angioedema*. Orphanet J Rare Dis., 2020. **15**(1): p. 221.
113. Chen M, Riedl MA, *Emerging Therapies in Hereditary Angioedema*. Immunol Allergy Clin North Am. , 2017. **37**(3): p. 585–595.
114. Aygören-Pürsün E, Bork K, *Hereditary angioedema*. Internist (Berl) 2019. **60**(9): p. 987-995.
115. Comberg HU, *Ausgewählte Krankheitsbilder*. In Klimm HD, Comberg HU (Editor). *Allgemeinmedizin*. 3. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2004. p. 494-495.
116. Banerji A, Oren E, Hesterberg P, Hsu Y, Camargo Jr CA, Wong JT, *Ten-year study of causes of moderate to severe angioedema seen by an inpatient allergy/immunology consult service*. Allergy Asthma Proc., 2008. **29**(1): p. 88-92.
117. Gotua M, Kulumbegov B, Chanturidze N, Devidze M, Lomidze N, Rukhadze M, *ASSOCIATION BETWEEN URTICARIA AND INFECTIONS (REVIEW)*. Georgian Med News, 2019. **288**: p. 97-101.
118. Gentinetta T, Hausmann O, Pichler W, *Basophilen-Aktivierungstest an der Schnittstelle von Serologie und zellulärer Diagnostik*. Pipette, 2011. **5**: p. 13-15.
119. Ghosh S, Kundu S, *Urticaria*. In *Step by Step: Urticaria & Angioedema Management*. Neu Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016. p. 49.
120. Greaves M, *Chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol., 2000. **105**(4): p. 664-72.
121. Hollis K, Proctor C, McBride D, Balp MM, McLeod L, Hunter S, Tian H, Khalil S, Maurer M, *Comparison of Urticaria Activity Score Over 7 Days (UAS7) Values Obtained from Once-Daily and Twice-Daily Versions: Results from the ASSURE-CSU Study*. Am J Clin Dermatol., 2018. **19**(2): p. 267–274.
122. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M, *Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score*. Allergy, 2013. **68**(9): p. 1185-92.
123. Maurer M, Metz M, *Allergische Dermatosen, Urtikaria*. In von Stebut-Borschitz E, Berneburg M, Maurer M, Steinbrink K (Editor). *Facharztprüfung Dermatologie und Venerologie: 1000 kommentierte Prüfungsfragen*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2014. p. 32-35.
124. Radtke M, Augustin M, *Urtikaria*. In Moll I (Editor). *Dermatologie*. 7. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2010. p. 95-96.
125. Abeck D, *Urtikaria*. In *Häufige Hautkrankheiten in der Allgemeinmedizin*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2011. p. 103-107.
126. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Kangas M, Ashton-Chess J, Jarvis P, Georgiou P, Canvin J, Hillenbrand R, Erpenbeck VJ, Maurer M, *Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin*. Theranostics, 2017. **7**(5): p. 1266-1276.
127. Godse K, Mehta A, Patil S, Gautam M, Nadkarni N, *Omalizumab—A Review*. Indian J Dermatol., 2015. **60**(4): p. 381–384.
128. DeMore JP, Busse W, *Anti-IgE in Allergic Airway Diseases: Indications and Applications*. In Pawankar R, Holhate ST, Rosenwasser LJ (Editor). *Allergy Frontiers: Therapy and Prevention*. Allergy Frontiers, Vol. 5. Tokyo, Springer Verlag. 2010. p. 236.
129. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T, *Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria*. N Engl J Med., 2013. **368**(10): p. 924-35.
130. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosén K, *Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy*. J Allergy Clin Immunol., 2013. **132**(1): p. 101-9.

131. Kumar C, Zito PM, *Omalizumab*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
132. Sticherling M, Schröder JO, *Immunologisch bedingte Krankheiten*. In Schölmerich J, Burdach S, Diehl V, Drexler H, Hiddemann W, Hörl WH, Klein H, Landthaler M, Lenz K, Mann K, Mössner J, Müller-Ladner, Reichen J, Schmiegeler W, Schröder JO, Seeger W, Stremmel W, Suttorp N, Weilemann LS (Editor). *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2003. p. 143-144.
133. Brandhorst G, Armstrong VW, Schütz E, Oellerich M, *Medikamentenspiegel*. In Bruhn HD, Junker R, Schäfer H, Schreiber S (Editor). *LaborMedizin*. 3. Auflage. Stuttgart, Schattauer Verlag; 2011. p. 139-142.
134. Tal Y, Toker O, Agmon-Levin N, Shalit M, *Azathioprine as a therapeutic alternative for refractory chronic urticaria*. Int J Dermatol., 2015. **54**(3): p. 367-9.
135. Vestergaard C, Deleuran M, *Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy*. Ther Adv Chronic Dis., 2015. **6**(6): p. 304–313.
136. Cooke A, Bulkhi A, Casale TB, *Role of biologics in intractable urticaria*. Biologics, 2015. **9**: p. 25–33.
137. Embryotox, *Loratadin*. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/loratadin/>, heruntergeladen am 13.04.2021.
138. Embryotox, *Cetirizin*. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/cetirizin/>, heruntergeladen am 13.04.2021.
139. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA, *Allergy Medications During Pregnancy*. Am J Med Sci., 2016. **352**(3).
140. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G, *Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis*. Drug Saf, 2008. **31**(9): p. 775-88.
141. Greiwe J, Bernstein JA, *Approach to the Patient with Hives*. Med Clin North Am., 2020. **104**(1): p. 15-24.
142. Burgess N, *Chronic Urticaria*. Br Med J., 1939. **1**(4082): p. 662-665.
143. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B, *Sex hormones and urticaria*. J Dermatol Sci., 2008. **52**(2): p. 79-86.
144. Maurer M, Weller K, Zuberbier T, Magerl M, *Urtikaria und Angioödem*. In Heppt W, Biedermann T, Renz H, Röcken M (Editor). *Allergologie*, 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2016. p. 272-276.
145. Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Bauer A, Ruëff F, Jakob T, Yazdi AS, Mahler V, Wagner N, Lippert U, Hillen U, Schwinn A, Pawlak M, Behnke N, Chaouche K, Chapman-Rothe N, *H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought - first results of the multicenter real-life AWARE study*. Clin Exp Allergy., 2017. **47**(5): p. 684-692.
146. Vietri J, Turner SJ, Tian H, Isherwood G, Balp MM, Gabriel S, *Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey*. Ann Allergy Asthma Immunol., 2015. **115**(4): p. 306-11.
147. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, Grattan C, Hollis K, Knulst A, Lacour JP, Lynde C, Marsland A, McBride D, Nakonechna A, Ortiz de Frutos J, Proctor C, Sussman G, Sweeney C, Tian H, Weller K, Wolin D, Balp MM, *The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU*. Allergy, 2017. **72**(12): p. 2005–2016.
148. Trautmann A, Klein-Tebbe J, *Urtikaria*. In *Klinik und Praxis: Allergene - Diagnostik - Therapie*. 3. Auflage. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2017. p. 173.
149. Bauer-Delto A, *Urtikaria: Neue Empfehlungen zum Management*. pädiatrie: Kinder- und Jugendmedizin hautnah, 2016. **28**(6): p. 62.

150. Wedi B, *Urtikaria und Angioödem*. In Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M, (Editor). *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 7. Auflage. Heidelberg, Springer Verlag; 2018. p. 480.
151. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R, *Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2017. **5**(2): p. 464-470.
152. Lugović-Mihić L, Ljubesić L, Mihić J, Vuković-Cvetković V, Troskot N, Situm M, *Psychoneuroimmunologic aspects of skin diseases*. Acta Clin Croat., 2013. **52**(3): p. 337-45.
153. Bansal CJ, Bansal AS, *Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria*. Allergy Asthma Clin Immunol., 2019. **15**:56.
154. Malhotra SK, Mehta V, *Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria*. Indian J Dermatol Venereol Leprol., 2008. **74**(6): p. 594-9.
155. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EMJ, Paus R, *Neuroimmunology of Stress: Skin Takes Center Stage*. J Invest Dermatol., 2006. **126**(8): p. 1697–1704.
156. Pondeljak N, Lugović-Mihić L, *Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters*. Clin Ther., 2020. **42**(5): p. 757-770.
157. Liao KM, Ho CH, Lee HF, Yu CH, Wang JJ, Liang FW *Risk factors of chronic urticaria among nurses with insomnia: A nationwide population-based study*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(49). e18059.
158. Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, Gontijo G, Sanchez Viera M, Marrot L, Chuberre B, Dreno B, *The impact of airborne pollution on skin*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2019. **33**(8): p. 1496–1505.
159. Dorner T, Lawrence K, Rieder A, Kunze M, *Epidemiology of allergies in Austria. Results of the first Austrian allergy report*. Wien Med Wochenschr., 2007. **157**(11-12): p. 235-42.
160. Kantor R, Silverberg JI, *Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis*. Expert Rev Clin Immunol., 2017. **13**(1): p. 15–26.
161. Jun Eun S, Yong Lee J, Kim DY, Yoon HS, *Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study*. Allergology International, 2019. **68**(1): p. 52-58.
162. Just-Sarobé M, *Smoking and the skin*. Actas Dermosifiliogr., 2008. **99**(3): p. 173-84.
163. Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR, *Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking*. Dermatology, 2005. **211**(2): p. 118-22.
164. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, Levi M, Colombo D, Zagni E, Cricelli C, Vena GA, *Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy*. Br J Dermatol., 2016. **174**(5): p. 996-1004.
165. Tzur Bitan D, Berzin D, Cohen A, *The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study*. Arch Dermatol Res., 2021. **313**(1): p. 33-39.
166. Ahmed NJ, Husen AZ, Khoshnaw N, Getta HA, Hussein ZS, Yassin AK, Jalal SD, Mohammed RN, Alwan AF, *The Effects of Smoking on IgE, Oxidative Stress and Haemoglobin Concentration*. Asian Pac J Cancer Prev., 2020. **21**(4): p. 1069-1072.
167. Nagasaki T, Matsumoto H, Nakaji H, Niimi A, Ito I, Oguma T, Muro S, Inoue H, Iwata T, Tajiri T, Kanemitsu Y, Mishima M, *Smoking attenuates the age-related decrease in IgE levels and maintains eosinophilic inflammation*. Clin Exp Allergy., 2013. **43**(6): p. 608-15.

