

Aus der Hautklinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Neutrophile Urtikarielle Dermatose unter dem Gesichtspunkt der  
Autoinflammationssyndrome – Charakteristik und Management

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Zahnmedizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Friederike Henkel  
aus Bad Soden am Taunus

Mainz, 2026

CC-BY-4.0

Wissenschaftlicher Vorstand: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Prof. Dr. Petra Margareta Staubach-Renz

Tag der Promotion: 16. März 2026



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	II
Tabellenverzeichnis .....	III
1 Einleitung / Ziel der Dissertation .....	1
2 Literaturdiskussion .....	3
2.1 Urtikaria .....	3
2.2 Neutrophile Urtikarielle Dermatose ohne Assoziation .....	4
2.3 Differentialdiagnosen .....	5
2.3.1 Urtikaria-Vaskulitis .....	5
2.4 Autoinflammationssyndrome .....	6
2.4.1 Schnitzler-Syndrom .....	7
3 Material und Methoden .....	10
3.1 Patientenkollektiv .....	10
3.2 Score .....	11
3.2.1 Kategorien .....	11
3.2.2 Punkte und Vorschlag eines möglichen Scores: .....	12
3.3 Histologische Aufarbeitung .....	13
3.3.1 Materialien .....	13
3.3.2 Materialverarbeitung .....	14
3.3.3 Färbungen und Reagenzien .....	15
3.4 Dermatohistopathologische Beurteilung .....	17
3.5 Statistische Auswertung .....	18
4 Ergebnisse .....	19
4.1 Diagnose Urtikaria .....	19
4.2 Diagnose NUD ohne Assoziation .....	20
4.3 Diagnose Autoinflammationssyndrom .....	21
4.4 Patienten ohne Zuordnung .....	22
4.5 Grafiken Score .....	23
4.5.1 Diagnose Urtikaria .....	23
4.5.2 Diagnose NUD ohne Assoziation .....	23
4.5.3 Diagnose Autoinflammationssyndrom .....	23
4.6 Allgemeine Faktoren .....	24
4.6.1 Geschlechterverteilung .....	24
4.6.2 Zeitpunkt der Erkrankung .....	24
4.7 Histologische Untersuchungen .....	25
4.7.1 Neutrophiler Epithelotropismus .....	25
4.7.2 Ekkrine Schweißdrüsen und Entnahmestelle .....	27
4.7.3 Dichte der Zelltypen und des Infiltrats .....	29
4.7.4 Lokalisation des entzündlichen Infiltrats .....	35
4.7.5 Weitere histologische Merkmale .....	36

4.7.6	Zusammenfassung der histopathologischen Bilder der einzelnen Gruppen ..	38
4.8	Laborwerte .....	39
4.8.1	C-reaktives Protein .....	39
4.8.2	Ferritin .....	40
4.8.3	Blutsenkungsgeschwindigkeit innerhalb einer Stunde.....	41
4.8.4	Komplementfaktor C4 .....	42
4.8.5	Serum Amyloid A.....	43
4.9	Symptome .....	44
4.9.1	Fieberschübe.....	44
4.9.2	Gelenkbeschwerden .....	44
4.9.3	Fatigue .....	44
4.9.4	Angioödeme .....	45
4.9.5	Juckreiz .....	45
4.10	Therapieansprechen.....	46
4.10.1	Ansprechen auf Antihistaminika.....	46
4.10.2	Ansprechen auf Omalizumab.....	46
5	Diskussion.....	47
5.1	Rolle der Histopathologie in der Diagnostik der NUD.....	47
5.1.1	Neutrophiler Epitheliotropismus .....	47
5.1.2	Rolle der Entnahmestelle.....	48
5.1.3	Rolle der Histopathologie zur Diagnostik der NUD ohne Assoziation und AlnFS 49	
5.2	Rolle der Laborwerte in der Diagnostik der NUD .....	49
5.2.1	Vergleich der Laborwerte bei NUD, Autoinflammation und Urtikaria .....	49
5.3	Interpretation der Symptome .....	51
5.4	Korrelation Urtikaria, NUD und Autoinflammationssyndromen .....	52
5.5	Score.....	52
5.6	Therapie .....	54
5.6.1	Nichtansprechen auf leitliniengerechte Therapie als Diagnosekriterium?.....	54
5.6.2	Therapieempfehlung.....	54
6	Zusammenfassung.....	56
7	Literaturverzeichnis .....	58
8	Danksagung.....	60
9	Tabellarischer Lebenslauf .....	61

## Abkürzungsverzeichnis

AH	Antihistaminika
AIInFS	Autoinflammationssyndrom
BSG 1h	Blutsenkungsgeschwindigkeit innerhalb 1 Stunde
CAPS	Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom
CRP	C-reaktives Protein
csU	chronisch spontane Urtikaria
C4	Komplementfaktor C4
FCU	Familiäre Kälteurtikaria
FMF	Familiäres Mittelmeerfieber
H1-AH-2G	H <sub>1</sub> -Antihistaminikum der 2. Generation
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
MWS	Muckle-Wells-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NUD	Neutrophile Urtikarielle Dermatose
PE	Probeexzision
SAA	Serum Amyloid A
SchS	Schnitzler-Syndrom
SD	Schweißdrüsen
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom
UV	Urtikaria-Vaskulitis
2GAH	Antihistaminika der 2. Generation

## Abbildungsverzeichnis

- Abb.1 Gesamtpunktzahl innerhalb der einzelnen Gruppen
- Abb.2 Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen
- Abb.3 Zeitpunkt der Erkrankung (Alter in Jahren)
- Abb.4 Auftreten des neutrophilen Epitheliotropismus innerhalb der Gruppen
- Abb.5 Neutrophiler Granulozyt an ekkrinen Schweißdrüsen (x400, HE)
- Abb.6 Ekkrine Schweißdrüsen im subkutanen Fettgewebe am unteren Rücken
- Abb.7 Prozentuale Verteilung der Entnahmestellen
- Abb.8 Neutrophiler Epitheliotropismus an den Entnahmestellen
- Abb.9 Dichte der neutrophilen Granulozyten
- Abb.10 Neutrophilenreiches Infiltrat eines Patienten mit der Diagnose NUD (x200, HE)
- Abb.11 Neutrophilenreiches Infiltrat desselben Patienten mit der Diagnose NUD (x25, MPO)
- Abb.12 Dichte der eosinophilen Granulozyten
- Abb.13 Entzündliches Infiltrat mit eosinophilen Granulozyten eines Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (x400, HE)
- Abb.14 Dichte der Lymphozyten
- Abb.15 Dichte des Infiltrats
- Abb.16 Wenig dichtes Infiltrat eines Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (x25, HE)
- Abb.17 Dichtes Infiltrat eines Patienten mit NUD (x25, HE)
- Abb.18 Verteilung des Infiltrats in der Subkutis
- Abb.19 Leukozytoklasie (x200, HE)
- Abb.20 C-reaktives Protein innerhalb der Gruppen
- Abb.21 Ferritin innerhalb der Gruppen
- Abb.22 Blutsenkungsgeschwindigkeit 1h innerhalb der Gruppen
- Abb.23 Komplementfaktor C4 innerhalb der Gruppen
- Abb.24 Serum Amyloid A innerhalb der Gruppen (Urtikaria n=6, NUD n=1, AInfS n=8)

## **Tabellenverzeichnis**

Tab.1 Übersicht Autoinflammationssyndrome

Tab.2 Straßburg-Kriterien zur Diagnostik des Schnitzler-Syndroms

Tab.3 Retrospektive Daten der Patienten

Tab.4 Score

Tab.5 Reagenzien der immunhistochemischen Färbungen

Tab.6 Score der Urtikaria-Patienten

Tab.7 Score der NUD-Patienten

Tab.8 Score der AlnfS-Patienten

Tab.9 Score der Patienten ohne Zuordnung

## 1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Neutrophile Urtikarielle Dermatose (NUD) ist ein neuer Begriff, der ein Krankheitsbild bezeichnet, das noch nicht sicher abgegrenzt und sehr selten ist. Sie tritt entweder als eigenständiges Krankheitsbild oder in Assoziation mit Autoinflammationssyndromen (z.B. Schnitzler-Syndrom, Morbus Still oder Cryopyrin-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom) auf. Klinisch lässt sich die NUD aufgrund der spontan auftretenden urtikariellen Effloreszenzen und histologisch vorwiegend durch die Neutrophilie beschreiben. Die Schwierigkeit der Diagnose dieser Erkrankung liegt darin, dass sie aufgrund der Chronizität des urtikariellen Erscheinungsbildes in den meisten Fällen als chronisch spontane Urtikaria diagnostiziert wird. Bei der chronisch spontanen Urtikaria (csU) empfehlen Leitlinien eine Therapie mit Antihistaminika der 2. Generation (2GAH) bis zu einer 4-fachen der empfohlenen Tagesdosis. Diese zeigen bei der NUD jedoch selbst bei einer Erhöhung der bis zur 4-fachen empfohlenen Tagesdosis keine Wirkung. Als Secondline-Therapie der csU wird das Biologikum Omalizumab empfohlen, durch welches sich die NUD nicht kontrollieren lässt (1).

Aufgrund der Seltenheit der NUD liegen nur wenige Publikationen vor. Die Erkrankung wurde erstmals 2009 als Neutrophile Urtikarielle Dermatose definiert (2) und verfügt daher über noch wenig Literatur (1-5).

Ziel dieser Arbeit ist es, das Krankheitsbild durch Auswertung der klinischen und histologischen Kriterien besser zu verstehen und einen Score zu erarbeiten, der es ermöglicht, die NUD mit und ohne assoziierte systemische Erkrankungen schneller und eindeutiger zu diagnostizieren bzw. von anderen Krankheitsbildern zu differenzieren. Dies soll zu einer Optimierung der Patientenversorgung führen.

Retrospektiv wurden Patientendaten aus der Universitätsmedizin Mainz anhand der histologischen Begutachtung von Hautproben, Labor, Anamnese, Komorbidität und Komedikation evaluiert. Als Kontrollgruppe dienten Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria, deren klinische und histologische Abgrenzung sehr wichtig ist.

Die Diagnose einer neutrophilen urtikariellen Dermatose wird vorwiegend durch das klinische Bild in Zusammenschau mit der Histologie und der Anamnese sowie durch das therapeutische Ansprechen oder „Nichtansprechen auf den Goldstandard der chronischen Urtikaria“ gestellt. Welchen Stellenwert hat die Histopathologie bei der Diagnosestellung und wie häufig sind charakteristische histologische Merkmale bei der NUD wie der Nachweis neutrophiler Granulozyten mit deutlicher Zytoklasie (Kernzerfall) und einer Durchwanderung der Gefäßwände (Diapedese)? Wie aussagekräftig ist das von Broekaert et al. erwähnte Schlüsselmerkmal: neutrophiler Epitheliotropismus für die Diagnosestellung NUD? Hier befinden sich neutrophile Granulozyten in den Epithelien der ekkrinen Schweißdrüsen (3). Zu untersuchen wäre, inwieweit die Lokalisation der Entnahmestelle der Probebiopsie Einfluss auf eine wegweisende Diagnosestellung nimmt und ob die Lokalisation anhand dessen ausgewählt werden sollte.

Additiv zur Hautbiopsie könnten bestimmte Laborergebnisse wie Entzündungswerte (CRP, BSG, Ferritin) und C4-Komplementverbrauch zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Wahl der Therapie mitbestimmen und als diagnostisches Mittel dienen.

Aufgrund der Seltenheit der NUD sind die therapeutischen Optionen laut Literatur bisher nicht in Studien untersucht. Fallbeispiele empfehlen Dapson oder Colchicin als Mittel der Wahl, da beide Medikamente wirksam bei neutrophilen Dermatosen sind. Zeigt sich hier kein Ansprechen oder liegt die NUD als ein Symptom eines Autoinflammationssyndroms vor, wird in der Regel ein IL-1 Antagonist empfohlen. Hier sollte auch anhand der untersuchten Fälle retrospektiv eine Auswertung der Therapieoptionen erfolgen. Die Wirksamkeit gilt es zu ermitteln und eventuell eine neue Vorgehensweise im Management der NUD auszusprechen (5).

Auf Grundlage bestimmter Symptome, Anamnese, Diagnostik und dem Nichtansprechen auf bestimmte Therapien wie Antihistaminika und/oder Omalizumab wurde ein Score zum besseren Management der NUD entwickelt (4).

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Urtikaria

Die Urtikaria ist eine der häufigsten dermatologischen Erkrankungen. In Deutschland sind bis zu 20% der Bevölkerung einmal in ihrem Leben von einer Urtikaria betroffen. Am häufigsten treten Urtikariaerkrankungen im dritten und vierten Lebensjahrzent auf, können sich aber auch in jedem anderen Alter manifestieren (6). Die Urtikaria ist durch das Auftreten von Juckreiz, Quaddeln und/oder Angioödemem gekennzeichnet (7). Die Einteilung erfolgt anhand der Dauer und der auslösenden Faktoren, somit ergibt sich zeitlich die Kategorisierung in akut oder chronisch. Die akute Urtikaria beschreibt das Auftreten von Quaddeln und/oder Angioödemem über einen Zeitraum von bis zu sechs Wochen. Bei längerem Auftreten liegt eine chronische Urtikaria vor. Bezogen auf die auslösenden Faktoren tritt eine Urtikaria entweder spontan ohne definierbaren Auslöser auf oder induziert durch Kälte, Wärme, Druck, Licht oder Kontakt. Kombinationen sind beschrieben.

#### Pathophysiologie

Hervorgerufen werden die Quaddeln und/oder Angioödemem durch die Aktivierung und Degranulation von Mastzellen. Der Aktivierungsmechanismus der Mastzellen ist bislang umstritten. Die Aktivierung und Degranulation führt zu einer erhöhten Freisetzung von Histamin, Chemokinen und Zytokinen. Dadurch werden Effektmediatoren generiert, die eine Gefäßerweiterung, eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit Flüssigkeitsaustritt ins Gewebe und eine Stimulation von sensorischen Nervenendigungen bewirken. Klinisch bewirkt dies Schwellung, Rötung und Juckreiz (8, 9).

Bei den meisten Patienten mit einer chronischen Urtikaria liegt eine spontane Form vor, die oft kontinuierlich, aber auch rezidivierend auftreten kann. Bei den Patienten mit chronischer Urtikaria empfiehlt die Leitlinie eine gründliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung sowie zunächst ein Differentialblutbild mit CRP und/oder BSG, um Differentialdiagnosen wie Autoinflammationssyndrome auszuschließen (7).

#### Klinik

Klinisch treten die Quaddeln als scharf begrenzte, oberflächliche Schwellung unterschiedlicher Größe und Form, fast immer umgeben von einem Reflexerythem, auf. Begleitet wird die Läsion von einem juckenden oder brennenden Gefühl. In der Regel normalisiert sich der Zustand in einem Zeitraum von 30 Minuten bis 24 h. Die Angioödemem sind charakterisiert durch tiefe Schwellungen der unteren Dermis und Subkutis oder der Schleimhäute. Sie treten überwiegend im Gesicht, Handrücken und Fußsohlen auf. Ein Kribbeln, Brennen oder Spannungsgefühl ist beschrieben (7).

#### Histologie

Histologisch liegt ein perivaskuläres bis interstitielles gemischtzelliges entzündliches Infiltrat in der Dermis vor. Das Infiltrat besteht aus Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und einzelnen neutrophilen Granulozyten. In frühen Läsionen finden sich vermehrt neutrophile Granulozyten. Eine Leukozytoklasie ist möglich (10).

#### Therapie chronisch spontane Urtikaria

First-Line Therapie aller Urtikaria Subtypen ist die Gabe von H1-Antihistaminika der 2. Generation (H1-AH-2G), je nach Ansprechen bis zu einer vierfachen Steigerung der zugelassenen Dosis. Sollte nach wenigen Tagen bis Wochen keine Symptomkontrolle erreicht werden, ist bei der chronisch spontanen Urtikaria der Anti-IgE Antikörper Omalizumab als weitere Therapie weltweit das einzige zugelassene Medikament. Omalizumab ist für eine Langzeitbehandlung geeignet (7).

Bei einem Nicht-Ansprechen auf die Therapie und dem oben beschriebenen klinischen Bild sollte die Diagnose überdacht werden und Differentialdiagnosen abgeklärt werden. Dazu zählen die Urtikariavaskulitis, NUD und/oder Autoinflammationssyndrome.

## 2.2 Neutrophile Urtikarielle Dermatose ohne Assoziation

Bei der NUD zeigt sich klinisch das Bild von Quaddeln wie bei dem Krankheitsbild Urtikaria und histologisch das Bild einer neutrophilen Dermatose. Die Ätiologie ist bisher ungeklärt. Die NUD kann als alleinstehendes Krankheitsbild vorliegen oder in Assoziation mit einer systemischen autoinflammatorischen Erkrankung wie Schnitzler-Syndrom, Morbus Still, familiäres Mittelmeerfieber (FMF) oder Cryopyrin-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom (CAPS) auftreten (1).

### Klinik

Klinisch zeichnet sich ein urtikarielles, erythematöses Exanthem ab, dessen Effloreszenzen meist bis zu 48 Stunden anhalten. Die rezidivierend auftretenden rosa bis rötlichen Effloreszenzen sind nicht oder nur wenig erhaben. Pruritus sowie Angioödeme sind entweder nicht oder seltener oder weniger ausgeprägt angegeben als bei Urtikaria. Extrakutane Symptome wie Fieber, Fatigue und Myalgie sind zu beobachten (11). Selten können Bauch- oder Brustschmerzen auftreten (1). Im Blutbild können folgende Parameter auffällig sein: Erniedrigung von C4-Komplementkomponenten, allgemeine Entzündungszeichen wie erhöhtes CRP, BSG und Leukozyten (12).

### Histologie NUD

Histologisch zeigt sich bei der NUD ein dermales Infiltrat mit neutrophilen Granulozyten und variabler Leukozytoklasie. Es findet sich eine Diapedese der neutrophilen Granulozyten. In Abgrenzung zur Urtikaria fehlt das dermale Ödem und in Abgrenzung zur Vaskulitis die fibrinoide Degeneration der Gefäßwände (12). Broekaert et al. haben den neutrophilen Epitheliotropismus als histologisches Schlüsselmerkmal zur Diagnosestellung der NUD definiert. Untersucht wurde die Lage der neutrophilen Granulozyten in Bezug zu epidermalen und epithelialen Strukturen (ekkrine Schweißdrüsen, Talgdrüsen, Haarfollikel). In 64 von 77 Biopsien war bei ihren Untersuchungen ein neutrophiler Epitheliotropismus nachzuweisen. In 49 von 77 Biopsien wurden neutrophile Granulozyten in den Epithelien der ekkrinen Schweißdrüsen gefunden, sowohl im duktalem als auch im sekretorischen Teil. Bei einem Patienten mit dichtem neutrophilenreichem Infiltrat war eine basophile Degeneration der Kollagenfasern zu sehen. In der Kontrollgruppe mit Urtikaria lagen ausschließlich bei 4 von 70 Biopsien neutrophile Granulozyten zwischen den ekkrinen Schweißdrüsenepithelien (3).

### Therapie

Tritt die NUD ohne assoziierte Syndrome auf, sollten als First-Line-Therapie Antihistaminika eingesetzt werden (5). Bei Nicht-Ansprechen gilt Dapson als Mittel der Wahl, da hier die Neutrophilie beeinflusst werden kann. Dabei sollte eine möglichst geringe Dosis angestrebt werden, um Nebenwirkungen wie hämolytische Anämie, Methämoglobinämie oder Überempfindlichkeitssyndrom (DRESS)-Syndrom zu verhindern. Colchizin, ein natürlicher Inhaltsstoff der Herbstzeitlosen, kann als Therapieoption aufgrund seiner antiinflammatorischen Wirkung alternativ diskutiert werden.

Bestehen zusätzlich bei der klinischen und histologischen Diagnose NUD Zeichen eines Autoinflammationssyndroms z.B. Schnitzler-Syndrom, sind IL-1-Antagonisten die Mittel der Wahl (5, 13).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der NUD sind:

1. Chronisch Spontane Urtikaria oder Neutrophile Urtikaria
2. Urtikarielle Vaskulitis/Urtikaria-Vaskulitis
3. Sweet-Syndrom

## 2.3 Differentialdiagnosen

### 2.3.1 Urtikaria-Vaskulitis

Die Urtikaria-Vaskulitis ist eine systemische Erkrankung und beschrieben als urtikarieller Hautausschlag mit dem histologischen Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis. Die brennenden und schmerzenden Läsionen persistieren normalerweise länger als 24 Stunden und hinterlassen eine Hyperpigmentierung (3). GUSDORF und LIPSKER beschreiben die Urtikaria-Vaskulitis als wichtigste Differentialdiagnose der NUD (1).

Histologisch zeigt die leukozytoklastische Vaskulitis das Bild eines entzündlichen Infiltrats aus neutrophilen Granulozyten mit Kernzerfall (Leukozytoklasie) und fibrinoider Degeneration der Gefäßwände.

Die Therapie ist vom Schweregrad der Urtikaria-Vaskulitis abhängig. Die wirksamste Therapie hat sich in der Gabe von Kortikosteroiden, wie Prednisolon, gezeigt. Kortikosteroide wirken schnell, verringern Begleitsymptome und senken die Anzahl von Entzündungsmarkern. Andererseits führen sie bei langfristiger Verabreichung zu unerwünschten Nebenwirkungen. Das Biologicum Omalizumab zeigt in Studien eine gute Wirksamkeit ohne schwerwiegende Nebenwirkungen, ist jedoch bisher für die Therapie der Urtikaria-Vaskulitis nicht zugelassen (14).

### 2.3.2 Sweet-Syndrom

Das Sweet-Syndrom ist die häufigste Neutrophile Dermatose und ist charakterisiert durch eine massive Infiltration von neutrophilen Granulozyten in der Dermis und Epidermis. Das Hautbild ist geprägt von plötzlich auftretenden, ödematösen und erythematösen, teils schmerzhaften Plaques oder Knötchen. Das häufigste Begleitsymptom ist Fieber, Organe können involviert sein.

Histologisch liegt das Bild eines diffusen neutrophilenreichen Infiltrats in der Dermis, eine Leukozytoklasie der neutrophilen Granulozyten und ein subepidermales Ödem vor. Vereinzelt können eosinophile Granulozyten und Lymphozyten auftreten.

Auffällige Laborwerte sind eine erhöhte Erythrozytensedimentationsrate (ESR), ein erhöhtes CRP und eine Leukozytose.

Die medikamentöse Therapie erfolgt mit Prednisolon oder Colchicin. Als Secondline- Therapie wird unter anderem Dapson empfohlen (15).

## 2.4 Autoinflammationssyndrome

Autoinflammationssyndrome (AInfS) sind sehr seltene, meist hereditäre Erkrankungen mit unterschiedlichen Krankheitsbildern, die durch eine Fehlregulation des angeborenen Immunsystems und bei Fehlen hoher Titer von Autoantikörpern oder autoreaktiven T-Zellen grippeähnliche Symptome, Fatigue, Gliederschmerzen und/oder rekurrende Fieberschübe hervorrufen. Diagnostisch typisch sind erhöhte Entzündungswerte mit Symptomen, die Haut, Gelenke und das zentrale Nervensystem betreffen können (16).

Der Begriff Autoinflammation wurde 1999 durch McDermott et al. eingeführt und soll den Unterschied zu Autoimmunerkrankungen, bei denen das adaptive Immunsystem betroffen ist, unterstreichen, wobei es zu Überschneidungen in der Einteilung von Autoinflammationssyndromen und Autoimmunerkrankungen kommen kann (17).

Bekannt ist, dass Autoinflammationssyndrome häufig durch Mutationen in Genen verursacht werden, die für Proteine kodieren, die das angeborene Immunsystem regulieren. Die wichtigsten proinflammatorischen Zytokine sind das Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und das Interleukin-18 (17). Über komplexe Signalkaskaden lösen die Interleukine eine erhöhte Entzündungsreaktion aus (18). Mittlerweile wurden über 50 monoklonale Genmutationen in Zusammenhang mit der Diagnose Autoinflammationssyndrom entdeckt. Daher empfehlen Delplanque et al. in ihrem Paper von 2023 bei Verdacht auf ein Autoinflammationssyndrom die Wahl eines passenden Gentests auf der Suche nach einer Mutation. Der Test soll anhand der vorliegenden Symptome gewählt werden (19).

Die Krankheitsbilder der einzelnen Autoinflammationssyndrome sind sehr unterschiedlich und unspezifisch. Deshalb ist die Diagnosestellung nicht immer einfach. Allen gemein sind erhöhte Entzündungswerte, Fatigue, Gliederschmerzen und/oder rekurrende Fieberschübe ohne erkennbare Ursache. Dabei tritt das Fieber unterschiedlich häufig, aber immer wiederkehrend auf und hält meist einige Tage an. Weitere Entzündungsreaktionen können an Schleimhäuten, der Haut, dem Muskel- und Skelett-System und dem ZNS auftreten. Dies äußert sich je nach Syndrom in unterschiedlicher Intensität in Myalgie, Schwellungen im Gesicht, Augenentzündungen, Bauch- und Brustschmerzen, Fatigue, Kopfschmerzen, Hörverlust, Wachstumsstörungen bei Kindern und in urtikariellen Hautveränderungen an Armen, Beinen oder Stamm (20). Im Vergleich zur klassischen Urtikaria dauern die urtikariellen Symptome bei Autoinflammationssyndromen länger an und es besteht mehr ein Brennen als ein Jucken, Angioödeme treten selten auf. Eine Therapie mit Antihistaminika bleibt erfolglos.

Die wichtigste Langzeitfolge ist die sich daraus entwickelnde Amyloidose (Typ AA) aufgrund der pathognomonisch erhöhten Entzündungswerte (21).

Histologisch zeigt sich ein eher dichteres, überwiegend neutrophiles Entzündungsinfiltrat (20).

Labordiagnostisch auffällig sind ein erhöhtes CRP, ein erhöhtes Serum-Amyloid-A, eine erhöhte BSG und eine neutrophile Leukozytose (21). Falls möglich, ist der genetische Nachweis einer Mutation für die Diagnosestellung ausschlaggebend, vorwiegend dann, wenn die Erkrankung oder die Symptome familiär gehäuft beschrieben werden.

