

**Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie  
am Biederstein  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)**

**Bedeutung des Nachweises anaphylaktogener Autoantikörper  
gegen den hochaffinen Fcε-Rezeptor und gegen Immunglobulin E  
bei Patienten mit chronischer Urtikaria**

**Alexander Pupeter**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert

2. Univ.-Prof. Dr. H. Behrendt

Die Dissertation wurde am 06.06.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2000 angenommen.

<b>1</b>	<b>ALLGEMEINER TEIL</b> .....	<b>4</b>
1.1	EINLEITUNG.....	4
1.2	ZIELSETZUNG DIESER ARBEIT.....	5
1.3	ALLGEMEINES ZUR URTIKARIA.....	6
1.3.1	<i>Definition</i> .....	6
1.3.2	<i>Klassifikation</i> .....	7
1.3.2.1	Einteilung der Urtikaria nach dem zeitlichen Verlauf.....	7
1.3.2.2	Einteilung der Urtikaria nach pathophysiologischen Gesichtspunkten.....	8
1.3.2.2.1	Physikalische Urtikaria.....	9
1.3.2.2.2	Cholinergische Urtikaria.....	9
1.3.2.2.3	Adrenerge Urtikaria.....	10
1.3.2.2.4	Kontakturtikaria.....	10
1.3.2.2.5	Aquagene Urtikaria.....	11
1.3.2.2.6	Angioödem (Quinke-Ödem).....	11
1.3.2.2.7	Urtikariavaskulitis.....	12
1.3.2.2.8	Urticaria pigmentosa (Mastozytose).....	12
1.4	DIE PATHOPHYSIOLOGIE DER URTIKARIA.....	13
1.4.1	<i>Die Rolle der Mastzellen</i> .....	13
1.4.1.1	Allgemeines.....	13
1.4.1.2	Arten von Mastzellen.....	13
1.4.1.3	Mediatoren.....	13
1.4.1.3.1	Präformierte Mediatoren.....	14
1.4.1.3.2	Nach Mastzellaktivierung neu erzeugte Mediatoren.....	17
1.4.1.3.3	Zytokine.....	18
1.4.1.4	Interaktion zwischen Neuron und Mastzelle.....	19
1.4.1.5	Die Aktivierung der Mastzelle.....	19
1.4.2	<i>Die Rolle basophiler Granulozyten</i> .....	20
1.4.3	<i>Der FcεRI-Rezeptor</i> .....	21
1.4.4	<i>Mechanismen der Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten</i> .....	22
1.5	NEUE ÄTIOPATHOGENETISCHE ANSÄTZE ZUR ERKLÄRUNG DER MANIFESTATION DER CIU.....	24
1.5.1	<i>Kurze Vorstellung der Datenlage</i> .....	24
1.5.2	<i>Autoantikörper als Aktivatoren von Mastzellen und basophilen Granulozyten beim Krankheitsbild der chronisch-idiopathischen Urtikaria</i> .....	26
1.5.2.1	Anti-IgE-Autoantikörper.....	26
1.5.2.2	Anti-FcεRIα-Autoantikörper.....	28
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>31</b>
2.1	PATIENTEN UND KONTROLLGRUPPE.....	31
2.2	DER „GREAVES-TEST“.....	34
2.3	LABORBIOCHEMISCHE AUFARBEITUNG DER SEREN.....	35
2.3.1	<i>Gießen der Gele</i> .....	35
2.3.2	<i>Die SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE)</i> .....	36
2.3.3	<i>Semidry-Blotting aus SDS-Gelen auf PVDF (=Polyvinylidendifluorid)-Membranen mit diskontinuierlichem Puffersystem</i> .....	37
2.3.4	<i>Western-Blot</i> .....	38
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>40</b>
3.1	ERGEBNISSE DES INTRAKUTANTESTS MIT AUTOLOGEM SERUM („GREAVES-TEST“).....	40
	ERGEBNISSE DES WESTERN-BLOTS ZUR DETEKTION VON ANTI-IGÉ-AUTOANTIKÖRPERN.....	48
3.3	ERGEBNISSE DES WESTERN-BLOTS ZUR BESTIMMUNG DER ANTI-FCεRIα-AUTOREAKTIVITÄT.....	50
3.4	FRAGEBOGENANALYSE UNTER EINBEZIEHUNG DER LABOR- UND HAUTTESTERGEBNISSE.....	55
3.4.1	<i>Diagnose-, Geschlechts- und Altersverteilung der Urtikariapatienten und der Greaves-Test-positiven Urtikariapatienten</i> .....	56
3.4.2	<i>Krankheitsverlauf der Urtikaria</i> .....	57
3.4.3	<i>Effloreszenzen innerhalb der Diagnosegruppen</i> .....	57

3.4.4	<i>Häufigkeit des Auftretens von urtikariellen Effloreszenzen</i> .....	58
3.4.5	<i>Aktheit des Beschwerdebildes und dessen Einfluß auf den Greaves-Test</i> .....	59
3.4.6	<i>Dauer der Effloreszenzen</i> .....	60
3.4.7	<i>Hautveränderungen</i> .....	61
3.4.8	<i>Physikalische Auslösbarkeit urtikarieller Effloreszenzen</i> .....	61
3.4.9	<i>Tageszeitliche Schwankung des Beschwerdebildes</i> .....	62
3.4.10	<i>Beschwerden im Zusammenhang mit der Urtikaria</i> .....	62
3.4.11	<i>Familiäre Disposition</i> .....	62
3.4.12	<i>Begleiterkrankungen</i> .....	63
3.4.13	<i>Ursachen, die die Patienten für das Auftreten ihrer Urtikaria verantwortlich machen</i> .....	64
3.4.14	<i>Verschlimmerungsfaktoren</i> .....	64
3.4.15	<i>Medikamenteneinnahme</i> .....	64
3.4.16	<i>Medikamenten- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten</i> .....	65
3.4.17	<i>Kontakt-/Aeroallergene und berufliche Exposition als mögliche Auslöser der Urtikaria</i> .....	65
3.4.18	<i>Alternative Heilverfahren und Auswirkung von Urlaub auf die Urtikariasymptomatik</i> .....	65
3.4.19	<i>Metallimplantate</i> .....	65
3.4.20	<i>Abhängigkeit der Manifestation der Urtikaria von der Jahreszeit</i> .....	66
3.4.21	<i>Beschwerden in Abhängigkeit von Menstruation und der Einnahme oraler Kontrazeptiva</i> .....	66
3.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	67
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>68</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>79</b>
6.1	TESTPROTOKOLL .....	79
6.2	FRAGEBOGEN .....	80
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>LISTE DER ABBILDUNGEN</b> .....	<b>93</b>
<b>9</b>	<b>LISTE DER TABELLEN</b> .....	<b>96</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>97</b>

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einleitung

„Wenn man sich als Dermatologe niederläßt und die ersten 3 Patienten haben eine chronische Urtikaria und es handelt sich um die Pfarrersköchin, den Lehrer und die Frau des Bürgermeisters, dann soll man die Praxis sofort wieder schließen und möglichst weit entfernt von diesem Ort neu eröffnen“[108, S.2].

Diese kleine Geschichte erzählt F.Schröpl in dem Geleitwort für sein Buch „Die chronische Urtikaria“ und beschreibt damit einprägsam das Krankheitsbild der chronischen Urtikaria als „crux medicorum“ [108].

Auch heutzutage ist es trotz intensiver diagnostischer Anstrengungen vielfach nicht möglich, die Ursachen der chronischen Urtikaria bei einzelnen Patienten abzuklären. Diese für Arzt und Patient oft sehr unbefriedigende Situation stellt die Medizin vor neue Aufgaben, nach weiteren Erkenntnissen in der Ätiopathogenese der chronischen Urtikaria zu suchen.

In dem Versuch, den Einfluß der chronischen Urtikaria auf die Lebensqualität näher zu beleuchten, stellten Greaves et al. [092, S.197-201] anhand von Fragebögen fest, dass der Leidensdruck von Patienten mit chronisch-idiopathischer Urtikaria allgemein unterschätzt wird, wohl auch unter dem Aspekt, dass es sich bei dieser Krankheit meist um keine lebenslange und lebensbedrohliche Erkrankung handelt. In der Studie „The impact of chronic urticaria on the quality of life“ [092, S.197-201] konnte deutlich gezeigt werden, dass eine chronische Urtikariaerkrankung durchaus elementar das tägliche Leben der Patienten beeinträchtigt: Patienten ändern in einem nicht unerheblichen Ausmaß ihre sozialen Kontakte: 73% der Patienten geben an, nach Möglichkeit Einladungen zu gesellschaftlichen Ereignissen aus dem Weg zu gehen. Viele fühlen sich minderwertig und unattraktiv. Die Patienten ändern ihre Ernährungs- (54%) und Bekleidungsgeohnheiten (70%). 73% der Patienten beklagen negative Auswirkungen auf ihr Sexualleben, ca. die Hälfte der Patienten meidet körperliche Anstrengungen. Schlaf und Erholung sind bei Urtikariapatienten stark vermindert, was sich oft in Aggression und Frustration äußert.

Ein vielversprechender Schritt auf einem möglicherweise neuen Weg in der ätiologischen Abklärung von urtikariellen Erkrankungen gelang einer Arbeitsgruppe um Malcolm W. Greaves vom Insitute of Dermatology des St. Thomas Hospitals in London : Patienten mit chronischer Urtikaria wurde autologes Serum intrakutan appliziert. Bei einem Patientenkollektiv (20 von 25 Patienten) wurde dabei eine urtikarielle Hautreaktion in Form einer Quaddel mit erythematösem Hof gefunden, wie sie bei gesunden Kontrollpersonen nicht vorzufinden war [036, S.695-704]. Nach weiteren Versuchen folgerte man aus diesem

Phänomen, dass Autoantikörper in der Pathogenese der chronischen Urtikaria eine Rolle spielen könnten. Mittlerweile ist es verschiedenen Forschergruppen gelungen, zwei spezielle Antikörper der Immunglobulin G -Klasse im Serum einer Subgruppe von Patienten mit chronischer Urtikaria nachzuweisen, die für das Zustandekommen der urtikariellen Hautreaktion möglicherweise verantwortlich sind.

## **1.2 Zielsetzung dieser Arbeit**

In Anlehnung an die neuen Erkenntnisse in der Pathogenese der chronischen Urtikaria durch anaphylaktogene Autoantikörper hat man sich an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München entschlossen, am eigenen Patientengut diesen neuen diagnostischen Ansatzpunkt zu nutzen: Zum einen soll geklärt werden, ob sich die von Greaves et al. gefundenen Ergebnisse reproduzieren lassen, zum anderen soll ein Testinstrument entwickelt werden, das sich für die Routinediagnostik einer dermatologischen Klinik eignet.

Das Projekt „Greaves-Test bei chronischer Urtikaria“ gliedert sich grob in einen klinischen, einen epidemiologischen und einen laborbiochemischen Teil:

Der klinische Teil umfaßt eine Intrakutantestung mit autologem Serum an 124 Probanden, die dann bei entsprechender Aussagekraft als standardisiertes Testsystem in die allergologische Routinediagnostik eingeführt werden soll. Erstmals wird versucht, Titerverläufe der relevanten Autoantikörper in der Hauttestung zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck wird das patienteneigene Serum in 4 verschiedenen Verdünnungsstufen (1:1 (unverdünnt), 1:10, 1:100, 1:1000) intrakutan in den volaren Vorderarm injiziert.

Im epidemiologischen Teil der Arbeit werden standardisiert ausführliche Anamnesedaten der Patienten in Form eines selbstentworfenen Fragebogens erhoben, die dann später etwaige Rückschlüsse zwischen Testergebnissen und Anamnese ermöglichen sollen.

Schließlich soll im laborbiochemischen Teil das tatsächliche Vorhandensein bekannter urtikariaauslösender Antikörper verifiziert werden. Im Western-Blot wird die Inzidenz von anti-FcεRIα-Autoantikörpern und von anti-IgE-Antikörpern in CU-Patientenseren untersucht, was dann eine Aussage über die Spezifität und Sensitivität des entworfenen klinischen Tests erlauben soll.

In vivo-, In vitro- und Anamnesedaten sollen anschließend zueinander in Beziehung gesetzt werden, in der Absicht, ein zusätzliches aussagekräftiges Instrument in der Diagnose urtikarieller Erkrankungen zu gewinnen.

## 1.3 Allgemeines zur Urtikaria

### 1.3.1 Definition

Der Begriff Urtikaria leitet sich ab von der lateinischen Bezeichnung für Brennessel „*urtica dioica*“ und die Hautreaktion dieses Krankheitsbildes entspricht eindrucksvoll derjenigen Effloreszenz, die nach Kontakt mit dieser Pflanze entsteht. Die deutsche Bezeichnung für Urtikaria ist dementsprechend „Nesselsucht“ bzw. „Nesselfieber“. [011, S.373]

Epidemiologische Einschätzungen der Prävalenz der Urtikaria in der Gesamtpopulation liegen zwischen 1 und 5% [094, S.366; 106, S.52]. Urtikariaerkrankungen zählen zu den 20 häufigsten dermatologischen Erkrankungen [106, S. 51] ; etwa 20-25% der Bevölkerung machen schätzungsweise eine Urtikaria-Episode im Leben durch [011, S. 373; 050, S.8; 069, S.281; 106, S.51; 126, S.115].

Die typische urtikarielle Hautreaktion ist durch folgende 3 Charakteristika gekennzeichnet [011, S.373; 050, S.2]:

- Quaddel mit Reflexerythem
- Pruritus (Juckreiz)
- Flüchtigkeit/Dynamik

Die *Quaddel* (lat.: *urtica*) ist histologisches Äquivalent eines umschriebenen Ödems in der oberen Dermis infolge von Vasodilatation und Permeabilitätserhöhung der subdermalen Blutgefäße mit konsekutivem Plasmaaustritt [011, S.373; 106, S.49]. Klinisch manifestiert sich eine Quaddel durch eine beetartig erhabene, scharf begrenzte derbe Effloreszenz, die innerhalb kurzer Zeit (Sekunden bis Minuten) auf dem Boden einer Rötung entsteht. Durch Glasspateldruck lässt sich die gelblich-weiße Eigenfarbe der Quaddel, die durch den Austritt von Plasmabestandteilen entsteht, darstellen. Quaddeln variieren sehr stark in ihrer Größe und Form und können bisweilen zu bizarren Figuren konfluieren.

In den meisten Fällen sind Quaddeln von einem *Reflexerythem* umgeben, das durch eine durch neuronale Stimulation hervorgerufene Vasodilatation (sog. Axonreflex) und die Freisetzung von Substanz P verursacht wird. [050, S. 2-11]

Die Entstehung einer Quaddel geht in der Regel mit starkem *Juckreiz* einher, wobei dessen Intensität und Qualität individuell sehr verschieden sein kann. Der Juckreiz wird gewöhnlich nach Entstehung der Quaddel geringer und verstärkt sich typischerweise des nachts und bei Erwärmung des Körpers. Die Beantwortung des Juckreizes erfolgt bei der Urtikaria durch Scheuern oder Reiben der Haut, nur sehr selten werden die Effloreszenzen ge- oder zerkratzt. [011, S.374-375; 050, S.11]

Unter der *Dynamik* von Quaddeln versteht man neben der raschen Entstehung auch die Flüchtigkeit durch rasche Resorption des Ödems der oberen Kutis. Quaddeln haben

demnach nur kurzen Bestand: bei rascher Resorption können Quaddeln bereits nach 20 Minuten wieder verschwunden sein, im Allgemeinen bestehen sie aber 3-8 Stunden. Bestehen Einzeleffloreszenzen länger als 1-2 Tage, so handelt es sich entweder um keine urtikariellen Effloreszenzen oder um spezielle Unterformen der Urtikaria, wie z.B. der Urtikariavaskulitis. [011, S.374; 050, S.11]

Spielen sich diese oben beschriebenen Hauterscheinungen in der Subkutis ab, spricht man von sog. Quinke-Ödemen (auch: Angioödem) [011, S.374-375; 106, S.49]. Sie treten besonders häufig im Gesicht auf, wo die Dermis dünn und das subkutane Bindegewebe locker angeordnet ist. Angioödeme können isoliert oder gleichzeitig mit einer Urtikaria auftreten. In einigen Fällen kann es durch den Befall der oberen Luftwege zu einer lebensbedrohlichen Notfallsituation kommen. Dieses plötzlich auftretende Ödem der tieferen Kutis, Subkutis oder Submukosa kann bis zu 72 Stunden persistieren. Juckreiz ist beim Angioödem eher selten. [011, S.375; 050, S.43 ]

Das auffälligste histologische Merkmal der meisten Formen urtikarieller Erkrankungen ist das ausgeprägte Ödem der Kutis, das sich beim Angioödem auch auf das subkutane Gewebe erstreckt. Man findet außerdem ein perivaskuläres Infiltrat unterschiedlicher Ausprägung, in dem Lymphozyten überwiegen, aber auch polymorphkernige Neutrophile und Eosinophile enthalten sind. [003, S.317-322; 011, S.375; 021, S.914-918]

### 1.3.2 Klassifikation

Zwei Klassifikationsschemata der Urtikaria sind üblich: Zum einen die Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf, zum anderen die Einteilung nach den zugrundeliegenden ätiopathophysiologischen Gesichtspunkten [097, S.97-103].

#### 1.3.2.1 Einteilung der Urtikaria nach dem zeitlichen Verlauf

Die Einteilung der Urtikaria nach dem zeitlichem Verlauf unterscheidet grob die akute von der chronischen Urtikaria. Per definitionem spricht man bei einer Urtikaria, die bis zu 6 Wochen andauert, von einer akuten Urtikaria [012, S.1099-1107]. Besteht der Krankheitsverlauf 6 Wochen und länger, handelt es sich um eine chronische Urtikaria.

Die chronische Urtikaria wird des Weiteren unterteilt in eine chronisch-kontinuierliche Form mit täglich auftretenden Quaddeln, und in eine chronisch-rezidivierende Form mit Quaddeln in Abständen von mehreren Tagen und dazwischenliegenden erscheinungsfreien Intervallen. [032, S.1365-1370; 050, S.3 ; 069, S.281; 106, S.49-50]

Die akute Urtikaria ist die häufigste Verlaufsform und heilt meist spontan ab. Bei weniger als 1% der Patienten mit akuter Urtikaria geht die Krankheit der Erfahrung nach in eine chronische Form über. [041, S.1767-1772; 050, S.3]

### 1.3.2.2 Einteilung der Urtikaria nach pathophysiologischen Gesichtspunkten

Die Einteilung der Urtikaria nach ätiopathophysiologischen Gesichtspunkten umfaßt eine Vielzahl möglicher Ursachen. Als Grundlage weitergehender Ausführungen soll die Einteilung nach Ring und Braun-Falco dienen:

#### **Allergisch**

Nahrungsmittel  
Arzneimittel  
Aeroallergene  
Kontakturtikariaallergene  
Sonstige Fremdstoffe

#### **Enzymdefekt**

Angioneurotisches Ödem  
(C1-Inaktivator-mangel)  
-hereditär  
-erworben (Malignome)  
Serumcarboxypeptidase-B-Mangel

#### **Toxisch**

Insekten, Pflanzen

#### **Autoimmunkrankheiten**

Urtikariavaskulitis, Systemischer Lupus erythematodes, Kryoglobulinämie, Paraproteine

#### **Pseudoallergisch**

Acetylsalizylsäure, Analgetika,  
Konservierungsmittel, Farbstoffe

#### **Psycho-soziale Konfliktsituationen**

Stress, Depression, Sonstige

#### **Physikalisch**

Mechanisch (Factitia, Druck, Vibration)  
Thermisch (Kälte, Wärme)  
Cholinergisch (Anstrengung)  
Wasser  
Licht  
Strahlen

#### **Herdreaktionen**

Parasiten, Mykosen, Neoplasie, Bakterielle und Virale Infekte

#### **Hormonstörung**

z.B. Schilddrüse

#### **Urticaria pigmentosa**

(Mastozytose)

#### **Idiopathisch**

#### 1.3.2.2.1 Physikalische Urtikaria

In etwa 10-20% können urtikarielle Hauterscheinungen durch physikalische Reize ausgelöst werden [011, S.376]. Eine genetische Prädisposition oder assoziierte Krankheiten können ursächlich oder auslösend sein [050, S.53]. Betroffen sind vor allem jüngere Menschen zwischen 10 und 40 Jahren.

Die physikalische Urtikaria wird eingeteilt nach der Natur der Auslöser, d.h. der mechanischen, thermischen und elektromagnetischen Reize.

Die mechanisch ausgelösten Urtikariaformen umfassen die Urticaria factitia, die Druckurtikaria und das vibratorische Angioödem: [050, S.53-80]

Patienten mit Urticaria factitia leiden unter einem intermittierenden, generalisierten Pruritus und chronisch rezidivierender Quaddelbildung, hauptsächlich an Stellen mit Einwirkung von Scherkräften auf die Haut. Durch Streichen mit z.B. einem Holzspatel unter mäßigem Druck läßt sich auf der Haut eine lokalisierte Rötung und Quaddelbildung hervorrufen. Urticaria factitia ist die häufigste Form der physikalischen Urtikaria. Sie kommt in allen Altersgruppen vor und zeigt einen Gipfel bei jungen Erwachsenen [050, S.8].

Patienten mit Druckurtikaria entwickeln v.a. an Körperregionen, die hohem Druck ausgesetzt sind (z.B.: Handflächen, Fußsohle, Gesäß), eine typische tiefgelegene Schwellung, die z.T. mit starken Schmerzen verbunden ist. Häufig ist die Druckurtikaria mit grippeartigen Allgemeinsymptomen verbunden [011, S.377-378; 050, S.62].

Zu den durch thermische Reize ausgelösten Formen gehören die Kälte- und Wärmeurtikaria: Bei der Kälteurtikaria kommt es an kälteexponierten Hautarealen zur Eruption von juckenden Erythemen und Quaddeln oder zu Angioödemem. Die Kältekontakturtikaria tritt häufiger als andere Formen der physikalischen Urtikaria sekundär, d.h. zusammen mit Erkrankungen infektiöser, neoplastischer oder immunologischer Natur auf, wobei wahrscheinlich abnormale, durch Kälte veränderte, körpereigene Proteine als Antigene fungieren [011, S.378-379; 050, S.67-68].

Die Wärmeurtikaria ist äußerst selten und wird durch direkte externe Wärme- und Hitzeeinwirkung auf der Haut ausgelöst. Wahrscheinlich handelt es sich um eine psychovegetative Störung mit gesteigerter Sensibilität histaminfreisetzender Mastzellen gegenüber Wärme [011, S.379-380; 050, S.78-79].

Elektromagnetische Wellen können die lichtinduzierte Urtikaria und die Röntgenurtikaria auslösen; beide Urtikariaformen sind sehr selten [050, S. 81 und 53-54].

#### 1.3.2.2.2 Cholinergische Urtikaria

Nach Anstieg der Körpertemperatur, z.B. nach körperlicher Anstrengung, kommt es zur Ausbildung von linsengroßen, stark juckenden Quaddeln auf fleckigem Erythem. Es besteht

eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Acetylcholin. Neben körperlicher Anstrengung mit Schwitzen kann auch Duschen oder Baden in heißem Wasser oder Fieber zu disseminierten urtikariellen Hauterscheinungen führen [011, S.380-381; 050, S.89-90; 089, S. 247].

#### 1.3.2.2.3 Adrenerge Urtikaria

Die adrenerge Urtikaria ist eine sehr seltene Form der Urtikaria, die erst 1985 von Shelley und Shelley erstmalig beschrieben wurde [050, S.93]. Typisch ist das Auftreten akuter Urtikaria nach Episoden von starkem emotionalen Stress, v.a. bei psycholabilen Menschen. Als Auslöser wäre eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit vorstellbar [011, S.381]. Therapeutisch sind  $\beta$ -Blocker (z.B. Propanolol) effizient [011, S.381; 050, S.93].

#### 1.3.2.2.4 Kontakturtikaria

Die urtikarielle Hautreaktion ist die Folge eines exogenen Kontaktes mit einem urtikariogenen Stoff, z.B. mit Brennesseln. Die Effloreszenz ist meist auf den Ort der Einwirkung beschränkt. [011, S.381-382]

Man unterscheidet zwischen allergischer und nichtallergischer Kontakturtikaria:

Bei der allergischen Kontakturtikaria handelt es sich um eine IgE-vermittelte Mastzelldegranulation. Als Antigene können eine große Vielzahl von Substanzen (z.B.: Nahrungsmittel, Pflanzen, Medikamente, Externa und Industriestoffe) in Frage kommen [weitere siehe 050, S.99].

Neben Latexprodukten sind Lebensmittel die bei weitem häufigsten Auslöser allergischer Kontakturtikaria. Viele der Allergene in Lebensmitteln konnten noch nicht vollständig charakterisiert werden. [050, S.100]

Die nichtallergische (nichtimmunologische) Kontakturtikaria ist dagegen auf Stoffe zurückzuführen, die direkt, d.h. IgE-unabhängig, eine Mastzelldegranulation hervorrufen oder selbst vasoaktive Wirkung haben. In diesem Fall kann somit eine Reaktion schon beim Erstkontakt auftreten, d.h. eine vorherige Sensibilisierung muß nicht erfolgt sein. Ebenso beeinflussen Menge und Konzentration der auslösenden Substanzen die Intensität der Beschwerden, was für eine IgE-vermittelte allergische Reaktion ja ebenfalls nicht typisch ist. [050, S.100-101]

Zur Gruppe direkter Histaminliberatoren zählen Kobaltchlorid, DMSO und Inhaltsstoffe von Brennesseln, Raupen, Muscheln, Quallen, Hühnereiweiß, Erdbeeren sowie Mellitin im Bienengift und das Lokalantibiotikum Bacitracin [050, S.100-101].

Vasoaktive Substanzen von Pflanzen (z.B.: Urticaceae, Euphorbiaceae, Rosaceae, Hydrophyllaceae) und Tieren (z.B.: Bienen, Wespen, Raupen, Motten, Mücken, Wanzen,

Flöhe, Ameisen) sind verschiedene Toxine, vasoaktive Amine, Acetylcholin, Serotonin, Leukotriene, organische Säuren u.a.. Diese können unter Umgehung der Mastzellen direkt auf Gefäße, Muskeln oder Nerven wirken. [050, S.101]

Desweiteren konnten viele Stoffe bisher nicht eindeutig einem bestimmten pathophysiologischen Mechanismus zugeordnet werden [050, S.102].

#### 1.3.2.2.5 Aquagene Urtikaria

Die aquagene Urtikaria ist eine sehr seltene Form der Urtikaria, die das Auftreten von Quaddeln und Juckreiz nach Kontakt mit Wasser, unabhängig von dessen Temperatur, beschreibt [011, S.381; 069, S.295].

Wasser ist hierbei jedoch nicht das kausale Agens, sondern hat vermutlich lediglich nur die Funktion eines Vehikels für ein wasserlösliches Antigen [050, S.110 und S.54].

#### 1.3.2.2.6 Angioödem (Quinke-Ödem)

Das Angioödem ist ein plötzlich auftretendes, umschriebenes Ödem der tieferen Kutis, Subkutis oder der Submukosa. Es kann mit einer Urtikaria einhergehen oder isoliert auftreten. Befallen sind einzelne oder mehrere Körperregionen, bevorzugt unilateral. Werden die oberen Luftwege befallen (z.B.: Larynx- oder Glottisödem), kann sich eine lebensgefährdende Notfallsituation einstellen. [050, S.43; 054, S.249]

Vorwiegend jüngere Frauen sind von der Quinke-Symptomatik betroffen.

Ursache ist zumeist eine allergische Typ-I-Sofortreaktion gegenüber eiweißhaltigen Nahrungsmitteln, Nahrungsmittelzusatzstoffen, Medikamenten, Inhalationsallergenen oder pflanzlichen Stoffen. Das Angioödem ist nicht selten auch Ausdruck einer Pseudoallergiereaktion (Idiosynkrasie).

Klinisch klagen die Patienten über eine teigig-ödematöse Schwellung der Haut und der Schleimhäute, die von Spannungsgefühl, aber nicht von Juckreiz begleitet wird. Bevorzugte Lokalisationen der subkutanen z.T. entstellenden Schwellungen sind Augenlider, Lippen und Genitalien.

Das Quinke-Ödem neigt zu Rezidiven immer wieder an denselben Stellen. [011, S.391-393]

Weniger als 1% der Angioödeme sind sog. hereditäre Angioödeme. Dem hereditären Angioödem liegt ein autosomal-dominanter Defekt des C1-Esteraseinhibitors zugrunde, wobei zwischen einem quantitativen (Typ I, 85% der Fälle) und einem funktionellen Defekt (Typ II und III) zu unterscheiden ist [007, S. 605-608; 050, S.44]. Diagnostisch wegweisend sind eine positive Familienanamnese und ein frühes Manifestationsalter.

Das familiäre, durch Vibration auslösbare Angioödem ist sehr selten. [011, S.392-393; 050, S.43-51]

#### 1.3.2.2.7 Urtikariavaskulitis

Eine Urtikariavaskulitis manifestiert sich klinisch wie eine chronische Urtikaria. An der Haut zeigt sich die Urtikariavaskulitis typischerweise in Form von Quaddeln, die mit Juckreiz oder auch mit Schmerzen einhergehen. Innerhalb der Effloreszenzen kann man gelegentlich feine, punkt- oder streifenförmige purpurische Flecken finden. Postinflammatorische Hyperpigmentierungen, Schuppung oder eine diskrete Purpura können noch längere Zeit nach Abklingen der Effloreszenzen fortbestehen. Es werden auch extrakutane Symptome wie z.B. Befall der Niere oder Lunge beobachtet. [050, S.116]

Histologischen und immunopathologischen Untersuchungsmethoden kommen -neben Laboruntersuchungen- die entscheidende diagnostische Rolle zu. Histologisch liegt eine leukozytoklastische nekrotisierende Vaskulitis vor, die durch ödematöse Veränderungen der oberen Dermis, neutrophile Infiltrate in und um die Gefäßwände sowie durch Leukozytoklasie und Erythrozytenextravasate in der Dermis gekennzeichnet ist [011; S.394; 050, S.119]. Eine diagnostische Abgrenzung der Urtikariavaskulitis von der „normalen“ Urtikaria ist im Hinblick auf die unterschiedliche Therapie und Prognose von zentraler Bedeutung.

In Bezug auf die Epidemiologie der Urtikariavaskulitis finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben: etwa 0,5-5% der Patienten mit chronischer Urtikaria sollen an einer Urtikariavaskulitis leiden [011, S.393; 050, S.115]. Frauen zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr scheinen bevorzugt betroffen [011, S.393-394].

#### 1.3.2.2.8 Urticaria pigmentosa (Mastozytose)

Die Mastozytose ist eine relativ seltene Krankheit mit einer Inzidenz von etwa 1 auf 1000-8000 Patienten mit einer Hauterkrankung [050, S.123]. Man unterscheidet grob eine benigne lokalisierte, eine benigne systemische und eine maligne Mastozytose [050, S.123]. Die Mastozytosen sind umschriebene Mastzellanhäufungen der Haut, die als pigmentierte Flecken oder Infiltrate erscheinen und nach Reiben urtikariell anschwellen [059, S. 268-269]. Bei der systemischen Mastozytose finden sich Infiltrate innerer Organe und Knochen [054, S.239; 059, S.268-269].

## **1.4 Die Pathophysiologie der Urtikaria**

### 1.4.1 Die Rolle der Mastzellen

#### **1.4.1.1 Allgemeines**

Mastzellen entwickeln sich aus den pluripotenten Knochenmarksstammzellen und gelangen auf dem Blutweg an ihren jeweiligen Bestimmungsort im Gewebe; dort setzt sich unter dem Einfluß lokaler Zytokine ihre Entwicklung hin zur ausgereiften Mastzelle fort. [054, S.53]

Im Jahre 1878 hat Paul Ehrlich die Gewebemastzelle durch eine spezifische metachromatische Färbung mit Toluidinblau erkennbar gemacht. Diese metachromatische Anfärbbarkeit der zytoplasmatischen Granula der Mastzelle dient auch heute noch zur lichtmikroskopischen Identifizierung von Mastzellen. Schätzungsweise enthält ein Kubikmillimeter Haut etwa 5.000-7.000 Mastzellen [109, S.195; 118, S.13].

#### **1.4.1.2 Arten von Mastzellen**

Grundsätzlich differenziert man 2 Arten von Mastzellen, die sich in ihrem jeweiligen Gehalt an Neutraler Protease unterscheiden: Der MC<sub>T</sub> -Phänotyp enthält nur Tryptase, der MC<sub>TC</sub> -Phänotyp Tryptase und Chymase. Das Vorkommen der zwei Mastzellsubtypen ist abhängig von der jeweiligen Gewebeart: MC<sub>T</sub> -Zellen findet man hauptsächlich in der Lunge und der Mukosa des Gastrointestinaltraktes, MC<sub>TC</sub> -Zellen vorwiegend in der Haut und der gastrointestinalen Submukosa. [054, S.56-57; 109, S.190]

Die Mastzell-Proteasen Tryptase, Chymase und Carboxypeptidase verstärken die urtikarielle Hautreaktion durch weitere Mastzell-Degranulation und die Aktivierung des Komplementsystems von Kininen und des Hageman-Faktors. Sie können auch Kollagen und Grundsubstanz verdauen, um die Migration phagozytierender Zellen durch die Haut zu erleichtern und die Gefäßpermeabilität zu erhöhen. [054, S.60-61]

#### **1.4.1.3 Mediatoren**

Mastzellen sind in der Lage, bestimmte Mediatorsubstanzen freizusetzen, die für die Entstehung urtikarieller Hautreaktionen verantwortlich gemacht werden. Man unterscheidet 3 Klassen von Mediatoren [109, S.195-198]:

1. präformierte, lösliche Mediatoren in den Mastzellgranula (z.B.: Histamin, Heparin oder Chondroitin-E-Sulfat)

2. von Lipiden abgeleitete Mediatoren des Arachidonsäuremetabolismus, die erst nach einer Mastzellaktivierung synthetisiert werden (z.B.: Prostaglandin D<sub>2</sub> und Leukotrien C<sub>4</sub>)

3. Zytokine v.a. mit immunregulatorischen Fähigkeiten (z.B.: Interleukine,  $\gamma$ -INF, GM-CSF, RANTES)

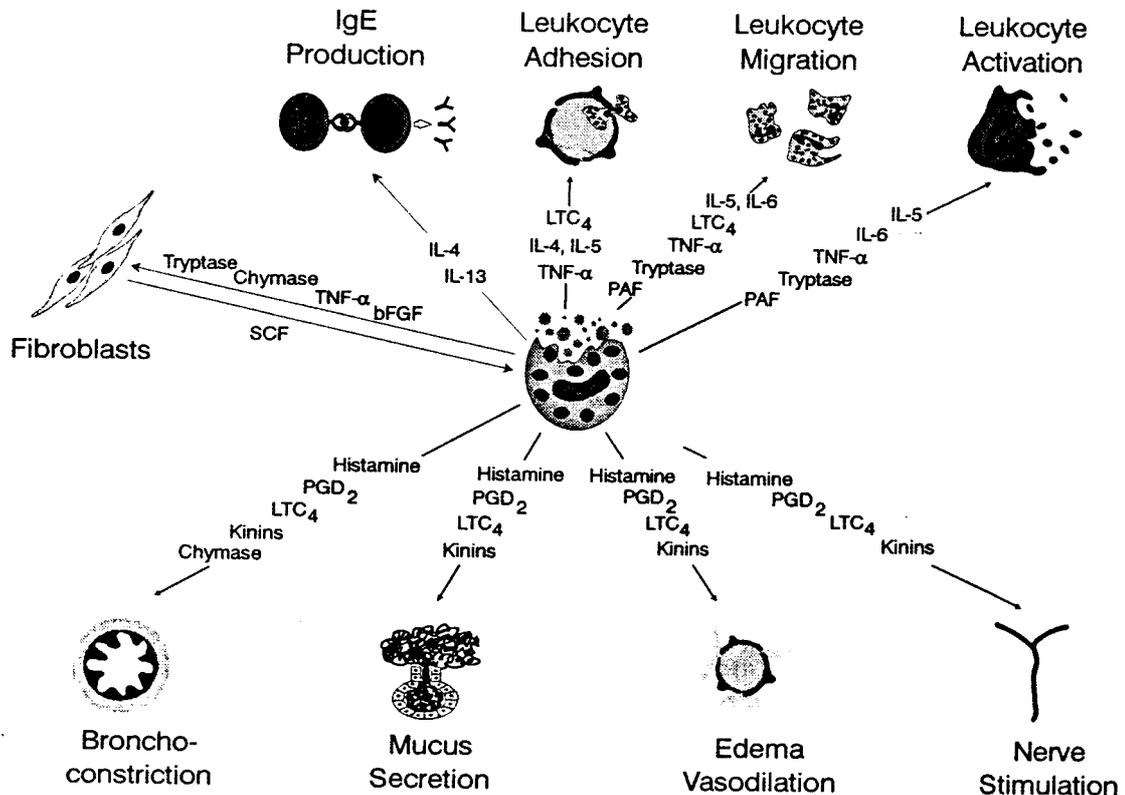


Abb 1: Biologische Effekte von Mastzellmediatoren, Proteasen und Zytokinen. TNF- $\alpha$ , Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$ ; bFGF, basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor; PAF, Plättchen Aktivierender Faktor; SCF, Stammzell-Faktor. [aus 014, S. 157]

#### 1.4.1.3.1 Präformierte Mediatoren

##### Histamin

Histamin scheint die Hauptmediatorsubstanz der meisten Urtikariaformen zu sein: Die typische urtikarielle Hautreaktion entspricht derjenigen Hauterscheinung, die durch intrakutane Histamininjektion provozierbar ist, nämlich Rötung durch Vasodilatation, Ödem durch Steigerung der Kapillarpermeabilität und ein durch den Axonreflex ausgelöstes Erythem (sog. *Lewis-Trias*). [097, S.97]

Histamin ist der bestuntersuchte und wahrscheinlich auch wichtigste vasoaktive Mediator, der für die Quaddelentstehung verantwortlich ist. Histamin ist als vorgefertigte Mediatorsubstanz in Mastzellen und Basophilen enthalten: Mastzellen sind der

Hauptspeicherplatz des im Körper vorhandenen Histamins, wohingegen mehr als 90% des zirkulierenden Histamins in basophilen Granulozyten enthalten ist [001, S.261-262].

