

Buchkapitel

Urtikaria

Marcus Maurer¹

- ¹ Dermatologische Allergologie, Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. Marcus Maurer

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Dermatologische Allergologie

Charitéplatz 1

10117 Berlin, Deutschland

Telefon: +49-30-450-518 043

Fax: +49-30-450-518 972

E-Mail: marcus.maurer@charite.de

Lassen Sie uns zunächst in diesem Kapitel zunächst die Mastzelle ein wenig genauer anschauen. Warum? Mastzellen produzieren mehr Histamin als jede andere Zelle des menschlichen Körpers. Das meiste Histamin in unserem Körper ist in Mastzellen und wird von Mastzellen freigesetzt. Ungefähr die Hälfte des Histamins in unserem Körper wird von uns selbst produziert, die andere Hälfte wird mit der Nahrung aufgenommen oder von Bakterien im Darm gemacht. Fast alles Histamin, das der menschliche Körper selbst macht, kommt, außer im Gehirn, von Mastzellen.

Warum machen Mastzellen Histamin?

Hier lohnt es sich zunächst einmal zu schauen, wo im menschlichen Körper die meisten Mastzellen sitzen. Dies sind die Haut, der Darm und die Atemwege – alles Organe, die uns von unserer Umwelt abgrenzen. Was wissen wir noch über Mastzellen? Mastzellen stellen Histamin her und halten es in Speichern vor. Wenn es zu einer Aktivierung von Mastzellen kommt, dann setzen sie mit einem Vorgang, der Degranulation genannt wird, diese gespeicherten Mengen von Histamin in kürzester Zeit, innerhalb von Sekunden frei. Dies führt zu einer Entzündungsreaktion. Mastzellen sind Teil unseres Immunsystems, also der Körperabwehr gegen schädliche Erreger wie Bakterien oder Viren. Die von Mastzellen ausgelöste Entzündungsreaktion, bei der Histamin eine wichtige Rolle spielt, ist ein Abwehrprozess. Schauen wir zum Beispiel auf die Haut. Hier führt die Aktivierung von Mastzellen, deren Degranulation und Freisetzung von Histamin zu einer Quaddel, so ähnlich wie man sie sieht, wenn die Haut mit Brennnesseln in Berührung kommt. Diese Quaddeln bleiben wenige Minuten bis einige Stunden bestehen, sie jucken fürchterlich und sie sind wärmer als die umgebende Haut. Wie sind diese entzündlichen Beschwerden als Abwehrreaktion zu verstehen? Nun, wenn die Haut juckt, dann ist das Anlass zu kratzen und mit Kratzen entfernen wir Schädlinge von der Haut. Die Haut als also mit ihren Mastzellen gelernt, auf Schädlinge mit einer juckenden Entzündungsreaktion zu reagieren, so dass wir den Schädling durch Kratzen entfernen.

Wie sieht es mit der Quaddel, der Rötung und der Überwärmung aus?

Die Quaddel entsteht, weil aus den Blutgefäßen Flüssigkeit in die Haut eindringt. Mit dieser Flüssigkeit wandern auch Blutzellen in die Quaddel. Diese Blutzellen sind größtenteils Abwehrzellen und beseitigen eingedrungene Erreger. Die Überwärmung ist Folge eines vermehrten Blutflusses und dieser wiederum führt dazu, dass mehr Abwehrzellen in die Haut gelangen können. Durch den erhöhten Blutfluss erscheint die Haut röter als sie es normalerweise ist.

Mastzellen und das Histamin, das sie freisetzen, bilden also einen starken Abwehrmechanismus gegenüber Erregern und anderen Gefahren aus unserer Umwelt. Das ist nicht nur in der Haut, sondern auch im Darm und in den Atemwegen so. Im Darm zum Beispiel führt die Aktivierung von Mastzellen und die Freisetzung von Histamin zu Darmbewegungen, die aufgenommene Nahrung schneller transportieren, im extremsten Fall per Durchfall. Dies führt dazu, dass Erreger, die mit der Nahrung aufgenommen wurden und von Mastzellen erkannt werden, durch diesen Entzündungsprozess rasch aus dem menschlichen Körper entfernt werden. In den Atemwegen führt die Aktivierung von Mastzellen zu Husten, ein weiterer Mechanismus, mit dem wir uns vor Erregern schützen, indem wir sie also nach dem Einatmen und Erkennen schnell wieder aushusten. Die Gesundheits-erhaltenden Funktionen von Mastzellen und Histamin sind also Schutzfunktionen. Die Reaktionen, mit denen Mastzellen und Histamin uns schützen, Quaddeln, Juckreiz, vermehrte Darmbewegung und Husten zum Beispiel sind deshalb auch die Reaktion, die uns bei Mastzell-vermittelten Erkrankungen und Histamin-vermittelten Erkrankungen Beschwerden machen. Lassen Sie uns also Mastzell-vermittelte Erkrankungen und die Rolle von Histamin ein wenig genauer anschauen.