Bekannte Autoinflammationssyndrome mit urtikariellen Effloreszenzen sind:

<b>Autoinflammationssyndrom mit urtikariellen Effloreszenzen</b>	<b>Ursache</b>
Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	Mutation im Mediterranean Fever-Gen, das für Pyrin codiert; wird autosomal-rezessiv vererbt
Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Familiäre Kälteurtikaria (FCU)</li> <li>- Muckle-Wells-Syndrom (MWS)</li> </ul>	Mutation im NLRP3-Gen, das für Cryopyrin codiert
TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	Mutation im TNFRSF1A-Gen; vermehrte Freisetzung von Zytokinen; wird autosomal-dominant vererbt
Still-Syndrom	Ursachen unklar, Überproduktion von Zytokin IL-1, IL-6 und IL-18
Schnitzler-Syndrom	Ursache unklar
VEXAS Syndrom	Mutation im UBA1-Gen

Tab. 1 Übersicht Autoinflammationssyndrome (20)

#### 2.4.1 Schnitzler-Syndrom

Das Schnitzler-Syndrom (SchS) ist eine sehr seltene Erkrankung mit weltweit nur 300 beschriebenen Fällen. Es gehört zu den spät erworbenen autoinflammatorischen Syndromen, wobei die Verbindung zur Autoinflammation und die Pathophysiologie noch unklar sind (22). Da Patienten mit Schnitzler-Syndrom jedoch am besten auf Il-1-Antagonisten ansprechen, wird vermutet, dass das Zytokin Interleukin 1 im Pathomechanismus der autoinflammatorischen Syndrome eine entscheidende Rolle spielt. Das Schnitzler-Syndrom geht mit rekurrenten spontanen urtikariellen Hautveränderungen und einer monoklonalen Gammopathie (überwiegend IgM, teils IgG) einher. Begleitsymptome sind neben Fatigue Fieber, Knochen- oder Gelenkschmerzen sowie vergrößerte Lymphknoten. Die ersten Symptome treten in der Regel ab dem 50. Lebensjahr oder später auf. Laborchemisch sind massiv erhöhte Entzündungsparameter wie BSG, CRP und Amyloid A auffällig. Komplementverbrauch ist beim SchS nicht zu beobachten (23).

Das histologische Erscheinungsbild der urtikariellen Effloreszenzen ist das einer Neutrophilen Urtikariellen Dermatoe, also ein dermales neutrophilenhaltiges Infiltrat mit diskreter Leukozytoklasie, ohne Ödem oder vaskulitische Züge.

Im Jahr 2001 formulierte Lipsker die ersten Diagnosekriterien für das SchS. Neben spontanen urtikariellen Effloreszenzen und einer monoklonalen Gammopathie müssen mindestens zwei zusätzliche Merkmale der folgenden 8 Kriterien zutreffen: 1. Fieber, 2. Arthralgie oder Arthritis, 3. Schmerzen in den Knochen, 4. Spürbare Lymphknoten, 5. Vergrößerung von Leber oder

Milz, 6. Erhöhte Erythrozytensedimentationsrate, 7. Leukozytose, 8 Abnorme Befunde bei morphologischen Untersuchungen der Knochen (22).

Abgelöst wurden diese Kriterien durch die 2013 festgelegten Straßburg-Kriterien, wobei beide Einteilungen anwendbar sind (22). Laut Straßburg-Kriterien liegt dann ein Schnitzler Syndrom Typ IgM vor, wenn neben den Hauptmerkmalen rezidivierend chronischer spontaner urtikarieller Ausschlag und monoklonale Gammopathie mindestens zwei der folgenden Nebenkriterien erfüllt sind. Beim Typ IgG müssen drei zusätzliche Merkmale zutreffen (23).

---

### Hauptkriterien

---

Chronischer urtikarielles Exanthem  
Monoklonale Gammopathie IgM oder IgG

---

### Nebenkriterien

---

Rekurrierendes Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$ , ohne erkennbare Ursache  
Abnormer Knochenumbau mit oder ohne Knochenschmerzen, diagnostiziert durch MRT oder Knochenszintigraphie  
Neutrophiles Infiltrat der Hautbiopsie  
Leukozytose und/oder erhöhtes CRP

---

Tab. 2 Straßburg-Kriterien zur Diagnostik des Schnitzler-Syndroms (15)

Etwa 15-20% der Erkrankten entwickeln eine lymphoproliferative Erkrankung wie Morbus Waldenström oder ein Multiples Myelom (17).

### Therapie

Für das Schnitzler-Syndrom gibt es derzeit keine zugelassene Behandlung (22). Patienten ohne signifikante Beeinträchtigung der Lebensqualität wird die Therapie mit Colchicin und Ibuprofen bei Gelenk- und Knochenschmerzen empfohlen (23).

Therapeutisch am wirksamsten jedoch sind IL-1-Antagonisten. Die Behandlung zielt nur auf die Autoinflammation, jedoch nicht auf die monoklonale Gammopathie ab (24). In Deutschland sind zwei IL-1-Antagonisten zugelassen, Canakinumab (Ilaris®) und Anakinra (Kineret®). Bei Anakinra handelt es sich um einen humanen IL-1-Rezeptor-Antagonisten, der durch die Verdrängung von IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  den Rezeptor kompetitiv hemmt. Canakinumab hingegen ist ein humaner monoklonaler IgG-Antikörper, der sich an IL-1 $\beta$  bindet und so das Andocken an den Rezeptor verhindert. Zugelassen ist Canakinumab für die Therapie von periodischen Fiebersyndromen wie das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) bei Erwachsenen und Kindern, das Still-Syndrom und bei Gichtarthritis (25).

Bretains et al. haben alle in PubMed und Embase veröffentlichten Studien über die Behandlung mit Canakinumab bei Patienten mit Schnitzler-Syndrom zwischen 2011 und 2020 zusammengetragen und analysiert und kamen dabei zu dem Ergebnis, dass Canakinumab eine wirksame Langzeitbehandlung für Patienten mit SchS sei (26). Für Canakinumab gibt es nur wenige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit. Es wirkt im Vergleich zu Anakinra länger und muss nicht täglich, sondern nur ca. alle 8 Wochen gespritzt werden. Eine Dosisadaptierung ist möglich (23).

Anakinra ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen für erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (25). Weiterhin wird es eingesetzt zur Behandlung von periodischen Fiebersyndromen (CAPS, FMF, Muckle-Wells-Syndrom) und zur Behandlung vom Still-

Syndrom. Bekannte Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle und Neutropenie, denen durch eine Dosisreduktion entgegengewirkt werden kann (5).

2013 haben Simon et al. in ihrer Veröffentlichung Patienten mit SchS und mit einer signifikanten Veränderung der Lebensqualität und/oder erhöhten Entzündungsmarkern eine Therapie mit Anakinra empfohlen, da dies das beste Ansprechen gezeigt habe. Aufgrund der obengenannten Nebenwirkungen wird ein baldiges Herabsetzen auf eine möglichst niedrige Dosis empfohlen. Während der Therapie sollten Leberenzyme, Neutrophilenzahl, Cholesterin und Triglyceride überwacht werden (23).

Wesselmann et al. beschreiben in ihrer Publikation von 2023 ein sogenanntes Schnitzler-like Syndrom (27). Hierbei handelt es sich um 10 Fälle, bei denen die Straßburg-Kriterien nicht erfüllt wurden, wie zum Beispiel das Hauptkriterium der monoklonalen Gammopathie. Jedoch konnten andere Genmutationen ausgemacht werden, die wahrscheinlich mit entzündlichen Prozessen in Zusammenhang stehen. Die Kriterien, die Wesselmann et al. zu dem Schluss eines Schnitzler ähnlichen Syndroms bringen, sind das schnelle Ansprechen auf IL-1-Antagonisten, ein starker Anstieg der Entzündungsparameter, urtikarielle Effloreszenzen und der neutrophile Epitheliotropismus in der Histologie. Weiter trat bei 8 von 10 Patienten rekurrend Fieber auf. Bei einem der 10 Patienten wurde histologisch ein neutrophiler Epitheliotropismus angegeben. Acht von 10 Patienten sprachen innerhalb von 3 Stunden bis wenige Tage auf Anakinra an.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive Untersuchung und Reevaluierung einer Gruppe von 40 Patienten mit klinisch urtikariellen Hautläsionen, die aufgrund der urtikariellen Symptome in der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig waren. Das Kollektiv besteht aus Patienten mit urtikariellen Hauterscheinungen, die im Rahmen dieser Arbeit zum Ausschluss einer NUD oder eines Autoinflammationssyndroms reevaluiert werden. Es wurden Patienten ausgewählt, von denen neben der Anamnese möglichst viele Informationen zu Komorbidität, Komedikation und Therapie, eine Gewebebiopsie mit histologischer Aufarbeitung und Laboruntersuchungen vorlagen. Alle bereits vorliegenden Histologien wurden durch die Doktorandin und eine Dermatohistopathologin erneut nach den oben beschriebenen Kriterien begutachtet und bewertet.

Der auf der Basis der klinischen, histologischen und laborchemischen Informationen erstellte Score soll die Diagnosestellung in der Differenzierung der einzelnen Subgruppen (Urtikaria, NUD ohne Assoziation oder Autoinflammationssyndrom) unterstützen und erleichtern.

Die Untersuchungen inklusive Biopsien wurden im Rahmen der Patientenversorgung in der Hautklinik und Poliklinik der Unimedizin Mainz durchgeführt.

Die Patientenummerierung umfasste ursprünglich die Zahl von 0 bis 50. Von diesen 50 Patienten wurden 10 Patienten nicht in die Untersuchung eingeschlossen. Bei 4 Patienten fehlte die Histologie (bei Patient 16, 17, 44 und 45) und bei 6 Patienten waren die klinischen Symptome nicht aussagekräftig oder es fehlten zu viele Informationen, die zur Diagnosestellung Urtikaria, NUD oder AInfS erforderlich waren.

Tab.3 Retrospektive Daten der Patienten

Nummer	m/w	Alter	Bisherige Diagnose	Anzahl Präparate
1	W	62	NUD	1
2	M	78	NUD	1
3	W	11	NUD	1
4	M	52	NUD	1
5	W	49	Urtikaria	1
6	W	40	NUD	1
7	W	71	SchS	1
8	W	63	SchS	1
9	W	77	SchS	1
10	W	72	SchS	4
11	W	38	AInfS	1
12	M	53	AInfS	1
13	W	48	AInfS	1
15	W	33	AInfS	2
18	M	21	AInfS	1
19	M	34	AInfS	1
24	W	45	Urtikaria	2
25	W	56	Urtikaria	2
26	W	63	Urtikaria	2
28	W	61	Urtikaria	1
29	W	44	Urtikaria	1
30	W	23	Urtikaria	1
31	M	58	Urtikaria	1
32	W	16	Urtikaria	1

33	W	60	Urtikaria	2
34	W	50	Urtikaria	1
35	W	63	Urtikaria	1
36	W	63	Urtikaria	1
37	M	61	Urtikaria	1
38	M	55	Urtikaria	1
39	W	61	Urtikaria	1
40	W	54	Urtikaria	1
41	W	45	Urtikaria	1
42	W	23	Urtikaria	1
43	W	66	AlnfS	1
46	W	16	Urtikaria	1
47	W	74	Urtikaria	1
48	M	44	Urtikaria	1
49	M	66	Urtikaria	1
50	M	66	AlnfS	1
n= 40				

Alter = zum Zeitpunkt der erhobenen Daten (Entnahme der PE)

m= männlich, w= weiblich, SchS= Schnitzler Syndrom, AlnfS = Autoinflammationssyndrom

Bei den obenstehenden Patienten wurden im Rahmen dieser Arbeit retrospektiv folgende Daten aus dem SAP-Patienten-Programm der Hautklinik Universitätsmedizin Mainz gesammelt:

1. Allgemein: Geschlecht, Alter, Dauer der Erkrankung, Erkrankungszeitpunkt
2. Diagnose, bisherige Therapie, Ansprechen bisheriger Therapien wie AH/Omalizumab (ja/nein)
3. Labor: CRP, BSG, C4, Ferritin, Serum Amyloid A, Immunelektrophorese, Immunfixation
4. Symptome: Fatigue, Gelenkprobleme, Juckreiz, Angioödeme, Fieber (ja/nein)
5. Komorbidität, Komedikation

## 3.2 Score

Anhand der beschriebenen Informationen zu Klinik, Labor und Histologie wurde zur Diagnosestellung Urtikaria, NUD und Autoinflammationssyndrom folgender Score entwickelt:

### 3.2.1 Kategorien

Die Kategorie A umfasst die Histologie mit zwei Kriterien. Kriterium 1 betrifft die dominierende Zelle im Präparat, die neutrophilen Granulozyten. Kriterium 2 ist der neutrophile Epitheliotropismus, der bei der NUD zu finden ist.

Kategorie B beinhaltet die Entzündungswerte CRP, BSG und Amyloid. Sie trifft zu, wenn die Werte eines Patienten das Vierfache der Norm sind. Beim CRP beträgt der Wert > 20 mg/l, beim BSG (1h) bei Frauen unter 50 Jahren > 80 mm/h, bei Frauen über 50 Jahren > 100 mm/h, bei Männern unter 50 Jahren > 60 mm/h, bei Männern über 50 Jahren > 80 mm/h und beim Amyloid > 25,6 mg/l.

Die Kategorie C umfasst die Symptome Fieberschübe, Fatigue, Gelenkbeschwerden und keine Angioödeme. Ebenfalls dazu zählt die monoklonale Gammopathie, die obligatorisch für das Schnitzer-Syndrom als Subtyp eines Autoinflammationssyndroms ist.

Kategorie D enthält das Nicht-Ansprechen auf die Therapien mit Antihistaminika (Updosing) und/oder Omalizumab.

### 3.2.2 Punkte und Vorschlag eines möglichen Scores:

Anhand der Literatur und der eigenen Erfahrung/Praxis wurde ein Score zur Ermöglichung einer Eingruppierung erarbeitet: Kategorie A beschreibt die Histologie mit 2 möglichen Punkten. In Kategorie B werden die Laborwerte evaluiert. Kategorie C beschreibt die vorwiegende klinische Symptomatik und Kategorie D das Nichtansprechen auf Antihistaminika und/oder Omalizumab. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 9 Punkte.

Die Diagnose Urtikaria wurde gestellt, wenn in der Kategorie A maximal 1 Punkt und zusammen mit den Punkten aus Kategorie B-D nicht mehr als 3 Punkte erreicht wurden.

Die Diagnose NUD ohne Assoziation zu einem AlnfS wurde gestellt, wenn in der Kategorie A 2 Punkte erreicht wurden und in den Kategorien B-D maximal 3 Punkte. Summe: Maximal 5 Punkte.

Die Diagnose AlnfS wurde gestellt, wenn in der Kategorie A mindestens 1 Punkt erreicht wurde, in der Kategorie B 1 Punkt und in den Kategorien C+D mindestens 4 Punkte. Somit konnten 6 bis 9 Punkte erreicht werden.

Tab. 4 Score

Kategorie	Kriterien	Urtikaria	NUD	Autoinflammation
<b>A</b>	<b>Histologie</b>			
A1	Neutrophilenreich*			
A2	Neutrophiler Epitheliotropismus**			
<b>B</b>	<b>Entzündungswerte &gt; 4 x Normwert</b> (CRP, BSG, Amyloid)			
<b>C</b>	<b>Klinik</b>			
C1	Fatigue			
C2	Gelenkbeschwerden			
C3	Fieberschübe			
C4	Keine Angioödeme			
C5	Monoklonale Gammopathie			
<b>D</b>	<b>Therapie</b> Kein Ansprechen Antihistaminika und/oder Omalizumab			
	Punkte	≤ 3***	4-5	≥ 6

\*Neutrophilenreich ist ein histologisches Bild, wenn die neutrophilen Granulozyten die dominierenden Zellen sind.

\*\*Bei der Diagnose NUD ist das Kriterium neutrophiler Epitheliotropismus obligat.

\*\*\* Sofern nicht 2 Punkte in der Kategorie A erreicht wurden.

### 3.3 Histologische Aufarbeitung

#### 3.3.1 Materialien

Chirurgische Einmalskalpelle	Feather, Japan
Deckgläser, 24 x 50 mm	Menzel, Braunschweig
Einbettkassetten	neoLAB, Heidelberg
Gewebeeinbettswamm	Deltalab, Barcelona
Glaskolben, -gefäße und -messbecher	Schott, Mainz
Glasküvetten groß & Deckel	Carl Roth, Karlsruhe
Handschuhe	Semperid, Österreich
Kasten für Objektträger	neoLab, Heidelberg
Magazin für Einbettkassetten	neoLAB, Heidelberg
Messzylinder Plastik 25 ml, 100 ml, 1000 ml	Carl Roth, Karlsruhe
Mikrotomklinge Typ A35	Feather, Japan
Objektträger SUPERFROST® PLUS, 25 x 75 x 1 mm	Menzel, Braunschweig
Objektträger, 76 x 26 mm	iagonal, Münster
Präparatemappen mit einseitigem Deckel	Carl Roth, Karlsruhe

#### Gebrauchsfertige Reagenzien

Alkopharm 70 (Ethanol 70%)	Brüggemann Alkohol, Heilbronn
Aquadest.	B. Braun, Melsungen
Dako Real™ Peroxidase-Blocking Solution, REF: S2023	Dako, Hamburg
Entellan	Merck, Darmstadt
Eosin Y Lösung, wässrig	Sigma- Aldrich, Steinheim
Eisessig (Essigsäure > 95%)	Carl Roth, Karlsruhe
Ethylalkohol (Ethanol 96% vergällt)	Martin und Werner Mundo, Mainz- Kostheim
Formaldehyd-Roti®-Histofix 4,5%	Carl Roth, Karlsruhe
Isopropylalkohol (Isopropanol)	Hedinger, Stuttgart

Mayers Hämalaunlösung	Merck, Darmstadt
Paraffin (Kliniplast) REF: 2501008	Klinika Medical, Usingen
Xylol reinst (Isomeregemisch)	Merck, Darmstadt
Waschpuffer REF: B1 30	Medac, Hamburg

Name	Hersteller	Verdünnung	Vorbehandelt	Aufbewahrung
CD 3	Leica	1:100	EDTA	4°C
CD 4 EP 204	Cellmarque	1:50	EDTA	4°C
CD 20	Cellmarque	1:200	Citrat	4°C
CD 31	DCS	1:50	Citrat	4°C
CD 34	Loxo	1:50	Prot.K 5`	TK
CD 68	Cellmarque	gebrauchsfertig	Citrat	4°C
Myeloperoxidase (MPO)	Cellmarque	1:200	Citrat	4°C

Tab.5 Reagenzien der immunhistochemischen Färbungen

### 3.3.2 Materialverarbeitung

Zur Probeentnahme wird mittels einer Stanzbiopsie unter Lokalanästhesie ein 3 bis 8 mm durchmessender Gewebeanteil entnommen. Dieser wird in Formalin eingelegt, eingesandt. Die Gewebeprobe wird durch eine Fixierung haltbar gemacht und die ex vivo autolytischen Prozesse werden gestoppt. Dafür wird eine Formalinlösung mit einem Verhältnis von 1:5 bis 1:10 (Gewebe: Lösung) für eine optimale Weiterverarbeitung verwendet. Die Fixierung war erfolgreich, wenn das Gewebe gräulich erscheint. Durch die Fixierung und die anschließende Paraffineinbettung verliert das Gewebe bis zu 33 % an Volumen.

Durch die Einbettung in Paraffin und die Herstellung von histologischen Dauerpräparaten wird der Erhalt des Gewebes garantiert. Sie dienen zur Vorbereitung für sämtliche Übersichts- und Sonderfärbungen in der histologischen Routinediagnostik. Bei der Paraffineinbettung wird dem Gewebe das Wasser entzogen und durch das Einbettmaterial ersetzt. Zur Einbettung wird das Gewebe zunächst Alkohol ausgesetzt, das den Platz des Wassers einnimmt. Dieses wird anschließend durch ein Lösungsmittel (Xylol) ersetzt, da sich dieses besser mit dem Paraffin mischt als Alkohol. Das Lösungsmittel wiederum wird durch das Paraffin ausgetauscht. Der Vorgang der Paraffineinbettung erfolgt über Nacht im Einbettautomaten, welcher folgende Schritte ausführt:

1. Entwässerung
  - 1x 4,5 % Formaldehyd Roti Histofix 30' bei 37°C
  - 1x Prozesswasser 2'
  - 1x Ethanol 70 % 60' bei 40°C
  - 2x Ethanol 96 % je 60' bei 40°C
  - 3x Isopropanol 100 % je 60' bei 40°C
2. Intermedium
  - 3x Xylol je 60' bei 40°C
3. Einbettung
  - Paraffin 3 x 60' bei 40°C

Nach der Ausbettung des Paraffinblocks wird mittels Mikrotoms eine 2-3 µm dicke Scheibe des Gewebes zugeschnitten. Um der durch das Schneiden verursachten Stauchung des

Gewebes entgegenzuwirken, wird der Schnitt in ein warmes Wasserbad gelegt. Anschließend wird das Gewebe mittels Wärme auf einem Objektträger fixiert.

Nun weist der Gewebeschnitt eine grau-weiße Farbe auf und bedarf einer Färbung, um Zellstrukturen erkennen zu können. Da das Paraffin lipophil ist und die meisten Färbungen in einem wässrigen Milieu ablaufen, bedarf es einer Entfernung des Paraffins. Zuerst wird der Schnitt auf 60°C erhitzt, damit möglichst viel Paraffin abläuft. Danach wird das Gewebe mittels Xylols und unterschiedlicher Alkohole (in absteigender Reihenfolge des Alkoholgehaltes) für die Färbung vorbereitet.

- 5' Xylol
- 5' Xylol
- 2' 100 % Alkohol
- 2' 100 % Alkohol
- 2' 96 % Alkohol
- 2' 70 % Alkohol
- 2' A. dest

### 3.3.3 Färbungen und Reagenzien

#### 3.3.3.1 Histochemische Färbungen

Die Färbung entsteht durch die unterschiedlichen Affinitäten der Farbstoffe zu den verschiedenen pH-Werten des Gewebes oder der verschiedenen chemischen Strukturen.

#### Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die HE-Färbung ist eine Übersichtsfärbung und zählt zur Routinediagnostik an Paraffinschnitten. Ziel und Zweck dieser Färbung ist die Darstellung der unterschiedlichen Strukturen in Gewebeschnitten. Bei der HE-Färbung handelt es sich um eine Metallkomplexfärbung, bei der das kationische Hämatoxylin (später Hämalaun) anionische Strukturen (DNS der Zellkerne, Bakterien und Kalk) blau anfärbt. Das anionische Eosin färbt die übrigen kationischen Strukturen in unterschiedlichen Rotabstufungen an.

Ablauf:

1. 10 - 12' Mayer's saures Hämalaun
2. 10' bläuen in fließendem Leitungswasser
3. 40" 1 % wässriges Eosin (angesäuert mit Eisessig)
4. Kurz spülen in Leitungswasser

Ansatz der benötigten Lösungen:

Hämalaun: 90 ml Mayers Hämalaun (Fa. Merck, 1.09249.2500) + 350 ml Aqua dest

Eosin: 10 g Eosin (Fa. Merck, 1.15935.0100) + 1000 ml A. dest, 1 Stunde unter Wärme rühren lassen

#### Eisen-Färbung

Mit Hilfe der Eisenfärbung wird freies Eisen im Gewebe nachgewiesen. Damit lässt sich im Rahmen dieser Arbeit eine erhöhte Permeabilität der Gefäßwände durch entzündliche Veränderungen mit nachfolgendem Austreten von Erythrozyten ins umliegende dermale

Bindegewebe und Abbau zu Eisen nachweisen oder ausschließen und so auf eine Urtikaria-Vaskulitis hinweisen.

Kerne erscheinen rot, Zytoplasma und Bindegewebsfasern blassrosa und eisenhaltiges Pigment leuchtend blau.

Ablauf:

1. Entparaffinieren bis zum A. dest
2. 20' Eisen-Färbelösung
3. Spülen in A. dest
4. 3' Kernechtrot
5. Spülen in A. dest

Ansatz der benötigten Lösungen:

Eisen-Färbelösung: 25 ml 2 %ige Kaliumhexacyanoferratlösung, 25 ml 1N HCl

Kernechtrot: 50 g Aluminiumsulfat, 1 g Kernechtrot auf 1000 ml A. dest., unter Erhitzen lösen und filtrieren

### 3.3.3.2 Immunhistochemische Färbungen

Das Grundprinzip der immunhistochemischen Färbungen ist die Bindung von Antikörpern an eine spezifische Aminosäuresequenz des gesuchten Antigens (Epitop). Durch das Einlegen in Formalin wird die Proteinstruktur der Epitope zerstört, ein Umstand, der eine sogenannte Antigendemaskierung nötig macht. Nach der Demaskierung ist die Struktur des Antigens wieder hergestellt und der Antikörper kann andocken. Die Antikörper werden entweder direkt aus Tieren entnommen (polyklonal) oder in Zellkulturen produziert (monoklonal). Der entstandene Antigen-Antikörper-Komplex und die dort stattfindende Immunreaktion werden mit Hilfe eines Detektionssystems sichtbar gemacht.

#### Myeloperoxidase-Färbung

Diese Färbung dient der eindeutigeren Identifizierung der neutrophilen Granulozyten. Die Monoperoxidase ist eine hämhaltige Peroxidase, die hauptsächlich in neutrophilen Granulozyten auftritt.

#### Antikörper CD31

Mit dem Marker CD31 lassen sich immunhistochemisch Endothelien von Gefäßen darstellen. Diese Immunreaktion wurde im Rahmen dieser Arbeit zur Unterscheidung zwischen Gefäßen und ekkrinen Schweißdrüsen durchgeführt, da diese teilweise nicht eindeutig zu beurteilen waren.

Nach der jeweiligen Färbung wird der Schnitt entwässert und so auf die Eindeckung mit wasserunlöslichen Eindeckmitteln (Etellan) vorbereitet und fertiggestellt.

Entwässerung:

- 2' 70% Alkohol
- 2' 96% Alkohol
- 2' 96% Alkohol
- 2' 100% Alkohol
- 1' 100% Alkohol
- 2' Xylol
- 2' Xylol

### 3.4 Dermatohistopathologische Beurteilung

Die dermatohistopathologische Beurteilung erfolgte unter Aufsicht einer spezialisierten Dermatohistopathologin (Frau Dr. Weidenthaler-Barth, Oberärztin und Leiterin des dermatohistopathologischen Labors der Hautklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz). Dafür wurde das Mikroskop Leica DMLB verwandt. Für die Fotos der histologischen Schnitte wurde die Kamera Axiocam 208 von Zeiss und das Programm Zen 3.1 (blue edition) benutzt.

