

**Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein**

**der**

**Technischen Universität München**

**(Direktor: Univ.- Prof. Dr. Dr. J. Ring)**

**Mastozytose und Anaphylaxie – klinisch-experimentelle  
Untersuchungen zu Pathomechanismus und  
Auslösefaktoren**

**Christiane Miltenburg**

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

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

**Prüfer der Dissertation:**

**1. Priv.-Doz. Dr. K. Brockow**

**2. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert**

**Die Dissertation wurde am 16.06.2008 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.01.2009 angenommen.**

# INHALTSVERZEICHNIS

|  |           |
|--|-----------|
| INHALTSVERZEICHNIS.....  | I         |
| TABELLENVERZEICHNIS.....   | V         |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....   | VI        |
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....   | VIII      |
| <b>1 EINLEITUNG.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1 MASTOZYTOSE .....  | 1         |
| 1.1.1 Definition und Epidemiologie.....  | 1         |
| 1.1.2 Krankheitsmanifestationen .....  | 1         |
| 1.1.2.1 Kutane Manifestationen.....  | 1         |
| 1.1.2.2 Systemische Manifestationen.....                                       | 4         |
| 1.1.3 Häufigkeit von Hautläsionen bei verschiedenen Krankheitssubgruppen.....  | 5         |
| 1.1.4 Mastzellmediator-Freisetzungssyndrom.....                                | 6         |
| 1.1.5 Pathogenese.....   | 6         |
| 1.1.6 Prognose .....   | 8         |
| 1.1.7 Diagnose.....  | 9         |
| 1.2 ANAPHYLAXIE .....  | 11        |
| 1.2.1 Definition und Pathogenese .....   | 11        |
| 1.2.2 Auslöser .....   | 12        |
| 1.2.3 Klinik .....   | 13        |
| 1.2.4 Schweregrad .....  | 14        |
| 1.2.5 Diagnose.....  | 15        |
| 1.2.6 Idiopathische Anaphylaxie.....   | 15        |
| 1.3 ANAPHYLAXIE UND MASTOZYTOSE .....  | 17        |
| 1.4 FRAGESTELLUNG .....  | 18        |
| <b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>  | <b>19</b> |
| 2.1 AUSWERTUNG VON PATIENTENBERICHTEN AUS DER LITERATUR .....                  | 19        |
| 2.2 PATIENTEN .....  | 19        |
| 2.3 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN .....   | 20        |
| 2.3.1 Klassifikation und Ausdehnung der Hautbeteiligung.....                   | 20        |
| 2.3.2 Untersuchungen zur Ermittlung einer systemischen Beteiligung.....        | 20        |
| 2.3.2.1 Bestimmung des Tryptaseserum- und Gesamt-IgE-Spiegels.....             | 21        |
| 2.3.2.2 Knochenmarksuntersuchung.....  | 21        |
| 2.4 EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN.....   | 21        |
| 2.4.1 Stimulation von Mastzellen in einer Hautbiopsie.....                     | 21        |
| 2.4.2 Isolierung und Stimulation von peripheren mononukleären Blutzellen ..... | 23        |
| 2.4.3 Bestimmung des in den stimulierten Proben freigesetzten Histamins .....  | 24        |

|          |  |    |
|----------|--|----|
| 2.4.4    | In vitro-Testungen.....  | 24 |
| 2.4.4.1  | Bestimmung des Serum IL-6-Spiegels.....  | 24 |
| 2.4.4.2  | Bestimmung der Diaminoxidase-Aktivität.....  | 25 |
| 2.4.4.3  | Bestimmung des beta-Tryptase-Spiegels .....  | 25 |
| 2.5      | STATISTISCHE ANALYSE .....   | 26 |
| 3        | ERGEBNISSE.....  | 27 |
| 3.1      | AUSWERTUNG DER LITERATUR ZU ANAPHYLAXIE BEI MASTOZYTÖSE.....   | 27 |
| 3.1.1    | Angaben zu verwendeter Literatur und beschriebenen Patienten.....  | 27 |
| 3.1.2    | Einteilung der Patienten nach Krankheitskategorie .....  | 27 |
| 3.1.3    | Grad der Anaphylaxie in Assoziation mit den häufigsten Auslösefaktoren.....                                      | 27 |
| 3.1.4    | Symptome und Beteiligung von Organsystemen während Anaphylaxie .....   | 30 |
| 3.1.5    | Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie.....   | 32 |
| 3.1.6    | Anaphylaxie mit Bewusstlosigkeit .....   | 33 |
| 3.1.7    | Letale Anaphylaxie .....   | 34 |
| 3.1.8    | Akuttherapie der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose .....   | 35 |
| 3.2      | KLINISCHE DATEN EIGENER PATIENTEN MIT MASTOZYTÖSE.....   | 36 |
| 3.2.1    | Einteilung der Patienten nach Krankheitskategorie .....  | 36 |
| 3.2.2    | Prävalenz von Anaphylaxie bei Kindern und Erwachsenen mit Mastozytose .....                                      | 36 |
| 3.2.3    | Geschlechtsabhängige Prävalenz von Anaphylaxie bei Kindern und Erwachsenen mit Mastozytose .....                 | 38 |
| 3.2.4    | Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose .....  | 38 |
| 3.2.4.1  | Anaphylaxie in Assoziation mit Krankheitskategorie.....  | 38 |
| 3.2.4.2  | Schweregrad der Anaphylaxie in Assoziation mit Auslösefaktoren .....   | 39 |
| 3.2.5    | Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose.....   | 41 |
| 3.2.6    | Symptome und Beteiligung von Organsystemen während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose ..... | 42 |
| 3.2.7    | Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose .....  | 45 |
| 3.2.8    | Anaphylaxie mit Bewusstlosigkeit bei Patienten mit Mastozytose .....   | 46 |
| 3.2.9    | Akuttherapie der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose .....   | 47 |
| 3.2.10   | Krankheitsmanifestationen bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie .....                                | 48 |
| 3.2.10.1 | Hautsymptome bei Erwachsenen und Kindern .....   | 48 |
| 3.2.10.2 | Gastrointestinale Symptome bei Erwachsenen und Kindern.....  | 58 |
| 3.2.10.3 | Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Erwachsenen und Kindern .....                                   | 60 |
| 3.2.10.4 | Weitere Symptome bei Erwachsenen und Kindern.....  | 62 |
| 3.2.10.5 | Häufigkeit von Organomegalie bei Mastozytose-Patienten .....   | 63 |
| 3.2.11   | Häufigkeit von atopischen Erkrankungen bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie.....                    | 64 |
| 3.2.12   | Arzneimittelunverträglichkeit bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie....                              | 65 |
| 3.2.13   | Gesamt-IgE-Spiegel bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie .....                                       | 66 |
| 3.2.14   | Hautanschwellung bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie .....   | 66 |
| 3.2.14.1 | Häufigkeit von Hautanschwellung bei Erwachsenen und Kindern.....   | 66 |

|          |   |     |
|----------|---|-----|
| 3.2.14.2 | Auslöser für Hautanschwellung bei Erwachsenen und Kindern .....   | 67  |
| 3.2.15   | Flush bei Mastozytose-Patienten mit und ohne Anaphylaxie.....   | 69  |
| 3.2.15.1 | Häufigkeit von auslösbarem Flush bei Erwachsenen und Kindern.....   | 69  |
| 3.2.15.2 | Auslöser für Flush bei Erwachsenen und Kindern .....  | 70  |
| 3.2.16   | Nahrungsmittelunverträglichkeit bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie.....                    | 71  |
| 3.2.16.1 | Häufigkeit von Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen und Kindern.....                | 71  |
| 3.2.16.2 | Unverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen und Kindern.....   | 71  |
| 3.2.16.3 | Auslöser für Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose ..... | 73  |
| 3.2.17   | Tryptaseserumspiegel in Assoziation mit Krankheitskategorien bei Erwachsenen mit Mastozytose .....        | 75  |
| 3.2.17.1 | Korrelation von Tryptasewerten und Hautbefall in dichtestem Areal bzw. Anteil befallener Haut .....       | 76  |
| 3.2.18   | Tryptaseserumspiegel bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie .....                              | 79  |
| 3.3      | ERGEBNISSE DER EXPERIMENTELLEN UNTERSUCHUNGEN .....   | 81  |
| 3.3.1    | Serum-Beta-Tryptase-Werte bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie ...                           | 81  |
| 3.3.2    | Enzymatische Aktivität der Diaminoxidase im Serum bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie ..... | 82  |
| 3.3.2.1  | Korrelation von Diaminoxidase-Aktivität und Tryptasewerten bei Mastozytosepatienten .....                 | 85  |
| 3.3.3    | Serum-IL-6-Konzentration bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie .....                          | 86  |
| 3.3.3.1  | Serum-IL-6-Werte in Assoziation mit der Krankheitskategorie bei Erwachsenen mit Mastozytose .....         | 88  |
| 3.3.3.2  | Korrelation von IL-6- und Tryptase-Konzentration bei Mastozytosepatienten .....                           | 89  |
| 3.3.4    | Ergebnisse der Zellkultur-Experimente .....   | 90  |
| 3.3.4.1  | Histaminfreisetzung aus Mastzellen in der Vollhautorgankultur .....                                       | 90  |
| 3.3.4.2  | Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten .....   | 93  |
| 4        | DISKUSSION.....   | 96  |
| 4.1      | ALLGEMEINES .....   | 96  |
| 4.2      | PRÄVALENZ VON ANAPHYLAXIE BEI KINDERN UND ERWACHSENEN MIT MASTOZYTOSE.....                                | 97  |
| 4.2.1    | Prävalenz von Anaphylaxie in Assoziation mit der Krankheitskategorie.....                                 | 98  |
| 4.2.2    | Geschlechtsabhängige Prävalenz von Anaphylaxie .....  | 99  |
| 4.3      | AUSLÖSEFAKTOREN FÜR ANAPHYLAXIE BEI ERWACHSENEN MIT MASTOZYTOSE .....                                     | 99  |
| 4.4      | AUSLÖSEFAKTOREN FÜR ANAPHYLAXIE BEI KINDERN MIT MASTOZYTOSE .....   | 102 |
| 4.5      | WEITERE IN DER LITERATUR BESCHRIEBENE AUSLÖSER FÜR ANAPHYLAXIE BEI MASTOZYTOSE .....                      | 103 |
| 4.6      | BETEILIGUNG VON ORGANSYSTEMEN WÄHREND ANAPHYLAXIE BEI MASTOZYTOSE .....                                   | 103 |
| 4.7      | MAXIMALER SCHWEREGRAD DER ANAPHYLAXIE BEI PATIENTEN MIT MASTOZYTOSE.....                                  | 105 |
| 4.8      | ANAPHYLAXIE MIT BEWUSSTLOSIGKEIT BEI PATIENTEN MIT MASTOZYTOSE.....                                       | 105 |
| 4.9      | LETALE ANAPHYLAXIE BEI MASTOZYTOSE.....   | 106 |
| 4.10     | AKUTTHERAPIE DER ANAPHYLAXIE BEI PATIENTEN MIT MASTOZYTOSE .....  | 106 |
| 4.11     | KRANKHEITSMANIFESTATIONEN IM RAHMEN DER MASTOZYTOSE .....   | 108 |
| 4.11.1   | Hautsymptome bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose.....   | 109 |

|          |  |     |
|----------|--|-----|
| 4.11.1.1 | Kutane Manifestationen der Mastozytose .....   | 109 |
| 4.11.1.2 | Durch Mastzellmediatoren ausgelöste Symptome an der Haut.....  | 109 |
| 4.11.2   | Gastrointestinale Symptome bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose.....  | 110 |
| 4.11.3   | Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose .....                       | 110 |
| 4.12     | HÄUFIGKEIT VON ORGANOMEGALIE BEI MASTOZYTOSEPATIENTEN .....  | 111 |
| 4.13     | HÄUFIGKEIT ATOPISCHER ERKRANKUNGEN UND ERHÖHTER GESAMT-IGE-SPIEGEL BEI MASTOZYTOSE .....                             | 112 |
| 4.14     | AUSLÖSER FÜR HAUTANSCHWELLUNG BEI MASTOZYTOSEPATIENTEN .....   | 113 |
| 4.15     | AUSLÖSER FÜR FLUSH BEI MASTOZYTOSEPATIENTEN .....  | 114 |
| 4.16     | AUSLÖSER FÜR NAHRUNGSMITTELUNVERTRÄGLICHKEITSREAKTIONEN BEI MASTOZYTOSE-PATIENTEN.....                               | 115 |
| 4.17     | SERUMTRYPTASE BEI MASTOZYTOSE .....  | 116 |
| 4.18     | DAO-AKTIVITÄT BEI MASTOZYTOSEPATIENTEN.....  | 117 |
| 4.19     | IL-6-SPIEGEL BEI MASTOZYTOSEPATIENTEN.....   | 118 |
| 4.20     | HISTAMINFREISETZUNG DURCH VERSCHIEDENE NICHT-IMMUNOLOGISCHE STIMULI AUS MASTZELLEN UND BASOPHILEN GRANULOZYTEN ..... | 119 |
| 5        | ZUSAMMENFASSUNG.....   | 121 |
| 6        | LITERATURVERZEICHNIS.....  | 123 |

## APPENDICES

### APPENDIX I – FRAGEBÖGEN

### APPENDIX II – TABELLE MIT LITERATURÜBERSICHT ZU BERICHTETER ANAPHYLAXIE BEI MASTOZYTOSEPATIENTEN

### DANKSAGUNG

# Tabellenverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose einer systemischen Mastozytose .....                                     | 4   |
| Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen .....                          | 14  |
| Tabelle 3: Differentialdiagnosen der idiopathischen Anaphylaxie .....                                      | 16  |
| Tabelle 4: Häufigste Auslösefaktoren und Schweregrad der Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose ..... | 28  |
| Tabelle 5: Auslösefaktoren und Schweregrad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose .....               | 29  |
| Tabelle 6: Auslösefaktoren und Grad der Anaphylaxie aller Reaktionen von Erwachsenen mit Mastozytose ..... | 40  |
| Tabelle 7: Auslösefaktoren, Ablauf und Grad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose .....              | 41  |
| Tabelle 8: Gesamt-IgE bei Mastozytose-Patienten .....  | 66  |
| Tabelle 9: Auslöser für Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen mit Mastozytose .....   | 74  |
| Tabelle 10: Tryptasewerte von Mastozytosepatienten .....   | 80  |
| Tabelle 11: Beta-Tryptase-Werte von Mastozytose-Patienten .....  | 81  |
| Tabelle 12: Diaminoxidase-Aktivität von Mastozytose-Patienten .....  | 84  |
| Tabelle 13: IL-6-Werte von Mastozytose-Patienten .....   | 87  |
| Tabelle 14: Ergebnisse der Hautbiopsie-Stimulation für die drei untersuchten Gruppen .....                 | 92  |
| Tabelle 15: Ergebnisse der PBMC-Stimulation für die drei untersuchten Gruppen .....                        | 95  |
| Tabelle 16: Symptome bei Mastozytose und systemischer Mastzellaktivierung .....                            | 108 |

# Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit Urticaria pigmentosa .....                              | 2  |
| Abbildung 2: Klinisches Bild eines Kindes mit Urticaria pigmentosa mit positivem Darier-Zeichen.....                 | 3  |
| Abbildung 3: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Stimulation der in der Hautbiopsie enthaltenen Mastzellen .....  | 22 |
| Abbildung 4: Geschilderte Symptome während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose .....             | 30 |
| Abbildung 5: Organsystembeteiligung während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose .....            | 31 |
| Abbildung 6: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose ...                               | 32 |
| Abbildung 7: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose.....                                  | 33 |
| Abbildung 8: Auslöser für letale Anaphylaxien bei Erwachsenen mit Mastozytose .....                                  | 34 |
| Abbildung 9: Prävalenz von berichteter Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose.....                                  | 37 |
| Abbildung 10: Prävalenz von berichteter Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose .....                            | 37 |
| Abbildung 11: Prävalenz von Anaphylaxie bei Erwachsenen in Assoziation mit der Krankheitskategorie .....             | 39 |
| Abbildung 12: Berichtete Symptome während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose .....              | 43 |
| Abbildung 13: Berichtete Organsystembeteiligung während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose..... | 44 |
| Abbildung 14: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose .                                | 45 |
| Abbildung 15: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose.....                                 | 45 |
| Abbildung 16: Häufigkeit einer Bewusstlosigkeit im Rahmen einer Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose .....    | 46 |
| Abbildung 17: Hautsymptome bei Erwachsenen mit Mastozytose in Abhängigkeit von erlebter Anaphylaxie .....            | 48 |
| Abbildung 18: Hautsymptome bei Kindern mit Mastozytose .....   | 49 |
| Abbildung 19: Prozentualer Hautbefall bei Erwachsenen mit Mastozytose .....  | 50 |
| Abbildung 20: Prozentualer Hautbefall bei Kindern mit Mastozytose.....   | 51 |
| Abbildung 21: Maximale Dichte des Hautbefalls bei Erwachsenen mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie.....          | 52 |
| Abbildung 22: Maximale Dichte des Hautbefalls bei Kindern mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie.....              | 53 |
| Abbildung 23: Mittlerer Durchmesser von Hautläsionen bei Erwachsenen mit Mastozytose...                              | 54 |
| Abbildung 24: Mittlerer Durchmesser von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose .....                               | 55 |
| Abbildung 25: Maximaler Durchmesser von Hautläsionen bei Erwachsenen mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie.....   | 56 |
| Abbildung 26: Maximaler Durchmesser von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie.....       | 57 |
| Abbildung 27: Gastrointestinale Symptome bei Erwachsenen mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie.....               | 58 |
| Abbildung 28: Gastrointestinale Symptome bei Kindern mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie.....                   | 59 |
| Abbildung 29: Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Erwachsenen mit Mastozytose .....                     | 60 |
| Abbildung 30: Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Kindern mit Mastozytose.                              | 61 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 31: Weitere Symptome bei Erwachsenen mit Mastozytose .....  | 62 |
| Abbildung 32: Weitere Symptome bei Kindern mit Mastozytose.....   | 63 |
| Abbildung 33: Häufigkeit von Organomegalie bei Erwachsenen mit Mastozytose .....                                      | 64 |
| Abbildung 34: Häufigkeit von atopischen Erkrankungen bei Mastozytose.....   | 65 |
| Abbildung 35: Auslöser für Anschwellen von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose .....                             | 68 |
| Abbildung 36: Auslöser für Anschwellen von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose .....                             | 69 |
| Abbildung 37: Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel bei Erwachsenen mit Mastozytose .....                   | 72 |
| Abbildung 38: Einzelne Tryptasewerte von Erwachsenen mit Mastozytose in Assoziation mit der Krankheitskategorie ..... | 76 |
| Abbildung 39: Korrelation von Tryptasewerten und Hautbefall im dichtesten Areal bei Erwachsenen mit Mastozytose ..... | 77 |
| Abbildung 40: Korrelation von Tryptasewerten und Hautbefall im dichtesten Areal bei Kindern mit Mastozytose.....      | 78 |
| Abbildung 41: Tryptaseserumspiegel bei Erwachsenen mit Mastozytose .....  | 79 |
| Abbildung 42: Tryptaseserumspiegel bei Kindern mit Mastozytose.....   | 80 |
| Abbildung 43: Diaminoxidase-Aktivität von Erwachsenen mit Mastozytose .....   | 82 |
| Abbildung 44: Diaminoxidase-Aktivität von Kindern mit Mastozytose .....   | 83 |
| Abbildung 45: Korrelation von Diaminoxidase-Aktivität und Tryptasewerten bei Kindern mit Mastozytose .....            | 85 |
| Abbildung 46: IL-6-Werte von Erwachsenen mit Mastozytose.....   | 86 |
| Abbildung 47: IL-6-Werte von Kindern mit Mastozytose .....  | 87 |
| Abbildung 48: Einzelne IL-6 Werte von Erwachsenen mit Mastozytose in Assoziation mit der Krankheitskategorie .....    | 88 |
| Abbildung 49: Korrelation von IL-6- und Tryptase-Werten bei Erwachsenen mit Mastozytose.....                          | 89 |
| Abbildung 50: Konzentration von durch verschiedene Reize aus Hautbiopsie freigesetztem Histamin .....                 | 91 |
| Abbildung 51: Darstellung der kumulativen Histaminfreisetzung nach den einzelnen Stimulationen .....                  | 92 |
| Abbildung 52: Konzentration von durch verschiedene Reize von basophilen Granulozyten freigesetztem Histamin .....     | 94 |
| Abbildung 53: Darstellung der kumulativen Histaminfreisetzung nach den einzelnen Stimulationen .....                  | 95 |

## Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Begriff</b>  |
|------------------|---|
| <b>ACE</b>       | Angiotensin converting enzyme   |
| <b>AK</b>        | Antikörper  |
| <b>ASM</b>       | aggressive systemische Mastozytose  |
| <b>ASS</b>       | Acetylsalicylsäure  |
| <b>Ax</b>        | Anaphylaxie   |
| <b>CML</b>       | chronisch myeloische Leukämie   |
| <b>DAO</b>       | Diaminoxidase   |
| <b>ELISA</b>     | enzyme-linked immunosorbent assay   |
| <b>FCS</b>       | fetal calf serum  |
| <b>GIT</b>       | Gastrointestinaltrakt   |
| <b>HH</b>        | Histaminhaltig  |
| <b>HL</b>        | Histaminliberator   |
| <b>IA</b>        | idiopathische Anaphylaxie   |
| <b>Ig</b>        | Immunglobulin   |
| <b>IL</b>        | Interleukin   |
| <b>ISM</b>       | indolente systemische Mastozytose   |
| <b>KM</b>        | kutane Mastozytose  |
| <b>kU/l</b>      | Kilounit per Liter  |
| <b>Max</b>       | Maximum   |
| <b>MDS</b>       | myelodysplastisches Syndrom   |
| <b>Min</b>       | Minimum   |
| <b>MW</b>        | Mittelwert  |
| <b>ng/ml</b>     | Nanogramm per Milliliter  |
| <b>nM</b>        | nanomolar   |
| <b>NM</b>        | Nahrungsmittel  |
| <b>NMUV</b>      | Nahrungsmittelenverträglichkeit   |
| <b>n.s.</b>      | nicht signifikant   |
| <b>NSAID</b>     | nichtsteroidale antiphlogistische Analgetika  |
| <b>PBMC</b>      | peripheral blood mononuclear cells  |
| <b>PG</b>        | Prostaglandin   |
| <b>pg/ml</b>     | Picogramm per Milliliter  |
| <b>RKM</b>       | Röntgenkontrastmittel   |
| <b>RPMI</b>      | Red liquid powder medium  |
| <b>RT</b>        | Respirationstrakt   |
| <b>SA</b>        | Standardabweichung  |
| <b>SCF</b>       | Stem cell factor  |
| <b>SM</b>        | systemische Mastozytose   |
| <b>SM-AHNMD</b>  | systemische Mastozytose mit assoziierter Mastzell-unabhängiger hämatologischer Erkrankung |
| <b>SSM</b>       | „Smouldering“ systemische Mastozytose   |
| <b>TMEP</b>      | Telangiectasia macularis eruptiva perstans  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Begriff</b>       |
|------------------|----------------------|
| <b>U/ml</b>      | Units per Milliliter |
| <b>UP</b>        | Urticaria pigmentosa |
| <b>vs.</b>       | versus               |

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Mastozytose**

### **1.1.1 Definition und Epidemiologie**

Mastozytose ist eine seltene Erkrankung, die sich durch die abnorme Vermehrung von Mastzellen in verschiedenen Geweben des Körpers, wie z. B. Haut, Knochenmark, Leber, Milz und Lymphknoten (26, 33, 101, 111) auszeichnet. Aus der insgesamt erhöhten Mastzellzahl und der damit verbundenen verstärkten Freisetzung von Mastzellmediatoren resultieren die verschiedenen Krankheitsmanifestationen und –symptome (43).

Die Prävalenz der Erkrankung wird auf ca. 1:100 000 geschätzt. 65% der Betroffenen sind Kinder (43). Die Krankheit tritt meist sporadisch auf, einzelne familiäre Fälle sind jedoch bekannt (43). Die kaukasische Rasse ist am Häufigsten betroffen (34, 52).

### **1.1.2 Krankheitsmanifestationen**

Nach der WHO-Klassifikation unterscheidet man grundsätzlich eine kutane und eine systemische Form der Mastozytose (9, 114). Bei Kindern ist die Vermehrung der Mastzellzahl in über 95% auf die Haut beschränkt (kutane Mastozytose), während bei erwachsenen Patienten erhöhte Mastzellzahlen häufig zusätzlich in mindestens einem inneren Organ nachgewiesen werden können (systemische Mastozytose) (9, 112, 116, 117).

#### **1.1.2.1 Kutane Manifestationen**

An der Haut manifestiert sich die Mastozytose meist als Urticaria pigmentosa (UP), bei Erwachsenen in Gestalt von disseminierten kleinen braun-roten Flecken bzw. Papeln (s. Abbildung 1), bei Kindern in Gestalt von größeren Läsionen (meist Flecken mit einem Durchmesser von 2-3 cm), die über den ganzen Körper verteilt sein und mit Juckreiz einhergehen können (s. Abbildung 2) (14, 24, 97, 112, 126). Durch oberflächliches Reiben an den einzelnen Läsionen erscheinen diese urtikariell: In diesem Fall spricht man von einem positiven Darier-Zeichen (s. Abbildung 2).

Bei Kindern stellt das Mastozytom als solitäre Läsion ebenfalls eine sehr häufige kutane Manifestation der Mastozytose dar (14, 42): Es imponiert als leicht erhabene, gut abgrenzbare Makula, Plaque oder Papel, manchmal auch als Knoten mit einem Durchmesser zwischen 1 und 4 cm (24, 43). Es entwickelt sich in den ersten Lebenswochen und heilt bis zum Erwachsenenalter wieder ab (15). Bei der seltenen diffusen kutanen Mastozytose liegt eine Mastzellinfiltration der gesamten Haut vor, die sich in Form von Erythrodermie, diffusen Ödemen und Hautverdickungen am ganzen Körper äußert (9, 126). Sie tritt in der frühen Kindheit auf, gelegentlich können Blasen der Entwicklung der eigentlichen diffusen kutanen Mastozytose voraus gehen (15, 43). Kennzeichnend für diese Form der kutanen Mastozytose ist ein urtikarieller Dermographismus (15). Eine sehr seltene Form der Hautbeteiligung ist die Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): Sie tritt fast ausschließlich bei Erwachsenen auf und zeichnet sich durch rote, gelegentlich hyperpigmentierte Teleangiektasien aus, die erythematösen bis braunen Flecken aufgelagert sind (9, 43, 126). Schließlich gibt es noch eine Minimalvariante der kutanen Mastozytose, die sich durch kaum sichtbare Hautläsionen auszeichnet und auch als „okkulte Mastozytose“ bezeichnet wurde (65).



Abbildung 1: Klinisches Bild eines erwachsenen Patienten mit Urticaria pigmentosa



Abbildung 2: Klinisches Bild eines Kindes mit Urticaria pigmentosa mit positivem Darier-Zeichen

### 1.1.2.2 Systemische Manifestationen

Zur Diagnose einer systemischen Mastozytose (SM) müssen ein Hauptkriterium und mindestens eines von vier Nebenkriterien vorliegen (s. Tabelle 1) (112). Von den extrakutanen Organen ist am Häufigsten das Knochenmark infiltriert (9). In seltenen Fällen kann das Knochenmark auch ausschließlich befallen sein, man spricht dann von isolierter Knochenmarksmastozytose (112).

Tabelle 1: Kriterien zur Diagnose einer systemischen Mastozytose (33)

|   |
|---|
| <u>Hauptkriterium:</u>  |
| Multifokale dichte Infiltrate von Mastzellen im Knochenmark und/oder extrakutanen Organen                                     |
| <u>Nebenkriterien:</u>  |
| 1. Mehr als 25% der Mastzellen in Knochenmarksausstrich oder Gewebebiopsie sind spindelförmig oder von atypischer Morphologie |
| 2. Nachweis der Codon 816 c-kit Punktmutation in Blut, Knochenmark oder Gewebeläsion  |
| 3. Nachweis des Oberflächenmarkers CD2 oder CD25 auf Mastzellen in Knochenmark, Blut oder anderen betroffenen Geweben         |
| 4. Tryptase-Serum-Spiegel höher als 20 ng/ml  |

Die SM wird in folgende Subgruppen unterteilt: indolente systemische Mastozytose (ISM), SM mit assoziierter hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD), aggressive SM (ASM) und Mastzell-Leukämie (112).

Bei 90% der Patienten mit SM erweist sich diese als ISM und zeichnet sich damit durch einen gutartigen (indolenten) Krankheitsverlauf aus (9). Bei einigen Patienten mit ISM besteht auf Grund der Mastzellinfiltration eine Organomegalie, jedoch ohne signifikante Organfunktionseinschränkung (116).

Typischerweise finden sich Organomegalien bei Patienten mit der „Smouldering“- (auf Deutsch: „köchelnd“, unterschwellig) -Form der ISM (SSM). Diese Variante zeichnet sich außerdem durch eine ausgeprägte Mastzellvermehrung im Knochenmark (Knochenmarksbefall von > 30% der Markoberfläche) und exzessiv hohe Tryptasewerte (>200 ng/ml) bei fehlenden Hinweisen auf eine schwere Krankheitsform aus (115, 117).

Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM) weisen multiple Organfunktionsstörungen auf (Zytopenie, Aszites, Malabsorption, Fibrose, osteoporotisch bedingte Knochenbrüche), die sich durch die abnorme Proliferation von Mastzellen in den betreffenden Organen erklären (9, 35, 112, 116). Außerdem wird bei betroffenen Patienten vermehrtes Schwitzen und Fieber beobachtet (19, 125).

Etwa 5-20% der Patienten mit systemischer Mastozytose entwickeln eine Mastzell-unabhängige hämatologische Erkrankung (SM-AHNMD). Dazu gehören myeloproliferative und myelodysplastische Syndrome, Lymphome und myeloische Leukämien (9, 112).

Die Mastzell-Leukämie, die aggressivste Form der Mastozytose (9), ist eine seltene Form der SM, bei der unreife neoplastische Mastzellen verschiedene Organe infiltrieren (116), wodurch in den meisten Fällen innerhalb kurzer Zeit ein Multiorganversagen ausgelöst wird (112).

Patienten aller Krankheitskategorien können von konstitutionellen Beeinträchtigungen wie Gewichtsverlust, Schmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Kopfschmerzen betroffen sein (112).

### **1.1.3 Häufigkeit von Hautläsionen bei verschiedenen Krankheitssubgruppen**

In den den meisten kindlichen Fällen bestimmen allein Hautläsionen das klinische Bild (116).

Bei der systemischen Mastozytose, die hauptsächlich Erwachsene betrifft (9, 112, 116), ist eine Mitbeteiligung der Haut nicht zwingend (35, 54, 88, 125). ISM tritt in 90 % der Fälle in Verbindung mit dem dermatologischen Bild der UP auf (9). Patienten mit ASM und SM-AHNMD sind zu 50% von UP betroffen, während die Mastzell-Leukämie nie in Verbindung mit Hautläsionen auftritt (116).

### **1.1.4 Mastzellmediator-Freisetzungssyndrom**

Sowohl Patienten mit rein kutaner als auch mit systemischer Krankheitsmanifestation klagen häufig über Beschwerden, die dem sogenannten Mastzellmediator-Freisetzungssyndrom zugeordnet werden können (97, 112, 126).

Diese spontan auftretende oder durch auslösende Faktoren (Medikamente, Insektenstiche, Nahrungsmittel, Röntgenkontrastmittel, Hitze, Kälte etc.) induzierte Mastzelldegranulation kann zu einer Vielzahl von Symptomen führen: Patienten berichten von Juckreiz, Rötung und Anschwellen der Hautläsionen, Flushing, Wärmegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopf-, Bauch- und Knochenschmerzen, manchmal auch Tachykardie oder Synkopen. Konzentrationsverlust, Gereiztheit und Depression können ebenfalls auftreten (9, 19, 24, 59, 109). Nach den Anfällen, die nach ca. 30 Minuten spontan abklingen, klagen die Patienten oft über stundenlange Erschöpfung (9).

Bei Kleinkindern können Bauchschmerzen und Durchfälle im Rahmen des Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms bei häufigem Auftreten im Extremfall zu einer Entwicklungsverzögerung führen und stellen bei dieser Patientengruppe insofern ein besonderes Problem dar (15).

Obwohl sich Nahrungsmittel-assoziierte Unverträglichkeitsreaktionen bei Mastozytosepatienten nach bisherigen Erkenntnissen auf die verschiedensten Nahrungsmittel zurückführen lassen, werden von den Patienten insbesondere histaminhaltige (z.B. Käse, Wurst, Fisch, Sauerkraut) und histaminfreisetzende Nahrungsmittel angeschuldigt (z.B. Zitrusfrüchte, Erdbeeren, Tomaten, Meeresfrüchte, Eiweiß, Schokolade) (46, 119)), entsprechende Beschwerden hervorzurufen.

### **1.1.5 Pathogenese**

Für die verschiedenen Symptome und Manifestationen der Erkrankung wird die erhöhte Anzahl an Mastzellen und die vermehrte Freisetzung von Mastzellmediatoren verantwortlich gemacht (14).

Die Ursache für die erhöhte Mastzellzahl bei Mastozytose ist bislang nicht völlig geklärt (61). Bei der Mehrzahl erwachsener Patienten konnten aktivierende Mutationen im Protoonkogen c-kit nachgewiesen werden, wovon die häufigste die Mutation Asp816Val darstellt, die zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Aspartat führt (3, 43, 60, 113). C-kit kodiert für den auf der Oberfläche von Mastzellen exprimierten Transmembran-Tyrosinkinase-Rezeptor

(„KIT“), an den der Stammzellfaktor SCF, der Hauptwachstums- und Differenzierungsfaktor für Mastzellen, bindet (20, 113). Die beschriebene Mutation führt zu SCF-unabhängiger Kinase-Aktivität und damit zu einer autonomen Aktivierung von KIT und daraus resultierender Mastzellproliferation (15, 113). Bei der kindlichen Form der Mastozytose lässt sich diese Mutation meist nicht nachweisen. Gelegentlich finden sich jedoch andere Mutationen von c-kit. Die Verschiedenheit der Mutationen deutet auf eine grundsätzlich unterschiedliche Pathogenese der Mastozytose bei Kindern und Erwachsenen hin (44, 60, 113).