Mastzellen und Histamin bei entzündlichen Erkrankungen

Mastzellen spielen bei vielen entzündlichen Erkrankungen eine Rolle und tragen unter anderem durch die Freisetzung von Histamin zu den Beschwerden dieser Erkrankungen bei. Drei Erkrankungen aber zeichnen sich dadurch aus, dass Mastzellen die entscheidenden krankmachenden Zellen sind. Mit anderen Worten, diese drei Erkrankungen gäbe es nicht, wenn wir keine Mastzellen hätten. Die Erkrankungen, bei denen Mastzellen entscheidend sind, heißen Urtikaria, auch Nesselsucht genannt, Mastozytose und Mastzellaktivierungssyndrom. Im Folgenden möchten wir uns die Urtikaria ein wenig näher anschauen.

Was ist Urtikaria?

Bei einer Urtikaria kommt es zum Auftreten von Quaddeln, von Angioödemem oder beidem. Angioödemem sind tiefliegende Schwellungen der Haut oder der Schleimhäute, die länger bestehen bleiben als Quaddeln. Die meisten Quaddeln entwickeln sich innerhalb von Stunden wieder zurück, bei Angioödemem kann dies aber Tage dauern. Bei einer Urtikaria können Quaddeln praktisch überall an der Haut auftreten, Angioödemem tun das am häufigsten im Gesicht und hier vor allen Dingen an den Lippen und Augenlidern. Angioödemem können aber auch an Händen und Füßen auftreten. Anders als Quaddeln jucken Angioödemem häufig nicht, sondern sind eher schmerzhaft und führen zu einem Spannungsgefühl.

MERKBOX

Nicht jede Quaddel gehört zu einer Urtikaria

Quaddeln können außer bei einer Urtikaria auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Das wohl bekannteste Beispiel ist der allergische Schock. Hier sind Quaddeln lediglich eines von vielen Symptomen, die auftreten können. Auch bei einem allergischen Schock (Anaphylaxie) ist Histamin der Hauptauslöser für das Auftreten von Quaddeln und auch für das Auftreten der weiteren Beschwerden. Der allergische Schock kann aber auch ohne Quaddeln auftreten. Wichtig ist es also, eine akute Urtikaria, bei der nur und immer Quaddeln oder Angioödemem auftreten, zu unterscheiden von einer Anaphylaxie, bei der immer andere Beschwerden Mastzell- und Histamin-vermittelte Beschwerden auftreten, mit oder ohne Quaddeln.

Urtikaria ist eine sehr häufige Erkrankung. Die meisten Menschen entwickeln im Laufe ihres Lebens eine Urtikaria, glücklicherweise meistens nur von kurzer Dauer. Denken Sie nur einmal an Brennnesseln und die durch den Kontakt mit dieser Pflanze ausgelöste Urtikaria. Wer von uns hat noch nie mit Brennnesseln Kontakt gehabt? Wenn eine Urtikaria für weniger als 6 Wochen besteht, spricht man von einer akuten Urtikaria. Gelegentlich wird eine solche akute Urtikaria durch einen Infekt oder auch durch Arzneimittel ausgelöst, Schmerzmittel sind hier relativ häufig. Oft findet sich aber kein klarer Hinweis auf einen Auslöser und die Urtikaria verschwindet genauso rasch und unerklärlich wie sie entstanden ist.

