

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka

Mastzelltryptase und chronische spontane
Urtikaria

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jolanta Monika Kozak

aus
Posen/Polen

Jahr
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Przybilla

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ch. P. Sommerhoff

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. D. Ludolph-Hauser

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2007

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	5
2	Stand des Wissens	6
2.1	Urtikaria	6
2.1.1	Epidemiologie.....	6
2.1.2	Klinische Manifestation	6
2.1.3	Pathogenese	7
2.1.4	Ursachen der akuten und chronischen Urtikaria.....	8
2.2	Mastzelle	9
2.2.1	Aktivierung der Mastzelle	10
2.3	Mastzelltryptase.....	11
2.3.1	Biologische Funktion der Mastzelltryptase.....	12
2.3.2	Mastzelltryptase und Anaphylaxie.....	12
2.3.3	Mastzelltryptase und Mastozytose.....	13
2.3.4	Mastzelltryptase und chronische Urtikaria.....	13
3	Fragestellung.....	14
4	Material und Methoden	14
4.1	Patienten.....	14
4.2	Erfasste Parameter	14
4.2.1	Klinische Ausprägung.....	14
4.2.2	Entzündungsparameter.....	15
4.2.3	Mastzelltryptase	15
4.2.4	Gesamt-IgE-Konzentration	15
4.2.5	Autoantikörper	15
4.2.6	Mikrobielle Triggerfaktoren.....	15
4.2.7	Statistische Methoden	16
5	Ergebnisse	16
5.1	Patienten.....	16
5.2	Erkrankungsdauer	16
5.3	Typen der Urtikaria	17
5.4	Mastzelltryptasekonzentration	17
5.5	Quaddel-Scorewert	17
5.6	Gesamt-IgE-Konzentration	18
5.7	C-reaktives-Protein	18
5.8	Antinukleäre Antikörper	19
5.9	Helicobacter-pylori-Besiedlung	19
5.10	HNO-Infekte.....	19
5.11	Urologische Erkrankungen.....	19
5.12	Darmparasitenbefall.....	19
6	Mastzelltryptasekonzentration und Erkrankungsparameter	20
6.1	Geschlecht und MTK.....	20
6.2	Erkrankungsdauer und MTK.....	20
6.3	Quaddel-Scorewert und MTK.....	20
6.4	Gesamt-IgE-Konzentration und MTK.....	20
6.5	C-reaktives-Protein und MTK.....	21
6.6	Antinukleäre Antikörper und MTK.....	21
6.7	Helicobacter-pylori-Besiedlung und MTK	24
6.8	HNO-Infekte und MTK	24
6.9	Urologische Erkrankungen	24

6.10 Darmparasitenbefall und MTK	26
6.11 Patienten mit besonderen Begleiterkrankungen	26
7 Diskussion.....	27
7.1 Patienten.....	27
7.2 Erkrankungsdauer	28
7.3 Typen der Urtikaria	28
7.4 Mastzelltryptasekonzentration	28
7.5 Quaddel-Scorewert	29
7.6 Gesamt-IgE-Konzentration	31
7.7 C-reaktives-Protein	31
7.8 Antinukleäre Antikörper	31
7.9 Helicobacter-pylori-Besiedlung	33
7.10 HNO-Infekt	34
7.11 Urologische Erkrankungen.....	34
7.12 Darmparasitenbefall.....	35
7.13 Patienten mit Begleiterkrankungen	35
8 Zusammenfassung	36
9 Literaturverzeichnis	37
10 Danksagung.....	48
11 Lebenslauf.....	49

„Es ist eine gute Fähigkeit, seinen Zustand mit einem künstlerischen Auge ansehen zu können und selbst in Leiden und Schmerzen, die uns treffen, in Unbequemlichkeiten und dergleichen jenen Blick der Gorgo zu haben, der augenblicklich alles zu einem Kunstwerk versteinert: jenen Blick aus dem Reiche, wo kein Schmerz ist.“

Friedrich Nietzsche

„Salus aegroti suprema lex“: Das Heil des Kranken ist oberstes Gesetz.

Hippokrates

1 Einleitung

Haut und Schleimhaut begrenzen den Leib des Menschen nicht nur im Sinne einer Einengung, sondern im Sinne einer Formung, eines Schutzes und verleihen der Haut eine Sinnesfunktion.

Das Krankheitsbild der Urtikaria ist durch die Effloreszenz der Quaddel, ein interstitielles Ödem des Koriums, gekennzeichnet. Sie wird je nach Erscheinungsform in eine akute, meist einmalige Erkrankung und in eine chronische Form bei einer Bestandsdauer von mehr als sechs Wochen eingeteilt. Die akute Urtikaria ist eine häufige Erkrankung. 12-15% der Bevölkerung sind mindestens einmal im Laufe des Lebens von einer akuten Urtikaria betroffen. Auslöser lassen sich trotz exakter Anamnese und Diagnostik in den meisten Fällen nicht sichern. Aufgrund der Selbstlimitierung der Erkrankung ist eine weitergehende Diagnostik nur in wenigen Ausnahmen notwendig. Die akute Urtikaria geht in weniger als 1% der Fälle in eine chronische Urtikaria über.

Die chronische Urtikaria kann eine durchschnittliche Verlaufsdauer von mehreren Jahren bis Jahrzehnten annehmen. Obwohl die Symptome der Urtikaria einfach diagnostiziert und behandelt werden können, ist die zugrunde liegende Ätiopathogenese zumeist unklar. Die Erkrankung geht für die Patienten mit einem hohen Leidensdruck aufgrund des ständig quälenden und irritierenden Pruritus einher. Sie stellt eine diagnostische Herausforderung an den Behandelnden und an den Patienten dar. Viele Mühen werden unternommen, der Patient unterzieht sich sogar stark beschneidenden Eliminationsdiäten und bei einer fast unüberschaubaren Vielzahl an vermuteten Ursachen begibt man sich auf die Suche nach der sprichwörtlichen Nadel im Heuhaufen. Letztendlich wird bis zu 30-50% die Diagnose einer chronischen idiopathischen Urtikaria gestellt. Auch die Idee einer psychosomatischen Erkrankung liegt bei der großen Anzahl an möglichen Ursachen nicht fern [50][77].

Die Mastzelle gilt als das Schlüsselement der Urtikaria, da ihre Aktivierung alle klinischen Symptome der Nesselsucht auszulösen vermag. Da die urtikarielle Effloreszenz Folge einer Mastzelldegranulation mit lokaler kapillärer Permeabilitätssteigerung ist, stellte sich die Frage, ob es für diese Degranulation einen laborchemisch fassbaren Wert und damit einen möglichen Prädiktor für den Schweregrad und Verlauf gibt. Wir untersuchten die Mastzelltryptasekonzentration (MTK) im Serum von Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria und ihren Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik sowie mit möglichen Triggerfaktoren.

2 Stand des Wissens

2.1 Urtikaria

Urtikaria ist der Oberbegriff für eine Gruppe heterogener Erkrankungen, denen unterschiedliche Ursachen oder Auslöser zugrunde liegen.

Das morphologische Erscheinungsbild der Urtikaria wird durch die klassische Effloreszenz die Quaddel oder Urtika charakterisiert. Sie besitzt drei wesentliche Charakteristika: 1. ein dermales Ödem mit umgebender Rötung, die durch einen Axonreflex (Reflexerythem) hervorgerufen wird, 2. einen gleichzeitig auftretenden, lokalisierten Juckreiz bzw. ein leichtes Brennen und 3. eine spontane Rückbildung des Ödems nach wenigen Minuten oder einigen Stunden mit Restituto ad integrum. Statt der dermalen Ödeme kann es auch zu einer Schwellung tieferer Gewebe der Haut und Schleimhäute kommen. Diese diffusen, manchmal schmerzhaften, nicht immer geröteten, nicht juckenden Schwellungen, werden Angioödeme genannt. Sie treten besonders häufig im Gesicht auf, wo die Dermis dünn und das subkutane Gewebe locker angeordnet sind. Synonyma sind Quincke-Ödem oder Urticaria profunda. Bei manchen Patienten treten ausschließlich Angioödeme auf, nicht selten ist eine Kombination aus Quaddeln und Angioödem vorzufinden. Urtikaria und Angioödeme können auch als Teilsymptome anaphylaktischer Reaktionen auftreten.

2.1.1 Epidemiologie

Urtikariaerkrankungen gehören zu den häufigsten Hauterkrankungen. 12-15% aller Menschen leiden einmal im Laufe des Lebens an einer akuten Urtikaria, wobei die Inzidenz insbesondere im Kindesalter und jungen Erwachsenenalter hoch ist. Die Prävalenz der chronischen Urtikaria wird in der Allgemeinbevölkerung mit 0,1-4% angegeben, wobei das weibliche Geschlecht mit 1,5:1 überwiegt[5]. Ein Anstieg der Inzidenz der Urtikaria ist in den letzten Jahren offenbar nicht zu verzeichnen[26].

2.1.2 Klinische Manifestation

Das Spektrum der klinischen Manifestationen der verschiedenen Urtikariatypen ist groß. Aufgrund des zeitlichen Verlaufs unterteilt man die Urtikaria in zwei große Gruppen, nämlich die akute Urtikaria einerseits und die chronische Urtikaria andererseits. Jede länger als sechs Wochen andauernde Urtikaria wird definitionsgemäß der chronischen Form zugerechnet. Bei weniger als 1% der Patienten mit akuter Urtikaria geht die Krankheit in eine chronische Form über[31]. Daneben gibt es eine Einteilung nach physikalischen Auslösern. Zusätzlich bestehen einige Sonderformen und Erkrankungen, die aus historischen Gründen der Urtikaria zugeordnet werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Klassifikation der Urtikariaerkrankungen nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)[89].

Tabelle 1: Klassifikation der Urtikaria nach AWMF-Leitlinien [89]

<i>a) Nach Erkrankungsverlauf</i>	<i>Dauer</i>
Spontane Urtikaria	
Akute Urtikaria	< 6 Wochen; meist tägliches, plötzliches Auftreten
Chronische Urtikaria	> 6 Wochen; spontanes Auftreten von Urticae:
1. chronische kontinuierliche Urtikaria	täglich
2. chronische rezidivierende Urtikaria	Symptombfreiheit bis zu mehreren Wochen
<i>b) Nach physikalischen Auslösern</i>	<i>Auslösender Faktor</i>
Physikalische Kontakturtikaria	
1. Urticaria factitia	Mechanische Scherkräfte(Quaddeln nach 1-5min)
2. Verzögerte Druckurtikaria	Vertikaldruck (Latenz von 3-8 Std.)
3. Kälteurtikaria	Kalte Luft / Wasser / Wind
4. Wärmeurtikaria	Lokale Wärme
5. Lichturtikaria	UV-Strahlen oder sichtbares Licht
6. Vibrationsurtikaria / -angioödem	Vibrierende Kräfte, z.B. Presslufthammer
<i>c) sonstige Formen der Urtikaria</i>	
1. Cholinerge Urtikaria	
2. Adrenerge Urtikaria	
3. Nichtphysikalische Kontakturtikaria	
4. Aquagene Urtikaria	
<i>d) Erkrankungen , die aus historischen Gründen zur Urtikaria zählen</i>	
1. Urtikariavaskulitis	
2. Urtikaria pigmentosa (Mastozytose)	
3. Familiäre Kälteurtikaria (Vaskulitis)	
4. Hereditäres / Erworbenes Angioödem bei C1-Inhibitor-Mangel	

2.1.3 Pathogenese

Von Hippokrates wurde die Urtikaria als eigenständiges Krankheitsbild erkannt. Der Durchbruch zum modernen Verständnis der Urtikaria gelang jedoch mit der Entdeckung der Mastzelle durch Paul Ehrlich (1879), des Histamins durch Dale und Wardlaw (1910) und des IgE-Antikörpers durch Ishizaka (1966)[31][38]. Pathophysiologischer Hintergrund ist bei der oberflächlichen Quaddel die Stimulation der Mastzelldegranulation in der oberen Dermis, gefolgt von der Ausschüttung von Mediatoren mit nachfolgender Weitstellung der Venolen und Lymphgefäße, was zur Permeabilitätssteigerung führt.

Bei Angioödemem spielt sich diese Reaktion in der unteren Dermis und Subkutis ab. Dem Mediator Histamin wird hierbei die wichtigste Rolle zugeschrieben. Die Reflexrötung der Quaddel wird durch antidrome Stimulation der freien Nervenenden durch Histamin mit Freisetzung von Substanz P und entsprechender Vasodilatation vermittelt. Bei länger anhaltenden Quaddeln dürften chemotaktische Mediatoren der Mastzelle für das auftretende entzündliche Infiltrat verantwortlich sein. Schon innerhalb weniger Minuten werden Adhäsionsmoleküle im urtikariellen Gewebe exprimiert. Für die schnelle Einwanderung von Neutrophilen und Eosinophilen kommen chemotaktische Lipide wie Leukotriene und Plättchen-aktivierender Faktor (PAF), für später auftretende Infiltrate mit Monozyten und T-Helferlymphozyten Interleukin (IL-8)[56] in Frage. Andere Mastzellprodukte aktivieren auch das Komplementsystem und können so durch Anaphylatoxine (z.B. C3a, C5a) ebenfalls eine Gewebeschwellung, eine weitere Zelleinwanderung und eine zusätzliche Stimulation der Mastzellen bewirken[64]. Zudem ist bekannt, dass sich das Zielgewebe hinsichtlich seiner Reaktivität in Abhängigkeit von modulierenden Entzündungsmediatoren und Hormonen ändert. Dies könnte z.B. die Verschlechterung einer chronischen rezidivierenden Urtikaria bei Virusinfekt oder unter psychischem Stress erklären[31]. Die Pathomechanismen einer Mastzellvermehrung bei der Mastozytose und Urtikaria sind bisher ungeklärt. Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen und physikalischen Urtikaria wurde eine Mastzellvermehrung um den Faktor 2,4 in der Dermis nachgewiesen[27][75]. Die Hochregulierung endothelialer Adhäsionsmoleküle und Zytokine auch in unbefallener Haut sowie vermehrtes P-Selektin im Serum zeigen eine systemische Aktivierung des kutanen Entzündungssystems bei der Urtikaria an[87].

2.1.4 Ursachen der akuten und chronischen Urtikaria

Bereits im 4. Jahrhundert vor Christus erkannte Hippokrates die Assoziation zwischen einer generalisierten Erkrankung des ganzen Körpers mit dem Erscheinungsbild der Urtikaria an der Haut. Trotz vieler Fortschritte bei der Identifizierung von unterschiedlichen Auslösern insbesondere in den letzten zwei Jahrzehnten kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine Klassifikation der Urtikaria aufgrund möglicher Ursachen nicht getroffen werden. Im Mittelpunkt der Forschung standen infektiöse Trigger[39], pseudoallergische Reaktionen[85] und Autoimmunreaktionen, insbesondere durch IgE-Rezeptor-Autoantikörper[35].

Als gesichert gilt, dass die häufig vermuteten IgE-vermittelten Typ-I-Reaktionen nur selten Auslöser (0,9%) der akuten Urtikaria sind, während assoziierte akute Atemwegsinfekte (39,3%) und Medikamentenunverträglichkeiten (9,2%) häufiger erscheinen[32]. Bei der chronischen Urtikaria sollen dagegen meist Pseudoallergien auf Nahrungsmittel (73%) und seltener chronische Entzündungen des oberen Magendarmtraktes (u.a. *Helicobacter-pylori*) (11%) eine Rolle spielen[32]. Störungen des Magen-Darm-Traktes sollen für die Auslösung und Unterhaltung einer chronischen Urtikaria in Betracht kommen. Vermutet wird, dass infolge gesteigerter Permeabilität der Darmwand bei umschriebenen entzündlichen Veränderungen die Resorption von enteral zugeführten nutritiven, bakteriellen, mykotischen oder parasitären Proteinen ermöglicht wird, welche dann als Antigen wirksam werden können. Infolge gestörter enzymatischer Verdauung sollen Nahrungsproteine nicht bis zu Aminosäuren abgebaut werden können und nach Resorption als Peptide antigenwirksam werden. Schließlich könnte auch eine pathologische Darmbesiedlung zu der Sensibilisierung gegen Bakterien oder Pilzen führen[5]. Letztlich sind die Ergebnisse vieler Studien zu den Ursachen der chronischen Urtikaria sehr uneinheitlich.

In 50- 80% lässt sich bei der chronischen Urtikaria trotz umfangreicher Diagnostik kein auslösendes Agens eruieren[86]. In den vielen Fällen, in denen keine Ursache gefunden werden kann (chronische „idiopathische“ Urtikaria), geht man unter anderem auch von einer kausalen Bedeutung von Autoantikörpern aus, die gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor gerichtet sind[22]. Manche Autoren sehen allerdings den Stellenwert der Autoantikörper bei der chronischen Urtikaria hauptsächlich als sekundär und nicht als krankheitsauslösend an [32].

2.2 Mastzelle

Mastzellen spielen eine zentrale Rolle bei allergischen Soforttypreaktionen. Die Mastzelle wurde erstmals 1878 von Paul Ehrlich beschrieben[14]. Er wählte diese Bezeichnung aufgrund ihres üppigen, mit Granula wie „gemästet“ erscheinenden Aussehens.