Der Serum-Spiegel an SCF ist bei Mastozytose normalerweise nicht erhöht (43). Nur in einer Studie konnten erhöhte Spiegel von löslichem SCF in der Haut von Patienten mit kutaner Mastozytose nachgewiesen werden, welche sowohl die charakteristische Mastzell-Akkumulation in der Haut als auch die Hyperpigmentation der Läsionen erklären könnten, da SCF neben der Mastzell- auch die Melanozyten-Proliferation und Melaninproduktion fördert (61). Diese Veränderungen konnten in einer Studie durch Untersuchung der Saugblasenflüssigkeit jedoch nicht bestätigt werden (12).

Im Plasma von Patienten mit SM konnten erhöhte IL-6-Spiegel nachgewiesen werden, die mit erhöhten Werten an Tryptase im Serum und der Anzahl von Mastzellen in der Haut korrelieren und möglicherweise einige bei der SM gelegentlich auftretenden Symptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Osteoporose hervorrufen und damit das klinische Bild maßgeblich beeinflussen könnten (9, 12).

Für die Pathogenese des Mastzellmediator-Release-Syndroms und der anaphylaktischen Reaktionen bei Mastozytose spielt als zu Grunde liegender Pathomechanismus die Freisetzung von Histamin und anderer Mediatoren aus Mastzellen eine wesentliche Rolle, da ähnliche Symptome auch nach Histamininjektion beobachtet werden können (88, 89, 96). Neben der verstärkten Freisetzung von Histamin durch Mastzellen wäre als Ursache für die zu beobachtenden Symptome auch ein verminderter Histaminabbau wegen eines Mangels an Diaminoxidase (DAO), dem wichtigsten histaminabbauenden Enzym, oder dessen verminderter Aktivität und damit eine verlängerte Wirkdauer des ausgeschütteten Histamins vorstellbar (121). Allerdings kommt es bei einigen Mastozytose-Patienten auch unter Einnahme von H1- und H2-Antihistaminika zum Auftreten von Reaktionen, so dass die Beteiligung anderer Mediatoren bzw. Faktoren nahe liegt (88, 89, 90, 96). Von einer Arbeitsgruppe wurde zum Beispiel eine Überproduktion von PGD<sub>2</sub> nachgewiesen, welches als potenter Vasodilatator und Bronchokonstriktor bei der Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion eine wichtige Rolle spielen könnte (20, 59, 110). Die bei Mastzellaktivierung freigesetzten Leukotriene können ebenfalls zur Auslösung bzw. Verstärkung anaphylaktischer Symptome beitragen, indem sie wie PGD<sub>2</sub> eine Vasodilatation und Bronchokonstriktion bewirken (59).

Die vermehrte Mediatorfreisetzung bei Mastozytose könnte neben der pathologisch erhöhten Anzahl von Mastzellen auf eine abnorm gesteigerte Freisetzung aus diesen Zellen zurück zu führen sein. Auch eine Kombination dieser Mechanismen könnte vorliegen.

Als sehr spezifischer Indikator für Mastzellzahl und –aktivierung gilt der Tryptase-Spiegel im Blut der Patienten (94, 95). Der Mastzell-spezifische Mediator Tryptase wird grundsätzlich in zwei Untereinheiten eingeteilt (22, 94, 95): Die  $\alpha$ -Form herrscht im Serum von Gesunden vor (94). Sie wird konstant aus Mastzellen freigesetzt (9) und spiegelt deshalb die gesamte Mastzellzahl im Körper wieder. Die  $\beta$ -Form hingegen ist nur während und bis zu einigen Stunden nach Aktivierung von Mastzellen erhöht (z.B. im Rahmen einer systemischen Anaphylaxie, die in der Schweregradskala nach Ring und Meßmer mindestens einem Schweregrad II entspricht (84)) (94). Da der Gesamt-Tryptase-Spiegel allerdings nicht mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung korreliert (94), liegt die Vermutung nahe, dass Mastzellen nicht alleine für das Krankheitsgeschehen verantwortlich gemacht werden können.

So wäre zum Beispiel eine vermehrte Freisetzungsfreudigkeit von basophilen Granulozyten vorstellbar, die ebenfalls zu einer Erhöhung des Histaminspiegels beitragen könnte (36). Die Anzahl der basophilen Granulozyten liegt bei Mastozytose üblicherweise im Normbereich (95).

### **1.1.6 Prognose**

Grundsätzlich geht man von einem unterschiedlichen Krankheitsverlauf bei betroffenen Erwachsenen und Kindern aus (112). Bei Kindern bleibt die Mastozytose meist auf die Haut beschränkt (9). Sie haben im Vergleich zu Erwachsenen mit UP ein deutlich geringeres Risiko, eine systemische Mastozytose zu entwickeln (27, 34, 125). In einigen Fällen können jedoch die im Rahmen des Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms auftretenden Bauchschmerzen und Durchfälle zu Untergewicht und Entwicklungsverzögerung führen (15). Kinder mit diffuser kutaner Mastozytose, insbesondere falls diese mit Blasen einhergeht (21), haben eine generell schlechtere Prognose und weisen häufiger eine systemische Beteiligung auf (9, 43). Die sehr aggressive Mastzell-Leukämie ist bei Kindern äußerst selten (112).

Bei der Mehrzahl der Kinder verläuft die Krankheit transient, d.h. die Symptome verschwinden spontan bis zum Erwachsenenalter (18). Falls die Hautläsionen bis ins Erwachsenenalter persistieren, liegt häufig eine c-kit-Mutation zu Grunde. Die Prognose entspricht dann der von Erwachsenen mit systemischer Mastozytose (15).

Die erst im Erwachsenenalter auftretende Krankheit persistiert üblicherweise (97, 125). Sie ist durch einen langsam progredienten bzw. chronisch stationären Verlauf gekennzeichnet. Bei etwa 10% der erwachsenen Patienten vor allem höheren Alters kommt es jedoch nach über 10 Jahren zu einer spontanen Regression der kutanen Mastozytose (16).

Die Prognose für erwachsene Patienten mit Mastozytose ist im Allgemeinen abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Die meisten Patienten haben einen indolenten Krankheitsverlauf und damit eine gute Prognose (9).

Von einer generell ungünstigeren Prognose geht man bei fehlender Hautbeteiligung, vorhandener Asp816val-Mutation von c-kit, Hepatosplenomegalie, dem Auftreten von zytologischen Atypien sowie bestehender Anämie und Thrombozytopenie aus (2, 101, 110, 128).

Die aggressive Form der systemischen Mastozytose verläuft rasch progredient und führt oft innerhalb von zwei Jahren zum Tode (35).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit SM-AHNMD ist signifikant reduziert (9). Bei der seltenen, oft therapieresistenten Mastzell-Leukämie beträgt das mittlere Überleben nur sechs Monate (35).

Prinzipiell können die verschiedenen Mastozytose-Formen ineinander übergehen (112), der Übergang einer indolenten in eine aggressive Form erfolgt aber äußerst selten (9).

### **1.1.7 Diagnose**

Die Diagnose einer kutanen Mastozytose wird zunächst klinisch gestellt: Bei vorhandenen typischen Hautläsionen wird untersucht, ob sich diese durch kräftiges Reiben mit einem Spatel zum Anschwellen bringen lassen: Man spricht dann von einem positiven Darier-Zeichen, das pathognomonisch für Mastozytose ist (9).

Zur Sicherung der Diagnose wird eine Hautbiopsie durchgeführt (9, 94): Bei UP, Mastozytom und diffuser kutaner Mastozytose finden sich charakteristische Ansammlungen von Mastzellen in der papillären Dermis und um Blutgefäße, die bis in die Subkutis reichen können (19, 101). Die Mastzellzahl ist im Vergleich zu gesunden Kontrollen zumeist mindestens um das Zehnfache erhöht (15). Bei TMEP ist die Anzahl der Mastzellen in der Haut jedoch nur leicht erhöht (101).

Die Bestimmung des Gesamt-Tryptase-Serum-Spiegels, der sich aus  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -Tryptase zusammensetzt (13), wobei im Zusammenhang mit Mastozytose und Anaphylaxie allein  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tryptase von Interesse sind, ist ein wichtiger Hinweis für die Unterscheidung von kutaner und systemischer Mastozytose: Ein dauerhaft über 20 ng/ml erhöhter Wert deutet auf eine systemische Beteiligung hin, während die Werte von Gesunden und Patienten mit rein kutaner Beteiligung unter 14ng/ml liegen (9, 112). Der Tryptase-Serum-Spiegel stellt jedoch keinen krankheitsspezifischen Marker für SM dar, da er auch bei anderen Neoplasien des Knochenmarks wie z.B. CML oder MDS erhöht sein kann (112, 116). An Hand der Höhe des Tryptase-Spiegels kann keine sichere Aussage bezüglich des Schweregrades der Erkrankung getroffen werden (94).

Erhöhte Werte von Histaminmetaboliten im 24-Stunden-Urin bzw. von Histamin im Plasma korrelieren ebenso wie erhöhte Tryptase-Werte mit der Mastzellzahl und –aktivierung bei SM (40, 94). Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit im Plasma ist die Bestimmung von Histamin und seinen Metaboliten allerdings methodisch aufwändig und stör anfällig (13) und weder sensitiver noch spezifischer als die Bestimmung der Tryptase (1, 53), so dass sie hauptsächlich im Rahmen wissenschaftlicher Studien durchgeführt wird (13).

Zur Sicherung der Diagnose einer systemischen Mastozytose, insbesondere bei fehlender Hautbeteiligung, entsprechender Symptomatik und erhöhten Tryptasewerten wird bei Erwachsenen eine Biopsie des Knochenmarks empfohlen, da dieses bei systemischer Erkrankung meist mit betroffen, d.h. von Mastzellen infiltriert ist (9, 15, 112). Dabei finden sich typischerweise multifokale dichte Infiltrate von morphologisch abnormen Mastzellen (116), die von eosinophilen Granulozyten umgeben sind (76, 125) und sich immunhistologisch nicht nur mit Antikörpern gegen Tryptase, sondern auch gegen CD2 und CD25 anfärben lassen (15). CD2 und/oder CD25 sind bei Nachweis auf der Oberfläche von Knochenmarks-Mastzellen als Hinweis auf eine systemische Mastozytose zu verstehen (32, 112, 116).

Bei Kindern sollte eine Knochenmarksbiopsie nur bei Verdacht auf eine assoziierte hämatologische Erkrankung oder eine aggressive Form der Mastozytose durchgeführt werden, da der Eingriff sehr belastend ist und die Krankheit bei Kindern ohnehin meist eine spontane Remission aufweist (15).

Das Vorhandensein der Asp816Val-Mutation von c-kit wird in unklaren Fällen durch eine Mutationsanalyse untersucht (15).

Einen weiteren nützlichen Marker für die Diagnose der SM stellt IL-6 dar. Bei systemischer Beteiligung lässt sich ein erhöhter Wert messen, der nicht nur mit dem Plasma-Tryptase-Spiegel (12), sondern auch mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert und die Reifung von Mastzellen fördert (107).

Zwar kann keiner dieser aufgeführten Marker als idealer Krankheitsmarker für Mastozytose bezeichnet werden, dennoch liefert die Bestimmung der verschiedenen Marker insgesamt wertvolle Informationen bezüglich des individuellen Krankheitsstatus (1).

Bei systemischer Mastozytose liefern nicht-invasive Methoden der Bildgebung (z. B. Ultraschall, CT) Informationen über die Größe der Organe. Je nach Krankheitsmanifestationen können auch eine gastrointestinale Endoskopie sowie Röntgen- und Dichteuntersuchungen der Knochen Aufschluss über die Ausprägung der Erkrankung geben (33).

Bei der aggressiven Form der systemischen Mastozytose mit Organfunktionsstörungen kann eine Biopsie der betroffenen Organe Informationen bezüglich des Ausmaßes der Mastzellinfiltration liefern (112).

Bei der sehr seltenen Mastzell-Leukämie lassen sich charakteristischerweise atypische Mastzellen in Knochenmark, verschiedenen Organen und peripherem Blut nachweisen (9, 116). Dabei beträgt der Mastzell-Anteil in Knochenmarks-Ausstrichen mindestens 20%, im peripheren Blut mindestens 10% (116).

## **1.2 Anaphylaxie**

### **1.2.1 Definition und Pathogenese**

Der Begriff Anaphylaxie wird als „Maximalvariante der allergischen Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfasst“ (83) oder als „schwere allergische Reaktion, die rasch auftritt und potenziell tödlich verlaufen kann“ (93) definiert. Der wichtigste zu Grunde liegende Pathomechanismus besteht in einer IgE-vermittelten Aktivierung von Mastzellen und Basophilen im Rahmen einer allergischen Soforttyp-Reaktion meist nach oraler oder injizierter Antigen-Aufnahme, selten auch nach ausgedehntem Haut- oder Schleimhautkontakt. Neben der IgE-vermittelten Anaphylaxie existieren die durch IgG- bzw. IgM-vermittelte Immunkomplex-Anaphylaxie und die durch nicht immunologische („pseudo-allergische“) Reaktionen hervorgerufene Anaphylaxie. Die beiden letzten Formen wurden früher als anaphylaktoide Reaktionen von der IgE-vermittelten Anaphylaxie abgegrenzt (85) und sollten nun als „nicht-allergische Anaphylaxie“ bezeichnet werden (48).

IgE-Antikörper auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen bewirken nach Antigenbindung eine Mediatorfreisetzung aus diesen Zellen und lösen so die anaphylaktischen Symptome aus (85). Als wesentlich für die meisten Veränderungen bei Anaphylaxie (Vasodilation, erhöhte vaskuläre Permeabilität mit Ödembildung, Kontraktion glatter Gefäßmuskulatur) wird freigesetztes Histamin angesehen (13). Dieser Pathomechanismus, der der Mehrzahl aller Anaphylaxien zu Grunde liegt (120), erfordert einen voraus gegangenen Allergenkontakt (85).

Es wurde vermutet, dass Insektenstiche neben dem klassischen IgE-vermittelten Weg bei einigen Patienten auch unabhängig von IgE Anaphylaxie hervorrufen können (72).

IgG- und IgM-Antikörper können durch Aktivierung des Komplement-Systems und die dadurch entstehenden Anaphylatoxine C3a und C5a eine Anaphylaxie hervorrufen („Immunkomplex-Anaphylaxie“) (85).

Pseudo-allergische Reaktionen führen zu einer direkten Aktivierung mit Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten ohne Beteiligung von Antikörpern und können dadurch ebenfalls zur Anaphylaxie führen (85).

### **1.2.2 Auslöser**

Die wichtigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen stellen Medikamente (besonders häufig Penizilline und Sulfonamide (122)), Nahrungsmittelzusatzstoffe, Insektengifte, Aeroallergene und physikalische Faktoren wie z. B. Hitze und Kälte dar (85).

Die vorausgehende Einnahme von Betablockern oder ACE-Hemmern vermag die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion möglicherweise zu verstärken.

Bei einigen Patienten führt erst die Kombination von körperlicher Anstrengung, Infekten oder Stress und gleichzeitiger Allergen-Exposition zur Auslösung einer Anaphylaxie („Summationsanaphylaxie“) (83).

Beispiele für Immunkomplex-Anaphylaxie sind Reaktionen auf Blutprodukte, Dextran oder xenogene Proteine im Rahmen einer Serumkrankheit (85).

Opioide, NSAID, Aspirin, intravenöse Narkotika, Muskelrelaxantien, Volumenersatz- und Röntgenkontrastmittel gelten als Auslöser für pseudo-allergische Reaktionen (85, 95).

### 1.2.3 Klinik

Die klinischen Symptome einer Anaphylaxie resultieren aus der lokalen und systemischen Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen und basophilen Granulozyten (13) und beginnen innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden nach Allergen-Kontakt (83). Gelegentlich tritt zuerst ein Prodromalstadium auf, in dem Betroffene von Angst und Hitzegefühl berichten. Die Symptome manifestieren sich meist zuerst an der Haut in Form von Juckreiz, Rötung, Urtikaria oder Angioödem (83).

Während von den dermalen Symptomen nahezu alle Anaphylaxie-Patienten betroffen sind, werden bei zwei Dritteln auch respiratorische (Obstruktion der Luftwege, Heiserkeit, Husten, Röcheln), bei ca. der Hälfte kardiovaskuläre (Blutdruckabfall nach eventuell anfänglichem Blutdruckanstieg, Arrhythmie, Synkope, Kollaps) und bei einem Viertel gastrointestinale Komplikationen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Inkontinenz) beobachtet (83).

Dabei gilt: Je schneller die Anaphylaxie nach Allergen-Kontakt einsetzt, desto weiter ausgedehnt ist die Symptomatik und desto schlimmer der Ausgang für den Patienten, wobei jedoch auch eine langsam einsetzende Anaphylaxie tödlich enden kann (83).

### 1.2.4 Schweregrad

Die Anaphylaxie wird entsprechend einer Skala nach Ring und Meßmer (s. Tabelle 2) in vier Schweregrade eingeteilt. In Stufe I treten nur kutane, in den Stufen II bis IV außerdem abdominale, respiratorische und kardiovaskuläre Symptome auf. Stufe IV führt auf Grund von Atem- und Herzstillstand zum Tod des Patienten (83).

Tabelle 2: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Meßmer (84))

| Grad | Haut   | Abdomen                 | Respirationstrakt                       | Herz-Kreislauf   |
|------|--|-------------------------|---|--|
| I    | Juckreiz<br>Flush<br>Urtikaria<br>Angioödem                    | -                       | -                                       | -  |
| II   | Juckreiz<br>Flush<br>Urtikaria<br>Angioödem<br>(nicht obligat) | Nausea<br>Krämpfe       | Rhinorrhö<br>Heiserkeit<br>Dyspnoe      | Tachykardie<br>(>20/min)<br>Hypotension<br>(>20mmHg<br>systolisch)<br>Arrhythmie |
| III  | Juckreiz<br>Flush<br>Urtikaria<br>Angioödem<br>(nicht obligat) | Erbrechen<br>Defäkation | Larynxödem<br>Bronchospasmus<br>Zyanose | Schock   |
| IV   | Juckreiz<br>Flush<br>Urtikaria<br>Angioödem<br>(nicht obligat) | Erbrechen<br>Defäkation | Atemstillstand                          | Kreislaufstillstand  |

### 1.2.5 Diagnose

Typischerweise sind nach einem anaphylaktischen Schock wegen intravaskulärem Flüssigkeitsverlust Hämatokrit und Hämoglobin erhöht (77). Weiterhin kann der Nachweis erhöhter Konzentrationen von Mastzellmediatoren bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen Reaktionen (vasovagale Synkope, Hyperventilationstetanie, Herzinfarkt, Lungenembolie) helfen (13).

Dabei ist speziell die Bestimmung der Serumtryptase sinnvoll für die Diagnosestellung einer Anaphylaxie (57): Ein Verhältnis von Gesamttryptase zu  $\beta$ -Tryptase von mindestens zehn gilt als Indikator für systemische Anaphylaxie (94). Während  $\alpha$ -Tryptase („Protryptase“) konstitutiv aus Mastzellen freigesetzt wird, wird  $\beta$ -Tryptase (die reife Form der Tryptase) nur bei Mastzelldegranulation ausgeschüttet (57) und ist demnach nur im Serum bzw. Plasma von Individuen mit einer Anaphylaxie von mindestens einem Schweregrad II erhöht (94). Bei Gesunden liegt die Konzentration der  $\beta$ -Tryptase unter der Nachweisbarkeitsgrenze von 1ng/ml (113).

Ist die Konzentration der  $\beta$ -Tryptase während oder nach einer Anaphylaxie nicht erhöht, deutet dies darauf hin, dass nicht Mastzellen für die Reaktion verantwortlich sind, sondern andere Mechanismen wie z. B. eine Aktivierung von basophilen Granulozyten oder der Anaphylatoxine C3a und C5a (94).

### 1.2.6 Idiopathische Anaphylaxie

Alle Fälle, in denen keine Auslösefaktoren für eine anaphylaktische Reaktion ermittelt werden können, bezeichnet man als idiopathische Anaphylaxie (IA). Sie tritt in den meisten Fällen episodisch auf (56). Die Diagnose „IA“ darf erst nach dem sorgfältigen Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen gestellt werden (s. Tabelle 3), da diese jeweils eine spezielle Therapie erfordern würden (66, 85).

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der idiopathischen Anaphylaxie (56, 66, 78, 85, 116)

---

Karzinoid  
Phäochromozytom  
VIPom  
Gastrinom  
Medulläres Schilddrüsenkarzinom  
Diabetes mellitus (Ketoazidose)

---

Vasovagale Synkope  
Systemische Mastozytose  
Koronare Herzkrankheit  
Panikattacken

Viele der unter IA leidenden Patienten sind Atopiker mit einer besonders schweren Verlaufsform der Anaphylaxie (122).

Die Pathogenese der IA ist bislang ungeklärt (56). Es wurde jedoch nachgewiesen, dass während einer IA der Histamin-Spiegel in Plasma und Urin erhöht ist, weshalb man vermutet, dass den klinischen Symptomen eine episodische systemische Freisetzung von Histamin oder anderen vasoaktiven Substanzen aus Mastzellen oder basophilen Granulozyten bzw. beiden zu Grunde liegt (127). Diese wiederum könnte sich auf folgende Mechanismen zurückführen lassen:

- eine nicht festgestellte Erkrankung (z.B. Mastocytosis occulta)
- Anaphylaxie-fördernde Medikamente (z.B.  $\beta$ -Blocker)
- Sekretion von Histamin-Freisetzungsfaktor aus T-Lymphozyten
- Autoantikörper gegen IgE oder IgE-Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten, die deren Degranulation bewirken
- Angiotensin-II-Mangel
- Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Gestagen beim vom monatlichen Zyklus abhängigen Auftreten von Anaphylaxie bei Frauen (85).

Zum Ausschluss der möglichen Differentialdiagnosen ist es wichtig, eine Untersuchung des Blutbildes und eine Urinanalyse durchzuführen: Im Blut interessiert besonders der Serumtryptasespiegel, da er für die Abgrenzung von einer Anaphylaxie im Rahmen einer systemischen Mastozytose (SM) von Bedeutung ist: Während dieser Wert bei SM stets erhöht ist, liegt er bei einer IA im Normbereich und ist nur während und kurz nach einer anaphylaktischen Reaktion erhöht. Der Nachweis von 5-Hydroxyindolessigsäure bzw.

Katecholaminmetaboliten im 24 h-Urin deutet auf ein der vermeintlich anaphylaktischen Reaktion zu Grunde liegendes Karzinoid bzw. Phäochromozytom hin (66).

Eine allergologische Hauttestung zum Ausschluss von Allergien, die möglicherweise in eine Anaphylaxie gemündet haben, kann ebenfalls aufschlussreich sein (66).

Neben den Laboruntersuchungen ist es außerdem wichtig, der anaphylaktischen Reaktion möglicherweise vorausgehende auslösende Ereignisse auszuschließen, wie z. B.:

- Einnahme von speziellen Nahrungsmitteln/Getränken
- Einnahme von NSAID
- Körperliche Anstrengung
- Insektenstiche
- akute fieberhafte Erkrankungen.

Nur wenn keine zu Grunde liegende Erkrankung festgestellt und kein Auslösefaktor eruiert werden kann, darf von „idiopathischer Anaphylaxie“ gesprochen werden (66, 85), da nach genügend langer Beobachtung bei vielen Patienten doch eine den Reaktionen zu Grunde liegende Diagnose gestellt werden kann (78).

### **1.3 Anaphylaxie und Mastozytose**

Bei Patienten mit Mastozytose verlaufen allergische und pseudo-allergische Reaktionen schwerer als bei nicht von Mastozytose Betroffenen (9, 31) und münden besonders häufig in einen anaphylaktischen Schock (94, 122), insbesondere nach Insektenstichen (5, 55, 75). Vereinzelt wurde von tödlichen Ausgängen berichtet (75). Die Prädisposition für Allergien als mögliche Voraussetzung für eine anaphylaktische Reaktion scheint bei Mastozytose aber im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht zu sein (52, 71, 112).

Aus der klinischen Beobachtung weiß man, dass es auch Patienten gibt, die seit vielen Jahren an Mastozytose leiden, aber noch nie einen anaphylaktischen Schock erlitten haben. Bislang gilt der Zusammenhang zwischen Mastozytose und Anaphylaxie als nicht berechenbar (64). Untersuchungen zur Häufigkeit von Anaphylaxie bei Mastozytose liegen nur in sehr geringem Umfang und zu einem begrenzten Patientenkollektiv vor (104, 110), während Untersuchungen zu Schweregrad und Auslösefaktoren von Anaphylaxie bei Mastozytose bislang nicht durchgeführt wurden.

## **1.4 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit sollten Häufigkeit und Auslösefaktoren von anaphylaktischen Reaktionen bei Mastozytosepatienten ermittelt und für Anaphylaxie bei Mastozytose prädisponierende Faktoren sowie zu Grunde liegende Pathomechanismen aufgedeckt werden.

Dabei wurden sowohl anamnestische Angaben von Patienten zum Krankheitsverlauf, klinische Untersuchungen zur Beschreibung des Hautbildes, zur Feststellung einer systemischen Beteiligung und zum Schweregrad der Erkrankung sowie Angaben zu Anaphylaxie bei Mastozytose aus der Literatur berücksichtigt. Ferner wurden verschiedene experimentelle Untersuchungen durchgeführt.

Letztendlich sollten die verschiedenen Untersuchungen es ermöglichen, eventuelle Risikogruppen unter Mastozytose-Patienten abzugrenzen, die für anaphylaktische Reaktionen besonders gefährdet sein könnten.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Auswertung von Patientenberichten aus der Literatur**

Anhand sämtlicher über an die beiden Münchener Universitätskliniken angegliederte Bibliotheken, per Fernleihe und über Internet bestellbare Fachliteratur aus den Jahren 1927 bis einschließlich März 2006 zu Patienten mit Anaphylaxie bei Mastozytose (s. Appendix II) wurden die beschriebenen Auslösefaktoren für Anaphylaxie, der Ablauf und die Häufigkeit der verschiedenen Schweregrade in Assoziation mit verschiedenen Krankheitskategorien bei Erwachsenen und Kindern untersucht. Dabei wurden alle anaphylaktischen Reaktionen berücksichtigt, die mindestens einer Reaktion vom Grad II entsprachen oder von den Autoren selbst als Anaphylaxie bezeichnet wurden. Die Internetrecherche erfolgte über die Internet-Suchprogramme Medline und Google sowie die Suchmaschinen der oben genannten Bibliotheken unter Eingabe des Suchbegriffes „Anaphylaxie und Mastozytose“ bzw. „anaphylaxis and mastocytosis“.

### **2.2 Patienten**

46 Kinder (Alter 0-17 Jahre, Mittelwert 3 Jahre; 19 weiblich, 27 männlich) und 74 Erwachsene (Alter 22-73 Jahre, Mittelwert 44 Jahre; 48 weiblich, 26 männlich) mit Mastozytose, die zwischen Mai 2002 und Dezember 2005 die Mastozytose-Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein besuchten, wurden in eine prospektive Studie aufgenommen, deren Ziel es war, Lebenszeitprävalenz, Schweregrad, klinische Charakteristika und Auslösefaktoren von Anaphylaxie bei Kindern und Erwachsenen mit Mastozytose zu ermitteln.

Die Charakterisierung der Patienten erfolgte anhand anamnestischer Angaben. Zu diesem Zweck wurden zwei von PD Dr. Knut Brockow an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München speziell entwickelte standardisierte Fragebögen (s. Appendix I) gemäß den Patientenangaben ausgefüllt und hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Anaphylaxie, der verschiedenen Symptome bei Anaphylaxie und der individuellen Krankheitsverläufe und –symptome analysiert. Insbesondere wurden das Auftreten von Flush, abdominalen Schmerzen, Diarrhoe, Nausea, Rhinitis, Dyspnoe, Tachykardie und Hypotonie, der Beginn der ersten Symptome sowie die Faktoren, die zu Hautanschwellung, Flush und Anaphylaxie führten, erfasst. Die Patienten wurden außerdem nach einer bestehenden Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln befragt.

Der jeweilige Schweregrad einer aufgetretenen Anaphylaxie wurde entsprechend der Schweregradskala nach Ring und Meßmer (s. Tabelle 2) festgelegt. Außerdem wurde die Art der Akuttherapie des anaphylaktischen Schocks erfragt, falls ein solcher aufgetreten war (Welche Medikamente wurden gegeben, wurden sie durch den Patienten selbst, durch den Notarzt oder im Krankenhaus appliziert?).

## **2.3 Klinische Untersuchungen**

### **2.3.1 Klassifikation und Ausdehnung der Hautbeteiligung**

Bei allen Patienten mit Mastozytose erfolgte eine Klassifikation der Hautbeteiligung (falls vorhanden) in Urticaria pigmentosa (UP), Mastozytom, diffuse kutane Mastozytose oder Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP). Bei vorhandener Hautbeteiligung wurde außerdem untersucht, ob sich durch mechanische Irritation ein Anschwellen der Hautläsionen und damit das für die Krankheit pathognomonische Darier-Zeichen auslösen ließ. Zur Sicherung der Diagnose wurde eine Hautbiopsie durchgeführt.

Die Ausdehnung des Hautbefalls mit kutaner Mastozytose wurde entsprechend einer Technik bestimmt, die auch zur Bewertung von Verbrennungen dient (im Fragebogen in Appendix I als „Scorup“ bezeichnet analog dem zur Einschätzung der Ausdehnung des Hautbefalls bei Atopischer Dermatitis benutzten „Scorad“, wobei die Endung „ad“ durch „up“ als Abkürzung für Urticaria pigmentosa ersetzt wurde). Sie wurde als Prozentanteil der gesamten Körperoberfläche angegeben. Außerdem wurden der Durchmesser der Hautläsionen, der Prozentanteil des Hautbefalls in einem Handflächen-großen Areal (ca. 1% der Körperoberfläche), in dem die Läsionen am dichtesten zueinander standen, sowie die Farbe, die Morphologie und eine eventuelle Konfluenz der einzelnen Läsionen bestimmt.

### **2.3.2 Untersuchungen zur Ermittlung einer systemischen Beteiligung**

Weiterhin wurde bei fast allen Patienten der Tryptaseserumspiegel mit Hilfe des UniCAP-Systems der Firma Phadia AB, Freiburg, bestimmt, wobei ein über 20 ng/ml erhöhter Wert als Hinweis auf systemische Mastozytose gedeutet wurde. Zur Sicherung der systemischen Beteiligung wurde bei allen erwachsenen Patienten eine Knochenmarksbiopsie empfohlen. Zudem wurden bei einigen Patienten Biopsien aus Gastro- bzw. Koloskopien auf die Anwesenheit von Mastzell-Aggregaten untersucht.

Eventuelle Organomegalien im Rahmen einer systemischen Beteiligung wurden sonographisch abgeklärt.

### **2.3.2.1 Bestimmung des Tryptaseserum- und Gesamt-IgE-Spiegels**

Die Messung der Gesamttryptase- und Gesamt-IgE-Konzentrationen im Serum der Patienten erfolgte in vitro ebenfalls mit Hilfe des UniCAP-Systems der Firma Phadia AB, Freiburg, in Form eines Sandwich-Immunoassays. Der Assay verwendet Zelluloseschwammteilchen, die sich an der Wand zahlreicher kleiner Reaktionsgefäße befinden, als Festphase. Dadurch wird eine sehr hohe Bindungskapazität und somit auch Messgenauigkeit erzielt und der Messbereich im Vergleich zu herkömmlichen Assays vergrößert.

### **2.3.2.2 Knochenmarksuntersuchung**

Nach einer Färbung mit Giemsa und Toluidinblau wurde der Knochenmarksausstrich auf das Vorhandensein von multifokalen dichten Mastzellinfiltraten, auf eine eventuell vorhandene Mutation von c-kit und die Expression der Oberflächenmarker CD2 und CD25 auf der Oberfläche von Mastzellen hin untersucht. Nach Beurteilung des Prozentanteils der Mastzellen an allen nukleären Zellen im Knochenmark und deren Morphologie (s. Tabelle 1) konnte die Diagnose einer SM mit entsprechender genauerer Einteilung gestellt oder ausgeschlossen werden.

## **2.4 Experimentelle Untersuchungen**

### **2.4.1 Stimulation von Mastzellen in einer Hautbiopsie**

Diese Untersuchung wurde an folgenden drei Gruppen Erwachsener durchgeführt:

- Fünf gesunde Kontrollprobanden
- Fünf Patienten mit Mastozytose, bei denen mindestens einmal eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist
- Fünf Patienten mit Mastozytose, bei denen noch nie eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist

Den Mastozytose-Patienten mit und ohne Anaphylaxie sowie den Probanden wurde in örtlicher Betäubung eine Hautbiopsie mit einer 4mm-Stanze entnommen. Diese wurde sofort in ein mit 500 µl RPMI 10%FCS-Medium (Invitrogen GmbH, Karlsruhe) gefülltes Röhrchen gegeben und bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach 24 Stunden wurde das Biopsiematerial mit verschiedenen Stimuli für jeweils 30 Minuten inkubiert, von denen angenommen wird, dass sie eine Degranulation von Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten bei Mastozytose auf nicht-immunologischem Weg bewirken: mechanischer Reiz, Kälte, Hitze, Codein und anti-IgE-Antikörper (105).

24 Stunden nach Entnahme der Biopsie wurde diese mit einer sterilen Pinzette in ein neues Röhrchen mit 500 µl RPMI 10% FCS-Medium überführt und für 20 Minuten dort belassen. Danach wurde die Biopsie im Röhrchen eine Minute lang auf der höchsten Stufe eines Vortex-Schüttlers einem mechanischen Reiz ausgesetzt. Nach weiteren neun Minuten wurde die Biopsie in ein neues Röhrchen mit 500 µl RPMI 10% FCS-Medium überführt, welches für 30 Minuten im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt wurde. Anschließend wurde die Biopsie in wiederum einem neuen Röhrchen mit 500 µl RPMI 10% FCS-Medium für weitere 30 Minuten in den Brutschrank bei 37°C gestellt. Danach wurde die Biopsie erneut in ein neues Röhrchen gegeben, das 450 µl RPMI 10% FCS-Medium und 50 µl Codein 0,3% (Sigma-Aldrich GmbH, Taufkirchen) enthielt, und für weitere 30 Minuten belassen. Schließlich wurde die Biopsie in ein Röhrchen überführt, das 497,5 µl RPMI 10% FCS-Medium und 2,5 µl anti-IgE-Antikörper (Biosource, Nivelles, Belgien) enthielt und noch einmal 30 Minuten belassen. Im Anschluss an die jeweilige Stimulation und nach Herausnehmen der Biopsie wurde jedes Röhrchen sofort bei -70°C tief gefroren. Das Röhrchen, in dem die Biopsie 24 Stunden aufbewahrt wurde, wurde als Basis gekennzeichnet.