Nach gründlicher Literaturrecherche (1-3, 28, 29) wurden folgende histologische Merkmale für relevant erachtet. Dabei wurden Faktoren bedacht, die sowohl die Kennzeichen einer NUD als auch die der Differentialdiagnosen beschreiben. Bei 37 Patienten wurde folgendes erhoben:

1. Entnahmestelle der PE
2. Infiltratdichte
3. Dichte der neutrophilen Granulozyten
4. Dichte der eosinophilen Granulozyten
5. Dichte der Lymphozyten
6. Lokalisation des Infiltrates (Epidermis, Dermis, Subkutis)
7. Neutrophiler Epitheliotropismus
8. Ekkrine Schweißdrüsen
9. Diapedese
10. Leukozytoklasie
11. Ödem
12. Fibrinoide Degeneration
13. Basophile Fasern
14. Muzin

Bei den Punkten 3, 4 und 5 wurde mittels eines Scores von 0-3 bezüglich der Dichte zwischen 0 = kein Infiltrat, 1 = geringes Infiltrat, 2 = moderates Infiltrat und 3 = viel Infiltrat unterschieden. Bei Punkt 2, der Dichte des Infiltrates, wurde ein Score von 0 bis 4 gewählt, mit 4 = sehr viel Infiltrat. Bei den Punkten 7 bis 14 wurde unterschieden zwischen nicht vorhanden (nein) und vorhanden (ja).

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die retrospektiv erhobenen Daten wurden pseudonymisiert, zunächst in einer Excel-Tabelle gesammelt und anschließend zur Auswertung in SPSS übertragen und ausgewertet.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurden folgende statistische Kenngrößen erhoben: Fallzahl (n), Minimum, Maximum, Mittelwert, Median (MD) und Standardabweichung. Die graphische Darstellung erfolgte mittels Boxplots und Balkendiagrammen.

Zur weiteren Veranschaulichung wurden Kreuztabellen erstellt.

Im Zuge der statistischen Varianzanalyse wurden die verschiedenen Gruppen anhand des Bonferroni-Tests miteinander verglichen, wobei das Signifikanzniveau bei 5 % lag ( $p < 0,05 \triangleq$  signifikant).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Diagnose Urtikaria

Die Diagnose Urtikaria wurde nach den angegebenen Kriterien bei 15 von 40 Patienten gestellt (37,5%).

In der Kategorie A erreichten von den 15 Patienten 8 Patienten (53,3%) 0 Punkte und 7 Patienten (46,7%) 1 Punkt, wobei dieser Punkt immer das neutrophilenreiche Infiltrat war.

In Kategorie B erreichten 3 von 15 Patienten (20%) 1 Punkt durch erhöhte Entzündungswerte. 12 von 15 Patienten (80%) erreichten 0 Punkte.

In Kategorie C erreichte 1 von 15 Patienten (6,7%) 2 Punkte (Fatigue und Gelenkbeschwerden), 10 von 15 Patienten (66,7%) erreichten 1 Punkt und 4 von 15 Patienten (26,7%) erreichten keine Punkte. 12 von 15 Patienten (80%) gaben keine Angioödeme an.

Bei 4 der Urtikaria-Patienten steht in der Tabelle bei C1/Fatigue ein Fragezeichen. Hier war in der Krankenakte keine Auskunft über eine temporäre oder rekurrende Fatigue gegeben, woraus geschlossen wurde, dass es von dem Patienten nicht als Symptom genannt wurde.

Auf die Therapie mit Antihistaminika und/oder Omalizumab in Kategorie D sprachen 7 von 15 Patienten (46,7%) an und 8 von 15 Patienten (53,3%) nicht an und erreichten damit 1 Punkt. Von den 15 Patienten hatten alle Patienten Antihistaminika erhalten. Omalizumab hatten 11 der 15 Patienten in Normdosierung erhalten (Patient 35, 40, 46 und 49 nicht).

Tab. 6 Score der Urtikaria-Patienten

Patient	A		B	C					D	Punkte
	A1	A2	B	C1	C2	C3	C4	C5	D	
5	-	-	-	-	+	-	-	-	+	2
28	+	-	+	?	-	+	-	-	-	3
32	+	-	-	-	+	-	-	-	-	2
35	-	-	+	-	-	-	+	-	+	3
38	-	-	+	-	-	+	-	-	+	3
48	+	-	-	?	-	-	+	-	-	2
34	-	-	-	-	+	-	-	-	+	2
37	+	-	-	?	-	-	-	-	+	2
41	-	-	-	-	-	-	-	-	+	1
42	-	-	-	+	+	-	-	-	-	2
46	+	-	-	+	-	-	-	-	-	2
47	-	-	-	?	-	-	+	-	+	2
49	+	-	-	-	-	+	-	-	-	2
29	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1
40	-	-	-	-	-	-	-	-	+	1
n = 15										

? = fehlend

A1 – neutrophilenreiches Infiltrat, A2 – neutrophiler Epitheliotropismus

B – erhöhte Entzündungswerte (mindestens 4 fach)

C1 – Fatigue, C2 – Gelenkbeschwerden, C3 - Fieberschübe, C4 – keine Angioödeme, C5 – monoklonale Gammopathie

D – kein Ansprechen auf Antihistaminika und/oder Omalizumab

## 4.2 Diagnose NUD ohne Assoziation

Der Diagnose NUD wurden 3 von 40 Patienten (7,5%) zugeordnet.

In der Kategorie A erreichten die drei Patienten die obligatorischen 2 Punkte.

In der Kategorie B erreichte 1 von 3 Patienten (33,3%) einen Punkt.

In der Kategorie C erreichten 2 Patienten (66,7%) 1 Punkt, da bei ihnen keine Angioödeme auftraten. Patient 25 erreichte 2 Punkte durch das zusätzliche Auftreten von Fatigue.

Die Patienten erzielte einen weiteren Punkt in der Kategorie D. Patient 2 und 25 erreichten insgesamt 5 Punkte, Patient 6 erreichte 4 Punkte.

Bei den Fragezeichen (?) in der Tabelle (C1-C3) fehlte die Information in der Krankenakte und konnte auch nicht nachträglich bei den Patienten erfragt werden. Auch hier wird davon ausgegangen, dass die Patienten dieses Symptom nicht als belastend äußerten.

Tab. 7 Score der NUD-Patienten

Patient	A		B	C					D	Punkte
	A1	A2	B	C1	C2	C3	C4	C5	D	
2	+	+	+	-	-	-	+	-	+	5
25	+	+	-	+	?	?	+	-	+	5
6	+	+	-	?	-	-	+	-	+	4
n = 3										

? = fehlend

A1 – neutrophilenreiches Infiltrat, A2 – neutrophiler Epitheliotropismus

B – erhöhte Entzündungswerte (mindestens 4 fach)

C1 – Fatigue, C2 – Gelenkbeschwerden, C3 - Fieberschübe, C4 – keine Angioödeme, C5 – monoklonale Gammopathie

D – kein Ansprechen auf Antihistaminika und/oder Omalizumab

### 4.3 Diagnose Autoinflammationssyndrom

Der Diagnose Autoinflammationssyndrom wurden 11 von 40 Patienten (27,5%) zugeordnet.

In der Kategorie A erreichten 9 von 11 Patienten (81,8%) 2 Punkte.

In der Kategorie B erzielten 100% den obligatorischen Punkt durch erhöhte Entzündungswerte.

In Kategorie C erreichten 8 von 11 Patienten (72,7%) 3 Punkte. Bei 3 von 11 Patienten (27,3%) traten 4 Symptome auf und bei zwei Patienten (18,2%) wurden alle 5 Kriterien erfüllt.

Am häufigsten traten bei den Patienten Fatigue und Gelenksbeschwerden auf (10 von 11 Patienten, 90,9%). Darauf folgten die ausbleibenden Angioödeme bei 9 von 11 Patienten (81,8%). Bei 7 von 11 Patienten (63,6%) traten Fieberschübe auf.

3 von 11 Patienten (27,27%) haben im Score einen Punkt bei monoklonaler Gammopathie erzielt und wurden daher dem Schnitzler-Syndrom zugeordnet. Alle 11 Patienten wurden auf monoklonale Gammopathie getestet.

In der Kategorie D erreichten 9 von 11 Patienten (81,8%) einen Punkt und sprachen nicht auf Antihistaminika und/oder Omalizumab an. Antihistaminika haben 10 von 11 Patienten erhalten (Patient 4 nicht). Omalizumab haben 5 von 11 Patienten erhalten (Patient 1, 8, 11, 43 und 50 haben Omalizumab erhalten), wobei die Patienten 11 und 50 auf die Therapie ansprachen.

Tab. 8 Score der AInFS-Patienten

Patient	A		B	C					D	Punkte
	A1	A2	B	C1	C2	C3	C4	C5	D	
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	9
13	+	+	+	+	+	+	+	-	+	8
1	+	+	+	+	+	-	+	-	+	7
8	+	+	+	+	+	+	-	-	+	7
12	+	+	+	+	+	+	-	-	+	7
19	+	+	+	+	-	+	+	-	+	7
11	+	+	+	+	+	-	+	-	-	6
50	+	+	+	?	+	+	+	-	-	6
43	+	-	+	+	+	-	+	-	+	6
9	+	-	+	+	-	-	+	+	+	6
n = 11										

? = fehlend

A1 – neutrophilenreiches Infiltrat, A2 – neutrophiler Epitheliotropismus

B – erhöhte Entzündungswerte (mindestens 4 fach)

C1 – Fatigue, C2 – Gelenksbeschwerden, C3 - Fieberschübe, C4 – keine Angioödeme, C5 – monoklonale Gammopathie

D – kein Ansprechen auf Antihistaminika und/oder Omalizumab

#### 4.4 Patienten ohne Zuordnung

11 von 40 Patienten konnten mittels Scores weder der Urtikaria noch der NUD oder dem AlnfS zugeordnet werden.

4 von 40 Patienten schienen auffällig für ein AlnfS durch erhöhte Entzündungswerte oder typische Symptome. Aufgrund fehlender Informationen bezüglich klinischer Symptome und Medikation konnten die Patienten nicht weiter berücksichtigt werden (Pat. 26, 31, 36, 39).

Patient 33 erreichte 4 Punkte und würde damit zur Diagnose NUD zählen, jedoch erreichte er in Kategorie A 0 Punkte. Die NUD setzt zwei Punkte in Kategorie A voraus.

3 Patienten (18, 24 und 30) erzielten 4-5 Punkte, jedoch nur einen Punkt in der Kategorie A und erfüllen nicht die Kriterien für die NUD.

Patient 3 und 15 erreichten zwar 6 Punkte und fielen der Diagnose AlnfS zu, jedoch erreichten sie nicht den obligatorischen Punkt in Kategorie B. Patient 10 erreichte ebenfalls 6 Punkte, davon jedoch keinen in Kategorie A (mindestens 1 Punkt in Kategorie A wäre erforderlich).

Tab. 9 Score der Patienten ohne Zuordnung

Patient	A		B	C					D	Punkte
	A1	A2	B	C1	C2	C3	C4	C5	D	
15	+	+	-	+	-	+	+	-	+	6
3	+	-	-	+	+	+	+	-	+	6
24	+	-	-	+	+	-	+	-	+	5
30	+	-	+	-	+	+	-	-	+	5
10	-	-	+	+	+	-	+	+	+	6
18	+	-	-	+	-	-	+	-	+	4
33	-	-	+	+	+	-	-	-	+	4
26	+	-	-	?	+	-	+	+	+	?
31	+	-	+	?	+	-	+	-	+	?
39	-	-	+	?	?	?	+	-	?	?
36	-	-	-	?	?	?	-	-	-	?
n = 11										

A1 – neutrophilenreiches Infiltrat, A2 – neutrophiler Epitheliotropismus

B – erhöhte Entzündungswerte (mindestens 4 fach)

C1 – Fatigue, C2 – Gelenkbeschwerden, C3 - Fieberschübe, C4 – keine Angioödeme, C5 – monoklonale Gammopathie

D – kein Ansprechen auf Antihistaminika und/oder Omalizumab

## 4.5 Grafiken Score

Folgende Grafiken, Tabellen und errechnete Prozente wurden mit Informationen der 29 Patienten erstellt, die einer der drei Erkrankungen (Urtikaria, NUD, AlnfS) zugeordnet werden konnten. Die restlichen 11 Patienten wurden nicht berücksichtigt.

### 4.5.1 Diagnose Urtikaria

Die Gruppe der Urtikaria (n=15) erzielte am meisten Punkte in der Kategorie C (Symptome und Therapieansprechen) mit einem Median von 1,0. In Kategorie A und B erreichten sie jeweils einen Median von 0. In der Gesamtpunktzahl ergab sich ein Median von 2,0.

### 4.5.2 Diagnose NUD ohne Assoziation

Die Gruppe mit der Diagnose NUD (n=3) erreichte in der Gesamtpunktzahl einen Median von 5,0 und erzielte am meisten Punkte in der Kategorie A (Histologie).

Median Kategorie B: 0,0

Median Kategorie C & D: 1,0

### 4.5.3 Diagnose Autoinflammationssyndrom

Die Patienten mit AlnfS (n=11) erzielten einen Median von 7,0. Die meisten Punkte wurden in Kategorie C erreicht mit einem Median von 3,0.

Median Kategorie A: 2,0

Median Kategorie B & D: 1,0

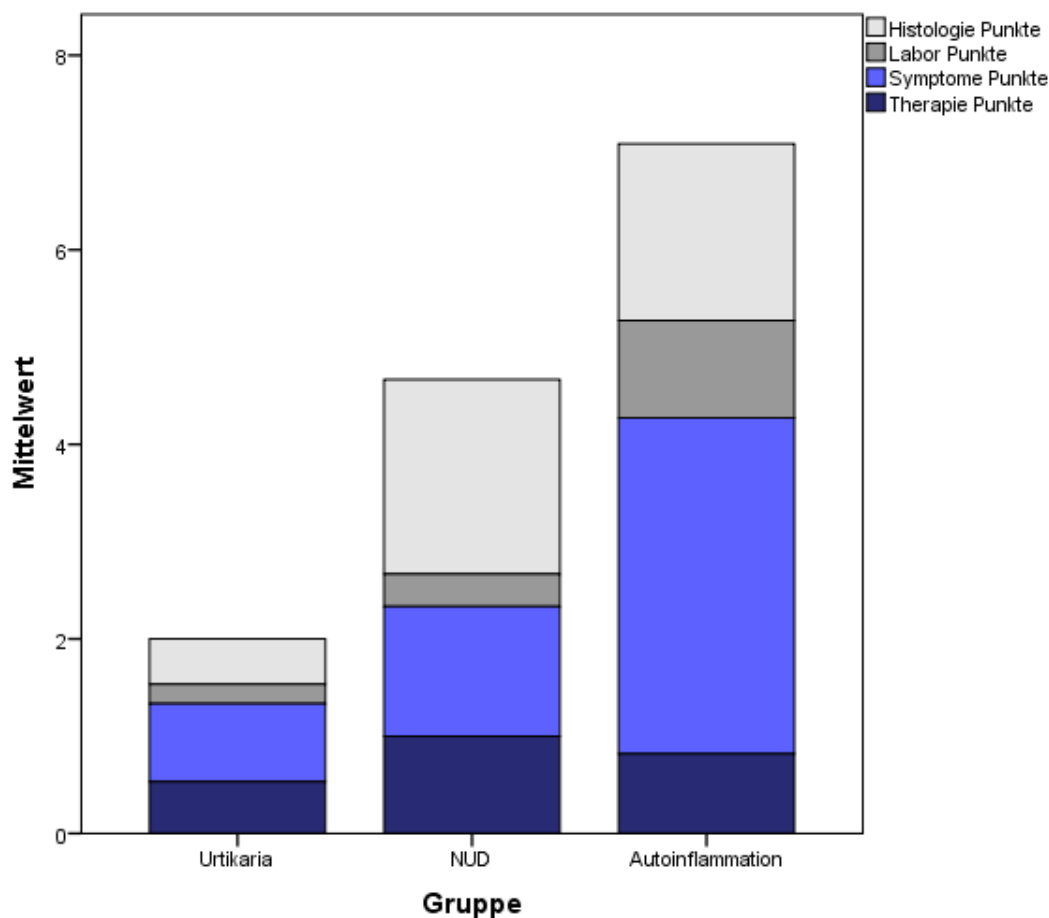


Abb. 1 Gesamtpunktzahl innerhalb der einzelnen Gruppen

## 4.6 Allgemeine Faktoren

### 4.6.1 Geschlechterverteilung

In der Gruppe der Urtikaria-Patienten überwiegt der Anteil der weiblichen Patienten mit 73,3 % (n=15). In der Gruppe der NUD liegt die Verteilung bei 2 zu 1 (66,7 % weiblich, 33,3 % männlich) (n=3). Bei den Patienten mit AInfS liegt der Anteil der weiblichen Patienten bei 72,7 % (n=11).

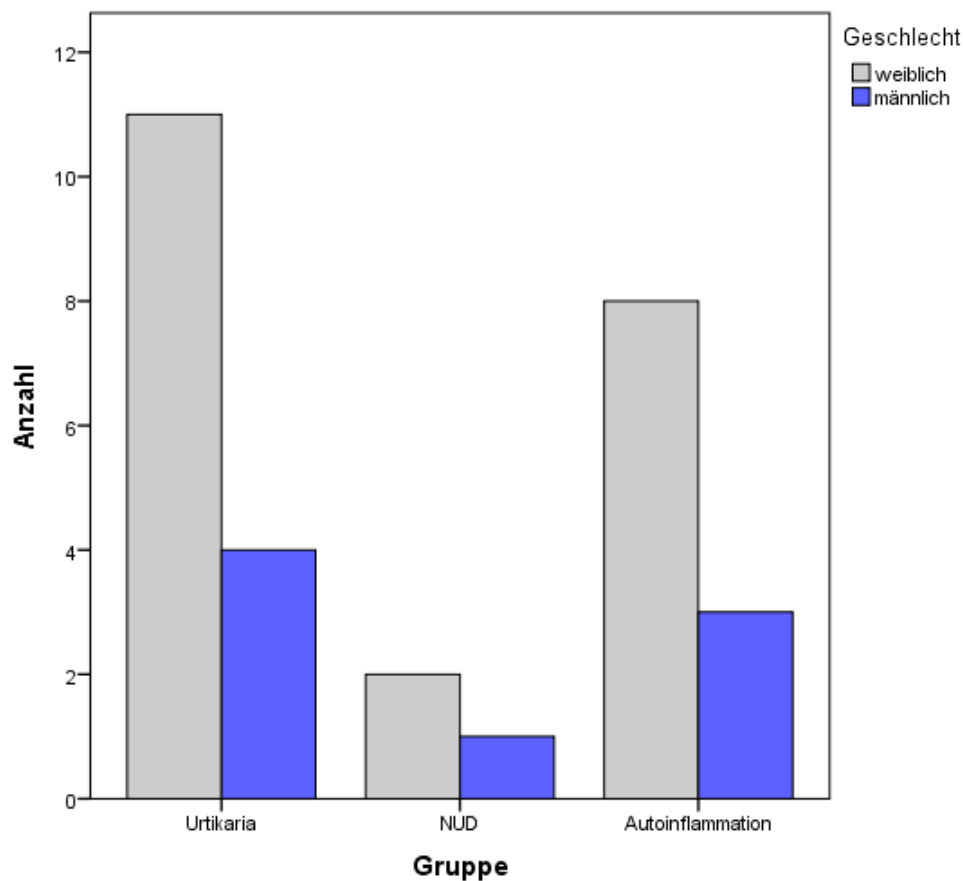


Abb.2 Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen

### 4.6.2 Zeitpunkt der Erkrankung

Bei den Patienten mit Urtikaria lag das jüngste Erkrankungsalter bei 7 Jahren und das höchste bei 62 Jahren. Der Median liegt bei 45 Jahren. In der Gruppe der NUD reicht die Altersspanne von 33 bis 63 Jahren. Der Median liegt bei 48 Jahren. In der Gruppe der Autoinflammationssyndrome lag das Alter zwischen 19 und 65 Jahren und der Median bei 52 Jahren. (n=29)

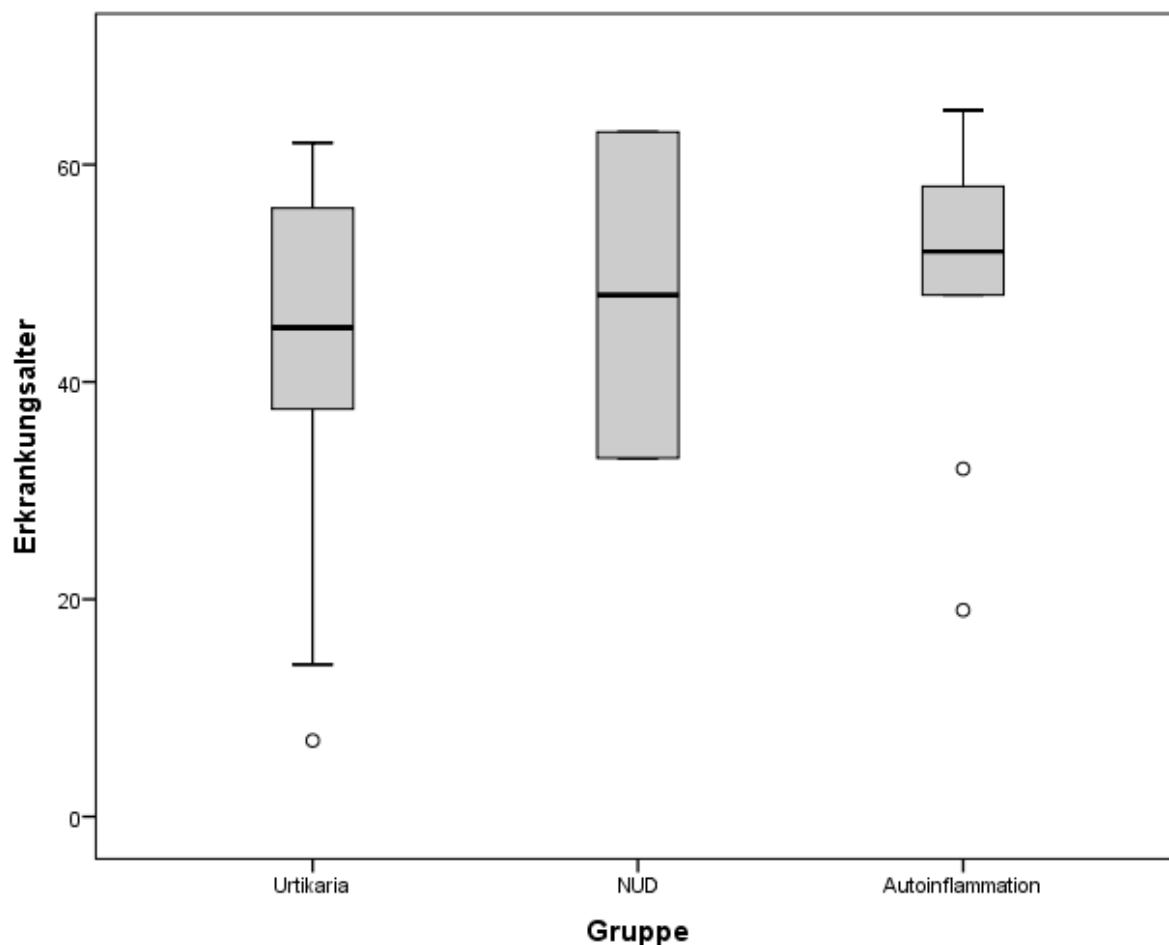


Abb.3 Zeitpunkt der Erkrankung (Alter in Jahren)

## 4.7 Histologische Untersuchungen

Insgesamt wurden 51 Präparate untersucht. Von 8 Patienten lag mehr als nur 1 Präparat vor. Alle Präparate desselben Patienten wurden ausgewertet, weshalb es in den Ergebnissen teilweise zu höheren Zahlen kommt als es Patienten gibt. In der Regel kamen die beiden Präparate eines Patienten zum selben Ergebnis, geringe Unterschiede traten nur in der Dichte des Infiltrats auf. Von den Patienten mit Urtikaria lagen 15 Präparate vor (1 Präparat pro Patient), von den NUD-Patienten lagen 4 Präparate vor (2 Präparate von Patient 25), und von den Patienten mit Autoinflammationssyndromen 14 Präparate (3 Präparate von Patient 7; 2 Präparate von Patient 9). Damit ergaben sich 33 Präparate für die Gesamtauswertung.

Die restlichen 18 Präparate gehörten zu den Patienten, die mithilfe des Scores keiner der drei Diagnosen zugeordnet werden konnten. Diese Präparate flossen nur in die Auswertung des Antreffens von ekkrinen Schweißdrüsen im histologischen Schnitt an der bestimmten Entnahmestelle ein. Anzahl der Präparate siehe Tabelle 3.

### 4.7.1 Neutrophiler Epitheliotropismus

Der neutrophile Epitheliotropismus, der das Vorhandensein von neutrophilen Granulozyten an ekkrinen Schweißdrüsen beschreibt, wurden bei den Gruppen NUD, Urtikaria und AlnfS untersucht.

Aufgrund eigener Erkenntnisse und Literaturdaten wurde festgelegt, dass der neutrophile Epitheliotropismus bei Urtikaria nicht vorliegt (0 %, n=15) und bei der NUD obligat ist (100 %, n=3). Damit liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Bei den Patienten mit AlnfS war bei 9 von 11 Patienten (81,8 %) ein neutrophiler Epitheliotropismus zu sehen.