Mastzellen sind 6-17 µm große mononukleäre Zellen mit zahlreichen zytoplasmatischen Granula. Sie sind gewebsständige Granulozyten und als reife Mastzellen nicht im peripheren Blut vorhanden. Ihre Abstammung von CD-34-positiven Stammzellen aus dem Knochenmark wurde 1994 in vivo nachgewiesen[18]. Die pluripotente CD-34-positiven Stammzellen des Knochenmarkes entwickeln sich unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren zu den jeweiligen blutbildenden Zell-Linien sowie zu Mastzell-Vorläufern[84]. Wodurch die Mastzellvorläufer, die mit dem peripheren Blut zirkulieren, zur Einwanderung in die Gewebe veranlasst werden, ist bisher nicht bekannt. Wahrscheinlich werden sie durch chemotaktische Substanzen, die bei entzündlichen Prozessen freigesetzt werden, angezogen und verlassen die Gefäße mittels Bindung an exprimierte Adhäsionsmoleküle[81]. Als Potente chemotaktische Substanzen gelten für Mastzellen unter anderem der Stammzellfaktor (stem cell factor, SCF) die aktivierten Komplementfaktoren C3a und C5a, Interleukin-8 und der Wachstumsfaktor Transforming growth factor beta, (TGF-beta)[29].

Hautmastzellen sind hauptsächlich im subpapillären Raum lokalisiert. Im Vergleich zu anderen Geweben sind Mastzellen in der Haut mit ungefähr 7000 Zellen/mm³ sehr zahlreich vorhanden[5]. Sie finden sich aber in fast allen Organen und gruppieren sich besonders um Nerven, Blut- und Lymphgefäße. Insbesondere sind sie in den Organen vertreten, welche die Grenzflächen des Organismus nach außen bilden, nämlich Haut, Lunge und Gastrointestinaltrakt. Auch im Gehirn werden zahlreiche Mastzellen angetroffen.

Die weitere Differenzierung der Mastzelle erfolgt in den verschiedenen Geweben, wahrscheinlich erneut gesteuert von Zytokinen und extrazellulären Matrixkomponente, dem jeweiligen Mikromilieu entsprechend[47].

In der Zellmembran der Mastzelle finden sich diverse Rezeptoren für Wachstumsmoleküle, darunter der SCF-Rezeptor c-Kit und Sekretionsaktivatoren wie der hochaffine IgE-Rezeptor [20]. In den Geweben sind Mastzellen langlebig[58]. Mitosen finden sich nur selten, so dass eine Mastzellvermehrung am ehesten durch Einwanderung von Vorläuferzellen aus dem peripheren Blut stattfindet.

Mastzellen besitzen einerseits präformierte, in sekretorischen Granula gelagerte Mediatoren wie Histamin, Proteoglykane (Heparin, Chondroitinsulfat), TNF-alpha und die Serinprotease Mastzelltryptase. Andere Mediatoren werden nach Mastzellaktivierung sehr schnell neu generiert, darunter Leukotriene, Komplementfaktoren, Interleukine u.a. [33].

Es gibt zwei Arten von Mastzellen, welche nach den in ihnen enthaltenen Proteasen definiert werden[10]. MCT-Mastzellen enthalten nur Tryptase und werden hauptsächlich in den Alveolarwänden und in der Dünndarmmukosa gefunden. MCTC-Mastzellen enthalten sowohl Tryptase als auch Chymase und sind der vorherrschende Typ in der Dermis, der Submukosa des Darmes und den Blutgefäßen[68].

Aufgrund ihres ubiquitären Vorkommens spielen Mastzellen und die Mastzelltryptase bei vielen Hauterkrankungen eine Rolle. Beispiele dafür sind die Psoriasis, der Lichen ruber, das atopische Ekzem, das bullöse Pemphigoid und der Pemphigus vulgaris, die Porphyria cutanea tarda und die Sklerodermie. Auch bei der Wundheilung sowie der Graft-versus-host disease kann eine lokale Vermehrung von Mastzellen nachgewiesen werden. Bei neoplastischen Erkrankungen der Haut wie z.B. dem sklerodermiformen Basalzellkarzinom, dem spinözellulärem Karzinom und dem malignem Melanom können Mastzellvermehrungen im Tumorstroma gefunden werden[48].

2.2.1 Aktivierung der Mastzelle

Der Ausdruck „Allergie“ wurde erstmals 1906 durch von Pirquet geprägt und meint eine veränderte Reaktivität beim zweiten oder folgenden Kontakt mit einem „Agens“. Zur allergischen Sofort-Typ-I-Reaktion bedarf es zunächst eines sensibilisierenden Erstkontaktes mit einem Antigen. An der Eintrittspforte des Allergens in den Körper, z.B. auf Schleimhautoberflächen, findet zunächst eine Antigenpräsentation durch antigenpräsentierende Zellen (APC) und damit die Stimulation der B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion statt. Das entstehende IgE sensibilisiert zunächst die örtlichen Mastzellen, und erst das überschüssige IgE tritt in den Blutkreislauf über und bindet an zirkulierende Basophile als auch an gewebeständige Mastzellen im ganzen Körper. Obwohl die Halbwertszeit von IgE im Serum nur 2,5 Tage beträgt, bleiben Mastzellen bemerkenswerterweise nach einem Serumkontakt mit IgE bis zu 12 Wochen sensibilisiert. Für diese Bindung des IgE-Antikörpers haben Mastzellen auf ihrer Oberflächenmembran spezifische Fc-Rezeptoren. Hat die Bindung des IgE-Antikörpers auf der Mastzelloberfläche stattgefunden, spricht man von Mastzellsensibilisierung. Beim erneuten Kontakt mit einem Antigen kommt es zu einer Kreuzvernetzung der IgE-Antikörper auf der Mastzelloberfläche durch das Antigen und zur Freisetzung von Mediatoren aus den Mastzellen.

Diese gut definierte, IgE-vermittelte Aktivierung der Mastzelle über den Fc-Rezeptor bei der Soforttypreaktion ist ein möglicher Mechanismus, der zur Mastzelldegranulation führt. Eine Kreuzvernetzung kann aber z.B. auch durch divalente Anti-IgE-Antikörper erfolgen. Andererseits können die Fc-Rezeptoren der Mastzelle, ohne Anwesenheit von IgE-Antikörpern, auch direkt über Anti-Fc-Rezeptorantikörper kreuzvernetzt werden. Der Fc-Rezeptor für IgE besteht aus zwei α - und zwei β -Ketten. Gegen jede dieser Komponenten können Anti-Fc-Rezeptorantikörper gebildet werden. Unter experimentellen Bedingungen können die Rezeptoren mit kovalent verbundenen IgE-Dimeren überbrückt oder Zuckeranteile des IgE über sogenannte Lektine (kohlenhydratbindende Glykoproteine, z.B. in Erdbeeren) miteinander verknüpft werden[61].

Neben den aufgeführten Mechanismen, die eine Verbindung zwischen den Fc-Rezeptoren herstellen, gibt es noch andere Faktoren, die eine degranulierende Wirkung auf Mastzellen haben. Die wichtigsten von ihnen sind die In-vivo-Spaltprodukte der Komplementaktivierung, also die Anaphylatoxine C3a und C5a. Daneben kennt man noch viele Substanzen mit direkter aktivierender Wirkung auf die Mastzelle, so genannte Histaminliberatoren, wie z.B. Mellitin, Hauptbestandteil des Bienengifts, sowie Pharmaka, wie synthetisches ACTH, Kodein, Morphin, Curare, u.a. Alle diese Substanzen führen zu einem Einstrom von Calcium-Ionen in das Innere der Mastzelle, wodurch die Exozytose präformierter Mediatoren eingeleitet wird[61]. Diese Substanzen rufen nicht immunologische Intoleranzreaktionen hervor. Da sie nicht immunologischer Art sind, also nicht IgE-vermittelt, kann die Reaktion beim ersten Kontakt mit dem Auslöser ohne vorherige Sensibilisierung stattfinden. Häufigstes Beispiel ist die Reaktion auf nichtsteroidale Antirheumatika, z.B. Azetylsalizylsäure.

Bei der chronischen Urtikaria werden auch andere Stimuli, die zur nicht-IgE-vermittelten Mastzelldegranulation führen, diskutiert. Dabei kommen unter anderem Komplement und Neuropeptide in Betracht[32]. Auch eine autoimmune Genese durch IgG-anti-IgE-Antikörper wird in einem Teil vermutet[21]. Häufig wird die chronische Urtikaria mit Schilddrüsen-Autoantikörpern und Anti-Fc-Antikörpern in Verbindung gebracht. Eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen wurde beschrieben. Ihre Relevanz für die Pathogenese der Urtikaria ist aber bislang unklar. Angesichts der vielen Wege, die zur Mastzelldegranulation führen, bleibt zur Diskussion und wird von einigen Autoren postuliert, ob nicht viele Fälle der chronischen Urtikaria letztlich als Autoimmunerkrankung und nicht als allergische Erkrankung betrachtet werden müssen[90].

Auf welche Weise bakterielle, virale, parasitäre u.a. Trigger, wie sie bei bestimmten Infektionen, z.B. der Helicobacter-pylori-Gastritis und gastroduodenalen Ulcera, als mögliche Ursache urtikarieller Reaktionen diskutiert werden, zu einer Degranulation der Mastzelle führen, ist bislang noch nicht bekannt.

2.3 Mastzelltryptase

Hauptbestandteil der Mastzellgranula ist die Mastzelltryptase, eine neutrale Serinprotease. Sie besteht aus vier 34-37 kD großen Untereinheiten. Außer in Mastzellen kommt sie in geringen Mengen auch in Basophilen vor, die weniger als 1/100 des Tryptasegehaltes von Mastzellen aufweisen.

Beim Menschen existieren mindestens vier Isoenzyme mit einer Sequenzidentität von mehr als 95%, nämlich eine alpha- und drei beta-Tryptasen. Die alpha-Tryptase wird offensichtlich in geringen Mengen kontinuierlich sezerniert und ist beim Gesunden der Anzahl der im Körper vorhandenen Mastzellen proportional[70]. Die beta-Tryptase ist hingegen in den sekretorischen Mastzellgranula lokalisiert. Sie findet sich dort in enzymatisch aktiver Form in einem Komplex mit Heparin und anderen Proteoglykanen neben weiteren Mediatoren wie Histamin. Bei der Degranulation wird sie schlagartig in den Extrazellulärraum freigesetzt und gelangt in die Zirkulation. Im Gegensatz zu anderen verwandten Serinproteasen wie Trypsin oder Plasmin wird die menschliche Mastzelltryptase durch keinen bekannten humanen Inhibitor gehemmt und ist enzymatisch als ein durch Heparin stabilisiertes Tetramer aktiv. Ihre extrazelluläre Inaktivierung erfolgt wahrscheinlich durch den Zerfall dieses Tryptase-Proteoglykan-Kompexes[48].

Die Freisetzung der beta-Tryptase in den Blutkreislauf dient als klinischer Marker der Mastzellaktivierung[59][67]. Immunhistochemisch in den Mastzellgranula nachgewiesen, dient die Mastzelltryptase als sensitiver und spezifischer Marker zur Lokalisation von Mastzellen im Gewebe[41].

2.3.1 Biologische Funktion der Mastzelltryptase

Die biologischen Funktionen der Mastzelltryptase sind nicht vollständig geklärt. Tryptase kann im Tiermodell für einen längeren Zeitraum als Histamin eine vermehrte Durchlässigkeit der dermalen Kapillaren hervorrufen, wie sie in der Frühphase allergischer Reaktionen beobachtet wird[30]. Ursächlich ist möglicherweise die Umwandlung der ubiquitären Kininogene in Kinine[37], welche potente Vasodilatoren und Entzündungsmediatoren darstellen. Ebenso erfolgt die Aktivierung des Komplementsystems durch Freisetzung des Anaphylatoxins C3a aus dem Komplementfaktor C3 durch Tryptase[64].

Gleichzeitig stimuliert die menschliche Tryptase die Expression von Interleukin-8 und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), welche die Adhäsion bzw. Migration von Leukozyten fördern[7]. Eine Funktion bei Tissue-remodeling-Vorgängen, d.h. beim Aufbau und Umbau von Gewebe, wird der Tryptase aufgrund von Zellkulturexperimenten zugeschrieben, in denen sie sich als potenter Wachstumsfaktor für Epithelzellen, glatte Muskelzellen und Fibroblasten erwiesen hat. Das Enzym vermag außerdem die Synthese und Sekretion von Typ-I-Kollagen zu stimulieren[8]. Da Tryptase das Wachstum von Endothelzellen und die Ausbildung von Gefäßstrukturen fördert, spielt sie vermutlich auch eine Rolle bei Vaskularisierungsprozessen[3][48].

2.3.2 Mastzelltryptase und Anaphylaxie

Bei systemischen anaphylaktischen Reaktionen wird die Mastzelltryptase schlagartig in größeren Mengen freigesetzt. Auch wenn schon etwa 15 min nach einer solchen Reaktion erhöhte Mastzelltryptasespiegel im Serum beobachtet wurden, erreichen sie häufig erst nach 1-2 Stunden einen Gipfel[67], im Falle verzögerter Anaphylaxie noch später[78], um danach allmählich abzufallen. Die Histaminspiegel im Serum steigen demgegenüber im Reaktionsverlauf rasch maximal an, erreichen jedoch innerhalb einer Stunde wieder den Ausgangswert[67].

Der Serumanstieg der Tryptasekonzentration im Verlauf einer anaphylaktischen Reaktion bzw. nach einer Exposition gegenüber dem Gift von Hymenopteren[13] korrelieren bei insektengiftallergischen Patienten mit dem Schweregrad der Anaphylaxie[69]. Praktische Bedeutung hat die Bestimmung der Tryptase im Serum außerdem als Indikator und Verlaufsparemeter anaphylaktischer Reaktionen bei Narkosezwischenfällen[9][43]. Durch intra- bzw. perioperatives Monitoring der Tryptasespiegel konnten bislang Soforttypreaktionen auf Muskelrelaxantien[44], Protamin[72], Naturlatex[79], Thiopental[52] und Amnionflüssigkeit[2] erkannt werden. Die Bestimmung der Mastzelltryptase ermöglicht somit die Differenzierung mastzellabhängiger Reaktionen von anderen systemischen Reaktionen wie, z.B. dem kardiogenen Schock[59].

Bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien vom Soforttyp wurden 2-4 Stunden nach einer Nahrungsmittelprovokation im Plasma signifikant erhöhte Histaminkonzentrationen sowie nach vier Stunden signifikant erhöhte Tryptasekonzentrationen gemessen. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Spätreaktionen lediglich ein Anstieg der Histaminkonzentration[55].

2.3.3 Mastzelltryptase und Mastozytose

Die Mastozytose ist eine Erkrankung mit einer örtlichen Proliferation von Mastzellen. Sie ist relativ selten mit einer Inzidenz von 1 auf 1000-8000 Patienten mit Hauterkrankungen. Sie wird in eine kutane solitäre und disseminierte (Urticaria pigmentosa) sowie in eine systemische Form unterteilt[31]. Bei der systemischen Form findet sich außer der kutanen Vermehrung von Mastzellen auch eine erhöhte Zahl von Mastzellen in anderen Organen (z.B. Darm, Leber, Milz) und im Knochenmark. Die Häufigkeit der systemischen Beteiligung liegt bei sorgfältiger Untersuchung des Knochenmarkes bei ca. 50% der Fälle von kutaner Mastozytose[11]. Tritt die Mastozytose im Kindesalter auf, verliert sich der Stimulus zur Mastzellvermehrung in der Mehrzahl der Fälle, und die Hautherde bestehen nur selten über die Pubertät hinaus. Im Gegensatz dazu tritt eine spontane Rückbildung nur selten ein, wenn die Erkrankung nach der Pubertät beginnt. Die maligne Mastzelleukämie ist extrem selten und kommt bei Erwachsenen häufiger vor als bei Kindern[76].

Der Pathomechanismus der Mastzellvermehrung in der Haut und anderen Organen bei der Mastozytose ist bisher ungeklärt. Nach immunhistologischen Untersuchungen sind die Mastzellen in Urticaria-pigmentosa-Herden im Vergleich zu Mastzellen aus normaler Haut unreifer, ansonsten aber unauffällig[25]. Durch die große Masse der im Körper vorhandenen Mastzellen scheint es verständlich, weshalb es oft zu lebensbedrohlichen Reaktionen auf Histaminliberatoren kommt. Schwere Komplikationen wie ein anaphylaktischer Schock oder ein peptisches Ulkus nach massiver Mastzelldegranulation wurden bei 4-7% der an systemischer Mastozytose Erkrankten beobachtet[31].

Die Konzentration der beim Gesunden kontinuierlich in geringen Mengen ins Blut sezernierten alpha-Tryptase ist offensichtlich der Anzahl der im Körper vorhandenen Mastzellen proportional[70]. Bei Mastozytosen fanden sich permanent erhöhte Spiegel der alpha-Tryptase im Serum und im Plasma sowie parallel erhöhte Plasmaspiegel von Histamin [66].

2.3.4 Mastzelltryptase und chronische Urtikaria

Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Urtikaria wurde eine Mastzellvermehrung um den Faktor 2,4 in der Dermis nachgewiesen[27]. Auch in den Untersuchungen von Henz und Toppe et al. wurde bei allen Urtikariaformen in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung eine Vermehrung von Mastzellen in gesunder Haut und in Urtikariaherden beobachtet[75].

Smith hingegen konnte keine signifikanten Unterschiede in der Mastzellzahl in betroffener und nicht betroffener Haut von Patienten mit chronischer Urtikaria im Vergleich zu einem gesunden Kollektiv nachweisen[71].

Bislang liegen nur wenige Untersuchungen der Mastzelltryptase bei der chronischen Urtikaria vor. Enrique et al. (1999) konnte im Vergleich zur Mastzelltryptasekonzentration (MTK) bei Patienten mit Anaphylaxie keine erhöhten Mastzelltryptasewerte bei der chronischen Urtikaria finden[15]. Von Hidvegi et al. (2003) hingegen konnten im Vergleich zu einer gesunden Gruppe erhöhte Mastzelltryptasespiegel bei Patienten mit chronischer Urtikaria nachgewiesen werden[36].