168. Rota M, Pasquali E, Bellocco R, Bagnardi V, Scotti L, Islami F, Negri E, Boffetta P, Pelucchi C, Corrao G, La Vecchia C, *Alcohol drinking and cutaneous melanoma risk: a systematic review and dose-risk meta-analysis*. Br J Dermatol., 2014. **170**(5): p. 1021-8.
169. Albaghdadi A, *Current and Under Development Treatment Modalities of Psoriasis: A Review*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2017. **17**(3): p. 189-199.
170. Weiss E, Katta R, *Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea*. Dermatol Pract Concept., 2017. **7**(4): p. 31-37.
171. Smith KE, Fenkse NA, *Cutaneous manifestations of alcohol abuse*. J Am Acad Dermatol., 2000. **43**(1): p. 1-16.
172. Friedrich N, Husemoen LLN, Petersmann A, Nauck M, Völzke H, Linneberg A, *The association between alcohol consumption and biomarkers of alcohol exposure with total serum immunoglobulin E levels*. Alcohol Clin Exp Res., 2008. **32**(6): p. 983-90.
173. Hällgren R, Lundin L, *Increased total serum IgE in alcoholics*. Acta Med Scand., 1983. **213**(2): p. 99-103.
174. Coutinho V, Vidal C, Vizcaino L, Gonzalez-Quintela A, *Effect of alcohol consumption and cessation on serum total immunoglobulin E concentrations*. J Investig Allergol Clin Immunol., 2011. **21**(4): p. 327-9.
175. Hadjieconomou S, Mughal A, *Segmental urticaria triggered by alcohol consumption*. JAAD Case Rep., 2020. **6**(2): p. 144-145.
176. Nakagawa Y, Sumikawa Y, Nakamura T, Itami S, Katayama I, Aoki T, *Urticarial reaction caused by ethanol*. Allergol Int., 2006. **55**(4): p. 411-4.
177. Straesser MD, Oliver E, Palacios T, Kyin T, Patrie J, Borish L, Saini SS, Lawrence MG, *Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria*. J Allergy Clin Immunol Pract., 2018. **6**(4): p. 1386-1388.
178. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, Ellrich A, Sussman G, Koplowitz J, Gimenez-Arnau AM, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Metz M, Maurer M, *Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab*. Allergy, 2018. **73**(12): p. 2406-2408.
179. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R, *Clinical Characterization of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria according to Anti-TPO IgE Levels*. J Immunol Res., 2019.
180. Ghazanfar MN, Holm JG, Thomsen SF, *Effectiveness of omalizumab in chronic spontaneous urticaria assessed with patient-reported outcomes: a prospective study*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2018. **32**(10): p. 1761-1767.
181. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R, *Stress and quality of life in psoriasis: an update*. Int J Dermatol., 2011. **50**(7): p. 783-92.
182. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M, *Risk Factors for the Development of Psoriasis*. 2019. **20**(18): p. 4347.
183. Edmunds MW, *Allergy and Respiratory Medications, Antihistamines*. In *Introduction to Clinical Pharmacology - E-Book*. 8. Auflage. Elsevier Health Sciences; 2015. p. 123.
184. Magen E, Waitman DA, Kahan NR, *Hematologic parameters as biomarkers for antihistamine and omalizumab resistance in chronic spontaneous urticaria*. Allergy Asthma Proc., 2021. **42**, e17-e24. DOI: 10.2500.
185. Ulambayar B, Yang EM, Cha HY, Shin YS, Park HS, Ye YM, *Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study*. Clin Transl Allergy, 2019. **9**(33): p. 1-8.
186. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosén K, *Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain*

- symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study.* J Invest Dermatol., 2015. **135**(1): p. 67-75.
187. O’Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, Kaye J, Walsh JP, *Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study.* Clinical Endocrinology, 2006. **64**: p. 97–104.
 188. Bø K, Thoresen M, Dalgard F, *Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults.* Dermatology, 2008. **216**(1): p. 40-5.
 189. Pall AH, Lomholt AF, von Buchwald C, Bygum A, Rasmussen ER, *Clinical Features and Disease Course of Primary Angioedema Patients in a Tertiary Care Hospital* J Asthma Allergy, 2020. **13**: p. 225-236.
 190. Bitan DT, Berzin D, Cohen A, *The association of chronic spontaneous urticaria (CSU) with anxiety and depression: a nationwide cohort study.* Arch Dermatol Res., 2021. **313**(1): p. 33-39.
 191. Eckl-Dorna J, *Omalizumab's Impact on Total and Allergen-Specific IgE Levels: A Polyclonal Story.* Int Arch Allergy Immunol., 2016. **169**: p. 69-70.
 192. Hamilton RG, *Monitoring Allergic Patients on Omalizumab with Free and Total Serum IgE Measurements.* J Allergy Clin Immunol Pract., 2016. **4**(2): p. 366-8.
 193. Anderson GD, Chan LN, *Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products.* Clin Pharmacokinet., 2016. **55**(11): p. 1353-1368.
 194. Lynch T, Price A, *The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects.* Am Fam Physician, 2007. **76**(3): p. 391-396.
 195. Goseva Z, Gjorcev A, Jovkovska Kaeva B, Jovanovska Janeva E, Angelovska I, *Analysis of Plasma Concentrations of Theophylline in Smoking and Nonsmoking Patients with Asthma.* Open Access Maced J Med Sci., 2015. **3**(4): p. 672-5.
 196. Mayerova M, Ustohal L, Jarkovsky J, Pivnicka J, Kasperek T, Ceskova E, *Influence of dose, gender, and cigarette smoking on clozapine plasma concentrations.* Neuropsychiatr Dis Treat., 2018. **14**: p. 1535–1543.
 197. Bartra J, Valero A, Davila I, Del Cuvillo A, *Interactions of the H1 Antihistamines.* Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2006. **16**(1): p. 29-36.
 198. Herman TF, Santos C, *First Pass Effect.* StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
 199. Ou H, Yaojie F, Liao W, Zheng C, Wu X, *Association between Smokin and Liver Fibrosis among Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology 2019: 6028952.
 200. Verbeeck RK, *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction.* Eur J Clin Pharmacol., 2008. **64**(12): p. 1147-61.
 201. Kedarisetty S, Jones E, Tint D, Soliman AMS, *Air Pollution and Angioedema.* Otolaryngol Head Neck Surg., 2019. **161**(3): p. 431-438.
 202. Kousha T, Valacchi G, *The air quality health index and emergency department visits for urticaria in Windsor, Canada.* J Toxicol Environ Health A., 2015. **78**(8): p. 524-33.
 203. Bickers D, Athar M, *Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease.* J Invest Dermatol., 2006. **126**(12): p. 2565-75.
 204. Kalkan G, Seckin H, Duygu F, Akbaş A, Ozyurt H, Sahin M, Kalkan G, Seckin H, Duygu F, Akbaş A, Ozyurt H, Sahin M, *Oxidative stress status in patients with acute urticaria.* Cutan Ocul Toxicol., 2014. **33**(2): p. 109-14.
 205. Mazur M, Czarnobilska M, Czarnobilska E, *Prevalence and potential risk factors of urticaria in the Polish population of children and adolescents.* Postepy Dermatol Alergol., 2020. **37**(5): p. 785-789.