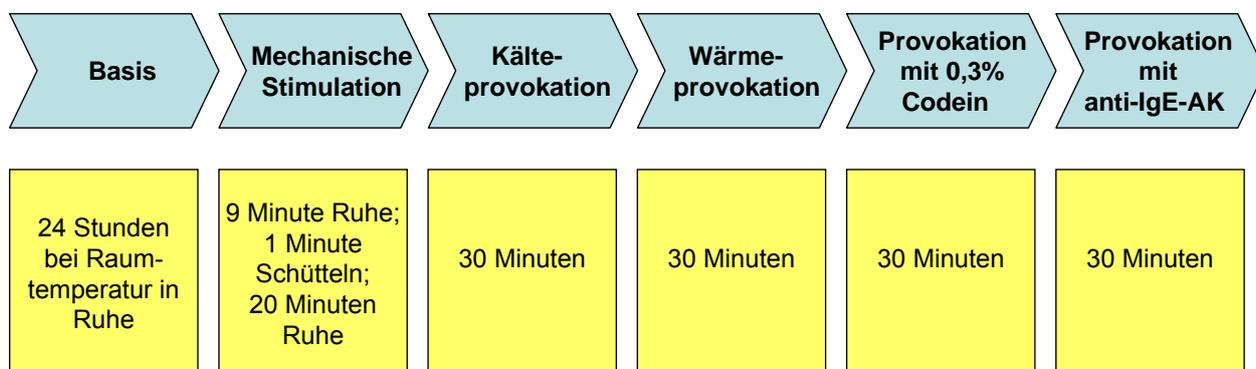


Abbildung 3: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Stimulation der in der Hautbiopsie enthaltenen Mastzellen

## 2.4.2 Isolierung und Stimulation von peripheren mononukleären Blutzellen

Diese Untersuchung wurde an folgenden Gruppen Erwachsener durchgeführt:

- Fünf gesunde Kontrollprobanden
- Fünf Patienten mit Mastozytose, bei denen mindestens einmal eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist
- Vier Patienten mit Mastozytose, bei denen noch nie eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist

Die Fraktion der peripheren mononukleären Zellen, die unter anderem die an der Entstehung von Anaphylaxie beteiligten basophilen Granulozyten (85) enthält, wurde aus dem Blut der Patienten und Kontrollpersonen nach dem Verfahren der PBMC ("peripheral blood mononuclear cells") -Isolierung gewonnen und anschließend mit den unter 2.4.1 beschriebenen Reizen stimuliert.

Dazu wurden die Zellen zunächst mit RPMI 10% FCS-Medium (Invitrogen GmbH, Karlsruhe) so verdünnt, dass 2 Millionen Zellen in je 1 ml Medium suspendiert vorlagen. Je 1 ml bzw. 950 µl (s.u.) der Suspension wurde in 15 ml-Falcon-Tubes gegeben. Anschließend wurde die Stimulation durchgeführt:

- Ein Tube mit 1 ml der Suspension wurde eine Minute lang auf der höchsten Stufe eines Vortex-Schüttlers einem mechanischen Reiz ausgesetzt.
- Ein Tube mit 1 ml der Suspension wurde für eine halbe Stunde in den Kühlschrank bei 4°C gestellt.
- Ein Tube mit 1 ml der Suspension wurde für eine halbe Stunde im Warmbad bei 45°C belassen.
- In zwei Tubes mit 950 µl der Zellsuspension wurden je 50µl Codein 0,3% (Sigma-Aldrich GmbH, Taufkirchen) gegeben.
- In zwei Tubes mit 1 ml der Suspension wurden je 4,5 µl anti-IgE-Antikörper (Biosource, Nivelles, Belgien) gegeben.

Bei ausreichend vorhandener Zellsuspension, wurden die ersten drei Schritte ebenfalls mit jeweils zwei Tubes durchgeführt.

Je zwei Tubes mit 1 ml der Suspension dienten zur Kontrolle und wurden als Basis bezeichnet. Nach 24 Stunden wurden die Tubes 10 Minuten lang bei 1200 Umdrehungen zentrifugiert und anschließend je 940 µl des Überstandes bei -70°C tief gefroren.

### **2.4.3 Bestimmung des in den stimulierten Proben freigesetzten Histamins**

Die Bestimmung der Konzentration des durch Mastzellen (in den Hautbiopsien enthalten) bzw. durch basophile Granulozyten (mit der Fraktion der peripheren mononukleären Zellen aus dem Blut isoliert) während der oben beschriebenen Stimulationen freigesetzten Histamins erfolgte mittels eines nach dem Kompetitionsprinzip funktionierenden ELISAs der Firma Beckman Coulter GmbH, Krefeld. Das in den Proben enthaltene Histamin konkurriert dabei, nachdem es durch Azylierung chemisch modifiziert wurde, während der Inkubation mit einem Histamin-Alkaliphosphat-Konjugat um eine Bindungsstelle an einem auf der Wellplatte befestigten monoklonalen Antikörper. Die gebundene enzymatische Aktivität wird nach dem Abwaschen aller ungebundenen Substrate durch den Zusatz eines chromogenen Stoffes detektiert, wobei die Intensität der Farbe umgekehrt proportional zur in den Proben enthaltenen Histaminkonzentration zu werten ist. Die verschiedenen Werte der drei Gruppen, die in nM angegeben wurden, konnten anschließend untereinander verglichen werden.

### **2.4.4 In vitro-Testungen**

#### **2.4.4.1 Bestimmung des Serum IL-6-Spiegels**

Der IL-6-Spiegel, der in bisherigen Untersuchungen bei Patienten mit systemischer Mastozytose erhöht war (4), wurde mittels eines „Quantikine® Human IL-6-Immunoassays“ der Firma R&D Systems GmbH, Wiesbaden, im Blut der Patienten ermittelt.

Dieser Assay bedient sich der sogenannten Sandwich-Methode, d.h. für IL-6 spezifische monoklonale Antikörper sind auf einer Wellplatte fixiert. Standard und Serum werden aufgebracht, wobei das gesamte vorhandene IL-6 an den immobilen Antikörper gebunden wird. Nach dem Abwaschen aller ungebundenen Substanzen wird ein Enzym-markierter polyklonaler Antikörper, der ebenfalls für IL-6 spezifisch ist, auf die Platte gegeben. Es folgt ein weiterer Waschgang, um alle ungebundenen Enzym-markierten Antikörper zu entfernen. Nach einer Inkubationszeit wird eine Amplifikationslösung hinzugefügt, wodurch eine Farbentwicklung stattfindet, die der Konzentration von gebundenem IL-6 direkt proportional ist.

#### **2.4.4.2 Bestimmung der DAO-Aktivität**

Die Ermittlung der Aktivität des Enzyms Diaminoxidase (DAO) erfolgte durch einen Radioextraktionsassay (REA) der Firma Immundiagnostik AG, Bensheim, über die Konzentrationsbestimmung eines Reaktionsproduktes. Als Substrat dient bei diesem Assay mit  $^3\text{H}$  radioaktiv markiertes Putrescin. Bei dem Reaktionsprodukt handelt es sich um radioaktives  $\Delta^1$ -Pyrrolin, welches mittels Flüssigphasenextraktion in ein organisches Lösungsmittel überführt wird. Die Radioaktivität wird in einem Betacounter bestimmt, wobei die gemessene Radioaktivität direkt proportional der DAO-Aktivität der Probe ist.

#### **2.4.4.3 Bestimmung des $\beta$ -Tryptase-Spiegels**

Außerdem wurde mit Hilfe eines speziellen Sandwich-Immunoassays im Labor von Lawrence Schwartz in Richmond, Virginia, USA der  $\beta$ -Tryptase-Spiegel aus Serumproben der Patienten bestimmt. Der Assay benutzt zwei monoklonale Antikörper (G4 und G5), um im Serum enthaltene  $\beta$ -Tryptase zu fixieren und anschließend zu markieren. Die Detektionssensitivität des Assays beträgt 1 ng/ml. Dieser Wert ist im Serum Gesunder normalerweise niedriger und damit nicht messbar und wurde in bisherigen Studien nur bei systemischer Anaphylaxie überschritten (94).

## 2.5 Statistische Analyse

Datenanalyse und Statistik wurden EDV-gestützt unter Anwendung der Programme „Microsoft Excel für Windows XP“ und „SPSS 12.0 für Windows“ durchgeführt.

Für Vergleiche von statistischer Signifikanz wurden für quantitative Analysen der Mann-Whitney U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test und für qualitative Analysen der Chi Quadrat-Test jeweils zweiseitig durchgeführt, um Unterschiede zwischen den verschiedenen analysierten Gruppen darzustellen. Ein p-Wert  $<0,05$  wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

Beim multiplen Testproblem wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet.

Zusammenhänge zwischen stetigen Merkmalen wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten untersucht.

Bei quantitativen Daten wurden außerdem für die deskriptive Auswertung Mittelwert und Standardabweichung ermittelt.

Qualitative Größen wurden zusätzlich durch ihre Häufigkeitsverteilung beschrieben.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Auswertung der Literatur zu Anaphylaxie bei Mastozytose**

#### **3.1.1 Angaben zu verwendeter Literatur und beschriebenen Patienten**

Durch systematische Datensuche mit Medline und anderen kreuzreferierenden Übersichts- und Einzelartikeln zu Mastozytose und Anaphylaxie wurden in 50 Case Reports, 12 Case Series und 14 Studien 159 Erwachsene (Alter 25-79 Jahre, Mittelwert 47 Jahre; 67 weiblich, 41 männlich, zu 51 keine Angabe) und 13 Kinder (Alter 0-15 Jahre, Mittelwert 2 Jahre; sechs weiblich, sieben männlich) erfasst. Den Literaturangaben zufolge traten 258 anaphylaktische Episoden bei erwachsenen Patienten (im Mittel 1,6 anaphylaktische Episoden pro Patient) und 16 bei Kindern auf (im Mittel 1,2 anaphylaktische Episoden pro Patient) (s. Appendix II).

#### **3.1.2 Einteilung der Patienten nach Krankheitskategorie**

Mit den in der Literatur vorhandenen Angaben ließ sich ermitteln, dass 23 erwachsene Patienten und alle 13 Kinder an einer KM, 36 Erwachsene an einer SM mit Hautbeteiligung und 43 Erwachsene an einer SM ohne Hautbeteiligung erkrankt waren. Bei 40 weiteren erwachsenen Patienten wurde die Diagnose einer SM erwähnt, jedoch ohne Angaben zum Hautbild. Zu den restlichen beschriebenen Erwachsenen gab die Literatur keine Hinweise bezüglich der Krankheitskategorie.

#### **3.1.3 Grad der Anaphylaxie in Assoziation mit den häufigsten Auslösefaktoren**

Als häufigste Auslöser für sehr schwere und teilweise tödliche Reaktionen (Grad IV) bei erwachsenen Patienten konnten Wespenstiche (43%) sowie unbekannte oder in der Literatur nicht erwähnte Auslöser (29%) identifiziert werden (s. Tabelle 4). Unbekannte Auslöser (56%) und Hymenopterenstiche allgemein (27%) führten außerdem am Häufigsten zu schweren Reaktionen (Grad III) bei Erwachsenen. Zu weniger schweren Reaktionen (Grad II) kam es bei Erwachsenen am Häufigsten ebenfalls ohne erkennbaren Auslöser (65%), an zweiter Stelle rangierten Medikamente (22%), von denen wiederum Aspirin am Häufigsten Reaktionen hervorrief. Bei einem Mastozytosepatienten mit Zedernpollenallergie trat eine Anaphylaxie vom Grad III nach der Ausübung von Sport bei Zedernpollenexposition auf.

In Tabelle 4 werden im Folgenden Wespen- und Bienenstiche wenn möglich gesondert dargestellt. Häufig war der Literatur jedoch nur die wenig präzise Angabe „Hymenopterenstich“ zu entnehmen, so dass unter dem ebenso bezeichneten Punkt in der Tabelle sowohl die gesondert aufgeführten Wespen- und Bienenstiche als auch die unspezifizierten Hymenopterenstiche dargestellt sind.

Tabelle 4: Häufigste Auslösefaktoren und Schweregrad der Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose

| Auslösefaktoren                                | Grad I | Grad II | Grad III | Grad IV |
|--|--------|---------|----------|---------|
| <b>Nahrungsmittel</b>                          |        |         | 2        |         |
| <b>Alkohol</b>                                 |        | 2       | 2        |         |
| <b>Hymenopterenstiche</b>                      |        | 10      | 17       | 1       |
| Wespenstiche                                   |        | 1       | 13       | 3       |
| Bienenstiche                                   |        |         | 4        |         |
| <b>Medikamente</b>                             |        | 19      | 18       |         |
| ASS  |        | 9       | 6        |         |
| NSAID  |        | 3       | 2        |         |
| Lokalanästhetika                               |        | 1       | 2        |         |
| Opioide  |        | 1       | 3        |         |
| Penicillin                                     |        |         | 2        |         |
| andere Medikamente                             |        | 5       | 3        |         |
| <b>RKM</b>                                     |        |         | 2        |         |
| <b>Allgemeinanästhesie</b>                     | 1      | 1       |          | 1       |
| <b>Operationen und diagnostische Eingriffe</b> |        | 2       | 3        |         |
| <b>unbekannt</b>                               | 1      | 57      | 70       | 2       |

Unter „andere Medikamente“ sind in Tabelle 12 Dipyridamol, Antilymphozytenglobulin, Vincristin sowie die Kombination von Flucloxacillin und einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum, von Scopolamin und einem Opioid, von Aspirin und Trimethobenzamid und von Valium und einem Lokalanästhetikum (bei je einem Patienten) zusammengefasst. Weitere Reaktionen wurden beschrieben bei adaptiver Deaktivierung gegen Aspirin, bei akutem Infekt (je zwei Patienten) sowie bei Kälte, Temperaturwechsel, bei Bienen- und

Wespengifthyposensibilisierung, nach Stich von einem nicht identifizierten Insekt, nach Ameisenbiss, bei Anstrengung und bei Geschlechtsverkehr (je ein Patient).

Bei Kindern wurden sehr schwere bzw. tödliche Reaktionen (Grad IV) ebenfalls am Häufigsten durch unbekannte Auslöser (75%) hervorgerufen (s. Tabelle 5). Genauso verhielt es sich bei den schweren (Grad III) und weniger schweren Reaktionen (Grad II), die zu 85% bzw. 60% durch nicht aus der Literatur ersichtliche bzw. komplett unbekannte Auslöser hervorgerufen wurden.

Die drei durch unbekannte Auslöser hervorgerufenen anaphylaktischen Reaktionen vom Grad IV endeten für die betroffenen Kinder (n=3), bei denen ein generalisierter Befall der Haut mit der bullösen Form der kutanen Mastozytose diagnostiziert worden war, letal. Bei zwei der drei Kinder wurde eine massive Blasenbildung der Hautläsionen im Verlauf der Reaktion beobachtet. Die einzige anaphylaktische Reaktion vom Grad IV, bei der ein Auslöser ermittelt werden konnte (Allgemeinanästhesie), endete dank erfolgreicher Reanimation für das betroffene Kind, das ebenfalls an der bullösen Form der kutanen Mastozytose litt, nicht tödlich.

Tabelle 5: Auslösefaktoren und Schweregrad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose

| Auslösefaktoren          | Grad I | Grad II | Grad III | Grad IV |
|--------------------------|--------|---------|----------|---------|
| unbekannt                |        | 3       | 6        | 3       |
| Nahrungsmittel           |        | 1       |          |         |
| mechanischer Reiz        |        | 1       |          |         |
| Hitze                    |        |         | 1        |         |
| Allgemein-<br>anästhesie |        |         |          | 1       |

### 3.1.4 Symptome und Beteiligung von Organsystemen während Anaphylaxie

Während die meisten der während anaphylaktischer Episoden geschilderten Symptome (Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Atemnot, Tachykardie) in keiner signifikant unterschiedlichen Häufigkeit zwischen Kindern und Erwachsenen mit Mastozytose auftraten, kam es den Literaturangaben zufolge bei Erwachsenen deutlich öfter zu Hypotension als bei Kindern (s. Abbildung 4). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch auch in diesem Fall nicht nachgewiesen werden. In Bezug auf die verschiedenen Organsysteme wurden bei Erwachsenen während Anaphylaxie mit Abstand am Häufigsten kardiovaskuläre Symptome geschildert (80%; n=127), gefolgt von Symptomen des Gastrointestinaltraktes (42%; n=67), der Haut (n=66) (je 42%) und des Respirationstraktes (36%; n=57) (s. Abbildung 5). Bei Kindern hingegen traten gastrointestinale Symptome (85%; n=11) etwas öfter als kardiovaskuläre Symptome (77%; n=10) auf, respiratorische und kutane Symptome wurden jeweils von 54% (n=7) der Kinder berichtet.

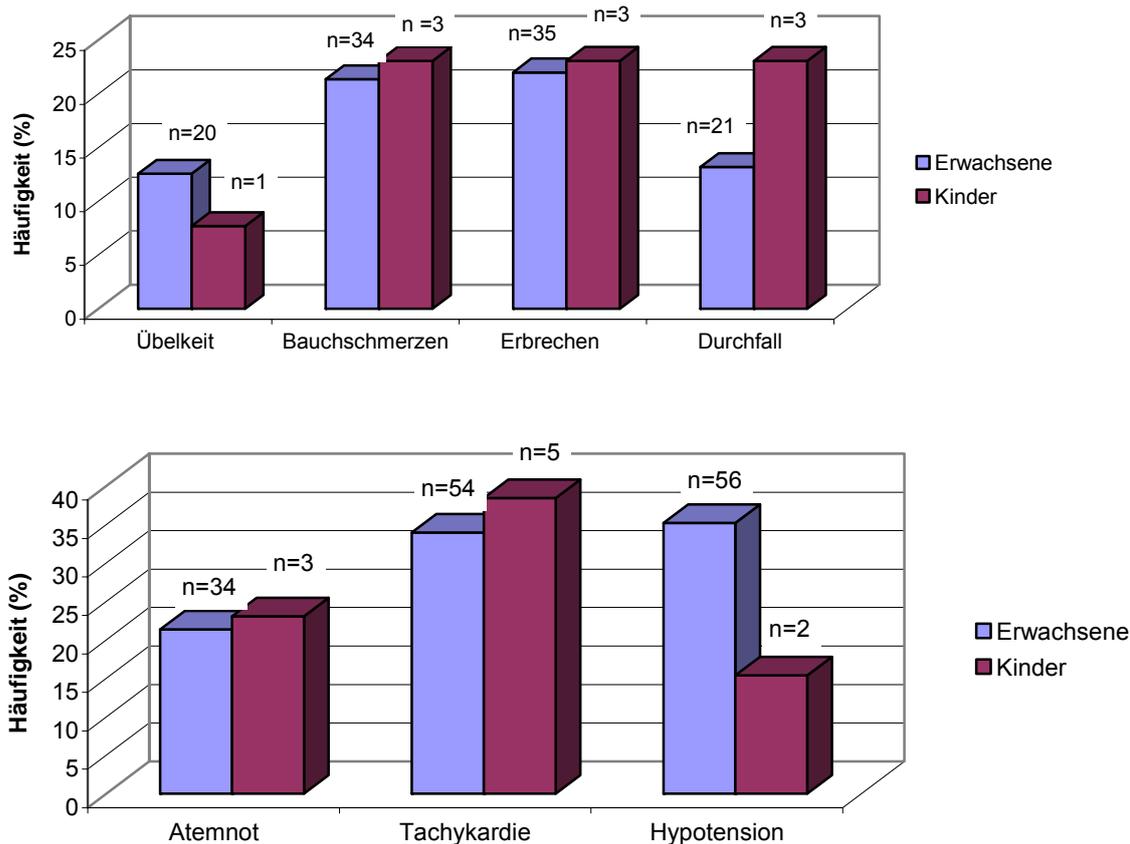


Abbildung 4: Geschilderte Symptome während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose

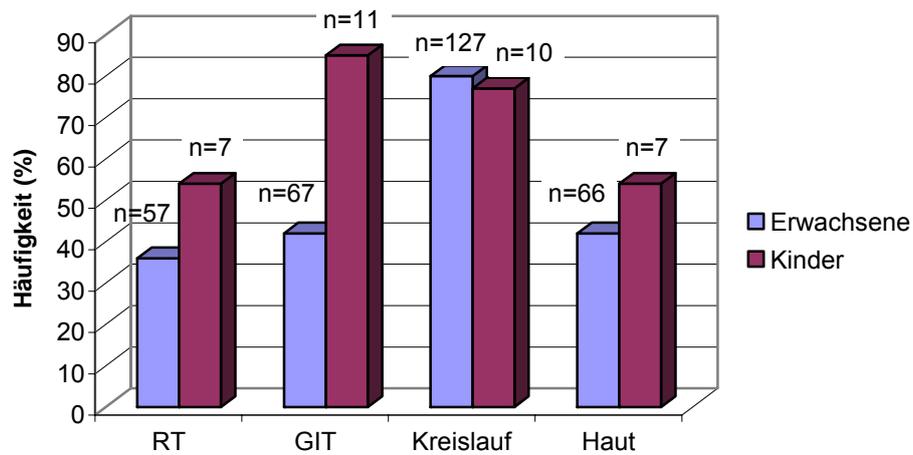


Abbildung 5: Organsystembeteiligung während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose

Über Prodromi einer anaphylaktischen Reaktion in Form von Kopfschmerzen klagten laut Angaben aus der Literatur 17% (n=27), über Parästhesien 9% der erwachsenen Patienten (n=15). Weitere in der Literatur erwähnte und keinem der oben aufgeführten Organsysteme zugeordnete Symptome waren Brustschmerzen bei 9% der Erwachsenen (n=15) und einem Kind sowie Temperaturerhöhung bei 9% der Erwachsenen (n=14) und einem Kind.

### 3.1.5 Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie

Die Mehrzahl der erwachsenen Patienten (n=104; 69%) erlebte laut Angaben aus der Literatur als schwerste Reaktion eine Anaphylaxie vom Grad III (s. Abbildung 6). Bei einem Patienten stellte eine Anaphylaxie vom Grad I die schwerste Reaktion dar, bei 37 Patienten (25%) trat maximal eine Anaphylaxie vom Grad II und bei acht Patienten (5%) maximal eine Anaphylaxie vom Grad IV auf.

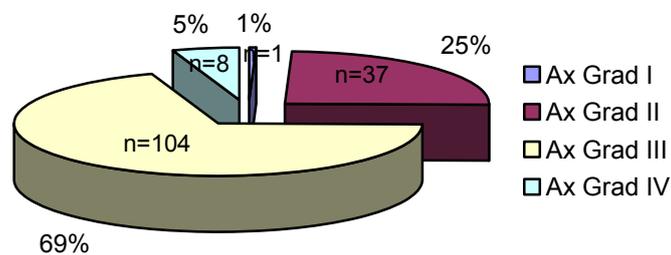


Abbildung 6: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose

Bei der Mehrzahl der Kinder (n=5; 38%) trat als schwerste Reaktion ebenfalls eine Anaphylaxie vom Grad III auf (s. Abbildung 7). Bei je vier Kindern (31%) stellten eine Anaphylaxie vom Grad II und eine Anaphylaxie vom Grad IV die schwersten anaphylaktischen Reaktionen dar. Im Vergleich zu erwachsenen Patienten kam es bei Kindern signifikant häufiger zu einer Anaphylaxie vom Grad IV (p=0,011).

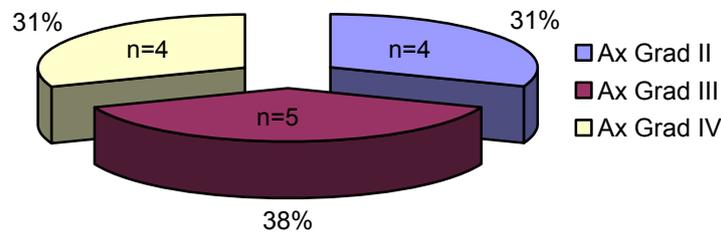


Abbildung 7: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose

### 3.1.6 Anaphylaxie mit Bewusstlosigkeit

Bewusstlosigkeit trat bei 73 von 258 (28%) anaphylaktischen Reaktionen auf, die von erwachsenen Patienten mit Mastozytose berichtet wurden. Von 159 erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie waren laut Anamnese 62 mindestens einmal bewusstlos (39%). Bei 14 Patienten trat die Bewusstlosigkeit ohne andere Symptome einer Anaphylaxie auf.

Als die häufigsten identifizierten Auslöser für Anaphylaxie mit resultierender Bewusstlosigkeit konnten Hymenopterenstiche bei acht erwachsenen Patienten ermittelt werden (13%), jedoch kam es weit öfter (bei 50 erwachsenen Patienten; 81%) zu Bewusstlosigkeit ohne erkennbaren bzw. in der Literatur erwähnten Auslöser. Bei je einem Patienten trat die Bewusstlosigkeit nach dem Essen, nach dem Genuss einer größeren Alkoholmenge (drei bis vier Liter Bier und Schnaps), nach der intraartikulären Injektion von Lidocain und Methylprednisolon bei Schulterbeschwerden sowie nach sportlicher Aktivität während Zedernpollenflug bei einem Patienten mit Zedernpollenallergie auf.

Bei zwei von 16 anaphylaktischen Episoden (13%) bei Kindern mit Mastozytose kam es ebenfalls zur Bewusstlosigkeit. Davon betroffen waren zwei von insgesamt 13 Kindern mit Anaphylaxie (15%). Bei einem der beiden Kinder trat die Bewusstlosigkeit ohne andere anaphylaktische Symptome auf.

Zu den beiden Episoden mit Bewusstlosigkeit bei Kindern führte einmal Hitze in Form eines heißen Bades, im zweiten Fall war kein Auslöser nachvollziehbar.

Ohnmacht während in der Literatur aufgeführter anaphylaktischer Reaktionen trat bei Kindern mit Mastozytose signifikant weniger häufig auf als bei Erwachsenen mit Mastozytose ( $p=0,007$ ).

### 3.1.7 Letale Anaphylaxie

Bei sechs von 159 erwachsenen Patienten (4%) wurden anaphylaktische Reaktionen mit tödlichem Ausgang beschrieben (s. Abbildung 8). Bei zwei Patienten konnten Wespenstiche als Auslöser der Reaktionen identifiziert werden, bei zwei weiteren Patienten blieb der Auslöser unklar. Bei je einem Patienten kam es perioperativ zu der tödlichen Reaktion während Allgemeinanästhesie bzw. nach einer Thoraxoperation.

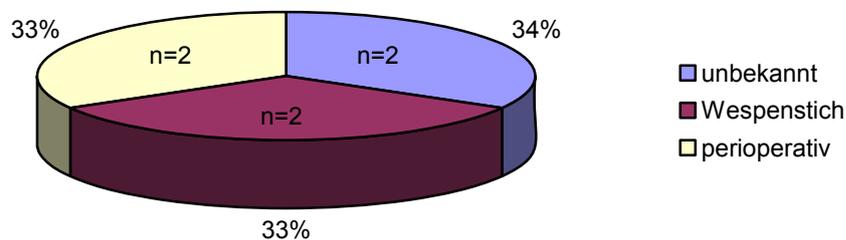


Abbildung 8: Auslöser für letale Anaphylaxien bei Erwachsenen mit Mastozytose

Bei drei der Erwachsenen, bei denen tödlich verlaufende Anaphylaxien beschrieben wurden, war laut Literaturangaben eine SM mit Hautbeteiligung diagnostiziert worden (UP bei zwei, TMEP bei einem Patienten). Zwei Patienten litten an einer SM ohne Hautbeteiligung und bei einem Patienten ging aus der Literatur lediglich die Diagnose einer SM hervor ohne Erwähnung des Hautbildes.

Bei drei von 13 Kindern (23%) wurden tödlich endende anaphylaktische Reaktionen beschrieben. Bei Keinem konnte der Auslöser identifiziert bzw. aus der Literatur nachvollzogen werden (s. Appendix II). Alle drei Kinder mit letaler Anaphylaxie litten an der bullösen Form der KM.

### **3.1.8 Akuttherapie der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose**

In der Literatur fanden sich Angaben zur Akuttherapie des anaphylaktischen Schocks bei 27 von 159 beschriebenen Erwachsenen (17%) (davon bei allen sechs beschriebenen Erwachsenen mit tödlich verlaufender Anaphylaxie) und bei sieben der 13 beschriebenen Kinder (54%) (davon bei einem der drei Kinder mit tödlich verlaufender Anaphylaxie). Die Therapie erfolgte jeweils im Krankenhaus.

Bei der Mehrzahl der beschriebenen erwachsenen Patienten (n=19; 70%) wurde Adrenalin in der Akutbehandlung des Schocks eingesetzt, davon bei vier Erwachsenen mit dennoch tödlich verlaufender Anaphylaxie. Meist wurde es in Kombination mit Antihistaminika und Kortison appliziert (bei neun Patienten, davon bei einer Patientin mit tödlich verlaufender Anaphylaxie (75)) (17, 39, 47, 72, 75, 80, 111, 129), bei drei Patienten wurde es nur in Verbindung mit Antihistaminika verabreicht (72, 74, 75). Bei zwei weiteren Patienten erfolgte die Gabe in Kombination mit Kortison (31, 41). Die Kombinationstherapie aus Antihistaminika und Adrenalin endete bei zwei Patienten tödlich (74, 75). In einem weiteren Fall mit tödlichem Ausgang bei perioperativem Auftreten der Anaphylaxie wurde Adrenalin in Verbindung mit Kristalloiden und Kolloiden verabreicht (118). Bei vier Patienten wurde ausschließlich Adrenalin verwendet (95, 111, 120, 123). Bei einer Patientin wurde Kortison in Verbindung mit Noradrenalin appliziert (8), bei einer anderen kam nur Kortison zum Einsatz (98), bei einer weiteren Patientin mit tödlich verlaufender Anaphylaxie wurde Kortison aufgrund eines gleichzeitig bestehenden Infektes zusammen mit Antibiotika verabreicht (28). Bei drei Patienten dienten Antihistaminika als einziges Akutmedikament, davon bei einem Patient mit tödlichem Ausgang der anaphylaktischen Reaktion (50, 89). Bei zwei Patienten wurde ausschließlich Volumen in Form von Kolloiden infundiert (26, 42).

Bei zwei der sieben Kinder (29%) wurde Adrenalin als Akutmedikament eingesetzt, bei einem davon nach einer Anaphylaxie vom Grad II (38), beim anderen im Rahmen einer erfolgreichen Reanimation nach Kreislaufstillstand bei einem während Allgemeinanästhesie aufgetretenen anaphylaktischen Schock (108). Bei einem Kind trat nach einer Anaphylaxie vom Grad II ohne Therapie eine spontane Besserung ein (6). Ein weiteres Kind bekam nach einer Anaphylaxie vom Grad III lediglich Volumen injiziert (67). Bei einem Kind, bei dem man nicht sicher zwischen septischem und anaphylaktischem Schock unterscheiden konnte, wurden Antihistaminika in Verbindung mit Antibiotika, Dobutamin und Dopamin verabreicht (79). Bei

zwei Kindern, die keinerlei Therapie erhielten, verlief die Anaphylaxie tödlich: Im einen Fall war der Transport ins Krankenhaus nicht schnell genug erfolgt (38), im anderen Fall hatte die Mutter das Anaphylaxie-Notfallset nicht zur Hand gehabt (73).

## **3.2 Klinische Daten eigener Patienten mit Mastozytose**

### **3.2.1 Einteilung der Patienten nach Krankheitskategorie**

Die Patienten wurden entsprechend der Ergebnisse der klinischen Untersuchungen in verschiedene Krankheitskategorien eingeteilt: Eine KM wurde bei 59 Patienten (46 Kinder und 13 Erwachsene) diagnostiziert: Bei den erwachsenen Patienten wurde die Diagnose einer rein kutanen Mastozytose entweder bei fehlenden systemischen Beschwerden und zusätzlich normwertigen Tryptasewerten ( $<14$  ng/ml) ( $n=10$ ) oder nachdem eine systemische Beteiligung durch eine Knochenmarksbiopsie ausgeschlossen worden war ( $n=3$ ), gestellt. Bei allen Kindern wurde aufgrund fehlender systemischer Beschwerden auf eine Knochenmarksbiopsie verzichtet und im weiteren Verlauf von einer rein kutanen Mastozytose ausgegangen. Eine systemische Krankheitsbeteiligung wurde bei insgesamt 61 Patienten diagnostiziert (bei 59 in Form einer ISM, und bei je einem erwachsenen Patienten in Form einer SM-AHNMD und einer ASM), nachdem Mastzellinfiltrate in einer Knochenmarksbiopsie nachgewiesen worden waren.

### **3.2.2 Prävalenz von Anaphylaxie bei Kindern und Erwachsenen mit Mastozytose**

Anaphylaktische Reaktionen wurden von Kindern mit Mastozytose signifikant weniger häufig als von erwachsenen Patienten berichtet ( $p<0,0001$ ). Während laut Anamnese nur 9% der Kinder (vier von 46) bereits eine anaphylaktische Reaktion erlebt hatten, war eine solche bei fast der Hälfte (49%) der Erwachsenen aufgetreten (36 von 74) (s. Abbildungen 9 und 10).

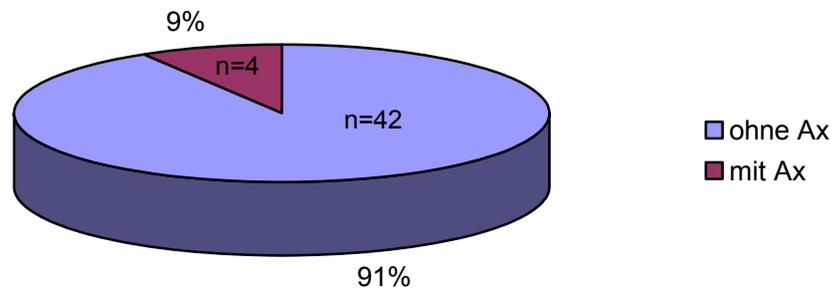


Abbildung 9: Prävalenz von berichteter Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose

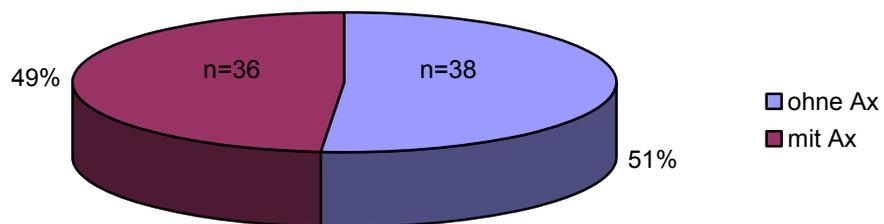


Abbildung 10: Prävalenz von berichteter Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose

### **3.2.3 Geschlechtsabhängige Prävalenz von Anaphylaxie bei Kindern und Erwachsenen mit Mastozytose**

Während von den erwachsenen Patienten Männer etwas häufiger als Frauen betroffen waren (14 von 26 Männern (54%) vs. 22 von 48 Frauen (46%), n.s.), trat Anaphylaxie bei Kindern deutlich öfter bei Mädchen als bei Knaben auf (bei einem von 26 Knaben (4%); bei 3 von 16 Mädchen (19%), n.s.).