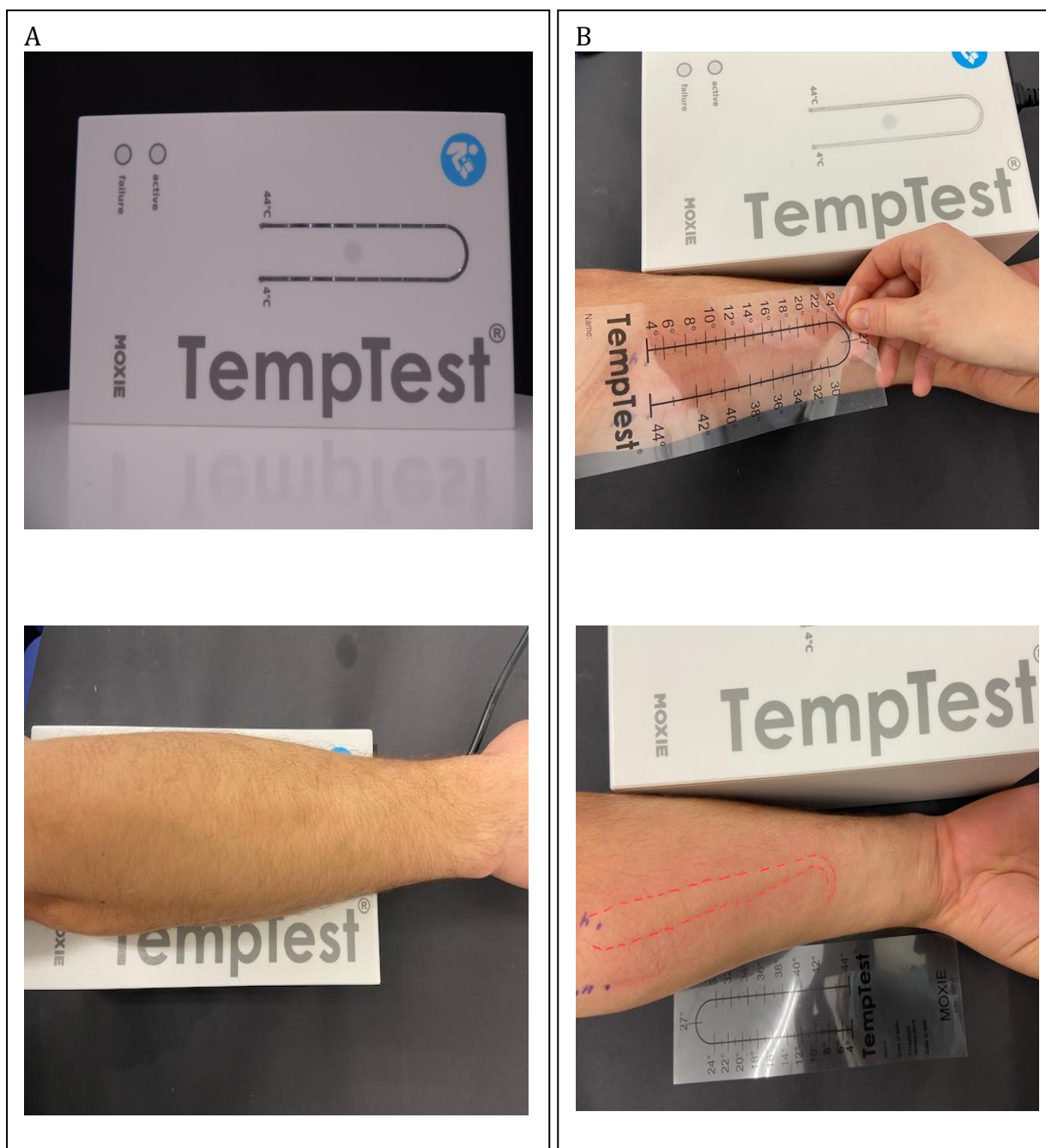
Richtig beeinträchtigend wird eine Urtikaria dann, wenn die Quaddeln über Wochen, Monate und Jahre auftreten; man spricht dann von einer chronischen Urtikaria. Ungefähr jeder hundertste Mensch hat im Moment eine chronische Urtikaria. Bei den meisten dieser Patienten handelt es sich hierbei um die sogenannte chronische spontane Urtikaria. Das bedeutet nichts anderes, als dass die Quaddeln und Angioödeme bei dieser Form der Urtikaria ohne einen bestimmten Reiz auftreten, aus heiterem Himmel sozusagen. Dies unterscheidet die chronische spontane Urtikaria von den induzierbaren Formen der Urtikaria. Hierzu gehört zum Beispiel die Kälteurtikaria. Bei einer Kälteurtikaria kommt es dann zu Quaddeln, wenn die Haut kaltem Wasser oder auch kalter Luft ausgesetzt ist. Ebenso gibt es eine Wärmeurtikaria, bei der Kontakt mit Wärme zu Quaddeln und Angioödemem führt. Weitere induzierbare Urtikariaformen sind die Wasserurtikaria, bei der Kontakt mit Wasser zu Quaddeln führt oder die Lichturtikaria, bei der Sonnenlicht Auslöser von Quaddeln ist.

Können Sie bei sich Quaddeln auslösen?