206. Orru H, Ebi KL, Forsberg B, *The Interplay of Climate Change and Air Pollution on Health*. *Curr Environ Health Rep.*, 2017. **4**(4): p. 504-513.
207. Adli M, Schöndorf J, *Does the city make us ill? The effect of urban stress on emotions, behavior, and mental health*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2020. **63**(8): p. 979-986.
208. Lecic-Tosevski D, *Is urban living good for mental health?* *Curr Opin Psychiatry*, 2019. **32**(3): p. 204-209.
209. Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L, Streit F, Tost H, Schuch P, Wüst S, Pruessner JC, Rietschel M, Deuschle M, Meyer-Lindenberg A, *City living and urban upbringing affect neural social stress processing in humans*. *Nature*, 2011. **474**(7352): p. 498-501.
210. Alvarado SG, Lenkov K, Williams B, Fernald R, *Social Crowding during Development Causes Changes in GnRH1 DNA Methylation*. *PLoS One*, 2015. **10** (10): e0142043.
211. Lin EJD, Sun M, Choi EY, Magee D, Stets CW, During MJ, *Social overcrowding as a chronic stress model that increases adiposity in mice*. *Psychoneuroendocrinology*, 2015. **51**: p. 318-30.
212. Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski E, *Stress, psychiatric co-morbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria*. *Psychol Health*, 2010. **25**(4): p. 477-90.
213. Konstantinou GN, Konstantinou GN, *Psychological Stress and Chronic Urticaria: A Neuro-immuno-cutaneous Crosstalk. A Systematic Review of the Existing Evidence*. *Clin Ther.*, 2020. **42**(5): p. 771-782.
214. Curto-Barredo L, Pujol RM, Roura-Vives G, Gimenez-Arnau AM, *Chronic urticaria phenotypes: clinical differences regarding triggers, activity, prognosis and therapeutic response*. *Eur J Dermatol.*, 2019. **29**(6): p. 627-635.
215. Thomsen SF, Pritzler E, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, Vestergaard C, *Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study*. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2017. **31**(6): p. 1048-1055.
216. Wertenteil S, Strunk A, Garg A, *Prevalence estimates for chronic urticaria in the United States: A sex- and age-adjusted population analysis*. *J Am Acad Dermatol.*, 2019. **81**(1): p. 152-156.
217. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M, *Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey*. *Clin Exp Dermatol.*, 2010. **35**(8): p. 869-73.
218. Gattley N, Bahrani B, Hull PR, *Chronic Spontaneous Urticaria: A Questionnaire Survey*. *J Cutan Med Surg.*, 2016. **20**(3): p. 241-3.
219. Amsler E, Augey F, Soria A, Boccon-Gibod I, Doutre MS, Mathelier-Fusade P, Nicolas JF, Rayson-Peyron N, Gompel A, *Chronic urticaria and hormones: Is there a link?* *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2016. **30**(9): p. 1527-30.
220. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J, *Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients*. *Allergy.*, 2004. **59**(8): p. 869-73.
221. Kaplan AP, *CHRONIC URTICARIA AND ANGIOEDEMA*. *N Engl J Med.*, 2002. **346**(3): p. 175-179
222. Trautmann A, *Urtikaria und Angioödem*. In *Allergiediagnose, Allergietherapie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag; 2006. p. 107.
223. Coutinho IA, Soares Regateiro F, Fernandes RA, Pita JS, Gomes R, Coelho C, Todo Bom A, *Refractory chronic urticaria in adults: clinical characterization and predictors of severity*. *Allergy Asthma Clin Immunol.*, 2020. **16**(1): p. 97.
224. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, Grattan C, Hollis K, Hunter S, Knulst A, Lacour JP, Lynde C, Marsland A, McBride

- D, Maurer M, Nakonechna A, Ortiz de Frutos J, Reynolds M, Sweeney C, Tian H, Weller K, Wolin D, Balp MM, *Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU*. *Allergy*, 2018. **73**(8): p. 1724–1734.
225. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Magerl M, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M, *Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact*. *Der Hautarzt*, 2010. **61**(9): p. 750-7.
226. Tidman MJ, *Managing urticaria in primary care*. *Practitioner*, 2015. **259**(1779): p. 25-8.
227. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K, *The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness*. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2018. **6**(4): p. 1185-1190.
228. Zuberbier T, Pfrommer C, Specht K, Vieths S, Bastl-Borrmann R, Worm M, Henz BM, *Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria*. *J Allergy Clin Immunol.*, 2002. **109**(2): p. 343-8.
229. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R, *Dietary Habits in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Evaluation of Food as Trigger of Symptoms Exacerbation*. *Dermatol Res Pract*. 2018:6703052.
230. Jaros J, Shi VY, Katta R, *Diet and Chronic Urticaria: Dietary Modification as a Treatment Strategy*. *Dermatol Pract Concept.*, 2020. **10**(1): e2020004
231. Gibson A, Clancy R, *Management of chronic idiopathic urticaria by the identification and exclusion of dietary factors*. *Clinical Allergy.*, 1980. **10**(6): p. 699-704.
232. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM, *Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study*. *Acta Derm Venereol.*, 1995. **75**(6): p. 484-7.
233. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M, *Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial*. *Allergy.*, 2010. **65**(1): p. 78-83.
234. Hsu ML, Li LF, *Prevalence of food avoidance and food allergy in Chinese patients with chronic urticaria*. *Br J Dermatol.*, 2012. **166**(4): p. 747-52.
235. Linneberg A, Berg ND, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Elberling J, *Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks*. *Clin Exp Allergy*, 2008. **38**(1): p. 145-51.
236. Ehlers I, Hipler UC, Zuberbier T, Worm M, *Ethanol as a cause of hypersensitivity reactions to alcoholic beverages*. *Clin Exp Allergy*, 2002. **32**(8): p. 1231-5.
237. Ting S, Rauls DO, Ashbaugh P, Mansfield LE, *Ethanol-induced urticaria: a case report*. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 1988. **60**(6): p. 527-30.
238. Briguglio M, Dell'Osso B, Panzica G, Malgaroli A, Banfi G, Zanaboni DC, Galentino R, Porta M, *Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge*. *Nutrients.*, 2018. **10**(5): p. 591.
239. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M, *Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2014. **34**(3): p. 507-524.
240. Park HA, Kowalski ML, Sanchez-Borges M, *Hypersensitivity to Aspirin and Other Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*. In Burks AW, Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O'Hehir RE (Editor). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8. Auflage. München, Elsevier Verlag; 2013. p. 1304.
241. Ayuso P, Blanca-Lopez N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G, Sanak M, Mayorga C, Guéant JL, Blanca M, Cornejo-García JA, *Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs*. *Clin Exp Allergy.*, 2013. **43**(10): p. 1097-109.

242. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L, *Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2015. **29**(4): p. 698-701.
243. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M, *Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema*. J Allergy Clin Immunol., 2015. **136**(2): p. 245-51.
244. Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A, *Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin*. Curr Allergy Asthma Rep., 2005. **5**(3): p. 277-83.
245. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A, *Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: Fable or reality?* European Journal of Dermatology, 2005. **15**(3): p. 164-167.
246. Aversano M, Caiazza P, Iorio G, Ponticiello L, Laganá B, Leccese F, *Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response?* Allergy, 2005. **60**(4): p. 489-93.
247. Shahbaz A, Senapathi SH, Aziz K, Umair M, Khalid A, Sachmechi I, *Improvement of Chronic Idiopathic Urticaria With Levothyroxine: A Case Report and Review of Literature*. 2018. **10**(8): e3209.
248. Kiyici S, Gul OO, Baskan EB, Hacıoglu S, Budak F, Erturk E, Imamoglu S, *Effect of levothyroxine treatment on clinical symptoms and serum cytokine levels in euthyroid patients with chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity*. Clin Exp Dermatol., 2010. **35**(6): p. 603-7.
249. van Moorsel D, Tummers-de Lind D, van Wijngaarden RF, *An uncommon side effect of thiamazole treatment in Graves' disease*. Neth J Med. 2020, **78**(6): p. 389-391.
250. Holm LE, Alinder I, *Relapses after thionamide therapy for Graves' disease*. Acta Med Scand., 1982. **211**(6): p. 489-92.
251. Chang C, Mahmood MM, Teuber SS, Gershwin ME, *Overview of penicillin allergy*. Clin Rev Allergy Immunol., 2012. **43**(1-2): p. 84-97.
252. Wong A, Seger DL, Lai KH, Goss FR, Blumenthal KG, Zhou L, *Drug Hypersensitivity Reactions Documented in Electronic Health Records within a Large Health System*. J Allergy Clin Immunol Pract., 2019. **7**(4): p. 1253-1260.
253. Silverman S, Localio R, Apter AJ, *Association between chronic urticaria and self-reported penicillin allergy*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2016. **116**(4): p. 317-320.
254. Macy E, Ngor E, *Recommendations for the Management of Beta-Lactam Intolerance*. Clinic Rev Allerg Immunol., 2014. **47**(1): p. 46–55.
255. Li M, Gehring R, Riviere JE, Lin Z, *Development and application of a population physiologically based pharmacokinetic model for penicillin G in swine and cattle for food safety assessment*. Food Chem Toxicol., 2017. **107**: p. 74-87.
256. Marcelino-Rodriguez I, Callero A, Mendoza-Alvarez A, Perez-Rodriguez E, Barrios-Recio J, Garcia-Robaina JC, Flores C, *Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics*. Front. Genet., 2019. **10**:900
257. Asero R, *ACE inhibitors may interfere with omalizumab in chronic spontaneous urticaria*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2017. **31**(8): e358-e359
258. Šitum M, Kolić M, Buljan M, *PSYCHODERMATOLOGY*. Acta Med Croatica., 2016. **1**: p. 35-8.
259. Koo J, Lebwohl A, *Psycho dermatology: the mind and skin connection*. Am Fam Physician., 2001. **64**(11): p. 1873-8.