3 Fragestellung

Die Mastzelltryptase ist bereits ein Marker und Verlaufsparemeter von Soforttypreaktionen. Sie ist empfindlicher und spezifischer als Histamin[48]. Wir untersuchten bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria die Mastzelltryptasekonzentration (MTK) im Serum sowie die klinische Ausprägung der Urtikariasymptome anhand der Quaddelhäufigkeit und Quaddelanzahl.

Weiterhin wurde bei diesen Patienten die Häufigkeit von Begleiterkrankungen und möglichen Triggerfaktoren der Urtikaria erfasst. Dabei wurden HNO-Infekte, Helicobacter-pylori-Besiedlung, urologische Infekte, Darmparasitosen sowie Gesamt-IgE, C-reaktives Protein und antinukleäre-Antikörper berücksichtigt und in Bezug zur MTK gesetzt.

4 Material und Methoden

4.1 Patienten

Es wurden 49 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria erfasst, die sich in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum vom Oktober 1999 bis April 2001 stationär befanden. Es waren Patienten, bei denen die klinische Diagnose einer chronischen spontanen Urtikaria und/oder eines Quincke-Ödems (Erkrankungsdauer >6 Wochen) gestellt wurde. Patienten mit Pseudoallergien auf Arzneimittel oder einem hereditärer C1-Esterase-Inhibitormangel wurden nicht eingeschlossen. Die Anamnese erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens. Alle Patienten wurden einem strukturierten diagnostischen Programm bei chronischer Urtikaria unterzogen, wie es an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München routinemäßig durchgeführt wird.

4.2 Erfasste Parameter

4.2.1 Klinische Ausprägung

Die klinische Ausprägung der chronischen Urtikaria, also der Schweregrad der Erkrankung, wurde mit Hilfe eines standardisierten Dokumentationsbogen („Quaddelbogen“) erfasst. Jeder Patient erhielt die Unterweisung, in sechsstündigen Intervallen über drei Tage die Anzahl der Quaddeln zu zählen und im Dokumentationsbogen festzuhalten.

Zählte der Patient bis zu 10 Quaddeln am gesamten Integument, wurde ein Kreuz entsprechend einem Punkt dokumentiert. Zählte der Patient bis zu 50 Quaddeln wurden zwei Kreuze entsprechend zwei Punkten und bei mehr als 50 Quaddeln drei Kreuze entsprechend drei Punkten notiert. Die serologische Bestimmung der Mastzelltryptase erfolgte einmalig nach 72 Stunden Dokumentation.

4.2.2 Entzündungsparameter

Es wurden die gebräuchlichen Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP) im Serum (Tina-quant CRP / Roche-Hitachi), Leukozyten (Coulter-Messprinzip) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit bestimmt.

4.2.3 Mastzelltryptase

Die Bestimmung der MTK im Serum erfolgte 72 Stunden nach Beginn der Dokumentation der Quaddelhäufigkeit und Quaddelanzahl. Die Bestimmung der Gesamt-MTK (α - und β -Tryptase) erfolgte mittels eines Fluoroenzymeimmunoassays (UniCAP-Tryptase, Pharmacia & Upjohn / Schweden) mit einer Nachweisgrenze unter 1,0 $\mu\text{g/l}$. Die zu erwartenden Normwerte betragen 3,8 $\mu\text{g/l}$ im geometrischen Mittel und 11,4 $\mu\text{g/l}$ für die 95te Perzentile; pragmatisch können Werte $\geq 10 \mu\text{g/l}$ als „auffällig“ angesehen werden, da ein eigentlicher „Normwert“ nicht definiert ist[60].

4.2.4 Gesamt-IgE-Konzentration

Die Messung des Gesamt-IgE erfolgte standardisiert als serologische Bestimmung mittels eines Fluoroenzymeimmunoassays (Pharmacia & Upjohn / Schweden).

4.2.5 Autoantikörper

In der Autoimmundiagnostik haben antinukleären-Antikörper Relevanz. Diese wurden mittels Immunfluoreszenz (indirekte Immunfluoreszenz auf Humanepithel-2-Zellen) bestimmt.

4.2.6 Mikrobielle Triggerfaktoren

Im diagnostischen Programm bei chronischer Urtikaria waren folgende Zusatzuntersuchungen als auswärtige Fachkonsile durchgeführt worden: Röntgen-Thorax, Abdomensonographie, ^{13}C -Harnstoff-Atemtest, Gastroskopie (Medizinische Poliklinik), Röntgen-Nasen-Nebenhöhlen, Computertomographie der Nasen-Nebenhöhlen (Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde), gynäkologischer Ultraschall, Zytologie, Mikrobiologie (Frauenklinik), Urindiagnostik, urologischer Ultraschall, Cystoskopie (Urologische Klinik und Poliklinik) und die Zahndiagnostik (Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie) Die Stuhluntersuchung auf Darmparasiten erfolgte routinemäßig (Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie).

4.2.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SPSS. Die Daten wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für schiefverteilte metrische und für ordinale oder nominale Parameter sowie mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten für metrische schiefverteilte Daten auf ihre Signifikanz überprüft. Vom Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes wurde bei $p < 0,05$ ausgegangen. Die statistische Beratung führte Herr Dr. med. Alexander Crispin vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU-München / Großhadern durch.

5 Ergebnisse

5.1 Patienten

Fünf Patienten wurden in die Auswertung nicht aufgenommen, da besondere Begleiterkrankungen vorlagen. Sie wurden am Schluss gesondert betrachtet, siehe Tabelle 4.

Die verbleibende Patientengruppe umfasste 25 Frauen und 19 Männer. Damit war der Frauenanteil in der Patientengruppe mit 56,8% höher als der Anteil männlicher Patienten mit 43,2%.

Der jüngste Patient war 15, der älteste Patient 71 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt betrug 42,1 (+/-13,8) Jahre. Die Gruppe der Frauen hatte einen Altersdurchschnitt von 41,4 (+/-15,4) Jahren und die Gruppe der Männer einen Altersdurchschnitt von 42,9 (+/- 11,6) Jahren. Tabelle 2 zeigt die Altersverteilung der 44 Patienten.

Tabelle 2

Altersverteilung (Männer/ Frauen)						
11-20 a	21-30 a	31-40 a	41-50 a	51-60 a	61-70 a	71-80 a
5 (1/4)	8 (3/5)	10 (5/5)	8 (6/2)	4 (0/4)	8 (3/5)	1 (1/0)

5.2 Erkrankungsdauer

Abbildung 1 zeigt die Erkrankungsdauer der 44 Patienten. Der Mittelwert beträgt 22,9 (+/- 23,6) Monate. Bei 22 Patienten (50,0%) konnte zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Erkrankungsdauer der chronischen spontanen Urtikaria bis zu sechs Monaten festgestellt werden. Bei weiteren 18 Patienten (40,9%) bestand die Erkrankung bis zu vier Jahren. In der Gruppe der längsten Erkrankungsdauer (> 48 Monate) waren ein Patient fünf Jahre und zwei Patienten 10 Jahre betroffen. Ein Patient berichtete über das Bestehen der chronischen spontanen Urtikaria seit bereits über 18 Jahren.

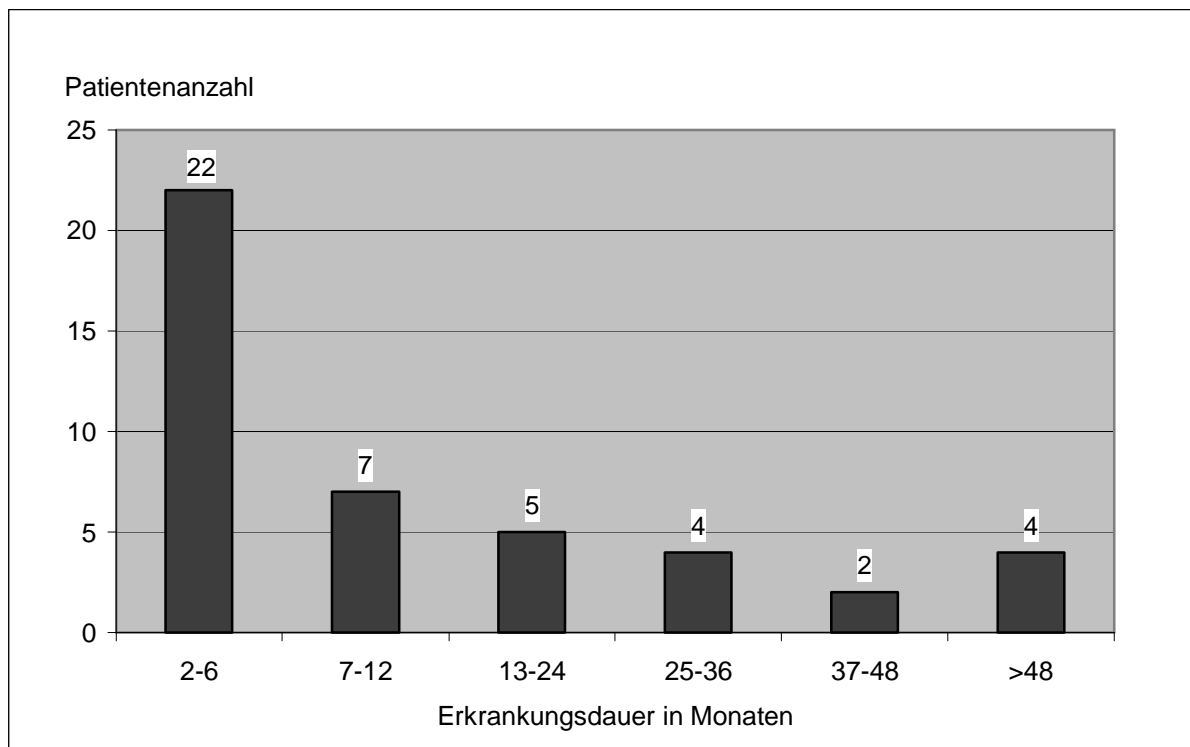


Abbildung 1: Erkrankungsdauer bei 44 Patienten

5.3 Typen der Urtikaria

Wir stellten bei 44 Patienten die Diagnose einer chronischen spontanen Urtikaria, wobei 19 (43,2%) Patienten gleichzeitig ein Quincke-Ödem hatten. Bei zwei (4,5%) Patienten lag ausschließlich ein Quincke-Ödem vor.

5.4 Mastzelltryptasekonzentration

Bei 44 Patienten wurde nach dem Beobachtungs- und Dokumentationszeitraum von 72 Stunden die Bestimmung der MTK im Serum durchgeführt. Der niedrigste Wert der Mastzelltryptase lag bei 2,0 µg/l, der höchste Wert der Mastzelltryptase betrug 25,8 µg/l. Der arithmetische Mittelwert der MTK betrug 6,9 µg/l (+/-3,2 µg/l). Der geometrische Mittelwert der MTK betrug 5,8 µg/l. Nach Angaben des Testherstellers mit 126 gesunden Probanden kann ein geometrisches Mittel der MTK von 3,8 µg/l angenommen werden und die obere 95. Perzentile liegt bei 11,4 µg/l. Demnach erreichten fünf Patienten (11,4%) der Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria einen Wert oberhalb der 95. Perzentile.

5.5 Quaddel-Scorewert

Anhand des Dokumentationsbogens wurden die Anzahl und die Häufigkeit der Quaddeln bei 40 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria, jeweils alle sechs Stunden, dokumentiert. Bewertet wurden 24 Stunden vor serologischer Bestimmung der MTK. 12 Patienten (30,0%) hatten in diesem Zeitraum keine Quaddeln. 28 Patienten (70,0%) hatten Quaddeln. Abbildung 2 zeigt die Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Häufigkeit und Anzahl der Quaddeln anhand des ermittelten Scorewertes. Nur ein Patient erreichte den maximalen Scorewert 12:

über 50 Quaddeln in allen vier Zeitintervallen. Durchschnittlich wurde ein Scorewert von 3,2 (+/-2,9) Punkten erreicht.

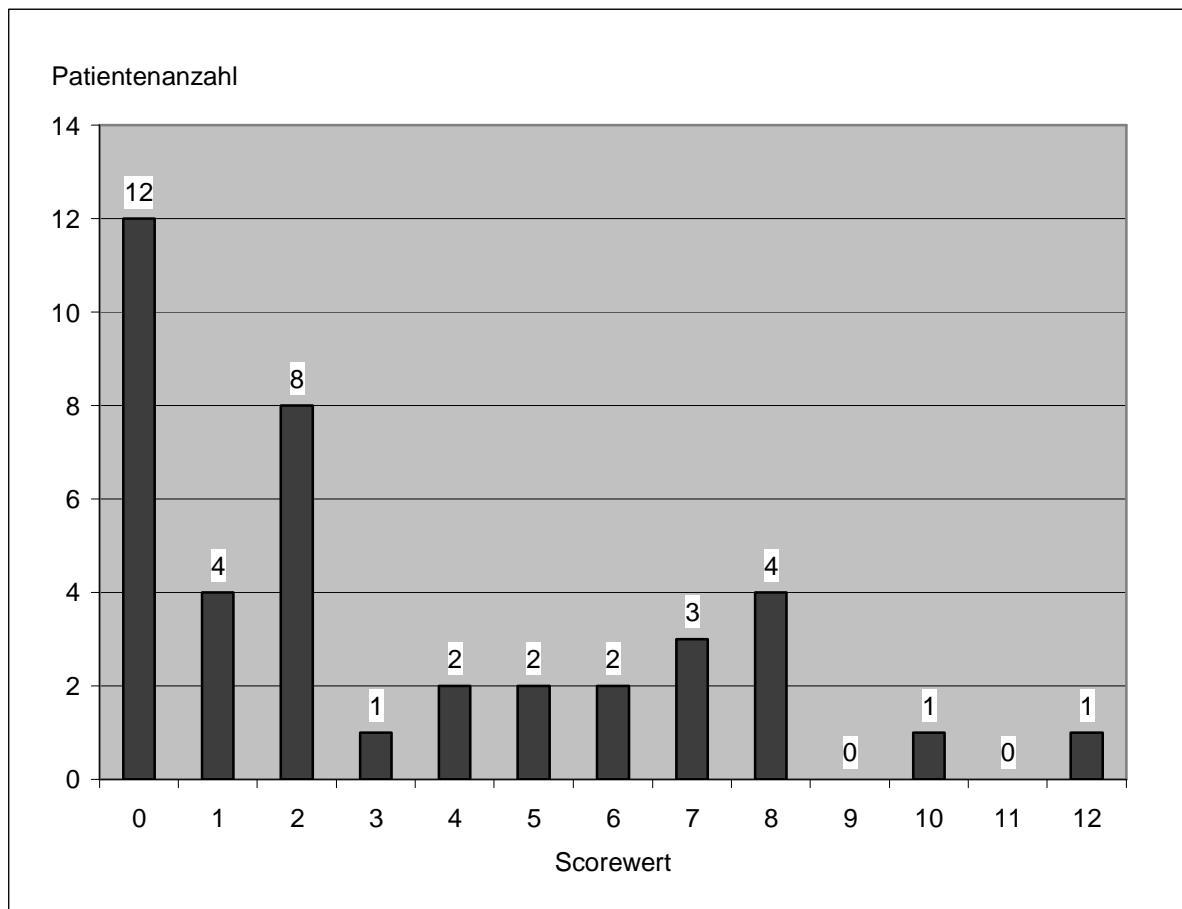


Abbildung 2: Scorewert bei 40 Patienten

5.6 Gesamt-IgE-Konzentration

Bei 43 der 44 Patienten wurde die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum bestimmt. Eine erhöhte Gesamt-IgE-Konzentration >100 kU/l wurde bei 23 Patienten (53,5%) gefunden. 20 Patienten (46,5%) hatten einen unauffälligen Befund. Der höchste Gesamt-IgE Wert betrug 631 kU/l. Der arithmetische Mittelwert betrug 214 kU/l (+/-98 kU/l).

5.7 C-reaktives-Protein

Bei allen 44 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria wurde das C-reaktive Protein (CRP) als empfindlicher, aber unspezifischer Marker der Entzündungssituation bestimmt. 22 Patienten (50,0%) hatten ein CRP außerhalb des Normbereiches (<0,5 mg/dl). Bei diesen betrug das CRP minimal 0,6 mg/dl und maximal 6,2 mg/dl; der arithmetische CRP-Mittelwert betrug 2,0 mg/dl (+/-1,4 mg/dl). Damit lagen die CRP Werte nur wenig über dem Normwert. 22 Patienten (50,0%) wiesen keine Erhöhung des CRP auf.

5.8 Antinukleäre Antikörper

Die antinukleären Antikörpertiter wurden bei 44 Patienten bestimmt. Dabei konnte bei 18 Patienten (40,9%) ein Normalbefund (<1:80) erhoben werden. Eine Titererhöhung über 1: 80 wurden bei 26 Patienten (59,1%) gefunden. Bei 10 Patienten (22,7%) lag eine Titererhöhung über 1:160 vor.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Anzahl der Patienten mit dem entsprechenden antinukleären Antikörpertiter.

Tabelle 3 : Antinukleäre Antikörpertiter

Titer							
Untersuchte Patienten	<1:80	Gesamt erhöht	1:80	1:160	1:320	1:640	>1:1000
44	18	26	16	1	7	1	1

5.9 Helicobacter-pylori-Besiedlung

Bei 41 Patienten wurde der C13-Harnstoff-Atemtest zur Bestimmung einer Helicobacter-pylori-Besiedlung des oberen Gastrointestinaltraktes durchgeführt.