### **3.2.4 Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose**

#### **3.2.4.1 Anaphylaxie in Assoziation mit Krankheitskategorie**

Anaphylaktische Reaktionen wurden signifikant häufiger von Erwachsenen mit nachgewiesener systemischer Beteiligung mit/ohne Hautbeteiligung als von Patienten mit einer rein kutanen Mastozytose berichtet ( $p=0,014$ ) (s. Abbildung 11): Während von 61 Patienten mit SM 34 (33 Patienten mit ISM, einer mit SM-AHNMD) von mindestens einer anaphylaktischen Episode berichteten (56%), hatten von den insgesamt 13 Patienten mit KM nur zwei einen anaphylaktischen Schock erlitten (15%). Alle erwachsenen Patienten mit systemischer Beteiligung ohne Hautbefall (insgesamt fünf, davon vier mit ISM und einer mit SM-AHNMD) hatten mindestens eine anaphylaktische Reaktion erlebt.

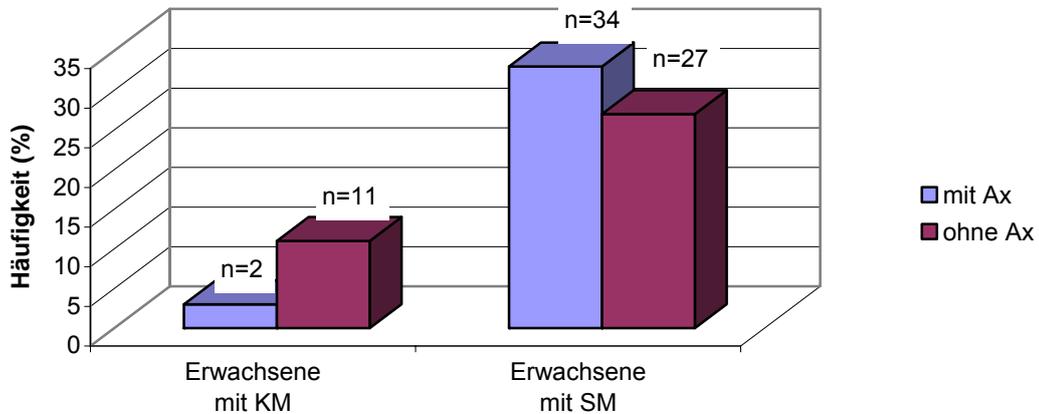


Abbildung 11: Prävalenz von Anaphylaxie bei Erwachsenen in Assoziation mit der Krankheitskategorie

### 3.2.4.2 Schweregrad der Anaphylaxie in Assoziation mit Auslösefaktoren

36 erwachsene Patienten mit Mastozytose berichteten von insgesamt 70 anaphylaktischen Episoden. Hymenopterenstiche (27%) sowie unbekannte bzw. aus der Anamnese nicht ersichtliche Auslöser (20%) konnten als häufigste Auslöser für schwere Reaktionen (Grad III) identifiziert werden (s. Tabelle 6). Dabei waren von den beim Stich identifizierten Insekten Patientenangaben zufolge 80% Bienen und 20% Wespen. Nahrungsmittel (24%) und Medikamente (18%) führten Patientenberichten zufolge am Häufigsten zu mildereren Reaktionen (Grad II). Bei 14 Episoden resultierte die Anaphylaxie aus einer Kombination von verschiedenen Auslösefaktoren. Als Anaphylaxie auslösende Medikamente wurden dreimal NSAID (davon einmal ASS) und je einmal Antibiotika, Codein und Scandicain von insgesamt vier Patienten genannt.

Tabelle 6: Auslösefaktoren und Grad der Anaphylaxie aller Reaktionen von Erwachsenen mit Mastozytose

| <b>Auslösefaktoren</b>                  | <b>Grad I</b> | <b>Grad II</b> | <b>Grad III</b> |
|---|---------------|----------------|-----------------|
| <b>Nahrungsmittel</b>                   |               | 5              | 1               |
| <b>Histaminreiche Nahrungsmittel</b>    |               | 3              | 2               |
| <b>Alkohol</b>                          |               | 2              | 1               |
| <b>Hymenopterenstiche</b>               | 2             | 3              | 8               |
| Bienenstiche                            | 2             | 1              | 4               |
| Wespenstiche                            |               | 2              | 3               |
| Bienen- und Wespenstiche                |               |                | 1               |
| <b>Mückenstiche</b>                     |               | 1              | 1               |
| <b>Medikamente</b>                      |               | 6              |                 |
| <b>RKM</b>                              |               |                | 2               |
| <b>unbekannt</b>                        |               | 3              | 6               |
| <b>körperliche Anstrengung</b>          |               | 2              | 2               |
| <b>Aufstehen nach Schlafen</b>          |               |                | 2               |
| <b>Summationsphänomene</b>              |               | 13             | 5               |
| Nahrungsmittel+Alkohol                  |               | 5              |                 |
| histaminreiches Nahrungsmittel +Alkohol |               | 4              |                 |
| Nahrungsmittel +Alkohol+ASS             |               |                | 1               |
| körperliche Anstrengung+ Nahrungsmittel |               | 1              | 1               |
| körperliche Anstrengung+Wespenstich     |               |                | 1               |
| körperliche Anstrengung+Wärme           |               | 1              | 1               |
| körperliche Anstrengung+Wärme+Alkohol   |               | 1              | 1               |
| mechanischer Reiz+Wärme                 |               | 1              |                 |

### 3.2.5 Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose

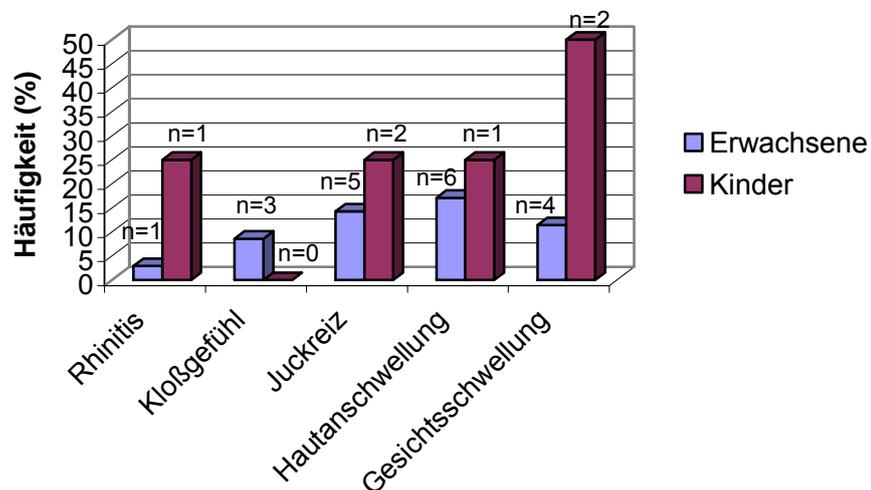
Vier Kinder berichteten von insgesamt neun anaphylaktischen Reaktionen, die im Zusammenhang mit Temperaturwechsel, Nahrungsmitteln, Impfung bzw. ohne erkennbaren Auslöser auftraten (s. Tabelle 7). Die meisten schweren Reaktionen (83%), entsprechend einer Anaphylaxie vom Grad III, folgten auf unbekannte bzw. anamnestisch nicht nachvollziehbare Auslöser, während weniger schwere Reaktionen (Grad II) meist durch Nahrungsmittel induziert wurden (67%) (s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Auslösefaktoren, Ablauf und Grad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose

| Patient                     | Krankheits-kategorie | Auslösefaktoren   | Symptome  | Grad Ax |
|-----------------------------|----------------------|---|---|---------|
| Weiblich,<br>8 Jahre<br>alt | KM                   | 1. unbekannt (während<br>Fieber)<br>2. histaminreiche<br>Nahrungsmittel | Pruritus, Dyspnoe,<br>Bauchschmerzen,<br>Erbrechen, Durchfall,<br>Tachykardie | III     |
| Weiblich,<br>4 Jahre<br>alt | KM                   | 1. unbekannt<br>2. Vierfachimpfung<br>3. und 4. unbekannt               | Bauchschmerzen,<br>Dyspnoe, Erbrechen,<br>Durchfall,<br>Tachykardie           | III     |
| Weiblich,<br>1 Jahr alt     | KM                   | Temperaturwechsel   | Pruritus,<br>Bauchschmerzen,<br>Abgeschlagenheit                              | II      |
| Männlich,<br>3 Jahre<br>alt | KM                   | 1. Nahrungsmittel<br>2. unbekannt                                       | Rhinokonjunktivitis,<br>Bauchschmerzen,<br>Übelkeit, Erbrechen                | III     |

### 3.2.6 Symptome und Beteiligung von Organsystemen während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose

Laut Patientenberichten traten bei den vier Kindern während Anaphylaxie deutlich häufiger Rhinitis, Gesichtsschwellung, Übelkeit, Bauchschmerzen und Erbrechen auf als bei Erwachsenen (s. Abbildung 12). Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei Bauchschmerzen ( $p < 0,0001$ ) und Erbrechen ( $p = 0,022$ ). Über Hypotension klagten erwachsene Patienten häufiger (n.s.). In Bezug auf die Beteiligung der verschiedenen Organsysteme fand sich bei den betroffenen Kindern während Anaphylaxie häufiger eine Beteiligung des Respirations- (bei drei von vier Kindern (75%); bei 16 von 36 Erwachsenen (46%)) und Gastrointestinaltrakts (bei vier von vier Kindern (100%); bei 20 von 36 Erwachsenen (57%)), während eine kardiovaskuläre Beteiligung vor allem von Erwachsenen berichtet wurde (bei 31 von 36 Erwachsenen (89%); bei zwei von vier Kindern (50%)) (s. Abbildung 13). Hautsymptome traten bei Kindern und Erwachsenen während Anaphylaxie in etwa gleich häufig auf (bei zwei von vier Kindern (50%); bei 19 von 36 Erwachsenen (54%)).



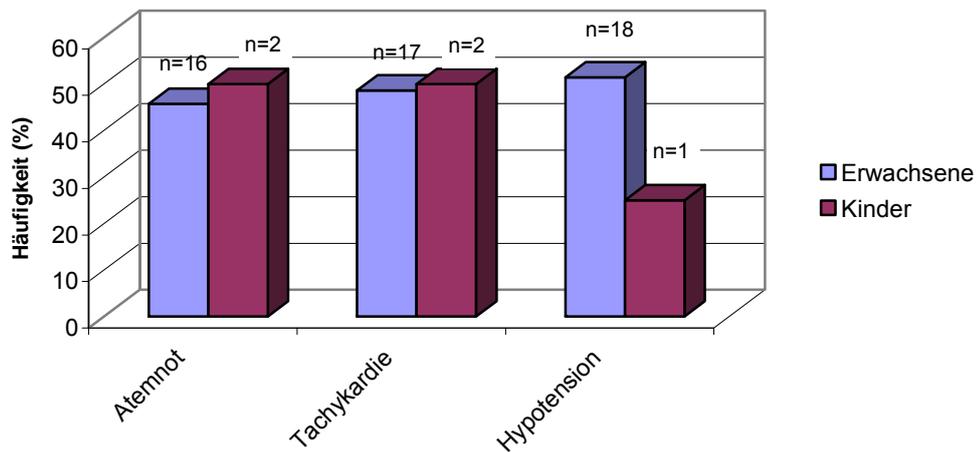
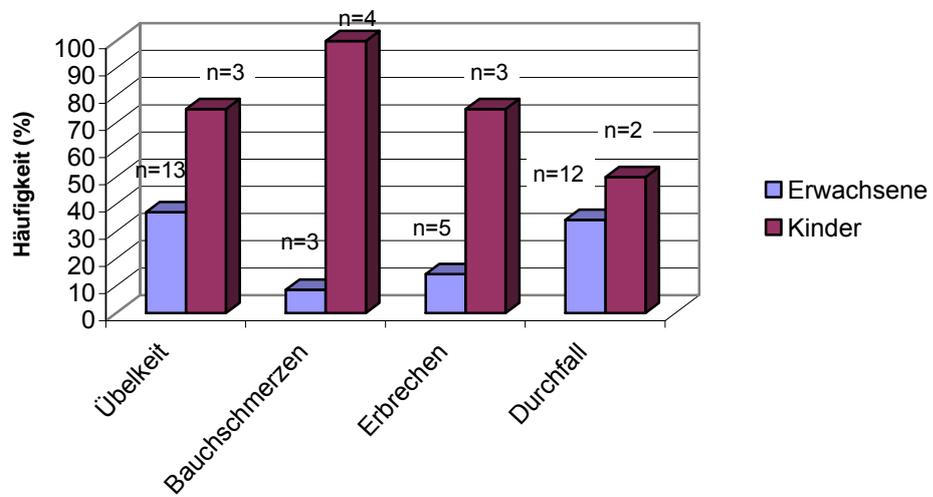
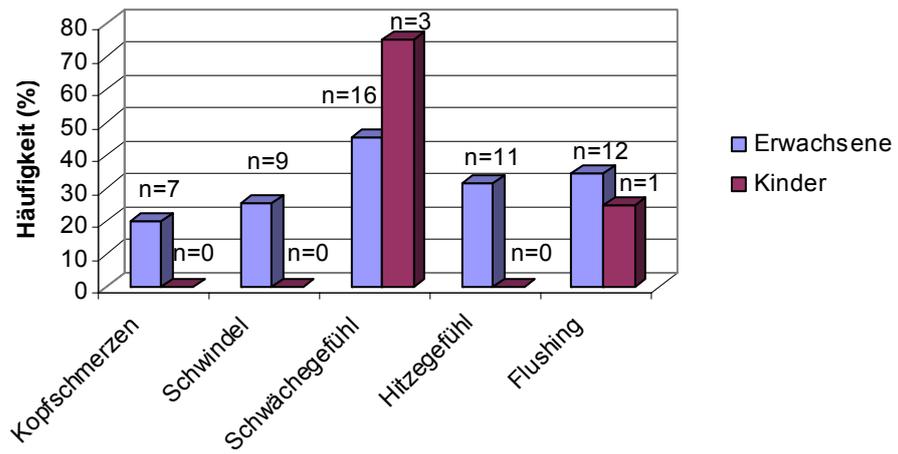


Abbildung 12: Berichtete Symptome während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose

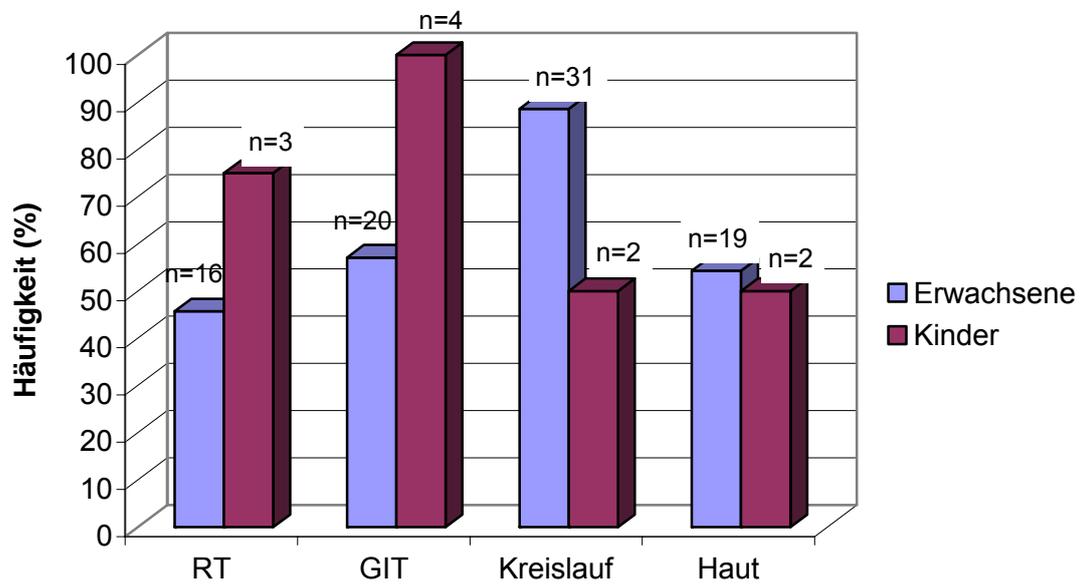


Abbildung 13: Berichtete Organsystembeteiligung während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose

### 3.2.7 Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern war die schwerste erlebte Reaktion am Häufigsten eine Anaphylaxie vom Grad III (bei 21 von 36 Erwachsenen (60%); bei drei von vier Kindern (75%)), wobei diese bei Kindern signifikant häufiger auftrat als bei Erwachsenen ( $p=0,004$ ) (s. Abbildungen 14 und 15). Am zweit Häufigsten wurde als individuell schwerste Reaktion eine Anaphylaxie vom Grad II berichtet (bei 13 von 36 Erwachsenen (37%), bei einem von vier Kindern (25%)). Diese Reaktion trat bei Erwachsenen signifikant öfter auf als bei Kindern ( $p=0,016$ ). Bei einer erwachsenen Patientin kam es maximal zu einer Anaphylaxie vom Grad I.

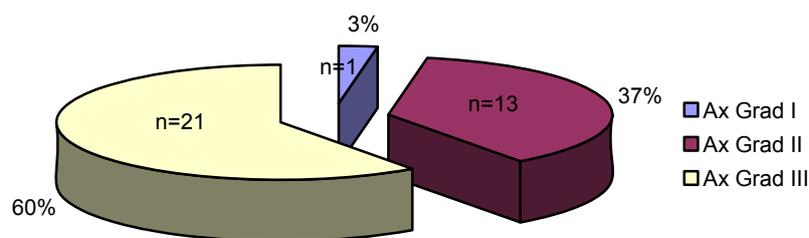


Abbildung 14: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose

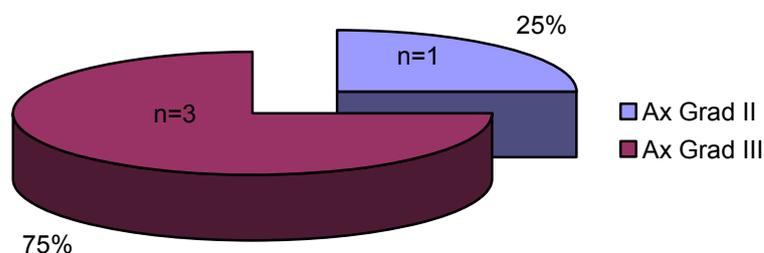


Abbildung 15: Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose

### 3.2.8 Anaphylaxie mit Bewusstlosigkeit bei Patienten mit Mastozytose

Bewusstlosigkeit trat bei 28 von 70 anaphylaktischen Reaktionen auf (40%), die von erwachsenen Patienten mit Mastozytose berichtet wurden (s. Abbildung 16). Von 36 erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie waren laut Anamnese 19 mindestens einmal bewusstlos (53%). Bei vier Patienten (zwei weiblich, zwei männlich) trat die Bewusstlosigkeit plötzlich und ohne andere Symptome einer Anaphylaxie auf. Als Auslöser für diese Reaktionen (n=9) konnten bei zwei Patienten Röntgenkontrastmittel identifiziert werden, bei einem Patienten trat eine Bewusstlosigkeit zweimal nach morgendlichem Aufstehen sowie beim Schwimmen auf. Bei einer Patientin ließen sich für alle vier entsprechenden Reaktionen keine Auslöser ermitteln. Bei den beiden betroffenen Frauen und einem Mann war eine ISM diagnostiziert worden, der andere Mann war der einzige von allen Patienten, der an einer SM-AHNMD litt. Bei Kindern trat Bewusstlosigkeit im Rahmen einer Anaphylaxie nicht auf.

Als die häufigsten Auslöser für Anaphylaxie mit resultierender Bewusstlosigkeit wurden Hymenopterenstiche bei neun Patienten identifiziert, fast ebenso häufig (bei acht Patienten) konnten jedoch keine Auslöser ermittelt werden. Bei je einem Patienten führten außerdem der Genuss von Thunfisch bzw. Rotwein zu Anaphylaxie mit Ohnmacht.

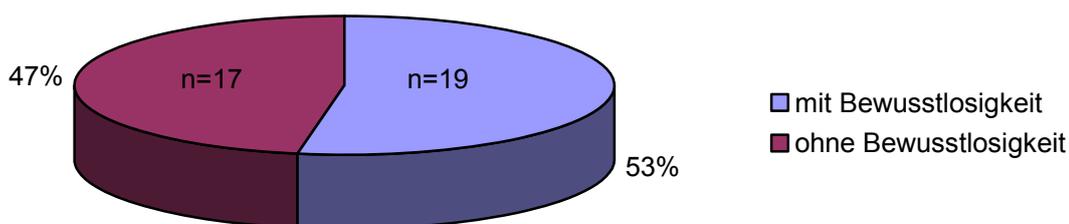


Abbildung 16: Häufigkeit einer Bewusstlosigkeit im Rahmen einer Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose

### 3.2.9 Akuttherapie der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose

27 von 36 Erwachsenen (75%) sowie alle vier Kinder mit Anaphylaxie wurden zur Art der nach dem Auftreten des anaphylaktischen Schocks durchgeführten Akuttherapie und den dabei applizierten Medikamenten befragt. Die Mehrzahl der erwachsenen Patienten (n=14) wurde nach dem Auftreten der anaphylaktischen Reaktion von einem Arzt bzw. Notarzt behandelt. Vier Patienten wurden anschließend zur Beobachtung ins Krankenhaus gebracht. Weitere vier Patienten nahmen nach dem Auftreten der Reaktion ihre Medikamente selbst ein (in allen Fällen Antihistaminika, in zwei Fällen zusätzlich Kortison). Meist konnten die Patienten nicht genau angeben, welche Medikamente ihnen vom Arzt bzw. Notarzt verabreicht worden waren. Bei einem Patienten wurden anamnestischen Angaben zufolge ausschließlich Kristalloide infundiert. Zwei Patienten gaben an, dass der Arzt Antihistaminika eingesetzt hätte, bei zwei anderen Patienten war zusätzlich Kortison verabreicht worden. Bei zwei Patienten mit einer Anaphylaxie vom Grad III setzte der behandelnde Notarzt Adrenalin in Kombination mit Kortison und Antihistaminika zur Schockbehandlung ein. Im Krankenhaus wurden zwei Patienten behandelt, eine Patientin nach einer Anaphylaxie vom Grad III, ein Patient sogar zweimal, einmal nach einer Anaphylaxie vom Grad II und einmal nach einer Anaphylaxie vom Grad III: Die Patientin erhielt dort ihren Angaben zufolge eine „Intensivbehandlung“, der Patient berichtete, mit Adrenalin und Kortison therapiert worden zu sein. Bei sieben Patienten erfolgte keine Behandlung.

Während bei einem Mädchen gemäß den anamnestischen Angaben nach einer Anaphylaxie vom Grad III auf unbekanntem Auslöser keinerlei Therapie verabreicht wurde und es sich spontan erholte, bekamen ein anderes Mädchen sowie der einzige Knabe nach jeweils einer Anaphylaxie vom Grad II, die durch Nahrungsmittel (bei dem Mädchen zusätzlich in Kombination mit Temperaturwechsel) ausgelöst worden war, Antihistaminika von den Eltern verabreicht. Ein weiteres Mädchen wurde im Krankenhaus mit Kortisonzäpfchen therapiert, nachdem es eine Anaphylaxie vom Grad III auf einen nicht identifizierten Auslöser entwickelt hatte.

### 3.2.10 Krankheitsmanifestationen bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

#### 3.2.10.1 Hautsymptome bei Erwachsenen und Kindern

Während bei Erwachsenen mit Anaphylaxie Hautläsionen im Sinne einer UP signifikant seltener beobachtet wurden ( $p=0,026$ ), berichteten diese Patienten häufiger von Pruritus (27 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (75%) vs. 21 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (55%)) und dem Auftreten von episodischem Flush (17 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (47%) vs. 10 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (26%)) (s. Abbildung 17). Blasenbildung trat nur bei zwei Patienten auf, die keine anaphylaktische Reaktion erlebt hatten. Bei fünf der 36 Patienten mit Anaphylaxie (14%) lag eine systemische Erkrankung ohne Hautbeteiligung vor, davon in einem Fall eine SM-AHNMD.

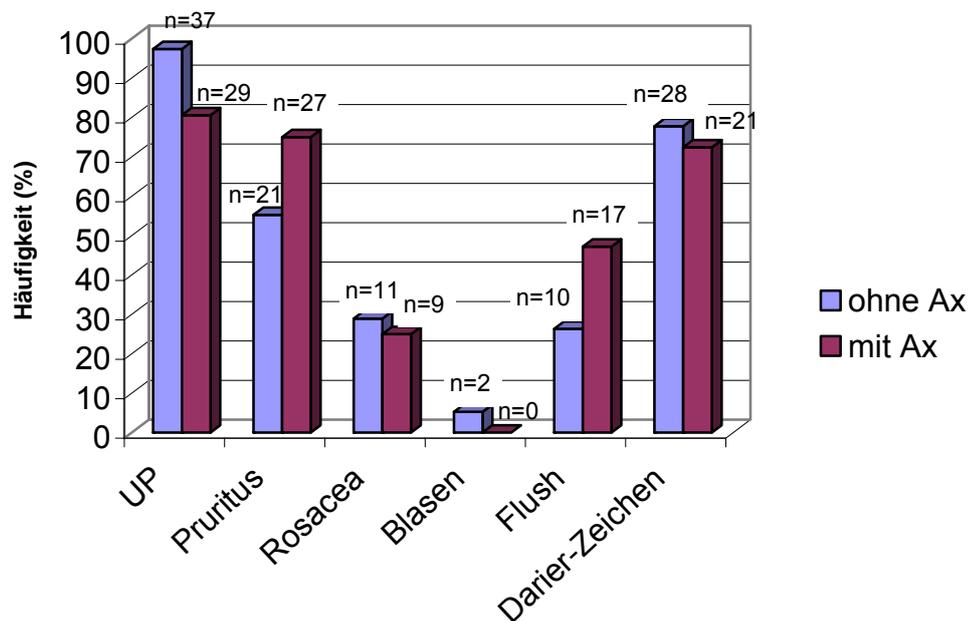


Abbildung 17: Hautsymptome bei Erwachsenen mit Mastozytose in Abhängigkeit von erlebter Anaphylaxie

Kinder mit Anaphylaxie bei Mastozytose wiesen etwas häufiger als nicht von Anaphylaxie betroffene Kinder kutane Läsionen entsprechend dem Bild einer UP auf (drei von vier Kindern mit Anaphylaxie (75%) vs. 28 von 42 Kindern ohne Anaphylaxie (67%)), während Mastozytome hingegen ausschließlich bei Kindern ohne Anaphylaxie diagnostiziert wurden (s. Abbildung 18). Bei Kindern mit Anaphylaxie traten anamnestisch Pruritus und episodischer Flush signifikant häufiger auf als bei Kindern ohne Anaphylaxie (jeweils  $p=0,002$ ). An diffuser kutaner Mastozytose litt lediglich ein Kind mit Anaphylaxie.

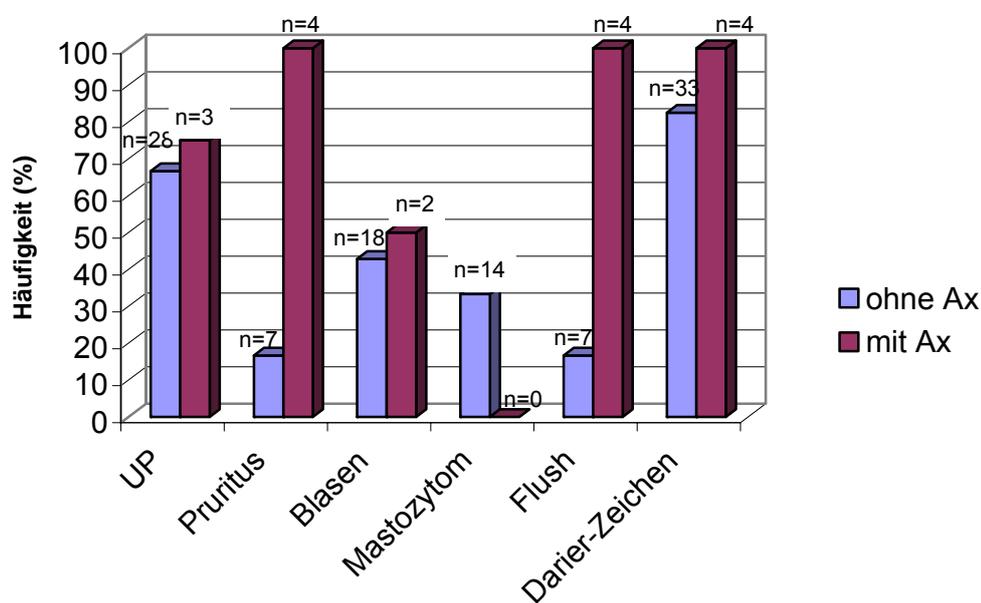


Abbildung 18: Hautsymptome bei Kindern mit Mastozytose

## Anteil befallener Haut bei Erwachsenen und Kindern

Während sich bei erwachsenen Patienten mit und ohne Anaphylaxie bezüglich des prozentualen Hautbefalls mit Läsionen der *Urticaria pigmentosa* kaum ein Unterschied ergab (Mittelwert 50% bei Erwachsenen mit Anaphylaxie vs. 55% bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie), wiesen Kinder mit Anaphylaxie eine signifikant höhere prozentuale Hautbeteiligung auf als Kinder ohne Anaphylaxie ( $p=0,041$ ) (s. Abbildungen 19 und 20)

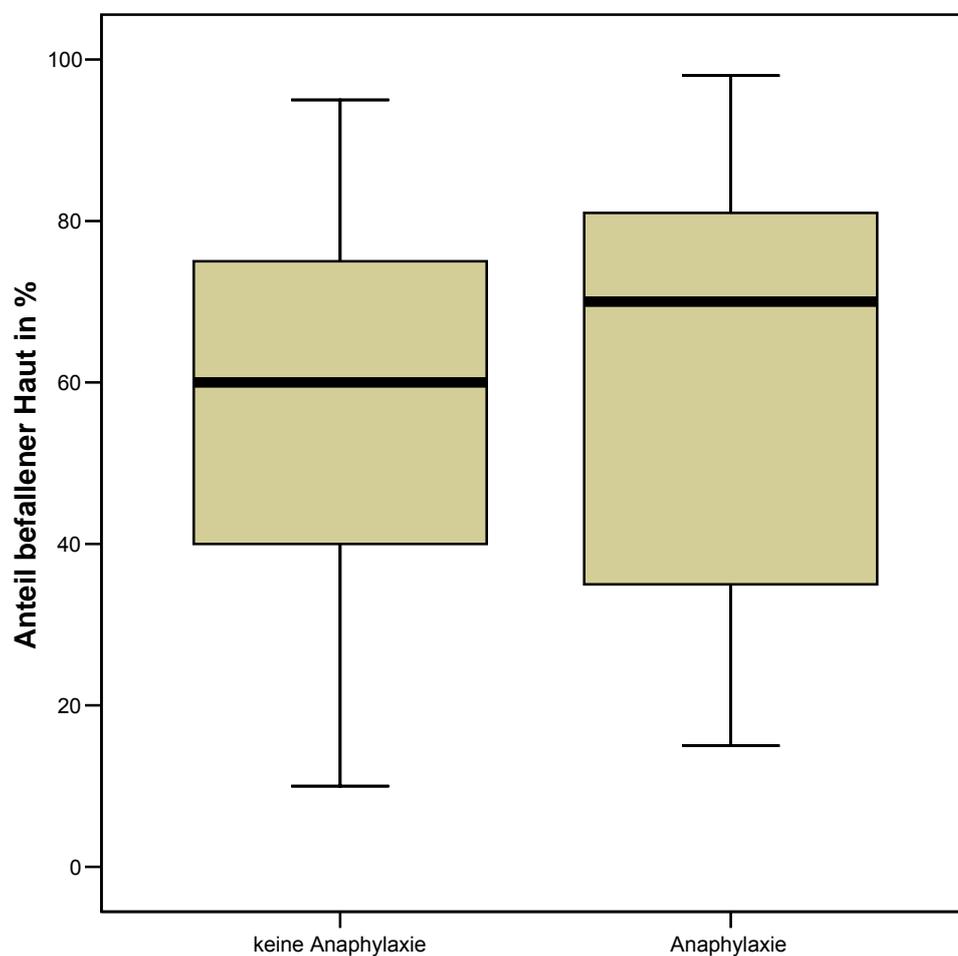


Abbildung 19: Prozentualer Hautbefall bei Erwachsenen mit Mastozytose

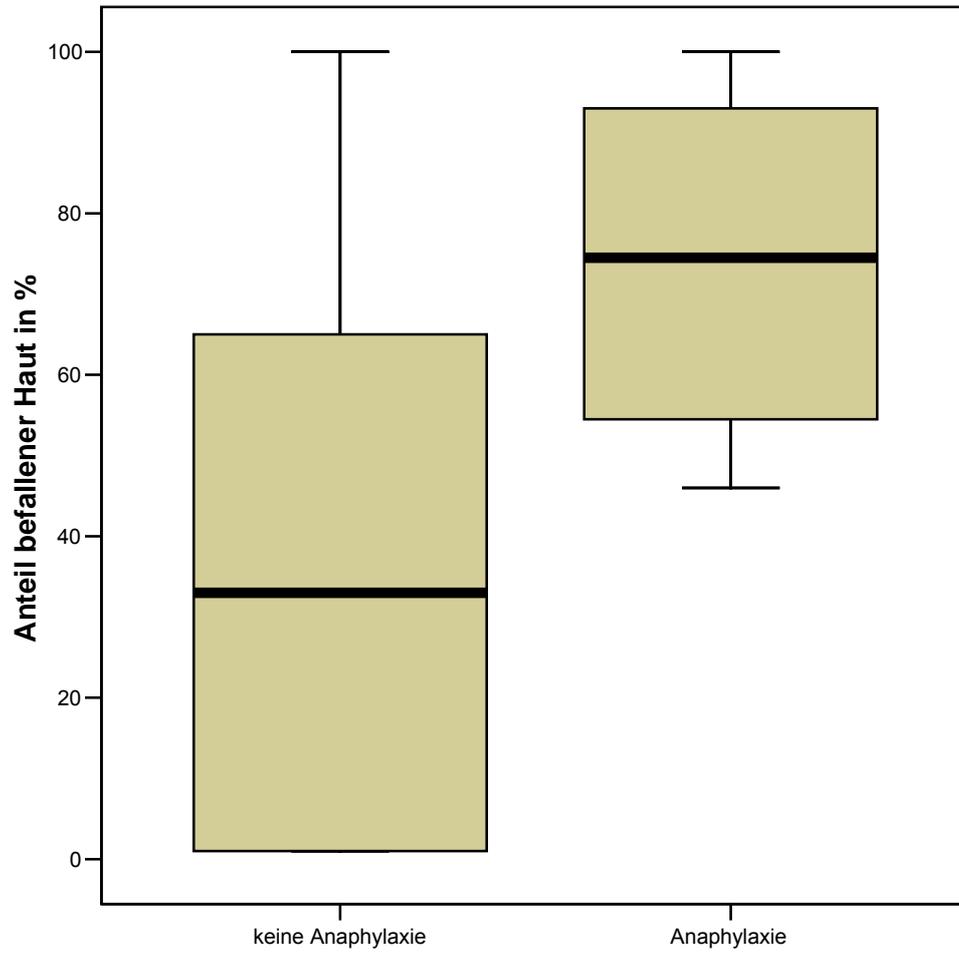


Abbildung 20: Prozentualer Hautbefall bei Kindern mit Mastozytose

## Hautbefall in dichtestem Areal bei Erwachsenen und Kindern

Während bei erwachsenen Mastozytose-Patienten mit und ohne Anaphylaxie ein prozentual ähnlich hoher Hautbefall in dem Areal mit den am dichtesten aneinander grenzenden Hautläsionen dokumentiert wurde (Mittelwert 18% bei Erwachsenen mit Anaphylaxie vs. 15% bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie), so konnte bei Kindern mit Anaphylaxie wiederum ein signifikant höherer Befall dieser Region festgestellt werden ( $p=0,002$ ) (s. Abbildungen 21 und 22).