260. Kieć-Swierczyńska M, Dudek B, Krecisz B, Swierczyńska-Machura D, Dudek W, Garnczarek A, Turczyn K, *The role of psychological factors and psychiatric disorders in skin diseases*. Med Pr., 2006. **57**(6): p. 551-5.
261. Ozkan M, Oflaz S, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Büyüköztürk S, Ozkan S, Colakoğlu B, *Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol., 2007. **99**(1): p. 29-33.
262. Yang HY, Sun CC, Wu YC, Wang JD, *Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria-a case-control study*. J Formos Med Assoc., 2005. **104**(4): p. 254-63.
263. Cheung Chung M, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER, *The relationship between posttraumatic stress disorder, psychiatric comorbidity, and personality traits among patients with chronic idiopathic urticaria*. Comprehensive Psychiatry, 2010. **51**(1): p. 55-63.
264. Ograczyk-Piotrowska A, Gerlicz-Kowalczyk Z, Pietrzak A, Zalewska-Janowska AM, *Stress, itch and quality of life in chronic urticaria females*. Postepy Dermatol Alergol., 2018. **35**(2): p. 156-160.
265. Engel-Yeger B, Maurer M, Hawro T, Zubedat S, Avital A, Kessel A, *Exaggerated neurophysiological responses to stressor in patients with chronic spontaneous urticaria*. Clin Exp Allergy. 2021.
266. Berrino AM, Voltolini S, Fiaschi D, Pellegrini S, Bignardi D, Minale P, Troise C, Maura E, *Chronic Urticaria: Importance of a medical-psychological approach*. Eur Ann Allergy Clin Immunol., 2006. **38**(5): p. 149-52.
267. Kumagai M, Nagano M, Suzuki H, Kawana S, *Effects of stress memory by fear conditioning on nerve-mast cell circuit in skin*. J Dermatol., 2011. **38**(6): p. 553-61.
268. Dyke SM, Carey BS, Kaminski ER, *Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria*. Clin Exp Allergy., 2008. **38**(1): p. 86-92.
269. Wingate-Saul L, Rymer J, Greaves MW, *Chronic urticaria due to autoreactivity to progesterone*. Clin Exp Dermatol., 2015. **40**(6): p. 644-6.
270. Tuchinda P, Erickson C, Tammaro A, Okada Paterniti M, Saini SS, Gaspari AA, *Immunologic Studies of Progesterone-Induced Neutrophilic Urticaria*. Skinmed., 2017. **15**(6): p. 471-472.
271. Kasperska-Zajac A, Jacek Z, *Chronic urticaria and irregular menstrual cycle: a case report of effective therapy with oral contraception*. J Dermatolog Treat., 2012. **23**(2): p. 159-60.
272. Morison WL, *Solar urticaria due to progesterone compounds in oral contraceptives*. Photodermatol Photoimmunol Photomed., 2003. **19**(3): p. 155-6.
273. Soter NA, Joshi NP, Twarog FJ, Zeiger RS, Rothman PM, Colten HR, *Delayed cold-induced urticaria: a dominantly inherited disorder*. J Allergy Clin Immunol., 1977. **59**(4): p. 294-7.
274. Asero R, *Chronic idiopathic urticaria: a family study*. Ann Allergy Asthma Immunol., 2002. **89**(2): p. 195
275. Brzewski PL, Spalkowska M, Podbielska M, Chmielewska J, Wołek M, Malec K, Wojas-Pelc A, *The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria*. Postepy Dermatol Alergol., 2013. **30**(2): p. 77-84.
276. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M, *Chronic urticaria-which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2007. **5**(1): p. 22-9.
277. Calado G, Loureiro G, Machado D, Tavares B, Ribeiro C, Pereira C, Luís AS, *Streptococcal tonsillitis as a cause of urticaria: tonsillitis and urticaria*. Allergol Immunopathol., 2012. **40**(6): p. 341-5.
278. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehle S, Mössner J,

- Peitz U, Prinz C, Selgrad M, Suerbaum S, Venerito M, Vieth M, *S2k-Leitlinie Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit*. Z Gastroenterol., 2016. **54**: p. 327–363.
279. Eusebi LH, Zagari R, Bazzoli F, *Epidemiology of Helicobacter pylori infection*. Helicobacter, 2014. **1**: p. 1-5.
280. Wedi B, Wagner S, Werfel T, Manns MP, Kapp A, *Prevalence of Helicobacter pylori-associated gastritis in chronic urticaria*. Int Arch Allergy Immunol., 1998. **116**(4): p. 288-94.
281. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A, *Effect of Helicobacter pylori eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria*. J Gastroenterol., 2004. **39**(9): p. 827-30.
282. Gaber Abdou A, Elshayeb E, Farag AGA, Farag Elnaidany N, *Helicobacter pylori infection in patients with chronic urticaria: correlation with pathologic findings in gastric biopsies*. Int J Dermatol., 2009. **48**(5): p. 464-9.
283. Kalas D, Prónai L, Ferenczi K, Pálos G, Daróczy J, *Connection between Helicobacter pylori infection and chronic gastrointestinal urticaria*. Orv Hetil., 1996. **137**(36): p. 1969-72.
284. Sakurane M, Shiotani A, Furukawa F, *Therapeutic effects of antibacterial treatment for intractable skin diseases in Helicobacter pylori-positive Japanese patients*. J Dermatol., 2002. **29**(1): p. 23-7.
285. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, Alibrandi A, De Luca F, Wasniewska M, *Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence*. Eur J Endocrinol., 2017. **176**(2): p. 133-141.
286. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A, *Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity*. Dermatoendocrinol., 2011. **3**(4): p. 255–258.
287. Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morvan C, Lambert D, *Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases*. Ann Dermatol Venereol., 1995. **122**(6-7): p. 413-6.
288. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A, *Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study*. J Allergy Clin Immunol., 2012. **129**(5): p. 1307-13.
289. Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, Dagata A, Fabbri P, *Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects*. Acta Derm Venereol., 2004. **84**(4): p. 288-90.
290. Pan XF, Gu JO, Shan ZY, *The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systemic review and meta-analysis*. Endocrine, 2015. **48**(3): p. 804-10.
291. Díaz-Angulo S, Lopez-Hoyos M, Muñoz Cacho P, Fernández M, López-Escobar M, Rodríguez F, González-López MA, *Prevalence of thyroid autoimmunity in Spanish patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study involving 343 subjects*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2016. **30**(4): p. 692-3.
292. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, Guzman-Avilan RI, Canseco-Villarreal JI, Arias-Cruza A, *Chronic urticaria and thyroid pathology*. World Allergy Organ J., 2020. **13**(3): 100101.
293. Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T, *Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation*. Allergy., 2009. **64**(4): p. 581-8.
294. Kaplan AP, *Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2014. **112**(5): p. 419-25.
295. A Kaplan AP, *Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria*. Allergy Asthma Immunol Res., 2012. **4**(6): p. 326–331.
296. Wedi B, *Urtikaria . . . und die Therapie versagt!* Der Hautarzt, 2013. **64**(9): p. 656–663.

297. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, Brehler R, Grabbe J, Hunzelmann N, Jakob T, Jung A, Kleine-Tebbe J, Mempel M, Meurer M, Reich K, Ruëff F, Schäkel K, Sengupta K, Sieder C, Simon JC, Wedi B, Zuberbier T, Mahler V, Staubach P, *Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase*. J Allergy Clin Immunol., 2011. **128**(1): p. 202-209.
298. Itamura R, *Effect of homeopathic treatment of 60 Japanese patients with chronic skin disease*. Complement Ther Med., 2007. **15**(2): p. 115-20.
299. Shertzer CL, Lookingbill D, *Effects of relaxation therapy and hypnotizability in chronic urticaria*. Arch Dermatol., 1987. **123**(7): p. 913-6.
300. Chen CJ, Yu HS, *Acupuncture treatment of urticaria*. Arch Dermatol., 1998. **134**(11): p. 1397-9.
301. Iraj F, Saghayi M, Mokhtari H, Siadat A, *Acupuncture In The Treatment Of Chronic Urticaria: A Double Blind Study*. The Internet Journal of Dermatology, 2005. **3**(2): p. 1-5.
302. Jianli C, *The effect of acupuncture on serum IgE level in patients with chronic urticaria*. J Tradit Chin Med., 2006. **26**(3): p. 189-90.
303. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, Breuer P, Maurer M, *Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity*. Br J Dermatol., 2006. **154**(2): p. 294-8.
304. Weldon DR, *Quality of life in patients with urticaria*. Allergy Asthma Proc., 2006. **27**(2): p. 96-9.
305. Młynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Rogala B, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M, *The German version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings*. Allergy., 2009. **64**(6): p. 927-36.
306. Maurer M, Sofen H, Ortiz B, Kianifard F, Gabriel S, Bernstein JA, *Positive impact of omalizumab on angioedema and quality of life in patients with refractory chronic idiopathic/spontaneous urticaria: analyses according to the presence or absence of angioedema*. J Eur Acad Dermatol Venereol., 2017. **31**(6): p. 1056-1063.
307. Salman A, Demir G, Bekiroglu N, *The impact of omalizumab on quality of life and its predictors in patients with chronic spontaneous urticaria: Real-life data*. Dermatol Ther., 2019. **32**(4): e12975.
308. Hossain JL, Shapiro CM, *The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: an overview*. Sleep Breath, 2002. **6**(2): p. 85-102.
309. Roth T, *Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences*. J Clin Sleep Med., 2007. **3**(5): p. 7–10.
310. Mann C, Dreher M, Weeß HG, Staubach P, *Sleep Disturbance in Patients with Urticaria and Atopic Dermatitis: An Underestimated Burden*. Acta Derm Venereol., 2020. **100**(6).
311. Grobe T, Bessel S, *Zusammenfassung*. In *Gesundheitsreport, Arbeitsunfähigkeiten*. 2020, Techniker Krankenkasse. p. 3.
312. Meyer M, Wiegand S, Schenkel A, *Krankheitsbedingte Fehlzeiten in der deutschen Wirtschaft im Jahr 2019*. In Badura B, Ducki A, Schröder H, Klose J, Meyer M (Editor). *Fehlzeiten-Report 2020, Gerechtigkeit und Gesundheit*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag; 2020. p. 367.
313. Maurer M, Houghton K, Costa C, Dabove F, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Guillet G, Konstantinou GN, Labrador-Horrillo M, Lapeere H, Meshkova R, Pastorello EA, Velásquez-Lopera M, Tamayo Quijano LM, Vestergaard C, Chapman-Rothe N, *Differences in chronic spontaneous urticaria between Europe and Central/South America: results of the multi-center real world AWARE study*. World Allergy Organ J., 2018. **11**(1): p. 32.