Die biologische Wirksamkeit des Histamins wird vermittelt über 3 verschiedene Histaminrezeptoren mit unterschiedlicher Wirksamkeit: Zwei der Histaminrezeptoren ( $H_1$  und  $H_2$ ) findet man in der Haut, der  $H_3$ -Rezeptor ist im Gehirn und in peripheren Geweben lokalisiert.  $H_1$ - und  $H_2$ -Rezeptoren verursachen Gefäßerweiterung mit konsekutiv erhöhter Vasopermeabilität und Juckreiz. Die Hautrötung durch Vasodilatation hat ihre Spitze innerhalb von etwa 3 Minuten, die Quaddel hat aufgrund der erhöhten Gefäßdurchlässigkeit ihr Maximum nach 20 Minuten [001, S.262].

Histamin wurde in unserem Hauttest als Positivkontrolle verwendet. Die jeweils standardisierte Ablesung des Hauttests erfolgte aus o.g. Gründen 20 Minuten post iniectionem.

Histamin ist nicht in der Lage eine allergische Spätreaktion der Haut hervorzurufen, ist sehr wohl aber fähig, die Entzündungsreaktion der Haut zu beeinflussen:  $H_1$ -Rezeptorinteraktion wirkt proinflammatorisch durch Chemotaxis von Eosinophilen und Neutrophilen und durch vermehrte Prostaglandinproduktion. Die Histaminwirkung auf  $H_2$ -Rezeptoren hemmt dagegen die Eosinophilen-/Neutrophilenchemotaxis, stimuliert T-Suppressorzellen und hemmt die IgE-vermittelte Histaminfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen. [001, S.262]

Der Histamingehalt der Hautmastzellen wird mit 2-5 pg/Zelle angegeben. Unter der Berücksichtigung der mittleren Mastzellichte (5.000-7.000 Mastzellen/mm<sup>3</sup> Haut) ergibt sich eine beachtliche Histamin-Speicherkapazität von 10-12 µg/g Haut [054, S.58]. Nach der Aktivierung der Mastzelle wird der Inhalt der Granula in eine lösliche Form überführt, Granulum- und die Zytoplasmamembran rupturieren. Histamin dissoziiert rasch von der Granulummatrix und gelangt im Austausch gegen Natriumionen in den Extrazellulärraum [054, S.58].

Extrazelluläres Histamin wird rasch metabolisiert (innerhalb von Minuten nach Ausschüttung) [014, S.157]. Im Interstitium und im Blut hat Histamin eine Halbwertszeit von weniger als einer Minute, weil es durch Histamin-N-Methyl-Histamin und Diaminoxidase, die auch Histaminase genannt wird, schnell inaktiviert wird [054, S.58].

Es findet physiologischerweise eine geringe kontinuierliche Histaminfreisetzung in den Blutkreislauf statt (0.05 bis 0.2 ng/ml Histaminserumkonzentration). Ab einem Spiegel von 1 ng/ml treten die typischen systemischen Histaminwirkungen wie Flush, Kopfschmerz oder Hypotonie auf. Die Histaminbestimmung im Blut gilt zwar als guter Marker bei systemischer Anaphylaxie, erlaubt jedoch wegen der raschen Inaktivierung keine zuverlässige Aussage über das Ausmaß einer lokalisierten allergischen Reaktion. [054, S.58]

Patienten mit chronischer Urtikaria setzen sowohl spontan als auch nach Stimulation mit degranulierenden Wirkstoffen (Compound 48/80 oder Codein) mehr Histamin frei als Kontrollpersonen [001, S.272; 054, S.230]. Allerdings gibt es diesbezüglich widersprüchliche

Ergebnisse, die zeigen, dass die Histaminfreisetzung aus Basophilen von Patienten mit chronischer Urtikaria gegenüber Gesunden deutlich verringert ist [042, S.265-271; 063, S.1369]. Dies könnte auf eine Erschöpfung der Histaminspeicher im Rahmen der chronischen Erkrankung oder auf eine Art Desensibilisierung infolge repetitiver Antigen-Exposition zurückzuführen sein [054, S.230].

Die Histaminkonzentrationen sind in den Effloreszenzen, aber auch in der unauffällig wirkenden Haut von Patienten mit chronischer Urtikaria erhöht. Die Reaktionsbereitschaft der Haut gegenüber Histamin als Stimulus ist bei Urtikariapatienten ebenfalls etwas gesteigert [001, S.272; 054, S.232]. Schließlich ist bei experimentell induzierter Urtikaria ein signifikanter Anstieg des Histaminspiegels im Blut messbar, was ebenfalls die zentrale Mediatorrolle des Histamins bei der Entstehung urtikarieller Hautreaktionen untermauert. [054, S.232]

### **Proteoglykane**

Proteoglykane bestehen aus Glycosaminoglykan-Seitenketten. Man unterscheidet zwei Klassen der Proteoglykane: Heparin und Chondroitin E-Sulfat sind assoziiert mit gereinigten humanen Mastzellen, wohingegen Chondroitin A-Sulfat das vorherrschende Proteoglykan humaner Basophiler ist [109, S. 195-196].

Die Funktion von Proteoglykanen in Mastzellgranula ist ungeklärt. Proteoglykane binden sich in saurem pH-Milieu in den Mastzellgranula an Histamin, Neutrale Proteasen und Saure Hydrolasen, und könnten dadurch die Aufnahme und Verpackung der Enzyme und des Histamins erleichtern. Mastzellproteoglykane sind vermutlich an der Regulation der Stabilität und Aktivität vieler dort vorhandener Enzyme beteiligt. Nach der Mastzelldegranulation sorgen die Proteoglykane möglicherweise für den weiteren Zusammenhalt zusammenpassender Komponenten, insbesondere der Neutralen Proteasen. Die stabilisierenden Effekte auf Heparin und auch Chondroitin E - Sulfat in Bezug auf die Aktivität der menschlichen Tryptase könnte entscheidend für die vollständige Entfaltung mastzellvermittelter Effekte sein [109, S.196].

Heparin und in geringerem Maße Chondroitin E-Sulfat haben gerinnungshemmende, antikomplementäre, anti-Kallikrein-spezifische und Hageman-Faktor-autoaktivierende Wirkung. [109, S.196]

### **Neutrale Proteasen**

Neutrale Proteasen sind Enzyme, die die Spaltung von Peptidbindungen katalysieren. Ihr Wirkoptimum liegt im neutralen pH-Bereich.

Neutrale Proteasen sind die vorherrschende Proteinkomponente der humanen Mastzellgranula. Basophile haben dagegen nur wenig oder gar keine Esterase- und Proteaseaktivität [109, S.196].

*Tryptase* ist die dominierende Protease der Mastzellen, die in voll aktiver Form in den Granula aller Mastzellen vorliegt. Kommt es zur Ausschüttung der Tryptase in den Extrazellulärraum mit dem dort vorhandenen neutralen pH, entwickelt sie ihre enzymatische Aktivität.

Es gibt wohl keine endogenen Tryptase-Inhibitoren, doch die Wirkung ist trotzdem lokal begrenzt. Grund dafür ist wahrscheinlich, dass in Abwesenheit von Heparin die biologisch aktive tetramere Form der Tryptase schnell in inaktive Monomere dissoziiert. [054, S.60-61; 109, S.196]

*Chymase* ist eine monomere Protease, die nur in MC<sub>TC</sub> -Mastzellen vorkommt und in denselben Granula wie die Tryptase in ebenso aktiver Form vorzufinden ist. Chymase ist ein sehr potenter Aktivator des Angiotensin I zu Angiotensin II (Durchblutungsregulation) und ist in der Lage, die epidermal-dermale Verankerung zu lockern. [109, S.196]

Anders als Tryptase wird Chymase im Extrazellulärraum durch spezifische Inhibitoren wie  $\alpha_1$ -Antichymotrypsin,  $\alpha_1$ -Proteinase und  $\alpha_2$ -Makroglobulin inaktiviert. [054, S.61]

Zwei weitere Proteasen, nämlich *Carboxypeptidase und Cathepsin G*, sind speziell in MC<sub>TC</sub> -Mastzellen enthalten. Bei Mastzellaktivierung werden Chymase, Carboxypeptidase und Cathepsin G zusammen in einem 400-500 kD schweren Komplex mit Proteoglykanen freigesetzt. [014, S.158]

#### 1.4.1.3.2 Nach Mastzellaktivierung neu erzeugte Mediatoren

##### **Prostaglandine und Leukotriene** [001, S.264]

Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) und Leukotrien D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) sind die wichtigsten Lipidmediatoren, die von Mastzellen nach ihrer Degranulation synthetisiert und freigesetzt werden. PGD<sub>2</sub> und LTC<sub>4</sub> sind Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels, wobei Prostaglandine über den Cyclooxygenase-Weg und Leukotriene über den 5-Lipoxygenase-Weg entstehen.

PGD<sub>2</sub> erhöht die Gefäßpermeabilität, wobei die Effekte langsamer als bei Histamin auftreten und auch insgesamt länger andauern. [001, S.264]

Die maximale PGD<sub>2</sub>-Produktion aktivierter humaner Mastzellen beläuft sich auf 100-150 pmol Leukotriene/10<sup>6</sup> Zellen und ist demzufolge um den Faktor 30 bis 40 kleiner als die freigesetzte Histaminmenge. [054, S.58]

LTC<sub>4</sub> wird in LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> umgewandelt. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> und LTE<sub>4</sub> erhöhen synergistisch zu Histamin die Vasopermeabilität. Die intradermale Applikation dieser Leukotriene führt zu einer urtikariellen Sofortreaktion, die mehrere Stunden anhält. [001, S.264]

Aktivierte Mastzellen des Menschen produzieren 6 bis 20 pmol/10<sup>6</sup> Zellen, was nur dem 300. bis 800. Teil der unter vergleichbaren Bedingungen freigesetzten Histaminmenge entspricht. [054, S.58]

Die genaue Rolle dieser Arachidonsäuremetaboliten bei der chronisch-idiopathischen Urtikaria ist nicht geklärt. Jedoch spricht einiges dafür, dass Prostaglandine und Leukotriene bei physikalischer Urtikaria relevante Mediatoren darstellen. [001, S.264]

### **Plättchenaktivierender Faktor** (PAF=Platelet Activating Factor)

PAF ist ein stark proinflammatorisch wirksamer Mediator, der Chemotaxis und Aktivierung Neutrophiler und Eosinophiler verursacht, Makrophagen stimuliert und die Plättchenaggregation fördert. Weiterhin ist in Bezug auf die chronische Urtikaria wichtig, dass sich unter PAF-Einwirkung die Gefäßpermeabilität erhöht.

Intradermale Injektion von PAF führt unmittelbar zu einem Erbleichen der Haut mit Brennen und Juckreiz; nachfolgend kommt es zu einer urtikariellen Hautreaktion mit ihrer Spitze nach 10 Minuten und einem Rückgang innerhalb von 60 Minuten.

Dem PAF wird eine mögliche Rolle bei der Kälteurtikaria zugesprochen; die klinische Relevanz bei der Pathogenese der CIU ist noch zu wenig untersucht. [001, S.264-265]

#### 1.4.1.3.3 Zytokine

Zytokine sind verantwortlich für die Initiation und Koordination einer Vielzahl lokaler Prozesse der allergischen Entzündungsreaktion. Mastzellen sind wichtige Zytokin-produzierende Zellen für IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IFN- $\gamma$ , GMCSF, TNF- $\alpha$ , RANTES und andere. [014, S.158-159]

IL-4 und IL-13 sind an der Aktivierung der IgE-Produktion in B-Lymphozyten beteiligt. IL-3, IL-6, IL-5, IL-8 und RANTES spielen bei der Aktivierung und Chemotaxis von Granulozyten eine Rolle. IL-5, GMCSF und TNF- $\alpha$  steigern die Bildung endotelialer und epithelialer Adhäsionsmoleküle und aktivieren die Mediatorausschüttung aus Leukozyten.

Die Synthese und Freisetzung o.g. Zytokine erfolgt nach Aktivierung der immunregulatorischen Zelle über den Fc $\epsilon$ RI-Rezeptor. [014, S.159; 015, S.14-15; 030, S.269-271; 054, S.61-64; 066, S.5-11; 077, S.207-217]

#### **1.4.1.4 Interaktion zwischen Neuron und Mastzelle**

Mastzellen und Nervenzellen stehen zueinander in enger Verbindung: Neuropeptide sind wahrscheinlich an lokalen neuronalen Reflexen, an der Mastzellaktivierung und an der Freisetzung vasoaktiver Mediatoren beteiligt [001, S.267].

Desweiteren sind die sog. NANC-Transmitter (=Nichtadrenerg/Nichtcholinerg-Transmitter) wie Substanz P, VIP, Somatostatin, Neurotensin u.a. Vasodilatoren und Mastzellaktivatoren.

Komplexe Neuron-Mastzell-Interaktionen scheinen bei der erhöhten Neigung zu Degranulierung der Mastzellen bei der chronisch-idiopathischen Urtikaria eine wichtige Rolle zu spielen. Sie könnten eine Erklärung für die Aggravation der urtikariellen Beschwerden durch psychischen Stress sein [001, S.268-269].

Umgekehrt wirkt Histamin auf die sensorischen Nervenfasern als der wohl potenteste juckreizverursachende Stoff [011, S.374].

#### **1.4.1.5 Die Aktivierung der Mastzelle**

Mastzellen können durch eine Vielzahl immunologischer und nicht-immunologischer Stimuli aktiviert werden. Die „klassische“ immunologische Stimulation erfolgt durch Quervernetzung des rezeptorgebundenen IgE an der Mastzelloberfläche durch ein entsprechendes Antigen oder Anti-IgE. Immunologisch bedingte Urtikaria ist begleitet von Komplementaktivierung und Freisetzung der entsprechenden Spaltprodukte C3a, C4a und C5a, die ihrerseits Mastzellen über spezifische Oberflächenrezeptoren aktivieren [118, S.13].

Zahlreiche Agenzien sind in der Lage, Urtikaria auf nicht-immunologischen Weg auszulösen: Röntgenkontrastmittel können zum Beispiel innerhalb von Minuten nach Injektion zu Urtikaria führen. Ähnlich können einige oft angewandte Medikamente wie Opiate und Polymyxinantibiotika eine Mediatorfreisetzung direkt auslösen [118, S.13]. Zu den nicht-immunologischen Auslösern der Urtikaria zählen auch Neuropeptide und physikalische Stimuli wie z.B. Druck, Wärme, Kälte, UV-oder Röntgenstrahlung.

Mastzelldegranulation und Mediatorfreisetzung bei der chronischen Urtikaria ist meistens nicht auf einen singulären Stimulus zurückzuführen, sondern ist häufig eine Kombination mehrerer immunologischer und nicht-immunologischer Faktoren [001, S.269-272]. [001, S.269-272; 003, S.317-322; 014, S.159; 109, S.190-203; 118, S.13-20]

## 1.4.2 Die Rolle basophiler Granulozyten

Basophile sind im Hinblick auf die Expression des hochaffinen Rezeptors für IgE, dem Gehalt an Sekretionsgranula und der Mediatorfreisetzung nach Stimulation den Mastzellen recht ähnlich. Jedoch enthalten sie im Gegensatz zu den Mastzellen keinerlei Prostaglandin D<sub>2</sub> oder Proteasen [109, S.191].

Basophile Granulozyten, die ihrem Wesen nach Blut-Leukozyten sind, wandern nur während entzündlicher Prozesse ins Gewebe ein, während Mastzellen in der Dermis lokalisiert liegen. [054, S.53]

Mastzellen haben neben Stammzellfaktorrezeptoren möglicherweise nur Rezeptoren für IL-4, produzieren aber, wie oben gezeigt, viele verschiedene Zytokine. Dagegen haben basophile Granulozyten Rezeptoren für eine große Menge an Zytokinen, wobei sie selbst fast ausschließlich IL-4 sezernieren [107, S.433].

Basophile könnten an der Unterhaltung einer urtikariellen Hautreaktion bei der CIU beteiligt sein. Eine genaue Untersuchung diesbezüglich erweist sich aufgrund des schnellen Verlustes der morphologischen und färberischen Eigenschaften nach der Degranulation als sehr schwierig.

Basophile bei CIU zeichnen sich durch eine verminderte Histaminfreisetzung nach immunologischer Stimulation mit anti-IgE-Antikörpern aus. Bei nichtimmunologischer Aktivierung sind diese Unterschiede zu den Basophilen aus der gesunden Kontrollgruppe interessanterweise nicht feststellbar. Diese Tatsache lässt auf eine IgE-Rezeptor-selektive Downregulation in Bezug auf die Histaminfreisetzungsmechanismen peripherer Basophiler bei CIU schließen [042, S.265; 063, S.1369]. Überdies konnte man bei einigen Patienten mit CIU eine verminderte Anzahl zirkulierender Basophiler („Basopenie“) beobachten [039, S.1417; 040, S.245; 100, S.168-184].

Eine 1993 von D.W. MacGlashan veröffentlichte Studie zeigte weitere interessante Aspekte: Die Dichte der FcεRI-Rezeptoren auf Basophilen (angegeben ist eine Spanne zwischen 4.200 und 572.000 IgE-Rezeptoren/Basophilen) ist genau wie die Serum-IgE-Konzentration von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Jedoch scheint die Anzahl freier, also nicht mit IgE besetzten, FcεRI-Rezeptoren bemerkenswerterweise relativ konstant zu sein [074, S.605].

L.M. Lichtenstein und Mitarbeiter arbeiten in einer weiteren Untersuchung eine Korrelation zwischen dem Serum-IgE Antikörpertiter und der Anzahl von FcεRI-Rezeptoren auf Basophilen heraus [016, S.1317; 075, S.176-181].

Es ist jedoch nicht bekannt, ob der IgE-Titer eine Änderung der Rezeptordichte hervorruft oder ob beide Parameter unter dem Einfluss eines anderen Regulationsmechanismus stehen [074, S.613].

### 1.4.3 Der FcεRI-Rezeptor

Fc-Rezeptoren sind aus mehreren Untereinheiten zusammengesetzte Proteine, die spezifisch für das Fc-Fragment der Antikörper eines bestimmten Isotyps sind. Fc-Rezeptoren finden sich auf einer großen Vielzahl von immunreaktiven Zellen wie z.B. Makrophagen, Monozyten [080, S.745], Neutrophilen, natürlichen Killerzellen, Antigen-Präsentierenden-Zellen [079, S.607; 081, S.707; 117, S.24; 127, S.1353], Eosinophilen [008, S.302], Basophilen und Mastzellen [056, S.357-365]. [034, S.376-378; 112, S.699]

Für unsere Zwecke ist vor allem der sog. FcεRI-Rezeptor auf basophilen Granulozyten und Mastzellen interessant, da er als wichtigster Rezeptor bei der Freisetzung von Histamin und anderer Mediatoren gilt [057, S.29] : er besteht aus 4 Untereinheiten ( $\alpha, \beta, \gamma, \gamma$ ), von denen die  $\alpha$ -Untereinheit die IgE-Bindung reguliert [004, S.969; 010, S.2639; 045, S.22079; 054, S.19; 056, S.357; 057, S. 65123; 061, S.1841; 065, S.336; 077, S.210; 093, S.964; 111, S.1907-1911; 119, S.422], da diese die Bindungsstelle für den Fc-Teil des IgE-Moleküls enthält. Eine Quervernetzung dieses Rezeptors durch IgE und Antigen führt zur zellulären Degranulation mit Freisetzung gespeicherter Mediatoren, die bereits unter 1.4.1.3 näher beschrieben wurden [098, S.11245-11251; 054, S.230-235 und S. 58-64]. Die anderen Ketten sind für den Transport des Rezeptors an die Oberfläche und für die Signalübermittlung nach der Bindung an den Fc-Rezeptor erforderlich [054, S.61; 056, S.357-358; 057, S.29-35].

Die Signaltransduktion des FcεRI-Rezeptors erfolgt über drei sog. ARAMs (= antigen recognition activation motifs). Ein ARAM liegt in der  $\beta$ -Kette, je ein ARAM findet sich in jedem Teil des Dimers der  $\gamma$ -Kette.

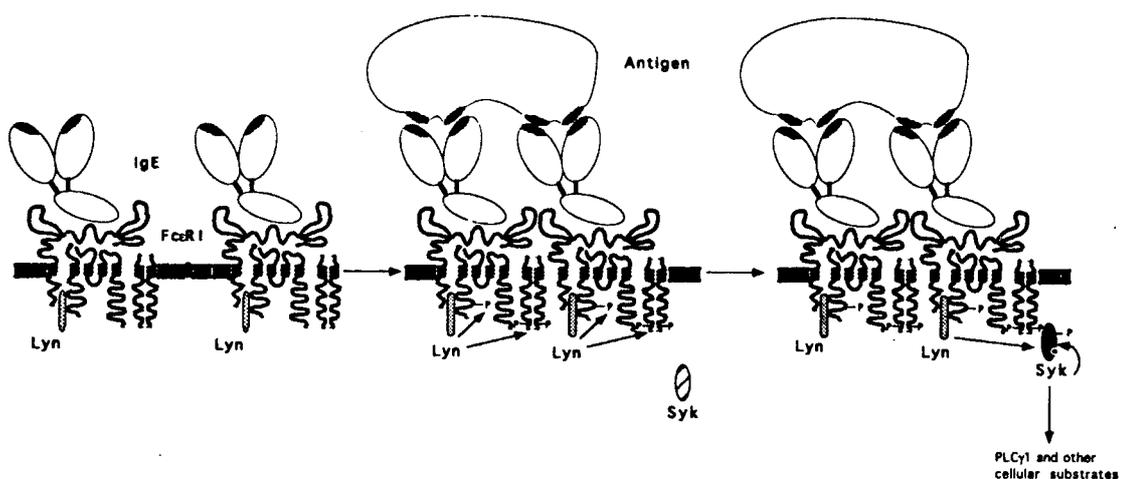


Abb 2: Modellvorstellung der ersten Schritte der Signaltransduktion des Fcε-Rezeptors I: durch Bindung des entsprechenden Antigens an die über den Fc-Teil an den FcεRI gebundenen IgE-Moleküle erfolgt die Aktivierung der Tyrosinkinase Lyn an der  $\beta$ -Kette. Lyn phosphoryliert sowohl die  $\beta$ - und  $\gamma$ - Kette als auch die Tyrosinkinase Syk, die wiederum die Phospholipase Cγ1 aktiviert. [aus 057, S.33]

Das ARAM-enhaltende C-terminale Ende der  $\beta$ -Kette bindet LYN, eine Tyrosinkinase der SRC-Familie, die die Phosphorylierung der  $\beta$ -Kette,  $\gamma$ -Kette und anderen Substraten einschließlich SYK reguliert. Das Tyrosin-phosphorylierte ARAM-enhaltende C-terminale Ende der  $\gamma$ -Kette bindet wiederum SYK, welches -wenn aktiviert- spätere Signale kontrolliert, wie beispielsweise den Anstieg des intrazellulären Calciums durch die Aktivierung der Phospholipase C  $\gamma$  1 (PLC $\gamma$ 1) [057, S.33].

Ein elementarer Unterschied zu anderen Fc-Rezeptoren besteht darin, dass Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Rezeptoren auch monomere IgE-Antikörper mit einer sehr hohen Affinität ( $K_a=10^{-10}/M$ ) binden, wohingegen sonst die Antikörper nur nachdem sie an ein Antigen gebunden haben, sich an Fc-Rezeptoren anlagern. So wird auch bei niedrigem IgE-Gehalt im Serum gewährleistet, dass ein bedeutender Teil des gesamten IgE an diesen Fc $\epsilon$ -Rezeptoren auf Mastzellen und ihren zirkulierenden Gegenstücken, den Basophilen, gebunden wird. Eine Mastzellaktivierung durch monomeres IgE erfolgt nicht. Nur wenn gebundenes IgE durch multivalente Antigene vernetzt wird kommt es zur Degranulation der Mastzellen mit entsprechender Mediatorfreisetzung.[034, S.376-378; 054, S.61-62; 056, S.362-364]

#### 1.4.4 Mechanismen der Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten

Wie oben bereits angesprochen, befindet sich eine Vielzahl hochaffiner Fc $\epsilon$ RI-Rezeptoren für IgE auf der Zelloberfläche von Mastzellen und Basophilen. Die  $\alpha$ -Untereinheiten des Fc $\epsilon$ -Rezeptors I zeigen eine einzigartige Affinität zur vierten Domäne des Fc-Teils von IgE, welches sie mit einer Affinität von etwa  $1 \times 10^9/M$  binden. Trifft nun ein Antigen (Ag) auf zwei IgE-Moleküle, die ja an die hochaffinen Fc $\epsilon$ RI-Rezeptoren gebunden sind, kommt es zu einer Brückenbildung („bridging“) zwischen den IgE-Antikörpern und dabei gleichzeitig zur Juxtaposition der Fc $\epsilon$ -Rezeptoren, was zur Freisetzung der bereits oben angesprochenen Mediatoren aus Mastzellen und Basophilen führt. Das „bridging“ zwischen den IgE-Rezeptoren kann unter Laborbedingungen mittels anti-IgE-Autoantikörpern und anti-Fc $\epsilon$ RI-Antikörpern künstlich erzeugt werden.[054, S.39-52].

Die biochemische Aktivierung der Mastzellen und basophilen Granulozyten erfolgt nach heutigem Kenntnisstand im Wesentlichen in fünf Teilschritten:

1. Rezeptoraktivierung durch das Antigen
2. Signaltransduktion
3. Signaltranslation und Signalverstärkung
4. Aktivierung von Ziel-/Effektorproteinen
5. Sekretion von Granula/Mediatorfreisetzung

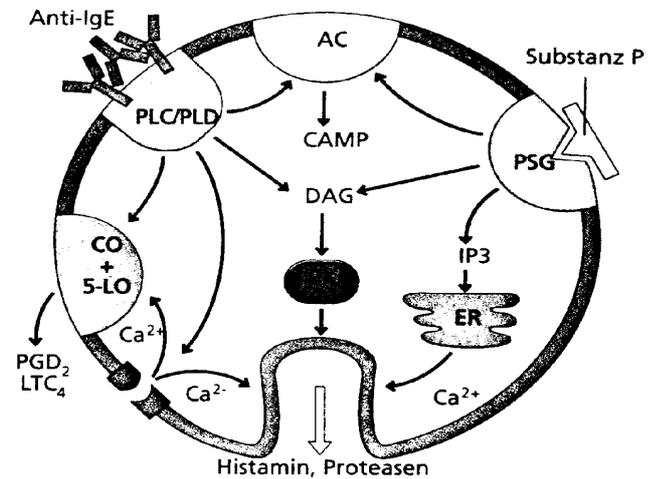


Abb. 3: Mastzell-Aktivierung durch Anti-IgE und Substanz P [054, S. 62]

Die Rezeptoraktivierung erfolgt durch Komplexbildung von mindestens zwei rezeptorgebundenen IgE-Antikörpern mit einem multivalenten Antigen, wodurch es zu einer Annäherung der FcεRI-Rezeptoren kommt.

Untere Abbildung zeigt die Aktivierung einer Mastzelle durch Anti-IgE und Substanz P zur Veranschaulichung des noch nicht vollständig geklärten Mechanismus:

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

Die membranassoziierten Enzyme Cyclooxygenase (CO) und 5-Lipoxygenase (5-LO) werden dazu angeregt, die Produktion von  $\text{PGD}_2$  und  $\text{LTC}_4$  zu katalysieren.

Demgegenüber steht zu Beginn der Substanz P-induzierten Aktivierung ein Pertussis-sensitives G-Protein (PSG). Die Synthese von DAG führt zur Stimulation von PKC und die von Inositoltriphosphat ( $\text{IP}_3$ ) zur Mobilisierung intrazellulären Calciums aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER) und der inneren Membranoberfläche.  $\text{PGD}_2$  und  $\text{LTC}_4$  werden auf diesem Wege nicht synthetisiert. Beide Mastzellaktivierungswege aktivieren auch die Adenylatzyklase (AC) und erhöhen damit die intrazelluläre Konzentration an zyklischem AMP (cAMP). [054, S.61-63]

## **1.5 Neue ätiopathogenetische Ansätze zur Erklärung der Manifestation der CIU**

### 1.5.1 Kurze Vorstellung der Datenlage

In Abschnitt 1.3.2.2 wurde eine derzeit gebräuchliche Einteilung der CIU vorgestellt. Mannigfaltige Ursachen können demnach für die Entstehung einer Urtikaria verantwortlich sein. Dennoch gelingt es nicht, etwa 60% der Urtikariapatienten in ein befriedigendes Schema einzuordnen, d.h. bei einem Großteil der Patienten mit dem klinischen Erscheinungsbild einer Urtikaria ist laut Literaturangabe eine exakte Zuordnung der Entstehungsursache mit den herkömmlichen diagnostischen Standardprogrammen nicht möglich [036, S.695-704; 096, S.421-424; 101, S.904].

Ein neues Erklärungsmodell in der Pathogenese der CIU ist das Vorhandensein von Autoantikörpern im Serum von CIU-Patienten, die bei einer Subgruppe als Auslöser der CIU verantwortlich zu sein scheinen [026, S.164-165; 051, S.183-192; 096, S.421-424; 104, S.1003-1008].

Erstmals wurde im Jahre 1986 eine Studie von Grattan et al. [038, S.583-590] im British Journal of Dermatology vorgestellt, in der 12 Patienten mit chronischer Urtikaria autologes Serum intrakutan in den volaren Vorderarm appliziert bekamen. 7 von 12 der getesteten Patienten zeigten eine urtikarielle Hautreaktion auf ihr eigenes Serum, wohingegen bei 19 Kontrollpersonen keine Reaktion abzulesen war. Desweiteren beobachtete man, dass die Positivität des Hauttests abhängig vom augenblicklichen Aktivitätsgrad der Urtikaria ist, d.h. die urtikarielle Hautreaktion nimmt in einer Remission möglicherweise ab oder verschwindet ganz. Grattan et al. vermuteten das Vorhandensein eines dafür verantwortlichen Serummediators, der aber in ihren Untersuchungen nicht näher charakterisiert werden konnte: „The nature of this circulating mediator remains uncertain“ [038, S.588].

Grattan et al. konnten dann 1990 anhand von elektronenmikroskopischen Studien an Biopsaten von 5 CIU-Patienten eine Mastzelldegranulation an der jeweiligen Serum-Injektionsstelle nachweisen und den zeitlichen Ablauf der inflammatorischen Hautreaktion auf autologes Serum näher charakterisieren [035, S.198-204].

Ein Durchbruch in der Spezifizierung dieses Serummediators gelang im Jahre 1991 der Arbeitsgruppe um Malcolm W. Greaves [036, S.695-704]: Bei 25 CIU-Patienten wurde der oben beschriebene i.c.-Test mit autologem Serum durchgeführt, wobei 20 Patienten eine positive Testreaktion zeigten. 10 gesunde Kontrollpersonen reagierten nicht. Mit den gewonnenen Seren wurde u.a. ein Histamin-Releasing-Assay durchgeführt : 14 der 25 Patientenserum verursachten eine Histaminfreisetzung von größer als 10% der Leukozytengesamtkonzentration an Histamin, was nur bei 1 der 7 Kontrollseren nachzuweisen war. Man stellte fest, dass die in vitro-Histaminfreisetzung durch Zugabe von

CIU-Seren denselben zeitlichen Ablauf hat wie die Zugabe von anti-IgE-Antikörpern. Des Weiteren war die Histaminfreisetzung durch CIU-Seren durch Beimischen von Myeloma-IgE im Überschuß hemmbar, was den Schluss erlaubte, dass die histaminliberierende Aktivität der CIU-Seren auf Autoantikörper gegen IgE zurückgeführt werden kann, welche eine Quervernetzung der an Basophilen gebundenen IgE-Moleküle verursachen. Außerdem konstatierten Greaves et al. eine sog. „desensitization“ („Empfindlichkeitsschwellenerhöhung“) der Basophilen von CIU-Patienten, d.h. CIU-Patienten-Basophile waren unempfindlicher gegenüber einer Stimulation mit anti-IgE-Antikörpern als Stimulus der Histaminfreisetzung als Basophile gesunder Spender. Diese Tatsache wurde bereits 1974 von Greaves et al. [042, S.265-271] , 1976 von Kern & Lichtenstein [063, S.1369-1377] und 1996 von Zuberbier et al. [134, S.24-28] beobachtet. Die Arbeitsgruppen fanden bei Urtikariapatienten erhöhte Serum-IgE-Spiegel, konnten aber keinen Unterschied in der Anzahl der auf den Basophilen gebundenen IgE-Moleküle feststellen. Interessanterweise setzten anti-IgE-stimulierte Basophile der CU-Patienten signifikant weniger Histamin frei als Basophile gesunder Probanden. [042, S.265; 063, S.1369; 134, S.24]

Ebenfalls konnte eine sog. „Basopenie“, wie sie schon bei Rorsman 1962 [100, S.168-184] bei CIU-Patienten festgestellt wurde, durch Greaves nachvollzogen werden [036, S.695-704; 039, S.1417-1424].