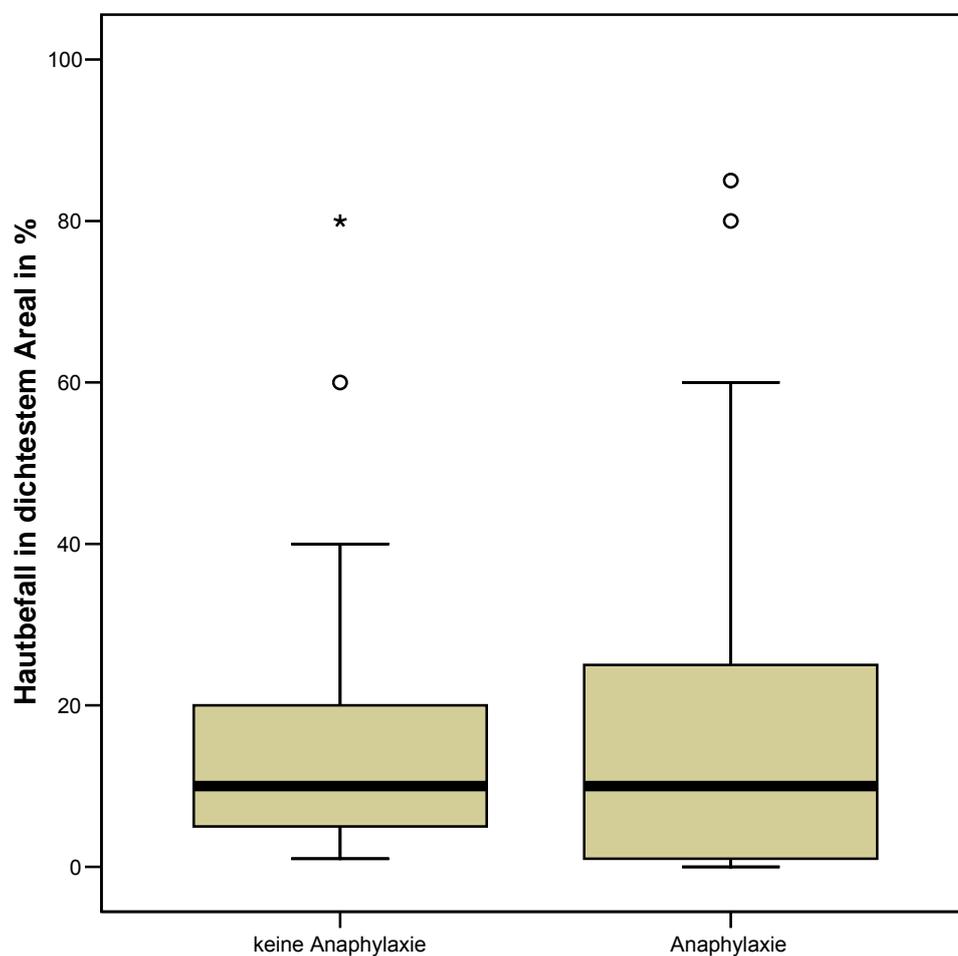


Abbildung 21: Maximale Dichte des Hautbefalls bei Erwachsenen mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie

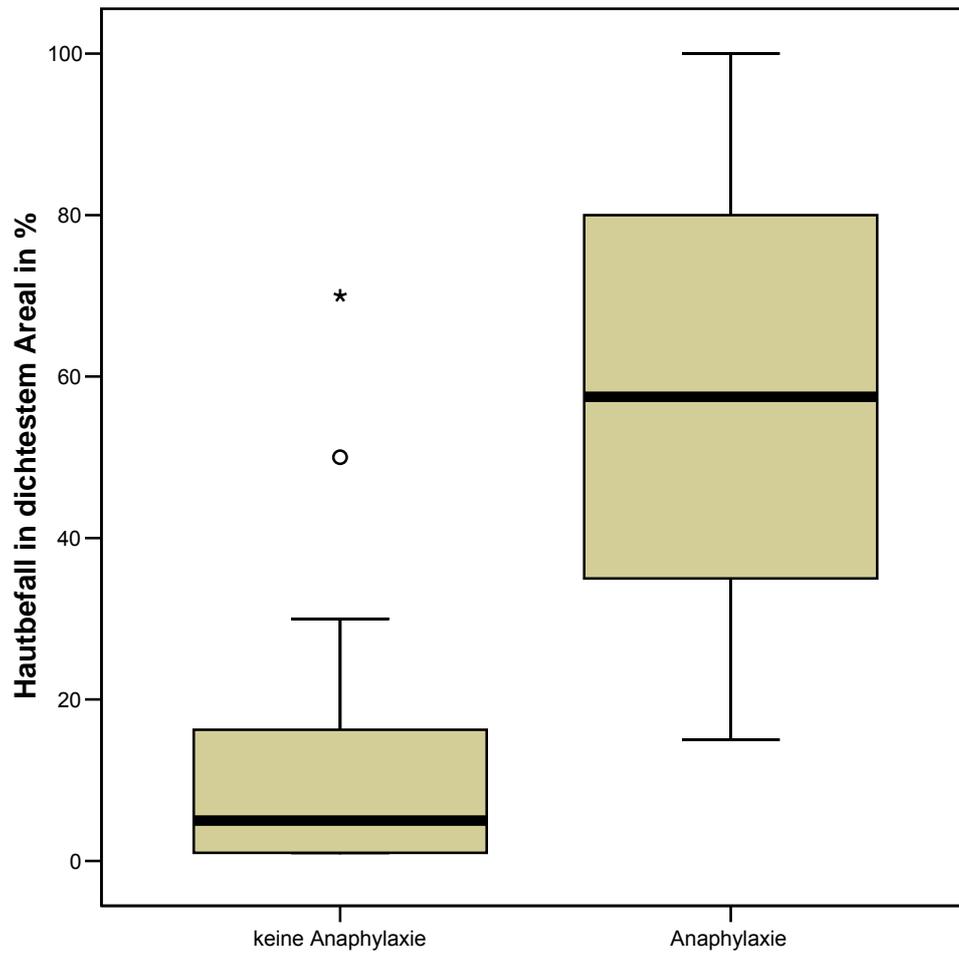


Abbildung 22: Maximale Dichte des Hautbefalls bei Kindern mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie

## Durchmesser von Hautläsionen bei Erwachsenen und Kindern

Weder bei Erwachsenen noch bei Kindern ergab sich ein nennenswerter Unterschied bezüglich des Durchmessers der Hautläsionen bei UP bzw. Mastozytomen zwischen den Gruppen mit und ohne Anaphylaxie (s. Abbildungen 23 und 24). Während in beiden Gruppen der erwachsenen Patienten der Durchmesser der Läsionen bei 3 mm lag, lag dieser bei Kindern insgesamt deutlich höher, jedoch zeigte sich zwischen den Gruppen der Kinder nur ein sehr geringer Unterschied: Der Mittelwert des Durchmessers der Läsionen von Kindern mit Anaphylaxie betrug 7 mm, der von Kindern ohne Anaphylaxie 6 mm (n.s.).

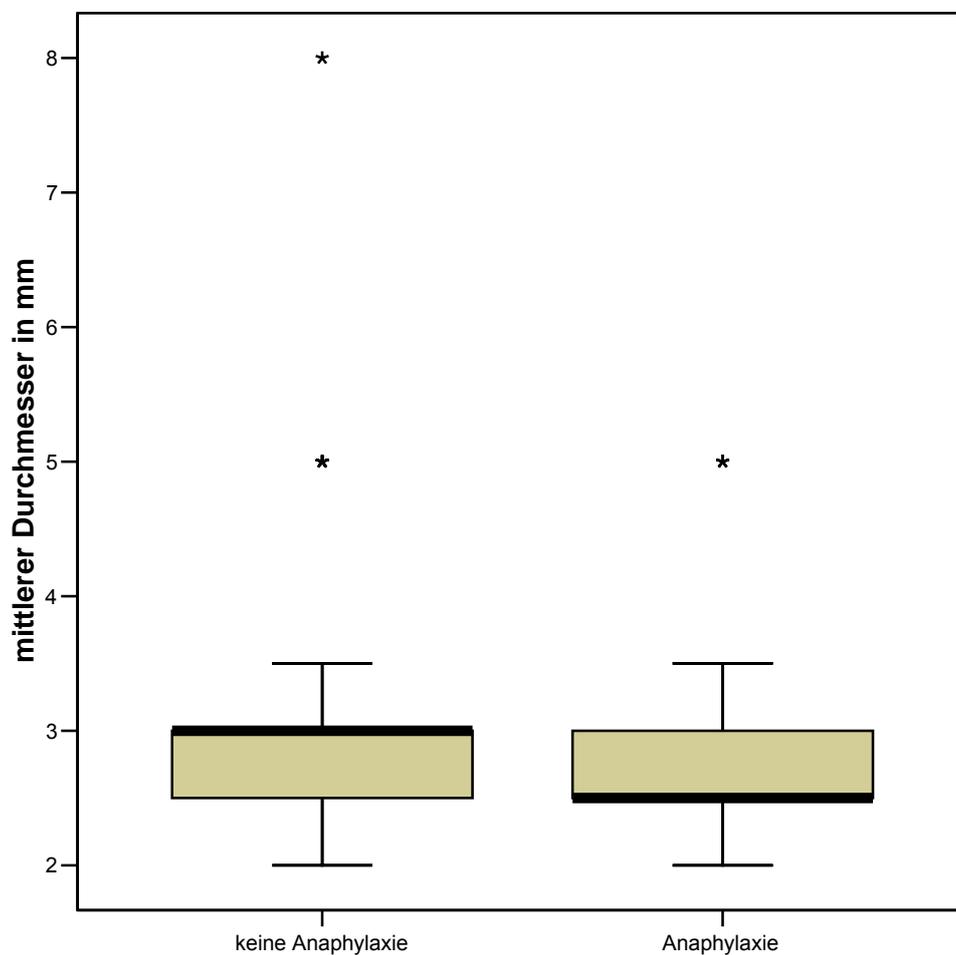


Abbildung 23: Mittlerer Durchmesser von Hautläsionen bei Erwachsenen mit Mastozytose

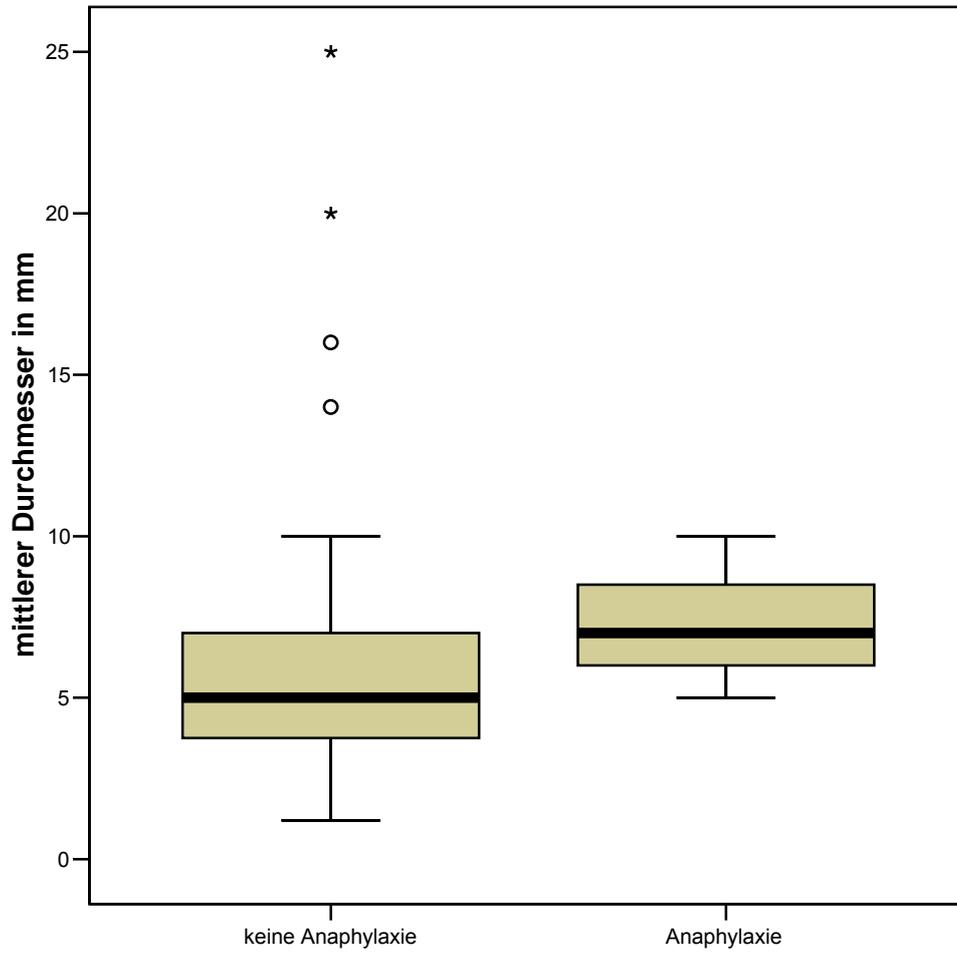


Abbildung 24: Mittlerer Durchmesser von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose

Bezüglich des maximalen Durchmessers der Hautläsionen ergaben sich ähnliche Ergebnisse: Der Mittelwert bei Erwachsenen betrug in den Gruppen mit und ohne Anaphylaxie 5 mm. Bei Kindern lag der Wert im Vergleich zu den erwachsenen Patienten signifikant höher ( $p < 0,0001$ ), jedoch konnte auch hier kein bedeutender Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Anaphylaxie festgestellt werden (Mittelwert 13 mm bei Kindern mit Anaphylaxie vs. 11 mm bei Kindern ohne Anaphylaxie) (s. Abbildungen 25 und 26).

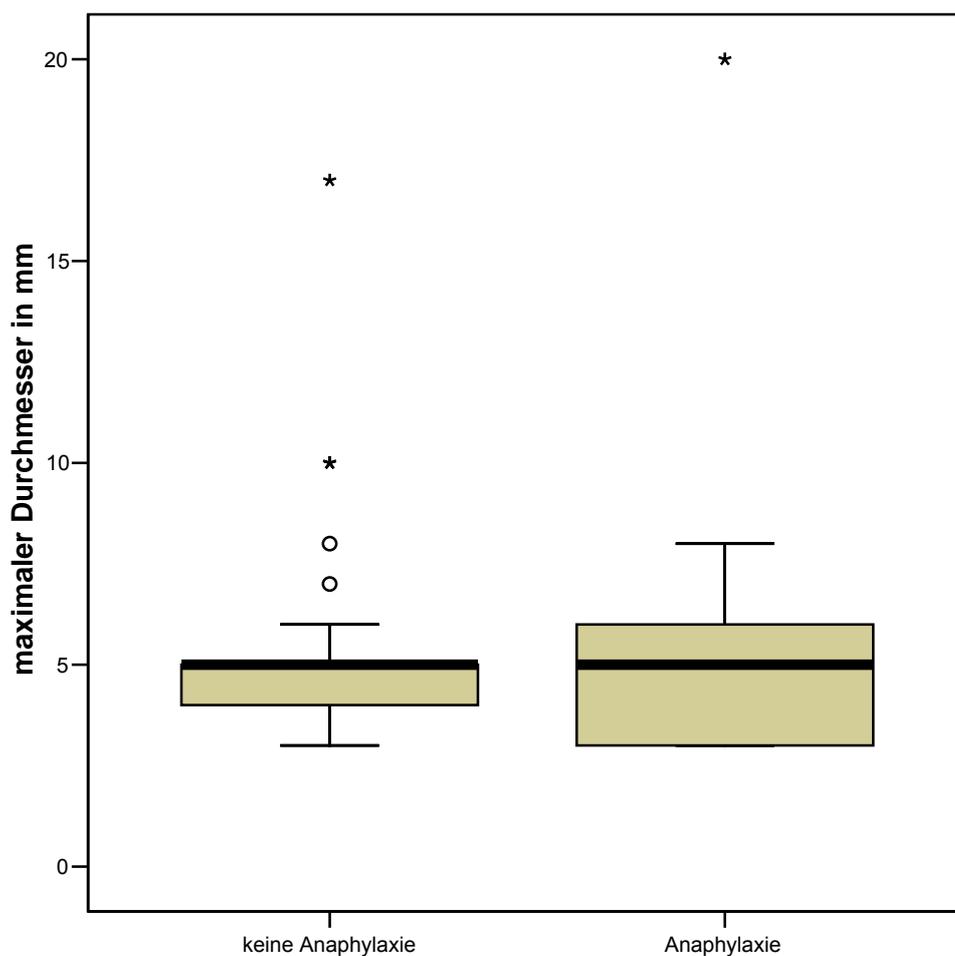


Abbildung 25: Maximaler Durchmesser von Hautläsionen bei Erwachsenen mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie

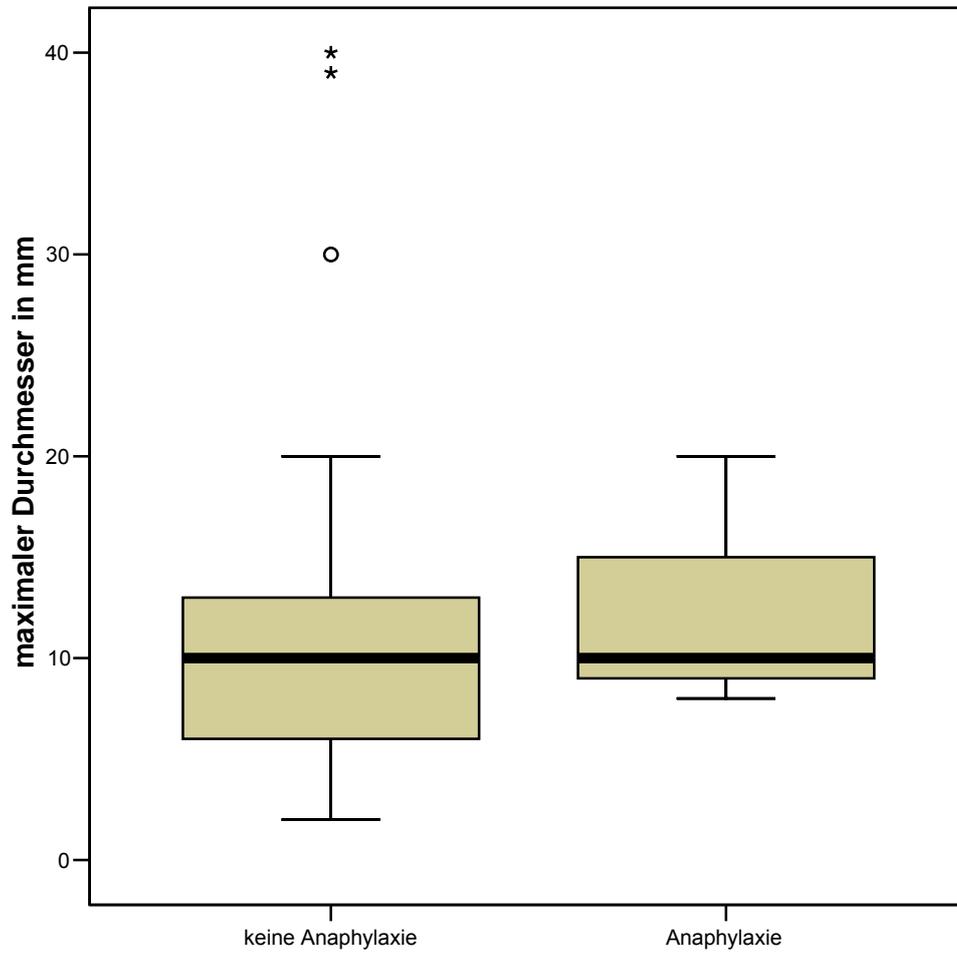


Abbildung 26: Maximaler Durchmesser von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie

### 3.2.10.2 Gastrointestinale Symptome bei Erwachsenen und Kindern

Bauchschmerzen (bei 17 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (47%); bei 15 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (39%)) und Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen (bei 20 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (56%); bei 18 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (47%)) wurden etwas öfter von erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie berichtet, während Durchfall bzw. Erbrechen in beiden Gruppen der Erwachsenen in etwa in der gleichen Häufigkeit auftrat (bei 7 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (19%); bei 8 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (21%)) (s. Abbildung 27).

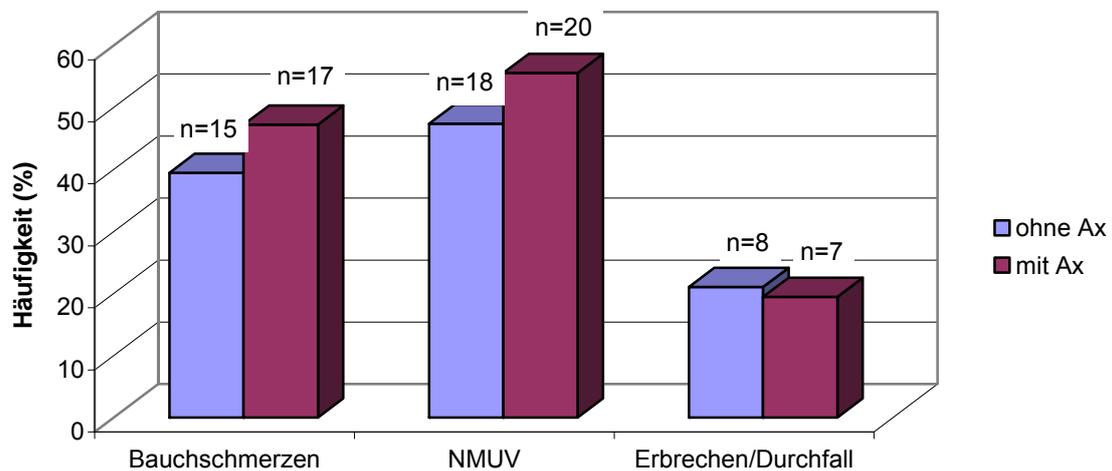


Abbildung 27: Gastrointestinale Symptome bei Erwachsenen mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie

Bei Kindern traten gastrointestinale Symptome insgesamt deutlich öfter in der Gruppe mit Anaphylaxie auf (s. Abbildung 28). Speziell Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen wurden signifikant öfter von Kindern mit Anaphylaxie berichtet ( $p=0,005$ ).

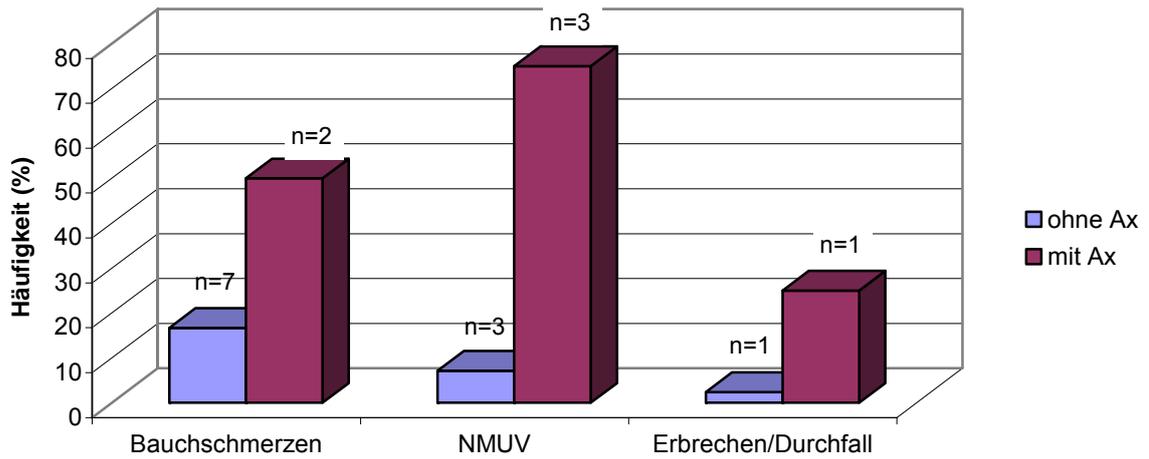


Abbildung 28: Gastrointestinale Symptome bei Kindern mit Mastozytose mit und ohne Anaphylaxie

### 3.2.10.3 Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Erwachsenen und Kindern

Anamnestisch klagten erwachsene Patienten mit Anaphylaxie signifikant häufiger über Schwächegefühl ( $p=0,036$ ) (s. Abbildung 29). Tachykardie (21 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (58%) vs. 17 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (45%)) und Hypotonie (17 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (47%) vs. 10 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (26%)) wurden ebenfalls häufiger von Erwachsenen mit Anaphylaxie berichtet, während respiratorische Symptome bei Erwachsenen mit und ohne Anaphylaxie in etwa in der gleichen Häufigkeit auftraten (bei 5 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (14%); bei 6 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (16%)).

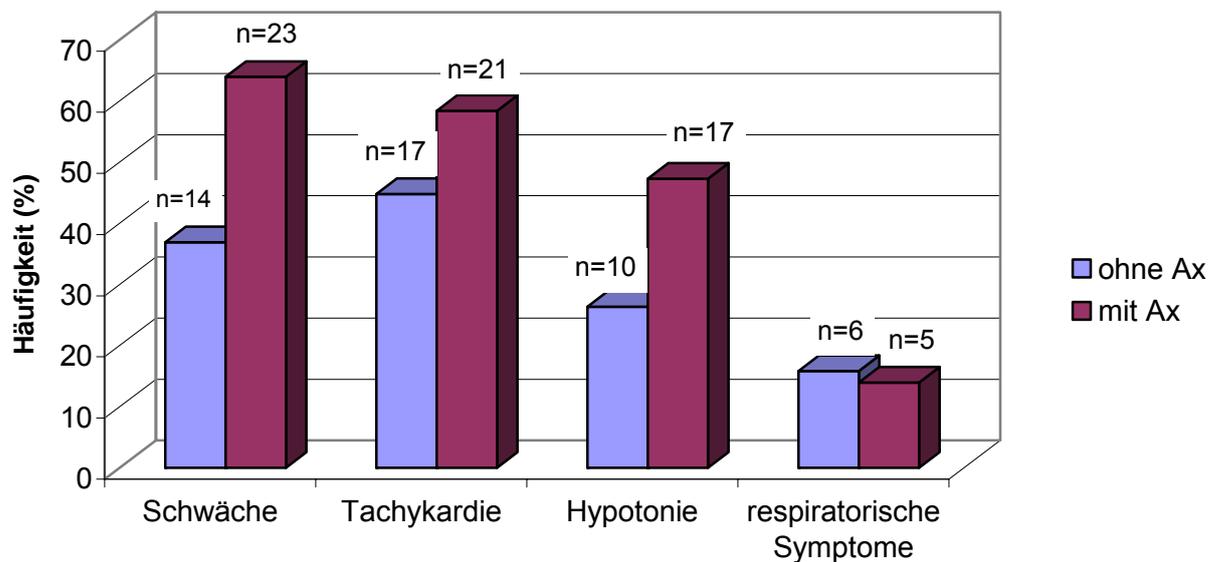


Abbildung 29: Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Erwachsenen mit Mastozytose

Kinder mit Anaphylaxie berichteten wie die Erwachsenen mit Anaphylaxie signifikant öfter von Schwächegefühl ( $p=0,001$ ) (s. Abbildung 30). Bei Kindern ergab sich außerdem ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied im Auftreten von respiratorischen Symptomen: Während diese nur bei einem von 42 Kindern ohne Anaphylaxie beobachtet wurden (2%), traten sie immerhin auch bei einem der vier Kinder mit Anaphylaxie auf (25%). Hypotonie und Tachykardie wurden ausschließlich von Kindern mit Anaphylaxie berichtet: Hypotonie trat bei einem Kind (25%), Tachykardie bei zwei der vier Kinder mit Anaphylaxie auf (50%).

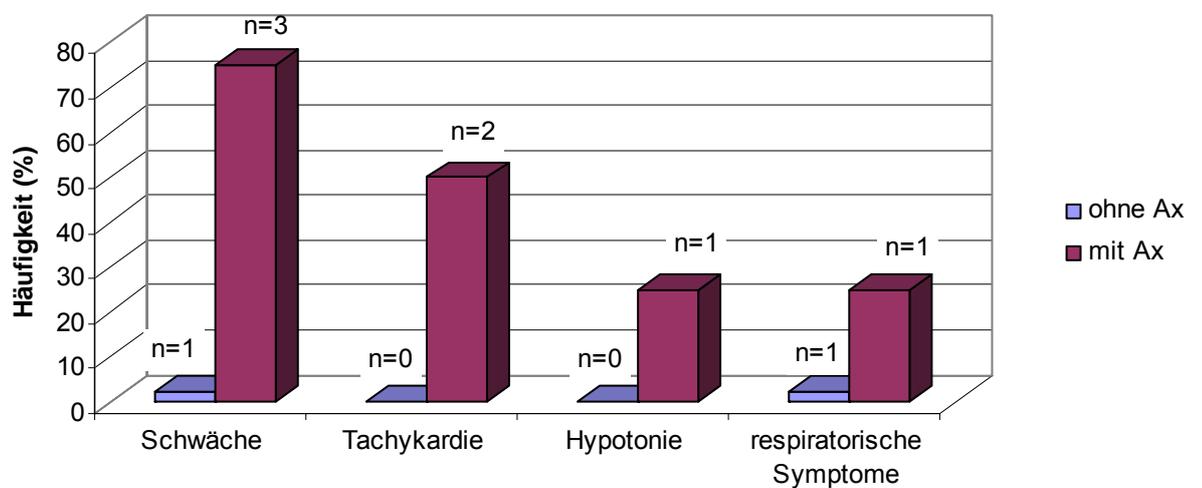


Abbildung 30: Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Kindern mit Mastozytose

### 3.2.10.4 Weitere Symptome bei Erwachsenen und Kindern

Psychische Beschwerden, z.B. in Form von Gedächtnisproblemen, erhöhter Reizbarkeit oder Persönlichkeitsveränderungen, wurden häufiger von erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie berichtet als von Erwachsenen ohne Anaphylaxie (12 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (33%) vs. fünf von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (13%)), ebenso Fatigue (21 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (58%) vs. 15 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (40%)) (s. Abbildung 31). Bei Erwachsenen mit Anaphylaxie traten anamnestisch ebenfalls öfter Kopfschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen und Fieber auf. Zu Gewichtsverlust kam es hingegen öfter bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie (bei zwei von 36 Patienten mit Anaphylaxie (6%); bei fünf von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (13%)).

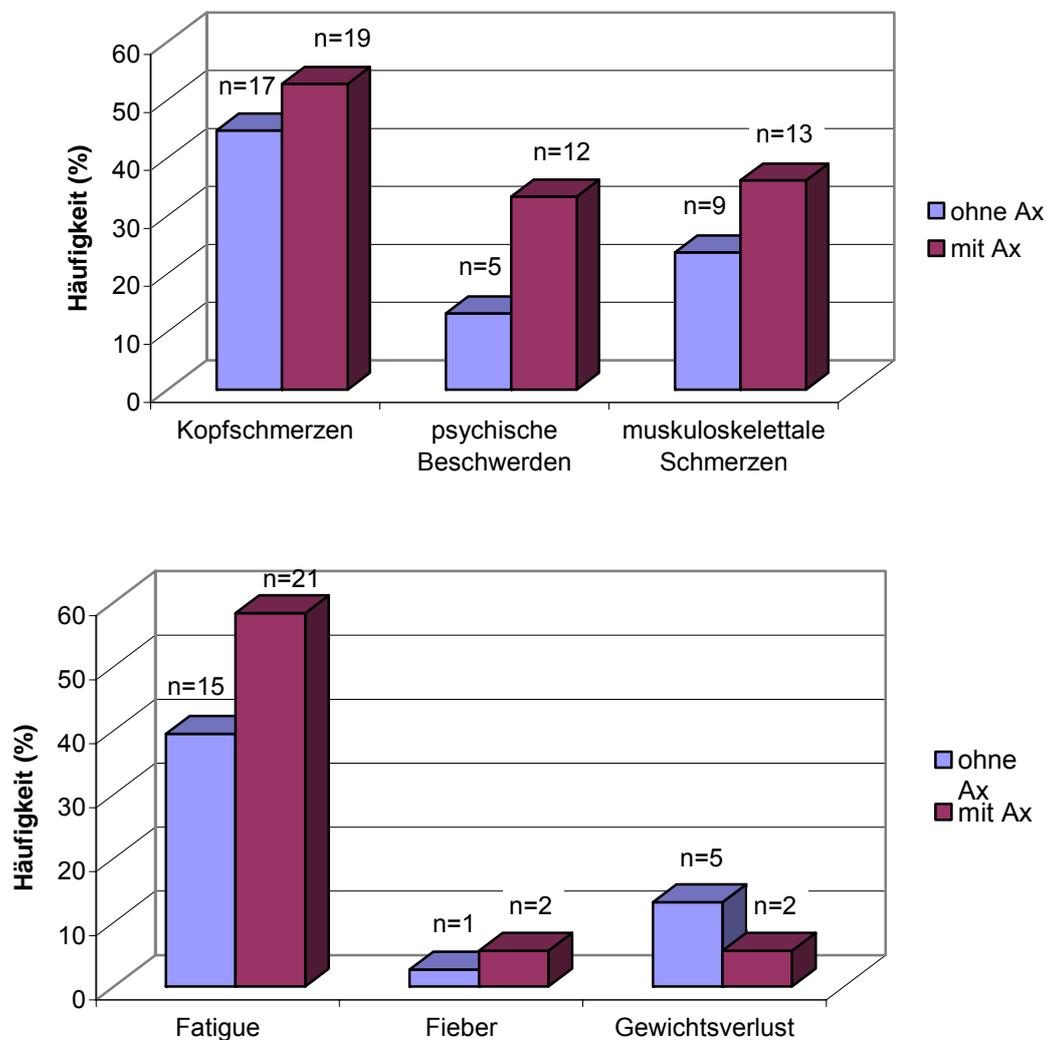


Abbildung 31: Weitere Symptome bei Erwachsenen mit Mastozytose

Bei Kindern mit Anaphylaxie traten Kopfschmerzen signifikant ( $p=0,033$ ) und Fatigue ebenfalls prozentual häufiger auf als bei Kindern ohne Anaphylaxie (bei einem Kind mit Anaphylaxie (25%); bei einem Kind ohne Anaphylaxie (2%)) (s. Abbildung 32). Muskuloskelettale Schmerzen wurden nur von einem Kind mit Anaphylaxie berichtet (25%), Allergien bzw. Atopie dagegen ausschließlich von acht Kindern ohne Anaphylaxie (19%).