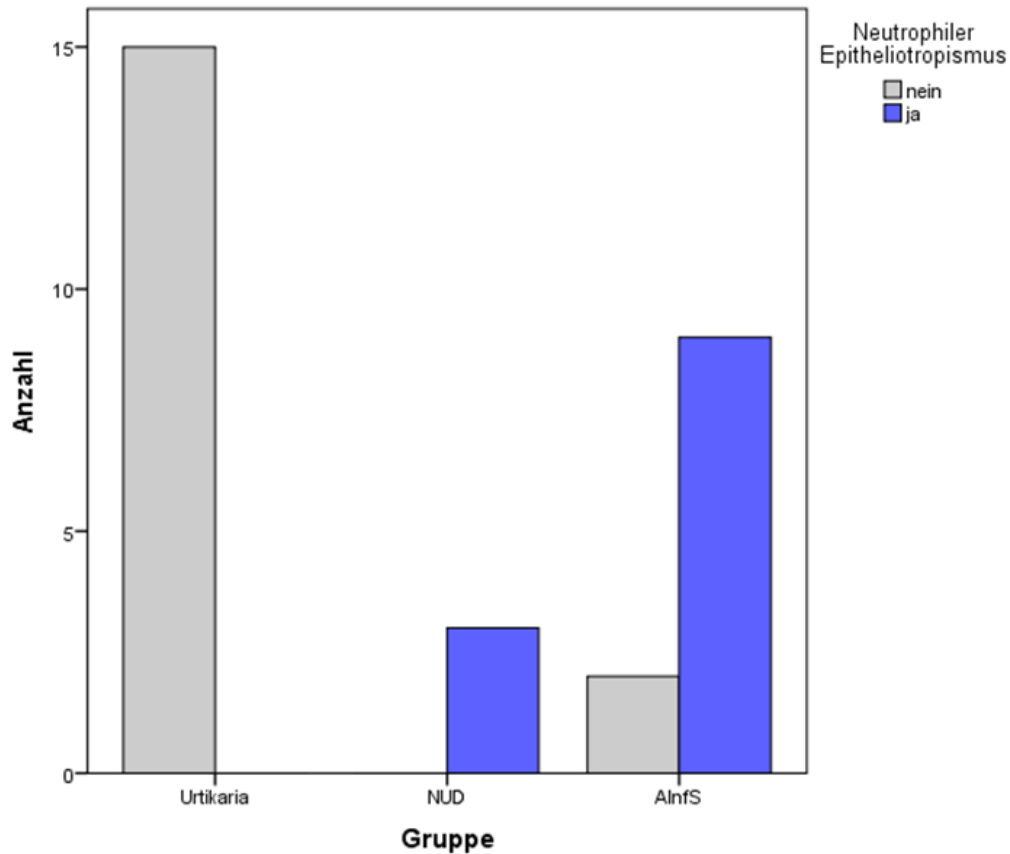


Abb.4 Auftreten des neutrophilen Epitheliotropismus innerhalb der Gruppen

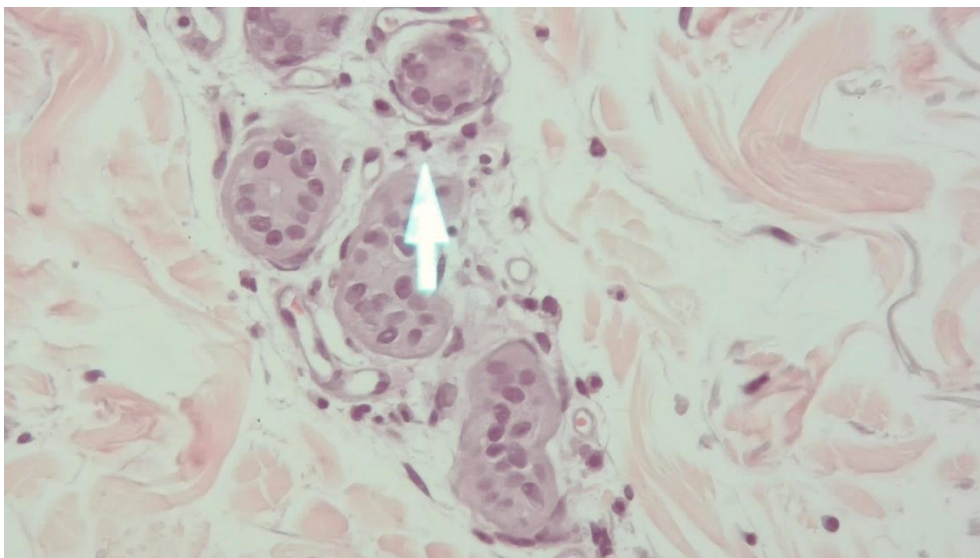


Abb.5 Neutrophiler Granulozyt an ekkrinen Schweißdrüsen (x400, HE)

#### 4.7.2 Ekkrine Schweißdrüsen und Entnahmestelle

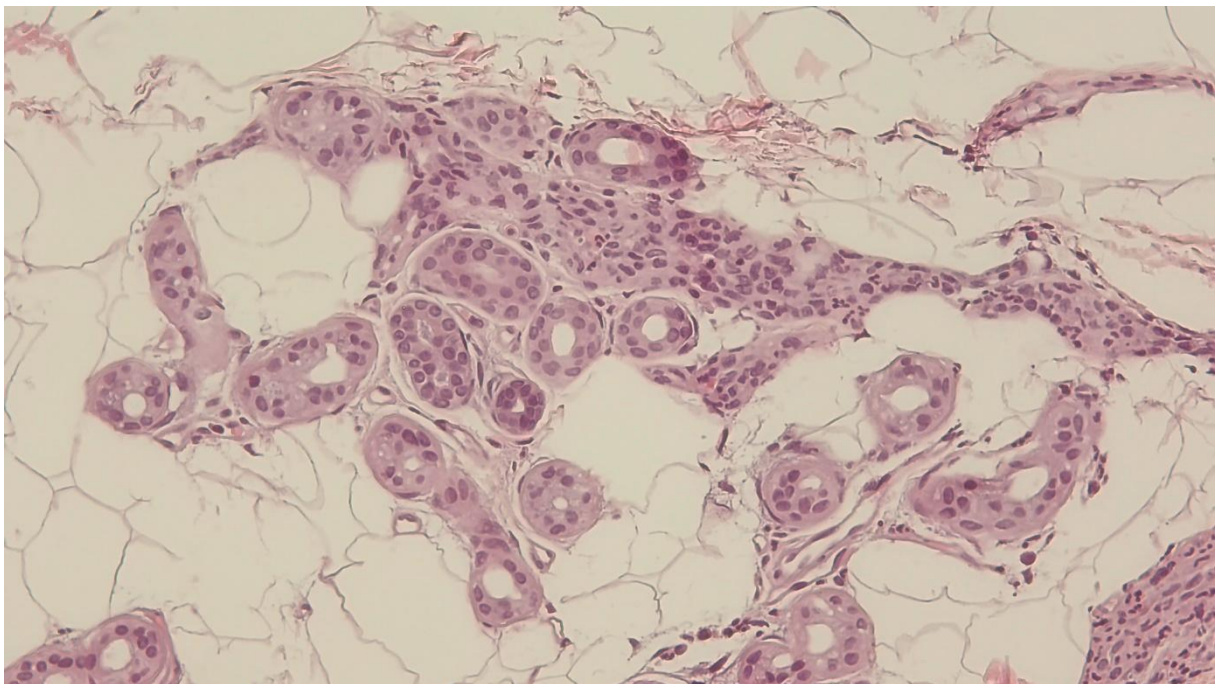
Um zu untersuchen, ob es einen Vorteil für die Diagnostik der NUD in Bezug auf die Entnahmestelle der PE gibt, wurde die Lokalisation von ekkrinen Schweißdrüsen an den unterschiedlichen Körperregionen geprüft. Hierbei wurden alle Präparate bewertet.

Bei 16 von 51 (31,4 %) fehlte die Angabe der Entnahmestelle der PE (davon 2 NUD-Patienten (Patient 2 und 6)). Bei NUD Patient 25 wurden zwei PEs entnommen, die eine PE am Oberschenkel, die andere am Oberarm.

Am häufigsten wurde die PE am Oberschenkel entnommen (12 von 51 (23,5 %)), darauf folgen der Stamm/unterer Rücken mit 8 von 51 (15,7 %), der Unterschenkel mit 4 von 51 (7,8 %), Abdomen, Ober- und Unterarm mit 3 von 51 (5,9 %) und Fuß und Gluteal mit 1 von 51 (2,0 %).

Bei 2 von 51 (3,9 %) der histologischen Schnitte konnten keine ekkrinen Schweißdrüsen mikroskopiert werden. Dabei handelte es sich einmal um eine Entnahmestelle am Oberschenkel und das zweite Mal war die Entnahmestelle nicht bekannt.

Abb. 8 zeigt den neutrophilen Epitheliotropismus an den jeweiligen Entnahmestellen. Hier wurden nur noch die 33 Präparate der Patienten, die in den Score eingeordnet werden konnten, aufgezeigt. Am Oberschenkel war bei 2 von 7 Präparaten ein neutrophiler Epitheliotropismus zu sehen.



*Abb. 6 Ekkrine Schweißdrüsen im subkutanen Fettgewebe am unteren Rücken*

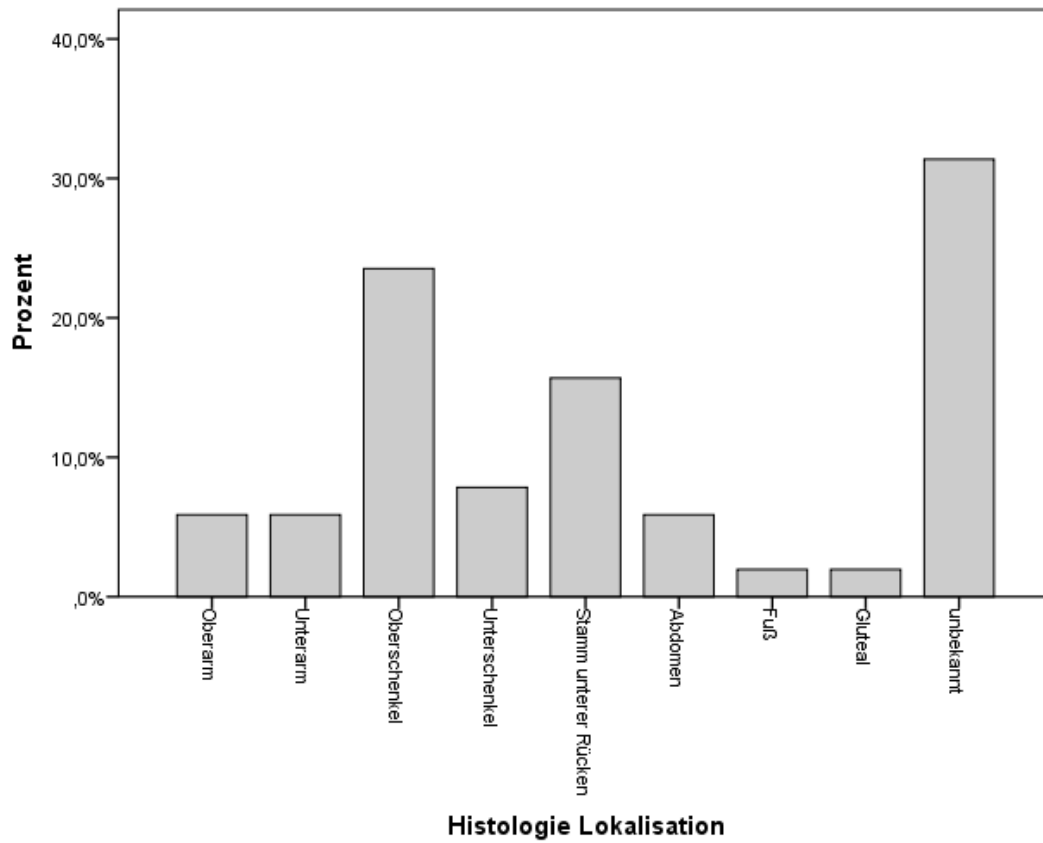


Abb.7 Prozentuale Verteilung der Entnahmestellen

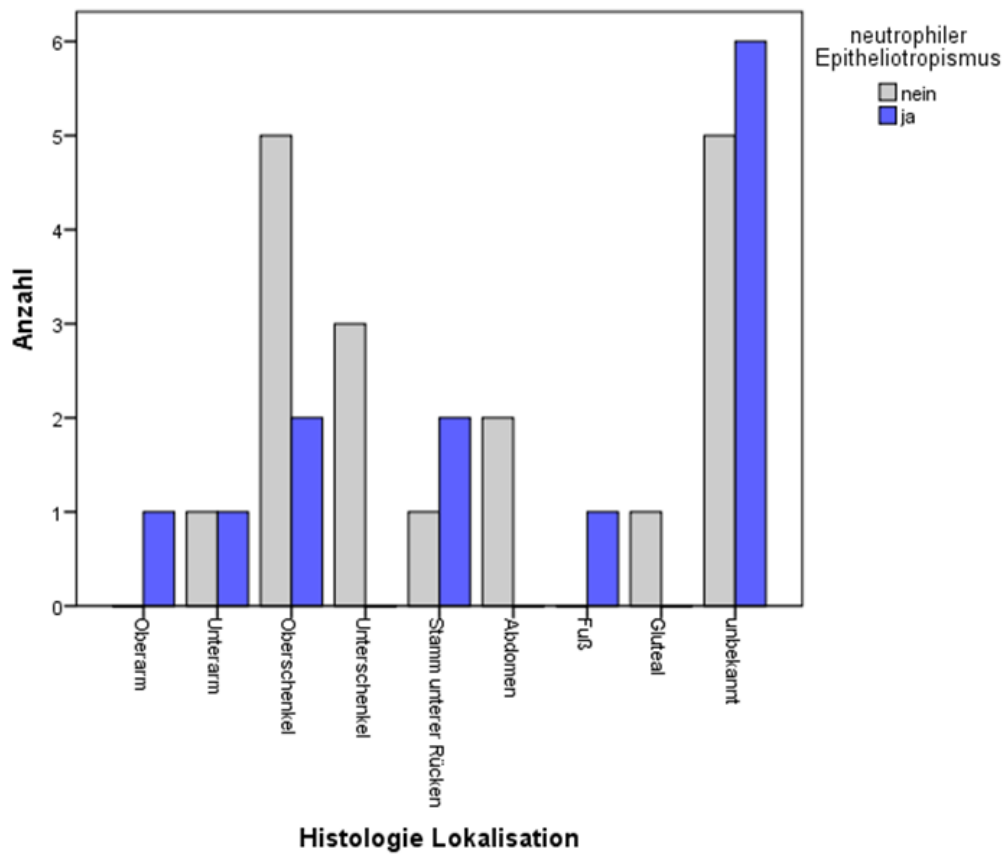


Abb.8 Neutrophiler Epitheliotropismus an den Entnahmestellen

#### 4.7.3 Dichte der Zelltypen und des Infiltrats

Die Dichten der Zelltypen wurden mittels eines Scores von 0 bis 3 eingeteilt, wobei 0 keine Zellen und 3 viele Zellen dieses Typs bedeutet. Bei der Dichte des Infiltrats geht der Score von 0 bis 4 (sehr viel).

##### Neutrophile Granulozyten

In Abb.3 ist zu erkennen, dass die Dichte der neutrophilen Granulozyten bei der Urtikaria mit einem Mittelwert von 1,4 (n=15) niedriger ist als bei der NUD mit einem Mittelwert von 2,0 (n=4). Bei den Autoinflammationssyndromen fand sich ein Mittelwert von 1,93 (n=14), knapp hinter dem der NUD.

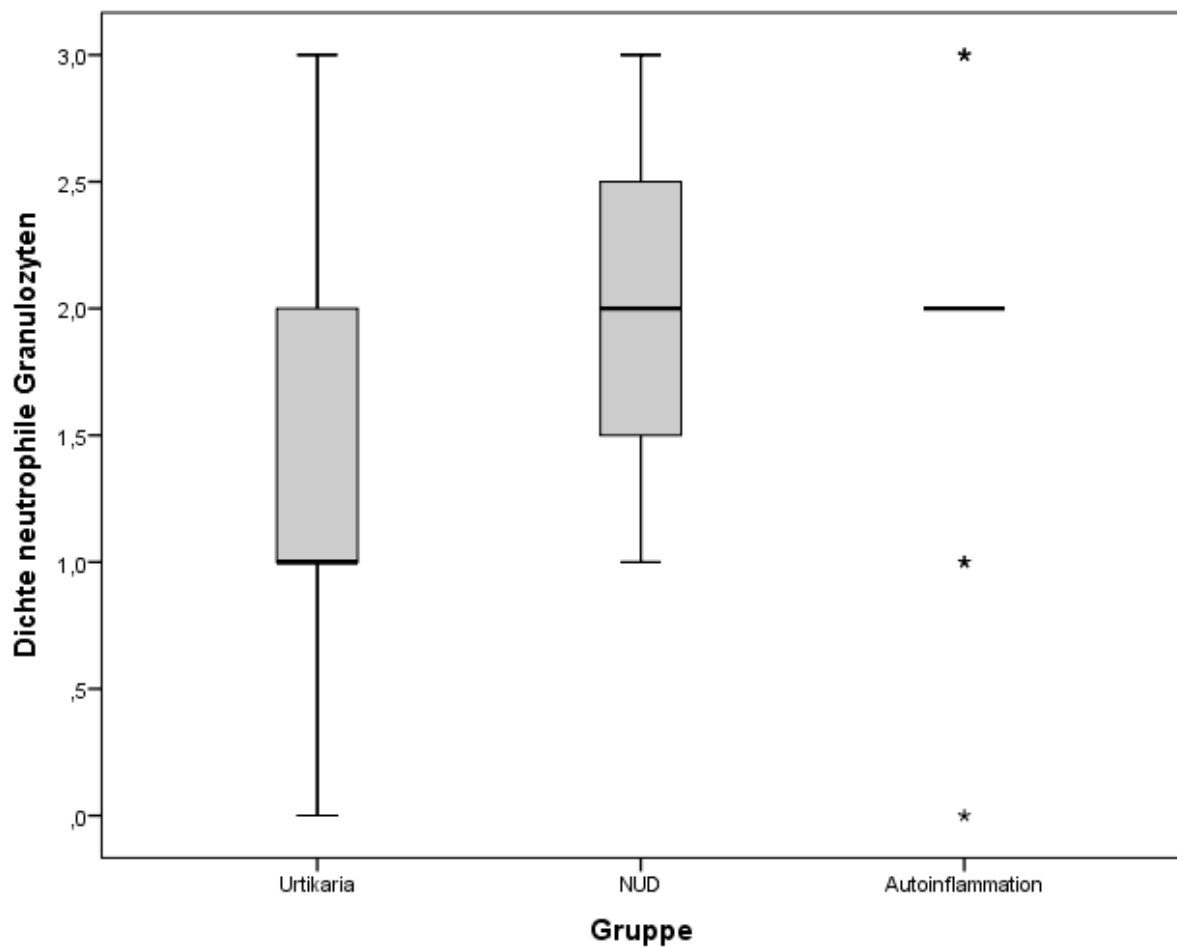


Abb.9 Dichte der neutrophilen Granulozyten

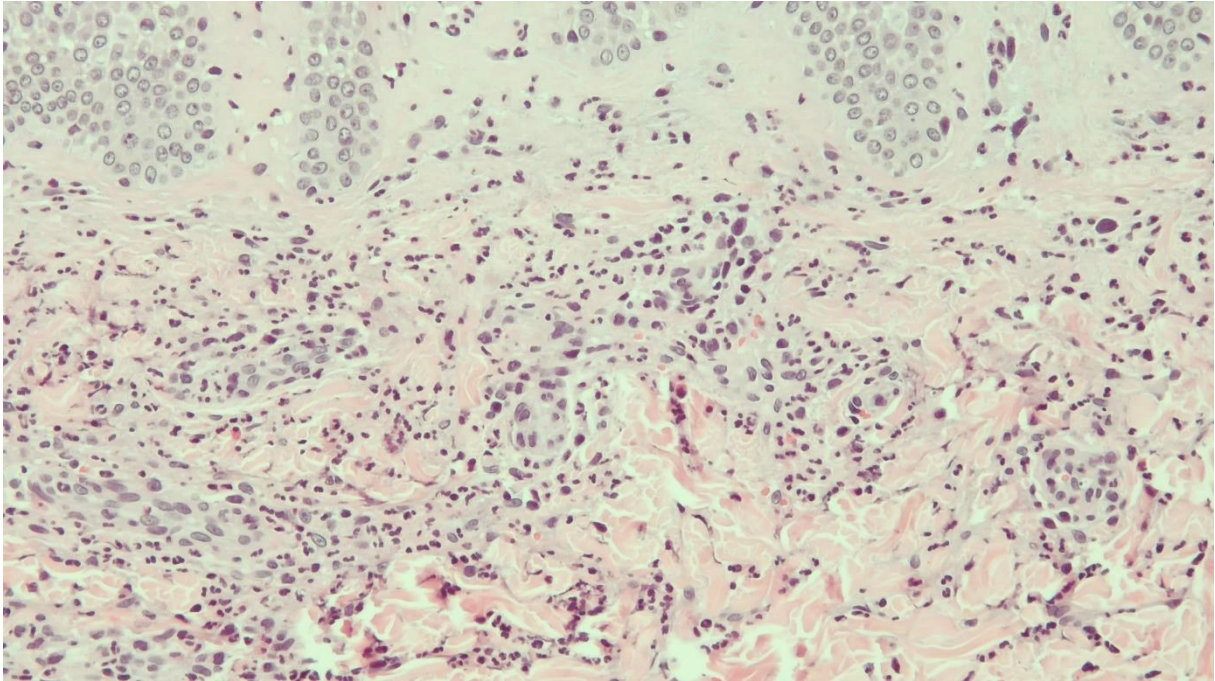


Abb. 10 Neutrophilenreiches Infiltrat eines Patienten mit der Diagnose NUD (x200, HE)

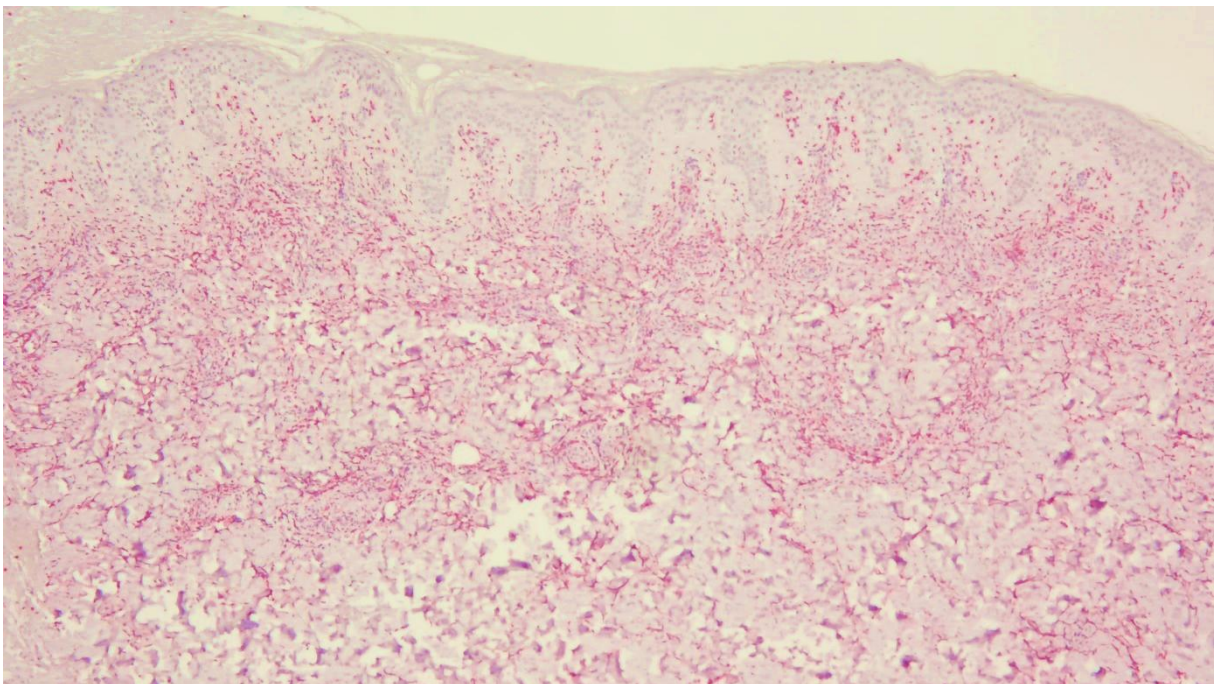


Abb. 11 Neutrophilenreiches Infiltrat desselben Patienten mit der Diagnose NUD (x25, MPO)

### Eosinophile Granulozyten

Bei der Urtikaria lag der höchste Mittelwert mit einem Score von 1,0 vor. Bei der NUD fanden sich keine eosinophilen Granulozyten. Bei den Autoinflammationssyndromen lag ein Mittelwert von 0,57 vor.