Ein wichtiger Meilenstein in der Abklärung der Rolle von Autoimmunität in der Ätiologie der chronischen Urtikaria gelang der britischen Forschergruppe des St. John`s Institute of Dermatology London um M.W.Greaves 1993 [053, S.1599-1604]. Erstmals konnte das Vorhandensein von Antikörpern nachgewiesen werden, die gegen die  $\alpha$ -Kette des hochaffinen Rezeptors für IgE (im Folgenden:  $Fc\epsilon R1\alpha$ ) gerichtet sind und für eine Histaminfreisetzung aus Basophilen und Mastzellen als ursächlich angesehen werden können. Greaves et al. stellten bei 17 von 26 Seren hauttestpositiver CIU-Patienten eine Histaminfreisetzung von mindestens 10% des Gesamthistamingehalts aus Spenderbasophilen fest. Eine Inkubation der Patientenseren mit  $sFc\epsilon R1\alpha$  im Überschuß konnte die Histaminfreisetzung aus Basophilen deutlich hemmen. 5 der 17 histaminfreisetzenden Seren benötigten zur Histaminausschüttung IgE-sensibilisierte Basophile. [053, S.1599-1604]

Mittlerweile haben sich mehrere Forschergruppen [023, S.243-251; 024, S.2606-2612; 025, S.784-789; 120, S.461-465] eingehend mit diesen neuartigen Erkenntnissen in Sachen Urtikaria beschäftigt. Man ist sich darüber einig, dass sowohl anti-IgE- als auch anti- $Fc\epsilon R1\alpha$ -Autoantikörper für eine Histaminfreisetzung aus Basophilen und Mastzellen in einem nicht unerheblichen Prozentsatz von CIU-Patienten verantwortlich sind [009, S.37-39; 135, S.89-98]. Zu diesem Zwecke sollen nun wichtige Aspekte näher und intensiver beleuchtet werden.

## 1.5.2 Autoantikörper als Aktivatoren von Mastzellen und basophilen Granulozyten beim Krankheitsbild der chronisch-idiopathischen Urtikaria

In der Pathogenese der chronischen Urtikaria wird nun vermutet, dass anti-IgE-Autoantikörper die Funktion dieses multivalenten Antigens erfüllen und an  $Fc\epsilon$ -Rezeptoren gebundene IgE-Moleküle quervernetzen können. Des Weiteren scheint ein Autoantikörper der IgG-Klasse spezifisch gegen die  $\alpha$ -Untereinheit des  $Fc\epsilon$ RI-Rezeptors gerichtet zu sein, der IgE-unabhängig eine Mastzell- und Basophilenaktivierung hervorrufen kann.

### 1.5.2.1 Anti-IgE-Autoantikörper

Kurz nach der Entdeckung des IgE und dessen pathogenetischer Rolle bei allergischen Soforttyp-Reaktionen, entdeckten Williams et al. [131, S.955-963] einen IgG-Antikörper, der IgE als Epitop erkennt. Trotz der Schwierigkeit struktureller und funktioneller Analysen, verursacht durch ihre niedrigen Serumkonzentrationen und ihrer Fähigkeiten mit IgE in vivo Immunkomplexe auszubilden, besteht Übereinkunft darüber, dass Serum-IgG-Präparationen mit anti-IgE-Antikörpern bei Atopikern und CU-Patienten Mastzellen und basophile Granulozyten aktivieren können [012, S.1099-1107; 016, S.1317-1321; 025, S.784-789; 044, S.213-217; 054, S.17; 055, S.51-61; 076, S.246; 087, S.478; 114, S.121-126; 124, S.209-212].

Die pathogenetische Bedeutung dieser Entdeckungen wurde durch die Beobachtung relativiert, dass nur einige bestimmte anti-IgE-Antikörper enthaltende Seren in vitro zu einer messbaren Histaminfreisetzung führten [054, S.62] und dass auch in Seren gesunder Probanden erhebliche Mengen an anti-IgE-Autoantikörpern nachgewiesen werden können [055, S.59].

Die Prävalenzangaben bezüglich der anti-IgE-Autoantikörper in menschlichen Seren schwanken in der Literatur zwischen 10 und 87 % [055, S.59; 076, S.250; 087, S.478; 114, S.121].

Man stellte in diesen Untersuchungen [055, S.51-61] fest, dass durch Erhitzen der Serumproben ein deutlicher Anstieg der anti-IgE-Autoreaktivität erreicht werden konnte. Dieses Phänomen führt man auf das Vorliegen von anti-IgE-Autoantikörpern in IgE-anti-IgE-Komplexen zurück, die durch Hitzeanwendung aufgesprengt werden können [055, S.51].

Aufgrund dieser Unsicherheiten versuchte man die biologische Rolle dieser Autoantikörper durch die Aufklärung ihrer Epitopenspezifität auf dem IgE-Molekül zu charakterisieren. Als Versuchsmodell dienten monoklonale Antikörper (mAbs) der Maus, die gegen unterschiedliche Domänen der schweren Kette des IgE ( $CH_2$ ) gerichtet sind. Diese Versuche zeigten, dass anti- $CH_2$  spezifische Antikörper die Ausbildung von Immunkomplexen begünstigen, die an den niedrig-spezifischen IgE-Rezeptor (CD 23) binden können und dass

CH<sub>4</sub>-spezifische mAbs auf IgE-abhängige Art und Weise [114, S.121-126] eine Histaminfreisetzung aus Basophilen hervorrufen. Im Gegensatz dazu sind CH<sub>3</sub>-spezifische anti-IgE-Antikörper in der Lage, die Bindung des IgE an seine Rezeptoren zu behindern, bereits rezeptorgebundenen IgE aus der Bindung zu lösen und die IgE-Produktion der B-Zellen zu vermindern [113, S.195-200; 114, S.121-126]. Vorausgesetzt, dass derartige Epitopspezifitäten auch in vivo vorkommen, scheint es, dass anti-IgE-Autoantikörper nicht nur Krankheitsauslöser sind, sondern auch IgE-vermittelte Erkrankungen kontrollieren können. Es wurde kürzlich berichtet, dass CH<sub>3</sub>-spezifische Antikörper bei atopischer Dermatitis (einer Hautmanifestation der Atopie, die durch die Interaktion des Allergens mit zellgebundenem IgE getriggert oder verstärkt wird) vorkommen [017, S.243-248; 020, S.51-73]. Die bloße Anwesenheit derartiger Antikörper bedeutet nicht automatisch, dass sie eine wesentliche protektive Rolle bei atopischer Dermatitis in vivo spielen, da die Serumkonzentrationen dieser anti-IgE-Autoantikörper weder mit der IgE-Serumgesamtkonzentration noch mit der Krankheitsaktivität in Beziehung stehen [017, S.243-248].

Trotz der noch nicht vollständig aufgeklärten Bedeutung in vivo vorkommender anti-CH<sub>3</sub>-Antikörper sind sie dennoch von therapeutischem Interesse, nicht nur aufgrund ihrer potentiellen Fähigkeit, die IgE-Bindung an den hochaffinen FcεRI zu behindern, sondern auch wegen ihrer vermuteten Eigenschaft der Hemmung allergenspezifischer Aktivierung IgE-produzierender B-Zellen [020, S.51-73].

Außer CH<sub>ε</sub>-spezifischen Antikörpern wurden auch anti-IgE-Autoantikörper, die eine Antigenerkennung durch spezifisches IgE erschweren, in Seren von Allergikern und Gesunden nachgewiesen [048, S.413; 123, S.349]. Daher schlussfolgerten diese Autoren [048, S.413-419; 123, S. 349-355], dass die von ihnen gefundenen Autoantikörper gegen idiotypische (Id) oder paratypische Regionen des IgE-Moleküls gerichtet sind. Die Ausbildung derartiger anti-IgE-Id-Antikörper wurde im Tierversuch durch die Tatsache bestätigt, dass die Immunisierung der Maus mit gereinigtem allergenspezifischem IgE eine Induktion einer Antikörperbildung gegen Id-Determinanten von allergenspezifischem IgE und IgG hervorrief [085, S.3411]. Außerdem lässt die durch Immunisierung mit diesen anti-Id-Antikörpern der Maus induzierte allergenspezifische IgE-Antwort die Vermutung zu, dass ein Id-anti-Id-Gerüst eine Rolle bei der Regulation der IgE-Antwort auf Allergenstimulation spielt [085, S.3414]. Durch die Möglichkeit der Herstellung rekombinanter Fab-Antikörper entdeckten Stadler et al. [125, S.1200-1207], dass IgG-Autoantikörper in vivo existieren können, die gegen IgE-Id-Determinanten gerichtet sind, die sogar den anti-IgE Antikörpern zahlenmäßig überlegen sein können. Die genaue biologische Wirksamkeit dieser anti-Id-Autoantikörper ist noch nicht geklärt. Es ist vorstellbar, dass diese Antikörper als Allergen-imitierende Moleküle fungieren und somit krankheitsverschlimmernd wirken, oder auch dass sie in der Lage sind, IgE-vermittelte Immunreaktionen abzuschwächen. Letzterer

Mechanismus wäre durch ein Verdecken der Allergenbindungsstellen des IgE [099, S.793] und/oder durch Konformationsänderungen des IgE-Moleküls denkbar, was zu einer verminderten Bindungskapazität von IgE an den FcεRI-Rezeptor führen könnte [115, S.2948]. Außerdem könnte diese Art der Quervernetzung von FcεRI mit den inhibitorischen Isoformen von FγRII-Rezeptoren [025, S.784-789] die allergenvermittelte Freisetzung vasoaktiver Mediatoren durch Mastzellen und Basophile, ebenso wie die IgE-Sekretion der B-Lymphozyten, hemmen und abbrechen, und auf diese Weise die Stärke atopischer Immunreaktionen einschränken [018, S.577-585].

Warum kommt nun anti-IgE-Autoreaktivität in so hoher Prävalenz bei Atopikern und Gesunden vor ?

Eine Erklärung dieses Phänomens könnte sein, dass dendritische Zellen FcεRI-Rezeptoren exprimieren und diesen Rezeptor zur effektiven IgE-vermittelten Antigenaufnahme und -präsentation benützen können [006, S.1285; 079, S.607; 127, S.1353]. Es ist durchaus möglich, dass nicht nur Peptide aus Allergenen, sondern auch Peptide, die sich aus internalisierten IgE-Molekülen ableiten, als Antigene repräsentiert werden können.

### **1.5.2.2 Anti-FcεRIα-Autoantikörper**

Die Theorie der autoimmunen Genese der CIU bei einer Subgruppe von Patienten durch anti-FcεRIα-Antikörper wurde durch den Nachweis von IgE-unabhängiger Histaminfreisetzung durch die IgG-Antikörperfraktion der Seren dieser Patienten untermauert. Diese Histaminfreisetzung war interessanterweise durch die Zugabe von rekombinanten (rs)FcεRIα-Molekülen hemmbar, was die Vermutung nahelegte, dass die α-Kette des Fc-Teils des hochaffinen Rezeptors I für IgE (kurz: FcεRIα) als Zielstruktur für diese Autoantikörper der IgG-Klasse fungiert [025, S.784; 053, S.1599; 135, S.89].

In weiteren Versuchen konnte man definitiv die Existenz von IgG-anti-FcεRIα-Autoantikörpern in Seren von CIU-Patienten beweisen: Anti-FcεRIα-reaktive Serumantikörper konnten mit anti-IgG-, nicht aber mit anti-IgE-Reagentien detektiert werden; außerdem nahm die IgE-vermittelte anti-FcεRIα-Immunreaktivität durch die komplette Elimination des IgE aus CIU-Serumproben nicht ab. [025, S.786-788]

Die Untersuchung der Prävalenz dieser anti-FcεRIα-Autoantikörper wird im Moment von mehreren Gruppen untersucht. Erste Forschungsergebnisse von Greaves et al. [053, S.1599-1604] zeigten eine Prävalenz von ca. 15% für anti-FcεRIα-Antikörper und 31% für eine histaminfreisetzende Aktivität unbekannter Ursache in Seren hauttestpositiver CU-Patienten. Fiebiger/Maurer/Stingl [024, S.2606] fanden biochemisch, dass mehr als ein Drittel zufällig ausgewählter CU-IgG-Serumpräparationen anti-FcεRIα-Autoantikörper enthalten, von denen wiederum 50-60% in der Lage sind, eine Histaminfreisetzung aus

Basophilen zu induzieren. Noch neuere Studienergebnisse der Forschungsgruppe um M.W.Greaves zeigen, dass 39% der hauttestpositiven CU-Seren, aber weniger als 5% der hauttestnegativen CU-Seren histaminfreisetzende anti-FcεRIα-Autoantikörper enthalten [090, S.1001-1006]. Eine amerikanische Arbeitsgruppe um A.P.Kaplan fand sogar bei 60% ihrer untersuchten Patienten anti-FcεRIα-Autoreaktivität, die durch einen β-Hexosaminidase-release-Test mit Basophilenleukämie-zellen der Ratte, auf die die α-Untereinheit des menschlichen FcεRI-Rezeptors übertragen wurde, als klinisch relevant bestimmt wurden [120, S.461].

Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass eine enge Beziehung zwischen einer positiven Hauttestreaktion und der Anwesenheit zirkulierender histaminfreisetzender anti-FcεRIα-Autoantikörper im Serum dieser Patienten besteht. Weiterhin konnte man durch Histamine-Release-Assays (HRA) darstellen, dass nicht zwangsläufig alle anti-FcεRIα-Autoantikörper enthaltenden Seren in vitro zu einer messbaren Histaminfreisetzung aus Basophilen führten. Ein Screeningverfahren zur Detektion von anti-FcεRIα-Autoantikörpern mittels HRA würde zu einer Unterschätzung der Prävalenz dieser Autoantikörper führen.

Bei den verbleibenden anti-FcεRIα-negativen CU-Patienten sind offensichtlich andere Mechanismen pathogenetisch relevant wie z.B. anti-IgE-Autoantikörper [090, S.1001], ein IgE-abhängiger histaminfreisetzender Faktor [073, S.688] oder eine CU-Serum-abhängige mastzellspezifische Histaminfreisetzungsaktivität [062, S.452].

Fiebiger, Stingl und Maurer [024, S.2606-2612] stellten bezüglich der Verteilung und Krankheitsspezifität von anti-FcεRIα-Autoantikörpern fest, dass die auf diesen Antikörpern beruhende Autoreaktivität nur bei CU-Patienten vorzufinden ist, wohingegen anti-IgE-Autoantikörper sowohl bei Atopikern als auch gesunden Kontrollpersonen vorkommen. Inzwischen wurden bereits größere Patientenkollektive auch anderer immunologisch-vermittelter Hautkrankheiten auf das Vorliegen von anti-FcεRIα-Autoantikörper untersucht: Fiebiger, Hammerschmid, Stingl und Maurer [023, S.243-251] fanden bei 38% von 218 CU-Patienten, bei 39% von 28 Patienten mit Pemphigus vulgaris (PV), bei 36% von 45 Patienten mit Dermatomyositis (DM), bei 20% von 15 Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und bei 13% von 22 Patienten mit Bullösem Pemphigoid (BP) anti-FcεRIα-Autoreaktivität, die bei 30 Psoriatikern, 32 Atopikern und 41 gesunden Kontrollen nicht festgestellt werden konnte. Die anti-FcεRIα-Autoantikörpertiter waren in allen Patientenkollektiven ähnlich hoch, doch nur anti-FcεRIα-positive CU-Seren vermochten eine Histaminfreisetzung zu induzieren. In diesem Zusammenhang wird interessant, dass die anti-FcεRIα-Autoantikörper der CU-Patienten hauptsächlich zu den komplementfixierenden Antikörpersubklassen IgG 1 und IgG 3 gehören, wohingegen die bei DM, SLE, BP und PV vorkommenden Antikörper zur Subgruppe IgG 2 und IgG 4 gehören. Demnach könnten die komplementaktivierenden Eigenschaften der anti-FcεRIα-Autoantikörper von

pathogenetischer Relevanz sein, insbesondere da sowohl die Blockade des C5a-Rezeptors auf Basophilen als auch eine Komplementinaktivierung die Histaminfreisetzungstätigkeit der meisten anti-FcεRIα-positiven CU-Seren drastisch verringerte.[023, S.243-251]

Wenn man die biologische Rolle der anti-FcεRIα-Autoantikörper beurteilt, sollte man beachten, dass neben Basophilen und Mastzellen auch Antigenpräsentierende Zellen (APC) wie z.B. Langerhans-Zellen [006, S.1285; 081, S.707; 127, S.1353], periphere dendritische Zellen [079, S.607], Monozyten [080, S.745] und eosinophile Granulozyten [031, S.183] in der Lage sind, den hochaffinen Fc Rezeptor I für IgE zu exprimieren. Diese Zellen stellen also weitere zelluläre Angriffspunkte für anti-FcεRIα-Autoantikörper dar, wodurch vorstellbar wird, dass beispielsweise die Antigenpräsentierenden Zellen (APC) ihre Antigenpräsentationseigenschaften oder ihre Migrationseigenschaften ändern. Im Falle eosinophiler Granulozyten könnten anti-FcεRIα-Autoantikörper zur Exostose potenter zytotoxischer Mediatoren [031, S.183] führen, welche die durch Mastzelldegranulation initiierte entzündliche Gewebsreaktion signifikant verstärken könnte.

## 2 Material und Methoden

Unter Punkt 1.2 wurde bereits auf die Zielsetzung dieser Doktorarbeit eingegangen, und die Dreigliederung unserer Vorgehensweise in einen klinischen, epidemiologischen und laborbiochemischen Teil kurz vorgestellt. Im Folgenden soll nun näher auf die von uns verwendeten Testverfahren und Hilfsmittel eingegangen werden.

### 2.1 Patienten und Kontrollgruppe

Insgesamt unterzogen sich im Zeitraum vom 26.11.96 bis 19.05.98 124 Personen dem von uns „Greaves-Test“ genannten Intrakutantest mit autologem Serum.

89 Probanden (Urtikariapatienten) waren Patienten der Klinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein der TU München, die mit der Diagnose „Urtikaria“ oder „Quinke-Ödem“ in die Klinik kamen.

Von den 89 Urtikariapatienten hatten 65 Patienten die Diagnose Chronische Urtikaria (CU), 9 Patienten eine Akute Urtikaria (AU), 7 Patienten rezidivierende Quinke-Ödeme (RQU) und 8 Patienten eine sog. Physikalische Urtikaria (PU).

Von den 8 Patientem mit Physikalischer Urtikaria leiden 4 Patienten an Kälteurtikaria, 2 an Wärmeurtikaria und 2 an Druckurtikaria.

Die Patienten sollen Antihistaminika mind. 2 Tage und Kortikoide mind. 7 Tage abgesetzt haben.

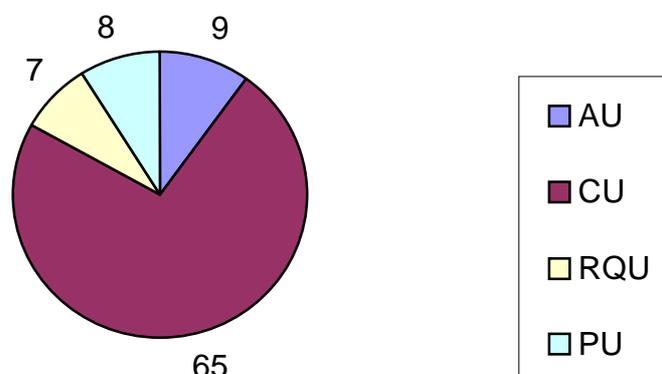


Abb.4: Diagnoseverteilung unter den 89 Urtikariapatienten. AU, akute Urtikaria; CU, chronische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quinke-Ödem; PU, physikalische Urtikaria.

Als Kontrollgruppe dienen 35 Nicht-Urtikariapatienten, davon 16 Atopiker (AT), 11 Hautgesunde (G) und 8 Patienten mit sonstigen Hauterkrankungen (SO).

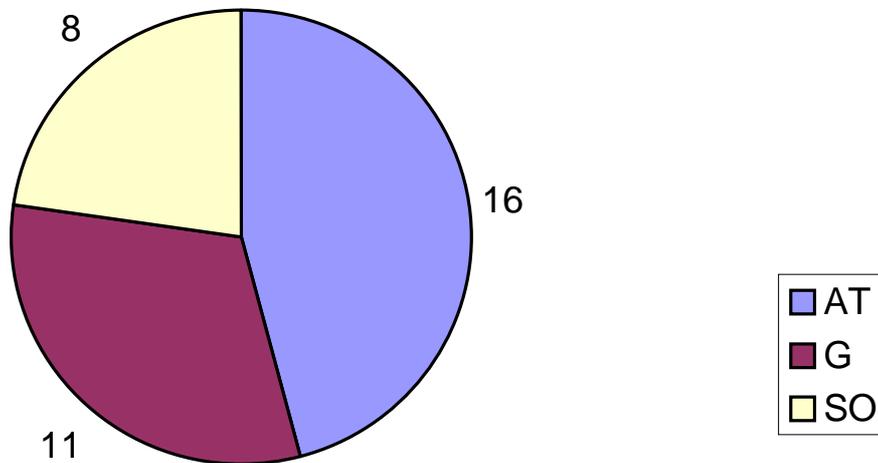


Abb. 5: Diagnoseverteilung der Kontrollgruppe (35 Nicht-Urtikariapatienten). AT, Atopiker; G, Gesunde; SO, Sonstige Hautkranke.

Bei den Laboruntersuchungen finden 14 Seren von Patienten mit Autoimmunerkrankungen Verwendung: 6 Patienten mit der Diagnose Lupus Erythematodes (LE), 3 Patienten mit Pemphigus Vulgaris (PV), 3 Patienten mit Dermatomyositis und 2 Patienten mit Bullösem Pemphigoid (BP).

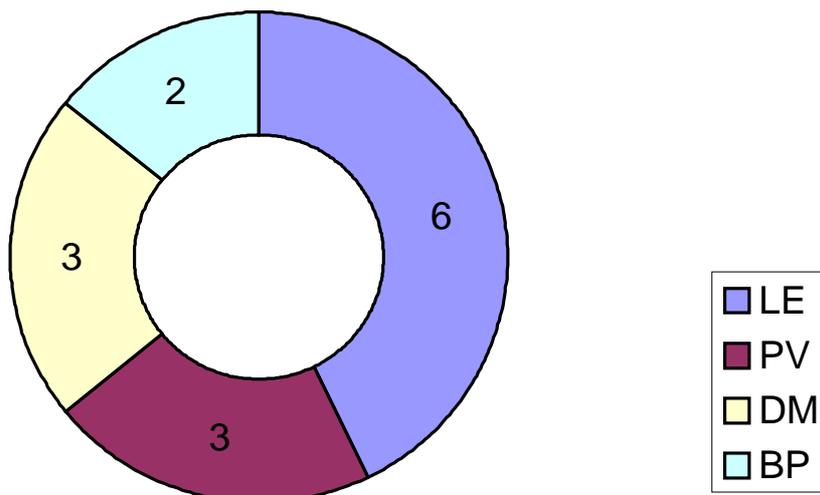


Abb. 6: Diagnosen der 14 Patienten mit Autoimmunkrankheiten. LE, Lupus erythematodes; PV, Pemphigus vulgaris; DM, Dermatomyositis; BP, Bullöses Pemphigoid.

Die folgenden Grafiken geben Auskunft über die Alters- bzw. Geschlechtsverteilungen der jeweiligen Probandenkollektive:

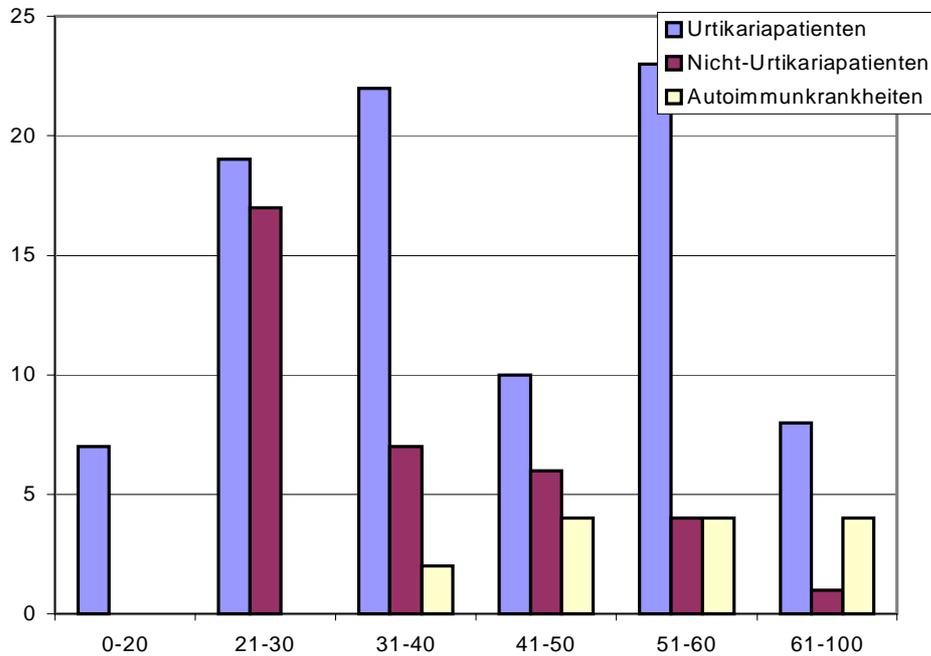


Abb. 7: Zuordnung der einzelnen Probandenkollektive in die jeweiligen Altersgruppen (absolut)

	männlich	weiblich
Urtikariapatienten (89)	28	61
Kontrollgruppe (35)	17	18
Autoimmunpatienten (14)	4	10

Tab. 1: Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Probandenkollektive (absolut)

Der Großteil der Testungen wurde in der Allergieabteilung der Klinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein durchgeführt, ein kleiner Teil auch im Kreiskrankenhaus Wegscheid .

## **2.2 Der „Greaves-Test“**

Die Intrakutantestung mit autologem Serum ging unter der Bezeichnung „Greaves-Test“ -zu Ehren der für unsere Forschungsarbeit wegbereitenden Entdeckungen der englischen Arbeitsgruppe um Malcolm W. Greaves- in die Routinediagnostik der Klinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein bei der Untersuchung von Patienten mit chronischer Urtikaria ein.

Als entscheidende Neuerung zu den in der Literatur vorgestellten i.c.-Testungen mit autologem Serum bei CU-Patienten, wird eine Applikation des patienteneigenen Serums in 4 verschiedenen Verdünnungsstufen durchgeführt, in der Absicht, evtl. pathogenetisch entscheidende Titerverläufe der Autoantikörperkonzentrationen bei diesen Patienten im klinischen Test zu berücksichtigen.

Der Ablauf des Tests erstreckt sich über etwa 90 Minuten: Nach Aufklärung der Patienten über unser Vorhaben und den Testablauf, wird etwa 40 ml venöses Vollblut in vorher beschriftete Aufbewahrungsröhrchen entnommen.

In einem Ständer werden die Röhrchen (S-Monovette, Sarstedt) etwa 20 Minuten im Kühlschrank aufbewahrt bis das Vollblut geronnen ist.

In dieser Zeit wird den Probanden ein fünfseitiger Fragebogen zur Bearbeitung ausgehändigt. Dieser selbstentworfene Fragebogen kann unter Punkt 6.2 dieser Arbeit (S.79-83) eingesehen werden.

Das Probandenblut wird für 10 Minuten bei 1050 g zentrifugiert (Megafuge 1.0R Heraeus Instruments: aus dem Überstand wird das Serum für die i.c.-Testung unter sterilen Kautelen gewonnen.

Sofort nach Ende der Zentrifugation werden ca. 1.5 ml Serum mittels Durchstechen des Gummipropfes des Blutröhrchens mit einer sterilen Nadel aus dem Überstand abgesaugt. Anschließend wird eine Verdünnungsreihe mit HSA-Lösungsmittel (0.03% G/V Humanserumalbumin, 0.4% G/V Phenol in 0.9% G/V NaCl, Smithkline Beecham) bis zum Erreichen der gewünschten Serumkonzentrationen 1:1 (unverdünnt), 1:10, 1:100 und 1:1000 hergestellt.

Jetzt erfolgt die intrakutane Applikation des patienteneigenen Serums in einer Menge von ca. 0.05 ml in den volaren Vorderarm des Patienten in den 4 verschiedenen Verdünnungen. Als Positivkontrolle wird Histamin, als Negativkontrollen das Verdünnungsmittel (HSA-Lösungsmittel) und 0.9%-ige Kochsalzlösung verwendet. Eine standardisierte Ablesung des Testergebnisses mit Eintragung in ein selbstentwickeltes Testprotokoll (siehe 6.1, S. 78!) findet nach 20 Minuten statt.

Spätablesungen werden –falls möglich- nach 6 und 24 Stunden bei testpositiven Patienten durchgeführt.

Abschließend wird der Fragebogen nochmals zusammen mit dem Patienten durchgesprochen, um evtl. beiderseits noch verbleibende Fragen zu klären.

Der Patient wird dann unter dem Hinweis auf mögliche Spätreaktionen bis 24 h post iniectionem aus dem Test entlassen.

Die verbleibenden Serumproben der Getesteten werden in Eppendorf-Cups aliquotiert und bei  $-20^{\circ}\text{C}$  bzw. bei  $-70^{\circ}\text{C}$  zum Zwecke späterer Laboruntersuchungen tiefgefroren.

Die Testung erfolgt nur jeweils an einem Patienten, um die Möglichkeit einer Serumverwechslung sicher auszuschließen.

Wie bereits angesprochen, füllen die Testpersonen einen 5-seitigen Urtikariafragebogen aus, der z.B. die aktuelle Klinik, den Verlauf der Urtikaria, und gleichzeitig individuelle Besonderheiten in der Anamnese der Patienten erfassen soll. Alle Patienten beantworten die Fragen bereitwillig und unter annähernd denselben Voraussetzungen.

Die gewonnenen Daten werden verschlüsselt in das Softwareprogramm Microsoft Excel 7.0 eingegeben und graphisch aufgearbeitet.

### **2.3 Laborbiochemische Aufarbeitung der Seren**

Als qualitativen Nachweis von den in Seren der CIU-Patienten vermuteten Autoantikörpern anti-IgE und anti-Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$  wird die Methode des Western Blotting angewendet. Um dieses laborchemische Nachweisverfahren für spezielle Proteine in Form einer Antigen-Antikörper-Reaktion anwenden zu können, ist es zunächst notwendig, das jeweilige Antigen (IgE bzw. rsFc $\epsilon$ R1 $\alpha$ ) mittels SDS-PAGE elektrophoretisch aufzutrennen und mit Hilfe des Semidry-Blotting auf die für die Serumreaktion benötigte PVDF-Membran zu übertragen. Im einzelnen geschieht dies folgendermaßen:

#### **2.3.1 Gießen der Gele**

Die für die SDS-PAGE (=Sodiumdodecylsulfat-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese) benötigten Polyacrylamidgele werden gegenüber der Originalmethode nach Lämmli [067, S.680-685] - wie für den Gebrauch unserer Mighty Small Elektrophoreseeinheit SE 250 (Hoefler) vorgeschlagen- etwas modifiziert.

Zuerst erfolgt das Gießen der Trenngele (12% Polyacrylamidkonzentration) im Hoefler Mighty Small Dual Gel Caster SE 245 zwischen einer senkrecht stehenden Glas- und einer dazu parallelen Aluminiumplatte, die durch Gummispacer voneinander getrennt werden. Kräftiges Anpressen auf die Weichgummiunterlage durch Festziehen der Anpressschrauben verhindert ein Auslaufen des Gels. Von oben wird das noch flüssige Trenngel mit Isopropanol bedeckt, was den für die vollständige Polymerisation notwendigen Luftabschluss

gewährleistet. Für ein 60 x 85 x 0,75 mm großes Gel sind ca. 3.6 ml Trenngellösung nötig, die vollständige Polymerisation ist bei Raumtemperatur nach etwa 45 Minuten abgeschlossen.

Nach Abkippen der Isopropanollösung und Reinigung der Geloberfläche wird nun die Sammelgellösung (4% Polyacrylamidkonzentration) auf das polymerisierte Trenngel pipettiert. Die Herstellung von Geltaschen für das Auftragen der Proben erreicht man durch Einstecken eines scharfkantigen Kamms zwischen Glas- und Aluminiumplatte. Für die Polymerisation des Sammelgels sind ca. 30 Minuten zu veranschlagen.

Die Endkonzentrationen des Trenngels betragen 0.375 M Tris-HCl, 0.1% SDS (=Sodiumdodecylsulfat), 0.05% w/v APS (=Ammoniumpersulfat), 0.05% v/v TEMED (=Tetramethylethyldiamin); pH 8.8.

Die Endkonzentrationen des Sammelgels sind 0.125 M Tris-HCl, 0.1% SDS, 0.05% w/v APS, 0.05% v/v TEMED, pH 8.8. [067, 128]

### 2.3.2 Die SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE)

Bei der SDS-PAGE wird entsprechend der jeweiligen Molekülgröße aufgetrennt, wobei kleinere Moleküle schneller, d.h. weiter, und größere Moleküle langsamer, d.h. weniger weit, durch die Gelporen wandern. Durch das anionische Detergens SDS werden die Eigenladungen der Proteine effektiv überdeckt, Wasserstoffbrückenbindungen aufgelöst und die Moleküle dadurch gestreckt. Es ergibt sich somit eine lineare Beziehung zwischen dem Logarithmus der Molekulargewichte und den Wanderungstrecken der Proteine.

Nach Entfernen des Kamms befestigt man das „Glasplatten-Gel-Aluplatten-Sandwich“ in der Elektrophoreseeinheit SE 250 (Hoefer) und füllt die Kammern nach den Angaben des Herstellers mit Elektrophoresepuffer (0.025 M Tris, 0.192 M Glyzin, 0.1% SDS).

Im Anschluss daran können die Geltaschen nun mit der jeweiligen Probe mittels Mikrotiterspritze aufgefüllt werden: Als Probe zum Nachweis der anti-IgE-Autoantikörper dient humanes Immunglobulin E (human IgE, myeloma) der Firma Calbiochem (Katalognummer 401152). Zum Nachweis der anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Autoantikörper wird ein rekombinanter (Baculo-Virus) Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Rezeptor, der uns dankenswerterweise von Herrn Dr. Baumrucker von der Firma Novartis (Batch No.: EN 24/568) zur Verfügung gestellt wurde, verwendet. Pro Gel werden für den anti-IgE-Nachweis 15 $\mu$ g  $\approx$  15 $\mu$ l der jeweiligen Probe, die mit derselben Menge an 2-fach Probenpuffer 1:2 vermischt wurde, aufgetragen. Für den anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Autoantikörpernachweis kommen 3  $\mu$ g rsFc $\epsilon$ RI $\alpha$  pro Gel zur Anwendung.

Der Probenpuffer setzt sich folgendermaßen zusammen: 0.125 M Tris, 4% SDS, 20% Glycerin, 3.1% Dithiothreitol, pH 6.8.

Ein vorgefärbter Standard (BIORAD Prestained SDS-Page-Standard 161-0318 Broad Range) wird ebenfalls in eine Geltasche gefüllt und elektrophoretisch aufgetrennt.

Die Elektrophorese wird nun bei konstanter Spannung  $U=200$  Volt (Power Supply SX 250, Hoefer) etwa 45 Minuten lang unter ständiger Wasserkühlung durchgeführt.

Die so nun der Molekülgröße nach aufgetrennten Proteine werden im folgenden durch das sog. Semidry-Blotting-Verfahren aus dem Gel auf eine immobilisierende Membran transferiert, um sie dem spezifischen Antigen-Antikörper-Nachweis zugänglich zu machen.

### 2.3.3 Semidry-Blotting aus SDS-Gelen auf PVDF (=Polyvinylidendifluorid)-Membranen mit diskontinuierlichem Puffersystem

Die in den SDS-Gelen elektrophoretisch aufgetrennten Proteine sind für großmolekulare Nachweis-Substrate, im vorliegenden Fall Antikörper, nicht zugänglich. Aus diesem Grund werden die Proteine möglichst verlustfrei auf eine Blotfolie mittels Elektrophorese transferiert. Als Blotfolie dient die Immobilon-P Transfer Membrane der Firma MILLIPORE, als Elektrophoresegerät dient der Semi-Dry-Blotter „PEGASUS“ der Firma PHASE.