Bei 28 Patienten (68,3%) konnte keine Helicobacter-pylori-Besiedlung nachgewiesen werden. 13 Patienten (31,7%) wiesen eine Helicobacter-pylori-Besiedlung auf.

5.10 HNO-Infekte

Infektionen im Hals-Nasen-Ohren Bereich lagen bei fünf (12,2%) von 41 untersuchten Patienten vor. Insgesamt wurden die Diagnosen einer chronischen Sinusitis maxillaris in drei Fällen und die Diagnose einer chronischen Tonsillitis in zwei Fällen gestellt.

5.11 Urologische Erkrankungen

Eine urologische konsiliarische Untersuchung wurde im Falle eines pathologischen Urinbefundes durchgeführt. Die erweiterte urologische Diagnostik ergab bei einem Patienten eine Prostatitis und bei einem Patienten die Erstdiagnose eines Urothelcarzinoms im T1-Stadium.

5.12 Darmparasitenbefall

Bei der Stuhluntersuchung auf Darmparasiten wurden Protozoen (Cryptosporidium spp., Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Blastozystis hominis, Endolimax nana, Entamoeba coli und Entamoeba hartmanni) berücksichtigt. Die Stuhluntersuchung wurde bei einem Patienten nicht durchgeführt. 36 (81,8%) Patienten hatten einen unauffälligen Stuhlbefund. Bei sieben (15,9%) Patienten konnten Protozoen im Stuhl gefunden werden.

Es wurde viermal *Blastozystis hominis*, einmal *Gardia lamblia* und dreimal Cryptosporidien, einmal *Endolimax nana* und einmal *Entamoeba coli* nachgewiesen. Dabei ergaben sich bei zwei Patienten Doppelbesiedlungen mit *Blastozystis hominis* und Cryptosporidien und bei einem Patienten Doppelbesiedlung mit Cryptosporidien und *Endolimax nana*.

Bei allen 44 Patienten wurde die Stuhldiagnostik auf die darmpathogenen Keime *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni* und *Salmonella* durchgeführt. In keinem Fall konnte ein pathologischer Befund erhoben werden. Ebenso konnten im Stuhl keine Wurmeier nachgewiesen werden.

6 Mastzelltryptasekonzentration und Erkrankungsparameter

6.1 Geschlecht und MTK

Die Patientengruppe mit chronisch spontaner Urtikaria wurde nach Geschlechtszugehörigkeit in zwei Gruppen aufgeteilt. Der Medianwert der MTK beider Gruppen unterschied sich nur geringfügig, siehe Abbildung 3. In der Gruppe der 19 männlichen Patienten betrug der Median der MTK 5,7 µg/l, in der Gruppe der 25 weiblichen Patienten 5,4 µg/l. Anhand dieser Einteilung zeigen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der MTK ($p=0,972$).

6.2 Erkrankungsdauer und MTK

Die Mediane der MTK bei Patienten mit unterschiedlicher Erkrankungsdauer sind in Abbildung 4 dargestellt. Die 22 Patienten mit der kürzesten Erkrankungsdauer, 2-6 Monate, hatten einen Median der MTK von 5,6 µg/l. Vier Patienten mit der längsten Erkrankungsdauer, >48 Monate, hatten mit 3,5 µg/l den niedrigsten Median der MTK. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang der MTK mit der Erkrankungsdauer ($p=0,388$).

6.3 Quaddel-Scorewert und MTK

Abbildung 5 stellt die Scorewerte bei 40 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria mit den zugehörigen Werten der MTK dar. Die statistische Auswertung ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,327 mit einer Signifikanz von $p=0,040$ für eine Abhängigkeit der MTK vom Quaddel-Scorewert.

6.4 Gesamt-IgE-Konzentration und MTK

Abbildung 6 stellt die Werte der Gesamt-IgE-Konzentration bei 43 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria mit den zugehörigen Werten der MTK dar. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang der MTK mit der Gesamt-IgE-Konzentration ($p=0,591$).

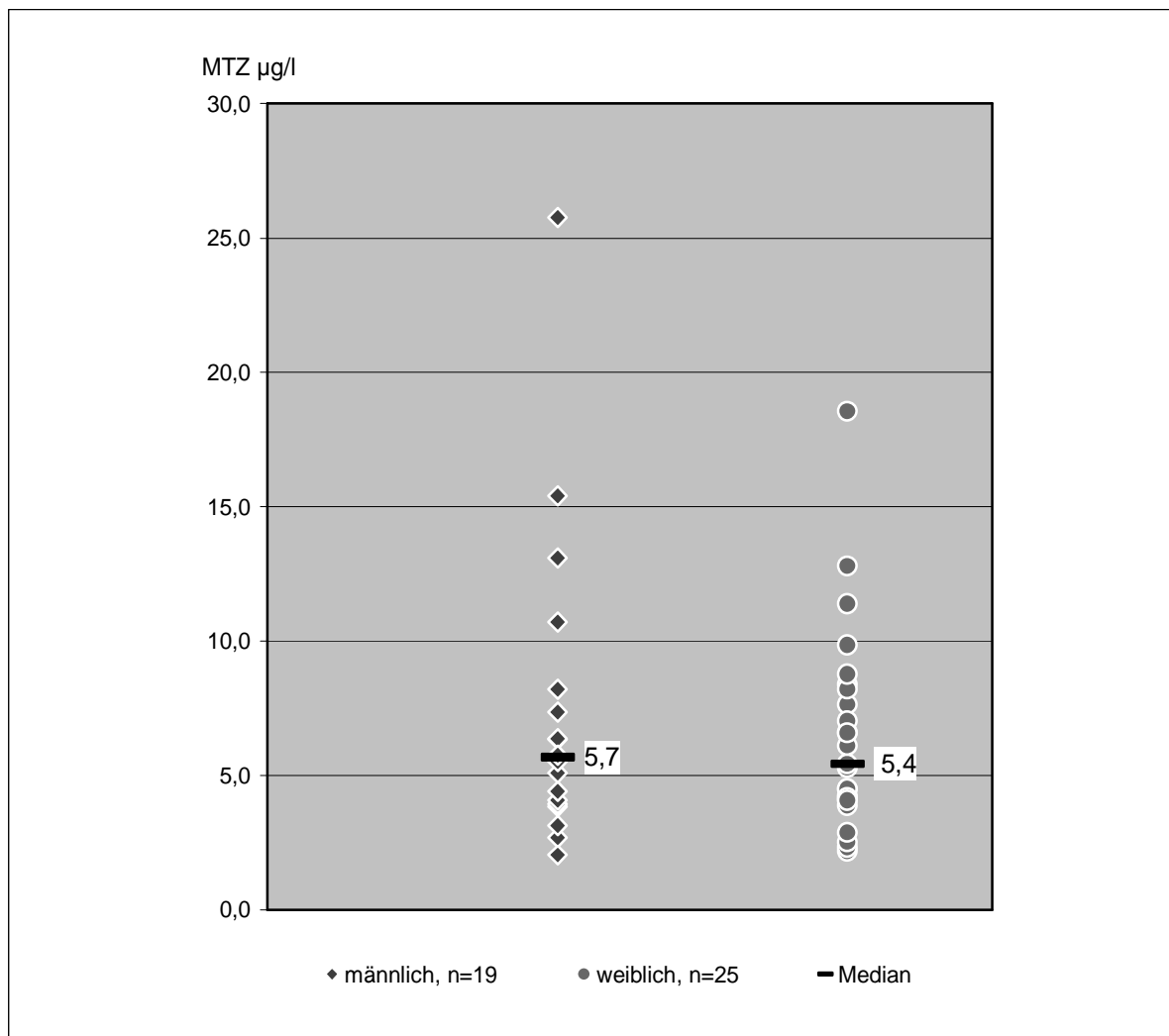


Abbildung 3: MTK in der Gruppe der männlichen und der weiblichen Patienten ($p= 0,972$)

6.5 C-reaktives-Protein und MTK

Abbildung 7 stellt die Werte des C-reaktiven-Proteins bei 44 Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria mit den zugehörigen Werten der MTK dar. Die statistische Auswertung ergab keine signifikante Abhängigkeit der MTK von dem CRP-Wert ($p=0,207$).

6.6 Antinukleäre Antikörper und MTK

Bei 18 Patienten ohne Nachweis antinukleärer Antikörper war der Median der MTK $5,9 \mu\text{g/l}$. Bei 16 Patienten, die eine unspezifische Titererhöhung von 1:80 aufwiesen, betrug der Median der MTK $6,1 \mu\text{g/l}$. Bei 10 Patienten mit einem Nachweis antinukleärer Antikörpertiter über 1:160 betrug der Median der MTK $4,3 \mu\text{g/l}$. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang der MTK mit dem Nachweis erhöhter antinukleärer Antikörpertiter ($p=0,238$). Abbildung 8 stellt die antinukleären Antikörpertiter in drei Gruppen mit der zugehörigen MTK bei 44 Patienten dar.

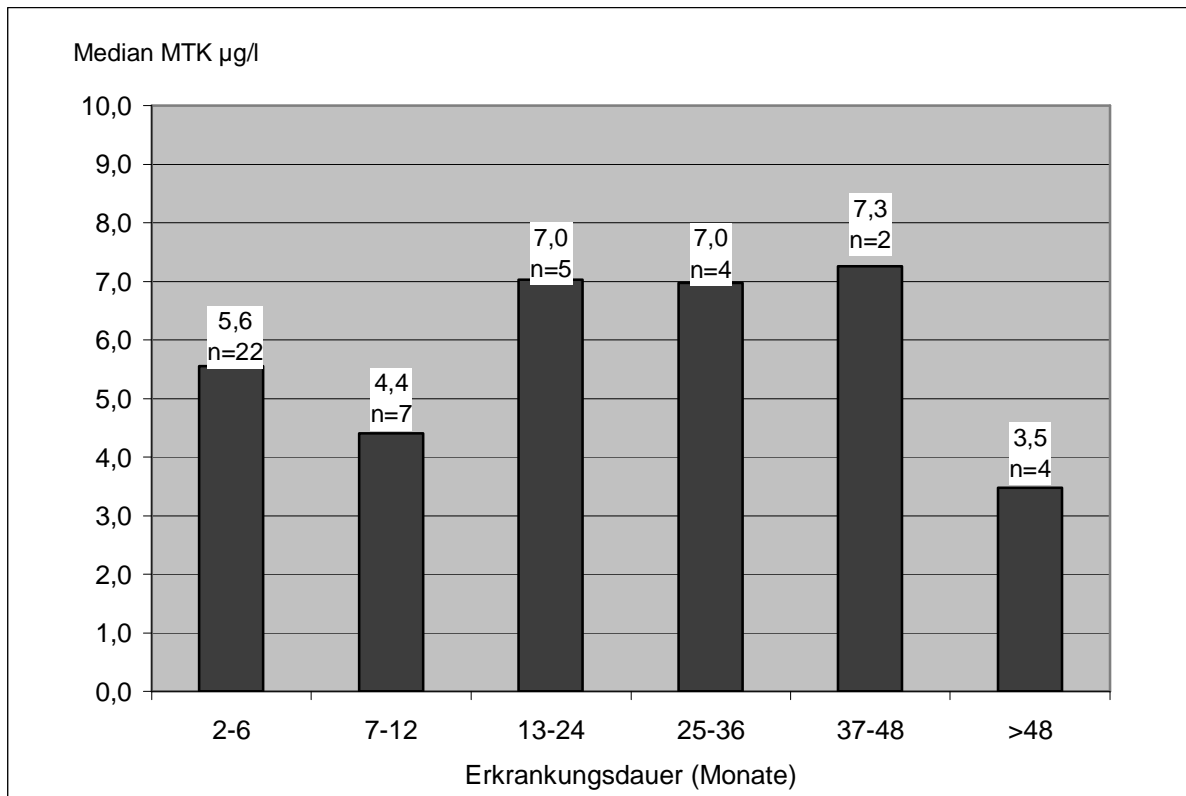


Abbildung 4: Erkrankungsdauer und Mittelwerte der MTK ($p=0,388$)

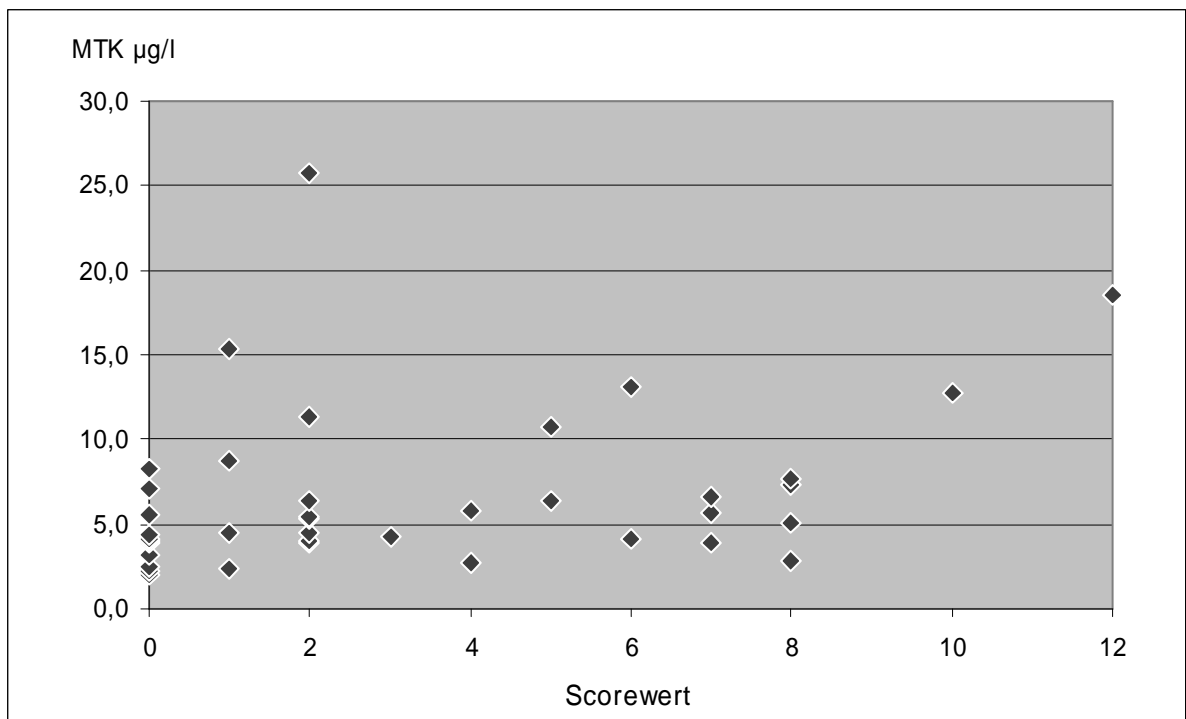


Abbildung 5: Scorewert und MTK bei 40 Patienten ($p=0,040$)

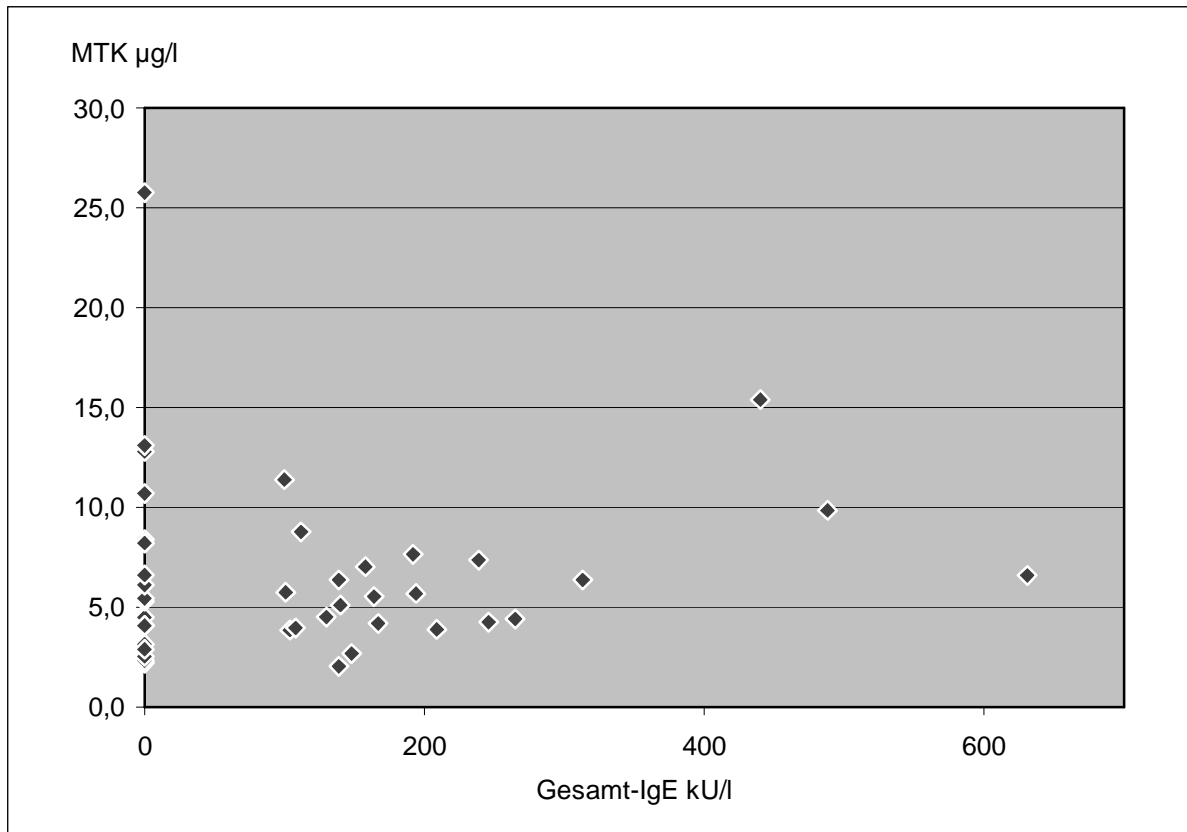


Abbildung 6: Gesamt-IgE-Konzentration und MTK bei 43 Patienten (p=0,591)