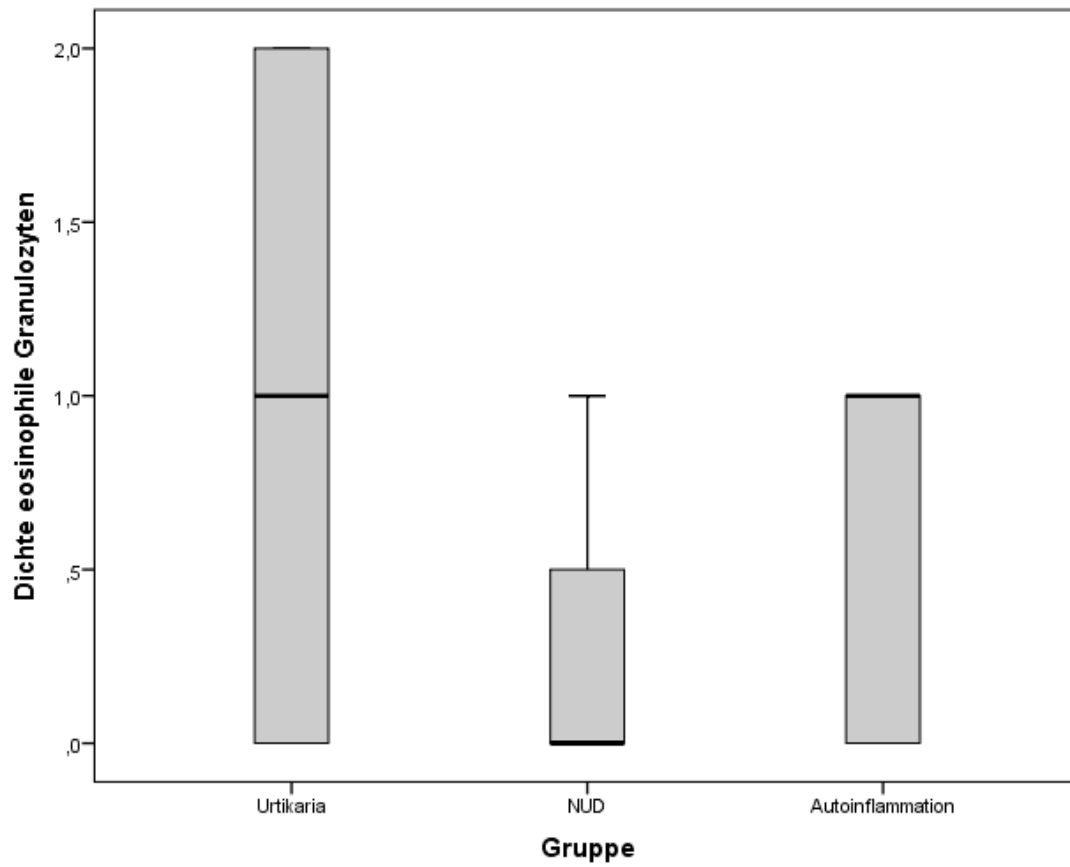


Abb.12 Dichte der eosinophilen Granulozyten

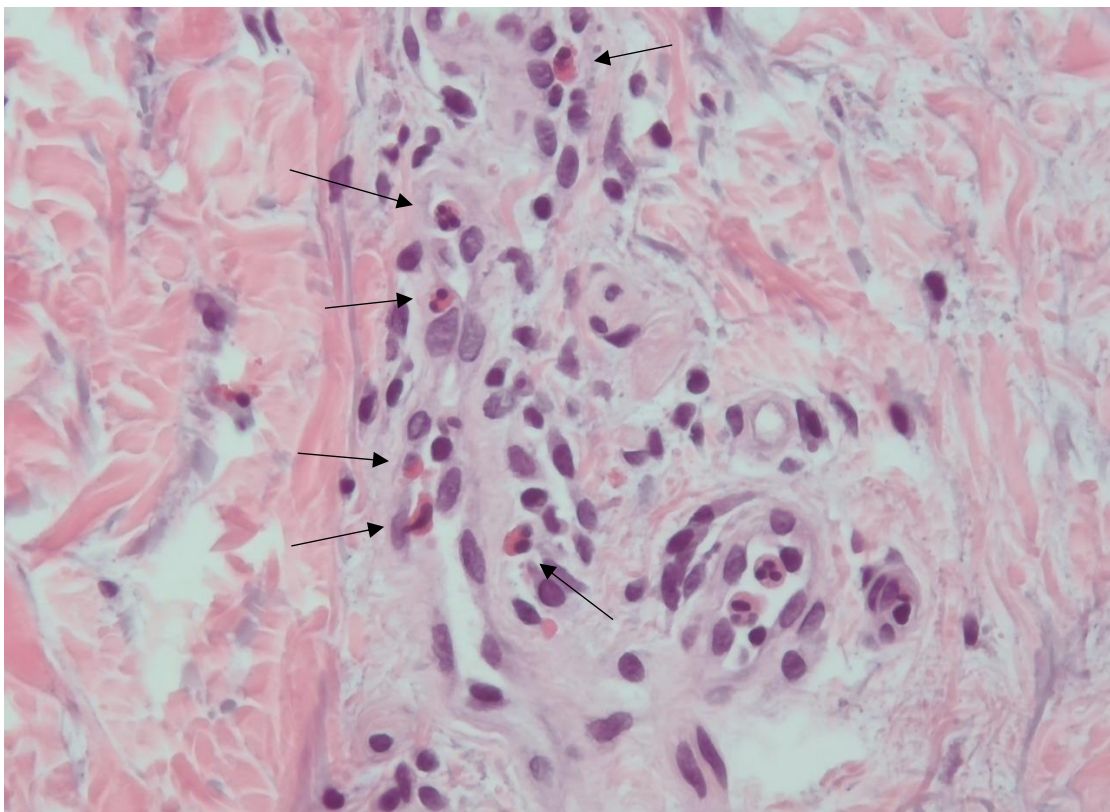


Abb.13 Entzündliches Infiltrat mit eosinophilen Granulozyten eines Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (x400, HE)

## Lymphozyten

Bei den Lymphozyten lag der Mittelwert in der Gruppe der Urtikaria bei einem Wert von 0,73 , worauf die Gruppe der NUD-Patienten mit dem niedrigsten Mittelwert von 1,0 folgte. Die Gruppe der Autoinflammationssyndrome hatte mit einem Score von 1,21 den höchsten Mittelwert.

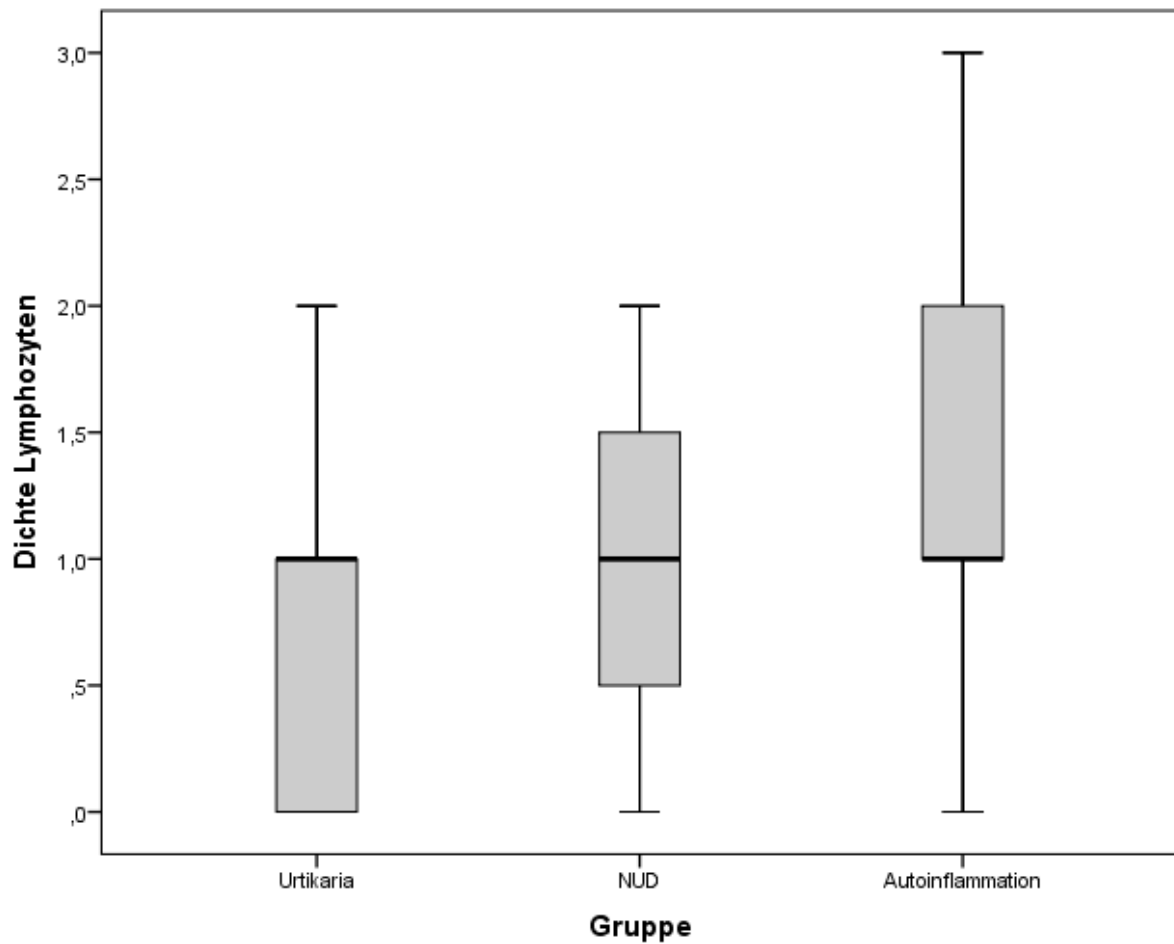


Abb.14 Dichte der Lymphozyten

### Dichte des Infiltrats

Der Score geht hier von 0-4 (wenig bis sehr viel). Ursprünglich ging der Score wie bei den drei Zellarten nur von 0-3, jedoch gab es noch eine Steigerung der Dichte nach oben.

Bei der chronischen Urtikaria war das am wenigsten dichte Infiltrat mit einem Mittelwert von 1,67 zu sehen. In der Gruppe der NUD lag mit einem Mittelwert von 2,25 ein dichtes Infiltrat vor. Die Dichte des Infiltrats bei der Gruppe der AInfS war mit einem Mittelwert von 2,5 am höchsten.

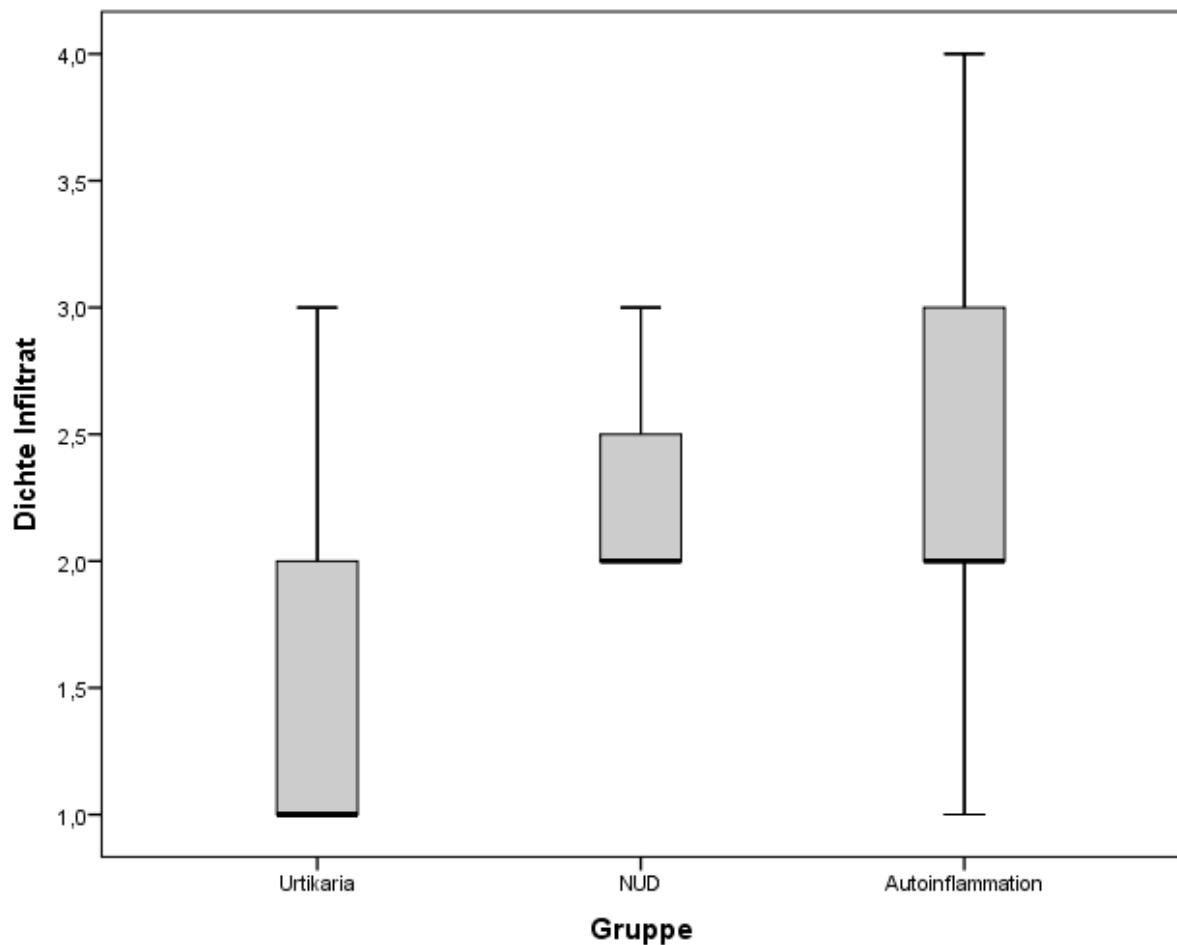
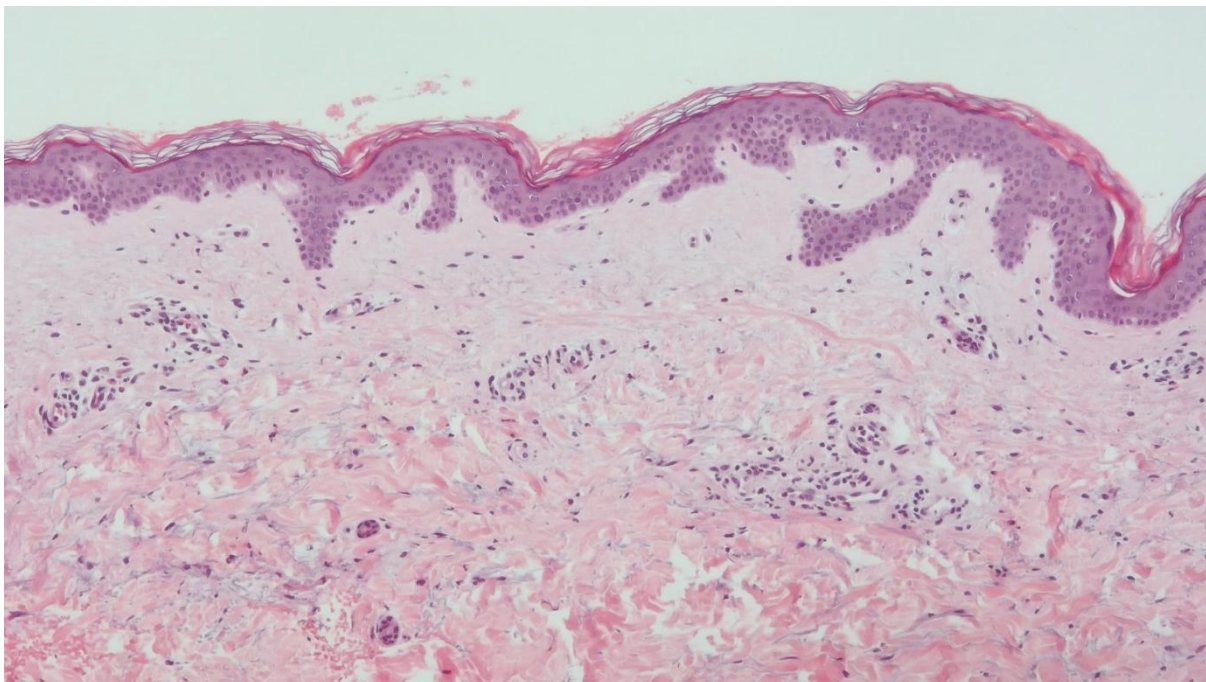
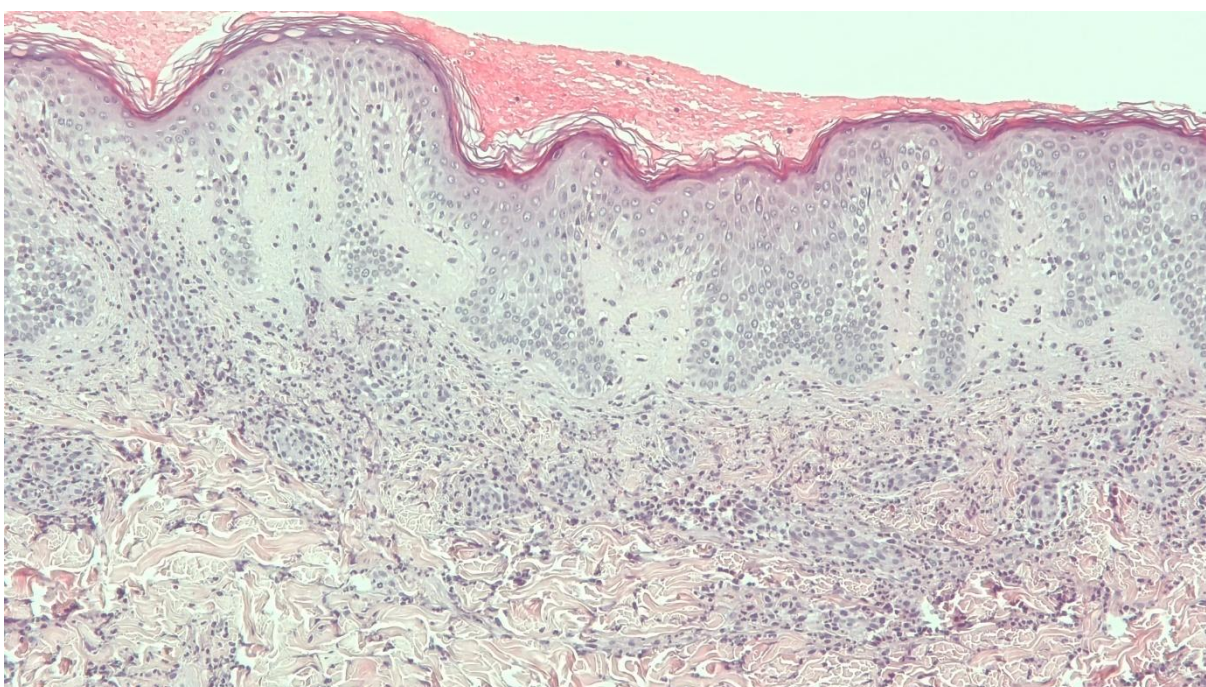


Abb. 15 Dichte des Infiltrats



*Abb.16 Wenig dichtes Infiltrat eines Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria (x25, HE)*



*Abb.17 Dichtes Infiltrat eines Patienten mit NUD (x25, HE)*

#### 4.7.4 Lokalisation des entzündlichen Infiltrats

Bei 100 % der Präparate war das Infiltrat in der Dermis lokalisiert. Bei 15,2 % (n=33) waren ebenfalls vereinzelt Entzündungszellen in der Epidermis zu sehen (6,7 % der Urtikaria Präparate (n=15), 28,6 % der AlnfS Präparate (n=14)). Bei der NUD waren keine Entzündungszellen in der Epidermis vorhanden.

Bei 16 von 31 Präparaten, 51,6 %, reichte das entzündliche Infiltrat von der Dermis bis in die Subkutis. Bei 2 Präparaten war die Subkutis nicht angeschnitten, womit die Information fehlt. Dabei handelte es sich um Präparate aus der Gruppe der Urtikaria.

Bei den Präparaten der Urtikaria lag das entzündliche Infiltrat bei 3 von 10 Präparaten (23,1 %) in der Subkutis. Bei der NUD reichte das Infiltrat bei 2 von 4 Präparaten (50 %) bis in die Subkutis. In der Gruppe der Autoinflammationssyndrome war das Infiltrat mit einem Wert von 78,6 % am häufigsten in der Subkutis zu sehen.

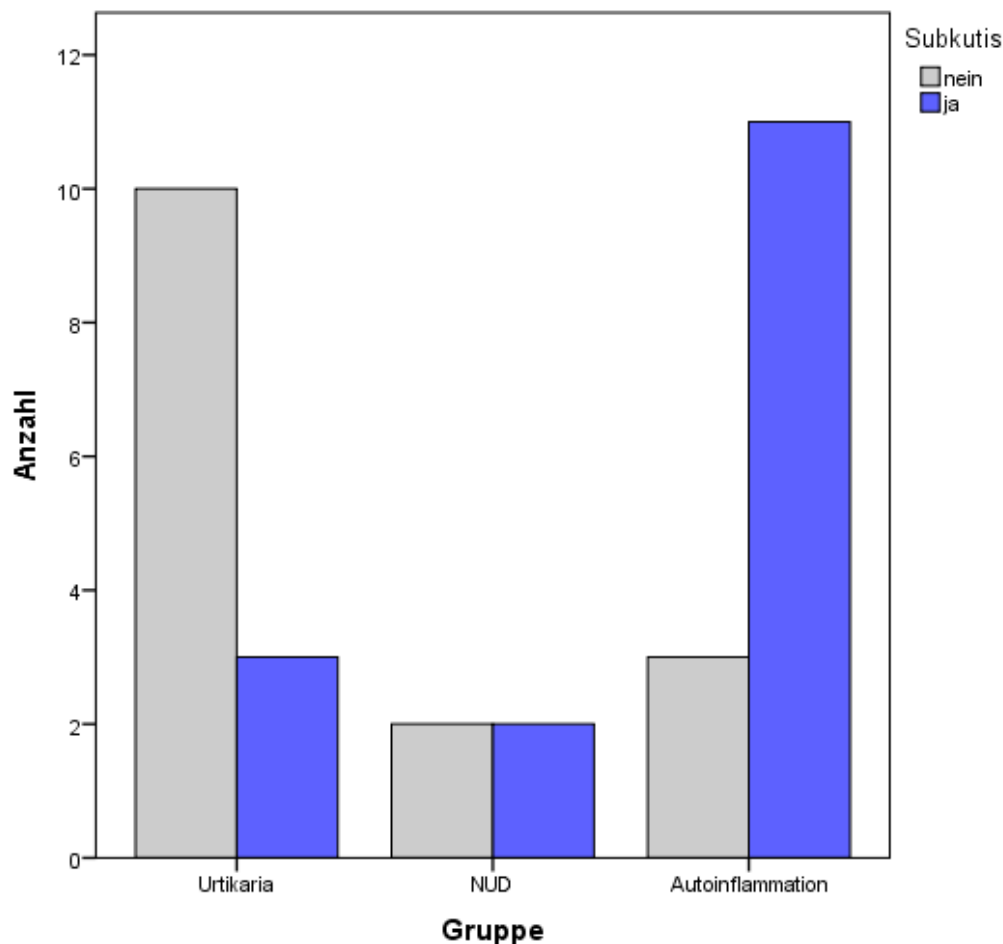


Abb.18 Verteilung des Infiltrats in der Subkutis

#### 4.7.5 Weitere histologische Merkmale

Zum Ausschluss und Vergleich von Differentialdiagnosen wurde die Verteilung weiterer histologischer Merkmale auf die Gruppen verzeichnet.

Bei der Gruppe der Urtikaria (n=15) war bei 53,3 % keine Leukozytoklasie zu erkennen, bei 26,7 % war sie vorhanden und bei 20 % war eine geringe Leukozytoklasie zu sehen.

Bei der Gruppe der NUD-Patienten war bei 100 % eine Leukozytoklasie zu sehen (n=4), bei einem Präparat davon nur eine leichte.

In der Gruppe der Autoinflammationssyndrome war die Leukozytoklasie bei 57,1 % deutlich, bei 21,4 % leicht und bei 21,4 % gar nicht vorhanden.

**Gruppe \* Leukozytoklasie Kreuztabelle**

			Leukozytoklasie			Gesamt
			nein	ja	wenig	
Gruppe	Urtikaria	Anzahl	8	4	3	15
		% innerhalb von Gruppe	53,3%	26,7%	20,0%	100,0%
	NUD	Anzahl	0	3	1	4
		% innerhalb von Gruppe	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%
	Autoinflammation	Anzahl	3	8	3	14
		% innerhalb von Gruppe	21,4%	57,1%	21,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	15	7	33
		% innerhalb von Gruppe	33,3%	45,5%	21,2%	100,0%

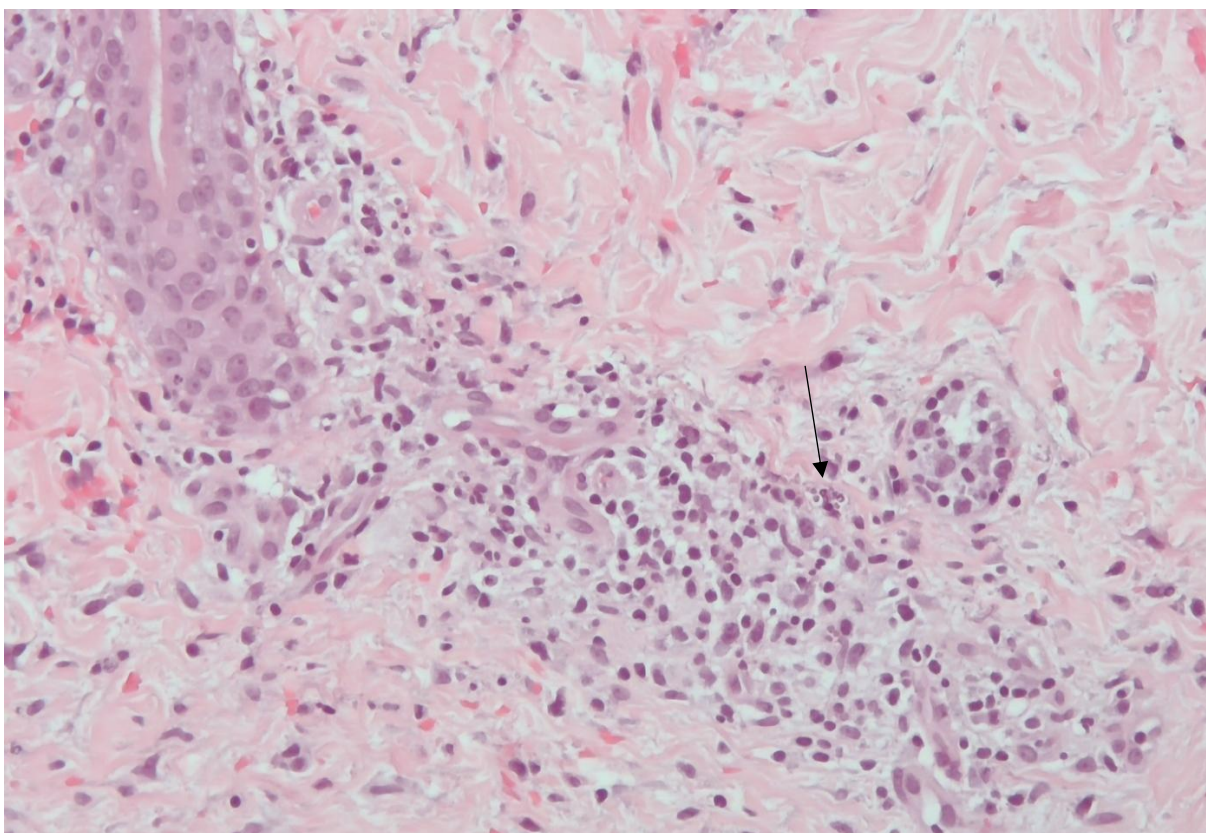


Abb.19 Leukozytoklasie (x200, HE)

Diapedese

Bei der Urtikaria war die Diapedese mit 53,3 % häufiger zu sehen als bei der NUD mit 25 % und bei den AlnfS mit 35,7 %.

Gruppe \* Diapedese Kreuztabelle

			Diapedese			Gesamt
			nein	ja	wenig	
Gruppe	Urtikaria	Anzahl	6	8	1	15
		% innerhalb von Gruppe	40,0%	53,3%	6,7%	100,0%
	NUD	Anzahl	3	1	0	4
		% innerhalb von Gruppe	75,0%	25,0%	0,0%	100,0%
	Autoinflammation	Anzahl	9	5	0	14
		% innerhalb von Gruppe	64,3%	35,7%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	18	14	1	33
		% innerhalb von Gruppe	54,5%	42,4%	3,0%	100,0%

Ödem

In der Gruppe der chronischen Urtikaria war bei 1 von 15 Präparaten (6,7 %) ein Ödem zu sehen. Bei den NUD-Patienten war histologisch kein Ödem zu sehen. In der Gruppe der AlnfS lag bei 2 von 14 Präparaten (14,3 %) ein leichtes Ödem vor.