Beim Semidry-Blotting werden Gel und immobilisierende Polyvinylidendifluorid-Membran zwischen in Transferpuffer getränkte Filterpapiere gelegt, die direkten Kontakt zu zwei horizontalen Graphitplatten-Elektroden haben.

Insgesamt kommen 6 Filterpapiere (Gel-Blotting-Paper GB 002, Schleicher & Schuell) zur Anwendung: 3 werden in Kathodenpuffer (25 mM Tris, 40 mM Glyzin, 10% Methanol, pH 9.4), 2 in Anode-I-Puffer (0.3 M Tris, 10% Methanol, pH 10.4) und 1 Filterpapier in Anode-II-Puffer (25 mM Tris, 10% Methanol, pH 10.4) getränkt. Das Methanol in den Puffern dient dazu, dass die Gele während des Transfers nicht quellen und die Bindefähigkeit der PVDF-Membran erhöht wird.

Die PVDF-Membran wird auf Gelgröße (6.1 x 8.3 cm) zugeschnitten, ca. 10 Sekunden in absolutem Methanol getränkt und etwa 5 Minuten in Aqua dest. gewaschen. Anschließend erfolgt ein 5-10 minütiges Bad der Membran im Anode-II-Puffer.

Das SDS-Gel wird unmittelbar nach Beendigung der Gelelektrophorese für mindestens 5-10 Minuten im Kathodenpuffer äquilibriert.

Aus den oben beschriebenen Einzelkomponenten wird nun ein sog. „Sandwich“ nach folgendem Schema „zubereitet“:

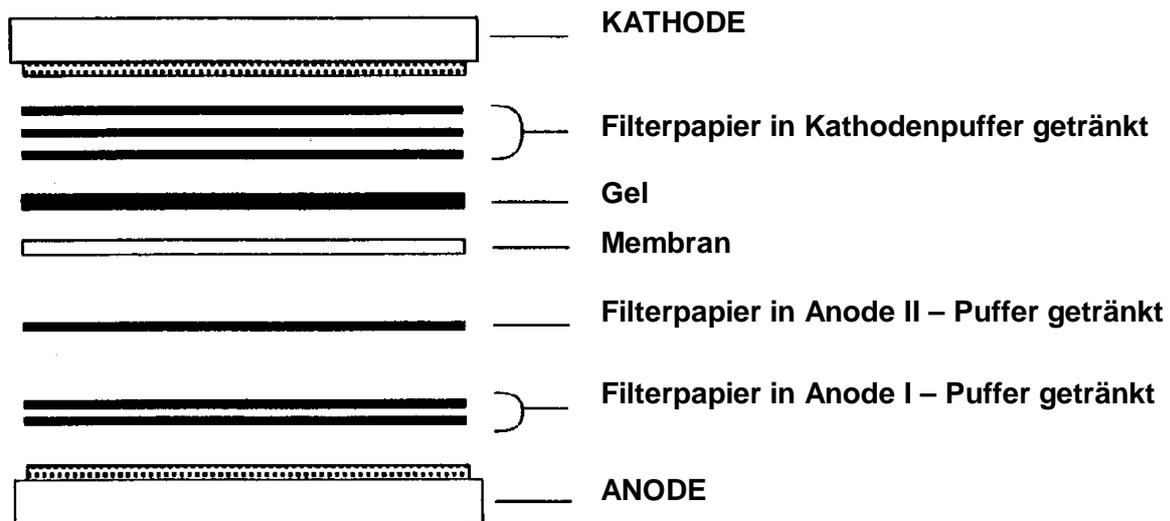


Abb. 8: Versuchsanordnung für den Semidry-Blot (entlehnt aus der Immobilon-P Transfer Membrane Produktbeschreibung)

Filterpapiere, Gel und Membran werden sorgfältig luftblasenfrei, doch nicht zu kräftig ausgewalzt.

Es kann nun der elektrophoretische Transfer der Proteine (Elektroblotting) bei 55 mA konstanter Stromstärke pro Gel über 90 Minuten erfolgen.

Nach Beendigung des Semidry-Blotting wird die PVDF-Membran - nach 15-minütiger Äquilibrierung in PBS (= phosphate buffered saline) - in ca. 0,4 cm breite Streifen geschnitten und für 90 Minuten in 5%-igem Magermilchpulver (Naturaflor Magermilchpulver, Firma Töpfer) in den zwischenzeitlich vorbereiteten Inkubationswannen (ACC 008/0, Schleicher & Schuell) hin- und hergeschüttelt (Shaker 35 Adjustable Tilt Rocker, National Labnet Company, Geschwindigkeitsstufe 4). Dieser Schritt dient zur Abdeckung unbesetzter Bindungsstellen der PVDF-Membran. Das 5%-Magermilchpulver ist als makromolekulare Substanz, die an der eigentlichen immunologischen Antigen-Antikörper-Reaktion nicht beteiligt ist, dazu geeignet. [121, S.350-354; 129]

#### 2.3.4 Western-Blot

Nach Blockierung der unspezifischen Bindungsstellen werden die Membranstreifen zweimal je 10 Minuten in PBS-Pufferlösung (= phosphate buffered saline: 140 mM NaCl, 1.5 mM Kaliumdihydrogenphosphat, 8.1 mM di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat, 2.7 mM KCl, pH 7.2-7.4) gewaschen. Nun kann die Inkubation der Streifen in den unterschiedlich verdünnten Patientenseren erfolgen: Für die Detektion von anti-IgE-Autoantikörpern im Patientenserum wählen wir die Serumverdünnungsstufen 1:10, 1:50 und 1:100, für die Erkennung der anti-

FcεRIα-Autoantikörper die Serumverdünnungen 1:10, 1:20 und 1:50 jeweils in 1%-igem Magermilchpulver. Pro Membran wird jeweils mindestens eine Positiv- und eine Negativkontrolle durchgeführt. Als Positivkontrolle für den Nachweis der anti-IgE-Reaktivität dient der murine monoklonale Antikörper gegen menschliches Immunglobulin E (mouse monoclonal anti-human IgE antibody, ε-heavy chain specific, biotin-labelled) der Firma Biozol (Nr. 9160-08) in der Verdünnung 1:1000 in 1%-igem Magermilchpulver. Als Positivkontrolle für den anti-FcεRIα-Nachweis wird der murine monoklonale anti-FcεRIα-Antikörper der Familie 5H5/F8 [088, S.441-446], der uns ebenfalls freundlicherweise von der Firma Novartis (Substanznummer IC 280296) zur Verfügung gestellt wurde, in einer Menge von 3 µg 5H5F8/ml 1%-igem Magermilchpulver verwendet. Die Inkubation der Antikörper erfolgt jeweils über 90 Minuten. Im Anschluß an diese Antikörper-Inkubation wird ein zweimaliges Waschen der PVDF-Membranstreifen in PBS durchgeführt. Zum visuellen Nachweis einer möglicherweise stattgefundenen Immunreaktion wird nun ein Sekundärantikörper benötigt, der gegen den jeweiligen Primärantikörper reagiert und an den ein entsprechendes Enzym gekoppelt ist, das bei entsprechender Substratzugabe eine Färbung der Membran an eben dieser Stelle hervorrufen kann. Im Falle der eventuell reagierenden Patientenserumantikörper dient als Sekundärantikörper der anti-Mensch-Antikörper der Ziege (goat anti-human-antibody) der Firma SIGMA (A-9544) in der Verdünnung 1:40.000 in 1%-igem Magermilchpulver, der gegen das Fc-Fragment menschlicher Antikörper gerichtet ist und an den das Enzym Alkalische Phosphatase gekoppelt ist. Diese Alkalische Phosphatase kann in der -nach zweimaligem Waschen der Streifen in PBS- folgenden Färbereaktion, die Substrate BCIP/NBT (5-Brom-4-Chlor-3-Indolylphosphat/Nitroblau Tetrazolium) in einen bläulich-rötlichen Farbton umwandeln und färbt so die Membran an der Stelle, an der menschliche IgG-Antikörper angelagert sind. Für die Biotin-gekoppelte anti-IgE-Positivkontrolle dient mit Alkalischer Phosphatase konjugiertes Streptavidin (Streptavidine Alkaline Phosphatase Conjugate) der Firma Calbiochem (Nr. 189732) in der Menge 1µl Streptavidin/ml 1%-igem MMP. Als Sekundärantikörper für die anti-FcεRIα-Positivkontrolle kommt der anti-Maus Antikörper der Ziege (goat anti-mouse antibody) der Firma Dianova (Substanzcode 115-055-068) aus den Jackson ImmunoResearch Laboratories West Grove in der Verdünnung 1:10.000 zur Anwendung. Nach nochmals zweimaligem Waschschrift in PBS erfolgt die Färbereaktion für 15 Minuten in BCIP/NBT durch Auflösung der Sigma Fast BCIP/NBT-Substratfertigtableten (Produktnummer B-5655) in destilliertem Wasser. Nach einem letzten Waschschrift in ddH<sub>2</sub>O werden die Blotstreifen auf dem Auswertungsprotokoll aufgeklebt.

Eine semiquantitative Auswertung der bei der Untersuchung der anti-FcεRIα-Autoreaktivität gewonnenen Blotstreifen erfolgt durch das Softwareprogramm QuantiScan der Firma Biosoft.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum („Greaves-Test“)

Wie schon unter 2.1 erwähnt, unterzogen sich 124 Personen der Intrakutantestung mit autologem Serum. Bei insgesamt 39% (48/124) der Getesteten ist eine Testpositivität im Sinne einer urtikariellen Hautreaktion, bestehend aus Quaddel und Begleiterythem, in einer der 4 Serumverdünnungen feststellbar. Als positiv gewertet wird diejenige Testreaktion, bei der Quaddel bzw. Rötung größer oder gleich 5 Millimeter gegenüber der der Negativkontrollen (NaCl und HSA) sind.

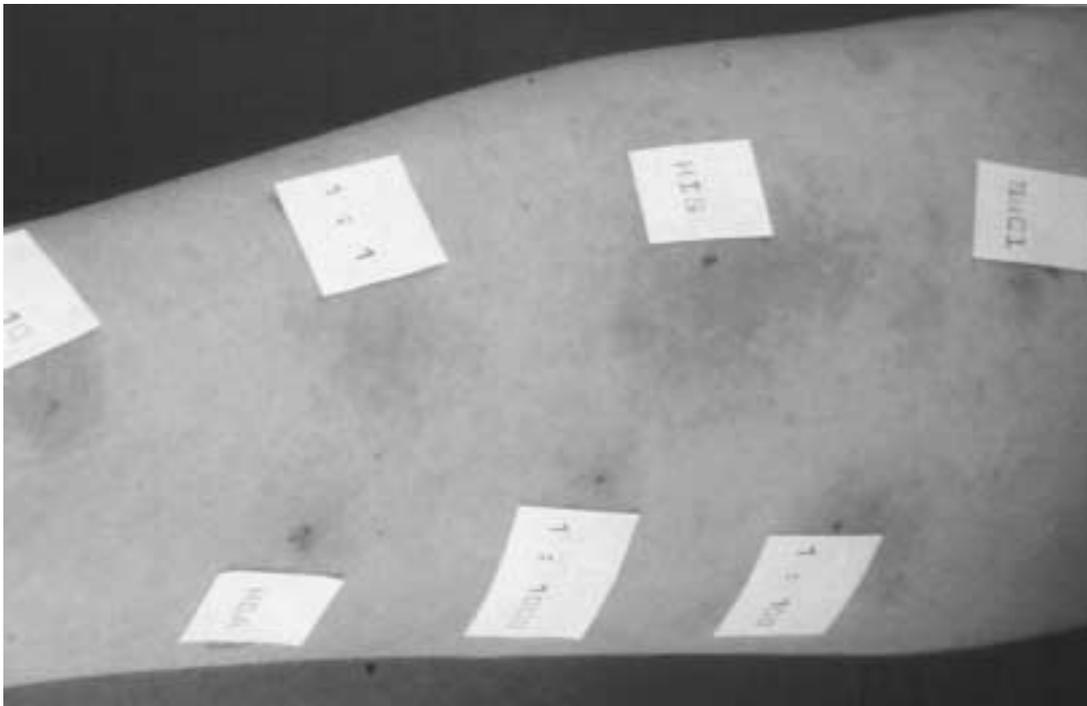


Abb. 9: Intrakutantestung mit autologem Serum am rechten volaren Vorderarm einer Patientin mit chronischer Urtikaria.

(Bild: Photoabteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München)

Man erkennt die Abhängigkeit der urtikariellen Hautreaktion von der Serumverdünnung (1:1, 1:10, 1:100, 1:000). Histamin (HIS) als Positivkontrolle ist deutlich positiv.

Die Negativkontrollen (NaCl und HSA) zeigen bis auf die Stichreaktion keine urtikarielle Hautreaktion.

Die positiven Hauttestergebnisse verteilen sich wie folgt auf die Diagnosegruppen: 31/65 (48%) der Patienten mit Chronischer Urtikaria (CU), 2/9 (22%) der Patienten mit Akuter Urtikaria (AU), 3/8 (38%) der Patienten mit Physikalischer Urtikaria (PU), 3/7 (43%) der Patienten mit Rezidivierender Quinke-Symptomatik (RQU), 0/8 (0%) der Probanden mit sonstigen Erkrankungen (SO), 4/16 (25%) der Atopiker (AT) und 5/11 (46%) der Gesunden

(G) haben in mindestens einer der vier intrakutan applizierten Serumverdünnungen eine positive urtikarielle Hautreaktion von mindestens 5 mm gegenüber den beiden Negativkontrollen.

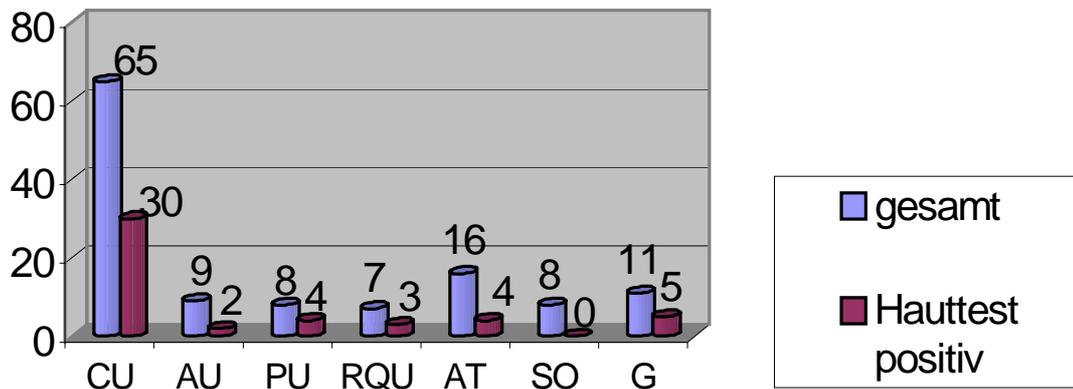


Abb. 10: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in mindestens einer der 4 Verdünnungsstufen (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quinke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Um die Hautreaktionen innerhalb der untersuchten Personengruppen näher zu analysieren, erfolgt eine separate Betrachtung der Testreaktionen in den jeweiligen Verdünnungen:

Bei der intrakutanen Injektion des unverdünnten autologen Serums stellen wir bei 43 von 124 Probanden (35%) eine positive urtikarielle Hautreaktion fest: 26 Personen davon sind CU-Patienten, 3 davon Patienten mit RQU, 3 Patienten mit PU, 2 Patienten mit AU, 4 davon Atopiker und 5 sind gesund.

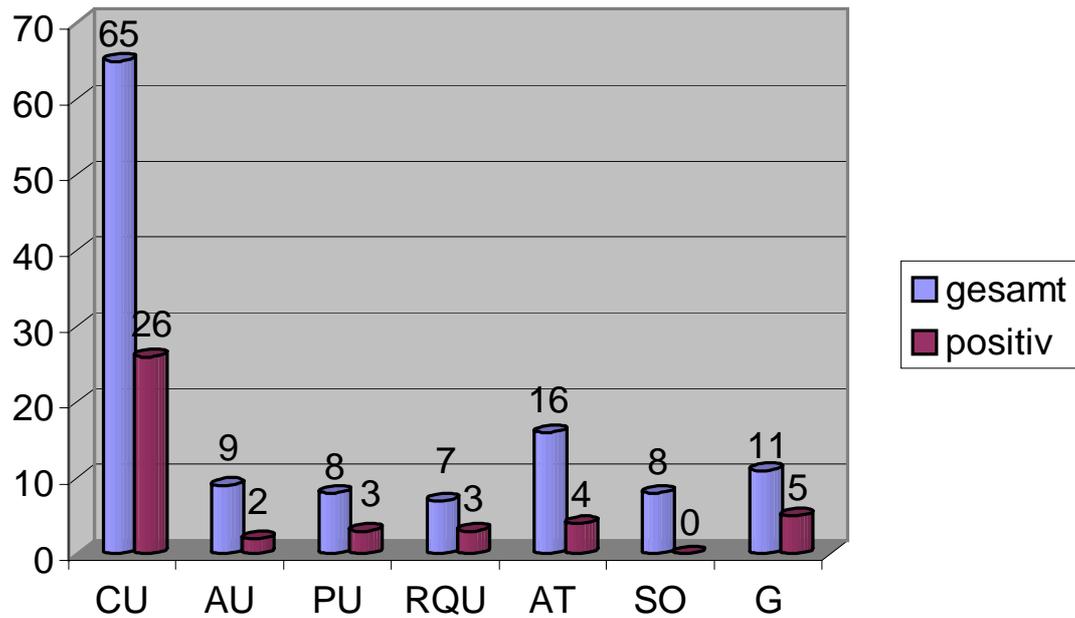


Abb. 11: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:1 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

In der 1:10 Verdünnung des Serums reagieren noch 15 von 124 (12%) Patienten im Test positiv: 11 CU-Patienten, ein Patient mit PU, ein Patient mit AU, ein Atopiker und ein Gesunder.

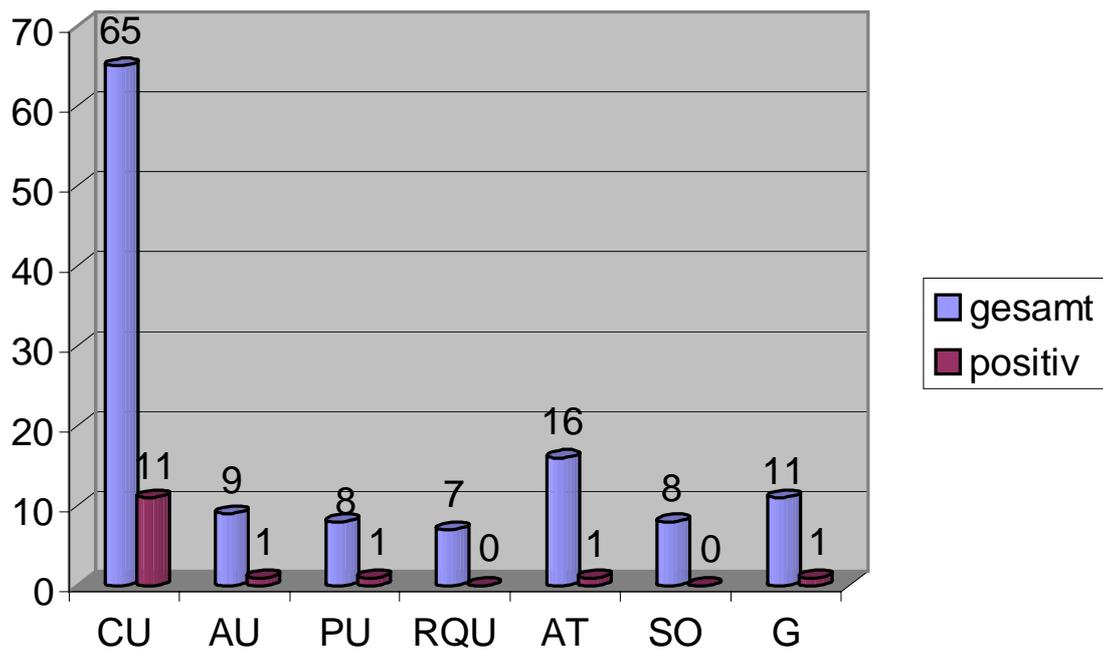


Abb. 12: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:10 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

In der 1:100 Serumverdünnung findet man insgesamt nur noch 8 positive Hautreaktionen (6%). Alle diese Patienten entstammen der Patientengruppe mit der Diagnose chronische Urtikaria.

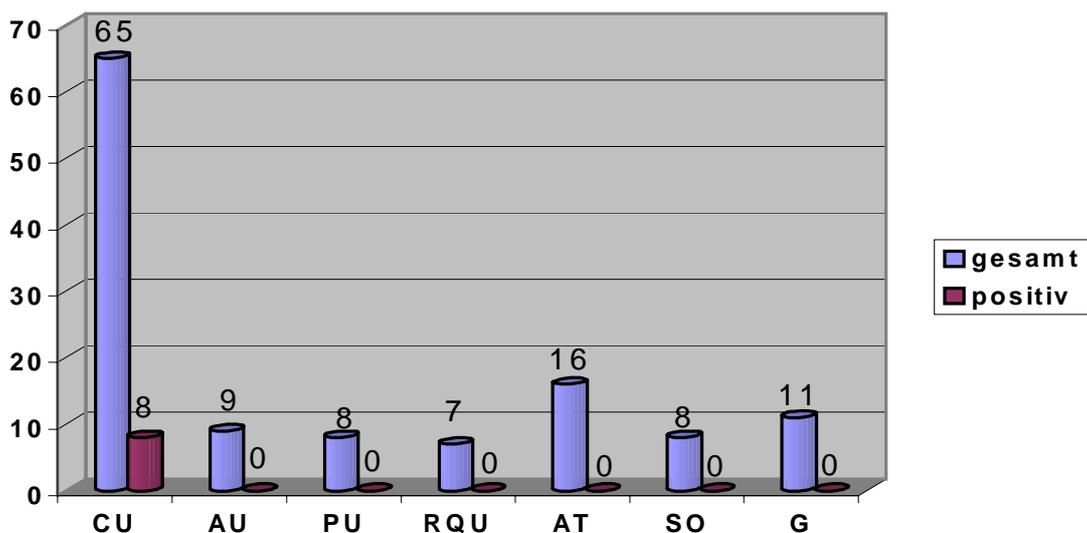


Abb. 13: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:100 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

In der 1:1000 Verdünnung reagieren lediglich 4 von 124 (3%) Patienten positiv, ebenfalls ausschließlich CU-Patienten.

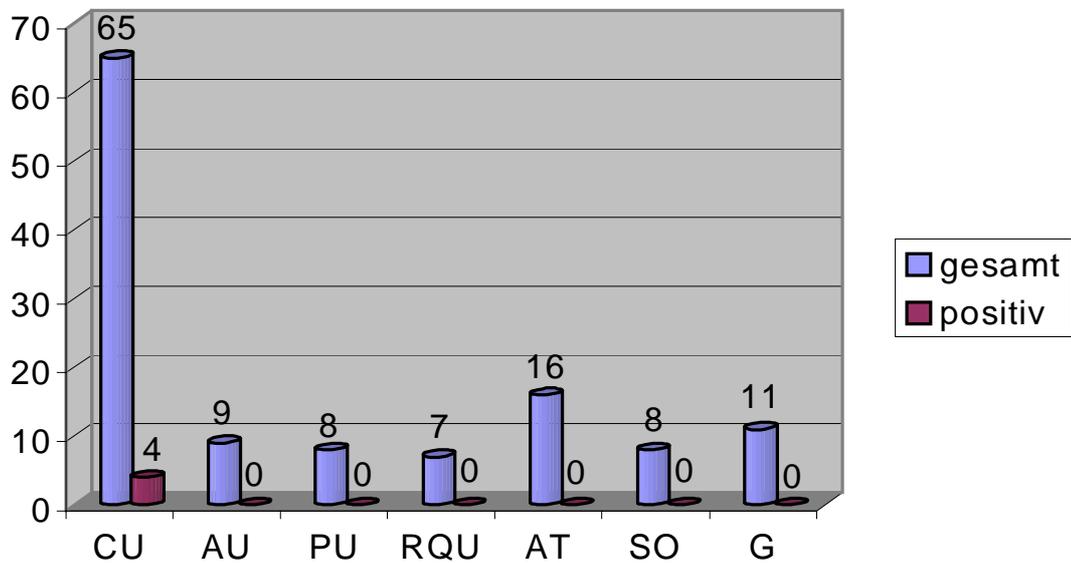


Abb. 14: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:1000 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

In der folgenden Abbildung kann man die Abhängigkeit der Hauttestpositivität von der Diagnose und der Serumverdünnung erkennen.

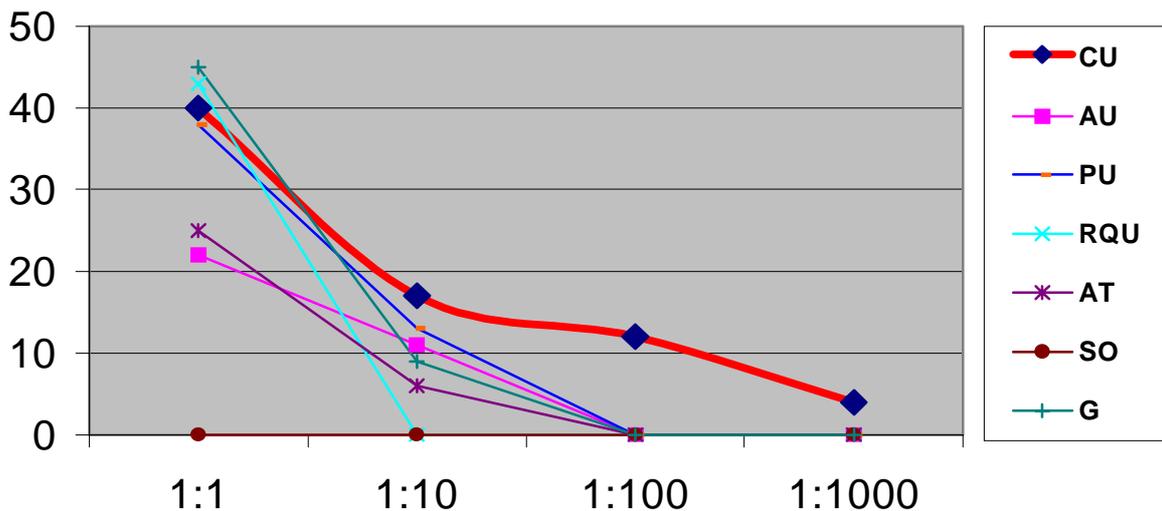


Abb.15: Relatives Auftreten positiver Hauttestergebnisse innerhalb der einzelnen Patientenkollektive abhängig von der Serumverdünnung

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Betrachtet man nun den Anteil der CU-Patienten an der Gesamtzahl der insgesamt positiven Hauttests in unten angeführter Grafik, so erkennt man, dass der Anteil der CU-Patienten an der Gesamtzahl positiver Hautreaktionen in Abhängigkeit von der Serumverdünnung ansteigt. Ab der Serumverdünnung 1:100 sind alle Hauttestpositiven ausschließlich Patienten mit chronischer Urtikaria.

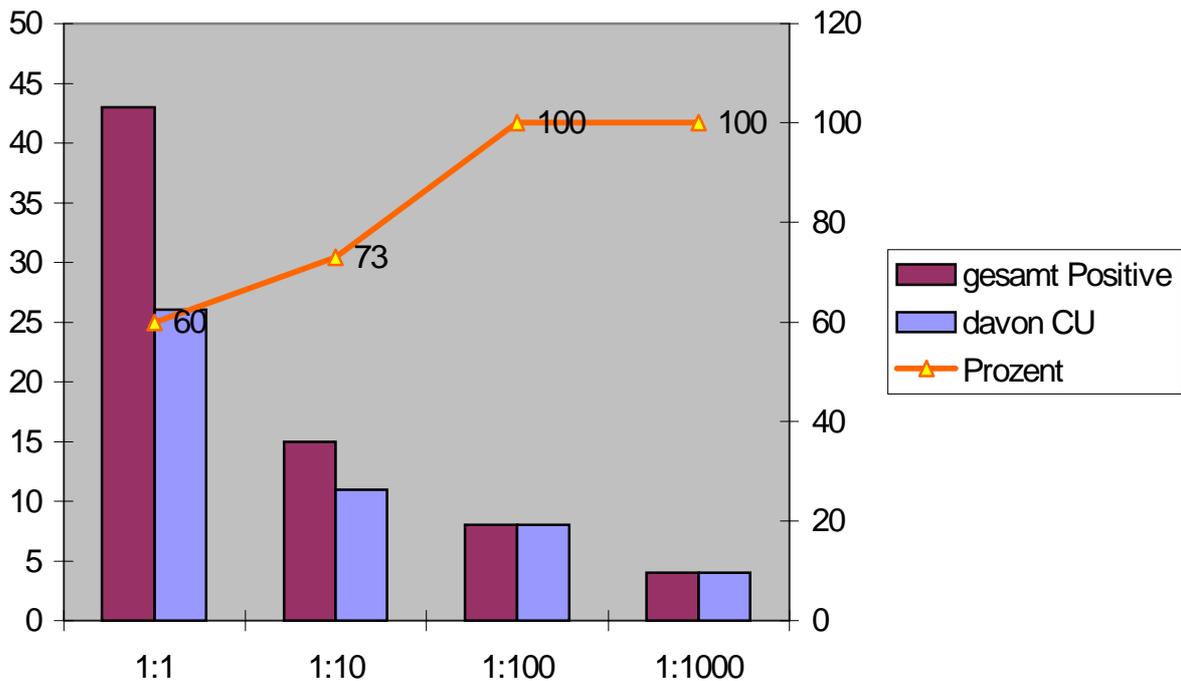


Abb.16: Relativer Anteil der Patienten mit chronischer Urtikaria an der Gesamtzahl der positiven Hauttestergebnisse abhängig von der Serumverdünnung.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Die wesentliche Erkenntnis aus diesen Ergebnissen ist noch einmal in unten dargestellter Tabelle und Grafik zusammengefasst: Die Spezifität des Greaves-Tests nimmt in Abhängigkeit der Serumverdünnung zu, während die Sensitivität unseres Testsystems verdünnungsabhängig abnimmt.

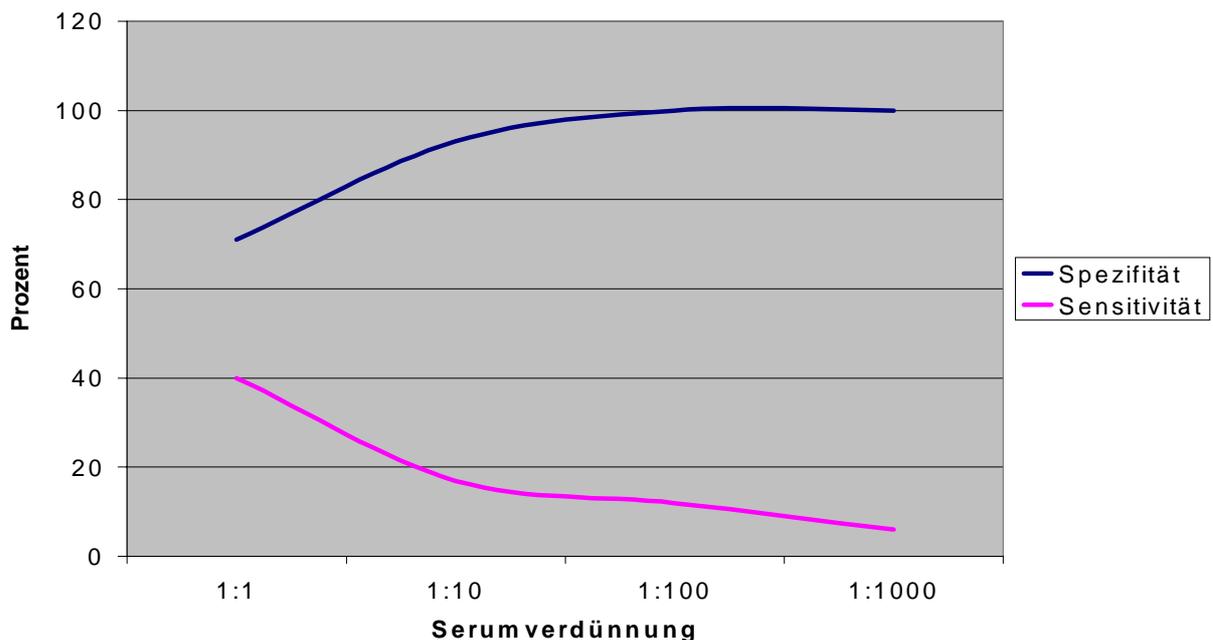


Abb. 17: Die blaue Kurve zeigt die verdünnungsabhängige Zunahme der Spezifität unseres Testsystems, einhergehend mit einer verdünnungsabhängigen Abnahme der Sensitivität (rot eingezeichnet).

So werden in der 1:1-Verdünnung 26 von 65 (40%) der CU-Patienten im Greaves-Test richtig als CU-Patienten erkannt, allerdings auch 17 von 59 (29%) Nicht-CU-Patienten falsch-positiv im Test erfasst. Bei einer Verdünnung von 1:10 werden 11 von 65 (17%) der CU-Patienten richtig positiv detektiert, dennoch sind noch 4 aus 59 (7%) der Nicht-CU-Patienten im Test falsch-positiv. Ab einer Verdünnung von 1:100 sind alle der Test-Positiven auch CU-Patienten, wobei nur noch 8 von 65 (12%) bzw. 4 von 65 (6%) bei der 1:1000-Verdünnung der CU-Patienten im Test als positiv erkannt werden.

	1:1	1:10	1:100	1:1000
CU	26	11	8	4
AU	2	1	0	0
PU	3	1	0	0
RQU	3	0	0	0
AT	4	1	0	0
SO	0	0	0	0
G	5	1	0	0
<b>gesamt</b>	<b>43</b>	<b>15</b>	<b>8</b>	<b>4</b>

Tab. 2: Verdünnungsabhängige Verteilung hauttestpositiver Patienten innerhalb der verschiedenen Probandenkollektive.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Fasst man nun die Diagnosen CU, PU, AU und RQU als Urtikariapatienten zusammen, so findet man bei 39 von 89 (44%) der Patienten einen positiven Hauttest in einer der vier Verdünnungsstufen, wobei 9 von 35 (26%) Nicht-Urtikariapatienten als falsch-positiv erkannt werden.

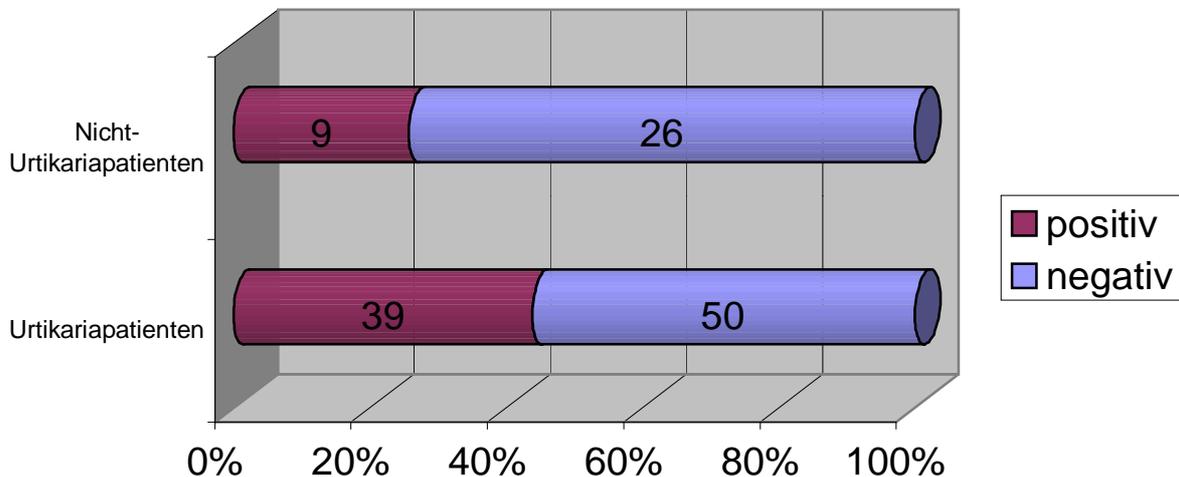


Abb. 18: Auftreten positiver bzw. negativer Hautreaktionen bei Urtikariapatienten (CU, AU, PU, RQU) und Nicht-Urtikariapatienten (AT, SO, G).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

In der Verdünnung 1:1 reagieren 34 von 89 (38%) Urtikariapatienten und 9 von 35 (26%) der Nicht-Urtikariapatienten im Greaves-Test positiv. In der 1:10 Serumverdünnung werden 13 von 89 (15%) Patienten des Urtikaria-Formenkreises als richtig positiv erkannt. Demgegenüber sind 2 von 35 (6%) Nicht-Urtikariapatienten falsch positiv. Ab der Serumverdünnung 1:100 ergibt sich verständlicherweise dasselbe Bild wie oben: alle Hauttestpositiven können den Urtikariapatienten zugeordnet werden. Da die Urtikariapatienten-Gruppe um 24 Patienten größer ist als die CU-Gruppe, werden in der Serumverdünnung 1:100 nur noch 8 von 89 (9%) Patienten und in der Verdünnung 1:1000 nur noch 4 von 89 (5%) Urtikariapatienten vom Testsystem erkannt.