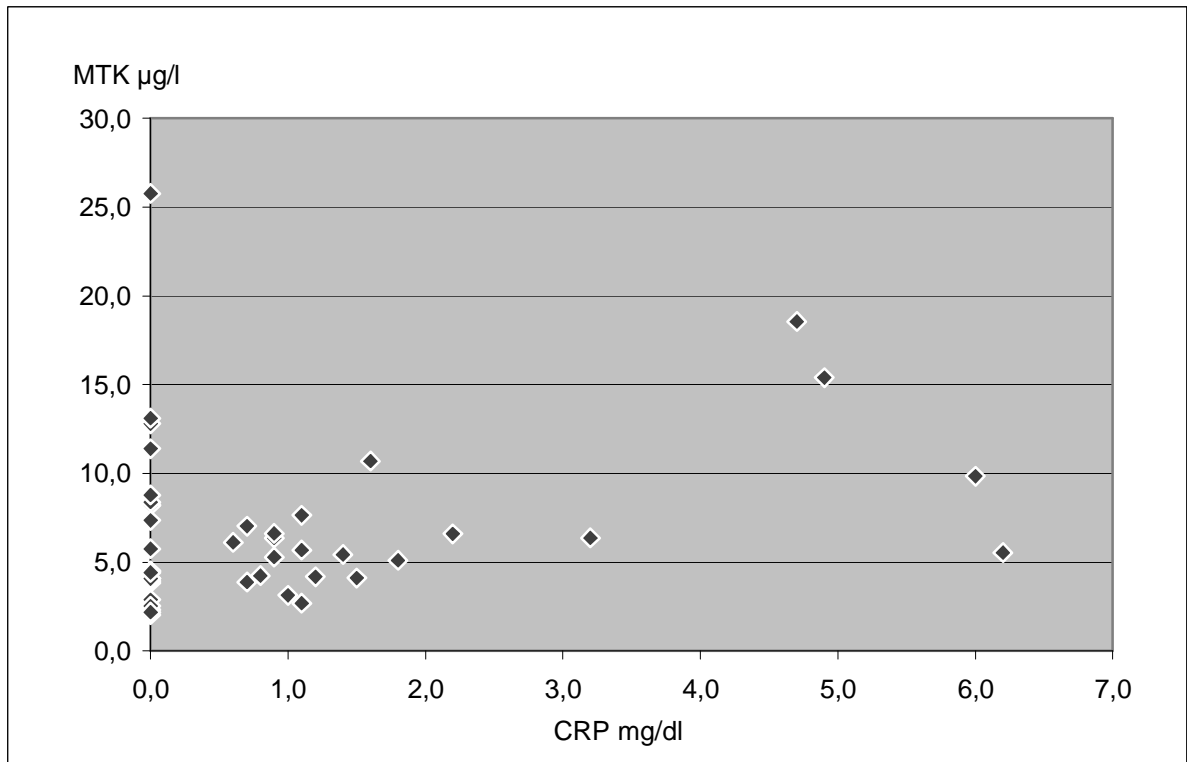


Abbildung 7: C-reaktives-Protein und MTK bei 44 Patienten (p=0,207)

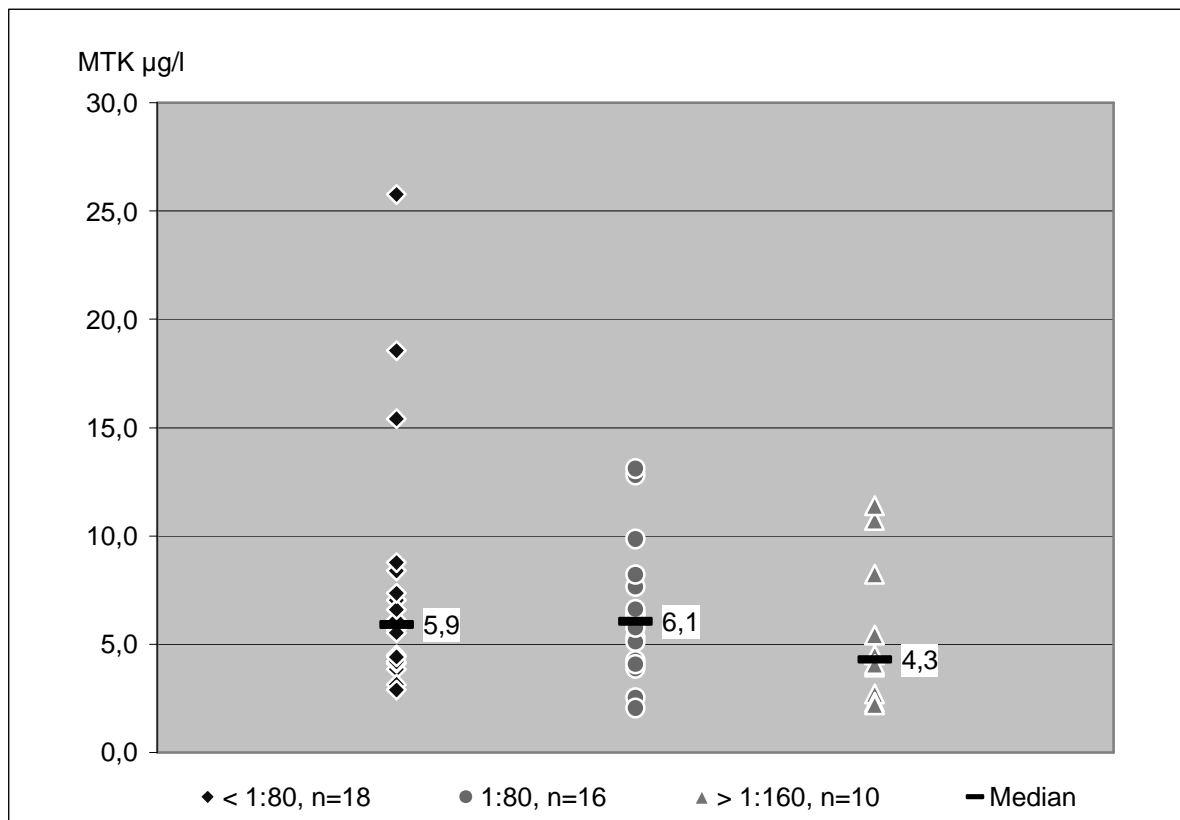


Abbildung 8: Antinukleäre Antikörpertiter und MTK bei 44 Patienten ($p=0,238$)

6.7 Helicobacter-pylori-Besiedlung und MTK

Abbildung 9 stellt die Mediane der MTK in den Patientengruppen mit Helicobacter-pylori-Besiedlung oder ohne Helicobacter-pylori-Besiedlung dar. 13 Patienten mit positivem Befund hatten einen Median der MTK von $5,8 \mu\text{g/l}$. 28 Patienten ohne Helicobacter-pylori-Besiedlung hatten einen Median von $5,5 \mu\text{g/l}$. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang der MTK mit einer Helicobacter-pylori-Besiedlung ($p=0,430$).

6.8 HNO-Infekte und MTK

Abbildung 10 stellt die Mediane der MTK in der Patientengruppe mit HNO-Infekt oder ohne HNO-Infekt dar. 36 Patienten mit negativem Befund hatten einen Median der MTK von $5,5 \mu\text{g/l}$, fünf Patienten mit HNO-Infekt hatten einen Median von $6,6 \mu\text{g/l}$. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang der MTK mit einem HNO Infekt, ($p=0,954$).

6.9 Urologische Erkrankungen

Ein Patient mit Prostatitis hatte eine MTK von $10,7 \mu\text{g/l}$, ein Patient mit Urothelcarzinom wies eine MTK von $4,0 \mu\text{g/l}$ auf.

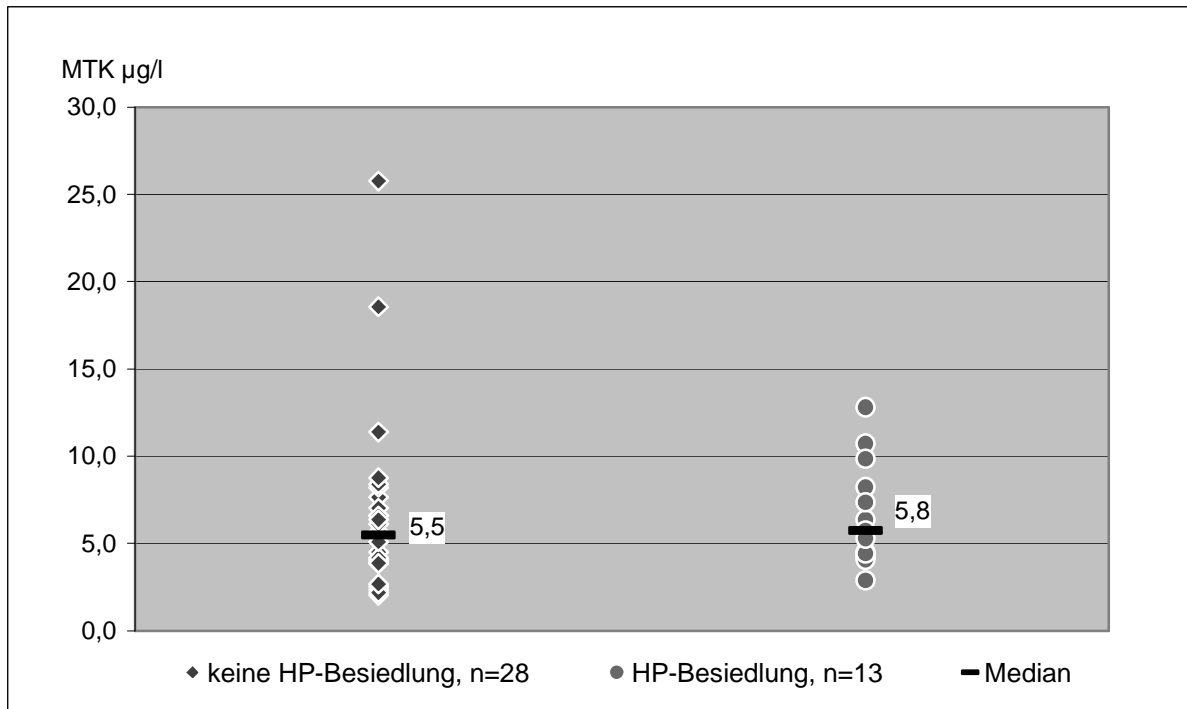


Abbildung 9: Helicobacter-pylori-Besiedlung und MTK bei 41 Patienten ($p= 0,430$)

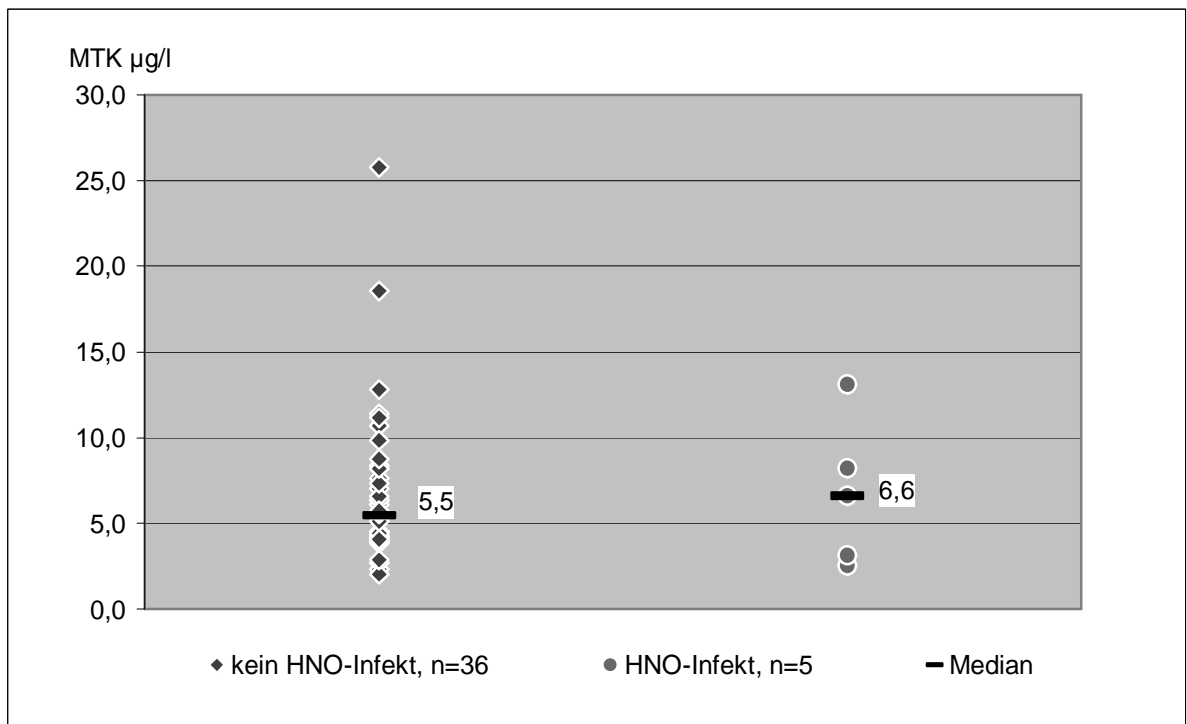


Abbildung 10: HNO-Infekte und MTK bei 41 Patienten ($p= 0,954$)

6.10 Darmparasitenbefall und MTK

Abbildung 11 stellt die Mediane der MTK in der Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria ohne und mit Nachweis von Protozoen im Stuhl dar. 36 Patienten mit negativem Befund hatten einen Median der MTK von 5,4 $\mu\text{g/l}$, sieben Patienten mit positivem Befund hatten einen Median von 6,6 $\mu\text{g/l}$. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Zusammenhang der MTK mit Protozoen im Stuhl ($p=0,374$).

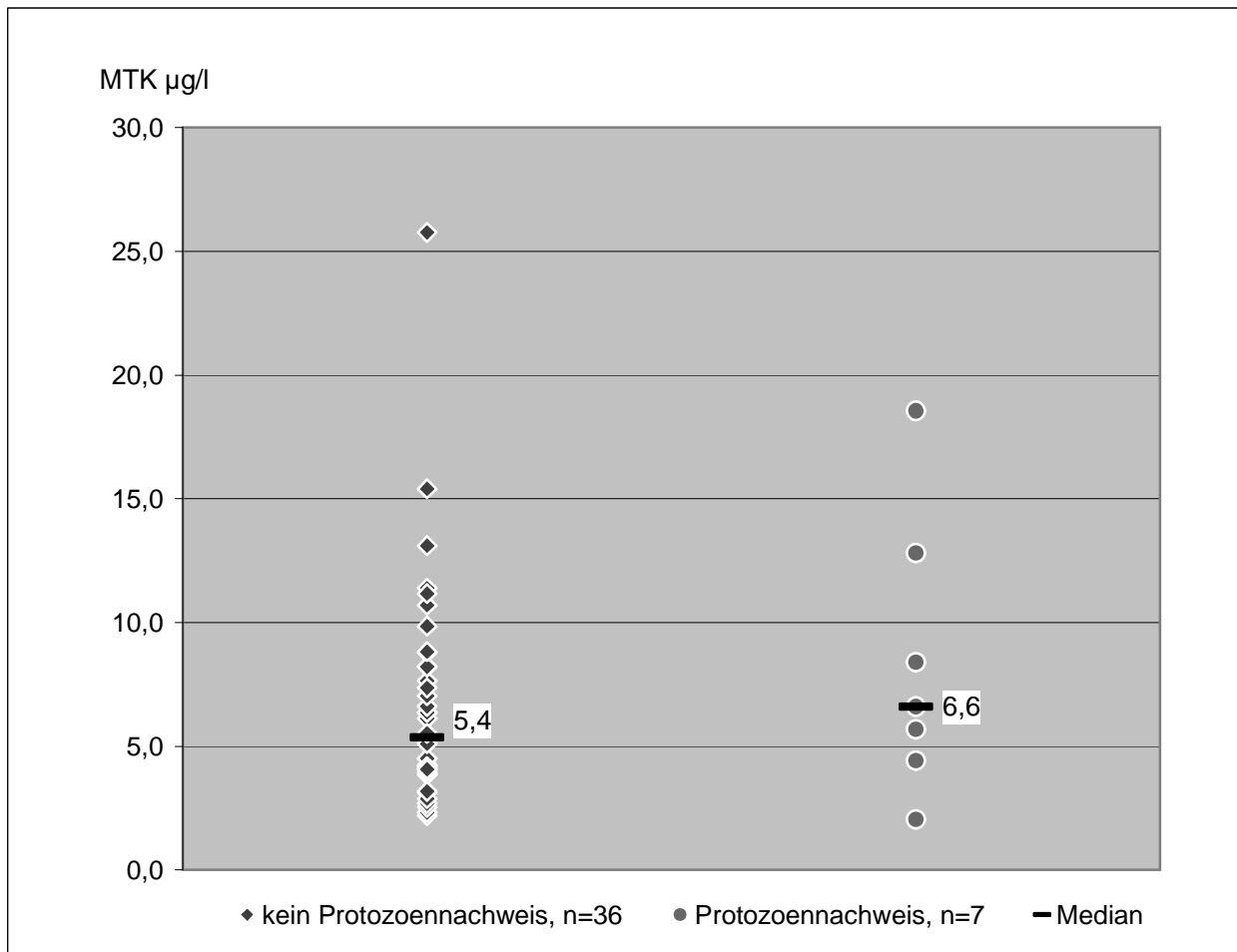


Abbildung 11: Protozoennachweis im Stuhl und MTK bei 43 Patienten ($p= 0,374$)

6.11 Patienten mit besonderen Begleiterkrankungen

Tabelle 4 stellt die Daten von weiteren fünf Patienten mit chronischen urtikariellen Symptomen dar, die aufgrund besonderer Begleiterkrankungen nicht in der Patientengruppe berücksichtigt wurden.