314. Costa C, Rosmaninho I, Guilherme A, Ferreira J, Antunes J, Pina A, Prates S, Gaspar Marques J, Azevedo F, Cunha AP, Brito C, Massa A, Teles Sousa J, Cunha Velho G, Raposo I, Marques Pinto G, Sousa V, Rodrigues Martins A, *Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Portugal: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study*. *Acta Med Port.*, 2019. **32**(2): p. 133-140.
315. Coelho Dias GA, Pires GV, Oliveira Rodrigues do Valle S, Duarte Dortas Júnior S, Levy S, Tavares França A, Baiardini I, Canonica WG, *Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital*. *An Bras Dermatol.* , 2016. **91**(6): p. 754–759.
316. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Bräutigam M, Maurer M, Weller K, *Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data*. *Allergy*, 2018. **73**(3): p. 576–584.
317. Weller K, Viehmann K, Bräutigam M, Krause K, Siebenhaar F, Zuberbier T, Maurer M, *Cost-intensive, time-consuming, problematical?- How physicians in private practice experience the care of urticaria patients*. *J Dtsch Dermatol Ges.*, 2012. **10**(5): p. 341-7.

9. Anhang

9.1. Überprüfung von Zusammenhängen, nicht signifikant

Tabelle 18: Nicht - signifikante Ergebnisse

| Merkmal 1 | Merkmal 2 | p-Wert |
|------------|-------------------------------------|--------|
| Geschlecht | Beeinträchtigung im täglichen Leben | 0,24 |
| Geschlecht | Arbeitsunfähigkeit | 0,08 |
| Geschlecht | Rückbildungszeit Angioödem | 0,4563 |
| Geschlecht | Rauchstatus | 0,268 |
| Geschlecht | Auftreten eines Angioödems | 0,1239 |
| Geschlecht | Quaddelbildung | 0,1660 |
| Geschlecht | Quaddeldurchmesser | 0,7803 |
| Geschlecht | Häufigkeit Angioödem | 0,9980 |
| Geschlecht | Rückbildungszeit Quaddeln | 0,8810 |
| | | |
| Alter | Quaddelbildung | 0,1347 |
| Alter | Beeinträchtigung im täglichen Leben | 0,3717 |
| Alter | Ausbildung Angioödem | 0,4099 |
| Alter | Quaddeldurchmesser | 0,1025 |
| Alter | Rückbildungszeit Quaddeln | 0,3766 |
| Alter | Rückbildungszeit Angioödem | 0,4723 |
| Alter | Häufigkeit Quaddeln | 0,8573 |
| Alter | Lokalisation Angioödem | 0,5419 |
| Alter | Zigaretten pro Tag | 0,2653 |

Fortsetzung Tabelle 18: Nicht - signifikante Ergebnisse; Legende: Auftreten (+) bzw. Nicht-Auftreten (-) von Quaddeln (Q) und Angioödemen (A).

| | | |
|----------------------|--|--------|
| Q/A (++, +-, - +) | Rückbildungszeit Angioödem | 0,2338 |
| Q/A (++, +-, - +) | Häufigkeit Angioödem | 0,3745 |
| Q/A (++, +-, - +) | Rauchstatus | 0,7638 |
| Q/A (++, +-, - +) | Geschlecht | 0,4078 |
| Q/A (++, +-, - +) | Beeinträchtigung im täglichen Leben | 0,1733 |
| Q/A (++, +-) | Häufigkeit Quaddeln | 0,7581 |
| Q/A (++, +-, - +) | Zigaretten / Tag | 0,4601 |

9.2. Fragebogen

100 Fragen für Patienten mit chronischer Nesselsucht

Sehr geehrte, liebe Urtikaria-Patientin,

Sehr geehrter, lieber Urtikaria-Patient,

um die Ursachen und Auslöser Ihrer Erkrankung zu finden, ist es notwendig, dass wir, die Urtikaria-Sprechstunde der Charité Berlin, so viele Informationen wie möglich über den Verlauf Ihrer Nesselsucht erhalten.

Bitte füllen Sie deshalb diesen Fragebogen in den nächsten Wochen bis zu Ihrem stationären Aufenthalt aus.

Es ist wichtig, dass Sie alle Fragen in Ruhe beantworten. Lesen Sie bitte erst alle möglichen Antworten, und kreuzen Sie dann die zutreffende (oder am ehesten zutreffende) Antwort an. Bitte kreuzen Sie „nein“ an, wenn eine Aussage/Frage nicht zutrifft. Wenn Sie das Gefühl haben, dass diese Antwort so nicht ganz stimmt, machen Sie bitte handschriftliche Ergänzungen. Dort wo mehrere Antworten richtig sind, kreuzen Sie bitte alle zutreffenden Antworten an. Wo nach einer Zeitangabe zur Auswahl gestellt wird „[Stunden/Tage]“ unterstreichen Sie die zutreffende Zeiteinheit. Bei Fragen, die eine geschriebene Antwort erfordern, bitten wir Sie um eine detaillierte Ausführung.

Sollten Sie zusätzliche Informationen für wichtig halten, nutzen Sie bitte den Bereich am Ende dieses Fragebogens. Dieser Fragebogen wird Teil Ihrer Krankenakte und alle Daten werden vertraulich behandelt. Alle Ihre Rechte als Patient/Patientin der Urtikaria-Sprechstunde (USS) im Bereich Datenschutz werden in vollem Umfang gewahrt. Wenn Sie eine Frage nicht beantworten wollen, brauchen Sie dies selbstverständlich nicht zu tun. Wenn Sie eine Frage nicht genau verstehen oder zusätzliche Informationen benötigen, besprechen Sie diese mit Ihrer/Ihrem behandelnden USS-Ärztin/Arzt.

Bitte denken Sie daran, dass das sorgfältige und ausführliche Ausfüllen dieses Fragebogens dabei helfen wird, die gezielte Suche nach den Auslösern und Ursachen Ihrer Nesselsucht zu verbessern.

Mit den besten Wünschen für eine rasche Besserung!

Ihre

Urtikaria-Sprechstunde der

Charité Berlin

Derzeitige Beschwerden der Nesselsucht

1. Bilden sich bei Ihnen an der Haut Quaddeln?

Quaddeln sind oberflächliche „Hubbel“ auf der Haut, als „hätte man in Brennnesseln gefasst“, die sich rasch entwickeln, zu Beginn häufig in der Mitte weißlich und am Rand rötlich sind und meist stark jucken.

Nein (weiter mit Frage 13)

Ja

2. Sind alle Quaddeln ungefähr gleich groß?

1 ja

2 nein, die Quaddeln haben Durchmesser von ____ cm bis ____ cm.

3. Die meisten Quaddeln werden

nicht größer als 1 Zentimeter im Durchmesser

nicht größer als 5 Zentimeter im Durchmesser

nicht größer als 10 Zentimeter im Durchmesser

größer als 10 Zentimeter im Durchmesser, und zwar ____ cm.

4. Die größte Quaddel, die sich ausgebildet hat, war

nicht größer als 1 Zentimeter im Durchmesser

nicht größer als 5 Zentimeter im Durchmesser

nicht größer als 10 Zentimeter im Durchmesser

größer als 10 Zentimeter im Durchmesser, und zwar ____ cm.

5. Eine Quaddel bildet sich meistens zurück nach

- wenigen Minuten bis zu einer Stunde
- 1-2 Stunden
- 2-6 Stunden
- 6-12 Stunden
- 12-24 Stunden
- > 24 Stunden, und zwar nach _____ Tagen.

6. Die Quaddel mit der längsten Bestanddauer bildete sich zurück nach

- wenigen Minuten bis zu einer Stunde
- 1-2 Stunden
- 2-6 Stunden
- 6-12 Stunden
- 12-24 Stunden
- > 24 Stunden, und zwar nach _____ Tagen.

7. Die meisten Quaddeln treten auf

- überall gleich
- am Bauch und an der Brust
- am Rücken
- an den Armen
- an den Beinen
- im Gesicht
- Woanders, und zwar _____.

8. Wie häufig treten die Quaddeln auf (in den letzten Wochen)?

- täglich
- fast täglich

- mehrfach wöchentlich
- mehrfach monatlich
- seltener, nämlich _____.

9. Zu welcher Tageszeit treten die Quaddeln meistens auf?

- morgens nach dem Aufstehen
- mittags
- nachmittags
- abends
- nachts
- keine bestimmte Tageszeit

10. Wachen Sie nachts wegen Quaddeln auf?

- nein, nie
- ja, manchmal
- ja, häufig
- ja, immer

11. Welche Beschwerden machen die Quaddeln?

Bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen.

- Juckreiz
- Brennen
- Schmerzen
- Hitzegefühl
- andere Beschwerden, und zwar _____.
- keine Beschwerden

12. Hinterlassen die Quaddeln nach ihrem Verschwinden länger bestehende bläuliche/bräunliche Flecken?

- nein, nie
- ja, manchmal
- ja, häufig
- ja, immer

13. Hat sich bei Ihnen schon einmal ein Angioödem ausgebildet?

Angioödeme sind tiefe Haut- oder Schleimhautschwellungen, die häufig im Gesicht (Lippe, Zunge, Augenlider) oder an Händen/Füßen auftreten und für mehrere Tage bestehen bleiben können.