Es besteht nun noch die Möglichkeit, andere Patientenkollektive zu betrachten: Innerhalb chronischer Urtikariaformen (CU, PU und RQU) findet man bei 37 von 80 Patienten (46%) einen positiven Greaves-Test, während bei Erkrankten mit akuter Urtikaria in nur 2 von 9 Fällen (22%) und bei Gesunden/Sonstigen Erkrankungen in 8 von 35 Fällen (23%) positive Hautreaktionen sichtbar waren.

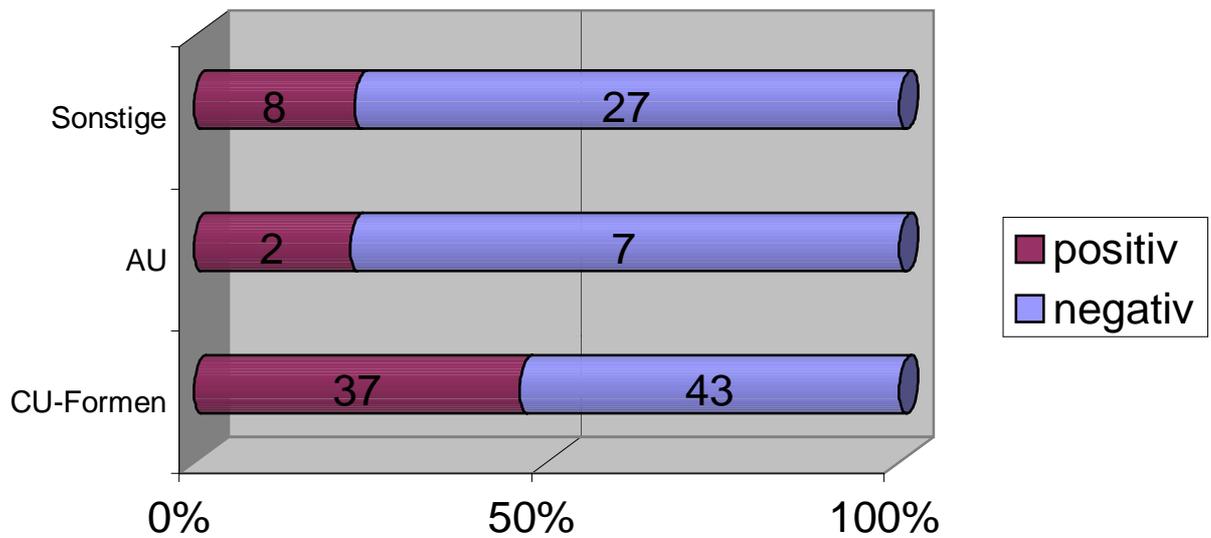


Abb. 19: Vergleich der Hautreaktionen bei Formen der chronischen Urtikaria (CU, PU, RQU), bei akuter Urtikaria (AU) und der Kontrollgruppe (AT, SO, G).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Das statistische Berechnungsverfahren einer multiplen logistischen Regression zeigt ein signifikantes ( $p < 0.05$ , OR 2.445) Auftreten bei Patienten, die an einer chronischen Urtikariaform leiden, gegenüber Probanden, die keiner chronischen Urtikariaform angehören.

### 3.2 Ergebnisse des Western-Blots zur Detektion von anti-IgE-Autoantikörpern

Alle 124 Patientenseren werden einem Western-Blot in unter 2.4.4 beschriebener Art und Weise unterzogen. Folgende graphische Darstellung zeigt das Vorkommen von anti-IgE-Autoantikörpern innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen:

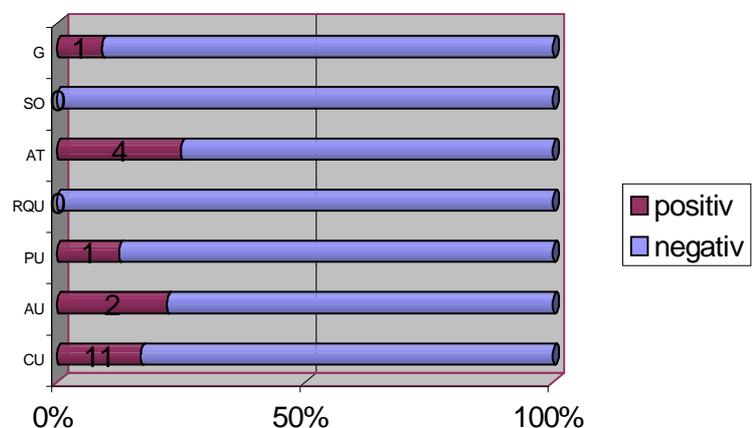


Abb. 20: Verteilung der anti-IgE Autoreaktivität innerhalb der verschiedenen Probandenkollektive CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Bei insgesamt 19 von 124 untersuchten Seren (15,3%) gelingt der Nachweis von anti-IgE-Antikörpern im Western-Blot. 11 dieser Patienten entstammen der CU-Gruppe, 2 der AU- und 1 der PU-Gruppe; bei einem Gesunden und 4 Atopikern sind anti-IgE-Antikörper nachweisbar. Daraus ergibt sich folgende prozentuale Verteilung des Auftretens von anti-IgE-Autoantikörpern innerhalb der untersuchten Kollektive: 17% der CU-Patienten, 22% der AU-Patienten, 13% der PU-Patienten, 25% der Atopiker und 9% der Gesunden zeigen anti-IgE-Autoreaktivität im Western-Blot; bei Patienten mit rezidivierenden Angioödemen und bei sonstigen Erkrankungen ist diese im Labortest nicht visualisierbar.

Lohnenswert erscheint die Betrachtung der anti-IgE-Autoreaktivität bei den Atopikern (25%) im Vergleich zu den Gesunden/Patienten mit sonstigen Hauterkrankungen (5%) und dem Urtikariaformenkreis (16%).

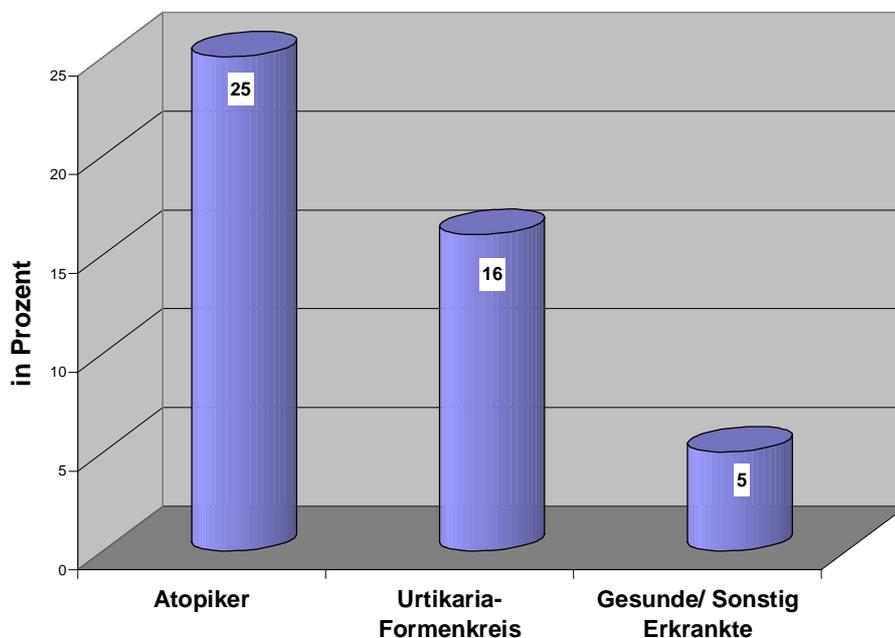


Abb. 21: Vergleich der anti-IgE Autoreaktivität bei Atopikern (AT), Urtikariapatienten (CU, PU, RQU, AU) und dem Kollektiv der Gesunden und sonstig Erkrankten (G, SO).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Eine Berücksichtigung der einzelnen untersuchten Titrationsstufen erweist sich als irrelevant. Als positiv gewertet werden Seren, die in einer der 3 Verdünnungsstufen eine mit dem bloßen Auge sichtbare Bande auf Höhe der Positivkontrolle zeigen.

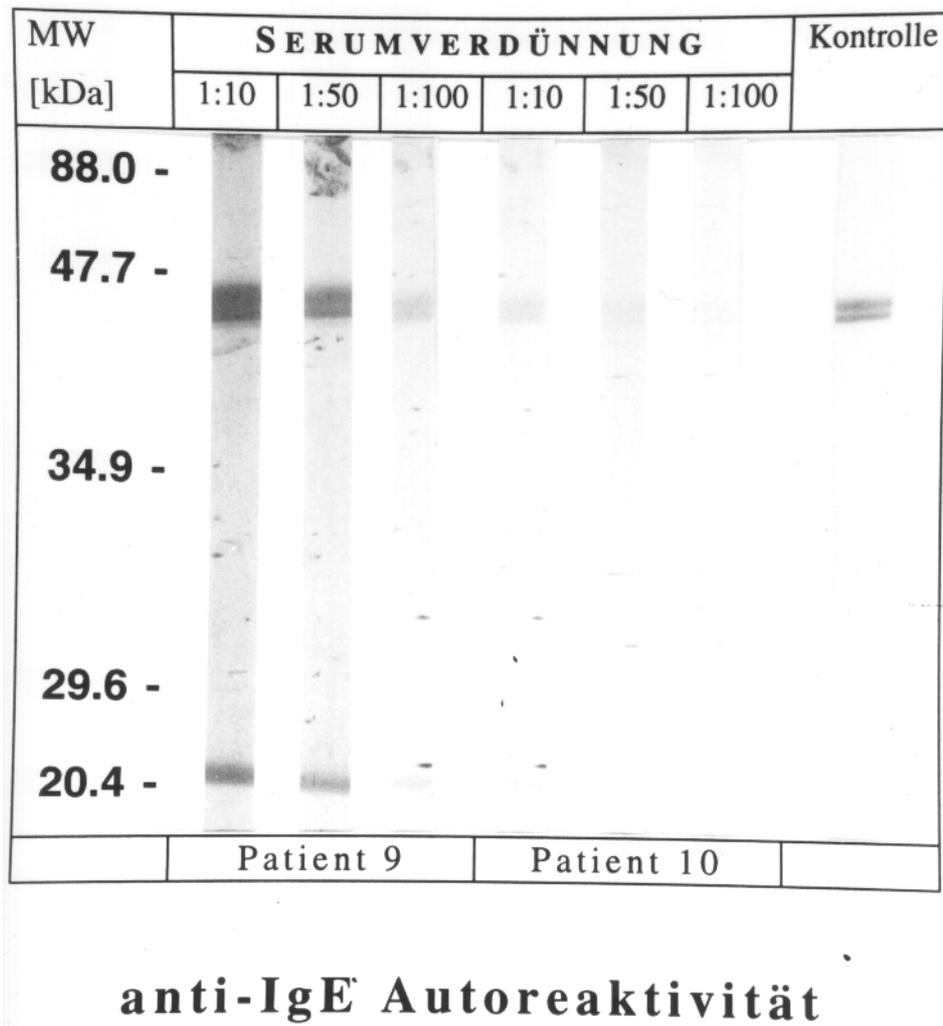


Abb. 22: Western-Blot zur anti-IgE Autoantikörperdetektion. Positivität in allen 3 Verdünnungsstufen.

### 3.3 Ergebnisse des Western-Blots zur Bestimmung der anti-FcεR1α-Autoreaktivität

Alle 124 der im Hauttest und auf anti-IgE-Autoantikörper untersuchten Seren werden auch einem Western-Blot zur Ermittlung der anti-FcεR1α-Reaktivität unterzogen. Darüber hinaus werden 12 Seren von Patienten mit Autoimmunerkrankungen, bei denen ein Hauttest nicht durchgeführt wurde, mituntersucht.

Als positiv wurden diejenigen Seren gewertet, die nach semiquantitativ-densitometrischer Auswertung mit dem Programm Quanti-Scan der Firma Biosoft eine Proteinmenge von  $\geq 100$  Einheiten vorweisen können. Der „cut-off“ bei 100 Einheiten ist die ungefähre Grenze der Sichtbarkeit mit dem bloßen Auge.

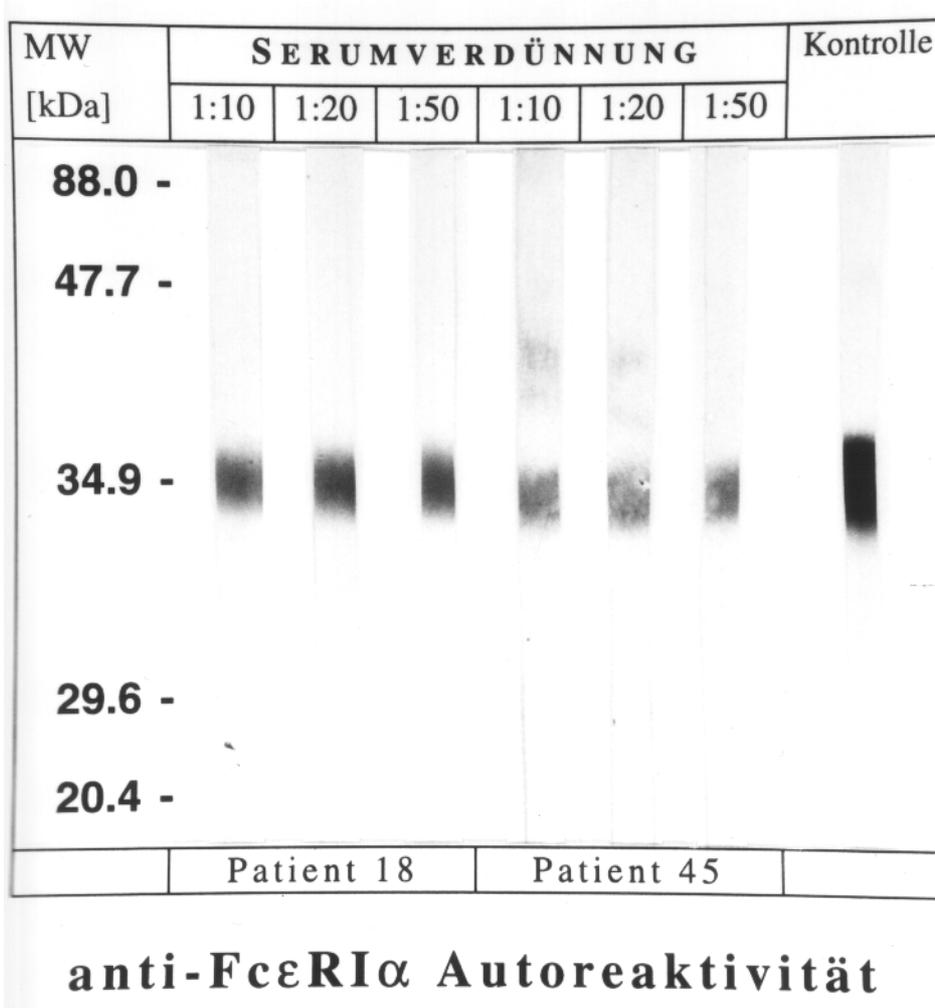


Abb. 23: Western-Blot zur anti-FcεRIα Autoantikörperdetektion. Positivität in allen 3 Verdünnungsstufen.

Von den insgesamt 136 laborchemisch untersuchten Seren (124 Seren aus den Hauttests plus 12 Seren von Patienten mit Autoimmunkrankheiten) zeigen 88 (65%) eine anti-FcεRIα-Reaktivität im Western Blot bei der Verdünnungsstufe 1:10. Bei 43 von 65 (66%) Seren der CU-, 5 von 8 (63%) der PU-, 6 von 9 (67%) der AU-, und 5 von 7 (71%) der RQU-Gruppe sind die gesuchten Autoantikörper nachweisbar. Jedoch fanden wir auch bei 8 von 11 (73%) Gesunden, bei 10 von 16 (63%) Atopikern und bei allen 6 (100%) Patienten mit sonstigen Erkrankungen diese Autoantikörper. Bei den Autoimmunpatienten liegt die Nachweisbarkeit der Autoantikörper gegen den Fcε-Rezeptor I bei lediglich 36%, also in 5 von 14 Seren.

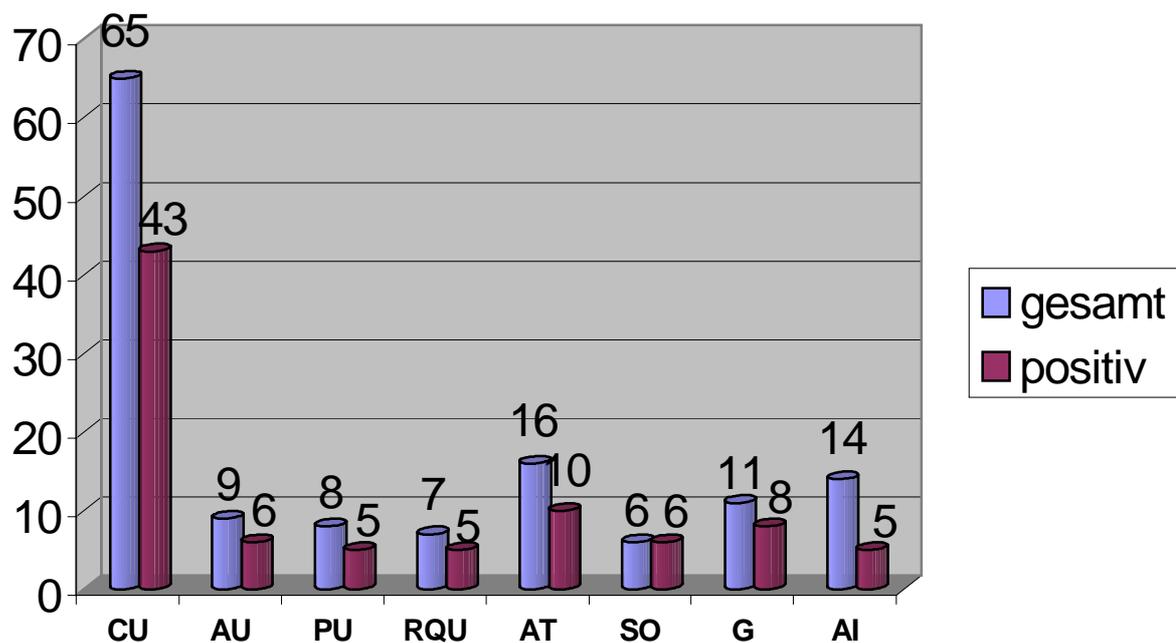


Abb. 24: Anti-FcεRIα Autoreaktivität der einzelnen Probandenkollektive bei der Serumverdünnung 1:10.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde; AI, Autoimmunpatienten.

Die Nachweisbarkeit von anti-FcεRIα-Autoantikörpern in den weiteren Verdünnungstufen der Serumproben verhält sich folgendermaßen:

In der Serumverdünnung 1:20 findet man bei 67 von 136 (49%) Probandenseren FcεRIα-Autoreaktivität. Von diesen 67 Seren stammen 32 aus der Diagnosegruppe CU, 4 aus PU, 4 aus RQU, 5 aus AU, 8 aus AT, 5 aus G, 4 aus SO und 5 aus AI (=Autoimmunpatienten). Hieraus erkennt man, dass 49% (32/65) der CU-Patienten, 50% (4/8) der PU-Patienten, 57% (4/7) der RQU-Patienten, 56% (5/9) der AU-Patienten, 50% (8/16) der Atopiker, 46% (5/11) der Gesunden, 67% (4/6) der Patienten mit sonstigen Erkrankungen und 36% (5/14) der Patienten mit Autoimmunerkrankungen anti-FcεRIα-Autoreaktivität im Labortest aufweisen.

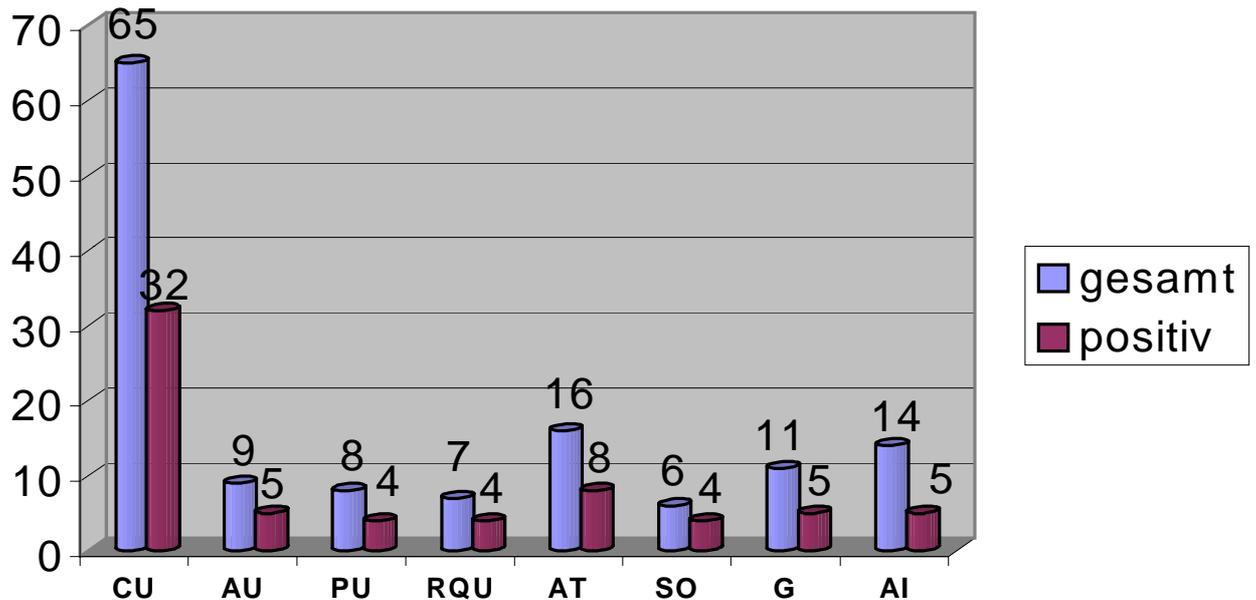


Abb. 25: Anti-FcεRIα Autoreaktivität der einzelnen Probandenkollektive bei der Serumverdünnung 1:20.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde; AI, Autoimmunpatienten.

In der höchsten von uns gewählten Serumverdünnungsstufe 1:50 ergibt sich folgendes Bild: in 37 von 136 (27%) Patientenserum sind anti-FcεRIα-Autoantikörper in entsprechender Menge von  $\geq 100$  Einheiten in der Densitometrie nachweisbar, die sich wie folgt auf die einzelnen Diagnosegruppen verteilen: 18 der 37 positiven Seren, sind Seren von Patienten mit der Diagnose CU, 3 von AU-Patienten, 3 von PU-Patienten, 4 von RQU-Patienten, 3 von Atopikern, 3 von Gesunden, 2 von Patienten mit sonstigen Erkrankungen und 2 von Autoimmunpatienten. Prozentual weisen somit 28% (18/65) der CU-Patienten, 57% (4/7) der RQU-Patienten, 38% (3/8) der PU-Patienten, 22% (2/9) der AU-Patienten, 19% (3/16) der Atopiker, 27% (3/11) der Gesunden, 33% (2/6) der Patienten mit sonstigen Hauterkrankungen und 14% (2/14) der Autoimmunpatienten anti-FcεRIα-Reaktivität im Western-Blot auf.

Fasst man nun wieder die Diagnosen CU, PU und RQU zu den CU-Formen zusammen, so ergibt sich eine anti-FcεRIα-Reaktivität in 25 von 80 (31%) Fällen, gegenüber einer Anzahl von 8 aus 34 (24%) Probanden der Nicht-CU-Formen-Gruppe.

Interessant ist noch ein kurzer Blick auf die Mittelwerte der gemessenen Einheiten der positiven Seren innerhalb der Diagnosekollektive (aufgeführt als Mittelwerte für die Verdünnungsstufen 1:10/1:20/1:50): es ergeben sich für die Patienten mit CU die Werte

317/269/245, mit PU die Werte 453/415/401, mit RQU 518/634/448, mit AU 309/212/176, mit AT 394/350/344, mit SO 302/313/276, mit G 403/171/128 und mit AI 354/221/224. Die Bestimmung der Mittelwerte lässt eine grobe Aussage über die Stärke der Färbung der einzelnen Banden innerhalb der unterschiedlichen Kollektive zu. Patienten mit den Diagnosen RQU und PU liegen demnach sowohl in der Häufigkeit als auch in der Intensität der anti-FcεRIα-Reaktivität über den restlichen Patientenkollektiven.

Eine eingehende Analyse soll nun erfolgen, um zu sehen, ob eine positive Hautreaktion Rückschlüsse auf das Vorhandensein der untersuchten Autoantikörper im Serum zulässt und umgekehrt.

Von den 124 Probanden, an denen der Greaves-Test durchgeführt wurde, zeigen -wie schon erwähnt- 48 eine nach unter 2.2 vorgestellter Definition positive Hautreaktion, darunter 31 CU-Patienten, 2 AU-Patienten, 3 PU-Patienten, 3 RQU-Patienten, 4 Atopiker und 5 Gesunde.

Dieses Hauttest-Positive-Kollektiv soll nun auf das Auftreten von anti-FcεRIα-Autoantikörpern abhängig von den verschiedenen Serumverdünnungen untersucht werden: In der Serumverdünnung 1:10 beobachtet man bei insgesamt 37 der 48 (77%) Greaves-Test-Positiven auch eine anti-FcεRIα-Autoantikörpernachweisbarkeit von  $\geq 100$  Einheiten. 23 (62%) dieser Patienten sind CU-Patienten, 2 (5%) AU-Patienten, 2 (5%) Atopiker, 5 (14%) Gesunde, 3 (8%) RQU-Patienten und 2 (5%) PU-Patienten.

In der 1:20-Verdünnung nimmt die Zahl anti-FcεRIα-positiver und hauttestpositiver Probanden auf 28 (58%) ab. 17 (61%) dieser Gruppe entstammen dem CU-Kollektiv, jeweils 2 (7%) dem AU- und PU-Kollektiv, 3 (11%) dem RQU-, einer (4%) dem Atopiker- und 3 (11%) dem Gesundenkollektiv.

Die Anzahl der sowohl im Hauttest als auch im Labortest positiven Testpersonen geht bei der 1:50-Verdünnung auf 16 (33%) zurück. 8 (50%) kommen aus der CU-, einer (6%) aus der AU-, 2 (13%) aus der PU-, 3 (19%) aus der RQU- und 2 (13%) aus der Gesunden-Gruppe.

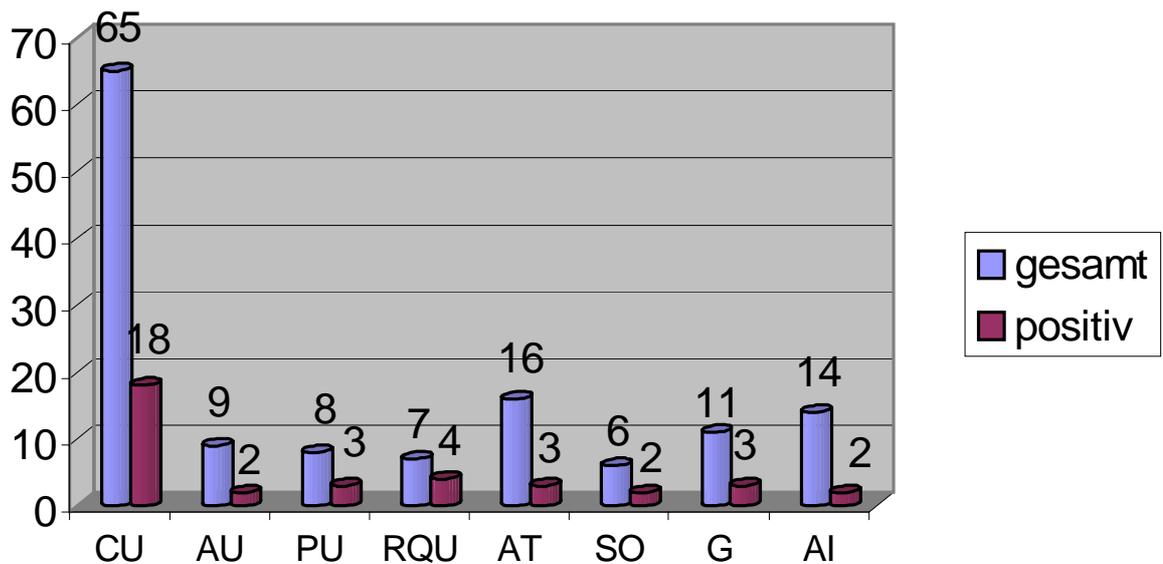


Abb. 26: Anti-FcεRIα Autoreaktivität der einzelnen Probandenkollektive bei der Serumverdünnung 1:50. CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde; AI, Autoimmunpatienten.

	anti-FcεRIα positiv	anti-FcεRIα negativ
CU (31)	8	23
AU (2)	1	1
PU (3)	2	1
RQU (3)	3	0
AT (4)	0	4
SO/G (5)	2	3
<b>gesamt (48)</b>	<b>16</b>	<b>32</b>

Tab. 3: Verteilung der anti-FcεRIα Autoreaktivität der im Hauttest Positiven aus den einzelnen Patientenkollektiven. CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

### 3.4 Fragebogenanalyse unter Einbeziehung der Labor- und Hauttestergebnisse

89 Patienten mit „Erkrankungen aus dem Urtikaria-Formenkreis“ werden mit Hilfe eines selbstentwickelten Fragebogens erfasst. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 30 Fragen, die sich auf Klinik, Krankheitsverlauf, Medikamentenanamnese, Beschwerdebild, Begleiterkrankungen, vermutete Auslöser, mögliche Foci, externe Einflüsse u.s.w. erstrecken. Der Fragebogen kann unter 6.2 (S.79-83) eingesehen werden.

### 3.4.1 Diagnose-, Geschlechts- und Altersverteilung der Urtikariapatienten und der Greaves-Test-positiven Urtikariapatienten

65 (73%) der 89 Urtikaria-Patienten leiden zum Zeitpunkt der Testung und Befragung an chronischer Urtikaria (CU), 9 (10%) an akuter Urtikaria (AU), 8 (9%) an Physikalischer Urtikaria (PU) und 7 (8%) an Rezidivierendem Quinke-Ödem (RQU).

Insgesamt sind 61 (69%) der 89 Urtikariapatienten weiblich, 28 (31%) männlich. Innerhalb der Unterdiagnosen ist die Geschlechtsverteilung folgendermaßen: 7 von 9 (78%) AU-Patienten, 43 von 65 (66%) der CU-Patienten, 6 von 8 (75%) der PU-Patienten und 6 von 7 (86%) der RQU-Patienten sind weiblich.

Bei 39 unserer 89 (44%) Urtikariapatienten stellten wir eine positive Hautreaktion im „Greaves-Test“ in mindestens einer Verdünnungsstufe fest; davon waren nur 3 (8%) männlich, 36 (92%) weiblich. Alle 3 hauttestpositiven Männer leiden an CU. Unter den 36 hauttestpositiven Urtikariapatientinnen stammen 2 (6%) aus der AU-, 28 (78%) aus der CU- und je 3 (8%) aus der PU- bzw. RQU-Gruppe.

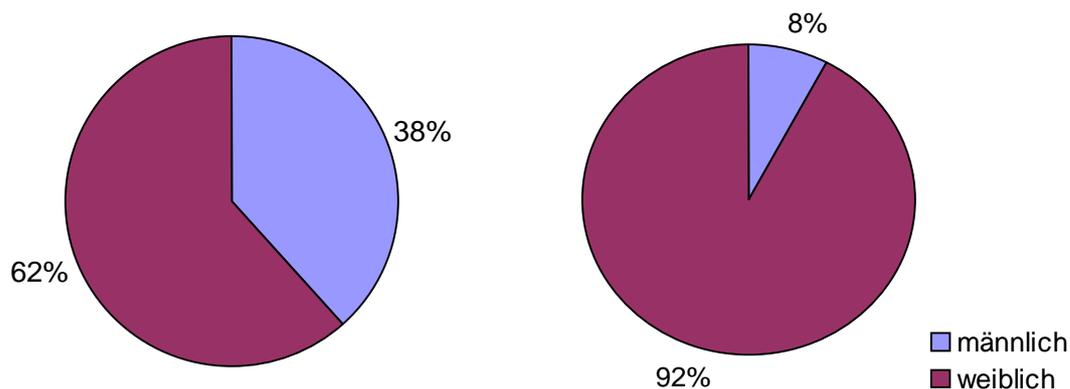


Abb. 27: Geschlechtsverteilung der Urtikariapatienten insgesamt (Diagramm links) im Vergleich zum Geschlecht der hauttestpositiven Urtikariapatienten (Diagramm rechts).

In der statistischen Analyse mittels des Berechnungsverfahrens einer multiplen logistischen Regression erweist sich der Geschlechtseffekt mit einem p-Wert von 0.0001 und einer Odds Ratio von 7.125 als statistisch eindeutig signifikant im Hinblick auf ein positives Ergebnis im Greaves-Test. Auch im Fisher's Exact Test liegt die Geschlechtsabhängigkeit des positiven Hauttests deutlich über dem Signifikanzniveau ( $p < 0.05$ ).

Der Altersdurchschnitt aller getesteten Patienten beträgt 40.8 Jahre; bei den CU-Patienten 41.3, den AU-Patienten 33.6, den PU-Patienten 37.1 und den RQU-Patienten 55.9 Jahre.

Die Hauttest-positiven haben ein Durchschnittsalter von 39.7 Jahren, wobei das durchschnittliche Alter in der CU-Gruppe 40.9, in der AU-Gruppe 25.0, der PU-Gruppe 31.3 und der RQU-Gruppe 45.7 Jahre beträgt.

Die hauttestnegativen Urtikariapatienten (Altersdurchschnitt 42.4 Jahre) sind in jeder Patientenuntergruppe älter: CU 41.6, AU 36.0, PU 40.6 und RQU 63.5 Jahre als durchschnittliches Alter.

### 3.4.2 Krankheitsverlauf der Urtikaria

Der durchschnittliche Krankheitsdauer aller 89 getesteten Patienten beträgt 39.4 Monate. Während die durchschnittliche Dauer der Erkrankung bei den hauttestpositiven CU-Patienten mit 53.4 Monaten deutlich länger ist als diejenige der hauttestnegativen CU-Patienten (38.9 Monate im Durchschnitt), beträgt der Krankheitsverlauf der hauttestpositiven PU-Patienten durchschnittlich 22.6 und der hauttestpositiven RQU-Patienten 16.3 Monate, gegenüber 45.4 bzw. 43.3 Monaten bei negativem Testergebnis.