Tabelle 4: Patienten mit urtikariellen Symptomen und besonderen Begleiterkrankungen

	1. Patient	2. Patient	3. Patient	4. Patient	5. Patient
Begleiterkrankung	Systemischer Lupus erythematodes	Chronische Sarkoidose Stadium II	Hyperthyreose	Rheumatoide Arthritis	Chronische Lymphatische Leukämie
Typen der Urtikaria	Urtikaria-vasculitis	Chronisch kontinuierliche Urtikaria	Chronisch kontinuierliche Urtikaria	Urtikaria-vasculitis	Chronisch kontinuierliche Urtikaria
Geschlecht	weiblich	weiblich	männlich	männlich	männlich
Alter (Jahre)	22	64	53	49	62
Erkrankungsdauer (Monate)	8	17	3	6	4
MTK µg/l	18,6	5,9	11,1	6,4	10,2
Scorewert	0	3	2	2	6
Gesamt-IgE kU/l	196	-	388	-	384
CRP mg/dl	0,6	0,61	-	2,0	2,6
Antinukleäre Antikörpertiter	10240	80	1280	-	10240
Helicobacter-pylori-Besiedlung	-	-	-	+	-
HNO-Infekt	-	-	Chronische Sinusitis	-	Chronische Sinusitis
Urologische Erkrankungen	-	-	-	-	-
Darmparasitenbefall	-	-	-	-	-

7 Diskussion

7.1 Patienten

Die Geschlechtsverteilung in der Patientengruppe zeigte ein Überwiegen der weiblichen Patienten. Hier zeigte sich eine Übereinstimmung mit den Daten der Literatur, wonach die Prävalenz der Urtikaria in der Allgemeinbevölkerung für Frauen mit 0,14% und 0,11% für Männer angegeben wird [31]. Ein statistisch signifikanter Unterschied der MTK konnte zwischen der Gruppe der Frauen und der Gruppe der Männer nicht gefunden werden ($p=0,972$).

Auch die Altersverteilung in der Patientengruppe entspricht mit einem Durchschnittsalter von 42,1(+/-13,8) Jahren den Literaturangaben [31], wobei die chronische Urtikaria eine Erkrankung insbesondere des erwachsenen Menschen im mittleren Lebensalter darstellt.

Im Kindes- und Jugendalter ist die Prävalenz aller Urtikariaformen und insbesondere der akuten Urtikaria mit 2,1-6,7% am höchsten[24][31]. Im hohen Alter ist die Prävalenz der Urtikaria niedrig[31]. Dieses zeigen auch unsere Untersuchungsergebnisse. Nur ein Patient war über 70 Jahre alt.

7.2 Erkrankungsdauer

22 der untersuchten Patienten (50,0%) hatten zum Untersuchungszeitpunkt eine kurze Erkrankungsdauer von 2-6 Monaten. Vier Patienten (9,1%) hatten demgegenüber sehr lange Erkrankungsdauern mit über 48 Monaten bis zu 18 Jahren. Insgesamt fanden sich sehr unterschiedliche Erkrankungsdauern. Diese Beobachtung entspricht dem Krankheitsbild der chronischen Urtikaria, wonach kurze und sehr lange Krankheitsverläufe möglich sind. Die mittlere Erkrankungsdauer in der untersuchten Patientengruppe betrug 22,9 (+/-23,6) Monate.

Greaves stellte eine lange Erkrankungsdauer fest und macht die Angabe, dass mehr als 40% der Patienten, bei denen die Urtikaria länger als sechs Monate dauert, auch noch nach 10 Jahren an der Erkrankung leiden[24].

Harris et al. fand hingegen in einer Gruppe von 90 Patienten mit chronischer Urtikaria eine kürzere mittlere Erkrankungsdauer von 16 Monaten. Die längste Erkrankungsdauer betrug in dieser Gruppe 16 Jahre[28]. Insgesamt kann von einer durchschnittlichen Verlaufsdauer von mehreren Jahren ausgegangen werden[31]. Dabei sind Spontanremissionen der chronischen Urtikaria jederzeit möglich[89].

Die 22 Patienten mit der kürzesten Erkrankungsdauer von 2-6 Monaten, hatten eine durchschnittlichen MTK von 5,6 µg/l. Vier Patienten mit der längsten Erkrankungsdauer von > 48 Monaten, hatten mit 3,5 µg/l den niedrigsten Mittelwert der MTK.

Zu spekulieren ist, ob ursächlich z.B. eine kutane Mastzellvermehrung mit entsprechenden MTK zu einem bestimmten Erkrankungszeitpunkt ihren Höhepunkt erreicht um im Krankheitsverlauf möglicherweise wieder abzunehmen.

Ob es zu einer möglichen Veränderung der Reaktivität des Zielgewebes mit Abnahme der Mastzelltryptaseausschüttung im Verlauf der chronischen Urtikaria kommt, ist nicht bekannt.

7.3 Typen der Urtikaria

Wir stellten bei 44 Patienten die Diagnose einer chronischen spontanen Urtikaria wobei 20 (45,5%) Patienten gleichzeitig ein Quincke-Ödem hatten. Bei zwei (4,5%) Patienten lag ausschließlich ein Quincke-Ödem vor. Hidvegi et. al. stellten bei Patienten mit chronischer kontinuierlicher Urtikaria bei 28 von 50 Patienten (56%) das Bestehen von Quincke-Ödemen fest[36].

7.4 Mastzelltryptasekonzentration

In der Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria konnte ein höherer geometrischer Mittelwert der MTK von 5,8 µg/l im Vergleich zum Normalwert des Testherstellers von 3,8 µg/l gezeigt werden, obwohl nur insgesamt fünf Patienten (10,6%) mit chronischer spontaner

Urtikaria eine MTK über 11,4 µg/l, also oberhalb der 95. Perzentile nach Herstellerangabe, aufwiesen.

Hidvegi et al. untersuchten die MTK und Interleukin-2 Spiegel zur Bestimmung der Mastzell- und T-Zellaktivierung bei 50 Patienten mit chronischer kontinuierlicher Urtikaria. Dabei wurde gezeigt, dass Patienten mit chronischer Urtikaria eine signifikant höhere MTK im Vergleich zu 28 Probanden einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. Dabei wurde eine durchschnittliche MTK von 7,1 µg/l (+/-5,5 µg/l) versus 2,4 µg/l (+/-2,8 µg/l) festgestellt [36], die der vorliegenden durchschnittlichen MTK unserer Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria mit 6,9 µg/l (+/-3,2 µg/l) nahezu identisch ist.

Enrique et al. stellten in einer Untersuchung bei 30 Patienten mit Anaphylaxie eine MTK von über 8,3 µg/l zur Identifizierung einer anaphylaktischen Reaktion fest. In der Vergleichsgruppe befanden sich Patienten mit Urtikaria und Angioödem. In dieser Kontrollgruppe fand sich nur ein Patient mit akuter Exazerbation und ausgedehnter Hautreaktion einer chronischen Urtikaria, der eine höhere MTK über 8,3 µg/l aufwies. Bei 17 Patienten mit Anaphylaxie wurde eine durchschnittliche MTK von 16,9 µg/l (+/-14,2 µg/l) versus 6,0 µg/l (+/-3,0 µg/l) bei 13 Patienten mit Urtikaria und Angioödem festgestellt. Insgesamt wurde festgestellt, dass die MTK bei der anaphylaktischen Reaktion quantitativ die Degranulation von Mastzellen reflektiert und mit der Intensität der klinischen Symptome korreliert. Nach seiner Untersuchung ist die Mastzelltryptase somit sensitiv für die Anaphylaxie, jedoch nicht für die urtikarielle Hautreaktion[15].

Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass bei der chronischen Urtikaria die Ausschüttung der Mastzelltryptase hauptsächlich auf den Extrazellulärraum beschränkt bleibt und nur ein Teil der Mastzelltryptase, abhängig vom Reaktionsausmaß, in die Zirkulation gelangt. Mastzelltryptase wurde sowohl im Plasma als auch im Extrazellulärraum nachgewiesen, wie z.B. in Bronchiallavage-Flüssigkeit bei interstitiellen Lungenerkrankungen und beim allergischen Asthma bronchiale[83]. Auch in nasaler Lavageflüssigkeit bei allergischer Rhinitis, im Liquor bei multipler Sklerose[62] und in Gelenkflüssigkeit bei Arthritiden[6] konnte Mastzelltryptase detektiert werden. Durch die Bestimmung des Enzyms in diesen Körperflüssigkeiten konnte die lokale Mastzellaktivierung belegt werden, selbst wenn sie ohne systemische Veränderungen einherging[48]. Es bedarf möglicherweise einer erheblichen Mastzelldegranulation und klinischen Krankheitsausprägung, damit Werte deutlich erhöhter MTK in der Zirkulation erfasst werden können.

7.5 Quaddel-Scorewert

Anhand der Dokumentation der klinischen Ausprägung der chronischen Urtikaria sowie der serologischen Bestimmung der MTK konnte der Zusammenhang der MTK mit dem Scorewert in der Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria aufgezeigt werden.

28 Patienten (70,0%) hatten während 24 Stunden vor serologischer Bestimmung der MTK Quaddeln. 12 Patienten (30,0%) hatten keine Quaddeln. Insgesamt hatten diese 40 Patienten durchschnittlich einen Scorewert von 3,2 (+/-2,9) Punkten.

Die statistische Auswertung erbrachte eine signifikante Assoziation ($p=0,040$) der MTK mit dem Quaddel-Scorewert. Somit ist die MTK im Serum von der Häufigkeit und Anzahl der Quaddeln eines Patienten abhängig. Diese Daten stellen den Zusammenhang der MTK mit der Krankheitsausprägung der chronischen Urtikaria her. Damit konnte auch gezeigt werden, dass die Mastzelltryptase als serologischer Marker bei Patienten mit chronischer Urtikaria eine in der Zirkulation messbare Mastzelldegranulation nachweisen kann. Das ist das Hauptergebnis dieser Arbeit.

Bei Einzelbetrachtung der Quaddel-Scorewerte in Zusammenhang mit der MTK gab es jedoch Patienten in unserer Patientengruppe mit niedriger MTK und zahlreichen sowie kontinuierlichen Quaddeln gleich neben Patienten mit hoher MTK, die im Beobachtungszeitraum keine Quaddeln aufwiesen. Warum wir bei der Betrachtung der Einzelwerte keinen zwingenden Zusammenhang der MTK mit der Quaddelscore fanden, wird möglicherweise mit der Beobachtung von Ordoqui et al. an Patienten mit arzneimittelinduzierter anaphylaktischer Reaktion erklärt, nachdem sich das zeitliche Auftreten der Mastzelltryptase im Serum bertächtlich bei Patienten mit den gleichen klinischen Symptomen (von 30 Minuten bis zu sechs Stunden) unterschied und ganz unabhängig von der Symptomschwere und der freigesetzten Menge an Mastzelltryptase war [57][65][66][67].

Bei der Interpretation der Mastzelltryptasewerte ist nach Schwarz et al. zu berücksichtigen, dass der individuelle relative Mastzelltryptaseanstieg unter Bestimmung eines Ausgangswertes der MTK und weniger der Absolutwert zum Reaktionszeitpunkt aussagekräftiger sei. Diese Autoren betonen den geringen intraindividuellen, dafür aber den großen interindividuellen Unterschied der MTK [65][66][67]. Welche Faktoren diese Unterschiede beeinflussen, ist bislang nicht bekannt.

Eine weitere mögliche Ursache für den nicht zwingenden Zusammenhang der MTK mit dem Scorewert, stellt auch die kurze Halbwertszeit der Mastzelltryptase von ca. vier Stunden dar [65]. Der Dokumentationszeitraum von 24 Stunden konnte aufgrund der Halbwertszeit durch die Mastzelltryptase nur ausschnittsweise abgebildet werden.

Zudem ist über die Enzymkinetik der Mastzelltryptase noch wenig bekannt. Mastzelltryptase ist ein durch Heparin stabilisiertes Tetramer. Ob die Inaktivierung tatsächlich durch den Zerfall dieses Tryptase-Proteoglykan-Komplexes stattfindet, wurde bislang nur vermutet [48]. Welche Faktoren diesen Zerfall beeinflussen, ist nicht bekannt. Ob iatrogen zugeführtes Heparin z.B. eine Verlängerung der Halbwertszeit bewirken kann, ist bislang nicht untersucht. Ebenso ist nicht klar, ob Patienten, die unter einer medikamentösen antiallergischen Therapie stehen, eine veränderte MTK aufweisen.

Demnach ist eine Schlussfolgerung über den Schweregrad der chronischen Urtikaria aus der Einzelwertbestimmung der MTK für den individuellen Patienten nicht möglich.

Möglich erscheint aber die Vermutung, dass die Mehrfachbestimmung der Mastzelltryptase im zeitnahen Zusammenhang mit den klinischen Symptomen unter Berücksichtigung der Halbwertszeit und der interindividuellen Unterschiede der MTK den Nachweis einer erhöhten MTK beim einzelnen Patienten erbringen würde. Weitere Untersuchungen dazu wären nötig.

7.6 Gesamt-IgE-Konzentration

23 Patienten (53,5%) hatten eine erhöhte Gesamt-IgE-Konzentration. Durchschnittlich betrug die Gesamt-IgE-Konzentration 214 kU/l (+/-98 kU/l). Hidvegi et al. stellten bei 50 Patienten mit chronischer kontinuierlicher Urtikaria eine durchschnittliche Gesamt-IgE-Konzentration von 116 kU/l (+/-266 kU/l) versus 64 kU/l (+/-91 kU/l) bei 28 gesunden Kontrollprobanden fest [36]. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang der MTK mit der Gesamt-IgE-Konzentration konnte nicht aufgezeigt werden ($p=0,591$).

In der Literatur gibt es keine Angaben über die Korrelation der Gesamt-IgE-Konzentration mit der MTK. Samochocki et al. und andere Autoren fanden, dass bei der atopischen Dermatitis die Erkrankungsschwere mit hohen Gesamt-IgE-Konzentrationen einherging und bei besonders schwer erkrankte Patienten vermehrt urtikarielle Hautveränderungen auftraten [63].

7.7 C-reaktives-Protein

CRP ist der unspezifische Marker entzündlicher Prozesse und Malignome. Interleukin-6 und andere Zytokine induzieren die CRP-Bildung in der Leber. Während bakterielle Infektionen zu einer CRP-Erhöhung führen, zeigen akute unkomplizierte Virusinfektionen keinen CRP-Anstieg [34].

Obwohl bei 22 Patienten (50,0%) mit chronischer spontaner Urtikaria eine CRP-Erhöhung gefunden werden konnte, lagen die CRP Werte nur wenig über dem Referenzbereich, wie der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung mit 2,0 mg/dl (+/-1,4 mg/dl) zeigen. Bei 22 Patienten (50,0%) konnte keine Erhöhung des C-reaktiven-Proteins nachgewiesen werden.

Die statistische Auswertung ergab keine signifikante Korrelation des CRP mit der MTK ($p=0,207$). Welche Rolle das CRP und die Akut-Phase-Reaktion bei der chronischen spontanen Urtikaria spielen, lässt sich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten. Vergleichbare Studien zu CRP und MTK bei der chronischen spontanen Urtikaria fehlen.

Von Lin et al. wurden CRP und Histamin bei Patienten mit medikamenteninduzierter Soforttypreaktion, die mit urtikariellem Exanthem und Angioödem reagierten, untersucht. Dabei wurde eine negative Korrelation der Histaminspiegel zum CRP gefunden. Die Ausdehnung des urtikariellen Exanthems sowie das Auftreten von Angioödem hatten dabei keinen Einfluss auf das CRP [45].

7.8 Antinukleäre Antikörper

Der Nachweis erhöhter Antinukleärer Antikörpertiter gibt einen Verdacht auf systemische rheumatische Erkrankungen wie z.B. systemischer Lupus Erythematoses, arzneimittelinduzierter Lupus Erythematoses, systemische Sklerose, primäres Sjögren-Syndrom, Dermatomyositis, Mixed-connectiv-tissue-Syndrom u.a. Overlapsyndrome. Niedrige Titer ergeben sich bei rheumatoider Arthritis, Neoplasien, Sarkoidose, chronisch-aktiver Hepatitis, Panarteriitis nodosa, Myasthenia gravis und bei Gesunden über 60 Jahre [74].

Die Bedeutung der Autoimmunerkrankungen und Autoantikörper in der Pathogenese der chronischen Urtikaria ist bislang noch ungeklärt.

Bei 18 Patienten (40,9%) konnte ein Normalbefund erhoben werden. Unspezifische Titererhöhungen mit 1:80 wurden bei 16 Patienten (36,4%) gefunden. Bei 10 Patienten (22,7%) lag eine Titererhöhung über 1:160 vor. Hidvegi et al. fanden lediglich bei neun von 50 Patienten (18%) mit chronischer kontinuierlicher Urtikaria antinukleäre Antikörper[36].

Bei 18 Patienten ohne Nachweis antinukleärer Antikörpertiter betrug der Median der MTK 5,9 µg/l. Bei 16 Patienten mit unspezifischer Titererhöhung von 1:80 betrug der Median der MTK 6,1 µg/l. Bei Patienten mit einem Nachweis antinukleärer Antikörpertiter über 1:160 betrug der Median der MTK 4,3 µg/l. Der Vergleich der Mediane sowie die statistische Auswertung ergaben keinen signifikanten Zusammenhang der MTK mit dem Nachweis antinukleärer Antikörper ($p=0,238$).