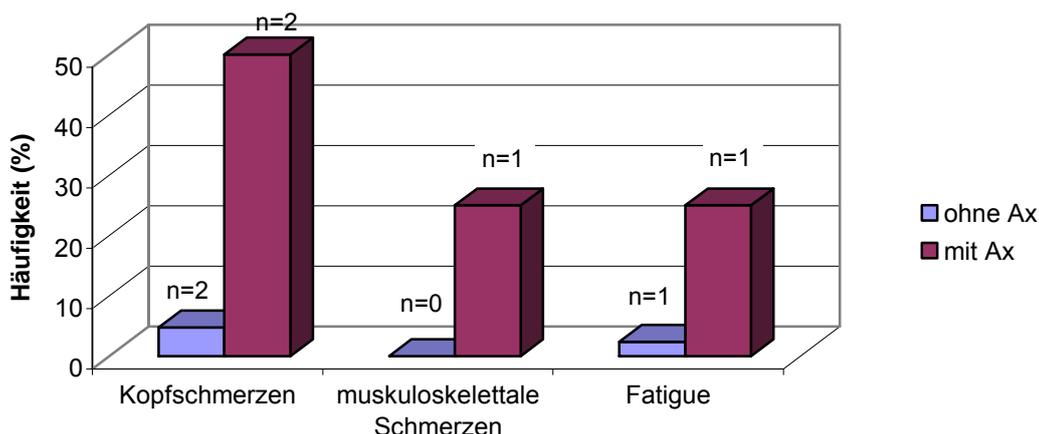


Abbildung 32: Weitere Symptome bei Kindern mit Mastozytose

### 3.2.10.5 Häufigkeit von Organomegalie bei Mastozytose-Patienten

Bei vier erwachsenen Patienten mit ISM ohne Anaphylaxie, acht erwachsenen Patienten mit ISM und Anaphylaxie sowie einem erwachsenen Patienten mit SM-AHNMD und Anaphylaxie konnte eine Vergrößerung von inneren Organen festgestellt werden. Während Hepatomegalie bei Erwachsenen mit und ohne Anaphylaxie in annähernd der gleichen Häufigkeit festgestellt wurde (bei je zwei Patienten entsprechend 5% der Patienten ohne Anaphylaxie und 6% der Patienten mit Anaphylaxie), wurden Splenomegalie (bei vier von 36 Patienten mit Anaphylaxie (11%)); bei einem von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (3%)) und Lymphadenopathie (bei drei von 36 Patienten mit Anaphylaxie (8%); bei einem von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (3%)) deutlich öfter bei Erwachsenen mit Anaphylaxie diagnostiziert (s. Abbildung 33). Der einzige Patient, der alle drei untersuchten Organomegalien aufwies, war derjenige mit Anaphylaxie bei SM-AHNMD. Bei anderen Krankheitskategorien und bei Kindern mit Mastozytose wurde keine Organomegalie festgestellt.

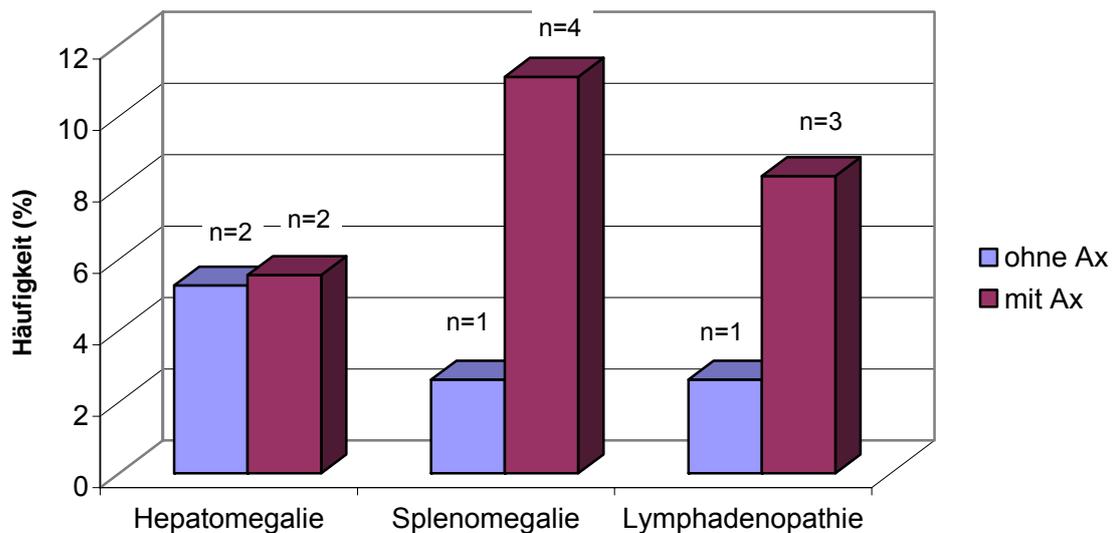


Abbildung 33: Häufigkeit von Organomegalie bei Erwachsenen mit Mastozytose

### 3.2.11 Häufigkeit von atopischen Erkrankungen bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

Die Häufigkeit von atopischen Erkrankungen bei erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie lag mit 31% (11 von 36 Patienten) geringfügig über dem Wert der Erwachsenen ohne Anaphylaxie von 26% (zehn von 38). Von einer Rhinokonjunktivitis allergica waren 19 % (sieben von 36) der Erwachsenen mit Anaphylaxie und 24% (neun von 38) der Erwachsenen ohne Anaphylaxie betroffen. Asthma bronchiale trat anamnestisch nur bei einer erwachsenen Patientin ohne Anaphylaxie auf. Weitere von erwachsenen Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie angegebene Allergien waren Wespengift-, Pflaster- und Latexallergie sowie Neigung zu Kontaktekzem. Bei Kindern traten atopische Erkrankungen hingegen deutlich öfter in der Gruppe ohne Anaphylaxie auf als in der Gruppe mit Anaphylaxie (bei keinem der vier Kinder mit Anaphylaxie (0%); bei fünf von 42 Kindern ohne Anaphylaxie (12%)) (s. Abbildung 34). Drei der Kinder ohne Anaphylaxie (7%) litten unter einem atopischen Ekzem, die beiden anderen Kinder gaben eine Nickelallergie und ein Ekzem unklarer Ursache an.

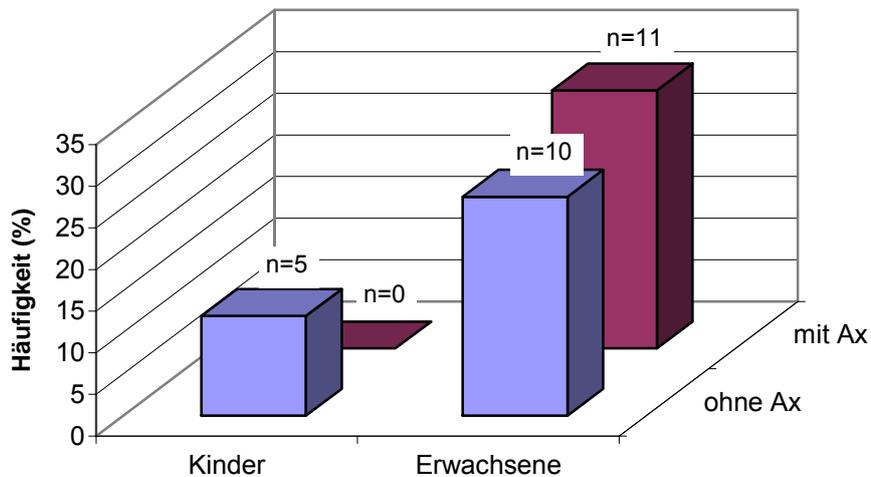


Abbildung 34: Häufigkeit von atopischen Erkrankungen bei Mastozytose

### 3.2.12 Arzneimittelunverträglichkeit bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

Sieben erwachsene Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie berichteten von Unverträglichkeitsreaktionen auf diverse Medikamente: Am Häufigsten traten anamnestisch eine Unverträglichkeit von Aspirin sowie von Lokalanästhetika und Antibiotika (bei je drei Patienten) auf. Zwei Patienten konnten die Antibiotika, die sie nach eigenen Angaben nicht vertrugen, genauer spezifizieren: Im einen Fall handelte es sich um Amoxicillin, im anderen um Penicillin. Ein Erwachsener berichtete, Thomapyrin (bestehend aus Koffein und den Analgetika Aspirin und Paracetamol) sowie das nichtsteroidale Antiphlogistikum Diclofenac, ein anderer, das Opioid Codein nicht zu vertragen. Als unmittelbarer Auslöser für Anaphylaxie kamen die genannten Pharmaka nur bei zwei Patienten in Betracht, die jeweils eine Unverträglichkeit von Lokalanästhetika berichteten: Bei einer Patientin trat eine Anaphylaxie vom Grad II postoperativ auf, bei einem anderen Patienten nach der Applikation von Scandicain. Weder erwachsene Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie noch Kinder berichteten eine Unverträglichkeit von Arzneimitteln.

Zu den Symptomen, die die Patienten auf die verschiedenen Pharmaka zurückführten, gehörten Juckreiz, Anschwellen der Hautläsionen, Übelkeit, Schwäche, Atemnot und Erbrechen sowie die beiden oben erwähnten anaphylaktischen Reaktionen.

### 3.2.13 Gesamt-IgE-Spiegel bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

Während der geometrische Mittelwert der Gesamt-IgE-Konzentration der erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie geringfügig niedriger lag als der entsprechende Wert der Erwachsenen ohne Anaphylaxie, übertraf der bei Kindern mit Anaphylaxie ermittelte Wert deutlich den, der bei Kindern ohne Anaphylaxie gemessen wurde (s. Tabelle 8). Es ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 8: Gesamt-IgE bei Mastozytose-Patienten in kU/l

|                                 | Kinder mit Ax | Kinder ohne Ax | Erwachsene mit Ax | Erwachsene ohne Ax |
|---------------------------------|---------------|----------------|-------------------|--------------------|
| <b>Geometrischer Mittelwert</b> | 22,46         | 9,78           | 17,86             | 18,54              |
| <b>Standardabweichung</b>       | 45,19         | 110,21         | 89,12             | 736,21             |
| <b>Minimum</b>                  | 11,2          | <1             | 1,4               | 1,8                |
| <b>Maximum</b>                  | 102           | 601            | 362               | 4058               |

### 3.2.14 Hautanschwellung bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

#### 3.2.14.1 Häufigkeit von Hautanschwellung bei Erwachsenen und Kindern

Von allen erwachsenen Patienten mit kutaner Manifestation der Mastozytose (insgesamt 69, davon alle 38 Patienten ohne Anaphylaxie und 31 von 36 Patienten mit Anaphylaxie) berichteten 61 (82%) von einem gelegentlichen Anschwellen der Hautläsionen: Laut Anamnese kam es bei Patienten mit Anaphylaxie insgesamt geringfügig häufiger zum Anschwellen der Läsionen als bei Patienten ohne Anaphylaxie (bei 28 von 31 Patienten mit Anaphylaxie (90%); bei 33 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (87%)).

Von den insgesamt 46 Kindern mit Mastozytose, die alle eine kutane Manifestation der Erkrankung aufwiesen, kam es bei 41 (89%) zu einem gelegentlichen Aufschwellen der Hautläsionen. Während davon alle vier Kinder mit Anaphylaxie betroffen waren, waren es bei den 42 Kindern ohne Anaphylaxie 37 (88%).

### 3.2.14.2 Auslöser für Hautanschwellung bei Erwachsenen und Kindern

Als Auslöser für das Anschwellen der Hautläsionen ließen sich mit Hilfe der anamnestischen Angaben der Patienten verschiedene Faktoren ermitteln. Die Häufigsten sind im Folgenden graphisch dargestellt. Auf die meisten Auslöser reagierten sowohl Erwachsene als auch Kinder mit Anaphylaxie häufiger als Patienten ohne Anaphylaxie, wobei sich der Unterschied bei Kindern als besonders eklatant erwies.

Erwachsene Patienten mit Anaphylaxie berichteten häufiger von einem Anschwellen der Läsionen auf mechanische Reize, Kälte, körperliche Anstrengung, Baden/Duschen und Stress. Ein relativ deutlicher Unterschied ergab sich beim Anschwellen der Hautläsionen ohne erkennbaren Auslöser: Dies wurde von vier der 36 Patienten mit Anaphylaxie (11%) berichtet, jedoch nur von zwei der insgesamt 38 erwachsenen Patienten ohne Anaphylaxie (5%). Ein Anschwellen der Läsionen durch Hitze und Alkohol trat hingegen häufiger bei Patienten ohne Anaphylaxie auf: Während 18 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (50%) mit Hautanschwellung auf Hitze reagierten, war dies bei 24 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (63%) der Fall. Auf Alkohol reagierten fünf von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (13%) im Vergleich zu lediglich einem von 36 Patienten mit Anaphylaxie (3%) (s. Abbildung 35). Weitere nicht dargestellte Auslöser für ein Anschwellen der Läsionen waren bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie bei je zwei Patienten Temperaturschwankungen und Sonnenbestrahlung sowie bei einem Patienten virale Infektionen. Bei zwei Patienten mit Anaphylaxie führten Temperaturschwankungen und bei je einem Patienten Sonnenbestrahlung und Wind zusätzlich zum Anschwellen der Hautläsionen. Vier Patienten mit sowie zwei Patienten ohne Anaphylaxie berichteten von einem Anschwellen der Läsionen ohne ersichtlichen Auslöser.

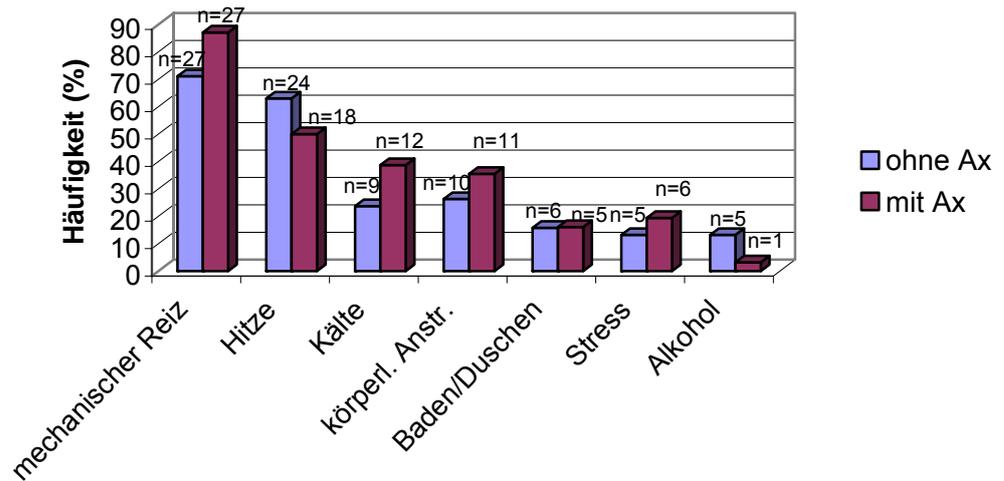


Abbildung 35: Auslöser für Anschwellen von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose

Kinder mit Anaphylaxie berichteten signifikant häufiger von einem Anschwellen der Hautläsionen durch körperliche Anstrengung als Kinder ohne Anaphylaxie ( $p < 0,036$ ). Sie reagierten ebenfalls häufiger auf mechanische Reize (vier von vier Kindern mit Anaphylaxie (100%) vs. 33 von 42 Kindern ohne Anaphylaxie (83%)), Kälte (zwei von vier Kindern mit Anaphylaxie (50%) vs. drei von 42 Kindern ohne Anaphylaxie (8%)), Baden/Duschen (eines von vier Kindern mit Anaphylaxie (25%) vs. vier von 38 Kindern ohne Anaphylaxie (10%)) und Impfen (eines von vier Kindern mit Anaphylaxie (25%) vs. eines von 42 Kindern ohne Anaphylaxie (2%)) (s. Abbildung 36). Ein Anschwellen der Läsionen durch Stress und ohne ersichtlichen Auslöser trat ausschließlich bei je einem Kind mit Anaphylaxie auf (25%). Zu einem Anschwellen der Läsionen durch Hitze kam es geringfügig öfter in der Gruppe der Kinder ohne Anaphylaxie (bei zwei von vier Kindern mit Anaphylaxie (50%); bei 21 von 42 Kindern ohne Anaphylaxie (50%)). Weitere nicht dargestellte Auslöser für Hautanschwellung bei je einem Kind ohne Anaphylaxie waren Nahrungsmittel (Nüsse) und Temperaturschwankungen. Ein Anschwellen der Läsionen ohne ersichtlichen Auslöser wurde von zwei Kindern ohne Anaphylaxie berichtet (5%).

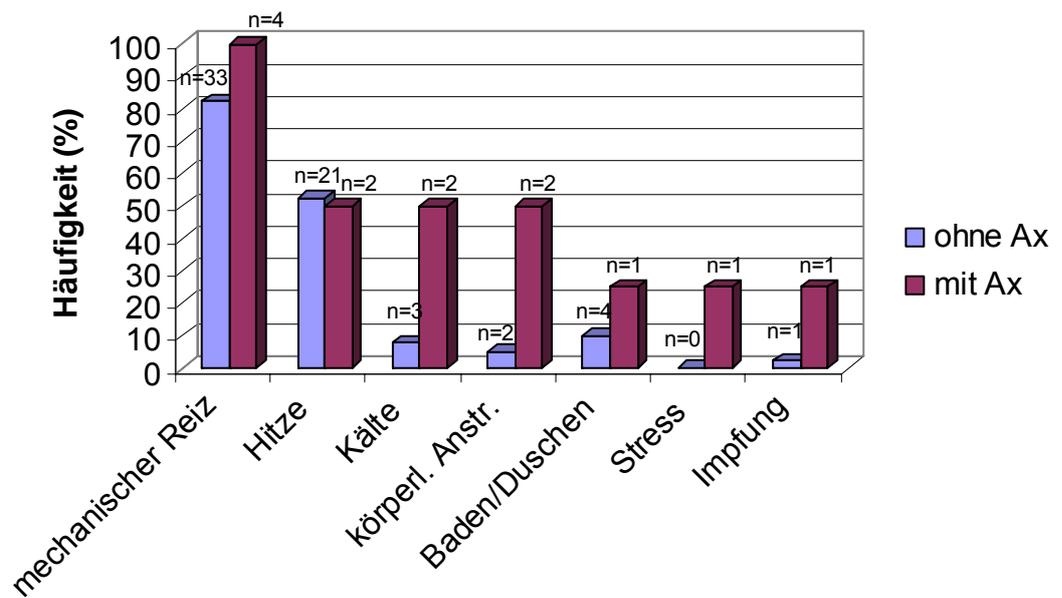


Abbildung 36: Auslöser für Anschwellen von Hautläsionen bei Kindern mit Mastozytose

### 3.2.15 Flush bei Mastozytose-Patienten mit und ohne Anaphylaxie

#### 3.2.15.1 Häufigkeit von auslösbarem Flush bei Erwachsenen und Kindern

Neben dem unter 3.2.10.1 besprochenen spontanen Auftreten von episodischem Flush ließ sich eine Flushsymptomatik bei manchen Mastozytose-Patienten auch durch bestimmte Auslöser provozieren, die im Folgenden aufgezeigt werden. Ein derart auslösbarer Flush wurde von 14 der 36 erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie (39%) berichtet, jedoch nur von neun der 38 Erwachsenen ohne Anaphylaxie (24%). Kinder mit Anaphylaxie waren signifikant öfter von einer auslösbaren Flush-Symptomatik betroffen als Kinder ohne Anaphylaxie ( $p < 0,0001$ ).

### **3.2.15.2 Auslöser für Flush bei Erwachsenen und Kindern**

Bei erwachsenen Patienten ließen sich vielerlei unterschiedliche Auslösefaktoren für Flush ermitteln. Auf drei Auslöser reagierten sowohl Patienten der Gruppe mit als auch Patienten der Gruppe ohne Anaphylaxie: Während bei Genuss von Alkohol oder Nahrungsmitteln je 14% der erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie (fünf von 36) eine Flushsymptomatik entwickelten, war dies nur bei jeweils 8% der Erwachsenen ohne Anaphylaxie der Fall (drei von 38). Flush bei körperlicher Anstrengung wurde etwas häufiger von Patienten ohne Anaphylaxie berichtet (ein Patient mit Anaphylaxie (3%) vs. zwei Patienten ohne Anaphylaxie (5%)).

Bei erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie ließen sich insgesamt deutlich mehr Auslösefaktoren ermitteln, auf die nur diese Gruppe reagierte, als bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie: Drei Patienten mit Anaphylaxie berichteten vom Auftreten einer Flushsymptomatik bei Hitze, je zwei Patienten mit Anaphylaxie führten das Auftreten des Flushs auf Stress, Kälte und die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Ibuprofen, Aspirin) sowie je ein Patient mit Anaphylaxie auf einen Bienenstich, auf mechanische Reizung der Haut, auf die Einnahme von Antibiotika bzw. Codein und auf die Gabe von Röntgenkontrastmittel zurück.

Zwei erwachsene Patienten ohne Anaphylaxie berichteten zusätzlich vom Auftreten eines Flushs beim Baden bzw. Duschen in heißem Wasser.

Je ein Kind mit und ein Kind ohne Anaphylaxie reagierte mit einer Flushsymptomatik auf das Kratzen an den Hautläsionen sowie auf Stress. Ein Kind ohne Anaphylaxie entwickelte eine entsprechende Symptomatik nach körperlicher Anstrengung, während Kinder mit Anaphylaxie verschiedene weitere Auslösefaktoren nannten: Bei je einem Kind resultierte ein Flush laut Patientenangaben nach Anstoßen des Kopfes, Eincremen mit Sonnenschutzmittel und Temperaturschwankungen.

### **3.2.16 Nahrungsmittelunverträglichkeit bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie**

#### **3.2.16.1 Häufigkeit von Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen und Kindern**

Erwachsene Patienten mit Anaphylaxie berichteten etwas häufiger von Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen (zu welchen im Folgenden auch Unverträglichkeitsreaktionen auf Alkohol gerechnet werden) als Erwachsene ohne Anaphylaxie (20 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (56%) vs. 18 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (47%)). Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern nicht festgestellt werden: Bei Kindern mit Anaphylaxie traten Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen signifikant öfter auf als bei Kindern ohne Anaphylaxie ( $p=0,005$ ): Während drei von vier Kindern mit Anaphylaxie betroffen waren (75%), berichteten nur drei von 42 Kindern ohne Anaphylaxie (7%) von entsprechenden Unverträglichkeiten.

#### **3.2.16.2 Unverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen und Kindern**

Erwachsene Patienten berichteten, dass die Aufnahme von diversen Nahrungsmitteln zu Flush bzw. Hautanschwellung, Pruritus, Erbrechen, Durchfall und/oder Tachykardie führte. Während Flush/Hautanschwellung deutlich öfter bei Patienten mit Anaphylaxie auftrat (bei 10 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (28%); bei sieben von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (18%)) und Tachykardie ausschließlich von vier Patienten aus der Gruppe mit Anaphylaxie berichtet wurde (11%), traten Pruritus (bei drei von 36 Patienten mit Anaphylaxie (9%); bei drei von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (8%)) und Erbrechen/Durchfall (bei sieben von 36 Patienten mit Anaphylaxie (19%)); bei acht von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (21%)) in beiden Gruppen annähernd gleich häufig auf (s. Abbildung 37).

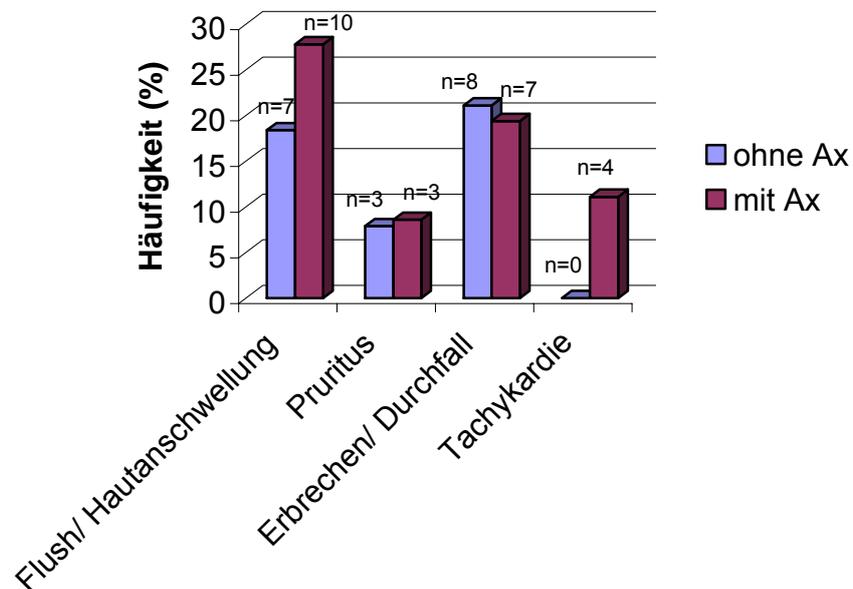


Abbildung 37: Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel bei Erwachsenen mit Mastozytose

Von drei Kindern mit Anaphylaxie und Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen berichtete eines, mit Bauchkrämpfen, ein weiteres, mit Schluckproblemen und das dritte, mit Erbrechen und Durchfall auf nicht vertragenes Essen zu reagieren. In der Gruppe der Kinder ohne Anaphylaxie kam es bei einem Kind zur Anschwellung des Mund- und Rachenraums, bei einem anderen traten Rötung und Flecken auf der Haut sowie Durchfall auf.

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern konnte für das Auftreten von Flush und Erbrechen/Durchfall eine signifikante Korrelation mit dem vorherigen Verzehr von Obst/Gemüse nachgewiesen werden (je  $p < 0,0001$ ). Bei Erwachsenen ergab sich zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen Obst-/Gemüseverzehr und Juckreiz ( $p = 0,008$ ).

### **3.2.16.3 Auslöser für Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose**

Als die häufigsten Auslöser für Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei erwachsenen Patienten mit und ohne Anaphylaxie wurden Obst/Gemüse und Alkohol angegeben. Erwachsene mit Anaphylaxie berichteten sowohl häufiger von Unverträglichkeitsreaktionen auf Obst und Gemüse (14 von 36 Patienten mit Anaphylaxie (39%) vs. 12 von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (32%)) als auch auf Alkohol als Erwachsene ohne Anaphylaxie (zwölf von 36 Patienten mit Anaphylaxie (33%); acht von 38 Patienten ohne Anaphylaxie (21%)). Fünf Patienten reagierten auf Alkohol allein oder in Kombination mit anderen Faktoren mit einer Anaphylaxie (davon drei mit einer Grad II- und zwei mit einer Grad III-Anaphylaxie), acht weitere Patienten gaben an, auf diverse andere Auslöser anaphylaktisch reagiert zu haben, auf Alkohol jedoch „lediglich“ mit einer Unverträglichkeit in Form von Flush, Hautanschwellung, Pruritus, Tachykardie, Erbrechen bzw. Durchfall. Alle weiteren Auslöser für beide Patientengruppen sind im Folgenden tabellarisch aufgelistet (histaminhaltige Nahrungsmittel werden mit HH bezeichnet, solche, die zu Histaminfreisetzung führen, mit HL (Histaminliberatoren) (46, 119).

Erwachsene mit Anaphylaxie gaben insgesamt mehr Nahrungsmittel an, auf die sie mit Unverträglichkeit reagierten, als Erwachsene ohne Anaphylaxie (s. Tabelle 9).

Eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie im Rahmen einer Rhinokonjunktivitis allergica kam als mögliche Ursache für Unverträglichkeitsreaktionen auf Obst und Gemüse bei knapp der Hälfte der Erwachsenen mit Anaphylaxie (sechs von 14; 43%) sowie bei drei von zwölf Erwachsenen ohne Anaphylaxie (25%), die entsprechende Symptome angegeben hatten, in Frage.

Einige Patienten konnten die Obst-/Gemüsesorten sowie die Alkoholarten, die sie als Auslöser für Unverträglichkeitsreaktionen vermuteten, genauer spezifizieren: eine Unverträglichkeit von Hülsenfrüchten (HL) wurde von einem Erwachsenen ohne Anaphylaxie, von Zitrusfrüchten (HL) von je einem Erwachsenen ohne und mit Anaphylaxie, von Tomaten (HL) von je zwei Erwachsenen ohne und mit Anaphylaxie sowie von Ananas (HL) und Sauerkraut (HH) von je einem Erwachsenen mit Anaphylaxie berichtet. Eine Unverträglichkeit von Schnaps trat bei einer erwachsenen Patientin, von Bier (HH) bei zwei und von Wein (HH) bei drei erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie auf. Eine anaphylaktische Reaktion folgte bei der genannten Patientin unmittelbar auf Schnaps, bei einem Patienten auf Bier in Kombination mit dem Verzehr von Fisch (HH) und körperlicher Anstrengung, bei einem Patienten auf Rotwein in Kombination mit Essen und bei einer Patientin auf den ausschließlichen Genuss von Rotwein.

Tabelle 9: Auslöser für Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei Erwachsenen mit Mastozytose

| Auslöser für NMUV-Reaktionen | Erwachsene ohne Ax | Erwachsene mit Ax |
|------------------------------|--------------------|-------------------|
| Obst/Gemüse                  | 12                 | 14                |
| Alkohol                      | 8                  | 12                |
| Kaffee                       | 4                  |                   |
| Getränk „Red Bull“           | 1                  |                   |
| Käse (HH)                    | 3                  | 5                 |
| Fleischwaren                 | 3                  | 3                 |
| davon Rohwurst (HH)          |                    | 1                 |
| Fisch (HH)                   |                    | 7                 |
| Pfefferminze                 | 1                  |                   |
| Milchprodukte                | 2                  | 2                 |
| Backwaren/Süßigkeiten        | 2                  | 1                 |
| Fruchtsaft                   | 2                  |                   |
| davon Orangensaft (HL)       | 1                  |                   |
| Schokolade (HL)              | 2                  | 2                 |
| Pizza                        | 1                  |                   |
| Knoblauch                    | 1                  | 1                 |
| Nüsse (HL)                   |                    | 4                 |
| Fett                         |                    | 1                 |
| Sojamilch                    |                    | 1                 |
| Getreide                     |                    | 1                 |
| Glutamat                     |                    | 1                 |
| Eiweiß (HL)                  |                    | 1                 |
| Ei                           |                    | 1                 |
| Ketchup (HH)                 |                    | 1                 |
| Fast Food                    |                    | 1                 |

Von den vier Kindern mit Anaphylaxie gaben drei (75%) sechs verschiedene Nahrungsmittel an, die sie nicht vertrugen (Obst/Gemüse allgemein, Erdbeeren (HL), Wurst (HH), Schokolade (HL), Thunfisch (HH) und Soja). Im Vergleich dazu wurden in der Gruppe der Kinder ohne Anaphylaxie (insgesamt 42) nur drei Nahrungsmittel von insgesamt vier Kindern (10%) nicht vertragen (Obst/Gemüse allgemein, Erdbeeren (HL) und Nüsse (HL)). Anaphylaktische Reaktionen folgten bei einem Mädchen auf den Verzehr von Gelbwurst in Kombination mit Temperaturwechsel, bei einem anderen auf den Verzehr von Thunfischsalat und bei dem einzigen Knaben mit Mastozytose und Anaphylaxie nach einer kompletten Mahlzeit, in der er Spaghetti mit Tomatensoße gegessen und dazu Multivitaminsaft getrunken hatte (siehe auch 3.2.5).

### **3.2.17 Tryptaseserumspiegel in Assoziation mit Krankheitskategorien bei Erwachsenen mit Mastozytose**

Der Mittelwert der Tryptaseserumwerte der erwachsenen Patienten mit KM lag mit 8 ng/ml signifikant niedriger als der von Patienten mit ISM (59 ng/ml) ( $p < 0,0001$ ). Der Tryptaseserumwert des Patienten mit ASM war mit 26 ng/ml im Vergleich zu den anderen Gruppen relativ niedrig, der des Patienten mit SM-AHNMD hingegen übertraf mit 200 ng/ml die Werte aller anderen Patienten bei Weitem.

In der folgenden Graphik sind die einzelnen Tryptasewerte aller erwachsenen Patienten als Punkte dargestellt (s. Abbildung 38).