Bei dem Vergleich der Dauer des Krankheitsverlaufs in Abhängigkeit von der anti-FcεRIα-Positivität im Labortest finden wir ein ähnliches Ergebnis: bei den 18 anti-FcεRIα-positiven CU-Patienten dauert die Urtikaria bereits im Durchschnitt 57.8 Monate, bei den 47 anti-FcεRIα-negativen 40.1 Monate. Die 3 anti-FcεRIα-positiven PU-Patienten haben einen durchschnittlichen Krankheitsverlauf von 4.7 Monaten gegenüber 56.2 Monaten bei den anti-FcεRIα-negativen PU-Patienten. Bei den 3 anti-FcεRIα-positiven RQU-Patienten besteht die Quinke-Symptomatik 42.3 Monate, bei den anti-FcεRIα-negativen RQU-Patienten im Durchschnitt 17.7 Monate.

### 3.4.3 Effloreszenzen innerhalb der Diagnosegruppen

65 der 89 (73%) Urtikariapatienten leiden sowohl an Quaddeln als auch an Schwellungen. 5 (6%) der Patienten geben ausschließlich Schwellungen als Morphe ihrer Beschwerden an, 19 (21%) der Patienten haben Quaddeln ohne Schwellungen.

Von den 14 CU-Patienten, die eine solitäre Quaddelbildung ohne Schwellungen beschreiben, sind 5 (36%) positiv im Greaves-Test, 4 (29%) haben anti-FcεRIα-Reaktivität und einer (7%) anti-IgE-Reaktivität im Western-Blot.

Die 3 PU-Patienten mit solitärer Quaddelbildung sind alle anti-IgE-negativ, nur einer ist anti-FcεRIα-positiv und einer positiv im Hauttest.

Bei den 2 AU-Patienten ohne Schwellungen ist kein Hauttest und kein anti-IgE-Western-Blot positiv, aber der anti-FcεRIα-Blot.

Patienten, die ausschließlich Schwellungen beklagen, sind 2 RQU- und 3 CU-Patienten. Je eine Person aus diesen beiden Kollektiven reagiert positiv im Greaves-Test und je einer ist

auch positiv im anti-FcεRIα-Blot. 2 CU-Patienten und 1 RQU-Patient zeigen anti-IgE-Autoreaktivität.

Unter den 65 Patienten, die Quaddeln in Verbindung mit Schwellungssymptomatik im Verlauf ihrer Krankheitsepisoden beklagen, findet man 48 CU-, 7 AU-, 5 PU- und 5 RQU-Patienten.

25 der 48 (52%) CU-Patienten mit Quaddel- und Schwellungssymptomatik zeigen positive Hautreaktionen nach Injektion des autologen Serums. 12 der 48 (25%) CU-Patienten sind anti-FcεRIα-positiv, 6 (13%) anti-IgE-positiv.

2 der 7 (29%) AU-Patienten mit Quaddel- und Schwellungssymptomatik reagieren positiv im Greaves-Test, 2 (29%) zeigen anti-IgE- und einer (15%) zeigt anti-FcεRIα-Reaktivität.

Die 5 PU-Patienten mit Quaddeln und Schwellungen haben folgendes Testverhalten: 2 (40%) sind hauttestpositiv, einer (20%) ist anti-FcεRIα-positiv und keiner reagiert im anti-IgE-Western-Blot.

Quaddeln und Schwellungen beklagen auch 5 der RQU-Patienten: 2 davon (40%) sind positiv im Hauttest, 3 (60%) reagieren gegen den FcεRIα-Rezeptor und 2 (40%) gegen monoklonales IgE im Western-Blot.

#### 3.4.4 Häufigkeit des Auftretens von urtikariellen Effloreszenzen

Bei 31 (35%) der 89 Patienten treten Effloreszenzen täglich auf, 11 (12%) haben mehrmals wöchentlich und 11 (12%) mehrmals monatlich Quaddeln und Schwellungen. 36 (40%) der Urtikariapatienten zeigen unregelmäßige Episoden der Manifestation der Krankheit.

Bei den 65 CU-Patienten findet man 29 (45%) mit täglichem Auftreten von Quaddeln/Schwellungen, wovon 15 Patienten (52%) eine positive Hautreaktion zeigen. 7 (11%) der 65 beklagen mehrmals pro Woche (5 davon Greaves-Test-positiv  $\hat{=}$  71%) und 3 (5%) mehrmals im Monat Quaddelbildung oder Schwellungen (davon 2 mit positivem Greaves-Test  $\hat{=}$  67%). Unregelmäßiges Auftreten der Effloreszenzen haben 26 (40%) der CU-Patienten, die Anzahl der Geaves-Test-Positiven beläuft sich auf 9 Patienten (35%).

Bei den AU-Patienten verhält es sich folgendermaßen: von den 3 Patienten, die täglich oder mehrmals wöchentlich von urtikarieller Symptomatik befallen werden, sind 2 positiv im Hauttest, während die restlichen 6 Patienten mit seltenerer Manifestation keinerlei Hautreaktionen im Intrakutantest mit autologem Serum erkennen lassen.

Bei den PU-Patienten haben nur 2 Patienten tägliche oder wöchentliche Beschwerden und zeigen negative Hautreaktionen. Von den restlichen 6 mit unregelmäßigen Beschwerden sind 3 positiv im Greaves-Test.

Unter den RQU-Patienten findet sich nur ein Patient mit wöchentlicher Symptomatik und gleichzeitig positivem Greaves-Test. Die 6 restlichen RQU-Patienten mit Beschwerden

mehrmals im Monat (3) und unregelmäßigem Beschwerdebild (3) haben in 2 Fällen eine positive Hautreaktion.

Insgesamt ergibt sich bei der Zusammenfassung obiger Ergebnisse folgendes Bild: bei den 42 (47% aller Urtikariapatienten) Patienten, die tägliches oder mehrmals wöchentliches Auftreten urtikarieller Symptomatik beklagen, sind 23 Patienten (55%) positiv im Greaves-Test. Bei seltenerem Auftreten von Quaddeln bei 47 Patienten (53% aller Patienten) sind 16 hauttestpositiv, was einem Prozentsatz von 34% entspricht.

Effloreszenzenhäufigkeit	Greaves-Test negativ	Greaves-Test positiv
tägl./mehrmals wöchentl. (42)	19 (45%)	23 (55%)
seltener (47)	31 (66%)	16 (34%)
gesamt (89)	50 (56%)	39 (44%)

Tab. 4: Einfluss der Häufigkeit des Auftretens von urtikariellen Effloreszenzen auf das Hauttestergebnis.

Bei der statistischen Analyse mit Hilfe des Fisher's Exact Test ergibt sich jedoch keine eindeutige Signifikanz ( $p=0.057$ ).

### 3.4.5 Akutheit des Beschwerdebildes und dessen Einfluss auf den Greaves-Test

45 (51%) der 89 Patienten haben zum Zeitpunkt der Testung, die ja gleichzeitig mit der Fragebogenbeantwortung einhergeht, Effloreszenzen: 2 AU-Patienten, 39 CU-Patienten, 3 PU-Patienten und 1 RQU-Patient.

19 (21%) aller Urtikariapatienten haben sieben bis 2 Tage vor der Testung Symptomatik: 1 AU-Patient, 12 CU-, 4 PU- und 2 RQU-Patienten.

25 (28%) der Patienten haben eine länger als 7 Tage zurückliegende Symptomatik: 6 AU, 14 CU-, 4 RQU-Patienten und 1 PU-Patient.

Eine nähere Betrachtung der einzelnen Kollektive in Hinblick auf den Greaves-Test soll im Folgenden durchgeführt werden:

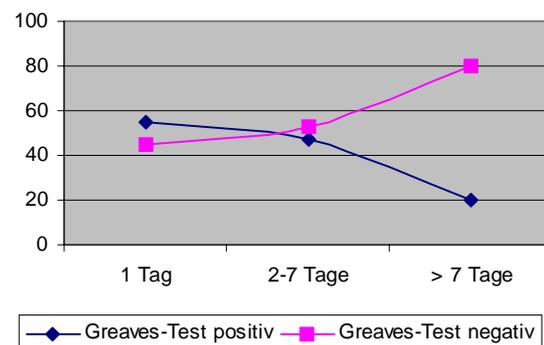
Betrachten wir zunächst das Kollektiv, das zum Testzeitpunkt nicht quaddelfrei ist: von den 39 CU-Patienten dieser Patientengruppe sind 21 Patienten (54%) im Hauttest positiv, von den 3 PU-Patienten einer und der eine RQU-Patienten positiv. Die 2 AU-Patienten dieses Kollektivs sind hauttestpositiv.

Die Gruppe mit urtikarieller Symptomatik in den sieben bis 2 Tagen vor der Testung besteht - wie erwähnt- aus 19 Patienten: von den 12 CU-Patienten dieser Gruppe sind 6 (50%) positiv im Greaves-Test. Ein AU-, 2 der 4 PU- und einer der 2 RQU-Patienten zeigen positive Hautreaktionen.

In der Woche vor der intrakutanen Serumapplikation sind 25 Patienten beschwerdefrei. Die 14 CU-Patienten dieser Untergruppe haben in 4 Fällen (29%) positive Hautreaktionen. Die 6 Patienten der AU-Gruppe und der PU-Patient sind hauttestnegativ, einer der 4 RQU-Patienten dieses Kollektivs ist Greaves-Test-positiv.

Fasst man nun alle Patientengruppen zusammen, ergibt sich folgendes Bild: Von den 45 Patienten aus der Gruppe mit urtikariellen Beschwerden zum Zeitpunkt der Testung haben 25 (55%), von den 19 mit Effloreszenzen 2 bis 7 Tage vor der Testung 9 (47%) und von den 25 mit Quaddeln, die länger als 7 Tage vor der Testung zurückliegen, 5 (20%) einen positiven Hauttest.

Symptome vor dem Test [Tg]	Greaves-Test positiv	Greaves-Test negativ
1 Tag (45)	25 (55%)	20 (45%)
2-7 Tage (19)	9 (47%)	10 (53%)
> 7 Tage (25)	5 (20%)	20 (80%)



Tab. 5/ Abb. 28: Die Akutheit des Auftretens urtikarieller Beschwerden hat einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Hauttestergebnis. Bei zeitlich naher Testung am Symptom ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Hauttests erhöht ( $p < 0.05$ ).

Im Fisher's Exact Test kann eine signifikante Abhängigkeit zwischen einem positiven Hauttestergebnis und dem letzten Auftreten von Symptomen vor dem Test festgestellt werden ( $p = 0.014$ ).

### 3.4.6 Dauer der Effloreszenzen

Von den 85 (96%) Urtikaria-Patienten, die an Quaddelsymptomatik leiden, haben 19 (22%) Patienten Quaddeln, die kürzer als eine Stunde dauern. Diese 19 Patienten setzen sich aus 1 AU-, 12 CU-, und 6 PU-Patienten zusammen.

Von Urtikae, die länger als eine Stunde aber kürzer als 24 Stunden anhalten, sind 43 (51%) Patienten befallen: 7 AU-, 33 CU-, 2 RQU-Patienten und 1 PU-Patient.

Quaddeln, die länger als 24 Stunden dauern, sind bei 23 (27%) Patienten vorzufinden, davon sind 1 AU-, 18 CU-, 1 PU- und 3 RQU-Patienten.

Betrachtet man nun die Schwellungssymptomatik, dann finden sich bei 70 (79%) der Urtikariapatienten Schwellungen: Schwellungen mit einer Dauer von weniger als 24 Stunden

haben 42 (60%) Patienten, wovon 6 dem AU-, 31 dem CU-, 4 dem PU- und 1 dem RQU-Kollektiv entstammen.

18 (26%) Patienten haben Schwellungen mit einer Dauer von mehr als 24 und kürzer als 72 Stunden, davon sind 1 AU-, 12 CU-, 1 PU- und 4 RQU-Patienten.

Die verbleibenden 10 (14%) Patienten mit Schwellungen von gewöhnlich mehr als 72 Stunden verteilen sich wie folgt: 8 CU- und 2 PU- Patienten.

Bezieht man nun den Greaves-Test in die Analyse der Dauer der Effloreszenzen mit ein, so ergibt sich folgendes Bild:

Von den 19 Patienten mit Quaddeln kürzer als eine Stunde sind 9 (47%), von den 43 Patienten mit Quaddeln länger als eine und kürzer als 24 Stunden 19 (44%) und von 23 Patienten mit Quaddeln länger als 24 Stunden sind 10 (43%) Greaves-Test-positiv.

Unter den 42 Patienten mit Schwellungen kürzer als 24 Stunden sind 22 (52%), unter den 18 Patienten mit Schwellungen zwischen 24 und 72 Stunden sind 6 (33%) und unter den 10 Patienten mit Schwellungen von länger als 72 Stunden sind 5 (50%) hauttestpositiv.

### 3.4.7 Hautveränderungen

Bei insgesamt 20 (22%) Patienten verbleiben laut Angabe im Fragebogen nach dem Verschwinden urtikarieller Effloreszenzen Hautveränderungen. 10 Patienten beschreiben die Hautveränderungen als rötlich, 2 als braunblau, 6 bläulich und 2 bräunlich, wobei die Dauer dieser Residuen sehr unterschiedlich angegeben wird. Unter den Patienten mit Hautveränderungen sind 18 CU-Patienten, 1 AU- und 1 RQU-Patient.

### 3.4.8 Physikalische Auslösbarkeit urtikarieller Effloreszenzen

51 (57%) der 89 Patienten geben eine Auslösbarkeit urtikarieller Effloreszenzen durch physikalische Reize an. Von den 3 AU-Patienten dieser Gruppe hat je einer eine Druck-, eine Druck/Kälte-Urtikaria und eine cholinerge Urtikaria.

38 CU-Patienten dieses Kollektivs geben folgende physikalische Stimuli als Auslöser ihrer Beschwerden an: Druck (19), Druck/Anstrengung (6), Druck/Kälte (1), Druck/Wärme (1), Druck/Kälte/Wärme (1), Druck/Wärme/Anstrengung (1), Druck/Kälte/Wärme/Anstrengung (2), Druck/Wärme/Anstrengung/Vibration (1), Wärme (1), Wärme/Anstrengung (1), UV-Strahlen (1) und cholinerge Urtikaria (3).

Bei den 8 PU-Patienten wird einmal Druck, einmal Druck/Kälte, zweimal Druck/Wärme, einmal Wärme/Vibration und dreimal Kälte als auslösendes Agens beschrieben.

Zwei RQU-Patienten stellen fest, dass bei ihnen ihre Beschwerden durch Druck induziert werden.

### 3.4.9 Tageszeitliche Schwankung des Beschwerdebildes

43 (48%) der 89 Patienten stellen eine Abhängigkeit ihrer Beschwerden von der Tageszeit fest:

8 CU-Patienten beschreiben ein bevorzugt morgendliches, 5 Patienten (1 AU- und 4 CU-Patienten) ein abendliches Auftreten von Quaddeln. 5 CU-Patienten geben 2 Beschwerdegipfel morgens und abends an. Die übrigen 25 Patienten (20 CU-, 4 AU-, 1 RQU-Patient) beklagen ein vornehmlich nächtliches Entstehen von Quaddeln.

46 (52%) der Urtikariapatienten (4 AU-, 28 CU-, 8 PU- und 6 RQU-Patienten) sehen keinen Zusammenhang zwischen der Tageszeit und dem bevorzugten Auftreten der Urtikariasympptomatik.

### 3.4.10 Beschwerden im Zusammenhang mit der Urtikaria

Folgende Beschwerden werden von den befragten Patienten mit der in Klammern angegebenen Häufigkeit im Zusammenhang mit dem Auftreten ihrer Urtikaria beschrieben:

Pruritus (99%), Rötung (94%), Gesichtsschwellung (54%), Lippenschwellung (54%), Hautbrennen (35%), Gelenkschwellung (31%), Kopfschmerzen (21%), Atemnot (21%), Tachykardie (16%), Übelkeit (15%), Schwindel (15%), Augenentzündung (13%), Genitalschwellung (12%), Fieber/Schüttelfrost (11%), Magenbeschwerden (9%), Durchfall (8%), Lymphknotenschwellung (8%), Erbrechen (6%), Mattigkeit/Müdigkeit (4%), Bauchschmerzen (2%), subfebrile Temperaturen (2%), Kreislaufstörungen (2%), sonstige Beschwerden (4%).

### 3.4.11 Familiäre Disposition

In der Familienanamnese sind bei insgesamt 8 (9%) Patienten Erkrankungen aus dem urtikariellen Formenkreis eruierbar.

### 3.4.12 Begleiterkrankungen

Folgende Begleiterkrankungen werden bei den befragten Patienten in der in Klammern angegebenen Häufigkeit durch den Fragebogen erfasst:

Schilddrüsenerkrankungen (25%), Magenbeschwerden (22%), Rhinokonjunktivitis Allergica (21%), Hormonelle Dysregulation (16%), Migräne (16%), Erkrankungen im HNO-Bereich (12%), Pilz-/Wurm-/Virusinfektionen (11%), Atopisches Ekzem (9%), Allergisches Asthma (9%), Nierenerkrankungen (9%), Depression (8%), Lebererkrankungen (4%), Rheumatische Beschwerden (2%), Diabetes Mellitus (2%), Zöliakie (2%), sonstige Erkrankungen (18%).

Einer gesonderten Betrachtung sollen nun die 22 Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen und die 14 Patienten mit hormoneller Dysregulation unterzogen werden: 1 AU-Patient, 1 RQU-Patient, und 20 CU-Patienten geben an, an Schilddrüsenerkrankungen zu leiden. Bei 9 (41%) dieser 22 Patienten ist der Greaves-Test positiv und bei 6 (27%) davon eine anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Reaktivität bei der 1:50 Verdünnung von mehr als 100 Einheiten nachweisbar.

14 (64%) dieser 22 Patienten werden zum Zeitpunkt der Testung medikamentös (L-Thyroxin, Carbimazol) wegen ihrer Schilddrüsenerkrankung behandelt: 7 (50%) zeigen einen positiven Hauttest und 4 (29%) eine positive anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Autoreaktivität nach unserer Definition. Betrachtet man die Serumverdünnung 1:10, so liegt bei 10 (71%) der 14 momentan Behandelten der anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Antikörpertiter über 100 Einheiten in der Densitometrie.

Eine statistische Signifikanz zwischen Schilddrüsenerkrankungen und positivem Hauttest ist nicht gegeben.

Eine weitergehende Analyse soll auch bei denjenigen Patientinnen erfolgen, die an Störungen der Geschlechtshormonhomöostase leiden: Insgesamt klagen 14 Patientinnen über Störungen des weiblichen Hormonhaushalts, 11 davon werden zum Zeitpunkt der Testung hormonell substituiert. Auffällig dabei ist, dass 9 (82%) dieser 11 gynäkologisch behandelten Patientinnen eine positive Hautreaktion vorweisen können: 8 CU-Patientinnen und eine PU-Patientin. 4 (44%) dieser 9 Patientinnen sind anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -positiv, 2 (22%) anti-IgE-Antikörper positiv im Western-Blot.

Eine statistische Analyse im Fisher's Exact Test ergibt für den Einfluss der Hormonsubstitution auf ein positives Hauttestergebnis keine Signifikanz ( $p=0.106$ ).

Desweiteren geben 3 Patientinnen eine deutliche Verschlechterung ihrer Urtikaria abhängig vom Menstruationszyklus an. Alle 3 sind Greaves-Test-positiv.

### 3.4.13 Ursachen, die die Patienten für das Auftreten ihrer Urtikaria verantwortlich machen

40 (45%) der befragten Patienten geben folgende Auslöser für das Auftreten ihrer Urtikariaerkrankung an:

Stress (30%), Medikamente (23%), externe Allergene (15%), akuter Infekt (10%), gynäkologische Ursachen (10%) und Nahrungsmittel (8%). Bei 3 (8%) dieser Patienten tritt die Urtikaria unmittelbar nach einer Urlaubsreise auf. Je ein Patient gibt eine Eigenblutbehandlung bzw. ein Unfalltrauma als Entstehungsursache seiner Urtikaria an.

Dem Großteil der Patienten (55%) ist kein spezieller Auslöser der Urtikaria erinnerlich.

### 3.4.14 Verschlimmerungsfaktoren

Bei 40 (45%) der Patienten verschlimmern sich die urtikariellen Symptome durch folgende Faktoren:

Stress (20), Alkohol (5), Stress/Alkohol (2), Stress/Nikotin (1), Alkohol/bestimmtes Nahrungsmittel (1), bestimmte Nahrungsmittel (2), Wärme (2), Medikamente (2), Allergene (2), Anstrengung (1), Wasser (1).

### 3.4.15 Medikamenteneinnahme

Im Zusammenhang mit ihren urtikariellen Beschwerden wurden bereits 76 (85%) Patienten medikamentös behandelt: 46 wurden mit Antihistaminika, 7 mit Kortikoiden, 2 mit Kortikoiden und Antihistaminika und ein Patient homöopathisch therapiert. Ein PU-Patient nimmt zur Linderung seiner Beschwerden ASS mit anamnestisch subjektiver Besserung der Symptome.

38 (43%) Patienten nehmen regelmäßig und 68 (76%) Patienten nehmen gelegentlich Medikamente ein. Unter den regelmäßig eingenommenen Medikamenten werden der Häufigkeit nach Schilddrüsenmedikamente (14), Hormonpräparate (9), Herz- und Magenmittel (7) sowie Antihistaminika (5) genannt. Bei den gelegentlich verwendeten Präparaten werden in 47 Fällen Nichtsteroidale Antiphlogistika angeführt, des Weiteren Grippemittel (4), Vitaminpräparate (4), homoöpathische Mittel (4) und Antihistaminika (2) genannt.

### 3.4.16 Medikamenten- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Insgesamt geben 31 (35%) der Urtikariapatienten Medikamentenunverträglichkeiten an: Antibiotika (14), Nichtsteroidale Antiphlogistika (11), Kontrastmittel (1), Antihistaminika (1) und Sonstige (3). Eine Patientin zeigte eine paradoxe Reaktion auf Valium. Nahrungsmittelunverträglichkeiten werden von 33 (37%) Patienten genannt.

### 3.4.17 Kontakt-/Aeroallergene und berufliche Exposition als mögliche Auslöser der Urtikaria

Die Frage, ob sie auf bestimmte Kontaktallergene mit Quaddeln oder Rötting reagieren, bejahen 31 (35%) Patienten.

25 (28%) Patienten geben Reaktionen auf bestimmte Aeroallergene an.

Es kann in unserem Patientengut kein Zusammenhang der urtikariellen Erkrankung mit der beruflichen Tätigkeit der Patienten ausgemacht werden.

### 3.4.18 Alternative Heilverfahren und Auswirkung von Urlaub auf die Urtikariasymptomatik

9 CU-Patienten (10% aller Patienten) beschreiben eine Besserung der urtikariellen Symptomatik während des Urlaubs.

23 Patienten (26% aller Patienten) suchten wegen ihrer Urtikaria einen Heilpraktiker auf, dabei machten 9 Patienten positive und 11 negative Erfahrungen. Die restlichen 3 hatten weder positive noch negative Erfahrungen bei der Behandlung durch einen Heilpraktiker gemacht.

### 3.4.19 Metallimplantate

Die Frage, ob sich metallische Gegenstände in ihren Körpern befinden, bejahen 3 CU-Patienten.

### 3.4.20 Abhängigkeit der Manifestation der Urtikaria von der Jahreszeit

10 (11%) Patienten beschreiben das Auftreten ihrer urtikariellen Beschwerden als abhängig von der Jahreszeit. Bei 5 Patienten ist die urtikarielle Symptomatik im Sommer, bei 4 im Frühjahr und bei einem im Winter verstärkt festzustellen.

### 3.4.21 Beschwerden in Abhängigkeit von Menstruation und der Einnahme oraler Kontrazeptiva

Von den 62 Frauen befinden sich 19 (31%) in der Postmenopause, von den restlichen 43 (69%) Patientinnen beschreiben 6 eine eindeutige Abhängigkeit von der Regelblutung im Sinne einer Verschlechterung der Beschwerden.

7 (16%) der 43 Frauen nehmen orale Kontrazeptiva, welche laut Angaben dieser Patientinnen keinen Einfluss auf die urtikarielle Symptomatik haben.

### 3.5 Statistische Auswertung

Unter Inanspruchnahme der Doktorandenbetreuung des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München erfolgt die statistische Analyse ausgewählter Untersuchungsergebnisse in Hinblick auf ihre statistische Signifikanz mit Hilfe des Berechnungsverfahrens der multiplen logistischen Regression: Die Berechnungen ergeben keinen statistischen Zusammenhang zwischen einer positiven Testreaktion im Intrakutantest und einem positiven anti-IgE- bzw. anti-FcεRIα-Antikörpernachweis im Western-Blot (p-Werte jeweils über dem Signifikanzniveau von 0.05).

Ein erhöhtes Auftreten positiver Hauttestreaktionen bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen und mit Geschlechtshormonbehandlung lässt sich mit Hilfe statistischer Berechnungen nicht nachweisen ( $p=0.106$ ).

Statistisch signifikanten Einfluss hat das weibliche Geschlecht auf eine positiven Greaves-Test mit einem p-Wert von 0.0000201 und einem Odds Ratio von 7.125, d.h. das Auftreten einer positiven Hautreaktion auf die intrakutane Injektion autologen Serums ist bei Frauen gegenüber Männern um das mehr als 7-fache erhöht.

Ebenfalls hat das Vorliegen einer chronischen Urtikariaform (CU, PU, RQU) mit einem p-Wert von 0.045 gegenüber den anderen Probandengruppen (AU, AT, SO/G) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Positivität im Greaves-Test (OR= 2.445).

Des Weiteren beeinflusst die Akuität der Symptomatik mit einem p-Wert von 0.014 die Wahrscheinlichkeit eines positiven Hauttestergebnisses signifikant, d.h. je zeitlich näher an der urtikariellen Symptomatik der Hauttest erfolgt, desto wahrscheinlicher ist ein positives Testergebnis.

Dagegen zeigt die statistische Analyse, dass die Häufigkeit des Auftretens urtikarieller Symptome keine nachweisbaren Auswirkungen auf das Hauttestergebnis hat ( $p=0.057$ ).

## 4 Diskussion

In der nun folgenden Diskussion soll eine Auswahl gewonnener Ergebnisse kommentiert und mit dem augenblicklichen Stand der Fachliteratur verglichen werden.

Als ersten Punkt der Diskussion der Ergebnisse wird auf die Resultate des Hauttests eingegangen.

Wie unter 3.1 vorgestellt, finden sich bei insgesamt 39 % (48/124) der Testpersonen positive Hautreaktionen auf die intrakutane Injektion autologen Serums.

Die Applikation körpereigenen Serums ruft bei 31 (48%) der 65 Patienten mit chronischer Urtikaria eine urtikarielle Hautreaktion an der Injektionsstelle hervor. In einer vergleichbaren Studie [090, S.1001-1006] fanden Greaves et al. in 98 von 163 CU-Fällen (60%) eine positive Hautreaktion. Die Differenz dieser Ergebnisse lässt sich wohl durch die doch etwas unterschiedliche Auswahl der Testpatienten erklären: die Arbeitsgruppe um Greaves beschränkte sich auf Patienten mit schwerer chronisch-idiopathischer Urtikaria mit einer Beschwerdehäufigkeit von mindestens zweimal pro Woche, während vorliegende Studie mit allen Patienten durchgeführt wurde, die eine länger als 6 Wochen andauernde Urtikariaepisode hatten. Wie im Punkt 3.4.4 der Ergebnisse gezeigt werden kann, ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines positiven Hauttests bei Patienten erhöht, die Beschwerden mehrmals pro Woche haben: 42 unserer 65 CU-Patienten beklagen urtikarielle Symptomatik laut Fragebogen mehrmals pro Woche, bei 23 (55%) davon fällt der Greaves-Test positiv aus.

Die Akuteit des Beschwerdebildes ist im Hinblick auf das Hauttestergebnis statistisch signifikant. Unter Punkt 3.4.5 des Ergebnisteils ist zu sehen, dass die Wahrscheinlichkeit einer Positivität im Greaves-Test von der letztmaligen Manifestation urtikarieller Beschwerden abhängt. Von den Patienten mit Quaddeln und Schwellungen zum Zeitpunkt der Testung sind 55% positiv, bei urtikariellen Symptomen 2 bis 7 Tage vor der Testung sind 47% und bei Beschwerden vor 7 oder mehr Tagen sind nur noch 20 % positiv im Hauttest.

Außerdem werden in dieser Arbeit die Grenzen der Hauttestpositivität enger gezogen als in der Greaves-Studie. Bei Greaves et al. lag die Grenze der als positiv gewerteten Patienten bei einer Quaddelgröße  $\geq 2$  mm gegenüber der Negativkontrolle, hier wurde eine Grenze von  $\geq 5$  mm festgelegt.

Diesbezüglich ist also die geringe Differenz der Ergebnisse zu erklären.

Kürzlich wurde in einer Studie von Greaves et al. [105, S.443-450] eine Inzidenz funktioneller anti-Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$ -Autoantikörper bei einem Drittel der Patienten mit chronisch-idiopathischer Urtikaria beschrieben.

Die eigentliche Problematik beim Vergleich unserer Studienergebnisse mit anderen Veröffentlichungen besteht in der Positivität der Kontrollpersonen, die bei dieser

Untersuchung in 29% der Fälle gefunden wird. In der Greaves-Studie werden dazu keine Angaben gemacht und in den beiden anderen Studien von Grattan et al., in denen Hauttests durchgeführt wurden [036, S.695-704; 038, S. 583-590], gab es keine Kontrollpersonen, die auf intradermale Injektion autologen Serums mit Quaddel und Erythem reagierten. Es muss wohl davon ausgegangen werden, dass die urtikarielle Hautreaktion auf eine Injektion autologen Serums nicht ein Spezifikum von Urtikariapatienten darstellt, sondern auch Nicht-Urtikariapatienten -wenngleich in einer nicht so großen Häufigkeit- reagieren können.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie [103, S.446-452] gestehen Greaves et al. erstmals falsch-positive Resultate im Serumhauttest in 4 von 40 Fällen bei einer Kontrollgruppe ein, was unsere Ergebnisse unterstreicht.

Als wesentliche Neuerung gegenüber anderen Arbeiten wird der Hauttest mit autologem Serum in verschiedenen Serumtitrationsstufen (1:1, 1:10, 1:100, 1:1000) durchgeführt, um eventuell relevante Autoantikörpertiter in unserem Testsystem zu berücksichtigen. Interessant dabei ist die Erkenntnis, dass sich die Spezifität unseres Testsystems durch die Serumverdünnung erhöht, während die Sensitivität aber abnimmt. So können ab einer Serumverdünnung von 1:100 alle Patienten der Diagnosegruppe „Chronische Urtikaria“ zugeordnet werden, wobei allerdings nur noch 12 % aller CU-Patienten (insgesamt 26 % aller testpositiven CU-Patienten) erfasst werden (siehe 3.1!). Es besteht also die Möglichkeit, Hauttestpositive durch Serumverdünnung den CU- bzw. Nicht-CU-Patienten zuzuordnen.

Als nächsten Punkt soll die Inzidenz von anti-IgE-Autoantikörpern im Patientengut dieser Studie betrachtet werden. IgG anti-IgE-Autoantikörper können durch die Bindung und Quervernetzung von an den FcεRI-Rezeptoren der Gewebsmastzellen mit sehr hoher Spezifität gebundenen IgE-Molekülen eine IgE-abhängige Histaminfreisetzung hervorrufen [024, S.2606-2612; 036, S.695-704; 053, S.1599-1604; 120, S.461-465]. Das Vorkommen von anti-IgE-Autoantikörpern bei CU-Patienten als histaminfreisetzendes Agens ist in der Fachwelt auf breiter Basis akzeptiert, wobei die Angaben über deren Häufigkeit weit auseinanderklaffen. So beschreiben beispielsweise Fiebiger et al. [024, S.2606] ein Vorkommen von anti-IgE-Antikörpern in einer Häufigkeit von 69% im Western Blot, eine amerikanische Arbeitsgruppe um Kinet und Kaplan [120, S.461] in einer Häufigkeit von 10 % im Western-Blot bei CU-Patienten. Um diese doch sehr unterschiedlichen Ergebnisse in unserem Western-Blot zu berücksichtigen, verwenden wir das Probandenserum in 3 verschiedenen Verdünnungen (1:10, 1:50, 1:100). Bei insgesamt 19 von 124 Probanden (15%) gelingt uns der Nachweis der anti-IgE-Reaktivität im Western-Blot, bei den CU Patienten sind es 11 von 65 (17%) in der Verdünnung 1:10. Bei der Atopikerkontrollgruppe finden wir in 4 von 16 Fällen (25%), in der AU-Gruppe bei 22 % und bei den Gesunden/Sonstig Erkrankten bei 5% anti-IgE-Autoreaktivität in unserem Testsystem (siehe 3.2!).

Interessant ist die Betrachtungsweise des Verhaltens im Hauttest der anti-IgE-positiven Probanden: 8 der 19 (42%) anti-IgE-Positiven sind positiv im Greaves-Test, wovon 7 CU-Patienten sind und einer ein AU-Patient ist. Alle anti-IgE-positiven Nichturtikariapatienten sind negativ im Hauttest, 88 % der anti-IgE- und Hauttestpositiven sind CU-Patienten. Bei dieser Subgruppe von CU-Patienten wäre eine durch anti-IgE-Autoantikörper induzierte Mediatorfreisetzung aus den Gewebsmastzellen durchaus vorstellbar.

Die Betrachtung der anti-FcεRIα-Autoreaktivität bei CU-Patienten erfolgt ebenfalls in 3 Serumtitrationsstufen (1:10, 1:20, 1:50), um der unbekanntenen Empfindlichkeit des Blotsystems Rechnung zu tragen. Mit Hilfe semiquantitativer Auswertung der Western-Blot-Ergebnisse konnte kein Zusammenhang zwischen Hauttestpositivität und anti-FcεRIα-Antikörpertiter festgestellt werden.

Auch die statistische Analyse ergibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines positiven Hauttests und einer anti-IgE- und/oder anti-FcεRIα-Reaktivität des Probandenserums.

Zwar kann bei 66% der CU-Patienten anti-FcεRIα-Reaktivität im Blot nachgewiesen werden, jedoch auch bei 63 % der Nicht-CU-Patienten. Somit können wir die Ergebnisse der Gruppe um Stingl [024, S.2606-2612] nicht nachvollziehen, die ein CU-spezifisches Auftreten dieser anti-FcεRIα-Autoantikörper postuliert. Stingl et al. fanden in ihren Western-Blot-Untersuchungen bei 37% der CU-Patienten anti-FcεRIα-Reaktivität [024, S.2606], in ELISA-Messungen eine anti-FcεRIα-Autoantikörpernachweisbarkeit bei 38% der CU-Patienten [023, S.243].

In letzterer Studie über die Inzidenz von anti-FcεRIα-Antikörpern bei Autoimmunerkrankungen stellten Stingl, Maurer et al. auch bei anderen Erkrankungen autoimmuner Genese derartige Autoreaktivität fest: bei 39% der Pemphigus vulgaris-, bei 36% der Dermatomyositis-, bei 20 % der SLE (Systemischer Lupus erythematoses)-Patienten und bei 13% der Patienten mit bullösem Pemphigoid [023, S.243]. In vorliegender Untersuchung wurde deshalb auch bei 14 Patienten dieser Krankheitsgruppe eine laborchemische Analyse durchgeführt, bei der in 36 % der Fälle anti-FcεRIα-Antikörper detektierbar waren. Widersprüchlich ist wiederum, dass unsere Kontrollgruppe annähernd dieselbe Inzidenz an anti-FcεRIα-Autoantikörpern hat, wie die Urtikariapatientengruppe. Stingl, Fiebiger und Maurer lehnen dies jeweils ab [023, S. 243-251; 024, S.2606-2612]. Auch wenn von einer zu hohen Empfindlichkeit mit eventuell möglichen unspezifischen Antikörperbindungen in unserem Blot ausgegangen wird, erbringt die Betrachtung der Ergebnisse bei der 1:50 Serumverdünnung ein vergleichbares Resultat. Die anti-FcεRIα-Reaktivität liegt im Urtikaria- und Nichturtikariakollektiv etwa gleich hoch bei ca. 30 %. Bemerkenswert hierbei ist, dass sich die Patienten mit rezidivierendem Quinke-Ödem mit

57% und die Patienten mit Physikalischer Urtikaria mit 38 % von dieser Gruppe deutlich absetzen (siehe 3.3!).