Vergleichbare Untersuchungen zur Assoziation antinukleärer Antikörper mit der MTK bei der chronischen Urtikaria liegen nicht vor.

Bislang wurde die chronische Urtikaria in Zusammenhang mit Schilddrüsen-Autoantikörpern, Anti-IgE-Antikörpern und Anti-Fc-Rezeptor-Antikörpern gebracht. Bei den letztgenannten konnte die Fähigkeit einer direkten Mastzelledegranulation und Aktivierung von Basophilen gezeigt werden[88].

Hidvegi et al. untersuchten die MTK und Interleukin-2 Konzentration im Serum zur Bestimmung der Mastzell- und T-Zellaktivierung. Dabei konnte gezeigt werden, dass alle Patienten mit chronischer Urtikaria eine signifikant höhere Interleukin-2 Konzentration und MTK im Vergleich zum gesunden Kollektiv aufwiesen. Die stärkste Korrelation lag in der Gruppe der Patienten mit autoimmuner Urtikaria vor, bei Patienten die den Anti-Fc-Rezeptor-Antikörper auffwiesen[36].

Niimi et al. stellten eine Häufigkeit der Anti-Fc-Rezeptor-Antikörper mit bis zu 25% bei Patienten mit chronischer idiopathischer Urtikaria fest[54]. Ferrer et al. gehen bei 35-40% der Patienten mit chronischer Urtikaria von diesem IgG-Autoantikörper gegen den IgE-Rezeptor aus[17]. Greaves machte sogar die Angaben über den Nachweis von Anti-Fc-Rezeptor-Antikörper bei 27% bis zu 50% der Patienten mit chronisch idiopathischer Urtikaria [23]. Kaplan teilte die Patienten mit chronischer Urtikaria in zwei Gruppen auf und geht bei 40-50% von einer chronisch autoimmunen Urtikaria und bei den verbleibenden Patienten von einer chronischen idiopathischen Urtikaria aus[40].

Zuberbier et al. resümieren, dass insbesondere bei Patienten mit chronischer Urtikaria, Angioödemem und Urtikariavaskulitis sowie bei Patienten mit dermatographischer Urtikaria Anti-Fc-Rezeptor-Antikörper gefunden werden konnten. Hingegen konnten bei Patienten mit akuter Urtikaria, Kälteurtikaria oder verzögerter Druckurtikaria und Urticaria pigmentosa keine Autoantikörper nachgewiesen wurden. Ferner sei ihr Nachweis unabhängig von der Ursache der Urtikaria und lässt einen bis dahin noch unentdeckten Mechanismus als krankheitstreibend vermuten, der durch einen chronisch entzündlichen Prozess und/oder durch eine individuelle Prädisposition begünstigt wird[88].

7.9 Helicobacter-pylori-Besiedlung

Warren und Marshall gelang 1982 die sensationelle Entdeckung und Kultivierung des spiralförmigen Bakteriums *Helicobacter pylori* aus der Magenschleimhaut [51]. Dafür erhielten sie 2005 den Nobelpreis der Medizin.

Die Prävalenzrate der *Helicobacter-pylori*-Besiedlung wird in der Literatur mit ca. 50% bei gesunden Erwachsenen > 50 Jahre angegeben, wobei die Durchseuchung mit dem Alter zunimmt [34]. In Deutschland liegt die Seroprävalenz der *Helicobacter-pylori*-Besiedlung zwischen 30% in der Altersgruppe von 25-34 Jahren und 70% in der Altersgruppe 55-64 Jahren [34].

Unsere Diagnostik der *Helicobacter-pylori*-Besiedlung erfolgte mit Hilfe des C13-Harnstoff-Atemtests. Dieser Test wie auch die serologische Bestimmung von IgG-Antikörpern haben eine vergleichbare Sensitivität von 90-98% und eine Spezifität von 99%. Falschnegative Ergebnisse sind demnach kaum zu erwarten [34].

Heute gilt als gesichert, dass *Helicobacter pylori* für die chronische Typ-B-Gastritis sowie das Magen- und Duodenalulcus verantwortlich ist. Darüber hinaus ist eine Infektion mit *Helicobacter pylori* ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines Adenokarzinoms oder Lymphoms des Magens [18]. Vielfache Kasuistiken stellen den Zusammenhang mit einer Reihe von Dermatosen wie Rosazea, Sjögren-Syndrom, Morbus Raynaud, systemischer Sklerodermie, Purpura Schoenlein-Henoch oder Sweet-Syndrom in Zusammenhang mit einer *Helicobacter-pylori*-Besiedlung [73].

Bei der chronischen Urtikaria wird die Bedeutung der *Helicobacter-pylori*-Besiedlung kontrovers beurteilt. Es existieren bereits viele Studien, in denen ein Zusammenhang der *Helicobacter-pylori*-Besiedlung mit der chronischen Urtikaria hergestellt wurde [82]. Sowohl erhöhte Prävalenzraten einer *Helicobacter-pylori*-Besiedlung bei Patienten mit chronischer Urtikaria sowie Abheilungsraten der chronischen Urtikaria bis zu 56% nach Eradikationstherapie wurden beschrieben [73].

Es liegen auch Studien vor, in denen niedrigere Prävalenzraten für *Helicobacter pylori* gefunden wurden [1][4][12][53]. Becker et al. beschrieb Abheilungsraten der chronischen Urtikaria von ca. 50% bei Patienten mit sowie ohne Eradikationstherapie, die der Spontanheilungsrate der chronischen Urtikaria entsprechen sollen [1]. Einschränkend wurde in der Studie von Tebbe et al. angeführt, dass andere fokale Infekte wie chronische Sinusitis, gastrointestinale Candidiasis und Nahrungsmittelunverträglichkeiten in 45% der Patienten mit *Helicobacter-pylori*-Infektion vorlagen, sodass *Helicobacter pylori* nicht als Alleinverursacher gewertet werden kann.

In der Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria hatten 13 Patienten (31,7%) einen positiven *Helicobacter pylori* Nachweis. 28 Patienten (68,3%) hatten einen negativen Befund des C13-Harnstoff-Atemtests. Damit lag die Prävalenzrate der *Helicobacter-pylori*-Besiedlung in der Patientengruppe bei einem Altersdurchschnitt von 42,1 (+/-13,3) Jahren unter der Prävalenzrate der gesunden Normalbevölkerung.

Die Konzentration der Mastzelltryptase bei Patienten mit oder ohne Helicobacter-pylori-Besiedlung unterschied sich nicht signifikant. Der Median der MTK war zwar bei 13 Patienten mit Helicobacter-pylori-Nachweis mit 5,8 µg/dl im Vergleich zu 5,5 µg/dl bei den 28 Patienten mit Helicobacter pylori Ausschluss geringfügig höher, einen signifikanten Unterschied der MTK konnten wir jedoch in der statistischen Bewertung ($p=0,430$) nicht feststellen.

Die Helicobacter-pylori-Besiedlung hat nach vorliegenden Ergebnissen keinen Zusammenhang mit der MTK. Jedoch erlaubt auch hier die geringe Fallzahl keine sicheren Rückschlüsse über den Zusammenhang der MTK mit dem Bestehen einer Helicobacter-pylori-Besiedlung.

Andere Studien, wie die Studie von Lutton et al., konnte einen modulierenden Effekt auf die Histaminausschüttung der Mastzellen der Magenschleimhaut durch Extrakte der Membranbestandteile des Helicobacter pylori aufzeigen. Demnach können Extrakte unterschiedlicher Bakterienstämme von Helicobacter pylori entweder zu einer vermehrten oder verringerten Histaminausschüttung der Mastzellen führen. Daraus ergibt sich ein immunmodulierender Effekt auf die Mastzellen der Magenmucosa [49]. Ein Hinweis, ob daraus eine systemische Immunmodulation hervorgeht, konnte nicht abgeleitet werden.

Liutu et al. identifizierten IgE-bindende Epitope auf der Zellmembran von Helicobacter pylori. Spezifische IgE-Antikörper konnten mit Hilfe des RAST jedoch nur bei einem von 25 untersuchten Patienten mit Helicobacter-pylori-Besiedlung nachgewiesen werden [46].

7.10 HNO-Infekt

Chronische Sinusitis und Tonsillitis wurden in der Literatur ebenfalls als mögliche Auslöser einer Urtikaria diskutiert. Die Häufigkeit dieser Erkrankungen wurde bei Patienten mit chronischer Urtikaria mit 15-17% angegeben. Die Abheilungsrate der chronischen Urtikaria nach antibiotischer Therapie dieser Infekte mit ca. 30% wurde zur Beweisführung eines ursächlichen Zusammenhanges herangezogen [31][80].

In unserer Patientengruppe fanden wir bei 41 untersuchten Patienten nur fünf Patienten (12,2%) mit einem HNO-Infekt.

Die Höhe der MTK bei Patienten mit oder ohne HNO-Infekt unterschied sich nicht signifikant. Der Median der MTK war zwar bei fünf Patienten mit HNO-Infekt mit 6,6 µg/dl im Vergleich zu 5,5 µg/dl bei den 36 Patienten ohne HNO-Infekt etwas höher, einen signifikanten Zusammenhang der MTK mit HNO-Infekten konnten wir jedoch in der statistischen Bewertung ($p=0,954$) nicht feststellen.

Die geringe Fallzahl lässt keine Rückschlüsse über den Zusammenhang der MTK mit dem Bestehen einer chronischen Infektion im HNO-Bereich zu.

7.11 Urologische Erkrankungen

Erkrankungen im urologischen Bereich konnten in der Patientengruppe nicht gehäuft nachgewiesen werden. Die erweiterte urologische Diagnostik ergab bei einem Patienten eine Prostatitis und bei einem Patienten die Erstdiagnose eines Urothelcarzinoms im T1-Stadium,

so dass die urologische Routinediagnostik ihren Stellenwert beibehält. Der Patient mit der Diagnose einer Prostatitis hatte eine MTK von 10,7 µg/l. Der Patienten mit Urothelcarzinom wies eine MTK von 4,0 µg/l auf. Vergleichbare Literaturdaten hierzu existieren nicht.

7.12 Darmparasitenbefall

Infestationen mit Protozoen und Würmern wurden in der Literatur ebenfalls für die Unterhaltung und sogar als mögliche Auslöser einer chronischen Urtikaria diskutiert[5]. In der europäischen Normalbevölkerung werden Prävalenzraten für Protozoen wie *Cryptosporidium* spp. mit 2-4%, *Gardia lamblia* mit 3-4%, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana* und *Blastozytis hominis* mit 1-4% angegeben[42].

Im Vergleich zur Normalbevölkerung konnte in unserer Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria eine höhere Prävalenzrate der Protozoen gefunden werden. Bei sieben Patienten (15,2%) wurden Protozoen im Stuhl nachgewiesen, darunter auch Doppelbesiedlungen. Vorherrschend waren *Blastocystis hominis* (4) und *Cryptosporidien* (3). Bei 39 Patienten (84,8%) war der Stuhlbefund unauffällig. Wurmeier wurden bei keinem Patienten gefunden.

Eine Studie von Giacometti et al. untersuchte den Zusammenhang der intestinalen Besiedlung mit Protozoen mit Hauterkrankungen wie der chronischen Urtikaria, der atopischen Dermatitis und dem Pruritus sine materia. In dieser Studie wurde eine noch höhere Prävalenzrate der Protozoen von 22% (48 / 218) gefunden[19]. Erel et al. führten im endoskopisch gewonnenem Dünndarmaspirat bei 38 türkischen Patienten die Untersuchung auf *Gardia lamblia* durch und fanden nur einen positiven Befund für *Gardia lamblia*[16].

Bei der Betrachtung der Mastzelltyptase in unserer Patientengruppe unterschied sich die Höhe der MTK bei Patienten mit oder ohne Protozoennachweis nicht signifikant. Der Median der MTK war zwar bei sieben (16,3%) von 43 untersuchten Patienten mit Protozoen im Stuhl mit 6,6 µg/dl im Vergleich zu 5,4 µg/dl bei den 36 Patienten ohne Protozoen etwas höher, einen signifikanten Zusammenhang der MTK mit Protozoen konnten wir jedoch in der statistischen Bewertung ($p= 0,374$) nicht feststellen.

Die geringe Fallzahl lässt keine Rückschlüsse über die Assoziation der MTK mit dem Bestehen einer Infestation mit Protozoen zu. Welche Rolle Protozoen bei der chronischen spontanen Urtikaria spielen, lässt sich aus unserer Untersuchung nicht schließen.

7.13 Patienten mit Begleiterkrankungen

Wegen möglicher Abhängigkeit der MTK von schwerwiegenden Begleiterkrankungen wurden fünf Patienten nicht in die Patientengruppe mit chronischer spontaner Urtikaria eingeschlossen. Auffällig waren urtikariellen Symptome bei einer Patientin mit systemischem Lupus Erythematodes mit Lupusnephritis, Arthritis und Urtikariavaskulitis. Ebenfalls hatten die übrigen Patienten mit chronischer Sarkoidose, chronischer lymphatischer Leukämie, rheumathoider Arthritis und Hyperthyreose urtikarielle Hautreaktion.

8 Zusammenfassung

Die pathophysiologischen und ätiologischen Auslösemechanismen der chronischen Urtikaria sind nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass die Aktivierung und Mediatorfreisetzung von Mastzellen eine zentrale Rolle spielt. Das Ziel der Arbeit bestand darin, den Stellenwert der Mastzelltryptase, eines Mastzell-spezifischen Enzyms, bei chronischer Urtikaria zu untersuchen.

Bei 49 stationären Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria wurde die klinische Symptomatik anhand der Quaddelhäufigkeit und Quaddelanzahl mit Hilfe eines Dokumentationsbogens an drei aufeinander folgenden Tagen erfasst. Anschließend wurde die Mastzelltryptasekonzentration im Serum bestimmt. Weiter wurden bei diesen Patienten die Ergebnisse der Routinediagnostik ausgewertet und der Zusammenhang der Mastzelltryptasekonzentration mit Gesamt-IgE-Konzentration, CRP-Konzentration, Titer antinukleärer Antikörper, Helicobacter-pylori-Besiedlung, HNO-Infekten, urologischen Infekten sowie Darmparasitenbefall überprüft.

Die Untersuchung zeigte eine signifikante Korrelation der Mastzelltryptasekonzentration mit dem Quaddelscorewert, d.h. mit der Quaddelhäufigkeit sowie der Quaddelanzahl (Korrelationskoeffizient=0,327; $p=0,040$). Dabei konnte bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria ein höherer geometrischer Mittelwert der Mastzelltryptasekonzentration ($5,8 \mu\text{g/l}$) im Vergleich zum geometrischen Mittelwert eines Normalkollektivs ($3,8 \mu\text{g/l}$) gefunden werden. Demnach liegt bei der chronischen spontanen Urtikaria eine serologisch messbare Mastzelldegranulation vor, die signifikant mit der klinischen Symptomatik der Urtikaria einhergeht. Allerdings ist für den individuellen Patienten kein Rückschluss aus einem Einzelwert der Mastzelltryptasekonzentration auf den Schweregrad der chronischen Urtikaria möglich.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Mastzelltryptasekonzentration konnten nicht gefunden werden. Bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von $22,9 (+/-23,6)$ Monaten, war die Mastzelltryptasekonzentration zum Erkrankungsbeginn am höchsten und nahm mit Krankheitsverlauf ab. Weiterhin fand sich keine signifikante Korrelation der Mastzelltryptasekonzentration mit der Gesamt-IgE-Konzentration ($p=0,591$), der CRP-Konzentration ($p=0,207$), dem Titer antinukleärer Antikörper ($p=0,238$), einer Helicobacter-pylori-Besiedlung ($p=0,430$), dem Vorliegen eines HNO-Infektes ($p=0,954$), oder einem Darmparasitenbefall ($p=0,374$).

Es konnte hier gezeigt werden, dass die Mastzelltryptasekonzentration bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria erhöht ist und signifikant mit der klinischen Symptomatik zusammenhängt. Die Bestimmung der Mastzelltryptasekonzentration könnte somit als Parameter der Krankheitsaktivität der chronischen Urtikaria geeignet sein.

9 Literaturverzeichnis

[1]

Becker H, Meyer M, Paul E (1998)

Abheilungsrates der chronischen Urtikaria-, Spontan“-Heilung oder Folge einer Helicobacter-pylori-Eradikation?

Hautarzt 49:907-911

[2]

Benson MD, Lindberg RE (1996)

Amniotic fluid embolism, anaphylaxis and tryptase.

Am J Obstet Gynecol 175:737

[3]

Blair RJ, Meng H, Marchese MJ, Ren S, Schwartz LB, Tonnensen MG, Gruber BL (1997)

Human mast cell tryptase stimulates vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor.

J Clin Invest 99:2691-2700

[4]

Boni R, Burg G, Wirth HP (2000)

Helicobacter pylori and skin diseases- a still intact myth?

Schweiz Med Wochenschr 130:1305-8

[5]

Braun-Falko O, Plewig G, Wolff H (1991)

Urtikaria, Angioödem und Anaphylaxie. In:

Dermatologie und Venerologie, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S. 374-399

[6]

Buckley MG, Walters C, Wong WM, Cawley MI, Ren S, Schwartz LB, Walls AF (1997)

Mast cell activation in arthritis: detection of alpha and beta tryptase, histamin and eosinophil cationic protein in synovial fluid.

Clin Sci Colch 93:363-370

[7]

Cairns JA, Walls AF (1996)

Mast cell tryptase is a mitogen for epithelial cells. Stimulation of IL-8 production and intercellular adhesion molecule-1 expression.