Das ist die entscheidende Frage, wenn es darum geht, eine induzierbare Urtikaria zu erkennen. Die meisten Patienten mit einer induzierbaren Urtikaria wissen ganz genau, was dazu führt, dass bei ihnen Quaddeln auftreten. Bei Kälteurtikaria zum Beispiel ist es der Winterspaziergang oder das Schwimmen in zu kaltem Wasser. Bei Patienten mit einer Lichturtikaria treten Quaddeln immer dann und dort auf wo die Haut dem Sonnenlicht ausgesetzt ist. Wenn die Antwort auf die Frage, ob Quaddeln ausgelöst werden können Ja ist, dann sollte eine Provokationstestung erfolgen. Was ist das? Ein Provokationstest will nachweisen ob ein Auslöser, der im echten Leben zu Quaddeln führt dies auch dann tut, wenn ein vorsätzlicher Kontakt mit ihm hergestellt wird. Bleiben wir beim Beispiel der Kälteurtikaria: Wenn im echten Leben kaltes Wasser oder kalte Luft zu Beschwerden führt, dann wird mit einem Kälteprovokationstest geprüft, ob auch hier bei einem Kontakt mit Kälte Quaddeln auftreten. Früher hat man hierfür einfach einen Eiswürfel verwendet und diesen Eiswürfel mehrere Minuten lang auf die Haut gelegt und dann geschaut, ob an dieser Stelle eine Quaddel entsteht. Heute nimmt man hierfür am besten speziell entwickelte Kälteprovokationsgeräte. TempTest® ist ein solches Gerät (Abbildung 1). Hiermit lässt sich die Haut nicht nur auf eine Temperatur abkühlen, so wie das beim Eiswürfeltest der Fall ist. Die Haut wird hierbei mit unterschiedlichen Temperaturen provoziert. So lässt sich die Empfindlichkeit der Haut von Kälteurtikaria-Patienten ermitteln. Kommt es ausschließlich bei

sehr kalten Temperaturen zu einer Quaddelbildung, dann kann man von einer milden Form der Kälteurtikaria ausgehen. Kommt es allerdings auch bei wärmeren Temperaturen (also um die 20 °C) zu einer Quaddelbildung, dann liegt eine schwere Kälteurtikaria vor. Der Provokationstest mit TempTest® ist also auch ein Schwellentest, ein Test, mit dem sich die Krankheitsaktivität messen lässt. Dies hilft betroffenen Patienten dabei einzuschätzen, ab welcher Temperatur es für sie kritisch wird, also zum Beispiel wann der See zu kalt ist um darin zu baden. Es hilft aber auch bei der Behandlung. Mit einer Schwellentestung vor Beginn einer Therapie und dann weiteren Testungen nach Beginn der Therapie lässt sich feststellen ob die Behandlung wirksam ist. Nur, wenn die Schwellentemperatur sinkt, also die Haut unempfindlicher gemacht wird, kann man davon ausgehen, dass die Behandlung auch im echten Leben vor der Auslösung von Quaddeln durch Kälte schützt.

Abbildung 1 Kälteprovokationstest mit TempTest®



A) TempTest® ist ein Gerät, das die Haut unterschiedlichen Temperaturen aussetzt. Oben ist das Gerät zu sehen, mit dem U-förmigen Element, das Temperaturen von 4°C bis 44°C erzeugt. Unten ist der Unterarm eines Patienten zu sehen, der für eine Provokationstestung 5 Minuten lang auf das Gerät gelegt wird. B) Nach der Provokationstestung wird das Ergebnis mit einer Schablone abgelesen und die Länge der Quaddel bestimmt. Unten zu sehen ist die Quaddel nach Kälteprovokation mit TempTest®, rot markiert. Die Quaddel beginnt bei der kältesten verwendeten Temperatur (also 4°C) und reicht bis zu 30°C, der wärmsten Temperatur, die kalt genug ist um eine Quaddel auszulösen. Diese Temperatur wird auch Schwellentemperatur genannt und ist von Patient zu Patient unterschiedlich.

Was führt bei einer Urtikaria zum Auftreten von Quaddeln und Angioödemem?