Leider wurden noch keine größeren Untersuchungen über die Häufigkeit von anti-FcεRIα-Antikörpern in der Normalbevölkerung durchgeführt. Unsere Western Blot-Analysen legen ein durchaus häufiges Vorkommen bei gesunden Individuen nahe und widersprechen auch nicht der Theorie, dass anti-FcεRIα-Antikörper für das Auslösen chronischer Urtikaria bei einer Subgruppe von Patienten verantwortlich sind.

Man beobachtet ja auch bei anderen Erkrankungen autoimmuner Genese (z.B. bei Myasthenia gravis) Autoantikörper, die pathogenetisch nicht unbedingt relevant sein müssen bzw. biologisch inaktiv sein könnten. Stingl et al. [023, S.243] machen komplementfixierte anti-FcεRIα-Autoantikörper der IgG Subgruppe 1 und 3 für die Histaminfreisetzung bei CU-Patienten verantwortlich, während anti-FcεRIα-Antikörper der IgG Klasse 2 und 4 (nichtkomplementfixiert) diese histaminliberierenden Eigenschaften nicht haben sollen. Ebenso stellt man häufig fest, dass die Höhe des Autoantikörpertiters (z.B.: Myasthenia gravis [005, S.1316-1321; 072, S.1054-1059]) nicht unbedingt mit der Schwere der klinischen Symptomatik einhergeht. Diese Erkenntnis würde mit unseren Ergebnissen vereinbar sein, da wir keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Höhe des anti-FcεRIα-Autoantikörpertiters und der klinischen Symptomatik feststellen können.

Interessant wäre noch eine Untersuchung anti-FcεRIα-positiver Probanden im HRA gewesen, um festzustellen, bei wievielen der Western-Blot-Positiven das Auftreten von anti-FcεRIα-Autoantikörpern tatsächlich klinische Relevanz hat. Weitere Erkenntnisse hätten auch aus einer Subtypisierung [vgl. 023, S.244!] der in unserem Blot gefundenen anti-FcεRIα-Antikörper gewonnen werden können.

Die pathogenetische Relevanz von anti-FcεRIα-Autoantikörpern wurde in früheren Studien v.a. mittels Histamine-Releasing-Assays (HRA) geklärt. Erstmals gelang es 1993 Hide et al. [053, S.1599-1604] die Histaminfreisetzung aus Basophilen durch Zugabe von rsFcεRIα-Protein im Überschuss zu hemmen. Zu diesem Zeitpunkt war nur die IgE-abhängige Histamin-Freisetzung durch anti-IgE-Autoantikörper bekannt [036, S.695; 076, S.246], wobei allerdings von Greaves et al. [036, S.695] auch IgE-unabhängige Histaminfreisetzungsfaktoren bereits 1991 vermutet wurden. Hide et al. [053, S.1599-1604] konnten zeigen, dass in der IgG-Serumfraktion Antikörper mit Histaminfreisetzungsfähigkeit nachzuweisen sind, die mit IgE um die Bindungsstelle am FcεRI-Rezeptor konkurrieren. Da eine signifikante, konzentrationsabhängige Hemmung der Histaminfreisetzung durch Zugabe von löslichem rsFcεRIα gelang, darf von einer wichtigen Rolle von anti-FcεRIα-Autoantikörpern bei einer Subgruppe von CU-Patienten ausgegangen werden. In weiteren Untersuchungen konnten diese Ergebnisse eindeutig nachvollzogen werden [023, S.243; 024, S.2606; 090, S.1001; 120, S.461].

Nach heutiger Ansicht aktivieren anti-FcεRIα-Autoantikörper durch Quervernetzung der FcεRI-Rezeptoren Mastzellen und Basophile und führen so zur Freisetzung urtikariogener Mediatoren.

Darüber hinaus fordern mehrere Autoren außerdem das Vorhandensein eines zusätzlichen Serummediators, der für die Histaminfreisetzung bei CU-Patientenseren ohne anti-IgE- und anti-FcεRIα-Autoreaktivität verantwortlich sein soll [053, S. 1599; 090, S.1001; 120, S.461].

Es wird nun nochmals näher diskutierend auf Auffälligkeiten der Patientenbefragung eingegangen:

Unter den 39 hauttestpositiven Urtikariapatienten sind nur 3 Männer gegenüber 36 Frauen. Das Geschlecht des Probanden hat demnach auf das Ergebnis des Hauttests einen statistisch signifikanten Einfluss ( $p < 0.05$ ). In einer vergleichbaren Studie mit Hauttests wurden keine Angaben über das Geschlecht der Probanden gemacht [103, S.446-452]. In einer anderen Studie von Greaves et al. [105, S.443-450] wurde eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts hinsichtlich der Reaktivität in einem HRA (Histamin-Release-Assay) bei CU-Patienten konstatiert.

Wie bereits oben angesprochen, erhöht täglich oder mehrmals wöchentliches Auftreten urtikarieller Symptomatik die Wahrscheinlichkeit einer positiven Hautreaktion gegenüber Patienten, die seltener an klinischen Beschwerden leiden (siehe 3.4.4!).

Die Akutheit der Erkrankung hat entscheidenden Einfluss auf das Greaves-Test-Ergebnis ( $p < 0.05$ ): je kürzer die klinische Symptomatik zurückliegt, umso wahrscheinlicher ist eine positive Hauttestreaktion (siehe 3.4.5!).

51 von 89 Urtikariapatienten geben eine Auslösbarkeit urtikarieller Symptomatik durch physikalische Stimuli an (siehe 3.4.8!). Patienten mit Kälteurtikaria haben in 75% der Fälle positive Hauttestreaktionen. Vorhergehende Studien an CU-Patienten schlossen Patienten mit Physikalischer Urtikaria und Angioödemem immer aus. Unsere Patienten mit rezidivierenden Angioödemem haben in 43% der Fälle positive Hautreaktionen. Auch die anti-FcεRIα-Autoantikörpertiter sind in beiden letztgenannten Patientengruppen deutlich höher als in den anderen Kollektiven (siehe 3.3!).

Außerdem soll noch die tageszeitliche Schwankung des Beschwerdebildes näher beleuchtet werden. Bei 48% der Patienten scheint eine Beziehung zwischen Tageszeit und bevorzugter Manifestation urtikarieller Symptome zu bestehen (siehe 3.4.9!). 58 % Patienten beschreiben ein hauptsächlich nächtliches Auftreten von Quaddeln und Schwellungen, was damit erklärt werden kann, dass die endogene Kortikosteroidsynthese in der Nacht wesentlich niedriger als morgens und tagsüber ist (zirkadiane Rhythmik). Vergleichbare Ergebnisse zeigen Greaves et al. [105, S.447] in einer Untersuchung an 80 Patienten, die größtenteils ein bevorzugt abendliches und nächtliches Auftreten urtikarieller Effloreszenzen beschreiben .

Die Frage nach Begleiterkrankungen unseres Urtikariapatientenkollektivs bringt v.a. zwei interessante Ergebnisse: zum einen finden sich 22 unter den 89 Urtikariapatienten (25%), die an Schilddrüsenerkrankungen leiden, zum anderen klagten 14 Patientinnen über Störungen der Geschlechtshormonhomöostase (siehe 3.4.12!).

Im ersten Fall sind die Greaves-Testungen in 41 % der Fälle und die anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Autoreaktivität in 27% der Fälle positiv, was jeweils ungefähr der durchschnittlichen Häufigkeit aller Testpersonen entspricht. Hervorzuheben ist jedoch die erhöhte Inzidenz der Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen, die bereits bei mehreren Patientenstudien über die chronische Urtikaria aufgefallen ist [058, S.378; 071, S.66; 091, S.42; 095, S.351; 101, S.901; 122, S.187]. Einige Autoren sehen sogar die routinemäßige Untersuchung auf schilddrüsenpezifische Antikörper bei der Abklärung der chronischen Urtikaria als notwendig an [071, S.70; 101, S.905; 122, S.187]. Leznoff und Sussman [071, S.66] stellten 1989 an 90 Patienten mit chronisch idiopathischer Urtikaria einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schilddrüsenautoimmunität und schwerer CIU in mehr als 14 % der Fälle fest. Eine türkische Arbeitsgruppe um Turktas und Onal [122, S.187] fand bei einem CIU-Kollektiv von 94 Patienten ein signifikantes Auftreten schilddrüsenpezifischer Autoantikörper: bei 12% Thyroglobulin-Antikörper (TGA), in 10% der Fälle Thyroid-mikrosomale Antikörper (TMA).

Rumbyrt, Katz und Schocket [101, S.901-905] testeten an 10 konventionell austherapierten, euthyreoten CIU-Patienten mit schilddrüsenpezifischen Autoantikörpern den Einfluss der Behandlung mit Thyroxin auf die urtikarielle Symptomatik. Bei 7 Patienten kam es innerhalb von 4 Wochen zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden, die nach Absetzen der Thyroxinbehandlung bei 5 Patienten zurückkehrten. Die Autoren machen eine Unterdrückung der chronischen Thyroidstimulation durch die durch Thyroxingabe verminderte TSH-Sekretion für die klinische Besserung des Krankheitsverlaufs der CIU-Patienten verantwortlich. Des Weiteren stellen sie die These auf, dass die bei chronischer Schilddrüsenentzündung erzeugten Entzündungsmediatoren (z.B.: proinflammatorische Zytokine, histaminfreisetzende Faktoren, Autoantikörper) einen chronischen Entzündungsstatus erhalten und auch die Empfindlichkeitsschwelle von Mastzellen gegenüber endogenen Peptiden, exogenen Allergenen oder exogenen Stimuli (z.B.: Medikamente, Nahrungsmittel, physikalische Reize) herabsetzen. Durch die Thyroxinbehandlung nimmt die Schilddrüsenstimulation durch den negativen Feedback-Mechanismus der Hypophyse und die Reduktion des TSH-Spiegels ab. Obwohl es sich um eine Spekulation handelt, glauben Rumbyrt et al., dass die Autoantikörperbildung auf eine erhöhte immunologische Stimulation schließen lässt, die die Entstehung und/oder Persistenz einer chronischen Urtikaria beeinflussen kann. Diese These könnte sowohl die Unabhängigkeit der klinischen Symptomatik vom Autoantikörpertiter im Western-Blot als auch das Vorkommen von anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Autoantikörpern bei der Kontrollgruppe erklären. Die

chronische Urtikaria könnte demnach nur eine Form des Ausdrucks einer generell erhöhten Bereitschaft des Körpers zur Bildung von Autoantikörpern sein. Anti-FcεRIα-Autoantikörper wären das Produkt einer chronischen immunologischen Überstimulation, evtl. ausgelöst durch Schilddrüsenautoimmunität oder auch hormonell, und könnten deshalb auch bei Nicht-CU-Probanden nachweisbar sein.

Ein nächster Blick soll nun auf die vermutete Abhängigkeit zwischen positivem Hauttest und Störungen der Geschlechtshomöostase bei Frauen geworfen werden. In den bisher veröffentlichten Studien scheint es bei vielen chronischen Hauterkrankungen einen Zusammenhang zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und Krankheitsmanifestation zu geben. In unserem CU-Patientengut geben 14 Frauen derartige Störungen im Fragebogen an, 11 davon werden zum Testzeitpunkt diesbezüglich hormonell therapiert. Bemerkenswert dabei ist, dass 9 dieser 11 Frauen (82%) im Intrakutantest mit autologem Serum positive Reaktionen zeigen, 4 dieser 9 Patientinnen (44%) sind anti-FcεRIα-positiv und 2 der 9 (22%) anti-IgE-positiv im Western-Blot.

In verschiedenen Artikeln werden Entstehung und Verschlimmerung urtikarieller Beschwerden in Abhängigkeit von Progesteron [022, S.257; 047, S.426; 050, S.32-33; 068, S.201; 082, S.304; 130, S.792; 133, S.121] und Östrogenen [070, S.97; 110, S.25] ausführlich diskutiert. Bereits im Jahre 1971 entdeckten Farah und Shbaklu [022, S.257] Autoantikörper gegen progesteronproduzierende luteinisierende Zellen des Corpus luteum bei einer Patientin mit CU. Progesteron wurde in diesem und vielen anderen Fällen [047, S.426; 068, S.201; 082, S.304; 130, S.792; 133, S.121] als eindeutiger Auslöser der Urtikaria v.a. prämenstruell identifiziert. Zum einen werden Antiprogesteron-Antikörper als Auslöser diskutiert, zum anderen wird auch eine durch die Geschlechtshormone beeinflusste veränderte Immunreaktion als Begründung angeführt [130, S.793]. Des Weiteren könnte -wie von Gerretsen und Kramer [029, S.83] für bestimmte Stoffe gezeigt- die Hautempfindlichkeit gegenüber bestimmten Externa bei Patientinnen, die Hormonpräparate einnehmen, deutlich erhöht sein. Durch die Unterdrückung der Ovulation gelang oftmals eine erfolgreiche Therapie urtikarieller Beschwerden [022, S.261; 082, S.304]. Scheinbar paradoxerweise führt eine Schwangerschaft oft zum Abklingen der Symptomatik, wahrscheinlich durch Induktion einer Toleranz oder durch die Effekte einer erhöhten Steroidproduktion im Verlauf der Schwangerschaft [050, S.33; 068, S.202].

Auch Östrogene werden im Zusammenhang mit der v.a. prämenstruellen Entstehung urtikarieller Effloreszenzen genannt [070, S.97; 110, S. 125]. Mittels Intrakutantests mit Östrogenen sind derartige Sensibilisierungen nachweisbar, therapeutisch kann Tamoxifen als Antiöstrogen zur Beschwerdefreiheit führen.

In der Zusammenschau dieser vorgestellten Ergebnisse könnte ebenfalls wie bei der Schilddrüsenuntergruppe von einer Neigung bestimmter Patienten zur Ausbildung von Autoimmunität ausgegangen werden. In unserem Fall sind 9 von 11 hormonell behandelten

Patienten Greaves-Test-positiv, was eine Sensibilisierung der Patientinnen durch exogene Hormonzufuhr plausibel erklären könnte.

In unserem Fragebogen geben 6 von 43 prämenopausalen CU-Patientinnen (14%) eine eindeutige Verschlechterung ihrer CU in Abhängigkeit von der Menstruationsblutung an (siehe 3.4.21!). In diesen Fällen könnte einerseits eine Autoimmunreaktion gegen endogene Geschlechtshormone oder andererseits eine hormonell modifizierte Immunreaktion zugrundeliegen.

Schließlich soll noch ein Ausblick auf neuartige Behandlungsmöglichkeiten bei Versagen der herkömmlichen Therapien eingegangen werden, die sich durch diesen neuen Pathogeneseansatz der chronischen Urtikaria auf tun. Seitdem die autoimmune Genese chronischer Urtikaria beschrieben wurde, werden zunehmend immunregulatorische Medikamente und Verfahren zur alternativen Therapie der chronisch-idiopathischen Urtikaria eingesetzt [027, S.290-291; 033; 135, S.97]: Plasmapherese, -erstmalig von Greaves et al. 1992 [037, S.1078-1080] erfolgreich bei CIU-Patienten durchgeführt-, Cyclosporin A (low dose)-Therapie [002, S.273-275] und intravenöse  $\gamma$ -Globulintherapie [028, S.1-6] führen oft zu klinischen Remissionen. Auch ein biotechnologischer Therapieansatz durch intravenöse Injektion einer löslichen Form der  $\alpha$ -Untereinheit des Fc $\epsilon$ RI-Rezeptors für IgE, der die anti-Fc $\epsilon$ RI $\alpha$ -Autoantikörper spezifisch abfangen und blockieren könnte [052, S.626; 086, S.1631-1637; 116, S.814-815], ist vorstellbar.

## 5 Zusammenfassung

In der Absicht, ein klinisches Testsystem unter Berücksichtigung der neuen Erkenntnisse in der Pathogenese der chronischen Urtikaria zu entwickeln, wird 124 Probanden (89 Urtikariapatienten / 35 Nicht-Urtikariapatienten) autologes Serum intrakutan in 4 verschiedenen Verdünnungsstufen („Greaves-Test“) injiziert. In 48 Fällen (39%) kann eine urtikarielle Hautreaktion bei den Probanden festgestellt werden: das Patientenkollektiv mit chronischen Urtikariaformen (chronische Urtikaria, physikalische Urtikaria, rezidivierendes Angioödem) zeigt in 46 % der Fälle, Patienten mit akuter Urtikaria in 22 % und die Gruppe der Nicht-Urtikariapatienten in 23 % der Fälle einen positiven Hauttest bei einer der vier Serumverdünnungsstufen.

Durch die vierstufige Serumverdünnung kann eine Konzentrationsabhängigkeit der urtikariellen Hautreaktion konstatiert werden.

Der Testaufbau ermöglicht die richtig-positive Detektion von 39 Urtikariapatienten, gegenüber einer falsch-positiven Erkennung von 9 Nichturtikariapatienten. Durch die Serumverdünnung erhöht sich die Spezifität des Tests auf 100% ab einer Serumverdünnung von 1:100, wobei allerdings die Sensitivität des Tests abnimmt, so dass in der Serumverdünnung 1:100 und 1:1000 zwar alle Testpositiven CU-Patienten sind, jedoch nur noch 8 (12,3% der CU-Patienten) bzw. 4 (6,2% der CU-Patienten) CU-Patienten durch den Intrakutantest erkannt werden.

Die zum Test verwendeten Seren werden alle aliquotiert und bei -20°C tiefgefroren. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt die laborbiochemische Untersuchung der Probandenserum im Western-Blot auf anti-IgE- bzw. anti-FcεRIα-Autoantikörper, die laut neuerer Untersuchungen bei einer Subgruppe von CU-Patienten für eine Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und Basophilen verantwortlich sein sollen. Während anti-IgE-Autoantikörper auch bei anderen Hauterkrankungen vorkommen können, sind anti-FcεRIα-Autoantikörper als spezifisch für die chronische Urtikaria beschrieben worden [024, S.2606].

Im Western-Blot ist bei insgesamt 19 der 124 Seren (15%) anti-IgE-Reaktivität feststellbar: bei 25% der Atopiker, bei 16% der Erkrankten aus dem Urtikariaformenkreis und bei 5% der Gesunden/Sonstig Erkrankten.

Was die anti-FcεRIα-Autoreaktivität betrifft, so findet man bei einer Serumverdünnung von 1:50 in 37 von 136 (27%) Probandenserum eine positive Reaktion: 30% (27/89) sind Urtikariapatienten, aber 23% sind Nicht-Urtikariapatienten, was ein urtikariaspezifisches Auftreten anti-FcεRIα-spezifischer Antikörper nicht bestätigen kann. Die bei den Nicht-Urtikariapatienten gefundenen anti-FcεRIα-Autoantikörper könnten einem nicht-mediatorfreisetzenden IgG-Subtyp (IgG 2 und 4, nicht-komplementfixiert) zugeordnet

werden, wie sie von Maurer et al. [023, S.243] erst kürzlich für Patienten mit Autoimmunkrankheiten beschrieben wurden, oder biologisch inaktiv sein.

Im epidemiologischen Teil dieser Arbeit sind noch folgende Besonderheiten aufgefallen:

Während 69% des Gesamtkollektivs der Patienten mit CU Frauen sind, so überrascht, dass der Frauenanteil bei den hauttestpositiven CU-Patienten bei 92 % liegt.

Außerdem ist die Inzidenz der Schilddrüsenerkrankungen in unserem Patientengut mit 25% deutlich erhöht gegenüber der Normalbevölkerung. Hauttest, anti-IgE- und anti-FcεRIα-Reaktivität sind mit der Restgruppe vergleichbar.

12% der CU-Patientinnen werden zum Testzeitpunkt aufgrund von Störungen ihrer Geschlechtshormonhomöostase mit Hormonpräparaten behandelt. Interessanterweise zeigen 84 % (9/11) dieses Kollektivs positive Hautreaktionen im Greaves-Test, die anti-FcεRIα-Reaktivität ist mit 44% und anti-IgE-Reaktivität mit 22% leicht erhöht vorhanden.

In Hinblick auf den Hauttest kann des weiteren Folgendes festgestellt werden: je akuter und häufiger urtikarielle Symptomatik auftritt, desto häufiger ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Testreaktion im Greaves-Test.

Mit Hilfe des statistischen Berechnungsverfahrens der multiplen logistischen Regression kann der Einfluss des weiblichen Geschlechts mit  $p < 0.05$  und das Vorliegen einer chronischen Urtikariaform (CU, PU, RQU) mit  $p < 0.05$  als signifikant für das Auftreten eines positiven Greaves-Tests ausgemacht werden. Das Vorhandensein von anti-IgE- und/oder anti-FcεRIα-Autoantikörpern hat keine statistisch nachweisbare Signifikanz für eine positive Hautreaktion. Im Fisher's Exact Test kann noch die erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer urtikariellen Hautreaktion in Abhängigkeit von der Akutheit des Beschwerdebildes als statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ) erkannt werden.

Zum Abschluss unserer Untersuchungen darf gefolgert werden, dass sich der Intrakutantest mit autologem Serum (Greaves-Test) als zusätzliches Diagnostikum zur Abklärung der Genese einer chronisch-idiopathischen Urtikaria eignet.

Aufgrund des für die Routinediagnostik sehr aufwendigen in-vitro-Nachweises funktionell relevanter Autoantikörper, bietet sich das klinische Screening-Testsystem in Form eines Intrakutantestes mit autologem Serum vor allem bei Patienten mit chronischer therapierefraktärer Urtikaria an.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität des Hauttests auf das Vorliegen einer chronischen Urtikaria dürfte unter zeitlichen und praktischen Gesichtspunkten eine Testung in einer Serumverdünnung von 1:20 am aussagekräftigsten sein. Bei den Hauttest-Positiven ist dann eine weitergehende in-vitro-Diagnostik zur Detektion funktioneller anti-FcεRIα-Autoantikörper indiziert.

Vorliegende Untersuchungen haben neben anderen Studien gezeigt, dass Autoantikörper als urtikariaauslösendes Agens fungieren können. Aus diesem Grunde scheint es angebracht, dem Brodeltopf der Urtikaria ein Scheit mit Autoimmunität nachzulegen.

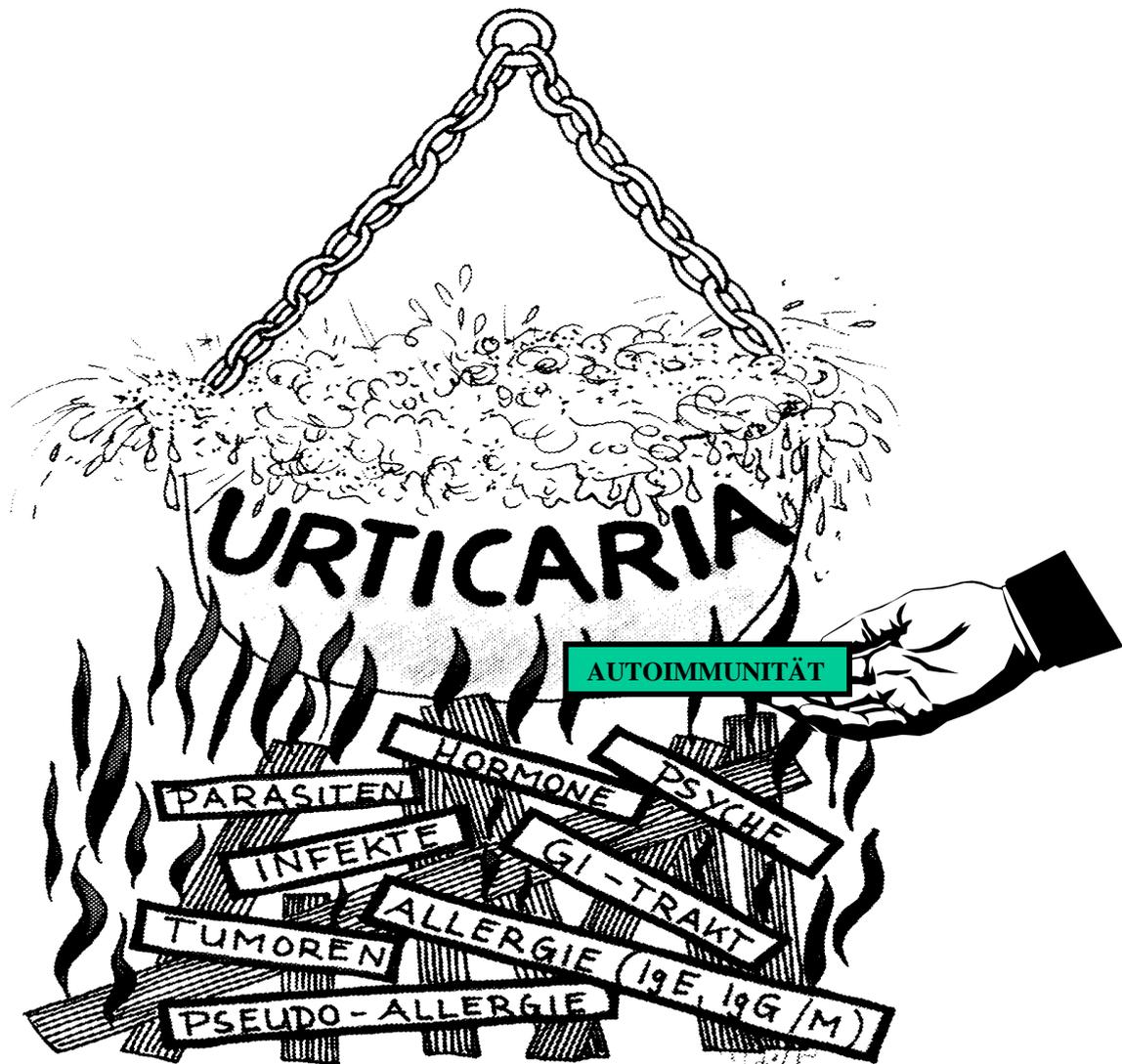


Abb. 29: ergänzter „Brodelpf“ der Urtikaria [modifiziert nach 097, S.102]

## 6 Anhang

### 6.1 Testprotokoll

#### Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

##### Technische Universität München

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring

Biedersteinerstr. 29 80802 München

☎ 089 - 4140 - 3192 Fax: 089 - 4140 - 3223

#### INTRAKUTANTEST (i.c.) MIT AUTOLOGEM SERUM (GREAVES'-TEST) BEI CHRONISCHER URTIKARIA

##### Patient:

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
Vorname: \_\_\_\_\_ Testarzt: \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Station/Poliklinik: \_\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_ Farbcode:  rot  grau  schwarz

Klinische Diagnose: \_\_\_\_\_

ANA:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein		Zeit:	Arzt/Person:
ENA:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Blutabnahme:		
Histobefund:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Zentrifugation <sup>1</sup> :		
DIF:	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	Verdünnungsreihe (Serum):		

Testbeginn<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

##### Ablesung nach:

	20 Minuten			6 h		24 h		Biopsie (24 h)	
	Quaddel	Erythem	Druckdolenz	Quaddel	Erythem	Quaddel	Erythem	Histo	DIF
Autologes Serum (unverdünnt) 100 % (V/V)									
Autologes Serum 10 % (V/V) <sup>3</sup>									
Autologes Serum 1% (V/V) <sup>3</sup>									
Autologes Serum 0,1 % (V/V) <sup>3</sup>									
HSA-Lösungsmittel (Smith-Kline Beecham)									
NaCl (0,9% G/V)									
Histamin (0,01 % G/V)									

Bei Rückfragen bitte wenden an: Dr. Ollert ☎ 3197 Piepser: 3235

<sup>1</sup>Zentrifugation mit 1050 g für 10 Minuten

<sup>2</sup>innerhalb von 60 Minuten nach der Blutabnahme

<sup>3</sup>HSA-Lösungsmittel (0,03 % G/V Humanserumalbumin, 0,4 % G/V Phenol in 0,9 % G/V NaCl)

## 6.2 Fragebogen

### URTIKARIAFRAGEBOGEN (BEGLEITEND ZUM GREAVES`-TEST)

*Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein !*

Urtikaria (Nesselsucht) ist ein durch juckende Quaddeln und/oder Schwellungen gekennzeichnetes Krankheitsbild. Den immer wiederkehrenden Hauterscheinungen können sehr viele unterschiedliche Auslöser zugrunde liegen. Um bei der Suche nach möglichen Auslösern möglichst gezielt vorgehen zu können, bitten wir Sie, die nachfolgenden Fragen vollständig zu beantworten. Vielen Dank.

**Name:** \_\_\_\_\_ **Vorname:** \_\_\_\_\_ **Geburtsdatum:** \_\_\_\_\_  
**Alter:** \_\_\_\_\_ **Geschlecht:** \_\_\_\_\_ **Telefonnummer:** \_\_\_\_\_  
**Heutiges Datum:** \_\_\_\_\_ **Versicherung:** \_\_\_\_\_ **ID:** \_\_\_\_\_

1. Wie lange besteht bei Ihnen schon die Urtikaria ? Seit: \_\_\_\_\_

2. Wie äußert sich das Auftreten einer Urtikaria bei Ihnen ?

- Es kommt nur zum Auftreten von oberflächlichen Quaddeln
- Es kommt nur zum Auftreten von tiefen Schwellungen
- Es kommt zu Quaddeln und Schwellungen

3. a) Wie häufig kommt es bei Ihnen zum Auftreten von urtikariellen Beschwerden (Quaddeln/Schwellung)?

- tagtäglich     mehrmals pro Woche     mehrmals pro Monat     in unregelmäßigen Abständen

3. b) Sind Ihre Quaddeln druckschmerzhaft ?

- ja     nein     weiß nicht

4. Wann traten bei Ihnen zum letzten Mal Quaddeln/Schwellungen auf ?

---

5. Wie lange bleiben bei Ihnen die Quaddeln oder Schwellungen bestehen ?

*Quaddeln:*

- kürzer als 1 Stunde
- bis zu 24 Stunden
- länger als 24 Stunden

*Schwellung:*

- bis zu 24 Stunden
- bis zu 72 Stunden
- länger als 72 Stunden

6. Bleiben nach dem Verschwinden der Quaddeln irgendwelche Hautverfärbungen zurück (braune Ablagerungen, bläuliche Flecken, rötliche Einblutungen, usw.) ?

- nein     ja

Wenn ja, beschreiben Sie diese Hauterscheinungen bitte kurz !

---

7. Sind bei Ihnen urtikarielle Hauterscheinungen durch die in dieser Frage unten genannten Reize auslösbar ?

- nein  ja

Wenn ja, auf welche Weise ? Durch:

- Druck/Kratzen  Kälte  Wärme  Körperliche Anstrengung/Schwitzen  
 Kontakt mit Wasser  Vibration  Sonnenstrahlen/UV-Strahlen

8. Nehmen oder nahmen Sie Medikamente gegen Ihre Urtikaria ein ?

- nein  ja

Wenn ja, welche und wann zum letzten Mal ?

---

9. Wurden von Ihren urtikariellen Hautveränderungen schon einmal Gewebeprobe(n) entnommen ?

- ja  nein

10. Wie groß sind Ihre Quaddeln ?

- stecknadelkopf- bis linsengroß  größer, etwa so groß wie \_\_\_\_\_

11. Treten Ihre Quaddeln oder Schwellungen bevorzugt an bestimmten Körperstellen auf ?

*Quaddeln:*

- nein  
 ja, nämlich \_\_\_\_\_

*Schwellung:*

- nein  
 ja, nämlich \_\_\_\_\_

12. Zu welcher Tageszeit treten die Quaddeln bevorzugt auf ?

- morgens  mittags  nachmittags  abends  nachts  kein Zusammenhang

13. Welche Beschwerden haben Sie in Zusammenhang mit Ihrer Urticaria schon einmal gehabt ?

- Juckreiz  Hautrötung  Kopfschmerzen  Übelkeit  
 Erbrechen  Schwindel  Bauchschmerzen  Fieber  
 Brennen der Haut  Atemnot  Gesichtsschwellung  Lippenschwellung  
 Gelenkschwellung  Genitalschwellung  schneller Puls  Magenschmerzen  
 Augenentzündungen  Durchfall  Lymphknotenschwellung  
 Sonstige Beschwerden:
- 

14. Leidet jemand in Ihrer Familie an Urticaria ?

- nein  ja, nämlich \_\_\_\_\_

15. Leiden Sie oder litten Sie an:

- |  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| <input type="radio"/> Milchschorf                | <input type="radio"/> Neurodermitis        | <input type="radio"/> Heuschnupfen           | <input type="radio"/> allergischem Asthma    |
| <input type="radio"/> Lebererkrankungen          | <input type="radio"/> Nierenerkrankungen   | <input type="radio"/> Schilddrüsenerkrankung | <input type="radio"/> Magenbeschwerden       |
| <input type="radio"/> rheumatischen Erkrankungen | <input type="radio"/> Migräne              | <input type="radio"/> Zahn-/Kieferproblemen  | <input type="radio"/> Hormonstörungen        |
| <input type="radio"/> Enzymdefekten              | <input type="radio"/> Nebenhöhleninfektion | <input type="radio"/> Ohrentzündungen        | <input type="radio"/> Virusinfektionen       |
| <input type="radio"/> Pilzbefall                 | <input type="radio"/> Wurminfektionen      | <input type="radio"/> Parasitenbefall        | <input type="radio"/> Depressionen           |
| <input type="radio"/> Diabetes                   | <input type="radio"/> Autoimmunkrankheiten | <input type="radio"/> Gicht                  | <input type="radio"/> bösartige Erkrankungen |
- Sonstige Erkrankungen bzw. genauere Beschreibung einer oben genannten Erkrankung :
- 
- 

Ich habe/hatte bisher keine der oben angeführten Erkrankungen

16. Können Sie sich zu Beginn der Urtikaria an besondere Ereignisse oder akute Erkrankungen erinnern ?

- nein  ja

Wenn ja ,welche Ursachen machen Sie für das Auftreten Ihrer Urticaria verantwortlich ?

---

---

17. Gibt es bestimmte Faktoren, die Ihre Urticaria verschlimmern ?

- nein  ja

Wenn ja, welche ?:

- Alkohol  Streß  Nikotin  Sonstiges:\_\_\_\_\_

18. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein ?

- nein  ja

Wenn ja , welche und in welcher Dosierung ?:\_\_\_\_\_

19. Nehmen Sie unten aufgeführten Medikamente gelegentlich ein ?

- nein  ja

- |   |                                       |  |                                    |
|---|---------------------------------------|--|------------------------------------|
| <input type="radio"/> Schmerzmittel         | <input type="radio"/> Rheumamittel    | <input type="radio"/> Grippemittel             | <input type="radio"/> Abführmittel |
| <input type="radio"/> Schlafmittel          | <input type="radio"/> Hormone         | <input type="radio"/> Antibiotika (Penicillin) | <input type="radio"/> Vitamine     |
| <input type="radio"/> Homöopathische Mittel | <input type="radio"/> Sonstiges:_____ |  |                                    |

Wenn ja, welche (bitte ankreuzen!) und wie oft ?

---

---

**20.** Sind bei der Einnahme von Medikamenten (auch Impfungen, Narkosen, Infusionen, Röntgenkontrastmittel...) schon einmal Unverträglichkeitsreaktionen aufgetreten ?

nein  ja

Wenn ja, bei welchen Medikamenten, und wie äußerte sich diese Unverträglichkeit ?