- Nein (weiter mit Frage 24)
- Ja

14. Wie häufig sind Angioödeme bisher aufgetreten?

- 1 mal
- 2 mal
- 3 mal
- 4 mal
- 5 mal oder mehr und zwar ____ mal.

15. Mein(e) Angioödem(e) bildet/bilden sich meistens zurück nach

- wenigen Minuten bis zu 2 Stunden
- 2-24 Stunden
- 1-2 Tagen
- 2-3 Tagen
- 4-5 Tagen
- > 5 Tagen, und zwar nach ____ Tagen.

16. Das Angioödem mit der längsten Bestanddauer bildete sich zurück nach

- wenigen Minuten bis zu 2 Stunden
- 2-24 Stunden
- 1-2 Tagen
- 2-3 Tagen
- 4-5 Tagen
- > 5 Tagen, und zwar nach ____ Tagen.

17. Das Angioödem oder die Angioödeme ist/sind aufgetreten

- an den Lippen, und zwar ____ mal.
- an der Zunge, und zwar ____ mal.
- an den Augenlider, und zwar ____ mal.
- an den Händen und zwar ____ mal.
- an den Füßen und zwar ____ mal.
- Woanders, nämlich _____ und zwar _____ mal.

18. Wenn bereits mehrere Angioödeme aufgetreten sind, zu welcher Tageszeit treten diese meistens auf?

(Wenn erst ein Angioödem aufgetreten ist, weiter zu Frage 22.)

- morgens nach dem Aufstehen
- mittags
- nachmittags
- abends
- nachts
- keine bestimmte Tageszeit

19. Das Auftreten der Angioödeme war

- nur einseitig (nur rechts oder nur links)
- manchmal einseitig, manchmal auf beiden Körperseiten

immer nur auf beiden Körperseiten.

20. Wie häufig treten die Angioödeme bei Ihnen auf?

täglich

fast täglich

mehrfach wöchentlich

mehrfach monatlich

seltener, nämlich _____.

21. Wachen Sie nachts wegen eines Angioödems auf?

- nein, noch nie
- ja, manchmal
- ja, häufig
- ja, immer

22. Welche Beschwerden machte/machen das/die Angioödem(e)?

Bitte alle zutreffenden Antworten ankreuzen.

- Juckreiz
- Brennen
- Schmerzen
- Hitzegefühl
- Schluckbeschwerden
- Bewegungseinschränkungen
- andere Beschwerden, und zwar _____.
- keine Beschwerden

23. Wenn sich bei Ihnen Quaddeln und ein Angioödem ausgebildet haben, welche Aussage trifft zu?

- Die Quaddeln sind zuerst aufgetreten, das Angioödem erst später
- Die Quaddeln und das Angioödem sind zusammen aufgetreten.
- Das Angioödem ist zuerst aufgetreten, die Quaddeln erst später.

24. Welche anderen Hautbeschwerden treten im Rahmen der Nesselsucht auf?

- Juckreiz, ohne dass man etwas an der Haut sieht.
- Hautrötungen, die nicht erhaben (zu fühlen) sind.
- Andere, und zwar _____

25. Treten zusammen mit der Nesselsucht andere Beschwerden auf?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- nein
- Kopfschmerzen
- Nasenlaufen
- Augentränen
- asthmatische Beschwerden
- Lymphknotenschwellung
- schwarzer Stuhl
- Bauchschmerzen
- Fieber
- Hitzewallungen
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Durchfall
- Kreislaufbeschwerden
- Atemnot
- Schluckbeschwerden
- Gelenkbeschwerden (Schmerzen, Schwellungen)
- Übelkeit, Erbrechen
- andere, und zwar _____.

Beginn der Nesselsucht

26. Seit wann dauert Ihre Nesselsucht schon an, d.h. wann hat die Nesselsucht begonnen?

Meine Nesselsucht begann vor _____ [Wochen/Monaten/Jahren], d.h.

im _____ [Monat]/ _____ [Jahr].

27. Vor Ausbruch der Nesselsucht, wann hatten Sie zum letzten Mal folgende Beschwerden?
Bitte machen Sie Angaben zu allen Krankheitszeichen.

Fieber _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Schnupfen _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Bauchweh _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Halsschmerzen _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage

vorher noch nie

Durchfall _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Sodbrennen _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Blasenentzündung _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Gliederschmerzen _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Kopfschmerzen _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage

vorher noch nie

Übelkeit _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage

vorher noch nie

Schüttelfrost _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage vorher

noch nie

Fieberbläschen _____ [Stunden/Tage] vorher mehr als 7 Tage

vorher noch nie

28. Waren Sie vor Ausbruch der Nesselsucht in Südeuropa oder im außer-europäischen Ausland?

nein

ja, nämlich in _____, und zwar ____ [Tage/Wochen/Monate] bevor es losging.

29. Haben Sie an den Tagen vor Beginn der Nesselsucht eines oder mehrere der folgenden Medikamente eingenommen oder gespritzt bekommen?

Acetylsalizylsäure (z.B. Aspirin, ASS, ASS100, Spalt, Togonal, Alkaselzer, Thomapyrin, Dolormin)

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/__Tage bevor es losging.

Ibuprofen (z.B. Dolormin, Optalidon)

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/__Tage bevor es losging.

Diclofenac (z.B. Voltaren, Diclac)

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/__Tage bevor es losging.

Andere Schmerzmittel, Entzündungshemmer oder fiebersenkende Medikamente

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/__Tage bevor es losging.

Antibiotikum (z.B. Penicillin, Amoxicillin, Ciprofloxacin, Erythromycin)

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/__Tage bevor es losging.

Herz-, Kreislauf- oder Blutdruckmittel (z.B. Betablocker, ACE-Hemmer)

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Anderes Medikament: _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

**30. Hat sich eines oder mehrere der folgenden Ereignisse vor Beginn der Nesselsucht zugetragen?
Partner-/Ehe-/Familienkonflikt**

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Tod im Freundeskreis/Familie

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Unfall/Krankenhausaufenthalt/schwere Erkrankung

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Unerwartete finanzielle Sorgen/Arbeitsplatzverlust

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Schwangerschaft oder Geburt eines Kindes

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Außergewöhnlicher Konflikt/Stress am Arbeitsplatz/wichtige Prüfung

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Andere belastende Situation

nein

ja, nämlich _____, und zwar zuletzt __Stunden/ __Tage bevor es losging.

Vorgeschichte, Allgemeine und Familienanamnese

31. Haben Sie bereits früher schon einmal eine Nesselsucht gehabt?

Nein

Ja, und zwar zuerst im _____ [Monat] _____ [Jahr].

Bitte beschreiben Sie, wie häufig Sie vor Beginn der jetzigen Urtikaria bereits eine Nesselsucht hatten, wie lange diese gedauert hat, ob (und wenn ja welche) Auslöser oder Ursachen gefunden wurden und was zur Abheilung geführt hat:

(Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

32. Ist in Ihrer Familie schon einmal eine Nesselsucht aufgetreten (Eltern, Geschwister, Kinder)?

Nein

Ja, und zwar bei meiner/meinem _____ [Vater, Mutter, Bruder, Schwester, Kind].

33. Befinden oder befanden Sie sich auf Grund einer Erkrankung in regelmäßiger ärztlicher Behandlung?

Nein

Ja, und zwar wegen _____ seit _____, bzw. von _____ bis _____.
wegen _____ seit _____, bzw. von _____ bis _____.
wegen _____ seit _____, bzw. von _____ bis _____.
(Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

34. Leiden oder litten Sie jemals an einer der folgenden Erkrankungen?

Asthma

Nein

Ja, und zwar seit _____, bzw. von _____ bis _____.
(Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

Heuschnupfen

Nein

Ja, und zwar seit _____, bzw. von _____ bis _____.

Neurodermitis/Atopisches Ekzem

Nein

Ja, und zwar seit _____, bzw. von _____ bis _____.

35. Haben Sie früher schon einmal andere Hautprobleme gehabt?

Nein

Ja, und zwar _____ [welche] _____ [wann].

(Bei Bedarf Rückseite verwenden)

36. Sind bei Ihnen irgendwelche Allergien oder Unverträglichkeiten bekannt?

Nein

Ja, und zwar gegen _____.

(Bei Bedarf Rückseite verwenden)

37. Ist bei Ihnen schon einmal ein Allergietest durchgeführt worden?

Nein (weiter zu Frage 39)

Ja, zuletzt im _____ (Monat/Jahr).

38. Wurden hierbei bei Ihnen Allergien festgestellt?

Nein

Ja, und zwar gegen _____.

39. Leidet oder litt ein Mitglied Ihrer Familie an einer der folgenden Erkrankungen?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

Nein

Milchschorf (im Säuglingsalter)

stark juckende Ekzeme in den Ellenbeugen oder Kniekehlen, „Neurodermitis“

Heuschnupfen, verstopfte Nase, Niesanfalle

allergisches Asthma

Wenn ja, wer? Mein _____ [Vater, Mutter, Bruder, Schwester, Kind].