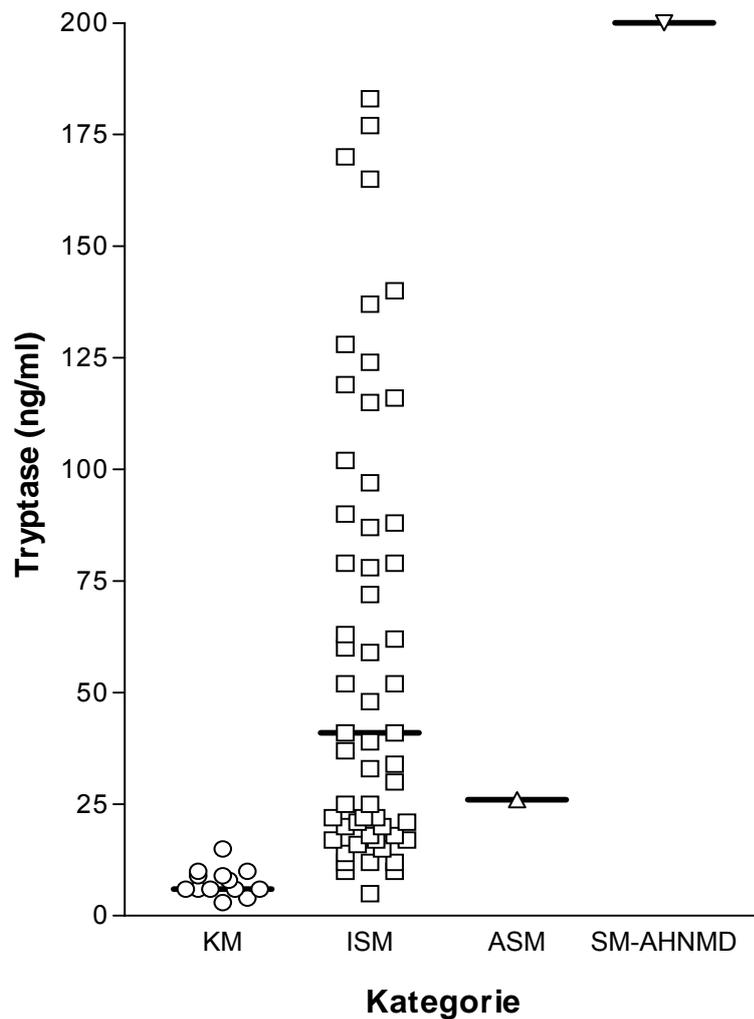


Abbildung 38: Einzelne Tryptasewerte von Erwachsenen mit Mastozytose in Assoziation mit der Krankheitskategorie

### 3.2.17.1 Korrelation von Tryptasewerten und Hautbefall in dichtestem Areal bzw. Anteil befallener Haut

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit Mastozytose konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem prozentualen Befall des Hautareals, in dem die Läsionen am Dichtesten standen, und den Werten des Serumtryptasespiegels der einzelnen Patienten nachgewiesen werden ( $p=0,034$  bei Erwachsenen bzw.  $p=0,001$  bei Kindern mit Mastozytose) (s. Abbildungen 39 und 40).

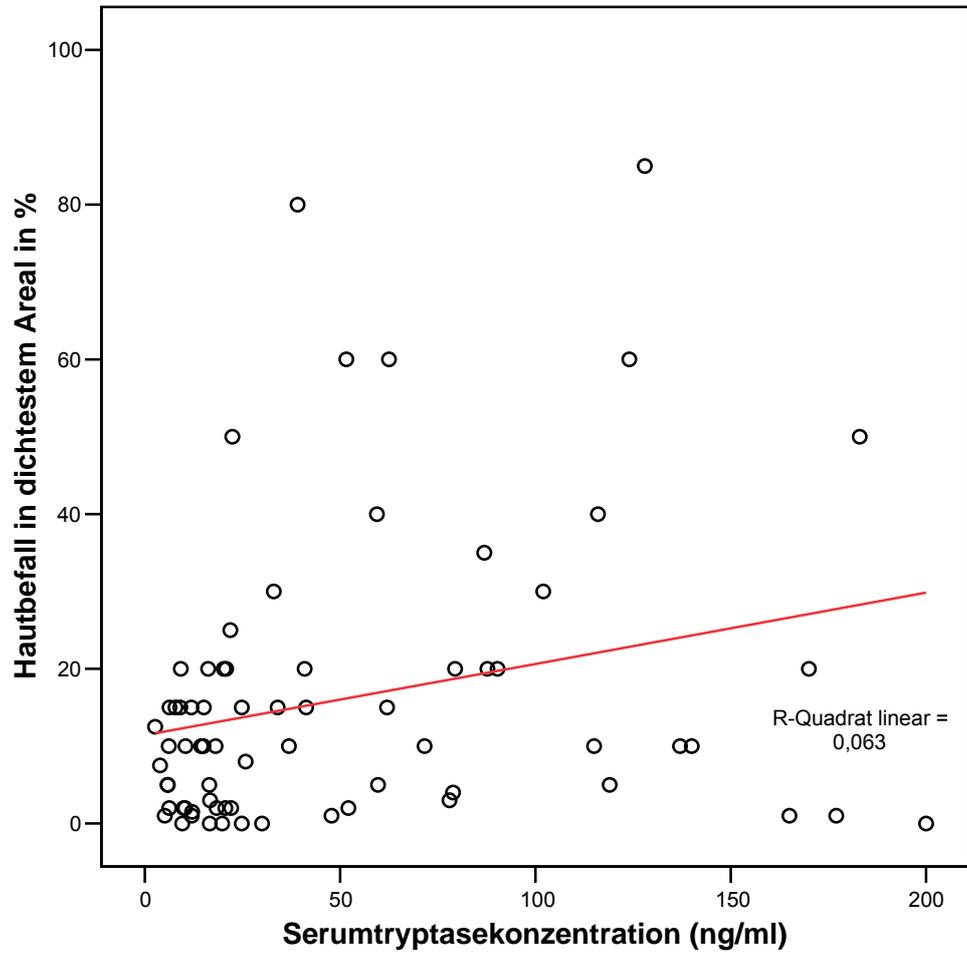


Abbildung 39: Korrelation von Tryptasewerten und Hautbefall im dichtesten Areal bei Erwachsenen mit Mastozytose

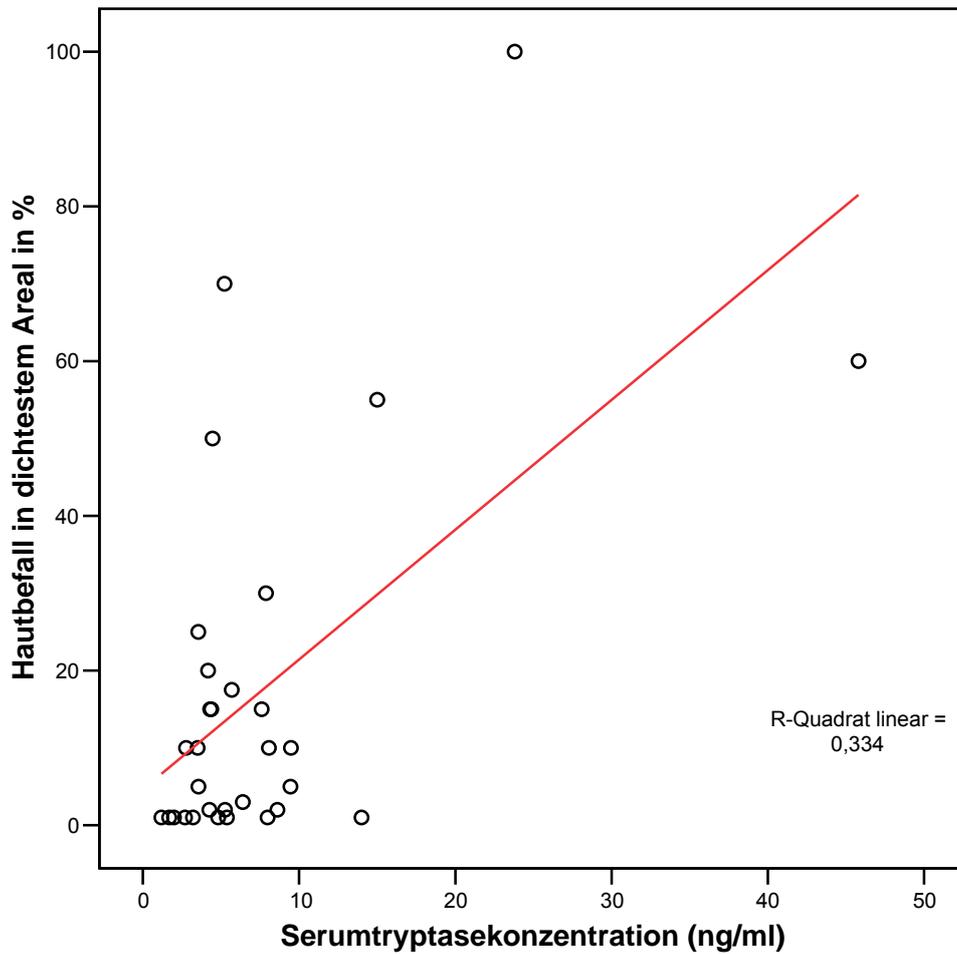


Abbildung 40: Korrelation von Tryptasewerten und Hautbefall im dichtesten Areal bei Kindern mit Mastozytose

Bezüglich des Prozentanteils befallener Haut war sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit Mastozytose lediglich der Trend zu einer positiven Korrelation mit den Werten des Tryptaseserumspiegels erkennbar, ein signifikanter Zusammenhang konnte hier nicht nachgewiesen werden.

### 3.2.18 Tryptaseserumspiegel bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

Sowohl bei Erwachsenen ( $p=0,033$ ) als auch bei Kindern ( $p=0,002$ ) mit Anaphylaxie konnte ein signifikant höherer Tryptaseserumspiegel festgestellt werden als bei Patienten ohne Anaphylaxie (s. Abbildungen 41 und 42): Während bei Erwachsenen mit Anaphylaxie der Mittelwert bei 63 ng/ml lag, lag dieser bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie bei 40 ng/ml. Bei Kindern zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen: Der Mittelwert von Kindern mit Anaphylaxie von 23 ng/ml kontrastierte mit einem Wert von 6 ng/ml bei Kindern ohne Anaphylaxie.

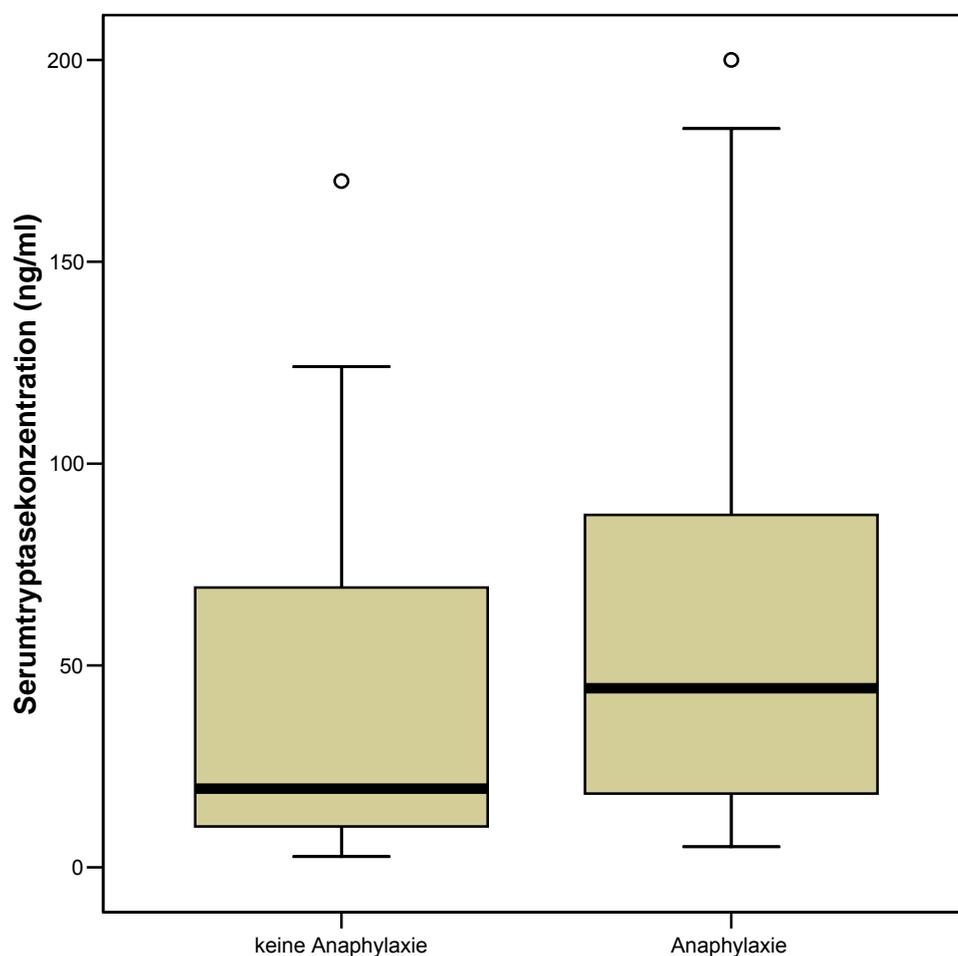


Abbildung 41: Tryptaseserumspiegel bei Erwachsenen mit Mastozytose

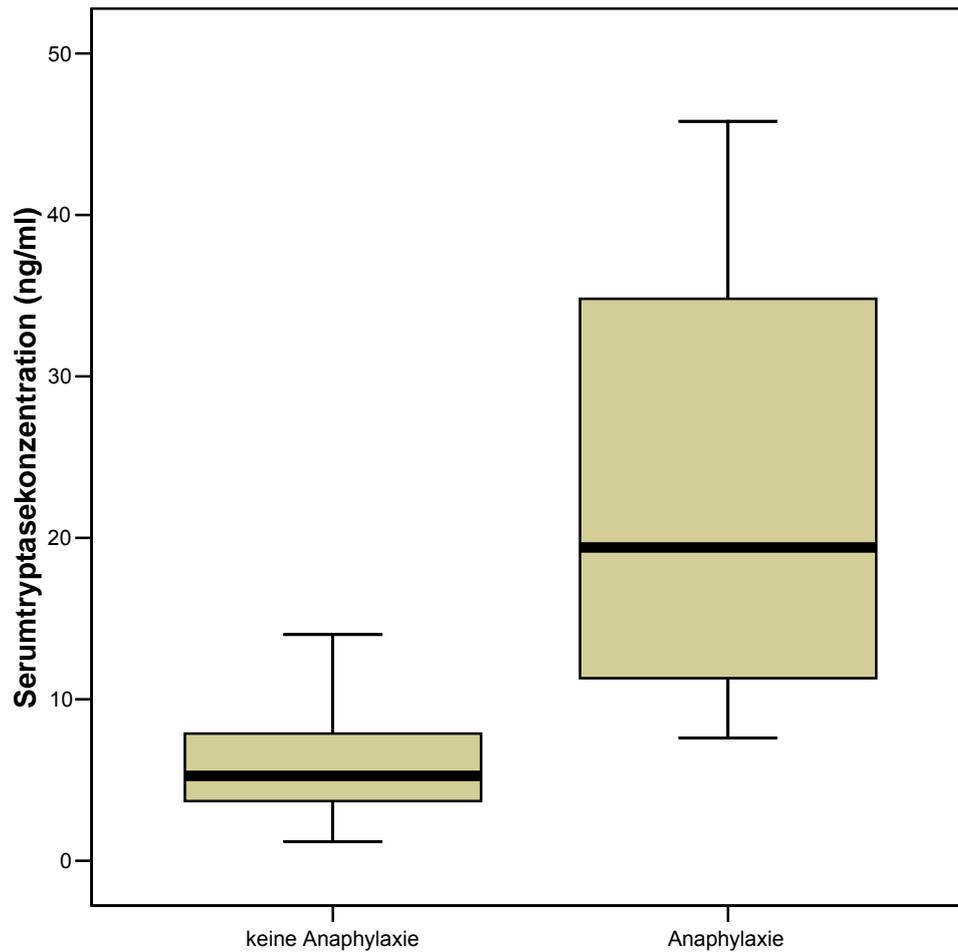


Abbildung 42: Tryptaseserumspiegel bei Kindern mit Mastozytose

Die einzelnen Werte sind im Folgenden detailliert dargestellt (s. Tabelle 10):

Tabelle 10: Tryptasewerte von Mastozytosepatienten in ng/ml

|            | Kinder mit Ax | Kinder ohne Ax | Erwachsene mit Ax | Erwachsene ohne Ax |
|------------|---------------|----------------|-------------------|--------------------|
| <b>MW</b>  | 23,05         | 5,89           | 62,92             | 40,19              |
| <b>SA</b>  | 16,55         | 3,04           | 57,65             | 43,43              |
| <b>Min</b> | 7,61          | 1,19           | 5,10              | 2,64               |
| <b>Max</b> | 45,80         | 14,00          | 200,00            | 170,00             |

### 3.3 Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen

#### 3.3.1 Serum-Beta-Tryptase-Werte bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

Bei allen Kindern und fast allen Erwachsenen mit Mastozytose lag der Wert der Beta-Tryptase im Serum unter der Nachweisbarkeitsgrenze von 1 ng/ml. Nur bei einer Patientin ohne Anaphylaxie (1,7 ng/ml) und zwei Patienten mit Anaphylaxie (2,8 ng/ml und 5,1 ng/ml) konnte ein erhöhter Wert nachgewiesen werden (s. Tabelle 11). Bei der Patientin ohne Anaphylaxie sowie bei einem der Patienten mit Anaphylaxie korrespondierte der erhöhte Beta-Tryptase-Wert mit einer deutlich erhöhten Gesamttryptase (90 ng/ml bzw. 80 ng/ml), während der Patient mit Anaphylaxie bei SM-AHNMD, bei dem der mit 5,1 ng/ml mit Abstand höchste Beta-Tryptase-Wert gemessen wurde, mit 200 ng/ml ebenfalls den höchsten Gesamttryptase-Wert aufwies. Bei einem Patienten mit Anaphylaxie, bei dem ein basaler Wert von <1ng/ml gemessen wurde, war zusätzlich kurz nach einer anaphylaktischen Episode Blut abgenommen worden, in welchem anschließend ein Betatryptasewert von 5,9 ng/ml ermittelt wurde.

Die einzelnen Werte der Messungen sind im Folgenden detailliert dargestellt (s. Tabelle 11), wobei in die Berechnung der Standardabweichung Werte <1 ng/ml als 0,9 ng/ml eingingen.

Tabelle 11: Beta-Tryptase-Werte von Mastozytose-Patienten in ng/ml

|            | Kinder mit Ax | Kinder ohne Ax | Erwachsene mit Ax | Erwachsene ohne Ax |
|------------|---------------|----------------|-------------------|--------------------|
| <b>MW</b>  | <1            | <1             | 1,10              | 0,92               |
| <b>SA</b>  | 0             | 0              | 0,82              | 0,14               |
| <b>Min</b> | <1            | <1             | <1                | <1                 |
| <b>Max</b> | <1            | <1             | 5,10              | 1,70               |

### 3.3.2 Enzymatische Aktivität der Diaminoxidase im Serum bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

Im Mittel war die Aktivität der Diaminoxidase (DAO) von Erwachsenen höher als von Kindern, wobei bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie eine etwas niedrigere enzymatische Aktivität nachgewiesen wurde als bei Erwachsenen mit Anaphylaxie (s. Abbildungen 43 und 44). Bei den Kindern verhielt es sich umgekehrt: Hier konnte in der Gruppe ohne Anaphylaxie eine deutlich höhere enzymatische Aktivität gemessen werden als in der Gruppe mit Anaphylaxie. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht.

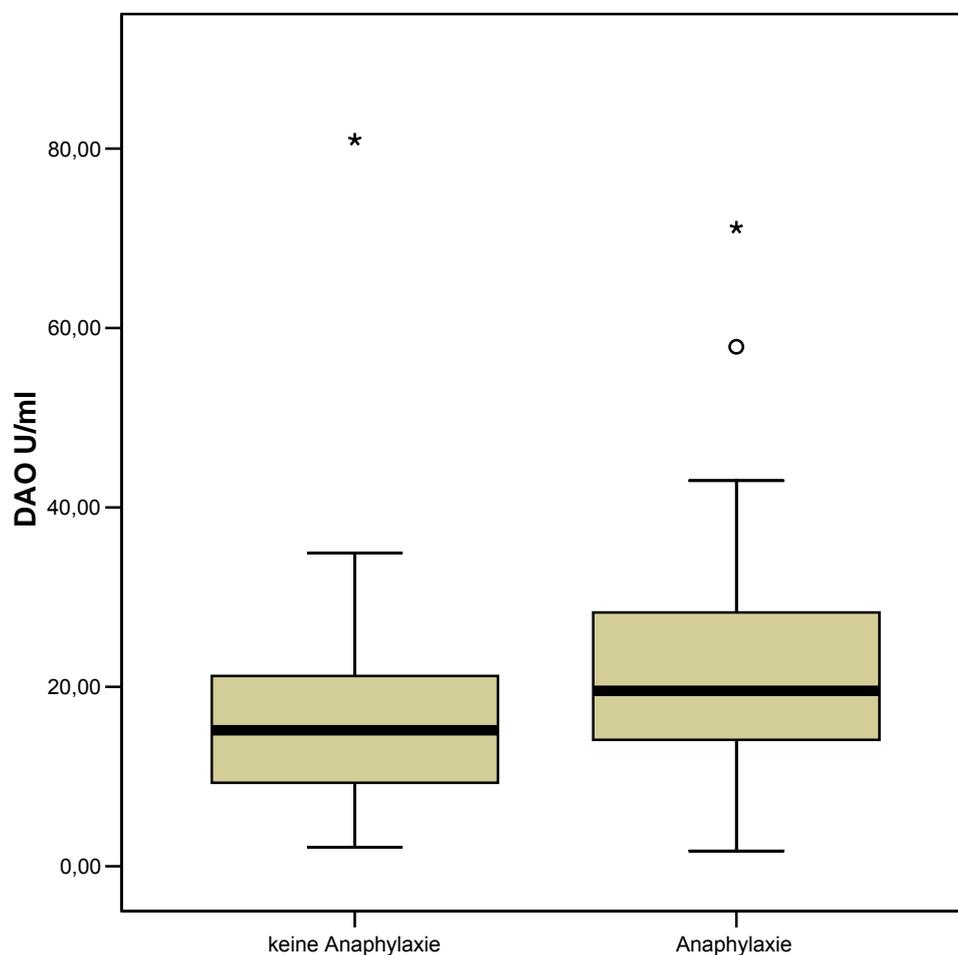


Abbildung 43: DAO-Aktivität von Erwachsenen mit Mastozytose

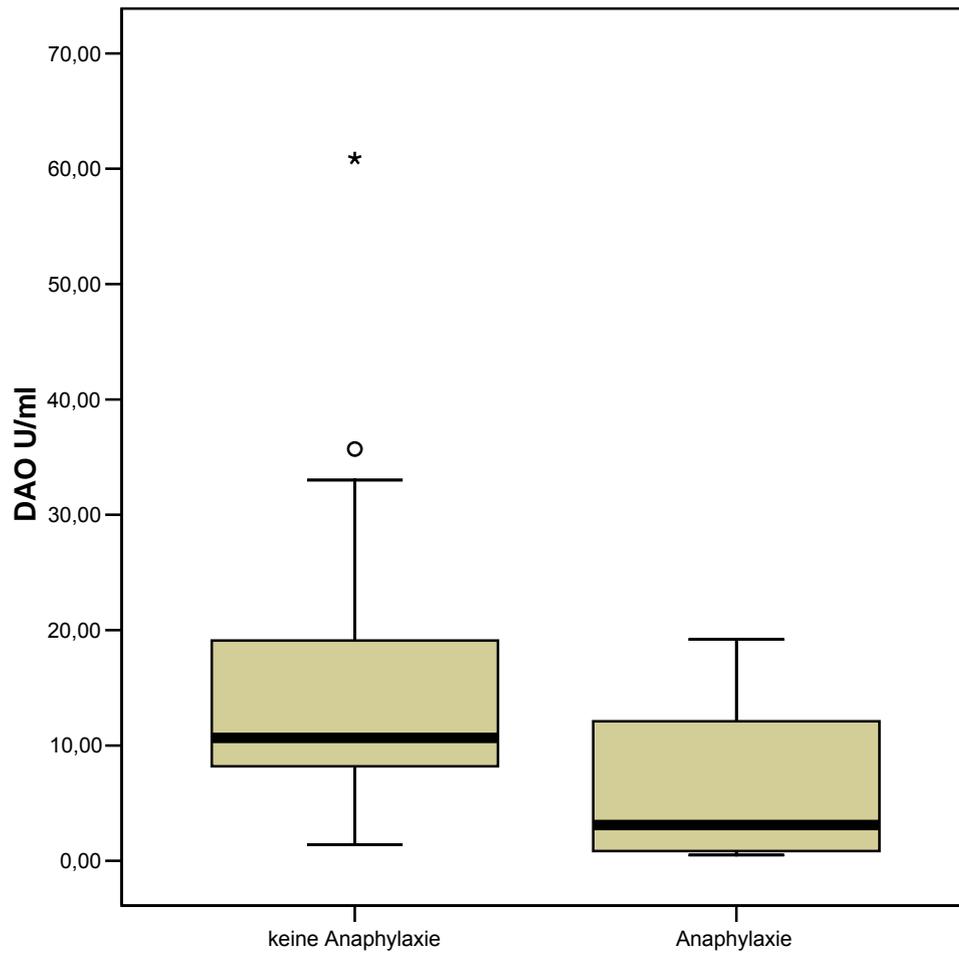


Abbildung 44: DAO-Aktivität von Kindern mit Mastozytose

Die einzelnen Werte der Messungen sind im Folgenden detailliert dargestellt (s. Tabelle 12):

Tabelle 12: DAO-Aktivität von Mastozytose-Patienten in U/ml

|            | <b>Kinder<br/>mit Ax</b> | <b>Kinder<br/>ohne Ax</b> | <b>Erwachsene<br/>mit Ax</b> | <b>Erwachsene<br/>ohne Ax</b> |
|------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| <b>MW</b>  | 6,48                     | 14,62                     | 22,96                        | 17,93                         |
| <b>SA</b>  | 8,71                     | 11,90                     | 14,74                        | 13,68                         |
| <b>Min</b> | 0,50                     | 1,40                      | 1,70                         | 2,10                          |
| <b>Max</b> | 19,20                    | 60,90                     | 71,20                        | 81,00                         |

### 3.3.2.1 Korrelation von DAO-Aktivität und Tryptasewerten bei Mastozytosepatienten

Bei erwachsenen Patienten konnte keinerlei Zusammenhang zwischen den Serumtryptasewerten und der enzymatischen Aktivität der DAO der einzelnen Patienten festgestellt werden. Bei Kindern hingegen war der Trend zu einem inversen Zusammenhang erkennbar, welcher jedoch nicht signifikant war (s. Abbildung 45).

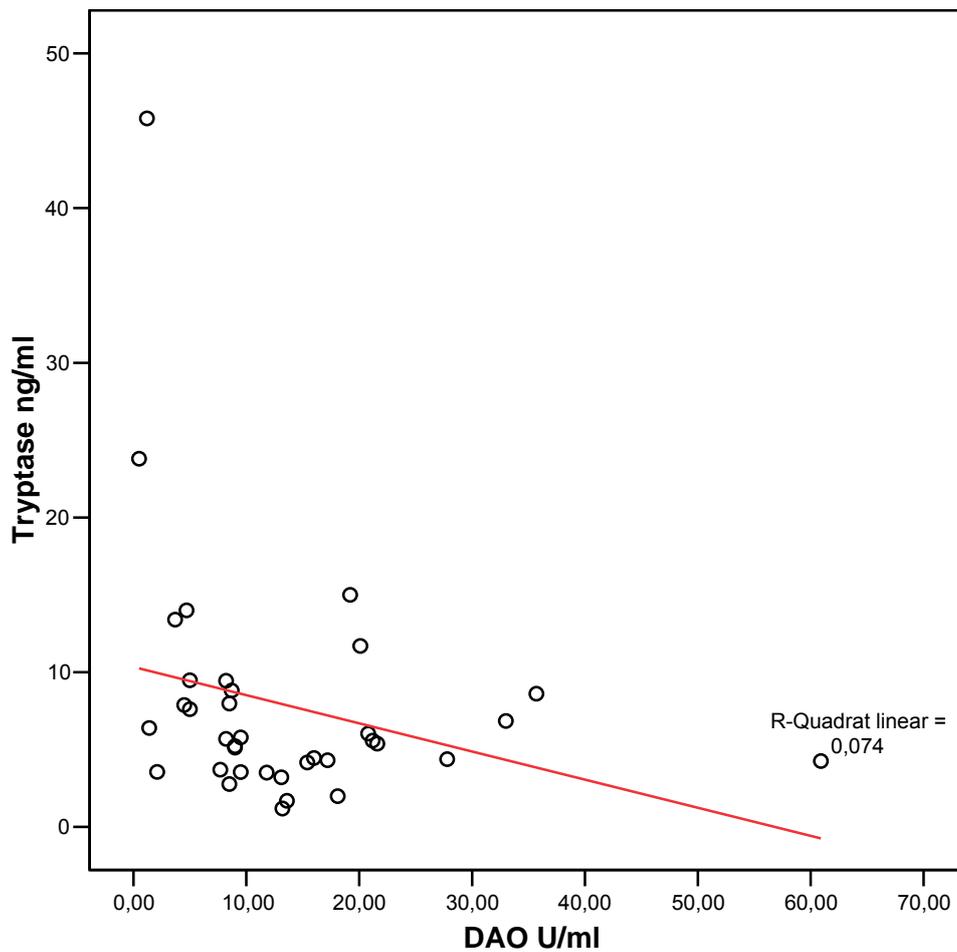


Abbildung 45: Korrelation von DAO-Aktivität und Tryptasewerten bei Kindern mit Mastozytose

### 3.3.3 Serum-IL-6-Konzentration bei Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie

Sowohl Kinder als auch Erwachsene mit Anaphylaxie bei Mastozytose wiesen im Mittel etwas höhere IL-6-Werte im Serum auf als die jeweilige Gruppe ohne Anaphylaxie. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht. Dabei lagen die Mittelwerte der Erwachsenen mit Anaphylaxie höher als die der Kinder mit Anaphylaxie, entsprechend verhielten sich die Mittelwerte der Erwachsenen ohne Anaphylaxie verglichen mit den Werten der Kinder ohne Anaphylaxie (s. Abbildungen 46 und 47).

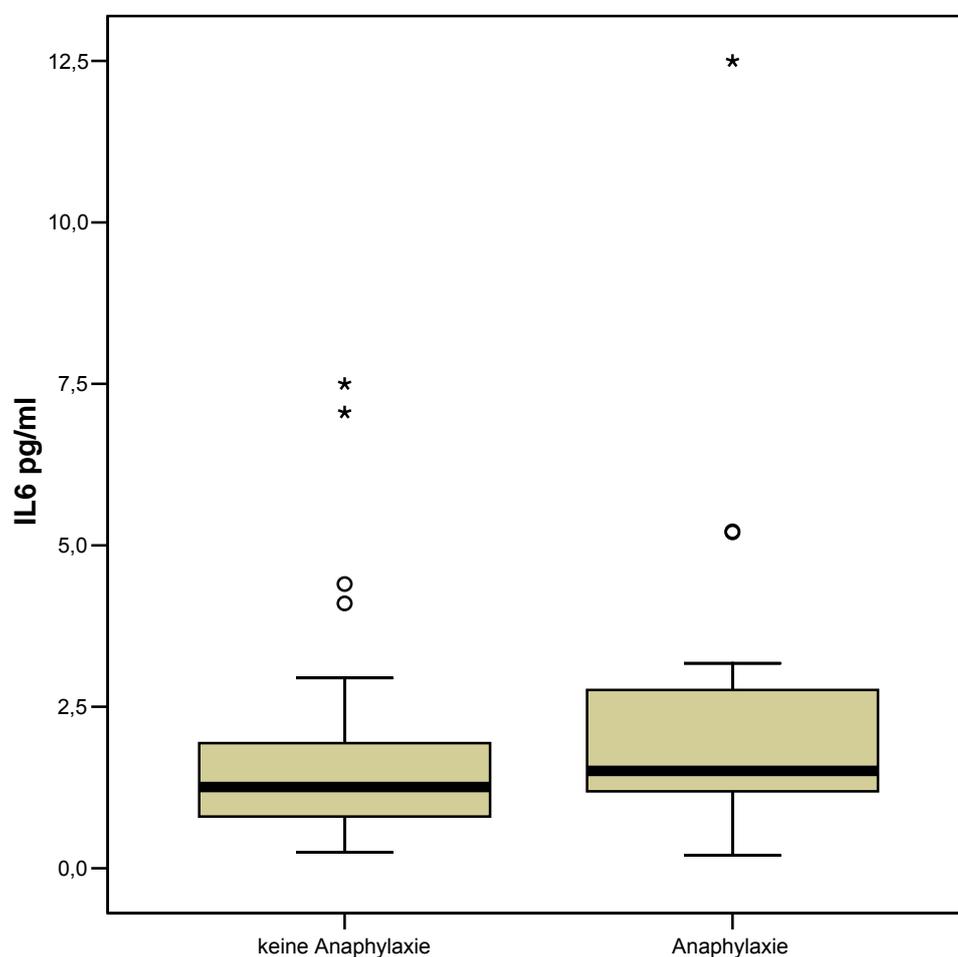


Abbildung 46: IL-6-Werte von Erwachsenen mit Mastozytose

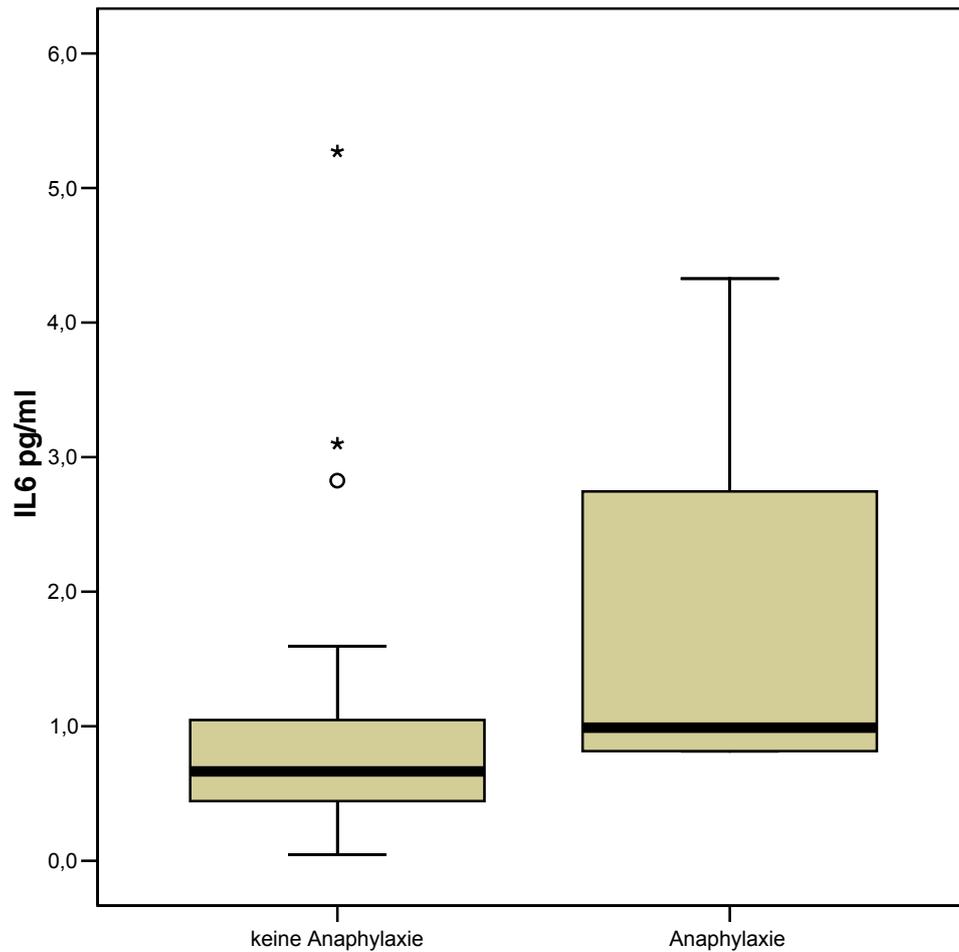


Abbildung 47: IL-6-Werte von Kindern mit Mastozytose

Die einzelnen Werte der Messungen sind im Folgenden detailliert dargestellt (s. Tabelle 13):

Tabelle 13: IL-6-Werte von Mastozytose-Patienten in pg/ml

|               | Kinder mit Ax | Kinder ohne Ax | Erwachsene mit Ax | Erwachsene ohne Ax |
|---------------|---------------|----------------|-------------------|--------------------|
| <b>Median</b> | 1,16          | 0,66           | 1,52              | 1,30               |
| <b>SA</b>     | 1,71          | 1,04           | 2,17              | 1,64               |
| <b>Min</b>    | 0,81          | 0,05           | 0,20              | 0,25               |
| <b>Max</b>    | 4,33          | 5,27           | 12,50             | 7,5                |

### 3.3.3.1 Serum-IL-6-Werte in Assoziation mit der Krankheitskategorie bei Erwachsenen mit Mastozytose

Der Serum-IL-6-Wert von Patienten mit KM (1,3 pg/ml) lag im Mittel niedriger als bei Patienten mit ISM (2 pg/ml) (n.s.). Der beim einzigen Patienten mit ASM gemessene Wert (0,3 pg/ml) lag deutlich unter den für Patienten anderer Krankheitskategorien errechneten Mittelwerten, während der Wert, der beim einzigen Patienten mit SM-AHNMD gemessen wurde, alle anderen Werte mit 12,5 pg/ml deutlich übertraf (s. Abbildung 48).