---

---

**21.** Sind Ihnen Nahrungsmittelunverträglichkeiten aufgefallen ?

nein  ja

Wenn ja, bei welchen Nahrungsmitteln ? Bei:

Nüssen  Früchten  Fisch  Ei  Milch  Obst  Käse  
 Gewürzen  Wurst  Erdbeeren  Tomaten  Schokolade  Farbstoffe  
 Weißwein  Bier/Alkohol  Chininhaltige Getränke (z.B. Schweppes)  Konserven  
 Konservierungsstoffe (Benzoesäure, Sorbat...)  Süßstoff  Sonstige: \_\_\_\_\_

Beschreiben Sie Nahrungsmittel und Beschwerden genauer !

---

---

**22.** Reagieren Sie auf bestimmte Luftallergene ?

nein  ja

Wenn ja, bei welchen Luftallergenen ?

Gräserpollen  Kräuterpollen  Baumpollen  Hausstaub/ -milbe  
 Schimmelpilze  Sonstige: \_\_\_\_\_

**23.** Reagieren Sie auf Kontaktallergene mit Rötung oder Quaddelbildung ?

nein  ja

Wenn ja, auf welche ?

Tiere  Pflanzen  Kosmetika  Farbstoffe  Latex  Metalle (Nickel ...)  
 Holz  Nahrungsmittel  Sonstiges: \_\_\_\_\_

Beschreiben Sie bitte vermutete Auslöser und deren Wirkung genauer !

---

---

**24.** Welchen Beruf üben Sie aus ?

---

---

25. Bessert sich oder verschwindet die Urtikaria im Urlaub ?

ja

nein

eventuell

26. Haben Sie schon in der Behandlung der Urticaria „alternative Heilmethoden“ (Heilpraktiker, Homöopathie, Naturheilverfahren...) ausprobiert ?

nein

ja

Wenn ja, welche?: \_\_\_\_\_

Wie waren Ihre Erfahrungen damit ?

---

27. Befinden sich metallische Gegenstände (Schrittmacher, Gelenkprothesen, Metallplatten/-schrauben, Zahnspangen...) in Ihrem Körper ?

nein

ja

Wenn ja, welche?: \_\_\_\_\_

28. Gibt es Ihrer Meinung nach eine bestimmte Jahreszeit, in der Ihre urtikariellen Beschwerden bevorzugt auftreten ?

nein

vielleicht

ja

Wenn ja, welche Jahreszeit?: \_\_\_\_\_

**Für Frauen:**

29. Sehen Sie einen Zusammenhang zwischen Verschlimmerung der Urticaria und Ihrer Regelblutung ?

nein

vielleicht

ja

Wenn ja, beschreiben Sie den Zusammenhang bitte genauer:

---

30. Nehmen Sie die „Anti-Baby-Pille“ ?

nein

ja

Wenn ja, welches Präparat?: \_\_\_\_\_ seit: \_\_\_\_\_

Verändern sich Ihre urtikariellen Beschwerden in Abhängigkeit von Einnahme und Nichteinnahme der Pille ?

nein

unsicher

ja

Wenn ja, wie?: \_\_\_\_\_

**Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !**

## 7 Literaturverzeichnis

001 Armenaka M., Rosenstreich D.L. The Pathophysiology of Chronic Urticaria. Clin Rev Allergy 10 (1992) 257-279
002 Barlow R.J., Kobza Black A., Greaves M.W. Treatment of severe, chronic urticaria with cyclosporin A. Eur J Dermatol 3 (1993) 273-275
003 Barlow R.J., Ross E.L., MacDonald D.M., Kobza Black A., Greaves M.W. Mast cells and T lymphocytes in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 25 (1995) 317-322
004 Beavil A.J., Beavil R.L., Chan C.M.W., Cook J.P.D., Gould H.J., Henry A.J., Owens R.J., Shi J., Sutton B.J., Young R.J. Structural basis of the IgE-FcεRI interaction. Biochem Soc Trans 21 (1993) 968-972
005 Besinger U.A., Toyka K.V., Hömberg M., Heininger K., Hohlfeld R., Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: Long term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. Neurology 33 (1983) 1316-1321
006 Bieber T., de la Salle H., Wollenberg A., Hakimi J., Chizzonite R., Ring J., Hanau D., de la Salle C. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for Immunoglobulin E (FcεRI). J Exp Med 175 (1992) 1285-1290
007 Bishop P.C., Wisnieski J.J., Christensen J. Recurrent Angioedema and Urticaria. West J Med 159 (1993) 605-608
008 Bjerke T., Poulsen L., Zionchek K., Nielsen L.P., Kochan J., Jardieu P. Expression of the High-Affinity Immunoglobulin E Receptor Alpha-Subunit in Human Blood Eosinophils Int Arch All Immunol 113 (1997) 302-304
009 Black Kobza A. The pathogenesis of Urticaria. Keio J Med 46 (1997) 37-39
010 Blank U., Ra C., Kinet J.-P. Characterization of truncated α chain products from human, rat and mouse high affinity receptor for immunoglobulin E. J Biol Chem 266 (1991) S. 2639-2646
011 Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. Dermatologie und Venerologie. Springer Verlag 1994, 4. Auflage 373-401
012 Champion R.H. Urticaria. Textbook of Dermatology. Blackwell, 1979 1099-1107
013 Charlesworth E.N. Urticaria and angioedema: a clinical spectrum. Annals of allergy, asthma & immunology 76 (1996) 484-495
014 Church M.K., Levi-Schaffer K.: The human mast cell. J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 155-160
015 Cieslewicz G., Dahinden C. Cytokines in the regulation of basophil effector functions. Allergy & Asthma Proc. 17 (1996) 13-16
016 Conroy M.C., Adkinson N.F., Lichtenstein L.M. Measurement of IgE on human basophils: relation to serum IgE and anti-IgE-induced histamin release. J Immunol 118 (1977) 1317-1321
017 Czech W., Stadler B.M., Schöpf E., Kapp A. IgE autoantibodies in atopic dermatitis - occurrence of different antibodies against the CH3 and the CH4 epitopes of IgE. Allergy 50 (1995) 243-248

018 Daeron M., Malbec O., Latour S., Arock M., Fridman W.H. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. J Clin Invest 95 (1995) 577-585
019 Dahinden C.A., Bischoff St.C., Brunner T., Krieger M., Takafuji S., de Weck A.L. Regulation of mediator release by human basophils: importance of the sequence and time of addition in the combined action of different agonists. Int Arch Allergy Immunol 94 (1991) 161-164
020 Davis F.M., Gosset L.A., Pinkston K.L., Liou R.S., Sun L.K., Kim Y.W., Chang N.T., Chang T.W., Wagner K., Bews J. et al. Can anti-IgE be used to treat allergy ? Springer Semin Immunopathol 15 (1993) 51-73
021 Elias J., Boss E., Kaplan A.P. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: Prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. J Allergy Clin Immunol 78 (1986) 914-918
022 Farah F.S., Shbaklu Z. Autoimmune progesterone urticaria. J Allergy Clin Immunol 48 (1971) 257-261
023 Fiebiger E., Hammerschmid F., Stingl G., Maurer D. Anti-FcεRIα Autoantibodies in Autoimmune-mediated Disorders. J Clin Invest 101 (1998) 243-251
024 Fiebiger E., Maurer D., Holub H., Reininger B., Hartmann G., Woisetschläger M., Kinet J.-P., Stingl G. Serum IgG Autoantibodies Directed against the •-Chain of Fc•RI: A Selective Marker and Pathogenetic Factor for a Distinct Subset of Chronic Urticaria Patients ? J Clin Invest 96 (1995) 2606-2612
025 Fiebiger E., Stingl G., Maurer D. Anti-IgE and anti-Fcε RI autoantibodies in clinical allergy. Current opinion in Immunology 8 (1996) 784-789
026 Fine R.M. The Fine page: autoimmune basis for chronic idiopathic urticaria. Int J Dermatol 33 (1994) 164-165
027 Fox R.W. Update on Urticaria and Angioedema (Hives). Allergy Proc 16 (1995) 289-292
028 Gelfand E.W. Intervention in autoimmune disorders: creation of a niche for intravenous gamma globulin therapy. Clin Immunol Immunopathol 53 (1989) 1-6
029 Gerretsen G., Kramer J., Nater J.P. Immune reactivity of women on hormonal contraceptives. Dinitrochlorobenzene sensitisation test and skin reactivity to irritants. Contraception 19 (1979) 83-89
030 Gordon J.R., Cockcroft D.W., Li X.-H. Cytokine Expression on Cross-Linking of Human Tissue Fc Epsilon RI. Int Arch Allergy Immunol 113 (1997) 269-271
031 Gounni A.S., Lamkhioued B., Ochiai K., Tanaka Y., Delaporte E., Capron A., Kinet J.-P., Capron M. High affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defense against parasites. Nature 367 (1994) 183-186
032 Grabbe J., Czarnetzki B.M. Akute und chronische Urtikaria. Dtsch. med. Wschr. 117 (1992) 1365-1370
033 Grabbe J., Zuberbier T., Jeep S., Czarnetzki B.M. Chronische Urtikaria: diagnostisches und therapeutisches Vorgehen. In: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie Hrsg.: Braun-Falco O., Plewig G., Meurer M. Springer Verlag, 1992
034 Grant J.A., Humbert M., Taborda-Barata L., Sihra B.S., Kon O.M., Rajakulasingam K., Durham S.R., Kay A.B. High-Affinity IgE Receptor Fc Epsilon RI Expression in Allergic Reactions. Int Arch Allergy Immunol 113 (1997) 376-378

035 Grattan C.E.H., Boon A.P., Eady R.A.J., Winkelmann R.K. The Pathology of the Autologous Serum Skin Test Response in Chronic Urticaria Resembles IgE-Mediated Late-Phase Reactions. Int Arch Allergy Immunol 93 (1990) 198-204
036 Grattan C.E.H., Francis D.M., Hide M., Greaves M.W. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 21 (1991) 695-704
037 Grattan C.E.H., Francis D.M., Slater N.G.P., Barlow R.J., Greaves M.W. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. Lancet 339 (1992) 1078-1080
038 Grattan C.E.H., Wallington T.B., Warin R.P., Kennedy C.T.C., Bradfield J.W. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 114 (1986) 583-590
039 Grattan C.E.H., Walpole D., Francis D.M., Niimi N., Dootson G., Edler S., Corbett M.F., Barr R.M. Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria : basopenia is related to serum histamine releasing activity. Clin Exp Allergy 27 (1997) 1417-1424
040 Grattan C.E.H., Walpole D.A., Dootson G.M., Edler S., Francis D.M., Corbett M.F. Basophils in chronic urticaria. Clin Exp Dermatol 20 (1995) 275-278
041 Greaves M.W. Chronic urticaria. N Engl J Med 332 (1995) 1767-1772
042 Greaves M.W., Plummer V.M., McLaughlan P., Stanworth D.R. Serum and cell bound IgE in chronic urticaria. Clin Allergy 4 (1974) 265-271
043 Grönneberg R., Raud J. Effects of local treatment with salmeterol and terbutaline on anti-IgE-induced wheal, flare, and late induration in human skin. Allergy 51 (1996) 685-692
044 Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J., Agnello V., Kaplan A.P. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. J Invest Derm 90 (1988) 213-217
045 Hakimi J., Seals C., Kondas J.A., Pettine L., Danho W., Kochan J. The $\alpha$ -subunit of the human IgE receptor (Fc $\epsilon$ RI) is sufficient for high affinity IgE binding. J Biol Chem 265 (1990) 22079-22081
046 Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Harms Verlag, Kiel, 1992.
047 Hart R. Autoimmune Progesterone Dermatitis. Arch Dermatol 113 (1977) 426-430
048 Hebert J., Bernier D., Mourad W. Detection of auto-anti-idiotypic antibodies to Lol p I (rey I) IgE antibodies in human sera by the use of murine idiotypes: levels in atopic and non-atopic subjects and effects of immunotherapy. Clin Exp Immunol 80 (1990) 413-419
049 Hendricks W.M. Histamine release in chronic idiopathic urticaria. N Engl J Med 329 (1993) 1583
050 Henz B.M., Zuberbier T., Grabbe J. Urtikaria. Springer Verlag, 1996, 2. Auflage.
051 Hide M., Francis D.M., Barr R.M., Greaves M.W. Skin mast cell activation by autoantibodies in urticaria and therapeutic implications. In: Biological and Molecular Aspects of Mast Cell and Basophil Differentiation and Function. NewYork, Raven Press 1995 183-192
052 Hide M., Francis D.M., Grattan C.E.H., Barr R.M., Winkelmann R.K., Greaves M.W. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria: new evidence suggests an auto-immune basis and implications for treatment. Clin Exp Allergy 24 (1994) 624-627

053 Hide M., Francis D.M., Grattan C.E.H., Hakimi J., Kochan J.P., Greaves M.W. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med 328 (1993) 1599-1604
054 Holgate St.T. Allergologie. Ullstein-Mosby-Verlag, Berlin-Wiesbaden, 1996
055 Inganäs M., Johanson S.G.O., Bennich H. Anti-IgE Antibodies in Human Serum: Occurrence and Specificity. Int Arch Allergy Immunol 65 (1981) 51-61
056 Janeway C.A., Travers P. Immunologie. Spektrum Akademischer Verlag, 1995.
057 Jouvin M.-H., Numerof R.P., Kinet J.-P. Signal transduction through the conserved motifs of the high affinity IgE receptor FcεRI. Semin Immunol 7 (1995) 29-35
058 Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. Br J Dermatol 104 (1981) 369-382
059 Jung et al. Urtikaria. Duale Reihe Dermatologie, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995 51-56
060 Kanwar A.J., Greaves M.W. Approach to the patient with chronic urticaria. Hospital Practice 31 (1996) 175-189
061 Keown M.B., Ghirlando R., Young R.J., Beavil A.J., Owens R.J., Perkins S.J., Sutton B.J., Gould H.J. Hydrodynamic studies of a complex between the Fc fragment of human IgE and a soluble fragment of the FcεRI α chain. Proc Natl Acad Sci 92 (1995) 1841-1845
062 Kermani F., Niimi N., Francis D.M., O'Donnell B., Black A.K., Hafizi S., Yacoup M., Greaves M.W., Barr R.M. Characterization of a novel mast cell-specific histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. J Invest Dermatol 105 (1995) 452
063 Kern F., Lichtenstein L.M. Defective histamine release in chronic urticaria. J Clin Invest 57 (1976) 1369-1377
064 Kirschfink M., Rother K. Das Serum-Komplement-System. Allergologie 6 (1997) 275-282
065 Klubal R., Osterhoff B., Wang B., Kinet J.-P., Maurer D., Stingl G. The High-Affinity Receptor for IgE is the predominant IgE-binding structure in lesional skin of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol 108 (1997) 336-342
066 Kuna P., Kaplan A.P. Relationship of histamin-releasing factors and histamin-releasing inhibitory factors to chemokine group of cytokine. Allergy & Asthma Proc. 17 (1996) 5-11
067 Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T 4 Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T 4. Nature 227 (1970) 680-685
068 Leech S.H., Kumar P. Cyclic urticaria. Annals of Allergy 46 (1981) 201-203
069 Lehach J.G., Rosenstreich D.L. Clinical Aspects of Chronic Urticaria. Clin Rev Allergy 10 (1992) 281-301
070 Leylek Ö.A., Ünlü S., Öztürkcan, Cetin A., Sahin M., Yildiz E. Estrogen dermatitis. Eur J Obstet Gynecol 72 (1997) 97-103

071 Leznoff A., Sussman G.L. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity : A study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol 84 (1989) 66-71
072 Lindstrom J., Seybold M.E., Lennon V.A., Whittingham S., Duane D.D. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic value. Neurology 26 (1976) 1054-1059
073 MacDonald S.M., Rafnar T., Langdon J., Lichtenstein L.M. Molecular identification of an IgE-dependent histamine-releasing factor. Science 269 (1995) 688-690
074 MacGlashan D.M. Releasability of human basophils: cellular sensitivity and maximal histamine release are independent variables. J Allergy Clin Immunol 91 (1993) 605-615
075 Malveaux F.J., Conroy M.C., Adkinson N.F.J., Lichtenstein L.M. IgE receptors on human basophils. J Clin Invest 62 (1978) 176-181
076 Marone G., Casolaro V., Paganelli R., Quinti I. IgG anti-IgE from atopic dermatitis induces mediator release from basophils and mast cells. J Invest Dermatol 93 (1989) 246-252
077 Marone G., Casolaro V., Patella V., Florio G., Trigianni M. Molecular and Cellular Biology of mast cells and basophils. Int Arch All Immunol 114 (1997) 207-217
078 Matthews C.N.A., Saihan E.M., Warin R.P. Urticaria-like lesions associated with systemic lupus erythematosus: response to dapsone. Br J Dermatol 99 (1978) 455-457
079 Maurer D., Fiebiger E., Ebner C., Reininger B., Fischer G.F., Wichlas S., Jouvin M.-H., Schmitt-Egenolf M., Kraft D., Kinet J.-P., Stingl G. Peripheral blood dendritic cells express FcεRI as a complex composed of FcεRIα- and FcεRIγ-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. J Immunol 157 (1996) 607-616
080 Maurer D., Fiebiger E., Reininger B., Wolff-Winiski B., Jouvin M.-H., Kilgus O., Kinet J.-P., Stingl G. Expression of functional high affinity Immunoglobulin E receptors (FcεRI) on monocytes of atopic individuals. J Exp Med 179 (1994) 745-750
081 Maurer D., Stingl G. Immunoglobulin E-Binding Structures on Antigen-Presenting Cells Present in Skin and Blood. J Invest Dermatol 104 (1995) 707-710
082 Mittman R.J., Bernstein D.I., Steinberg D.R., Enrione M., Bernstein I.L. Progesterone-responsive urticaria and eosinophilia. J Allergy Clin Immunol 84 (1989) 304-310
083 Möller A., Zuberbier T., Chatraïne-Hess S., Henz B.M. Bedeutung der Fokussuche für die Urtikaria-Diagnostik. Allergologie 11 (1995) 547-552
084 Murphy G.M., Greaves M.W., Zolman P.E., Winkelmann R.K. Cholinergic urticaria, passive transfer experiments from human to monkey. Dermatologica 177 (1988) 338-340
085 Nagpal S., Shanthi K.N., Kori R., Schroder H., Metcalfe D.D., Rao P.V.S. Induction of allergen-specific IgE and IgG responses by anti-idiotypic antibodies. J Immunol 142 (1989) 3411-3415
086 Naito K., Hirama M., Okumura K., Ra C. Soluble form of the human high-affinity receptor for IgE inhibits recurrent allergic reaction in a novel mouse model of type I allergy. Eur J Immunol 25 (1995) 1631-1637
087 Nawata Y., Koike T., Hosokawa H., Tomioka H., Yoshida S. Anti-IgE Autoantibody In Patients With Atopic Dermatitis. J Immunol 135 (1985) 478-482
088 Nechansky A., Pursch E., Effenberger F., Kricek F. Characterization of monoclonal antibodies directed against the α-subunit of the human IgE high-affinity receptor. Hybridoma 16 (1997) 441-446

089 Nielsen E.W., Gran J.T., Straume B., Mellbye O.J., Johansen H.T., Mollnes T.E. Hereditary angio-oedema: new clinical observations and autoimmune screening, complement and kallikrein-kinin analyses. J Intern Med 239 (1996) 119-130
090 Niimi N., Francis D.M., Kermani F., O'Donnell B.F., Hide M., Kobza-Black A., Winkelmann R.K., Greaves M.W., Barr R.M. Dermal Mast Cell Activation by Autoantibodies Against the High Affinity IgE Receptor in Chronic Urticaria. J Invest Derm 106 (1996) 1001-1006
091 O'Donnell B.F., Swana G.T., Kobza Black A., Greaves M.W. Organ and non organ specific autoimmunity in chronic urticaria. Br J Dermatol 133 (1993) 42
092 O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J., Morgan M., Greaves M.W. The impact of chronic urticaria on the quality of life. Br J Dermatol 136 (1997) 197-201
093 Padlan E.A., Helm B.A. Modelling study of IgE/receptor interactions. Biochem Soc Trans 21 (1993) 963-967
094 Paul E., Greilich K.-D. Zur Epidemiologie der Urtikariaerkrankungen. Der Hautarzt 42 (1991) 366-375
095 Peltz S., Barchuk W., Oppenheimer J., Druce H., Bielory L. Chronic angio-oedema of the tongue associated with pernicious anaemia and Hashimoto's thyroiditis. Clin Exp Dermatol 20 (1995) 351-352
096 Quaranta J.H., Rohr A.S., Rachelefsky G.S. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. Ann Allergy 62 (1989) 421-424
097 Ring J. Angewandte Allergologie. München, 1992, 2. Auflage 97-103
098 Riske F., Hakimi J., Mallamaci M., Griffin M., Pilson B., Tobkes N., Lin P., Danho W., Kochan J., Chizzonite R. High Affinity Human IgE Receptor (Fc•RI). J Biol Chem 266 (1991) 11245-11251
099 Ritter C., Bättig M., Krämer R., Stadler B.M. IgE hidden in immune complexes with anti-IgE autoantibodies in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 88 (1991) 793-801
100 Rorsman H. Basophilic Leucopenia in different forms of urticaria. Acta Allergologica 17 (1962) 168-184
101 Rumblyrt J.S., Katz J.L., Schocket A.L. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. J Allergy Clin Immunol 96 (1995) 901-905
102 Russel J.R., Bhogal B., Dash A., Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. Br J Dermatol 108 (1983) 695-703
103 Sabroe R.A., Grattan C.E.H., Francis D.M., Barr R.M., Kobza Black A., Greaves M.W. The autologous serum skin test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Derm 140 (1999) 446-452
104 Sabroe R.A., Greaves M.W. The Pathogenesis of Chronic Idiopathic Urticaria. Arch Dermatol 133 (1997) 1003-1008
105 Sabroe R.A., Seed P.T., Francis D.M., Barr R.M., Kobza Black A., Greaves M.W. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRIα or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 40 (1999) 443-450
106 Schäfer T., Ring J. Epidemiology of Urticaria. In: Epidemiology of Clinical Allergy. Monogr. Allergy, Burr M.L. (Hrsg.) Basel, 1993, 31: S. 49-60

107 Schroeder J.T., MacGlashan D.W. The basophil. J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 429-433
108 Schröpl F. Die chronische Urtikaria. gustav fischer taschenbuch, 1986.
109 Schwartz L.B. Mast cells and their role in urticaria. J Am Acad Dermatol 25 (1991) 190-204
110 Shelley W.B., Shelley E.D., Talanin N.Y., Santoso-Pham J. Estrogen dermatitis. J Am Acad Dermatol 32 (1995) 25-31
111 Shimizu A., Tepler I., Benfey P.N., Berenstein E.H., Siraganian R.P., Leder P. Human and rat mast cell high-affinity immunoglobulin E receptors: Characterization of putative $\alpha$ -chain gene products. Proc Natl Acad Sci 85 (1988) 1907-1911
112 Sihra B.S., Kon O.M., Grant J.A., Kay A.B. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc $\epsilon$ RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: Relationship to total serum IgE concentrations. J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 699-706
113 Stadler B.M., Rudolf M.P., Zürcher A.W., Miescher S., Vogel M. Anti-IgE in allergic sensitization. Immunol Cell Biol 74 (1996) 195-200
114 Stadler B.M., Stämpfli M.R., Miescher S., Furukawa K., Vogel M. Biological Activities of Anti-IgE Antibodies. Int Arch Allergy Appl Immunol 102 (1993) 121-126
115 Stämpfli M.R., Rudolf M., Miescher S., Pachlopnik J.M., Stadler B.M. Antigen-specific inhibition of IgE binding to the high-affinity receptor. J Immunol 155 (1995) 2948-2954
116 Stingl G. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der chronisch-rezidivierenden Urtikaria, Interview mit Prof. G. Stingl (Wien). Der Hautarzt 47 (1996) 814-815
117 Stingl G., Maurer D. IgE-mediated allergen presentation via Fc epsilon RI on antigen-presenting cells. Int Arch Allergy Immunol 113 (1997) 24-29
118 Sussman G.L. Konzepte zur Pathogenese der Urtikaria. Sondorama 1/1991, Sonderdruck Sandoz Pharma AG 13-20
119 Sutton B.J., Gould H.J. The human IgE network. Nature 366 (1993) 421-428
120 Tong L., Balakrishnan G., Kochan J.P., Kinet J.-P., Kaplan A.P. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. J All Clin Immunol 99 (1997) 461-465
121 Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: Procedure and some applications. Proc Natl Acad Sci USA 76 (1979) 4350-4354
122 Turktas I., Gokcora N., Demirsoy S., Cakir N., Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. Int J Dermatol 36 (1997) 187-190
123 Valacer D.J., O'Reilly M.E., Illowite N.T., Bonagura V.R. Identification of anti-idiotypic antibodies in the sera of ryegrass-allergic and nonallergic individuals. J Allergy Clin Immunol 88 (1991) 349-355
124 Valenta R., Natter S., Seiberler S., Grote M. Isolation of cDNAs coding for IgE autoantigens: a link between atopy and autoimmunity. Int Arch Allergy Immunol 113 (1997) 209-212
125 Vogel M., Miescher S., Biaggi C., Stadler B.M. Human anti-IgE antibodies by repertoire cloning. Eur J Immunol 24 (1994) 1200-1207

<p>126 Wallenstein B., Kersten W.  Untersuchungsergebnisse eines Urtikariakollektivs.  Allergologie 3 (1984) 115-119</p>
<p>127 Wang B., Rieger A., Kilgus O., Ochiai K., Maurer D., Födinger D., Kinet J.-P., Stingl G.  Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via FcεRI.  J Exp Med 175 (1992) 1353-1365</p>
<p>128 Westermeier R.  Elektrophorese-Praktikum.  VCH Verlagsgesellschaft, 1990.</p>
<p>129 Westermeier R., Gronau S., Schickle H.  Semidry-Blotting von Proteinen aus SDS- und IEF-Polyacrylamidgelen.  Pharmacia LKB Sonderdruck SD RE-072.</p>
<p>130 Wilkinson S.M., Beck M.H., Kingston T.P.  Progesterone-induced urticaria - need it be autoimmune ?  Br J Dermatol 133 (1995) 792-794</p>
<p>131 Williams R.C., Griffiths R.W., Emmons J.D., Field R.C.  Naturally occurring human antiglobulins with specificity for gamma-E.  J Clin Invest 51 (1972) 955-963</p>
<p>132 Xia H.-Z., Zweiman B., Schwartz L.B.  Levels of tryptase, chymase, and FcεRIα messenger RNA in human skin are unchanged after IgE-dependent stimulation of cutaneous mast cells in vivo.  J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 224-226</p>
<p>133 Yee K.C., Cunliffe W.J.  Progesterone-induced urticaria: response to buserelin.  Br J Dermatol 130 (1994) 121-123</p>
<p>134 Zuberbier T., Schwarz S., Hartmann K., Pfrommer C., Carnetzki B.M.  Histamine releasability of basophils and skin mast cells in chronic urticaria.  Allergy 51 (1996) 24-28</p>
<p>135 Zweiman B., Valenzano M., Atkins P.C., Tanus T., Getsy J.A.  Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria.  J Allergy Clin Immunol 98 (1996) 89-98</p>

## 8 Liste der Abbildungen

Abb 1: Biologische Effekte von Mastzellmediatoren, Proteasen und Zytokinen. TNF- $\alpha$ , Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$ ; bFGF, basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor; PAF, Plättchen Aktivierender Faktor; SCF, Stammzell-Faktor. [aus 014, S. 157]

Abb 2: Modellvorstellung der ersten Schritte der Signaltransduktion des Fc $\epsilon$ -Rezeptors I: durch Bindung des entsprechenden Antigens an die über den Fc-Teil an den Fc $\epsilon$ RI gebundenen IgE-Moleküle erfolgt die Aktivierung der Tyrosinkinase Lyn an der  $\beta$ -Kette. Lyn phosphoryliert sowohl die  $\beta$ - und  $\gamma$ - Kette als auch die Tyrosinkinase Syk, die wiederum die Phospholipase C $\gamma$ 1 aktiviert. [aus 057, S.33]

Abb. 3: Mastzellaktivierung durch Anti-IgE und Substanz P [054, S. 62]

Abb.4:Diagnoseverteilung unter den 89 Urtikariapatienten. AU, akute Urtikaria; CU, chronische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; PU, physikalische Urtikaria.

Abb. 5: Diagnoseverteilung der Kontrollgruppe (35 Nicht-Urtikariapatienten). AT, Atopiker; G, Gesunde; SO, Sonstige Hautkranke.

Abb. 6: Diagnosen der 14 Patienten mit Autoimmunkrankheiten. LE, Lupus erythematodes; PV, Pemphigus vulgaris; DM, Dermatomyositis; BP, Bullöses Pemphigoid.

Abb. 7: Zuordnung der einzelnen Probandenkollektive in die jeweiligen Altersgruppen (absolut)

Abb. 8: Versuchsanordnung für den Semidry-Blot (entlehnt aus der Immobilon-P Transfer Membrane Produktbeschreibung)

Abb. 9: Intrakutantestung mit autologem Serum am rechten volaren Vorderarm einer Patientin mit chronischer Urtikaria.

(Bild: Photoabteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München)

Man erkennt die Abhängigkeit der urtikariellen Hautreaktion von der Serumverdünnung (1:1, 1:10, 1:100, 1:1000).

Histamin (HIS) als Positivkontrolle ist deutlich positiv.

Die Negativkontrollen (NaCl und HSA) zeigen bis auf die Stichreaktion keine urtikarielle Hautreaktion.

Abb. 10: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in mindestens einer der 4 Verdünnungsstufen (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 11: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:1 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 12: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:10 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 13: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:100 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 14: Testergebnisse des Intrakutantests mit autologem Serum innerhalb der einzelnen Probandenkollektive in der Verdünnung 1:1000 (absolut).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb.15: Relatives Auftreten positiver Hauttestergebnisse innerhalb der einzelnen Patientenkollektive abhängig von der Serumverdünnung

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb.16: Relativer Anteil der Patienten mit chronischer Urtikaria an der Gesamtzahl der positiven Hauttestergebnisse abhängig von der Serumverdünnung.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 17: Die blaue Kurve zeigt die verdünnungsabhängige Zunahme der Spezifität unseres Testsystems, einhergehend mit einer verdünnungsabhängigen Abnahme der Sensitivität (rot eingezeichnet).

Abb. 18: Auftreten positiver bzw. negativer Hautreaktionen bei Urtikariapatienten (CU, AU, PU, RQU) und Nicht-Urtikariapatienten (AT, SO, G).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 19: Vergleich der Hautreaktionen bei Formen der chronischen Urtikaria (CU, PU, RQU), bei akuter Urtikaria (AU) und der Kontrollgruppe (AT, SO, G).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 20: Verteilung der anti-IgE Autoreaktivität innerhalb der verschiedenen Probandenkollektive

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 21: Vergleich der anti-IgE Autoreaktivität bei Atopikern (AT), Urtikariapatienten (CU, PU, RQU, AU) und dem Kollektiv der Gesunden und sonstig Erkrankten (G, SO).

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Abb. 22: Western-Blot zur anti-IgE Autoantikörperdetektion. Positivität in allen 3 Verdünnungsstufen.

Abb. 23: Western-Blot zur anti-FcεRIα Autoantikörperdetektion. Positivität in allen 3 Verdünnungsstufen.

Abb. 24: Anti-FcεRIα Autoreaktivität der einzelnen Probandenkollektive bei der Serumverdünnung 1:10.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde; AI, Autoimmunpatienten.

Abb. 25: Anti-FcεRIα Autoreaktivität der einzelnen Probandenkollektive bei der Serumverdünnung 1:20.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde; AI, Autoimmunpatienten.

Abb. 26: Anti-FcεRIα Autoreaktivität der einzelnen Probandenkollektive bei der Serumverdünnung 1:50.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde; AI, Autoimmunpatienten.

Abb. 27: Geschlechtsverteilung der Urtikariapatienten insgesamt (Diagramm links) im Vergleich zum Geschlecht der hauttestpositiven Urtikariapatienten (Diagramm rechts).

Abb. 28: Die Akutheit des Auftretens urtikarieller Beschwerden hat einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Hauttestergebnis. Bei zeitlich naher Testung am Symptom ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Hauttests erhöht ( $p < 0.05$ ).

Abb. 29: modifizierter „Brodeltopf der Urtikaria“ nach Ring [097, S. 102]

## 9 Liste der Tabellen

Tab. 1: Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Probandenkollektive (absolut)

Tab. 2: Verdünnungsabhängige Verteilung hauttestpositiver Patienten innerhalb der verschiedenen Probandenkollektive.

CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Tab. 3: Verteilung der anti-FcεRIα Autoreaktivität der im Hauttest Positiven aus den einzelnen Patientenkollektiven. CU, chronische Urtikaria; AU, akute Urtikaria; PU, physikalische Urtikaria; RQU, rezidivierendes Quincke-Ödem; AT, Atopiker; SO, sonstige Hauterkrankungen; G, Hautgesunde.

Tab. 4: Einfluß der Häufigkeit des Auftretens von urtikariellen Effloreszenzen auf das Hauttestergebnis.

Tab. 5: Die Akutheit des Auftretens urtikarieller Beschwerden hat einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Hauttestergebnis. Bei zeitlich naher Testung am Symptom ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Hauttests erhöht ( $p < 0.05$ ).

## 10 Danksagung

Im Rahmen meiner Promotionsarbeit habe ich viele nette Menschen kennengelernt, bei denen ich mich sehr herzlich bedanken möchte:

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring für die dermatologische Ausbildung und die Bereitstellung der „Infrastruktur“ für meine Doktorarbeit bedanken.

Eine große Hilfe war die sehr gute Kooperation mit der Allergieabteilung der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, welche die Rekrutierung einer derartigen Probandenzahl erst möglich machte. Insbesondere danke ich dafür den beiden Oberärzten Herrn Prof. Dr. med. Rakoski und Herrn Dr. med. Dr. rer. nat. Jeßberger und den Schwestern der Abteilung, nicht zuletzt auch wegen des guten Arbeitsklimas.

Großer Dank gebührt auch Frau Cordula Ebner von Eschenbach, die mich viele Wochen in ihrem Labor ertragen musste.

Ein Dankeschön den vielen Freunden, Kommilitonen und Bekannten, die für diese Arbeit als Kontrollgruppe zur Verfügung standen und dafür „bluten“ mussten.

Mit Hilfe der freundlichen Unterstützung der Herren Dr. med. Heinz-Peter Sedlmaier (Kreiskrankenhaus Wegscheid) und Dr. med. Walter Terletzki (Allgemeinarzt Hauzenberg) war mir die Testung in meiner Heimat (Kontrollgruppe) möglich.

Wichtige Substanzen für den FcεR1α-Antikörpernachweis wurden uns dankenswerterweise von Herrn Dr. Baumrucker vom Novartis Forschungsinstitut in Wien zur Verfügung gestellt.

Dank schulde ich dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München (IMSE) für die Betreuung der Arbeit im Hinblick auf die statistische Auswertung.

In Computer- und Layoutfragen konnte ich mich auf die Unterstützung von den Herren Karl Goldmann und Franz Schuster aus Wegscheid verlassen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern Johann und Waltraud Pupeter für die materielle Ermöglichung meines Medizinstudiums, bei meinem Bruder Klaus dafür, dass ich seinen Computer für die Arbeit benutzen durfte und bei meiner wunderbaren Frau Kristina für das Probelesen und die moralische Unterstützung.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. med. habil. Markus Ollert, inzwischen Universitätsprofessor, für die ausgesprochen gute Betreuung dieser Doktorarbeit bedanken. Für die Überlassung des Themas, seine guten Ideen, für seine Unkompliziertheit und v.a. dafür, dass er mich sehr eigenständig arbeiten lies, aber trotzdem immer da war, wenn ich ihn brauchte.

Trotz manch schwerer Stunde v.a. im Labor war die Doktorarbeit für mich ein großer Gewinn. Ich werde stets wohlwollend an meine Zeit „am Biederstein“ zurückdenken und wünsche allen dort das Beste für Ihre Zukunft.