40. Leiden oder litten Sie früher einmal an einer der folgenden Erkrankungen?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nein
- Leberentzündung (Hepatitis, Gelbsucht)
- Erkrankung der Schilddrüse
- Rheuma
- Entzündungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich (z.B. Mandelentzündung, Vereiterung der Nasennebenhöhlen)
- andere Entzündungen und zwar _____
- Pfeiffersches Drüsenfieber (Mononukleose)
- bösartige Erkrankungen und zwar _____
- Magenbeschwerden/Sodbrennen/Magendruck
- andere Erkrankungen und zwar _____

Verlauf der Nesselsucht

41. Hat sich die Häufigkeit des Auftretens der Beschwerden seit dem Beginn der Nesselsucht verändert?

- nein, ich habe gleichbleibend häufige Beschwerden
- ja, ich habe zunehmend häufiger Beschwerden
- ja, ich habe zunehmend weniger Beschwerden
- Wechselhafter Verlauf, und zwar _____.
- Weiss nicht

42. Hat sich die Stärke der Beschwerden seit dem Beginn der Nesselsucht verändert?

- nein, ich habe gleichbleibend starke Beschwerden
- ja, ich habe zunehmend stärkere Beschwerden
- ja, ich habe zunehmend schwächere Beschwerden

- Wechselhafter Verlauf, und zwar _____.
- Weiss nicht

43. Wenn sich die Häufigkeit oder die Stärke der Beschwerden seit Beginn der Nesselsucht verändert haben, worauf führen Sie dies zurück?

Auslöser und Ursachen der Nesselsucht

44. Was ist aus Ihrer Sicht für das Auftreten Ihrer Nesselsucht verantwortlich?
Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nahrungsmittel
und zwar _____.
- ‚Grippaler Infekt‘
und zwar _____.
- ‚Magen-Darm-Grippe‘
und zwar _____.
- Stress
und zwar _____.
- Körperliche Anstrengung
und zwar _____.
- Andere Dinge
und zwar _____.
- Ich habe keine Idee, warum die Nesselsucht aufgetreten sein könnte.

45. Haben Sie jemals einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Beschwerden und folgenden Auslösebedingungen bemerkt?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Kälte (kaltes Wasser, kaltes Wetter, kalter Wind, kalte Gegenstände, kalte Speisen)
und zwar _____.
- Wärme (warmes Wasser, warme Gegenstände, warme Speisen)
und zwar _____.
- Überwärmung des Körpers (z.B. bei körperlicher Anstrengung, Sport, Schwitzen, Fieber)
und zwar _____.
- Berührung mit Wasser

- und zwar _____.
- Sonnenstrahlen
- und zwar _____.
- psychische Belastungen (Stress)
- und zwar _____.
- Nein, kein Zusammenhang

46. Entstehen Ihre Hautbeschwerden durch Kratzen, Scheuern oder Reiben der Haut?

- nein, nie
- ja, manchmal
- ja, häufig
- ja, ausschließlich/immer

47. Entstehen bei Ihnen Schwellungen an Körperstellen, die Sie einige Stunden zuvor längere Zeit belastet haben (z.B. Fußsohlen nach Laufen, Gesäß nach Fahrradfahren)?

- nein, nie
- ja, manchmal
- ja, häufig
- ja, ausschließlich

48. Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein? (Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

_____ [Medikament], seit _____ [Monat/Jahr] _____ [am Tag].

_____ [Medikament], seit _____ [Monat/Jahr] _____ [am Tag].

_____ [Medikament], seit _____ [Monat/Jahr] _____ [am Tag].

_____ [Medikament], seit _____ [Monat/Jahr] _____ [am Tag].

49. Nehmen Sie gelegentlich eines der folgenden Medikamenten ein?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nein
- Schmerzmittel und zwar _____ [welches] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].
- Grippemittel und zwar _____ [welches] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].
- Rheumamittel und zwar _____ [welches] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].
- Schlafmittel und zwar _____ [welches] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].
- Vitamine und zwar _____ [welches] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].
- Abführmittel und zwar _____ [welches] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].
- andere und zwar _____ [welches] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].

50. Nehmen Sie gelegentlich Drogen oder Rauschmittel?

- Nein
- Ja, und zwar _____ [welche/s] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].
- _____ und zwar _____ [welche/s] _____ [pro Woche/Monat/Jahr].

51. Bekommen Sie regelmäßig oder gelegentlich Spritzen oder Infusionen (z.B. Insulin, Vitamin B, Hyposensibilisierungsspritzen, Bluttransfusionen)?

- Nein
- Ja, und zwar _____ [welche/s] _____ [pro
Woche/Monat/Jahr].

52. Haben Sie schon einmal nach der Einnahme eines Medikaments (z.B. Penicillin, Aspirin) oder nach einer Spritze/Infusion (z.B. beim Zahnarzt) Quaddeln oder Schwellungen bekommen?

- Nein
- Ja, und zwar nach _____.

53. Haben Sie schon einmal ein Medikament, eine Spritze oder Infusion nicht vertragen?

- Nein
- Ja, und zwar _____ [welches Medikament/was ist passiert?].

54. Sind bei Ihnen Quaddeln/Schwellungen schon einmal im Anschluss an eine Untersuchung mit Röntgenkontrastmitteln aufgetreten?

- Nein
- Ja, und zwar nach _____.

55. Sind bei Ihnen Quaddeln/Schwellungen schon einmal nach einer Impfung aufgetreten?

- Nein
- Ja, und zwar nach _____.

**56. Sind bei Ihnen Quaddeln/Schwellungen schon einmal nach dem Genuss eines der folgenden Nahrungsmittel aufgetreten oder stärker geworden?
Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.**

- Nein
- Schalentiere, Meeresfrüchte
- Fisch

- Nüsse
- Bohnen oder andere Hülsenfrüchte
- Sellerie
- Erdbeeren
- Bananen
- Tomaten
- Kiwi
- andere, und zwar _____.

Wenn Sie ein oder mehrer Kästchen angekreuzt haben, bitte beschreiben Sie, wie das/die Nahrungsmittel zubereitet war/en und was passiert ist [Beschwerden, Zeitablauf]:

(Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

57. Sind bei Ihnen Quaddeln/Schwellungen schon einmal nach dem Genuss eines der folgenden Nahrungsmittel aufgetreten oder stärker geworden?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nein
- Fertigprodukt
(z.B. Tütensuppe, Fertiggericht, Gewürzmischung)
- Stark farbstoffhaltige Speise/Getränk
(z.B. Gummibärchen, Campari, Smarties, Schokostreusel)
- Stark konservierungsstoffhaltige Speise/Getränk
(Mayonnaise, Marinade, Dressing, Fleisch- oder Kartoffelsalat, Marmelade)
- Stark Glutamat-haltige Speise/Getränk
(z.B. chinesisches oder anderes asiatisches Gericht, Brüh-, Koch- oder Rohwurst)
- Sehr scharfes Essen
(z.B. Mexikanisch, indisch, Thai)
- Stark Geschmacksstoff-haltige Speise/Getränk
z.B. Chips, Götterspeise/Wackelpudding)

Stark Koffein-haltige Getränke
(z.B. Kaffee, Cola)

Stark Chinin-haltige Getränke
(z.B. Schweppes)

Wenn Sie ein oder mehrere Kästchen angekreuzt haben, bitte beschreiben Sie das/die Nahrungsmittel, wie diese/s zubereitet war/en und was passiert ist:

(Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

58. Sind bei Ihnen Quaddeln/Schwellungen schon einmal nach dem Genuss eines der folgenden alkoholischen Getränke aufgetreten oder stärker geworden?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nein
- Rotwein
- Weißwein
- Sekt/Champagner
- Bier
- Likör
- Schnaps
- anderes, und zwar _____

Wenn Sie ein oder mehrere Kästchen angekreuzt haben, bitte beschreiben Sie das alkoholische Getränk (Marke, Menge) und was wie oft passiert ist:

59. Sind bei Ihnen Quaddeln/Schwellungen schon einmal nach dem Genuss eines der folgenden Nahrungsmittel aufgetreten oder stärker geworden?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nein
- Sauerkraut
- Fisch
- Essig

- Käse
- Schokolade
- Spinat
- Salami

Wenn Sie ein oder mehrere Kästchen angekreuzt haben, bitte beschreiben, wie das/die Nahrungsmittel zubereitet war/en und was genau passiert ist:

60. Sind bei Ihnen schon einmal nach dem Genuss eines Nahrungsmittels/eines Getränkes folgende Beschwerden aufgetreten oder stärker geworden?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nein
- Kopfschmerzen
- Rötungen der Haut (auch „rot werden“)
- Kribbeln/pelziges Gefühl im Mund/an der Zunge
- Juckreiz
- Schwindel
- Durchfall
- Sehbeschwerden
- Kribbeln der Haut
- andere, und zwar _____.

Wenn Sie ein oder mehrer Kästchen angekreuzt haben, bitte beschreiben, welche/s Nahrungsmittel zu den Beschwerden geführt hat, wie das/die Nahrungsmittel zubereitet war/en und was genau passiert ist:

(Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

61. Haben Sie eine Abneigung gegen bestimmte Nahrungsmittel?

- nein
- ja, und zwar gegen _____.
- und zwar gegen _____.
- und zwar gegen _____.

62. Haben Sie schon einmal bemerkt, dass die Berührung mit einem oder mehreren der folgenden Dinge bei Ihnen zu einer Hautrötung, Juckreiz und/oder Quaddelbildung geführt hat?

Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

- Nein
- Nahrungsmittel (z.B. Fleisch, Fisch, Gewürze, Früchte, Gemüse)
- Chemikalien
- Reinigungsmittel
- Salben, Cremes, Lotion
- Tiere, Tierhaare
- Hölzer
- Pflanzen
- Textilien
- Kosmetika, Parfüme
- Arzneimittel

63. Verwenden Sie Süßstoff (z.B. Natreen) anstelle von Zucker?

- Nein
- Ja, und zwar _____ [wie viele/Tag].