Gruppe \* Ödem Kreuztabelle

			Ödem			Gesamt
			nein	ja	wenig	
Gruppe	Urtikaria	Anzahl	14	1	0	15
		% innerhalb von Gruppe	93,3%	6,7%	0,0%	100,0%
	NUD	Anzahl	4	0	0	4
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	Autoinflammation	Anzahl	12	0	2	14
		% innerhalb von Gruppe	85,7%	0,0%	14,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	30	1	2	33
		% innerhalb von Gruppe	90,9%	3,0%	6,1%	100,0%

#### 4.7.6 Zusammenfassung der histopathologischen Bilder der einzelnen Gruppen

Zusammenfassend lässt sich das histopathologische Bild der Untersuchungen und Erkenntnisse nach, wie folgt beschreiben.

##### Urtikaria

Bei den Patienten mit chronischer Urtikaria zeigt sich histopathologisch ein Bild eines wenig dichten, gemischtzelligen, entzündlichen Infiltrats. Lokalisiert ist das Infiltrat überwiegend in der oberen Dermis, vereinzelt können Entzündungszellen jedoch auch in der Epidermis und/oder Subkutis angetroffen werden. Die Entzündungszellen bestehen aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Lymphozyten. Die dominierenden Zellen sind die eosinophilen Granulozyten. Leukozytoklasie und Diapedese traten in ca. 50 % der Fälle auf. Ödeme waren eher selten zu beobachten (6,7 %). Eine fibrinoide Degeneration der Gefäße war in keinem der Präparate zu sehen. Basophile Fasern und Muzine waren selten.

##### NUD

Histologisch zeigt sich ein perivaskuläres und interstitielles dichtes Infiltrat. Der Zelltyp wird von neutrophilen Granulozyten bestimmt. Vereinzelt können Lymphozyten auftreten. Eosinophile Granulozyten sind untypisch. Das Infiltrat befindet sich in der Dermis, teils Subkutis, nicht in der Epidermis. Bei 100 % der NUD-Patienten (n=4) lagen neutrophile Granulozyten an den ekkrinen Schweißdrüsen. Leukozytoklasie war bei 100 % der Patienten vorhanden, bei einem der Präparate nur schwach. Diapedese ist möglich. Eine fibrinoide Degeneration der Gefäße war in keinem der Präparate zu sehen. Basophile Fasern und Muzine waren selten.

##### NUD mit systemischer Symptomatik (Autoinflammationssyndrome)

Bei diesen Präparaten war ein dichtes Infiltrat vorhanden, bestehend aus einzelnen eosinophilen Granulozyten und vermehrt neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten. Das Infiltrat befand sich in der gesamten Dermis, häufig auch bis in die Subkutis reichend. In Einzelfällen fanden sich Entzündungszellen in der Epidermis. Der neutrophile Epitheliotropismus ist bei 100 % nachweisbar. Mit 57,1 % war bei ca. der Hälfte der Präparate eine Leukozytoklasie zu beobachten. Bei 35,7 % der Präparate trat eine Diapedese auf. Ödeme lagen bei 14,3 % der Präparate vor. Eine fibrinoide Degeneration der Gefäßwände ist selten. Basophile Fasern und Muzine waren in jeweils einem Fall vorhanden.

## 4.8 Laborwerte

Die Laborwerte wurden zum Zeitraum der Probiopsien entnommen.

### 4.8.1 C-reaktives Protein

Der Normbereich des CRP liegt bei 5 mg/l. Im Score wurde ab einem Wert von > 20 mg/l (4-fach der Norm) ein Punkt erzielt.

Der Wert CRP wurde bei 22 von 29 Patienten (75,86 %) bestimmt.

Keiner der Werte aus der Gruppe der Urtikaria war mehr als 4x so hoch wie die Norm. 9 von 11 Werten lagen zwar außerhalb des Normbereichs, waren jedoch nur geringfügig erhöht (1 Ausreißer). Sie erreichten einen Median von 7,6 mg/l. Bei der NUD lag der Median bei 10 mg/l. Der Median in der Gruppe der Autoinflammationssyndrome war im Vergleich weit höher, mit einem Wert von 49 mg/l. Von 10 Werten waren 100 % mit einem 4-fachen der Norm erhöht.

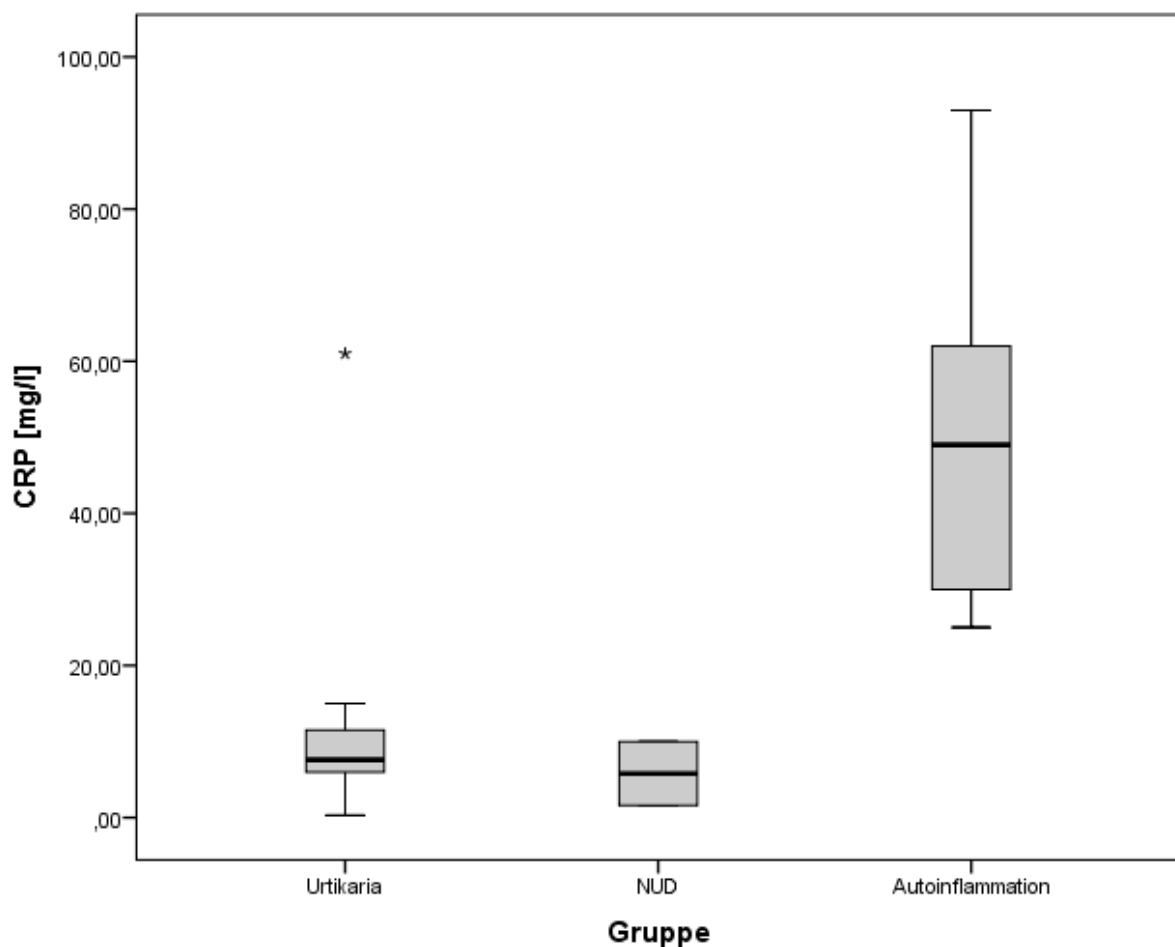


Abb.20 C-reaktives Protein innerhalb der Gruppen (Urtikaria n=11, NUD n=2, AlnfS n=9)

#### 4.8.2 Ferritin

Der Normbereich des Ferritins liegt bei 5-200 ng/ml. Somit wurde hier ein Punkt erreicht, ab > 800 ng/ml (4-fach der Norm).

Der Wert wurde bei 13 von 29 Patienten (45,2 %) bestimmt.

In der Gruppe der Urtikaria lag der Median bei 93,0 ng/ml und kein Wert war pathologisch.

Von den NUD-Patienten lag kein Ferritin-Wert vor.

Bei den AlnfS war der Median mit einem Wert von 155,5 ng/ml am höchsten, aber noch im Normbereich. Zwei von 6 Patienten (33,3 %) lagen außerhalb des Normbereiches mit Werten von 345 ng/ml (Patient 7) und 508 ng/ml (Patient 12). Damit hat kein Patient einen mehr als vierfach so hohen Wert wie die Norm.

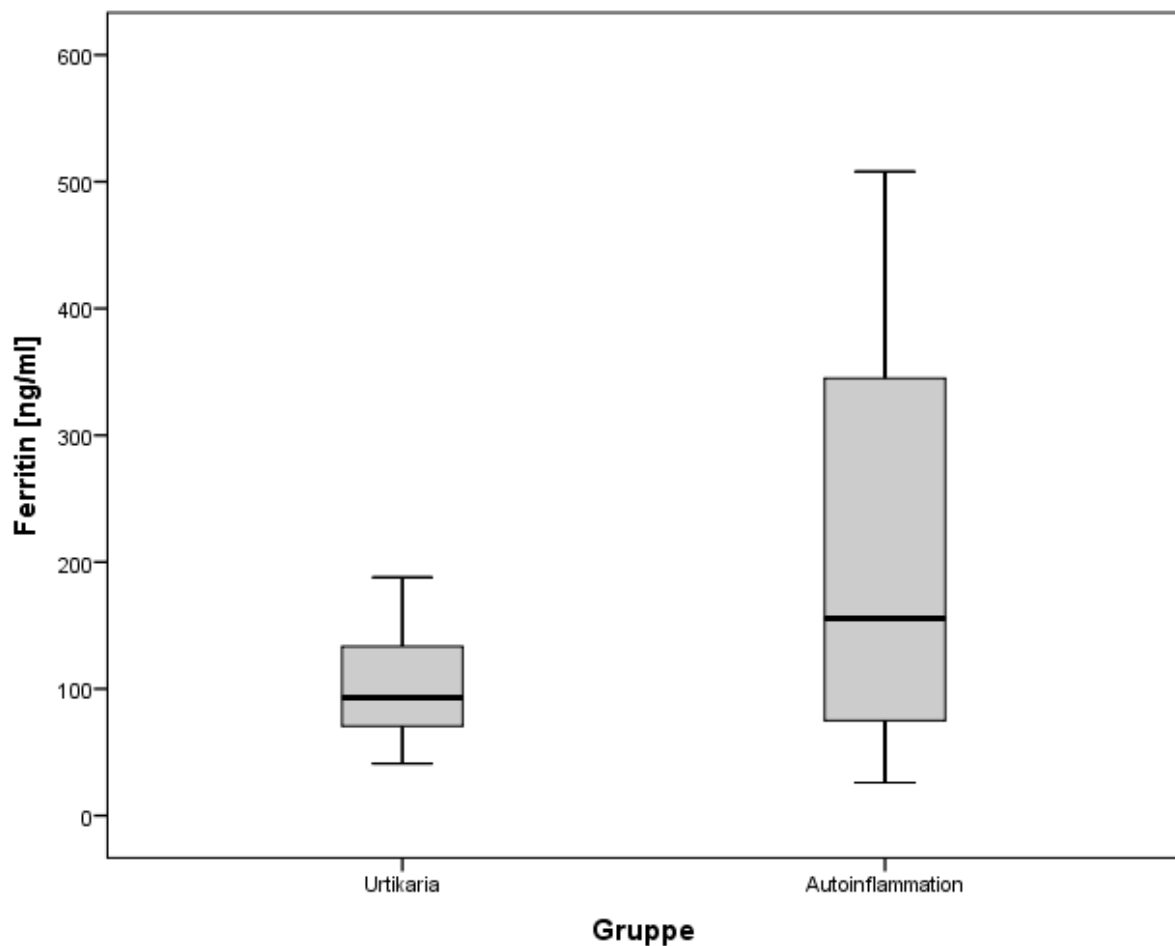


Abb.21 Ferritin innerhalb der Gruppen (Urtikaria n=7, AlnfS n=6)

### 4.8.3 Blutsenkungsgeschwindigkeit innerhalb einer Stunde

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit innerhalb einer Stunde (BSG 1h) liegt bei den Frauen unter 50 Jahren bis 20 mm/1h und bei Frauen über 50 Jahren bis 25 mm/1h im Normbereich. Bei Männern unter 50 Jahren ist ein Wert bis 15 mm/1h normal und bei Männern über 50 Jahren bis 20 mm/1h.

Der Wert wurde bei 14 von 29 Patienten (48,28 %) bestimmt.

Auch hier erhielt der Patient einen Punkt im Score, wenn ein Wert höher als das 4-Fache der Norm war.

Die Urtikaria-Patienten erreichten einen Median von 10,0 mm/1h. Nur ein Wert mit 83 mm/h (Patient 41) lag außerhalb des Normbereichs.

Bei Patient 2 mit der Diagnose NUD lag ein Wert von 90 mm/1h vor und liegt damit deutlich über der Norm (n=1, 2 fehlend).

Der Median der Patienten mit AlnfS lag bei 18,00 mm/1h mit einem Maximum von 78 mm/1h.

Bestimmt wurde der Wert bei 7 von 11 Patienten mit AlnfS. Bei 2 dieser 7 Patienten lag der Wert mehr als das 4-Fache außerhalb der Norm.

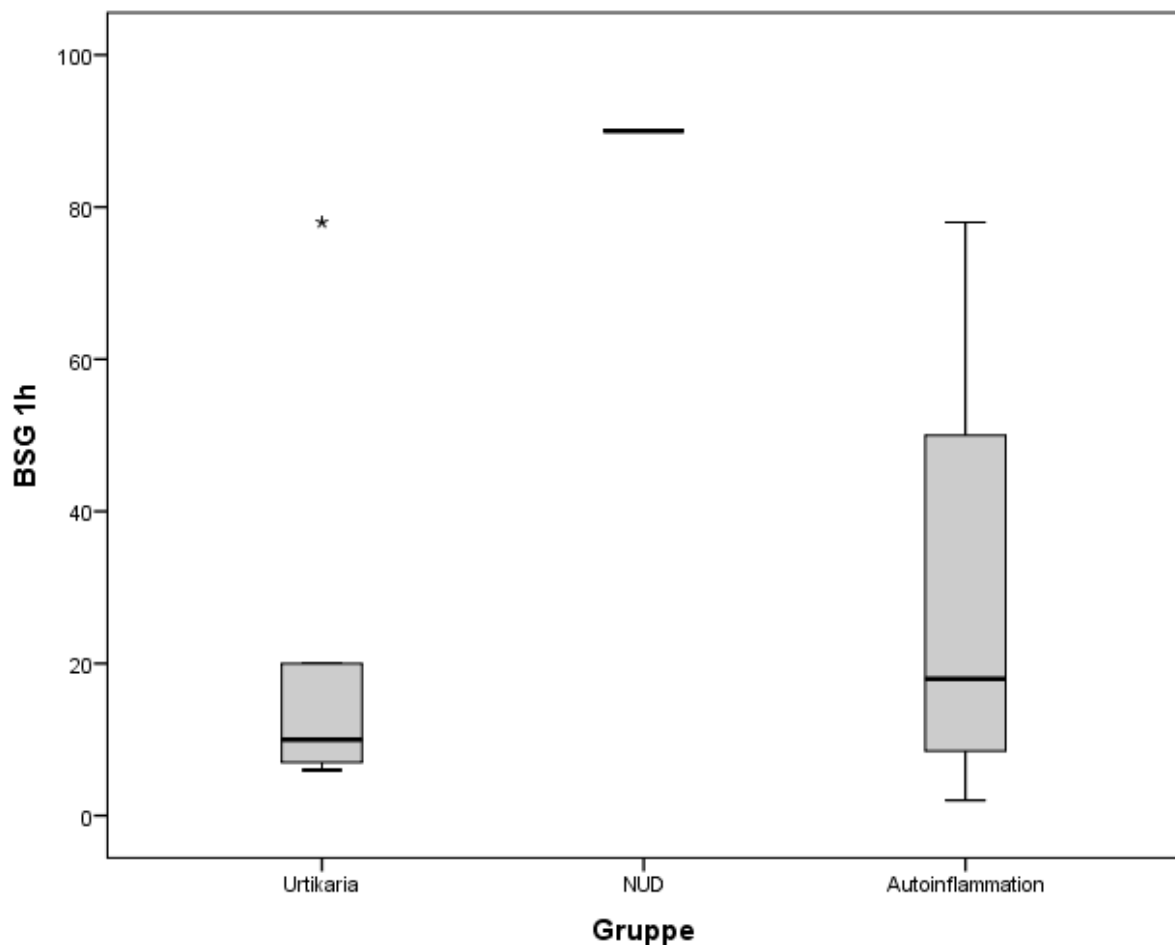


Abb.22 Blutsenkungsgeschwindigkeit 1h innerhalb der Gruppen (Urtikaria n=6, NUD n=1, AlnfS n=7)

#### 4.8.4 Komplementfaktor C4

Der Normbereich des Komplementfaktors C4 liegt bei 0,2-0,6 g/l.

Der Wert wurde bei 16 von 29 Patienten (55,17%) bestimmt.

In allen Gruppen lag der Median im Normbereich. Der Median der Urtikaria-Patienten lag bei 0,325 g/l. Bei den NUD-Patienten lag er bei 0,22 g/l und ein Wert war erniedrigt und damit pathologisch (50%). In der Gruppe der AInfS war der niedrigste Median mit einem Wert von 0,21 g/l vorhanden. Zwei Werte lagen außerhalb des Normbereichs.

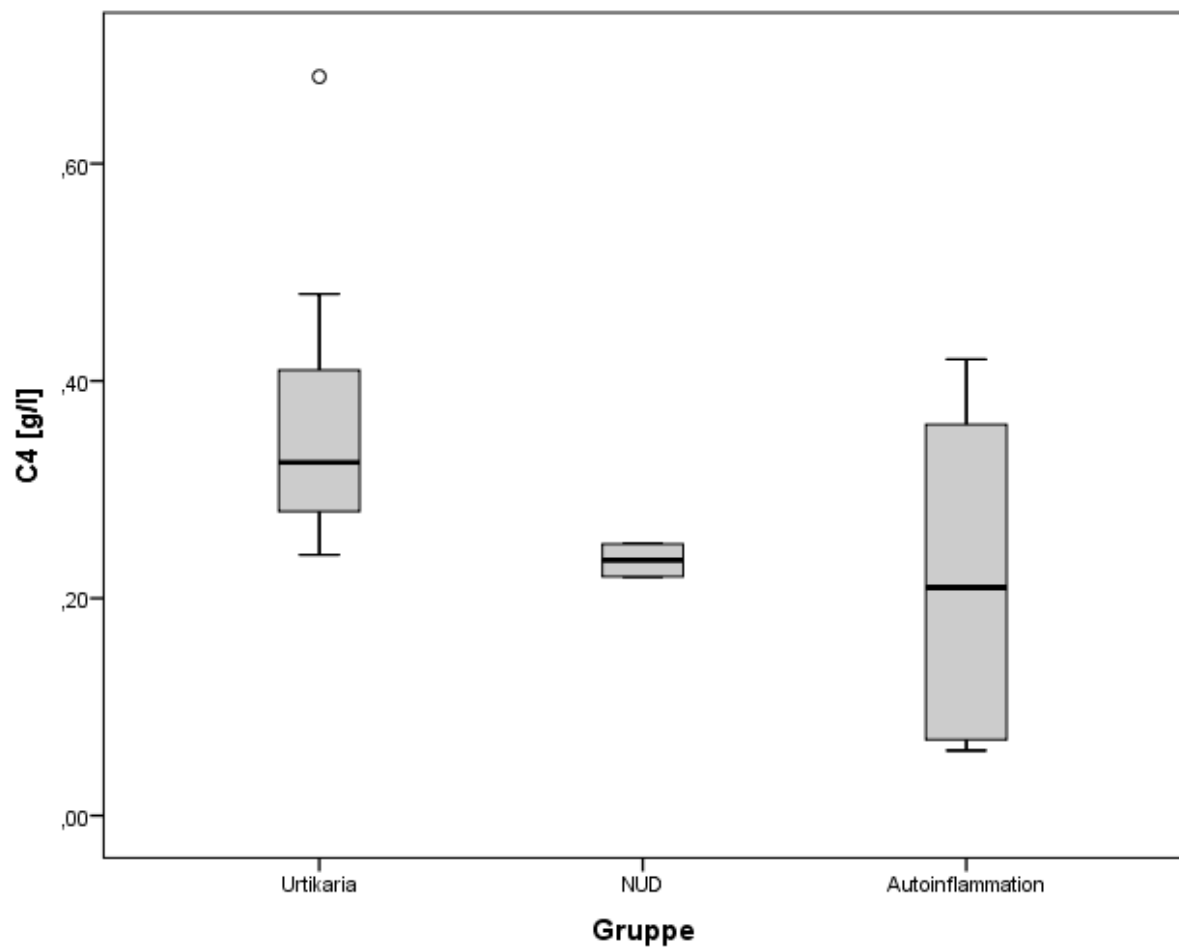


Abb.23 Komplementfaktor C4 innerhalb der Gruppen (Urtikaria n=8, NUD n=2, AInfS n=6)

#### 4.8.5 Serum Amyloid A

Der Normbereich des Serum Amyloids A (SAA) liegt bei 6,4 mg/l.

Ein Punkt im Score wurde erreicht, wenn der Wert > 25,6 mg/l war.

Der Wert wurde bei 14 von 29 Patienten (48,28 %) bestimmt.

In den Gruppen Urtikaria und AlnfS waren die Mediane des SAA erhöht.

Bei den Urtikaria-Patienten waren 3 von 6 Werten > 4-fach der Norm, jedoch lag der Median nur bei 24,15 mg/l.

Bei den NUD-Patienten lag der eine erhobene Wert bei 6,0 mg/l.

In der Gruppe der Autoinflammationssyndrome waren 6 von 8 Werten (75 %) > 4fach der Norm. Der Median war deutlich erhöht mit einem Wert von 140,4 mg/l. Das Minimum lag bei 29 mg/l, das Maximum bei 637 mg/l (Patient 8).

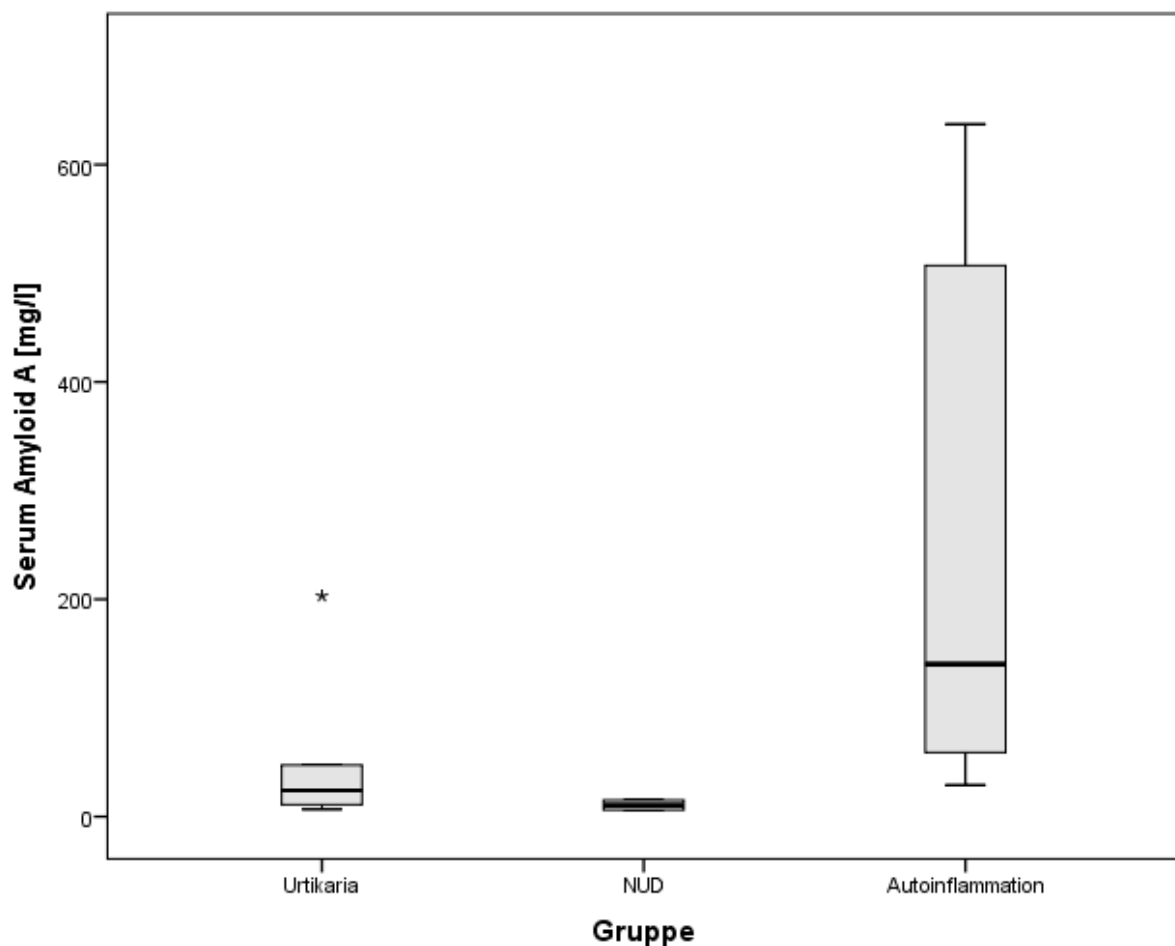


Abb.24 Serum Amyloid A innerhalb der Gruppen (Urtikaria n=6, NUD n=2, AlnfS n=6)

## 4.9 Symptome

### 4.9.1 Fieberschübe

Von den Urtikaria-Patienten litten 3 von 14 Patienten (21,4 %) unter Fieber (keine Angabe, ob rekurrend oder einmalig). (n=14, Angabe bei 1 Patienten fehlend)

Bei den NUD-Patienten hatte kein Patient Fieber (0 %). (n=2, 1 fehlend)

Am häufigsten lagen Fieberschübe in der Gruppe der Autoinflammationssyndrome vor, mit 7 von 11 Patienten (63,6 %). (n=11)

**Gruppe \* Fieber Kreuztabelle**

			Fieber		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	Urtikaria	Anzahl	11	3	14
		% innerhalb von Gruppe	78,6%	21,4%	100,0%
	NUD	Anzahl	2	0	2
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	0,0%	100,0%
	Autoinflammation	Anzahl	4	7	11
		% innerhalb von Gruppe	36,4%	63,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	17	10	27
		% innerhalb von Gruppe	63,0%	37,0%	100,0%

### 4.9.2 Gelenkbeschwerden

Bei den Patienten mit Urtikaria waren 4 von 15 Patienten (26,7 %) von Gelenkeschwerden betroffen.