Nun, es ist die Aktivierung von Mastzellen in der Haut, ganz ähnlich wie sie bei Schutzreaktionen erfolgt. Die aktivierten Mastzellen setzen das Histamin frei, das sie gespeichert vorhalten. Dies wiederum führt zu einem Weitstellen der Blutgefäße der Haut und damit zu einer Rötung. Weiterhin werden die Blutgefäße durchlässig und es treten Flüssigkeit und dann Blutzellen in die Haut ein, begleitet von starkem Juckreiz. Anders als bei den Schutzreaktionen, die Mastzellen auslösen, sind es bei der Urtikaria nicht Erreger oder andere gefährliche Umweltstoffe, die Mastzellen aktivieren. Vielmehr sind es Reaktionen auf körpereigene Stoffe, man spricht deshalb auch von autoimmunen Mechanismen. Das Immunsystem des Körpers, dessen eigentliche Aufgabe es ist, uns gesund zu halten, wendet sich also gegen uns selbst und löst Entzündung aus. Bei der Urtikaria ist diese Reaktion gegen uns selbst auf Mastzellen gerichtet.

Alle Formen der chronischen Urtikaria können Patienten stark beeinträchtigen. Da ist in allererster Linie der Juckreiz. Juckreiz führt zu Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren, zu Schlafstörungen und schlägt mit der Dauer aufs Gemüt. Patienten mit einer chronischen Urtikaria haben deshalb oft eine sehr schlechte Lebensqualität.

Was kann man tun, wenn man eine chronische Urtikaria hat?

Hier kommt wieder Histamin ins Spiel, denn die Beschwerden einer chronischen Urtikaria sind größtenteils auf die Wirkung von Histamin zurückzuführen. Histamin, das von Hautmastzellen freigesetzt wird, dockt an den Blutgefäßen und Nerven der Haut an und reizt diese. Hierfür nutzt es einen Rezeptor, den sogenannten Histamin-1-Rezeptor. Die Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer chronischen Urtikaria sind deshalb Medikamente, die die Wirkung von Histamin über diesen Rezeptor verhindern, sogenannte Antihistaminika. Antihistaminika stehen uns schon lange zur Verfügung, seit über 70 Jahren. Seit ihrer Entdeckung wurden Antihistaminika immer weiter verbessert und sind heute sehr wirksam und sehr sicher, auch für die Langzeitbehandlung. Anders als alte Antihistaminika, machen neue Antihistaminika nicht mehr müde. Dies beruht darauf, dass moderne Antihistaminika nicht ins Gehirn eindringen. Histamin hat im Gehirn eine wachmachende Funktion und diese Funktion wird durch Antihistaminika, die ins Gehirn eindringen können, ausgebremst. Die Therapie der

ersten Wahl ist deshalb die tägliche Einnahme eines modernen und nicht müde machenden Antihistaminikums. Leider verspüren viele Patienten mit chronischer Urtikaria durch diese Behandlung nur eine teilweise Besserung oder gar keine Besserung. In solchen Fällen lohnt es sich, Antihistaminika hoch zu dosieren, also statt einer Tablette am Tag bis zu 4 Tabletten am Tag einzunehmen. Wenn auch das nicht zu einer Besserung der Beschwerden führt, gibt es weitere und wirksamere Medikamente, wie zum Beispiel Omalizumab. Omalizumab hemmt die Effekte von IgE. Was ist IgE? IgE ist ein Eiweiß des Immunsystems, das eigentlich dafür gedacht ist, uns vor Parasiten und Giften zu schützen. Bei manchen Erkrankungen richtet sich das IgE jedoch gegen eigentlich ungefährliche Stoffe, entweder solche in der Umwelt oder körpereigene. Umweltstoffe, die von IgE erkannt und gebunden werden, werden auch Allergene genannt. IgE ist das wichtigste Eiweiß im menschlichen Körper, wenn es um die Entwicklung von Allergien geht. Die chronische Urtikaria ist aber keine Allergie, sondern eine Autoimmunerkrankung, da sind wir uns zumindest für die chronische spontane Urtikaria sehr sicher. Wie also führt IgE bei einer chronischen spontanen Urtikaria zu einer Aktivierung von Mastzellen? Neuere Studien zeigen, dass Patienten mit einer chronischen Urtikaria IgE gegen sich selbst entwickeln, also sozusagen gegen sich selbst allergisch sind, wir nennen das autoallergisch. Omalizumab, ein anti-IgE, bindet dieses krankmachende IgE und verhindert so die Aktivierung von Mastzellen. Mastzellen, die nicht mehr aktiviert werden können, setzen auch kein Histamin mehr frei und Patienten sind so vor den Quaddel-machenden Effekten des Histamins geschützt.

Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass die chronische Urtikaria eine Histaminvermittelte Erkrankung ist, bei der es durch eine Fehlreaktion von Mastzellen in der Haut zur Freisetzung von Histamin kommt und nachfolgend zu Entzündungsreaktionen.