J Immunol 156:275-283

[8]

Cairns JA, Walls AF (1997)

Mast cell tryptase stimulates the synthesis of type I collagen in human lung fibroblases.

J Clin Invest 99:1313-1321

[9]

Cottineau C, Drouet M, Costerousse F, Dussaussoy C, Sabbah A (1996)
Importance of plasma (histamine and tryptase) and urinary (methylhistamine) in perianesthetic
anaphylactic and or anaphylactoid reactions.
Allerg Immunol Paris 28:273-276

[10]

Craig SS, Schwartz LB (1989)
Tryptase and Chymase, markers of distinct types of human mast cells.
Immunol Res 8:130-48

[11]

Czarnetzki BM, Kolde G, Schoemann A, Urbanitz D (1988)
Bone marrow findings in adult patients with urticaria pigmentosa.
J Am Acad Dermatol 18:45-51

[12]

Dauden E, Jimnez-Alonso I, Garcia-Diez A (2000)
Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria.
Int J Dermatol 39:446-52

[13]

Eberlein-König B, Ullmann S, Thomas P, Przybilla B (1995)
Tryptase and histamin release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated
successfully or unsuccessfully with hyposensitization.
Clin Exp Allergy 25:704-712

[14]

Ehrlich, P (1878)
Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung.
Doktorarbeit Universität Leipzig

[15]

Enrique E, Garcia- Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C (1999)
Usefulness of UniCAP- Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis.
Allergy 54:602-6

[16]

Erel F, Sener O, Erdil A, Karaayvaz M, Gur G, Caliskaner Z, Ozanguc N (2000)
Impact of Helicobacter pylori and Gardia lamblia infections on chronic urticaria.
J Investig Allergol Clin Immunol 10:94-7

[17]

Ferrer M, Luquin E, Sanchez- Ibarrola A, Moreno C, Sanz ML, Kaplan AP (2002)

Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria.
Int Arch Allergy Immunol 129:254-60

[18]

Fischbach W, Bayerdörffer E, Stolte M, Müller- Hermelink H-K, Dragosics B (1997)
Helicobacter pylori- Eradikation bei niedrigmalignem Magenlymphom des MALT.
Dt Ärzteblatt 94:926-927

[19]

Giacometti A, Cirioni O, Antonicelli L, D'Amato G, Silvestri C, Del Prete MS, Scalise G
(2003)
Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases.
J Parasitol 89:490-2

[20]

Grabbe J, Haas N, Czarnetzki BM (1994)
Die Mastzelle.
Hautarzt 45:55-64

[21]

Greaves MW (1992)
Urticaria: new molecular insights and treatments.
J R Coll Physicians Lond 26:199-203

[22]

Greaves MW (2000)
Chronic urticaria.
J Allergy Clin Immunol 105:664-72

[23]

Greaves MW (2000)
Chronic urticaria.
J Allergy Clin Immunol 105:664-72

[24]

Greaves MW (2000)
Chronic urticaria in childhood.
Allergy 55:309-320

[25]

Haas N, Hamann K, Grabbe J, Algermissen B, Czarnetzki BM (1994)
Phenotypic evaluation of skin lesions in urticaria pigmentosa and mastocytosis.
Arch Dermatol Res 286:380-385

[26]

Haas N, Klapproth I, Czarnetzki BM (1995)
Vergleichende Studie zur Häufigkeit, Diagnostik und Therapie der Urtikaria in einer
Hautpoliklinik.
Allergologie 18:110-113

[27]

Haas N, Toppe E, Henz BM (1998)
Microscopic morphology of different types of urticaria.
Arch Dermatol 134:141-6

[28]

Harris A, Twarog FJ, Geha RS (1982)
Chronic urticaria in children: A review of 90 patients.
J Allergy Clin Immunol 69:109

[29]

Hartmann T, Ruoss S, Raymond WW, Seuven K, Caughey GH (1992)
Human tryptase as a potent, cell- specific mitogen: role of signaling pathways in synergistic
responses.
Am J Physiol 262:528-34

[30]

He S, Walls AF (1997)
Human mast cell tryptase: a stimulus of microvascular leakage and mast cell activation.
Eur J Pharmacol 328:89-97

[31]

Henz BM, Zuberbier T (1996)
Urtikaria Klinik, Diagnostik, Therapie. Grabbe J (Hrsg.)
Springer, Berlin Heidelberg NewYork Tokyo

[32]

Henz BM, Zuberbier T (2000)
Urtikaria: Neue Entwicklungen und Perspektiven.
Hautarzt 51:302-308

[33]

Hermes B (2001)
Pathogenetische Untersuchungen zur Ausbildung unterschiedlicher Phänotypen und zur
Vermehrung humaner Mastzellen bei Wundheilung und Urtikaria. In:
Habilitationsschrift, Humbolt-Universität Berlin

[34]

Herold G und Mitarbeiter (2006)
C-reaktives Protein (CRP) In:
Innere Medizin, Gerd Herold, Köln

[35]

Hide M, Francis DM, Garattan CEH, Hakimi J, Kochen JP, Graves MW (1993)
Autoantibodies against the high-affinity IgE rezeptor as a cause of histamine release in
chronic urticaria.
N Engl J Med 328:1599-1604

[36]

Hidvegi B, Nagy E, Szabo T, Temesvari E, Marschalko M, Karpati S, Horvath A, Gergely P
(2003)
Correletion between T- cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria.
Int Arch Allergy Immunol 132:177-82

[37]

Imamura T, Dubin A, Moore W, Tanaka R, Travis J (1996)
Induction of vascular permeability enhancement by human tryptase: dependence on activation
of prekallikrein and direct release of bradykinin from kininogens
Lab Invest 74: 861-870

[38]

Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM (1968)
Physico-chemical properties of human reaginic antibodies, IV: presence of serique
immunoglobulina carrier of reaginic activity.
Jour Immunol 97:75-85

[39]

Juhlin L (1981)
Reccurent urticaria: clinical investigation of 330 patiens.
Br J Dermatol 104:369-381

[40]

Kaplan AP (2004)
Chronic urticaria: pathogenesis and treatment.
J Allergy Clin Immunol sep; 114(3):465-74

[41]

Kawabori S, Denburg JA, Schwartz LB, Irani AA, Wong D, Jordana G, Evans S, Dolovich J
(1992) Histochemical and immunohistochemical characteristics of mast cells in nasal polyps.
Am J Repir Cell Mol Biol 6: 37-43

[42]

Kayser F H, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (1998)
Protozoen: In Medizinische Mikrobiologie,
Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, S.484-530

[43]

Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H (1991)
Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine
and tryptase.
Anesthesiology 75:945-949

[44]

Laroche D, Lefrancois C, Gerald JL, Dubois F, Vergnaud MC, Gueant JL, Bricard H (1992)
Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs.
Br J Anaesth 69:611-614

[45]

Lin RY, Trivino MR, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C,
Westfal RE (2001)
Interleukin 6 and C- reaktiv protein levels in patients with acute allergic reactions: an
emergency department- based study.
Ann Allergy Asthma Immunol 87:412-6

[46]

Liutu M, Kalimo K, Uksila J, Savolainen J (2001)
Extraction of IgE-binding components of Helicobacter pylori by immunoblotting analysis in
chronic urticaria patients.
Int Arch Allergy Immunol 126:213-7

[47]

Longley BJ, Tyrrell L, Lu S, Ma Y, Klump V, Murphy GF (1997)
Chronically KIT-stimulated clonally-derived human mast cells show heterogeneity in
different tissue microenvironments.
J Invest Dermatol 108:792-6

[48]

Ludolph-Hauser D, Rueff F, Sommerhoff CP, Przybilla B (1999)
Tryptase, ein Marker für die Aktivierung und Lokalisation von Mastzellen.
Hautarzt 50:556-561

[49]

Lutton DA, Bamford KB, O'Loughlin B, Ennis M (1995)
Modulatory action of Helicobacter pylori on histamine release from mast cells and basophils
in vitro.
J Med Microbiol Vol 42:386-393

[50]

Mackenthun G (1998)
Einführung in die Psychosomatik und Somatopsychologie-
Neurodermitis und Ekzem, Kap. 11
<http://www.mackenthun.homepage.t-online.de/lect/psysom/psysom11.htm>, 23.01.06 17:10

[51]

Marschall BJ, Warren JR (1984)
Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.
Lancet 1:1311-1315

[52]

Matsson P, Enander I, Andersson AS, Nystrand J, Schwartz L, Watkins J (1991)
Evaluation of mast cell activation (tryptase) in two patients suffering from drug-induced
hypotensoid reactions.
Agents Actions 33:218-220

[53]

Moreira A, Rodrigues J, Delgado L, Fonseca J (2003)
Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic idiopathic urticaria?
Allergol Immunopathol 31:209-14

[54]

Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, Winkelmann RK,
Greaves MW, Barr RM (1996)
Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high-affinity IgE receptor in chronic
urticaria.
J Invest Dermatol 106:1001-6

[55]

Ohtsuka T, Matsunaru S, Uchida K, Onobori M, Matsumoto T, Kuwahata k, Arita M (1993)
Time course of plasma histamine and tryptase following food challenges in children with
suspected food allergy.
Ann Allergy 71:139-146

[56]

Oliveira S, Faccioli LH, Cunha FQ, Ferriera SH (1996)
Participation of interleukin-5 and interleukin-8 in the migration induced by a large volume of
saline.
Int Arch Allergy Immunol 111:244-252

[57]

Ordoqui E, Zubeldia JM, Aranzabal A, Rubio M, Herrero T, Tornero P, Rodriguez VM,
Prieto A, Baeza ML (1997)
Serum tryptase levels in adverse drug reactions.
Allergy 52:1102-5

[58]

Padawer J (1974)

Mast cells: extended lifespan and lack of granule turnover under normal in vivo conditions. *Exp Mol Pathol* 20:269-280

[59]

Payne V, Kam PC (2004)

Mast cell tryptase: a review of its physiology and clinical significance. *Anaesthesia* 59:695-703

[60]

Przybilla B, Rueff F (2004)

Tryptase-Bestimmung bei Typ-I-Allergie
Akt Dermatol 30:10-1055

[61]

Roitt IM, Brostoff J, Male DK (1987)

Überempfindlichkeit- Typ- I- Reaktion. In: Roitt IM, Brostoff J, Male DK (Hrsg.)
Kurzes Lehrbuch der Immunologie. George Thieme Stuttgart New York, S 214-231

[62]

Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, Lincoln R, Theoharides TC (1995)

Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients.
Ann Neurol 37:63-66

[63]

Samochocki Z, Zabielski S, Czarnecka I, Paluchowska E (2004)

Total and specific IgE and immediate skin tests in the prognosis of atopic dermatitis
Pol Merkuriusz Lek 16:144-7

[64]

Schwartz LB, Kawahra MS, Hugli TE, Vik D, Fearon DT, Austen KF (1983)

Generation of C3a anaphylatoxin from human mast cells.
J Immunol 145:2652-2661

[65]

Schwartz LB, Atkins PC, Bradford TR, Fleekop P, Shalit M, Zweiman B (1987)

Release of tryptase together with histamine during the immediate cutaneous response to allergen.
J Allergy Clin Immunol 80:850-855

[66]

Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T (1987)

Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis.
N Engl J Med 316:1622-1626

[67]

Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R and Dull D (1989)
Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis.
J Clin Invest 83:1551-5

[68]

Schwartz LB (1991)
Mast cell and their role in urticaria.
J Am Acad Dermatol 25:190-203

[69]

Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Iranie AM, Rasp G, Van-der-Zwan JK (1994)
Development of a new, more sensitive immunoassay for human tryptase: use in systemic anaphylaxis.
J Clin Immunol 14:190-204

[70]

Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweimann B, Worobec AS (1995)
The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis.
J Clin Invest 96:2702-2710

[71]

Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH (1995)
Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria.
J Allergy Clin Immunol 96:360-4

[72]

Takenoshita M, Sugiyama M, Okuno Y, Inagaki Y, Yoshiya I, Shimazaki Y (1996)
Anaphylactoid reaction to protamine confirmed by plasma tryptase in a diabetic patient during open heart surgery.
Anaesthesiology 84:233-235

[73]

Tebbe B, Schulzke JD, Radehausen M, Orfanos CE (1999)
Bedeutung von Helicobacter pylori bei Dermatosen
Dt Ärzteblatt 96:1734-1737

[74]

Thomas L (1998)

Antinukleäre Antikörper. In: Labor und Diagnose, 5. Auflage
TH-Books Frankfurt

[75]

Toppe E, Haas N, Henz BM (1998)
Neutrophilic urticaria- clinical features, histological changes and possible mechanisms.
Br J Dermatol 138:248-253

[76]

Travis WD, Li CY, Bergstrahl EJ, Yam LT, Swee RG (1988)
Systemic mast cell disease, analysis of 58 cases and literature review.
Medicine 67:345-368

[77]

Uexküll von Th (1998)
Urtikaria. In: Adler RH, Herrmann JM, Köhle K, Schonecke OW, Uexküll Th (Hrsg.)
Psychosomatische Medizin, Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S 1092-
1093

[78]

Vinuya RZ, Simon MR, Schwarz LB (1994)
Elevated serum tryptase levels in a patient with protracted anaphylaxis.
Ann Allergy 73:232-234

[79]

Volcheck GW, Li JT (1994)
Elevated serum tryptase level in a case of intraoperative anaphylaxis caused by latex allergy.
Arch Intern Med 154:2243-2245

[80]

Watson RD, Gershwin ME (2000)
Acquired angioedema associated with sinusitis.
J Invest Allergol Clin Immunol May- Jun 10:129-34

[81]

Weber S, Babina M, Feller G, Henz BM (1997)
Human leukaemic HMC-1 and normal skin mast cells express beta 2- integrins:
characterization of beta 2- integrins and ICAM-1 on HMC-1 cells.
Scand J Immunol 45:471-81

[82]

Wedi B, Kapp A (2002)
Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal.
Am J Clin Dermatol 3:273-82

[83]

Wenzel SE, Fowler AA, Schwartz LB (1988)
Activation of pulmonary mast cells by bronchoalveolar allergen challenge
Am Rev Respir Dis 137:1002-1008

[84]

Whetton AD, Spooncer E (1998)
Role of cytokines and extracellular matrix in the regulation of haematopoietic stem cells.
Curr Opin Cell Biol 10:721

[85]

Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki MB (1995)
Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria.
Acta Derm Venerol (Stockh) 75:484-487

[86]

Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Czarnetzki BM (1996)
Acute urticaria- clinical aspects and therapeutic responsiveness.
Acta Derm Venerol 76:295-297

[87]

Zuberbier T, Schadendorf D, Haas N, Hartmann K, Henz BM (1997)
Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria.
Int arch Allergy Immunol 114:86-89

[88]

Zuberbier T, Henz BM, Fiebiger E, Maurer D, Stingl G, (2000)
Anti-IgE serum autoantibodies in different subtypes of urticaria.
Allergy 55:951-4

[89]

Zuberbier T, Aberer W, Grabbe J, Hartmann K, Merck H, Rueff F, Wedi B, Wenning J(2002)
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
Leitlinienregister Nr.013/028
Diagnostik und Therapie der Urtikaria.
<http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/013-028.htm>, 23.01.06, 14:00

[90]

Zuraw BL (1997)
Urticaria, angioedema and autoimmunity.
Clin Lab Med 17:559-69

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. T. Ruzicka und seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. G. Plewig danke ich, dass sie mir die Möglichkeit gegeben haben, die Doktorarbeit an ihrer Klinik durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. B. Przybilla für die Überlassung des Themas, sowie die angeregte Diskussion und das beständige Interesse am Fortschritt der Arbeit. Dank gebührt auch meiner Betreuerin Frau Dr. med. D. Ludolph-Hauser.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. A. Crispin vom Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der LMU/Großhadern, der die statistische Auswertung der Arbeit mit wertvollen Hinweisen versehen hat.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir die Neugierde für die Hintergründe des Lebens und der Medizin beigebracht und das Studium der Medizin ermöglicht haben. Auch meinem Lebenspartner, der mir in Fragen der Textverarbeitung und Statistik zur Seite gestanden hat, möchte ich danken.

11 Lebenslauf

Jolanta Monika Kozak

Persönliche Daten

Geburtstag 12.08.1975
Geburtsort Posen/ Polen, 1981 Umsiedlung nach Deutschland
Nationalität deutsch
Adresse Zur alten Linde 10
51519 Odenthal

Ausbildung

Schulbildung:

1986-1995 Hüffert-Gymnasium Warburg
5/1995 Abitur

Universität:

Ludwig-Maximilians-Universität München
von 10/1995 Studium der Humanmedizin
3/1997 Ärztliche Vorprüfung (befriedigend)
3/1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (befriedigend)
8/2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (gut)
11/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (sehr gut)
Gesamtnote (1,99)

Praktisches Jahr:

10/2001-2/2002 **1. Tertial: Dermatologie**
Dermatologische Klinik der LMU- München
Onkologie, Operative Dermatologie, Allergologie
2/2002-5/2002 **2. Tertial: Innere Medizin**
Akademisches Lehrkrankenhaus München-Harlaching
Pneumologie, Hämatologie/Onkologie
5/2002-9/2002 **3. Tertial: Chirurgie**
Akademisches Lehrkrankenhaus München-Harlaching
Viszeralchirurgie, Intensivmedizin/Anästhesiologie

Ärztin im

Praktikum:

2/2003-7/2004 **Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf**
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf
Prof. Dr. med. H. Neuhaus
Innere Medizin

Assistenzärztin

seit 10/2004 **Marienkrankenhaus Bergisch Gladbach**
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Köln
Dr. med. H. Orth
Innere Medizin