64. Rauchen Sie?

- Nein
- Ja, und zwar _____ [wie viele/Tag].

65. Haben Sie in den letzten 6 Monaten - ohne es zu wollen - mehr als 5 kg Körpergewicht verloren?

Nein

Ja, und zwar _____ [wie viele Kg].

66. Sind Sie an Ihrem Arbeitsplatz oder bei Ihren Hobbies Dämpfen oder Stäuben ausgesetzt?

Nein

Ja, und zwar _____
[welchen].

67. Befinden sich metallische Gegenstände (z.B. Schrittmacher, Gelenkprothesen, Metallplatten oder -schrauben, Zahnspange) in Ihrem Körper?

Nein

Ja, und zwar _____
[welche].

68. Bessert sich Ihre Nesselsucht an den Wochenenden?

Nein, nie

Ja, manchmal

Ja, meistens

Ja, immer

69. Bessert sich Ihre Nesselsucht im Urlaub?

Nein, nie

Ja, manchmal

Ja, meistens

Ja, immer

70. Sind Ihre Nesselsuchtbeschwerden schon einmal im Anschluss an Insektenstiche aufgetreten?

Nein

Ja, und zwar _____ [nach welchen].

71. Treten bei Ihnen Nesselsuchtbeschwerden beim oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr auf?

Nein, nie

Ja, manchmal

Ja, meistens

Ja, immer

72. Treten die Nesselsuchtbeschwerden vorwiegend während oder vor Ihrer Regelblutung auf?

Wenn Sie ein Mann sind, gehen Sie zur Frage 75.

Nein, nie

Ja, manchmal

Ja, meistens

Ja, immer

Habe noch keine Regelblutung oder keine mehr.

Wenn die Urtikariabeschwerden meistens während einer anderen Phase Ihres Zyklus auftreten, bitte beschreiben Sie hier in welcher und wie häufig dies passiert:

(Bei Bedarf bitte Rückseite verwenden)

73. Nehmen Sie die Pille ein?

Nein (gehen Sie zur Frage 75)

Ja, und zwar _____ [welches Präparat] seit _____
[Monaten/Jahren].

74. Treten die Nesselsuchtbeschwerden nur während der Tage auf, an denen Sie die Pille einnehmen?

Nein

Ja

75. Treten Ihre Nesselsuchtbeschwerden vermehrt in einer bestimmten Jahreszeit auf?

Nein, ich kann keine Abhängigkeit von den Jahreszeiten feststellen.

Ja, und zwar vermehrt im _____ [Jahreszeit].

Bisherige Behandlung

76. Haben Sie wegen der jetzigen Nesselsucht schon andere Ärztinnen/Ärzte aufgesucht?
Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

Nein

Ja, und zwar

- Hausarzt, und zwar _____ [wie oft].
- Hautfacharzt/Allergologe, und zwar _____ [wie oft].
- Notarzt, und zwar _____ [wie oft].
- hausärztlicher Notdienst, und zwar _____ [wie oft].
- Notaufnahme einer Klinik, und zwar _____ [wie oft].
- Hautklinik, und zwar _____ [wie oft].
- Andere Ärztin/Arzt, und zwar _____ [Fachrichtung]
und zwar _____ [wie oft].

77. Wen haben Sie bisher wegen Ihrer Nesselsucht um Rat/Hilfe/Behandlung gebeten?
Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.

Freunde/Bekannte

Familie

Apotheker/in

Heilpraktiker/in

Andere, und zwar _____.

Niemanden

Folgen der Erkrankung

80. Waren Sie auf Grund ihrer Beschwerden arbeits- oder schulunfähig?

- Nein
- Ja, nämlich _____ [Tage/Wochen] seit es losging.

81. Haben Sie auf Grund Ihrer Nesselsucht finanzielle Einbußen erlitten?

- Nein
- Ja, nämlich _____ [geschätzte Einbußen in €].

82. Hatten Sie auf grund Ihrer Nesselsucht finanzielle Ausgaben, z.B. Medikamente, Notfallbehandlung, ärztliche Behandlung, andere Behandlungen, Reise-/Transportkosten?

- Nein
- Ja, nämlich _____ [geschätzte Ausgaben in €].

83. Welche Sorgen haben Sie in Bezug auf Ihre jetzigen Beschwerden?

- Bitte kreuzen Sie alle zutreffenden Antworten an.
- Könnte ansteckend sein.
- Könnte bösartig sein.
- Könnte Zeichen einer bisher unerkannten schweren Erkrankung sein
- Könnte vererbbar sein.
- Könnte gefährlich sein.
- Könnte schlimmer werden.
- Könnte nicht mehr weggehen.
- Andere Sorgen, und zwar _____.
- Ich habe keine Sorgen wegen meiner Beschwerden.

Allgemeine Angaben

84. Geschlecht

- Weiblich
- Männlich

85. Alter

Ich bin ____ Jahre alt.

86. Was machen Sie beruflich?

_____.

87. Was sind Ihre Hobbies/Freizeitaktivitäten?

88. Sind Sie in Deutschland geboren?

- Ja (weiter zur Frage 90).
- Nein, ich bin in _____ geboren.

89. Sind Sie nach Deutschland umgezogen/ausgewandert/übersiedelt?

- Ja, und zwar vor _____ [Monaten/Jahren].
- Nein, ich lebe in _____.

90. Leben Sie in einer festen Partnerschaft?

- Nein
- Ja, und zwar seit _____ [Monaten/Jahren].

91. Wo wohnen Sie?

- Großstadt mit mehr als 1.000.000 Einwohnern
- Stadt mit mehr als 100.000 Einwohnern
- Stadt mit weniger als 100.000 Einwohnern
- Dorf
- auf dem Land

92. Wie wohnen Sie?

- in einer Wohnung (Eigentumswohnung oder zur Miete)
- Haus mit Garten
- Haus ohne Garten
- woanders und zwar _____.

93. Durch meine Urtikaria bin ich in meinem täglichen Leben beeinträchtigt.

- überhaupt nicht
- ein wenig
- ganz schön

- erheblich
- maximal, normales Leben ist nicht mehr möglich

94. Ich würde an einer klinischen Studie/Prüfung teilnehmen, wenn dadurch die Behandlung der Nesselsucht verbessert werden könnte.

- nein
- vielleicht, kommt drauf an
- wahrscheinlich, kommt drauf an
- bestimmt

95. Haben Sie Zugang zum Internet und nutzen Sie dieses um Informationen über Ihre Erkrankung zu erhalten?

- nein
- ja, manchmal
- ja, immer wieder mal
- ja, regelmäßig

96. Ich würde an einem Kurs/Training für Urtikaria-Patienten teilnehmen.

- nein
- vielleicht, kommt drauf an
- wahrscheinlich, kommt drauf an
- bestimmt

97. Ich würde mir ein Buch/einen Ratgeber für Urtikaria-Patienten kaufen.

- nein
- vielleicht, kommt drauf an
- wahrscheinlich, kommt drauf an
- bestimmt

98. Ich würde Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe für Urtikaria-Patienten aufnehmen.

- nein
- vielleicht, kommt drauf an
- wahrscheinlich, kommt drauf an
- bestimmt

Ich bin in Kontakt mit einer Selbsthilfegruppe und zwar _____

99. Wie haben Sie von der Urtikaria-Sprechstunde der Charité Berlin erfahren?

Hausarzt

Hautarzt

Selbsthilfegruppe, und zwar _____ [welche].

Internet, und zwar _____ [wo].

Andere, und zwar _____ [wie].

100. Bitte geben Sie uns hier alle weiteren Informationen, die Ihnen wichtig erscheinen:

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Eva Perusich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Charakteristik, Krankheitsverlauf, Komorbidität und Krankheitslast bei chronischer spontaner Urtikaria“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. 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.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Joachim Fluhr, der mir stets zur Seite stand und immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte. Ich fühlte mich rund um die Uhr gut betreut und werde unsere Gespräche, sowohl auf intellektueller als auch persönlicher Ebene, in guter Erinnerung behalten. Jedes Treffen war eine Bereicherung und hat mich ermutigt, an meiner Dissertation weiter zu arbeiten. Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer, Herrn Prof. Dr. med. Marcus Maurer für die Unterstützung und die Möglichkeit in seiner AG meine Doktorarbeit zu schreiben bedanken. Ich habe mich zu jeder Zeit gut aufgehoben und betreut gefühlt. An dieser Stelle danke ich auch der gesamten AG Maurer für die gute Zusammenarbeit und Überlassung notwendiger Dokumente und Fotos. Ihr seid ein tolles Team! Ebenso danke ich Herrn PD Dr. rer. nat. Dr. med. Werner Hopfenmüller, der mich statistisch beraten und unterstützt hat. Ein besonders großer Dank gilt meiner gesamten Familie, insbesondere meiner Mama Gabriela, meinem Bruder Martin und meiner Schwester Anna, die auch in schwierigen Zeiten zu mir gehalten haben und zahlreiche Versionen meiner Arbeit lasen. Ohne Euch säße ich noch immer am Schreibtisch. Ein großes „Danke“ gilt auch meinem Papa Franz, meinen Omas Anna und Mathilda und meinem Opa Othmar, die mich zu dem Menschen gemacht haben der ich bin und von oben aufpassen. Danke auch an Frau Mietz für die moralische Unterstützung. Euch, liebe Familie, widme ich diese Arbeit. Danke!