In der Gruppe der NUD-Patienten lagen keine Gelenkbeschwerden vor. (n=2, 1 fehlend)

In der Gruppe der AlnfS litten die häufigsten Patienten mit einer Zahl von 9 von 11 Patienten (81,8 %) unter Gelenkproblemen.

**Gruppe \* Gelenkbeschwerden Kreuztabelle**

			Gelenkbeschwerden		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	Urtikaria	Anzahl	11	4	15
		% innerhalb von Gruppe	73,3%	26,7%	100,0%
	NUD	Anzahl	2	0	2
		% innerhalb von Gruppe	100,0%	0,0%	100,0%
	Autoinflammation	Anzahl	2	9	11
		% innerhalb von Gruppe	18,2%	81,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	15	13	28
		% innerhalb von Gruppe	53,6%	46,4%	100,0%

### 4.9.3 Fatigue

In der Gruppe der Urtikaria trat nur bei 2 von 11 Patienten (18,2 %) Fatigue auf. (Angabe bei 4 Patienten fehlend)

Bei den NUD-Patienten hatte 1 von 2 Patienten Fatigue (50 %). (1 fehlend)

Beim AlnfS waren 10 von 10 Patienten (100 %) von Fatigue betroffen. (1 fehlend)

Gruppe \* Fatigue Kreuztabelle

			Fatigue		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	Urtikaria	Anzahl	9	2	11
		% innerhalb von Gruppe	81,8%	18,2%	100,0%
	NUD	Anzahl	1	1	2
		% innerhalb von Gruppe	50,0%	50,0%	100,0%
	Autoinflammation	Anzahl	0	10	10
		% innerhalb von Gruppe	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	10	13	23
		% innerhalb von Gruppe	43,5%	56,5%	100,0%

#### 4.9.4 Angioödeme

Die häufigsten Angioödeme traten in der Gruppe der Urtikaria auf. Dort waren 12 von 15 Patienten (80 %) von Angioödem betroffen. Bei den NUD-Patienten lag bei keinem Patienten ein Angioödem vor (0 von 3, 0 %). In der Gruppe der AlnfS waren 2 von 11 Patienten (18,2 %) betroffen. Die Anzahl der Angioödeme bei den Urtikaria-Patienten ist verglichen mit den Patienten der Autoinflammationssyndrome signifikant höher ( $p \leq 0,002$ ).

Gruppe \* keine Angioödeme Kreuztabelle

			keine Angioödeme		Gesamt
			nein	ja	
Gruppe	Urtikaria	Anzahl	12	3	15
		% innerhalb von Gruppe	80,0%	20,0%	100,0%
	NUD	Anzahl	0	3	3
		% innerhalb von Gruppe	0,0%	100,0%	100,0%
	Autoinflammation	Anzahl	2	9	11
		% innerhalb von Gruppe	18,2%	81,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	14	15	29
		% innerhalb von Gruppe	48,3%	51,7%	100,0%

#### 4.9.5 Juckreiz

Juckreiz trat von den erhobenen Daten bei nahezu allen Patienten auf (angegeben bei 27 von 29 Patienten (93,1 %) und ist daher nicht aussagekräftig für den Score. Ausnahme ist eine Patientin mit AlnfS, bei der ein Brennen dokumentiert wurde.

## 4.10 Therapieansprechen

In der Gruppe der Urtikaria sprachen 7 von 15 Patienten (46,7 %) auf die Therapie mit Antihistaminika inklusive Updosing und gegebenenfalls Omalizumab an.

Bei den NUD-Patienten sprachen 0 von 3 Patienten (0 %) auf die Therapie mit AH inklusive Updosing und ggf. Omalizumab an.

In der Gruppe der AlnfS sprachen 2 von 11 Patienten (18,2 %) auf die Therapie mit AH inklusive Updosing und ggf. Omalizumab an.

Keiner der Patienten hat ein Updosing mit Omalizumab erhalten.

### 4.10.1 Ansprechen auf Antihistaminika

Insgesamt haben 21 von 29 Patienten Antihistaminika erhalten. Die Patienten wurden angehalten bis zum 4-Fachen der zugelassenen Tagesdosis einzunehmen.

In der Gruppe der Urtikaria haben 5 von 11 Patienten auf die Therapie mit AH angesprochen (fehlende Angaben bei 4 Patienten).

Bei den NUD-Patienten sprach kein Patient (0 %, n=3) auf AH an.

In der Gruppe der AlnfS sprachen 0 von 8 Patienten (0 %, fehlende Angaben bei 3 Patienten) auf AH an.

### 4.10.2 Ansprechen auf Omalizumab

Omalizumab haben insgesamt 17 von 40 Patienten (42,5 %) erhalten. Die Dosierung wurde nicht erhoben. Drei von 11 Urtikaria-Patienten (27,27 %, fehlende Angaben bei 4 Patienten) sprachen auf die Therapie mit Omalizumab an. Nur einer der NUD-Patienten hat Omalizumab erhalten und sprach nicht darauf an. Zwei von 5 AlnfS-Patienten (40 %, fehlende Angaben bei 6 Patienten), die das Medikament erhalten haben, sprachen darauf an.

Bei den übrigen Patienten lagen diesbezüglich keine Daten vor.

## 5 Diskussion

### 5.1 Rolle der Histopathologie in der Diagnostik der NUD

Zusammenfassung der Ergebnisse - Kurze Zusammenfassung zu Score und Autoinflammation

#### 5.1.1 Neutrophiler Epitheliotropismus

In der Literatur wurde der neutrophile Epitheliotropismus von Broekaert et al. als histologisches Schlüsselmerkmal für die Diagnostik der NUD beschrieben. Bei der Analyse der vorliegenden Arbeit wurde der neutrophile Epitheliotropismus daher als wichtiges diagnostisches Kriterium festgelegt und es konnte histologisch ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der NUD und der Urtikaria detektiert werden. In der aktuellen Publikation von 2025 von Cai et al. wurde eine Gruppe von 42 Patienten untersucht, die ebenfalls unterteilt wurde in Patienten mit isolierter NUD ohne erkennbare systemische Grunderkrankung und Patienten mit assoziierter autoinflammatorischer Erkrankung. Auf Urtikaria und deren Abgrenzung zur NUD und AInfS geht die Arbeit von Cai et al. nicht genauer ein, wobei gerade diese Abgrenzung im klinischen Alltag die größte Schwierigkeit darstellt (11).

Im Bereich der Histopathologie zeigen sich deutliche Parallelen. Sowohl in unserer Arbeit als auch in der Studie von Cai et al. wird der neutrophile Epitheliotropismus als zentrales Merkmal der NUD identifiziert. In der Arbeit von Cai et al. konnte ein neutrophiler Epitheliotropismus in 86 % der Fälle mit AInfS-assoziiierter NUD und in 78 % der Fälle mit isolierter NUD nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Relevanz dieses Kriteriums, relativiert jedoch zugleich dessen Sensitivität. Bei 83,3% der Patienten mit Autoinflammationssyndrom wurden in unserer Untersuchung histologisch neutrophile Granulozyten an den ekkrinen Schweißdrüsen gefunden, was die Überlappung mit der NUD im histologischen und auch klinischen Bild wiedergibt. Drei Patienten mit Autoinflammationssyndrom haben das Schnitzler-Syndrom, das, wie bereits in der Literatur beschrieben, das histopathologische Bild einer NUD hat. Bei diesen Patienten lag bei 66,7 % (n=3) ein neutrophiler Epitheliotropismus vor. Im Gegensatz zu Cai et al. wurde in der vorliegenden Arbeit der neutrophile Epitheliotropismus als obligates Kriterium für die Diagnose der NUD festgelegt. Es ist jedoch zu diskutieren, ob dieses Kriterium nicht zu restriktiv ist und das Vorliegen eines neutrophilenreichen Infiltrats stärker in den Fokus gerückt werden sollte. In 7 von 15 Urtikaria-Fällen konnte ein solches Infiltrat nachgewiesen werden, während Laborbefunde und klinische Symptomatik unauffällig blieben. Dennoch zeigten 6 dieser 7 Patienten ein Ansprechen auf die Urtikariatherapie mit Antihistaminika oder Omalizumab, was die Notwendigkeit einer differenzierten Bewertung sämtlicher diagnostischer Faktoren verdeutlicht. Eine Annäherung an die Diagnose NUD ergäbe sich für diese Patienten auch durch den Verzicht auf das Kriterium des neutrophilen Epitheliotropismus nicht, da weiterhin das Ansprechen auf die Urtikariatherapie berücksichtigt werden muss. Das Weglassen dieses Kriteriums hätte somit hier keinen Einfluss auf die diagnostische Einordnung dieser Fälle. Das wäre in einer größeren Kohorte zu erörtern.

Weitere neben dem SchS assoziierte Syndrome sind der Morbus Still, das familiäre Mittelmeerfieber und das CAPS, wobei bei den letzteren beiden die Diagnose aufgrund der Genmutation festzustellen ist. Es lässt sich sagen, dass der neutrophile Epitheliotropismus als Abgrenzungsmerkmal zur chronischen Urtikaria dienen kann, aber nicht als Feststellungsmerkmal einer NUD ohne assoziierte Syndrome. Da jedoch die Hauptschwierigkeit in der diagnostischen Unterscheidung zwischen der Urtikaria und der NUD besteht, ist dies ein wichtiger Hinweis.

In einzelnen Fällen war es schwierig zu beurteilen, ob die neutrophilen Granulozyten sich tatsächlich an den Epithelien ekkriner Schweißdrüsen befinden oder ob sie aus umliegenden Gefäßen stammen und daher nur zufällig an den ekkrinen SD liegen.

Die ekkrinen Schweißdrüsen an sich waren überwiegend gut zu erkennen und wegen der Spiralisierung in der Regel häufig angeschnitten in der tiefen Dermis an der Grenze zum subkutanen Fettgewebe zu finden. Bei den Patienten 9 und 43 aus der Gruppe mit AInFS mit jeweils 6 Punkten konnte kein neutrophiler Epitheliotropismus festgestellt werden, weshalb kein Punkt in der Kategorie A2 erreicht wurde. Man muss davon ausgehen, dass eine NUD histologisch nicht immer eindeutig erkennbar ist, da nicht in jeder Schnittebene neutrophile Granulozyten angelagert an den ekkrinen Schweißdrüsen zu sehen sind.

In einem Fall wurde eine immunhistologische Färbung der Gefäßendothelien durchgeführt, um festzustellen, ob es sich um eine ekkrine SD oder ein Gefäß handelte, letzteres war dann hier der Fall.

### 5.1.2 Rolle der Entnahmestelle

Eine Frage dieser Dissertation war es, ob die Lokalisation der Entnahmestelle Einfluss auf eine einfachere Diagnosestellung NUD hat. Genauer gesagt, ob sich an bestimmten Körperregionen vermehrt ekkrine Schweißdrüsen finden lassen und damit auch der neutrophile Epitheliotropismus häufiger festzustellen ist. Laut Literatur befinden sich die ekkrinen Schweißdrüsen vermehrt an den Handinnenflächen, den Füßen und der Stirn. Die NUD tritt meist symmetrisch verteilt an Extremitäten und Stamm auf. Das Gesicht ist weniger häufig betroffen (12).

Im Rahmen dieser Arbeit gab es acht unterschiedliche Entnahmestellen der Probebiopsien. Bei 16 von 51 Patienten (31,4%) war die Entnahmestelle nicht angegeben. Am häufigsten wurde die Gewebeprobe am Oberschenkel entnommen (12 von 51 (23,5 %)), am zweit häufigsten am Stamm/unteren Rücken, gefolgt von Unterschenkel, Ober- und Unterarm, Abdomen und zuletzt Fuß und Gluteal-Region (jeweils einmal).

Die Entnahmestellen bei den NUD-Patienten stimmen mit der in der Literatur beschriebenen Verteilung der urtikariellen Hautveränderungen an Extremitäten und Stamm überein.

Bei 47 von 49 Präparaten (95,9 %) wurden ekkrine Schweißdrüsen mikroskopiert. Bei den Patienten 28 und 37 konnten im Präparat keine ekkrinen Schweißdrüsen angetroffen werden. Bei Patient 28 lag die Ursache mutmaßlich darin, dass die Gewebeprobe nicht tief genug entnommen wurde, da auch die Subkutis nicht angeschnitten war und die ekkrinen Schweißdrüsen sich abgesehen von den Schweißdrüsengängen in der tiefen Dermis bis Subkutis befinden. Die Entnahmestelle von Patient 28 lag am Oberschenkel. Da in den anderen am Oberschenkel entnommenen Probebiopsien ekkrine Schweißdrüsen angetroffen wurden, ist die Lokalisation nicht als Grund für das Fehlen der ekkrinen Schweißdrüsen anzunehmen. Bei Patient 37 ist die Entnahmestelle unbekannt, die Subkutis ist jedoch angetroffen.

Nach Beurteilung der Ergebnisse kann ein Zusammenhang zwischen Entnahmestelle, Verteilung der Schweißdrüsen und neutrophilem Epitheliotropismus ausgeschlossen werden, da sich keine bestimmte Entnahmestelle herausgestellt hat, an der mehr ekkrine Schweißdrüsen oder neutrophile Granulozyten angetroffen werden konnten als an einer anderen Stelle.

Sollten nun also bei Patienten mit Verdacht auf NUD mehrere Entnahmestellen zur Option stehen, gibt es aufgrund der Verteilung der ekkrinen Schweißdrüsen keine spezielle Empfehlung zur Entnahme der Probebiopsie. Damit gelten die bisherigen Empfehlungen nach der Lokalisation der Effloreszenz, der Ästhetik und der Zweckmäßigkeit zu gehen. Wichtig ist zusätzlich die Tiefe der Entnahme zu beachten, so dass die Subkutis mit den meist tiefer liegenden ekkrinen Schweißdrüsen im Schnitt enthalten ist.

### 5.1.3 Rolle der Histopathologie zur Diagnostik der NUD ohne Assoziation und AlnfS

Stewart beschreibt in seiner Publikation ‚Histopathology of chronic urticaria‘ das histologische Bild einer Urtikaria als ein gemischtzelliges perivaskuläres Entzündungsinfiltrat mit variabler Intensität, das aus Neutrophilen und/oder Eosinophilen besteht. (10)

Das in dieser vorliegenden Arbeit ermittelte histologische Erscheinungsbild der chronisch spontanen Urtikaria kommt dem in der Literatur beschriebenen Bild sehr nahe. Wie auch in der Literatur im Lehrbuch „Histopathologie der Haut“ beschrieben (30), lag bei unseren Patienten ein gemischtzelliges entzündliches Infiltrat vor. Bei 13,6 % fanden sich Entzündungszellen in der Subkutis, überwiegend war das Infiltrat jedoch in der oberen Dermis lokalisiert. Verglichen mit den Gruppen der NUD und des AlnfS war das Infiltrat weniger dicht. Das Infiltrat bestand aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Lymphozyten. Verglichen mit den anderen beiden Gruppen fanden sich bei der Urtikaria mehr eosinophile Granulozyten und weniger neutrophile Granulozyten. Bei der NUD waren in nur einem Präparat sehr wenige eosinophile Granulozyten vorhanden. Zur Abgrenzung zwischen NUD und Urtikaria sind einerseits das neutrophilenreiche Infiltrat mit vereinzelt eosinophilen Granulozyten und andererseits das von Broekaert et al. beschriebene Schlüsselmerkmal des ‚Neutrophilen Epitheliotropismus‘ ausschlaggebend. Hier fand sich ein deutlicher Unterschied zwischen der NUD und der Urtikaria, wohingegen rein klinisch die NUD nur schwer von der Urtikaria unterscheidbar ist. Die Histopathologie zeigt klare Unterschiede zwischen den beiden Diagnosen auf.

Die NUD konnten wir in dieser Arbeit als einen Teil der Autoinflammationssyndrome deklarieren und bestätigen. Selbst die Dichte des Infiltrats und der neutrophilen Granulozyten zeigte bei den Patienten mit AlnfS, die hohe Entzündungswerte aufwiesen, keinen signifikanten Unterschied zu den NUD-Patienten, die kein AlnfS assoziiert haben. Es stellt sich also folgende Frage: Ist die NUD ohne Assoziationen ein eigenes Krankheitsbild oder gar eine Vorstufe der Autoinflammationssyndrome. Um die mögliche NUD ohne assoziierte Syndrome von den AlnfS zu unterscheiden, sind die Klinik und das Labor erforderlich. Zu achten ist bei den AlnfS auf erhöhte Entzündungswerte und sehr variable Krankheitsbilder, die sich vor allem durch urtikarielle Effloreszenzen, Fatigue, Arthralgie und rekurrendes Fieber äußern (20).

## 5.2 Rolle der Laborwerte in der Diagnostik der NUD

### 5.2.1 Vergleich der Laborwerte bei NUD, Autoinflammation und Urtikaria

Ziel der labordiagnostischen Auswertung war es, den Stellenwert einzelner Entzündungsparameter (CRP, BSG 1h, Serum Amyloid A, Ferritin und C4) in der Differenzierung zwischen Urtikaria, Neutrophiler Urtikarieller Dermatose (NUD) und Autoinflammationssyndromen (AlnfS) zu analysieren. Zugleich sollte geprüft werden, inwieweit diese Marker zur therapeutischen Entscheidungsfindung beitragen können.

In den Score wurden lediglich die Parameter CRP, BSG 1h und Serum Amyloid A (SAA) aufgenommen. Ferritin und Komplementfaktor C4 zeigten in unserer Auswertung keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen und wurden daher nicht berücksichtigt.

Literaturangaben zufolge kann bei NUD eine Erniedrigung des C4 auftreten (12). In unserer Kohorte wurde C4 nur bei einem NUD-Patienten bestimmt und war dort reduziert. Aufgrund der geringen Datengrundlage sollte dieser Aspekt in künftigen Studien weiter untersucht werden. Ferritin zeigte in unserer Analyse keine diagnostisch relevante Aussagekraft für die Abgrenzung der drei Erkrankungen.

Bei einer Urtikaria liegen die Laborwerte in der Regel im Normbereich. Im Rahmen der Diagnostik empfiehlt die Leitlinie dennoch das Erheben von BSG, CRP und ein

Differentialblutbild, um schwere Entzündungen oder entzündliche Grunderkrankungen auszuschließen oder Autoinflammationssyndrome abzugrenzen (7).

In unserer Gruppe der Urtikaria zeigten die Laborwerte keine Auffälligkeiten. Minimal erhöht war der Median des CRP (im Vergleich zum Normwert von <5 mg/l) mit 7,6 mg/l. Ebenfalls erhöht war das SAA (24,15 mg/l, Norm: 6,4 mg/l). Die Werte BSG 1h, Ferritin und Komplementfaktor C4 befanden sich im Normbereich.

Bei der NUD ohne Assoziation liegt laut Literatur eine Erhöhung von BSG und CRP vor, sowie eine Erniedrigung des Komplementfaktors C4 durch einen erhöhten Verbrauch. Genauere Angaben zur Schwere der Erhöhung der Entzündungswerte konnten nicht eruiert werden, da nicht bei allen Patienten Entzündungsparameter und Komplement erhoben wurden.

In unserem Patientenkollektiv NUD ohne Assoziation waren die Werte Ferritin, SAA und Komplementfaktor C4 überwiegend unauffällig, wobei nicht bei allen Patienten alle Laborwerte erhoben wurden. Der CRP-Median von 10,0 mg/l war leicht erhöht. Bei der BSG 1h zeigte sich ein Ausreißer mit einem Wert von 90 mm/h. Allgemein waren die Laborwerte bei der NUD ohne Assoziation nicht einheitlich oder fehlend, weshalb keine eindeutige Aussage getroffen werden kann.

Bei den Autoinflammationssyndromen fiel bei allen 5 Laborwerten (CRP, BSG 1h, SAA, Ferritin) eine mehr oder weniger ausgeprägte Erhöhung (bis zu > 4x Erhöhung der Normwerte) bzw. bei C4 eine Erniedrigung der Entzündungswerte auf und ließ sich allgemein klar von der NUD ohne Assoziation und der Urtikaria abgrenzen. Ursache hierfür ist, dass bei den Autoinflammationssyndromen eine stärkere systemische Entzündungsreaktion abläuft. Dies spiegelt sich auch in den additiven systemischen Symptomen wieder. Am aussagekräftigsten scheint das CRP, hier lagen 100% der erhobenen Werte außerhalb der Norm. Zusätzlich wurde das CRP mit 75,86% als häufigster Entzündungsparameter bei unseren 29 Patienten erhoben. Das SAA war stark erhöht (Median 140,4 mg/l, Norm 6,4 mg/l), bei der BSG 1h waren 2 Werte mehr als 4-fach erhöht, bei Ferritin und C4 lagen jeweils 2 Werte außerhalb der Norm, jedoch nicht 4-fach erhöht/erniedrigt. Diese Ergebnisse waren ausschlaggebend für das Nichtberücksichtigen von C4 und Ferritin im Score.

Auch Cai et al. haben die Laborparameter genauer untersucht. In beiden Arbeiten zeigte sich insbesondere das CRP als verlässlicher Entzündungsmarker mit hoher Sensitivität bei AlnFS. Während Cai et al. einen medianen CRP-Wert von 38 mg/l in der AlnFS-Gruppe angeben, lag der CRP-Median in unserer AlnFS-Kohorte teils deutlich über dem Vierfachen des Referenzwertes. Darüber hinaus integrierten wir in unserem Studiendesign weitere Parameter wie BSG 1h, Serum-Amyloid A (SAA), Ferritin und Komplementfaktor C4. Insbesondere SAA zeigte sich bei unseren AlnFS-Patienten als stark pathologisch verändert (Median 140,4 mg/l), während C4 in einzelnen Fällen erniedrigt war – ein Aspekt, der in der Arbeit von Cai et al. nicht untersucht wurde (11).

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass stark erhöhte Entzündungswerte im Labor (> 4x Erhöhung des Normwertes) für ein AlnFS sprechen und im Rahmen der Diagnostik zur Einordnung in den Score die Entzündungswerte CRP, BSG 1h und Serum Amyloid A erhoben werden sollten. Inwieweit diese Werte zur Abgrenzung einer NUD dienen, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Für ein aussagekräftiges Ergebnis ist es relevant, dass sich die Patienten während eines starken Schubs für die Blutentnahme vorstellen, da die Entzündungswerte auch bei Patienten mit AlnFS außerhalb eines Schubs niedriger ausfallen können.

### 5.3 Interpretation der Symptome

Da die NUD eine neue Entität ist, wird in der Dermatologie der Unimedizin Mainz erst seit einigen Jahren nach bestimmten Kriterien, die zur Abgrenzung anderer Erkrankungen helfen könnten, ermittelt. Die Fallzahlen sind daher gering und aufgrund der Unvollständigkeit früherer Fälle sind die gewonnenen Ergebnisse daher nur bedingt interpretierbar (1).

Gleich der Literatur (9), in der andere systemische Symptome als selten beschrieben sind, traten in der Gruppe der Urtikaria Begleitsymptome seltener auf. Diskutiert werden muss, ob Symptome durch Patienten nicht angegeben wurden aber dennoch vorhanden waren. Bei Urtikariapatienten ist es nicht üblich, immer nach Symptomen wie Fatigue oder Fieberschübe zu fragen. Wichtig ist zu unterscheiden, ob ein einmaliges Fieber oder regelmäßige Fieberschübe (bei AlnfS) auftreten. Dies wurde nicht immer detailliert erfragt.

Zu bedenken ist auch, dass das Symptom Fatigue auch als Nebenwirkung der Antihistaminika oder im Rahmen eines Infektes, der bei der Urtikaria häufig als Trigger eruierbar ist, diskutiert wird. Zwar wirken H1-AH-2G nicht-sedierend, dennoch werden Müdigkeitserscheinungen beschrieben (31). Auch hier wäre es ratsam das Ausmaß der Fatigue in Form eines Scores (z.B. Numerische Rating Skala von 0-10) wie es auch bei Juckreiz üblich ist, zu erfragen.

In der Gruppe der NUD ohne Assoziation wurde bei keinem unserer drei Patienten ein Angioödem in den Patientenakten angegeben. Diese Daten sind mit der Publikation von Gusdorf und Lipsker insofern vereinbar, dass sie angibt, Angioödeme seien bei der NUD selten vorhanden. Die Fallzahl in dieser Arbeit ist allerdings sehr gering und das Auftreten von Ödemen ohne Angabe zur Dauer von dem Symptom Angioödem kann nicht sicher abgegrenzt werden (1). Zwei von 2 Patienten (100 %) gaben in unserer Untersuchung an unter Juckreiz zu leiden. In der Literatur (1) wird mehr ein Brennen beschrieben und selten Pruritus. Systemische Symptome wie Fieber, Arthralgie und Fatigue traten seltener auf und würden als AlnfS eingruppiert werden.

Bei der Autoinflammation wird ebenso wie bei der histologischen Diagnose NUD eher von einem Brennen als von einem Juckreiz berichtet. In unserer Gruppe der Autoinflammation wurde jedoch bei nur einer Patientin ein Brennen notiert (9,1 %) und die restlichen 90,9 % (n=11) gaben an unter Juckreiz zu leiden. Möglich ist, dass die subjektive Beurteilung durch den Patienten die genauere Unterscheidung verhindert. Zu bedenken ist, dass Patienten mit urtikariellen Effloreszenzen vorerst als Urtikaria diagnostiziert werden, wobei immer zunächst nach Pruritus und nicht nach Brennen gefragt wird.

Laut der Publikation von Peter Maximilian Heil zum Thema „Autoinflammation in der Dermatologie“ sind bei den Autoinflammationssyndromen keine begleitenden Angioödeme beschrieben (21). Ungewöhnlicherweise trat in unserer Gruppe der AlnfS das Symptom Angioödem bei 2 von 11 Patienten auf (18,2 %). Ergänzend traten bei diesen 2 Patienten ebenfalls alle drei systemischen Symptome auf (Fatigue, Gelenksbeschwerden und Fieberschübe).

Autoinflammationssyndrome werden dadurch charakterisiert, dass die Patienten von systemischen Begleitsymptomen betroffen sind. Bei unseren Patienten traten überwiegend Fatigue (100 %), Gelenksbeschwerden (81,8 %) und Fieber (63,6 %) auf. Es bestanden deutliche Unterschiede zur Gruppe der Urtikaria und der NUD ohne Assoziation. Laut Cai et al. ist besonders Fieber (92 % in deren AlnfS-Gruppe vs. 17 % in der isolierten NUD-Gruppe) als Unterscheidungsmerkmal zwischen den zwei genannten Gruppen anzusehen (11).

Die Unvollständigkeit der Symptomerhebung hat bei zumindest 2 Patienten (Patient 31 und 36) die Diagnosestellung AlnfS verhindert. Patient 31 hat im Score 5 Punkte erreicht und zusätzlich den obligatorischen Punkt in Kategorie B (erhöhte Entzündungswerte); jedoch fehlt die Angabe zur Fatigue. Bestünde diese Fatigue, wäre der Patient laut Score dem AlnfS zugeordnet worden. Bei Patient 39 fehlen gleich 4 Angaben, sowohl die Symptome Fatigue,

Gelenkbeschwerden und rekurrendes Fieber als auch das Therapieansprechen auf AH/Omalizumab.

Ausschlaggebend für eine richtige Diagnosestellung ist also eine vollständige Diagnostik mit der Erfragung aller Symptome beispielsweise anhand von Validierungsskalen.

## 5.4 Korrelation Urtikaria, NUD und Autoinflammationssyndromen

Die NUD ohne assoziierte Erkrankungen zeigt ein histologisches Bild, welches auch bei den AlnfS aufzufinden ist und daher von diesen histologisch nicht abgrenzbar ist. Die Histologie ist jedoch bei der Unterscheidung zwischen Urtikaria einerseits und NUD und AlnfS andererseits wegweisend. Wegweisend für die Abgrenzung NUD ohne Assoziation und AlnfS sind die Entzündungswerte im Labor und die typischen Symptome. Inwieweit NUD von AlnfS durch einen entsprechenden Score mittels unserer Arbeit getrennt werden kann, muss aufgrund der kleinen Fallzahl offenbleiben.

Die NUD und auch die Autoinflammationssyndrome sind sehr seltene Erkrankungen, deren Pathophysiologien bislang noch nicht vollständig verstanden sind. Grundsätzlich kann die histologische Diagnose einer NUD auf ein Autoinflammationssyndrom hinweisen oder vielleicht auch einem AlnfS vorausgehen. Hier sollten immer Laborwerte und Klinik standardisiert eruiert werden, da abhängig davon auch eine frühzeitige antiinflammatorische Therapie erforderlich ist, um durch eine adäquate Therapie Langzeitschäden zu verhindern.

Die Abgrenzung der Entität NUD ohne Assoziation von AlnfS gelingt bislang durch die vorherrschenden systemischen Symptome inklusive pathologischer Entzündungslabore. Die NUD zeigt also auch ein AlnfS an, sofern die entsprechenden Entzündungswerte und Symptome vorliegen. Damit ist die NUD als eine histologische Diagnose zu sehen, die eine weitere Abklärung eines assoziierten Autoinflammationssyndroms erforderlich macht.

## 5.5 Score

Basis der Untersuchung waren 40 Patienten, bei denen bei nahezu vollständiger Erhebung der Symptome, Histologie und Labor eine Eingruppierung möglich war. Davon erfüllten 3 Patienten die Kriterien des Scores für die NUD ohne assoziierte systemische Syndrome. Rein histologisch gesehen wurde die Diagnose NUD jedoch weit häufiger gestellt. Elf Patienten erfüllten die Kriterien eines AlnfS, von denen 9 Patienten histologisch eine NUD aufwiesen, womit sich 12 NUD-Patienten ergeben. Mit einem Wert 3 von 40 ist die Diagnose NUD ohne assoziierte Syndrome sehr selten. Es stellt sich die Frage, ob die Diagnose NUD einen Mehrwert für die Diagnostik von Urtikaria-Patienten hat, die nicht auf die Therapie ansprechen. Ebenso stellt sich die Frage, inwieweit die Diagnose in den meisten Fällen dann bereits AlnfS lautet und die NUD nur ein histologisches Bild ist, das auf ein AlnfS hinweist oder als Zwischenstufe diesem vorausgeht. Inwieweit die Diagnose einer Urtikaria in eine NUD bzw. AlnfS übergehen kann, ist bislang nicht erhoben oder beschrieben. In unserer Arbeit wurden zu Dauer und Ausprägung sowie Verlauf der Symptome keine Daten erhoben. Inwieweit der vorgeschlagene Score zur Abgrenzung NUD und AlnfS und damit zu einem anderen Patientenmanagement führen würde, kann mit dieser Arbeit aufgrund der sehr kleinen Kohorte und der nicht immer vollständigen Daten nicht gesagt werden. Weitere prospektive Untersuchungen wären hier hilfreich.

Fünfzehn Patienten konnten mittels Scores der Diagnose Urtikaria zugewiesen werden. Hier waren die histologischen, klinischen und laborchemischen Kriterien mit nicht erreichten

Punkten eindeutig. Einzig und allein beim Therapieansprechen auf AH und/oder Omalizumab erreichten knapp die Hälfte der Patienten einen Punkt (46,7 %, n=15). Bei keinem der Patienten mit Omalizumab erfolgte ein Updosing.

Elf von 40 Patienten konnten mittels Scores keiner der drei Diagnosen zugeordnet werden. Grund dafür waren vorwiegend fehlende aber von uns als obligatorisch festgelegte Merkmale, wie das histologische Bild einer NUD oder erhöhte Entzündungswerte.

Interessant ist beispielsweise Patient 10. Bei ihm wurde vorab die Diagnose Schnitzler-Syndrom gestellt, da er die Straßburg-Kriterien erfüllt. In unserem Score hat er zwar 6 Punkte erreicht, jedoch keinen Punkt in Kategorie A (neutrophilenreiches Infiltrat, neutrophiler Epitheliotropismus) und konnte somit nicht den Autoinflammationssyndromen zugeordnet werden, obwohl alle anderen klinischen Zeichen dafürsprechen. Dem Schnitzler-Syndrom konnte er zugeordnet werden, da das neutrophilenreiche Infiltrat in der Hautbiopsie bei den Straßburg-Kriterien nur eines von vier Nebenkriterien ist. Von den Nebenkriterien müssen nur 2 neben den beiden Hauptkriterien (chronischer urtikarieller Ausschlag und monoklonale Gammopathie) erfüllt sein. In unserer Arbeit spielt jedoch die Histologie eine entscheidende Rolle. Von Patient 10 lagen mit 4 Probebiopsien die meisten Biopsien eines Patienten vor. In keiner der Biopsien waren neutrophile Granulozyten den ekkrinen Schweißdrüsen angelagert. In keiner der Biopsien waren die neutrophilen Granulozyten der dominierende Zelltyp. Selbst bei einem sehr dichten Infiltrat waren entweder gleichermaßen neutrophile sowie eosinophile Granulozyten vorhanden oder die eosinophilen Granulozyten zeigten sich in Überzahl.

In unserem Score haben wir mit dem Kriterium A1 festgelegt, dass ein Patient einen Punkt in der Histologie erhält, wenn die neutrophilen Granulozyten der dominierende Zelltyp sind. Es wäre zu überlegen, ob man dieses Kriterium lockern sollte, sofern neutrophile Granulozyten in gleichem Maße wie eosinophile Granulozyten vorhanden sind.

Die Patienten 3, 15 und 24 haben keine erhöhten Entzündungswerte aufgewiesen und konnten deshalb der Gruppe der AInfS nicht zugeordnet werden, auch wenn alle anderen Kategorien dafürsprechen. Grund dafür könnte sein, dass die Entzündungswerte nicht innerhalb eines starken Schubs erhoben worden sind. Diese Angaben fehlten häufig in der Anamnese.

Sollte ein Patient erhöhte Entzündungswerte und eine neutrophilenreiche Histologie haben und nicht auf die Urtikaria-Therapie ansprechen und damit im Score nur 3 Punkte haben, sollte in der Praxis auf eine Therapie gegen AInfS mit IL-1-Antagonisten umgestellt und das Therapieansprechen beobachtet werden. Denn wie bereits oben erwähnt, ist eine NUD histologisch nicht immer erkennbar und nicht in jeder Schnittebene sind neutrophile Granulozyten den ekkrinen Schweißdrüsen angelagert. Eine weiterführende Therapie in Hinblick auf eine nur vermeintliche Urtikaria wäre hier nicht erfolgsversprechend. Die Patienten 30 und 31 haben beispielsweise keine 6 Punkte erreicht, bieten sich aber trotzdem für eine Therapie mit IL-1-Antagonisten an, da sie erhöhte Entzündungswerte und einen Punkt in der Histologie haben und nicht auf die Therapie mit Antihistaminika oder Omalizumab ansprechen. Alle diese 3 Punkte widersprechen einer Urtikaria.

Eine prospektive Validierung dieses Scores könnte einen bedeutsamen Beitrag zur Differentialdiagnostik neutrophiler Dermatosen leisten.

## 5.6 Therapie

### 5.6.1 Nichtansprechen auf leitliniengerechte Therapie als Diagnosekriterium?

In der Literatur wird bei einem klinischen Bild einer Urtikaria das Nichtansprechen auf ein H<sub>1</sub>-Antihistaminikum der 2. Generation (H1-AH-2G) (incl. Updosing) als Hinweis für die Diagnose NUD angesehen (1). In der Gruppe der Urtikaria-Patienten in unserem Patientenkollektiv haben 80 % nicht auf ein Antihistaminikum (incl. Updosing) angesprochen. Ein Nichtansprechen auf Antihistaminika ist nach unserer Datenlage daher kein sicheres Zeichen dafür, dass es sich nicht um eine Urtikaria handelt. Additiv gaben auf die Secondline-Therapie mit Omalizumab nicht alle der diagnostizierten Urtikaria-Patienten aus unserem Kollektiv eine Symptomkontrolle an. Die internationale Urtikaria-Leitlinie 2021 empfiehlt bei Omalizumab mittlerweile ebenfalls eine Dosiserhöhung/Adaptation mit Intervallverkürzung bei ausbleibendem Ansprechen. Diese Vorgehensweise wurde bei unserem Kollektiv zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht durchgeführt, weshalb das Nichtansprechen auf die First- oder auch Secondline-Therapie anhand unserer Ergebnisse nicht als Diagnosekriterium für die NUD oder als Ausschlusskriterium der Urtikaria angesehen werden kann. Dies sollte in weiteren Untersuchungen genauer ermittelt werden.

Die gültige internationale Urtikaria-Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria bezüglich der Therapie folgendes Vorgehen: tägliche Einnahme von H1-AH-2G, wobei bei Bedarf eine Dosiserhöhung auf das Vierfache der zugelassenen Dosierung der H1-AH-2G möglich ist. Zeigt sich nach 2-4 Wochen keine Symptomkontrolle, wird zusätzlich Omalizumab (Xolair®) empfohlen, welches ebenfalls bei fehlender Symptomkontrolle nach 3-4 Monaten in der Dosis erhöht werden und/oder das Intervall verkürzt werden kann (Off-Label). Ein Ansprechen deutet gegebenenfalls auf eine Urtikaria hin. Zeigt sich nach einigen Therapiezyklen weiterhin keine Symptomkontrolle, wird zu den H1-AH-2G zusätzlich Ciclosporin empfohlen (Off-Label). Häufige Nebenwirkungen (bis zu 1 von 10 Behandelten) bei Omalizumab sind laut Packungsbeilage unter anderem Fieber, Kopfschmerzen, Arthralgie, Schwindelgefühl, Reaktionen der Infektionsstelle (32).

Auf Grundlage der Literaturrecherche und den Ergebnissen dieser Arbeit ist die Empfehlung bei ausbleibender Symptomkontrolle unter der leitliniengerechten Therapie mit H1-AH-2G und Omalizumab eine histopathologische Untersuchung anhand einer Hautbiopsie und die Durchführung eines erweiterten Entzündungslabors incl. C4 während eines Schubs und im weiteren Verlauf. Durch die ermittelten Ergebnisse ist dann eine optimierte Eingruppierung in die 3 Subgruppen Urtikaria, NUD ohne Assoziation oder AInFS möglich.

### 5.6.2 Therapieempfehlung

Sobald das Ergebnis der Untersuchungen neben histologischen Kriterien einer NUD auch ein signifikant erhöhtes Entzündungslabor sowie entsprechende klinische Symptome aufweist, ist von einem Autoinflammationssyndrom auszugehen. Die Therapieempfehlung ist mittlerweile neben Colchicin der Einsatz von Biologika wie Interleukin-1-Antagonisten, Canakinumab oder Anakinra. Anakinra wird bereits bei Patienten mit Schnitzler-Syndrom und Patienten mit anderen Autoinflammationssyndromen erfolgreich eingesetzt. In der Arbeit von Wesselmann et al. wurden genau solche Patienten (n=10), wie auch in unserer Arbeit, zusammengetragen, die keiner Diagnose klar zugeordnet werden konnten (27). Allen gemein waren urtikarielle Effloreszenzen, überwiegend erhöhte Entzündungswerte und ein Nichtansprechen auf die Urtikariatherapie. Ansonsten waren die klinischen Erscheinungsbilder eher unterschiedlich, wie es für die Autoinflammationssyndrome üblich ist. 7 dieser 10 Patienten haben Anakinra, ein Patient hat Canakinumab erhalten, alle zeigten darunter Symptomkontrolle und Rückgang der Entzündungsparameter. Die zwei anderen Patienten haben keine IL-1-Antagonisten erhalten und stammten aus älteren Veröffentlichungen von 2000 (33) und 2005 (34). Das spricht stark dafür, dass bei genau solchen Patienten mit urtikariellen Hautveränderungen,

entsprechender Histologie, erhöhten Entzündungswerten und einem Nicht-Ansprechen auf die Urtikariatherapie eine Therapie mit IL-1-Antagonisten begonnen werden sollte.

## 6 Zusammenfassung

Die NUD ist eine seltene Erkrankung und schwer sicher diagnostizierbar. Die chronisch spontane Urtikaria hingegen ist eine sicher diagnostizierbare Erkrankung. Bei Nichtansprechen auf empfohlene Therapien und bestimmten Labor- und Symptomkonstellationen sind Differentialdiagnosen wie Neutrophile Urtikarielle Dermatose und/oder AInfS frühzeitig oder im Verlauf abzugrenzen, um Langzeitfolgen zu verhindern.

In dieser Arbeit wurde nach einer Möglichkeit gesucht, mithilfe eines spezifischen Scores die Diagnostik und das Management der NUD ohne Assoziation und mit systemischer Begleiterkrankung, also die Autoinflammationssyndrome, zu verbessern. Da die Zusammenhänge zwischen NUD und Autoinflammationssyndrom in der Literatur nur unzureichend beschrieben sind, wurden die Patientengruppen auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede reevaluiert.

Insgesamt wurden retrospektiv von 40 Patienten klinische, histopathologische und laborchemische Daten erhoben. Alle Gewebebiopsien wurden erneut bewertet. Neben der Gruppe der NUD (3 Patienten) und der der Autoinflammationssyndrome (11 Patienten) wurde eine Kontrollgruppe mit der Diagnose Urtikaria (15 Patienten) in dieser Arbeit evaluiert. Weitere 14 Patienten konnten nicht in den Score eingeordnet werden. Bei 4 der 14 Patienten fehlten zu viele Daten. Bei 7 Patienten waren die Daten zwar vollständig, jedoch erfüllten sie nicht die obligatorischen Punkte der Gruppe, der sie laut ihres erreichten Scores hätten zugeordnet werden sollen.

Bei der Auswertung der Histologie wurde das von Broekaert et al. bezeichnete Schlüsselmerkmal des neutrophilen Epitheliotropismus zur Diagnostik der NUD, bei dem sich neutrophile Granulozyten an den Epithelien der ekkrinen Schweißdrüsen befinden, als wichtiges Kriterium zugrunde gelegt. Dieses Merkmal war obligat bei NUD und überwiegend bei den AInfS zu finden. Da wir bei der Beurteilung der histologischen Schnitte die Dichte des Infiltrats mit 0 (kaum Infiltrat) bis 4 (sehr viel Infiltrat) bewertet haben, können wir sagen, dass das Zellinfiltrat bei den Patienten mit AInfS tendenziell dichter war als bei den Patienten mit NUD.

Bei den Laborwerten fielen besonders die Autoinflammationssyndrome durch signifikant erhöhte Entzündungswerte (CRP, Amyloid A, BSG 1h) auf. Ein Mangel an Komplement C4 konnte hier nicht beobachtet werden.

Bei den Symptomen stellten sich insbesondere das Fehlen von Angioödemem und das Merkmal Fatigue auf Seiten der AInfS gegenüber der Urtikaria als Unterscheidungsmerkmal heraus. Systemische Symptome (Fieber, Arthralgie, Fatigue), die hauptsächlich bei den AInfS/NUD auftreten, waren nur in geringerem Maß bei der Urtikaria zu sehen.

Das in der Literatur beschriebene Nicht-Ansprechen auf H1-AH-2G und/oder Omalizumab bei urtikariellen Hautveränderungen als Anhaltspunkt für NUD oder AInfS konnte nur bedingt verifiziert werden, da die Möglichkeit der heute empfohlenen Dosisadaptation der Omalizumab-Therapie bei dieser Kohorte nicht angewandt wurde. Daher war auch bei Patienten mit chronischer Urtikaria das Nichtansprechen auf AH/Omalizumab möglich und könnte gegebenenfalls mit einem Punkt im Score bewertet werden.

Nach dem Vorliegen der klinischen und laborchemischen Informationen und der Reevaluierung der Histologie wurde ein Score entwickelt, um die drei Krankheitsbilder NUD, AInfS und Urtikaria zu unterscheiden. Der Score enthält die Kategorie A = Histologie mit den Unterpunkten: A1 Neutrophilenreiches Infiltrat mit vereinzelt eosinophilen Granulozyten; A2 Neutrophiler Epitheliotropismus. Die zweite Kategorie B beinhaltet die Laborwerte: 1 oder mehr mindestens 4-fach erhöhte Entzündungsparameter (CRP, Serum Amyloid A, BSG 1h). Die dritte Kategorie C erfasst die systemischen Symptome: C1 Fatigue, C2 Gelenkbeschwerden, C3 rekurrendes Fieber, C4 keine Angioödeme. Kategorie D wird

erfüllt, wenn der Patient nicht auf die Urtikariatherapie (Antihistaminika und /oder Omalizumab) anspricht. Damit sind bis zu maximal 9 Punkte zu erreichen.

Der Score war dahingehend erfolgreich, dass er die Gruppe der chronisch spontanen Urtikaria mit einem Median erreichten Score von 2,0 klar von der NUD mit einem Median von 5,0 und den Autoinflammationssyndromen mit einem Median von 7,0 abgrenzen konnte und einen signifikanten Unterschied zeigte. Wichtig ist die vollständige und genaue Erfassung der Symptome ggf. mit validierten Scores oder Skalierungen sowie das Erheben der Histologie und der Laborwerte während eines Schubs.

Zusammenfassend empfiehlt sich als Management der NUD ohne Assoziation und der Autoinflammationssyndrome folgendes Vorgehen: Spricht ein Patient mit länger als 6 Wochen bestehenden oder rekurrend auftretenden urtikariellen Symptomen nicht auf die Therapie mit H1-AH-2G inklusive Updosing und ggf. Omalizumab an, wird die Untersuchung einer histologischen Probe empfohlen, da die Unterscheidung zwischen NUD und Urtikaria nicht ohne die Histopathologie möglich ist. Bei der Diagnostik sind folgende Faktoren wichtig: es wird empfohlen die Laborwerte CRP, BSG 1h und SAA zu erheben. Bei den klinischen Symptomen ist die Unterscheidung zwischen rekurrendem oder einmaligem Fieber und Fatigue zu erfragen. Anschließend erfolgt die Einteilung in den Score. Ein Score bis 3 lässt auf Urtikaria schließen, ein Score von 4-5 auf NUD ohne systemische Begleiterkrankung und ein Score ab 6 auf Autoinflammationssyndrome.

Weitere Untersuchungen sind nötig, um Diagnostik und Therapie der NUD mit und ohne assoziierte systemische Syndrome in Abgrenzung zur Urtikaria setzen zu können.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: A review. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2018;145(12):735-40.
2. Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine*. 2009;88(1):23-31.
3. Broekaert SMC, Böer-Auer A, Kerl K, Herrgott I, Schulz X, Bonsmann G, et al. Neutrophilic Epitheliotropism Is a Histopathological Clue to Neutrophilic Urticarial Dermatitis. *The American Journal of Dermatopathology*. 2016;38(1):39-49.
4. Gillihan R, Farahbakhsh N, Motaparthy K. Neutrophilic Urticarial Dermatitis Without Underlying Systemic Disease. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2020;13(3):20-1.
5. Gusdorf L, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(4):685-90.
6. Stefaniak R, Zuberbier T. Epidemiologie der Urtikaria. *Allergo Journal*. 2006;15(3):196-8.
7. al. Ze. Deutsche S3-Leitlinie zur Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria, adaptiert von der internationalen S3-Leitlinie [Internet] Last updated: 01.02.2022 . Zitiert am 02.05.2022 . URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-028l\\_S3\\_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria\\_2022-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-028l_S3_Klassifikation-Diagnostik-Therapie-Urtikaria_2022-04.pdf) . AWMF. 2022.
8. Saini SS, Kaplan AP. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(4):1097-106.
9. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;54(1):88-101.
10. Stewart GE, 2nd. Histopathology of chronic urticaria. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2002;23(2):195-200.
11. Cai X, Zheng Y, Yang C, Xu J, Fang H, Qiao J. Neutrophilic Urticarial Dermatitis: A Window into Systemic Inflammation and Autoimmune Disorders. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2025;68(1):48.
12. SpringerLink, Ehrchen J. Neutrophile urtikarielle Dermatose(n) [Internet], *Hautarzt* 67, 403–413, Published: 27.04.2016, URL: [https://link.springer.com/article/10.1007/s00105-016-3788-0#:~:text=Die%20neutrophile%20urtikarielle%20Dermatose%20\(NUD,dem%20Vorliegen%20systemischer%20Erkrankungen%20korreliert](https://link.springer.com/article/10.1007/s00105-016-3788-0#:~:text=Die%20neutrophile%20urtikarielle%20Dermatose%20(NUD,dem%20Vorliegen%20systemischer%20Erkrankungen%20korreliert) 2016.
13. Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone. *Dermatology online journal*. 2002;8(1):2.
14. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;143(2):458-66.
15. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2016;107(5):369-78.
16. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(11):1558-65.
17. Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(Suppl 6):vi31-vi43.
18. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual review of immunology*. 2009;27:519-50.
19. Delplanque M, Fayand A, Boursier G, Grateau G, Savey L, Georgin-Lavialle S. Diagnostic and therapeutic algorithms for monogenic autoinflammatory diseases presenting with recurrent fevers among adults. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023;62(8):2665-72.

20. Zürich U. Autoinflammatorische Syndrome [Internet] Zitiert am 17.06.2022, URL: <https://www.usz.ch/krankheit/autoinflammatorische-syndrome/> . 2022.
21. Heil PM. Autoinflammation in der Dermatologie. *hautnah*. 2017;16(1):24-30.
22. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: a Review. *Current rheumatology reports*. 2017;19(8):46.
23. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, De Koning H, Ferman JP, Grattan C, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*. 2013;68(5):562-8.
24. Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: the paradigm of an acquired adult-onset auto-inflammatory disease. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2020;155(5):567-73.
25. Bettina Wick-Urban. Interleukin Antagonisten Hoch effektiv gegen Entzündungen [Internet] Last updated: 12.03.2014 . Zitiert am 02.05.2022 . URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-112014/hoch-effektiv-gegen-entzuendungen/> . Pharmazeutische Zeitung 2014.
26. Betrains A, Staels F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in schnitzler syndrome: A systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2020;50(4):636-42.
27. Wesselmann AS, Künstner A, Fähnrich A, Rose C, Lamprecht P, Busch H, et al. Case report: Schnitzler-like syndrome without monoclonal gammopathy. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1166620.
28. Lipsker D. Neutrophilic urticaria with systemic inflammation identical to neutrophilic urticarial dermatosis. *JAMA dermatology*. 2013;149(10):1244-5.
29. Lee WJ, Kang HJ, Shin HJ, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Neutrophilic urticarial dermatosis and Sweet-like neutrophilic dermatosis: under-recognized neutrophilic dermatoses in lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(4):628-36.
30. L. Cerroni CG, D. Metze, H. Kutzner, H. Kerl, . *Histopathologie der Haut [2. Auflage]*. Berlin Heidelberg Springer-Verlag 2016.
31. Church MK, Church DS. Pharmacology of antihistamines. *Indian journal of dermatology*. 2013;58(3):219-24.
32. Novartis Pharma GmbH. Xolair® 150mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Internet] Letzte Aktualisierung: Okt. 2021 . Zitiert am 25.07.2022. URL: [https://www.novartis.com/de-de/sites/novartis\\_de/files/351215\\_GI\\_Xolair.pdf](https://www.novartis.com/de-de/sites/novartis_de/files/351215_GI_Xolair.pdf) . . 2021.
33. Husak R, Nestoris S, Goerd S, Orfanos CE. Severe course of chronic urticaria, arthralgia, fever and elevation of erythrocyte sedimentation rate: Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy? *The British journal of dermatology*. 2000;142(3):581-2.
34. Varella TC, Nishimura MY, Machado MC, de Moraes-Vasconcelos D, Rivitti EA. Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy. *Acta dermato-venereologica*. 2005;85(3):272-3.

## **8 Danksagung**

Ich danke meiner Doktormutter, dass sie sich meiner als Doktorandin angenommen hat und dieser Arbeit den entscheidenden roten Faden verliehen hat. Vielen Dank für die Treffen in der Bibliothek und das Korrekturlesen auf dem Weg in den Urlaub.

Ich danke meiner histologischen Betreuerin für die vielen Stunden und die große Geduld beim Sichten und Auswerten der vielen Präparate. Ebenso danke ich für den großartigen Input und die Mühe bei unseren Besprechungen Verbesserungen anzubringen.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden fürs Korrekturlesen und Zuhören, wenn es mal nicht weiterging und die Frustration darüber zu wachsen drohte.

## 9 Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Friederike Henkel
Geburtsdatum	30.08.1996
Geburtsort	Bad Soden am Taunus
Staatsbürgerschaft	Deutsch
Familienstand	ledig

### Beruflicher Werdegang

seit 02/2021	Promotion an dem Institut für Dermatologie und Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz bei Frau Prof. Dr. med. Staubach-Renz
--------------	--

### Hochschulausbildung

10/2015-11/2020	Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz Abschluss: Staatsexamen
-----------------	--

### Schulbildung

2007-2015	Bischof-Neumann Schule, Königstein i.Ts. Abschluss: Abitur
2003-2007	Hans-Christian-Andersen Schule, Glashütten

### Berufserfahrung

2022 - 2024	Zahnarztpraxis Dr. Eric Galler als Vorbereitungsassistentin
2024 - 2025	Zahnarztpraxis Dr. Eric Galler als Angestellte Zahnärztin
Seit 2026	Medi+ MVZ als Angestellte Zahnärztin