In der folgenden Graphik sind die einzelnen IL-6-Werte aller erwachsenen Patienten als Punkte dargestellt.

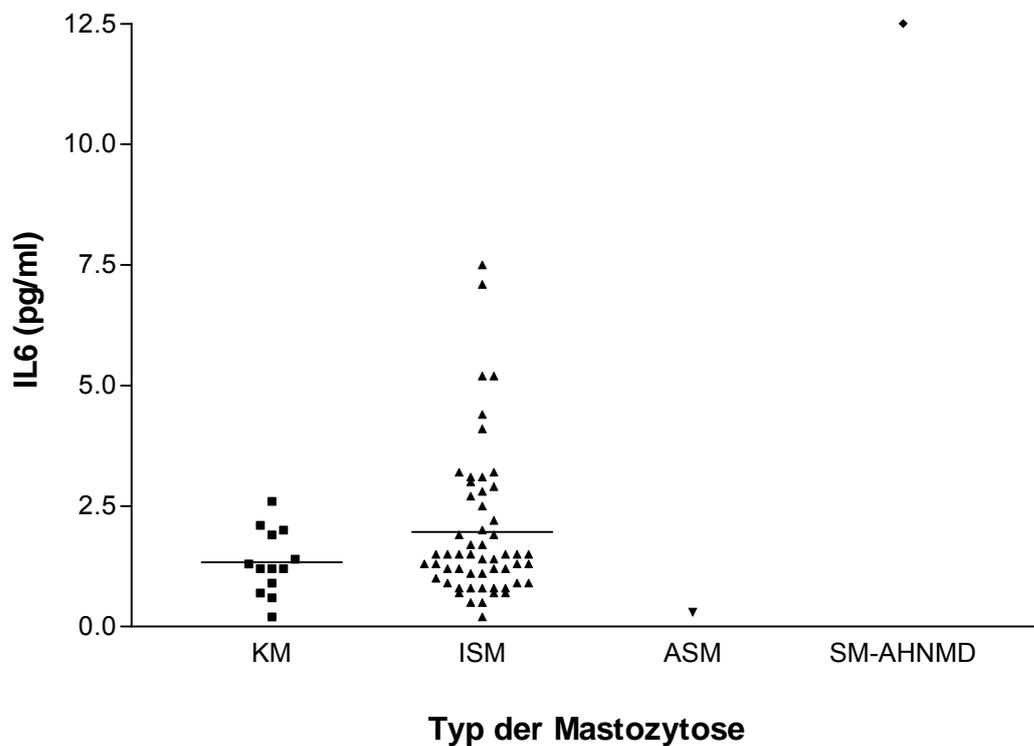


Abbildung 48: Einzelne IL-6 Werte von Erwachsenen mit Mastozytose in Assoziation mit der Krankheitskategorie

### 3.3.3.2 Korrelation von IL-6- und Tryptase-Konzentration bei Mastozytosepatienten

Bei erwachsenen Patienten ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen den IL-6- und Tryptase-Werten der einzelnen Patienten ( $p < 0,0001$ ) (s. Abbildung 49), bei Kindern konnte diesbezüglich kein Zusammenhang erkannt werden.

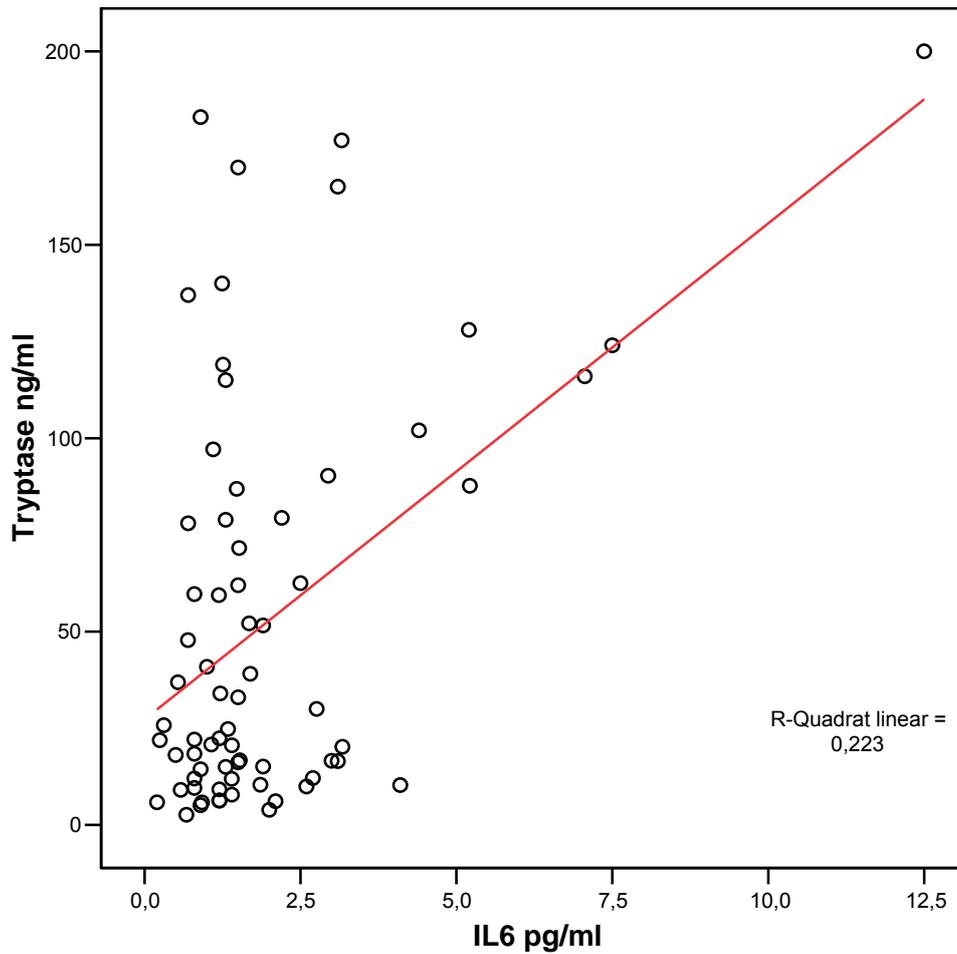


Abbildung 49: Korrelation von IL-6- und Tryptase-Werten bei Erwachsenen mit Mastozytose

### **3.3.4 Ergebnisse der Zellkultur-Experimente**

#### **3.3.4.1 Histaminfreisetzung aus Mastzellen in der Vollhautorgankultur**

Im Überstand der Vollhautkulturen unter Basalbedingungen, die über 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen worden waren, fand im Mittel die größte Histaminfreisetzung bei Kontrollpersonen (n=5) statt, während die Mittelwerte der beiden Patientengruppen (je n=5) mit Mastozytose sich kaum unterschieden (n.s.) (s. Abbildungen 50 und 51).

Die gemessene Histaminkonzentration im Überstand der Kulturen nach Stimulation mit 0,3% Codein war bei Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie (n=5) im Mittel signifikant höher als bei Kontrollpersonen (n=5) ( $p=0,032$ ). Der Unterschied zwischen Patienten mit Anaphylaxie (n=5) und Kontrollpersonen war ebenfalls deutlich, jedoch nicht signifikant ( $p=0,056$ ). Die bei Patienten ohne Anaphylaxie gemessene Histaminkonzentration übertraf deutlich diejenige der Patienten mit Anaphylaxie.

Der Mittelwert der Histaminkonzentration nach mechanischer Stimulation der Biopsie durch Schütteln (für je eine Minute auf der höchsten Stufe eines Vortex-Schüttlers) sowie durch Kälte (4°C) und anti-IgE-Antikörper lag ebenfalls bei Patienten ohne Anaphylaxie (n=5) etwas höher als in den beiden anderen Gruppen. Nach der mechanischen Stimulation war die gemessene Histaminkonzentration bei Kontrollpersonen (n=5) höher als bei Patienten mit Anaphylaxie (n=5), während auf die Stimulation mit Kälte und anti-IgE-Antikörper die Mastzellen der Patienten mit Anaphylaxie mit einer etwas stärkeren Ausschüttung reagierten als die Mastzellen der Kontrollpersonen.

Nach Stimulation mit Wärme (37°C) wurde bei Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie (n=4) und ohne Anaphylaxie (n=5) im Mittel in etwa die gleiche Histaminkonzentration gemessen, welche deutlich die bei Kontrollpersonen (n=4) gemessene Konzentration übertraf.

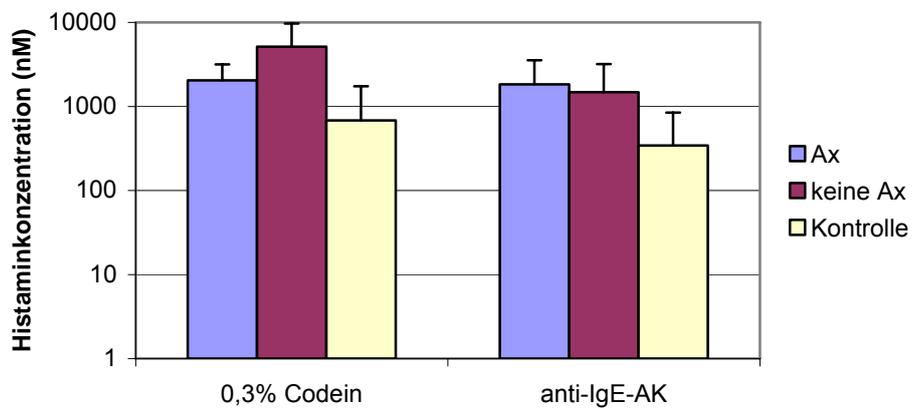
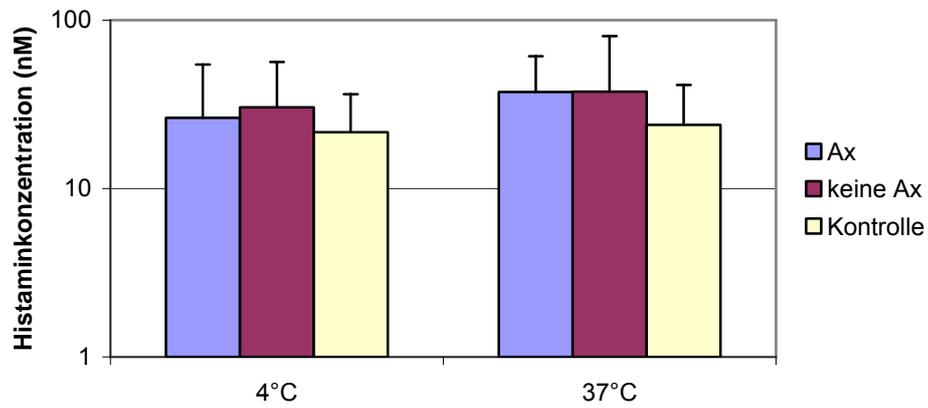
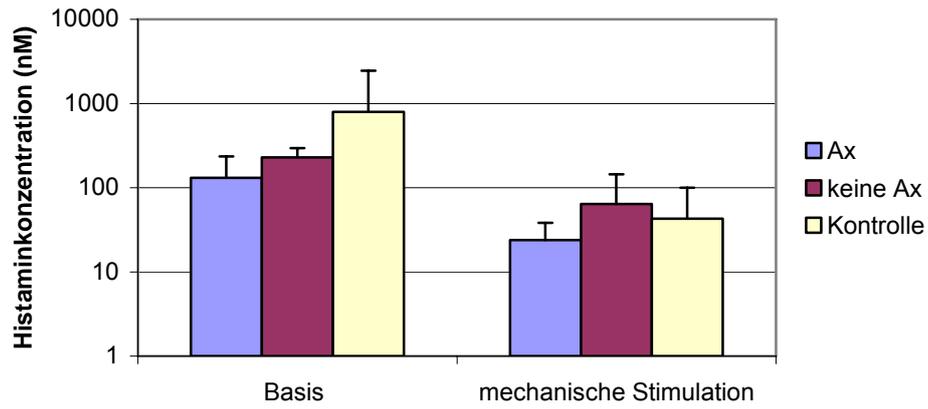


Abbildung 50: Konzentration von durch verschiedene Reize aus Hautbiopsie freigesetztem Histamin (Mittelwerte)

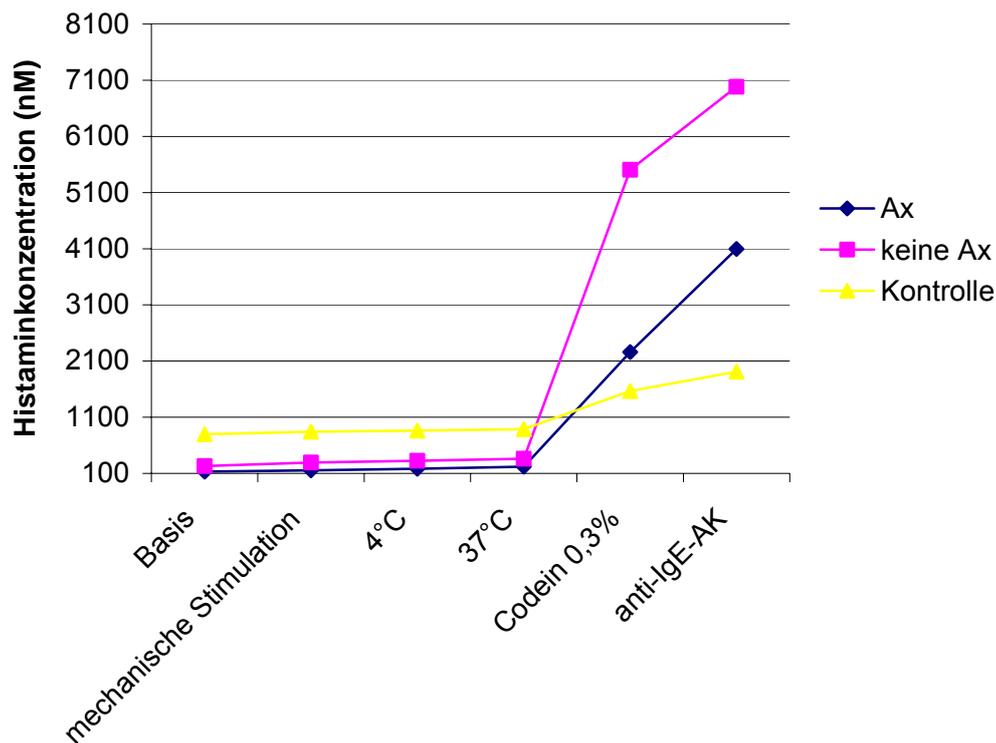


Abbildung 51: Darstellung der kumulativen Histaminfreisetzung nach den einzelnen Stimulationen (Mittelwerte)

Die einzelnen Werte der Messungen sind im Folgenden für die verschiedenen Gruppen gesondert dargestellt (s. Tabelle 14):

Tabelle 14: Ergebnisse der Hautbiopsie-Stimulation für die drei untersuchten Gruppen in nM

|                                   |                    | Basis  | mechanische Stimulation | 4°C   | 37°C  | Codein 0,3% | anti-IgE-AK |
|-----------------------------------|--------------------|--------|-------------------------|-------|-------|-------------|-------------|
| <b>Kontrollpersonen</b>           | Mittelwert         | 797,6  | 43                      | 21,6  | 23,9  | 681,6       | 343,4       |
|                                   | Standardabweichung | 1651,5 | 57                      | 14,8  | 17,3  | 1056,6      | 502,3       |
|                                   | Maximum            | 3751,6 | 143,7                   | 43,9  | 49,9  | 2539,4      | 1064,5      |
|                                   | Minimum            | 31,9   | 5,1                     | 3,4   | 8,2   | 1,1         | 0,1         |
| <b>Patienten ohne Anaphylaxie</b> | Mittelwert         | 229,4  | 64,1                    | 30,5  | 37,7  | 5144,8      | 1475,9      |
|                                   | Standardabweichung | 65,8   | 80,1                    | 26    | 42,8  | 4573,7      | 1714,6      |
|                                   | Maximum            | 300    | 204,4                   | 74,8  | 111,3 | 10100       | 4530,6      |
|                                   | Minimum            | 162,5  | 15,6                    | 12,6  | 0,1   | 766,5       | 488,1       |
| <b>Patienten mit Anaphylaxie</b>  | Mittelwert         | 131,47 | 23,89                   | 26,35 | 37,43 | 2040,2      | 1836        |
|                                   | Standardabweichung | 104,34 | 14,42                   | 28,08 | 23,53 | 1127,7      | 1704,5      |
|                                   | Maximum            | 300    | 36,62                   | 55,85 | 64,58 | 3355,5      | 4642,4      |
|                                   | Minimum            | 30,23  | 7,63                    | 0,1   | 22,84 | 631,2       | 234,9       |

### **3.3.4.2 Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten**

In Ruhe war das aus basophilen Granulozyten freigesetzte Histamin im Mittel bei Patienten mit Anaphylaxie (n=5) deutlich höher als bei den beiden anderen Gruppen (je n=5). Der gemessene Mittelwert war hier bei Kontrollpersonen etwas höher als bei Patienten ohne Anaphylaxie (s. Abbildungen 52 und 53).

Nach Stimulation der Zellen mit 0,3% Codein, anti-IgE-Antikörper und mechanischem Reiz (im Vortex-Schüttler) übertraf die bei Patienten mit Anaphylaxie (n=5) im Mittel gemessene Histaminkonzentration deutlich diejenige, die nach den entsprechenden Stimulationen bei den beiden anderen Gruppen (je n=5) gemessen wurde. Bei den eben genannten Stimulationen übertraf der Mittelwert der gemessenen Histaminkonzentration von Kontrollpersonen jeweils den von Patienten ohne Anaphylaxie.

Auf die Stimulationen mit Kälte (4°C) und Wärme (45°C) reagierten jeweils die basophilen Granulozyten der Kontrollpersonen (n=5) mit der insgesamt stärksten Histaminausschüttung, während die bei Patienten mit Anaphylaxie (n=5) gemessenen Mittelwerte diejenigen von Patienten ohne Anaphylaxie (n=5) übertrafen.

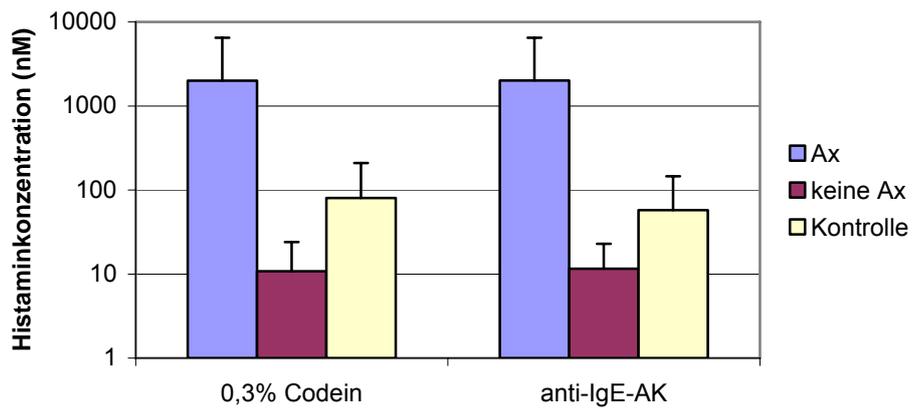
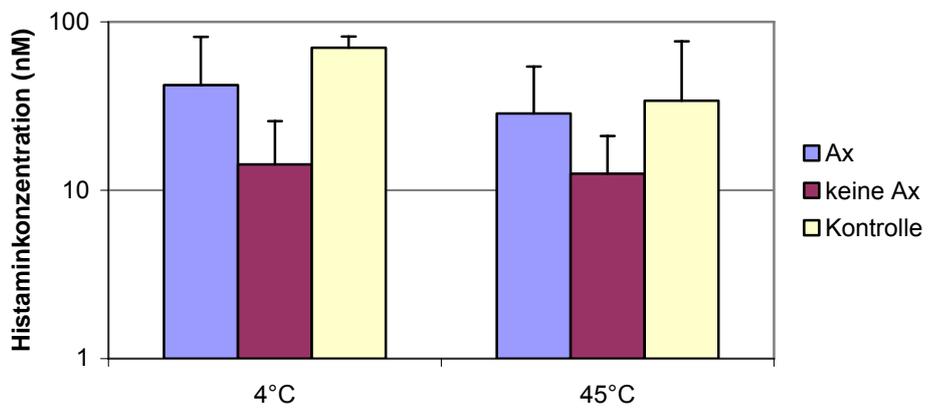
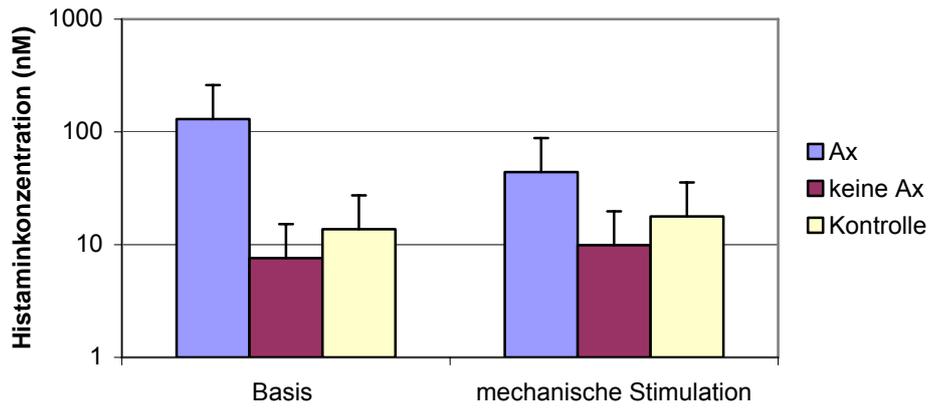


Abbildung 52: Konzentration von durch verschiedene Reize von basophilen Granulozyten freigesetztem Histamin (Mittelwerte)

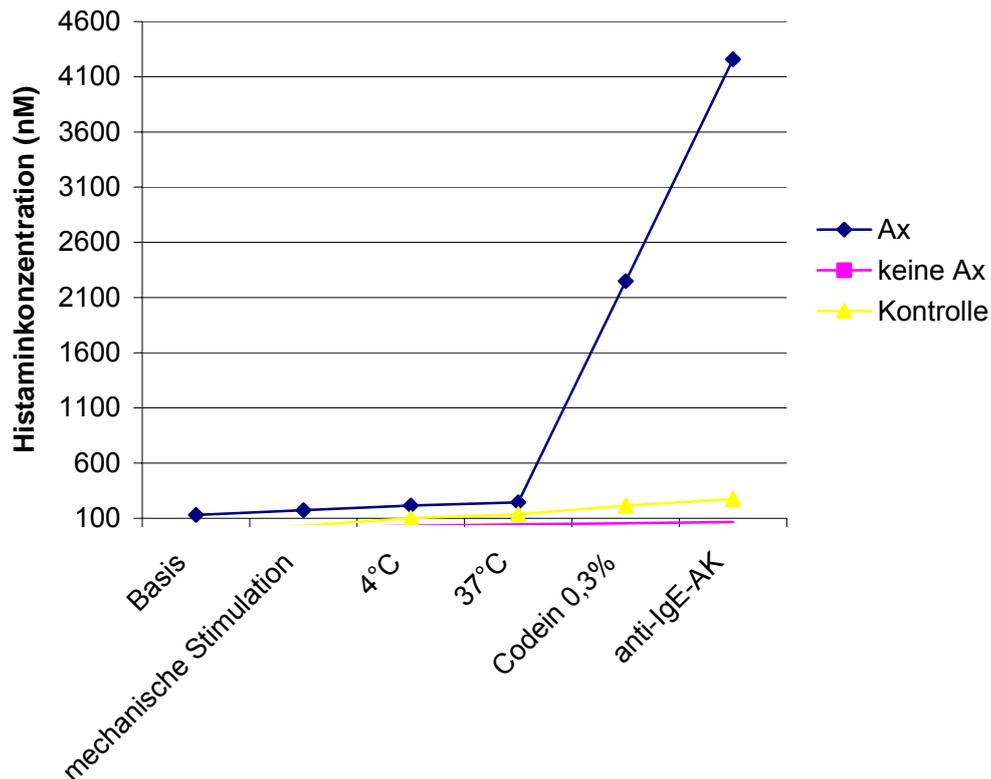


Abbildung 53: Darstellung der kumulativen Histaminfreisetzung nach den einzelnen Stimulationen (Mittelwerte)

Die einzelnen Werte der Messungen sind im Folgenden für die verschiedenen Gruppen gesondert dargestellt (s. Tabelle 15):

Tabelle 15: Ergebnisse der PBMC-Stimulation für die drei untersuchten Gruppen in nM

|                                   |                    | Basis | mechanische Stimulation | 4°C   | 45°C  | Codein 0,3% | anti-IgE-AK |
|-----------------------------------|--------------------|-------|-------------------------|-------|-------|-------------|-------------|
| <b>Kontrollpersonen</b>           | Mittelwert         | 13,7  | 17,8                    | 70,4  | 34    | 80,3        | 57,5        |
|                                   | Standardabweichung | 17,2  | 14,7                    | 129,9 | 42,8  | 129,4       | 88,3        |
|                                   | Maximum            | 43,6  | 35,1                    | 300   | 105,8 | 309,7       | 215,1       |
|                                   | Minimum            | 0,1   | 0,1                     | 0,1   | 0,1   | 0,1         | 8,2         |
| <b>Patienten ohne Anaphylaxie</b> | Mittelwert         | 7,6   | 9,9                     | 14,3  | 12,6  | 10,8        | 11,6        |
|                                   | Standardabweichung | 9     | 11,4                    | 11,5  | 8,4   | 13,3        | 11,3        |
|                                   | Maximum            | 18    | 21,7                    | 27    | 18,3  | 27,5        | 27          |
|                                   | Minimum            | 0,1   | 0,1                     | 0,1   | 0,1   | 0,1         | 0,1         |
| <b>Patienten mit Anaphylaxie</b>  | Mittelwert         | 130   | 44                      | 42,1  | 28,6  | 2003,7      | 2010        |
|                                   | Standardabweichung | 184,5 | 52,4                    | 39,4  | 25,7  | 4470        | 4466,6      |
|                                   | Maximum            | 426,5 | 134,6                   | 100,7 | 61,6  | 10000       | 10000       |
|                                   | Minimum            | 2     | 0,1                     | 0,9   | 0,1   | 0,1         | 4,3         |

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit konnte ein vermehrtes Auftreten von Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose beobachtet werden: Fast die Hälfte aller erwachsenen Patienten berichtete, mindestens eine anaphylaktische Episode erlebt zu haben. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen trat mindestens einmal Bewusstlosigkeit während einer anaphylaktischen Reaktion auf. Anaphylaxie trat signifikant öfter bei Erwachsenen auf, die keine kutanen Läsionen im Sinne einer UP aufwiesen sowie bei Erwachsenen mit systemischer Beteiligung der Mastozytose.

Bei Kindern mit Mastozytose traten anaphylaktische Reaktionen signifikant seltener als bei Erwachsenen auf. Kinder mit Anaphylaxie bei Mastozytose zeigten gegenüber den nicht von Anaphylaxie betroffenen Kindern einen prozentual signifikant höheren Befall der Haut mit krankheitsspezifischen Läsionen.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit Anaphylaxie bei Mastozytose konnte ein signifikant höherer Serumtryptasespiegel gemessen werden als bei den nicht von Anaphylaxie betroffenen Patienten.

Die meisten der von den Patienten berichteten anaphylaktischen Reaktionen verliefen schwer entsprechend einer Anaphylaxie vom Grad III. Die Mehrzahl dieser Reaktionen wurde bei Erwachsenen durch Hymenopterenstiche ausgelöst, während die Auslöser für entsprechende Reaktionen bei Kindern meist unbekannt blieben.

## 4.2 Prävalenz von Anaphylaxie bei Kindern und Erwachsenen mit Mastozytose

Patientenangaben zufolge trat bei mehr als der Hälfte der erwachsenen Patienten mit SM (56%) ein anaphylaktischer Schock auf und übertraf damit deutlich die in früheren Studien ermittelte Prävalenz von Anaphylaxie bei systemischen Manifestationen der Mastozytose: In einer Studie mit 58 Patienten mit der Diagnose SM traten anaphylaktische Episoden bei 19% der Patienten auf (110), in einer anderen Studie mit 40 Patienten und der Diagnose SM kam es bei 20% der Patienten zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen (104). Auch die für die Allgemeinbevölkerung angenommene Prävalenz von Anaphylaxie von 2% (58) wurde damit bei Weitem übertroffen.

Patienten mit KM und Kinder wiesen im Vergleich ein signifikant niedrigeres Risiko für eine anaphylaktische Reaktion auf als Patienten mit SM. Die Diskrepanz zwischen schockartigen Reaktionen bei Mastozytose zwischen Erwachsenen und Kindern wurde auch in einer anderen Studie bestätigt (25).

Der große Unterschied in der ermittelten Auftretenshäufigkeit von Anaphylaxie bei Mastozytose in den beiden früheren und der vorliegenden Studie könnte daher rühren, dass in den früheren Studien nicht nach Kindern und Erwachsenen getrennt analysiert wurde. Andererseits muss aber auch ein eventuell unterschiedliches Verständnis vom Begriff der Anaphylaxie erwogen werden.

Anaphylaxie wird in dieser Studie als Maximalvariante einer allergischen Sofortreaktion verstanden, die akut auftritt (48), während andere Arbeitsgruppen versuchen, speziellere Kriterien zu entwickeln (93). Während in der einen Studie (104) nur lebensbedrohliche Ereignisse von Interesse waren, wurden in der anderen Studie anaphylaktische Episoden mit massiver Freisetzung von Mastzellmediatoren und den damit verbundenen Symptomen gleichgesetzt (110). Die Angaben zur Häufigkeit von Anaphylaxie bei Mastozytose dieser beiden Studien stimmen folglich nur auf den ersten Blick überein: Während die eine Studie sich nur auf anaphylaktische Reaktionen bezieht, die mindestens einem Grad III entsprechen, müssen in der anderen Studie auch anaphylaktische Reaktionen vom Grad II und eventuell Grad I dokumentiert worden sein, weshalb in dieser eigentlich eine deutlich höhere Prävalenz von Anaphylaxie bei Mastozytosepatienten zu erwarten wäre.

Zudem wurden in dem Patientengut dieser Studien überwiegend hämatologisch-internistische Patienten untersucht, während in der vorliegenden Studie dermatologisch-allergologische Patienten analysiert wurden, was ebenfalls eine höhere Prävalenz erklären könnte.

In der vorliegenden Studie traten schwere anaphylaktische Reaktionen (Grad III) bei 33% der Patienten mit SM auf. Die speziellen Häufigkeiten von schwerer Anaphylaxie bei SM in der

vorliegenden und der früheren Studie stimmen demnach weitgehend überein und übertreffen deutlich die Prävalenz von schwerer Anaphylaxie, die für die Allgemeinbevölkerung angenommen wird (ca. 9-30/100 000) (45, 49, 70).

Ein zur Zeit auch in verschiedenen Konsensuskonferenzen (48, 93) nicht lösbares Problem liegt in der Schwierigkeit der Abgrenzung einer tatsächlich lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion von den das Bild der Mastozytose prägenden, durch Freisetzung von Mastzellmediatoren bedingten Symptomen, die milde mit Hautsymptomen wie Urtikaria, Juckreiz und Flush als eine Anaphylaxie vom Grad I beginnen und sich zum Vollbild einer tödlichen Reaktion ausweiten könnten (83).

Die Patienten in dieser Studie wurden nach dem Auftreten einer schockartigen Symptomatik, z. B. „Herzklopfen, Schwarzwerden vor Augen, Atemnot, plötzlichem Urin-/Stuhlabgang oder Ohnmacht“ befragt, welche demnach mindestens eine Anaphylaxie vom Grad II darstellt und auch dem Laien das typische Bild der Anaphylaxie als „Maximalvariante der allergischen Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfasst“ (83) vor Augen führen sollte.

Dennoch muss die in dieser Studie ermittelte Prävalenz von Anaphylaxie bei Mastozytose mit einer gewissen Skepsis betrachtet werden, da sie ausschließlich auf anamnestischen Angaben der Patienten beruht und eine Abgrenzung von den durch die Freisetzung von Mastzellmediatoren bedingten Symptomen bei Mastozytose unmöglich ist.

#### **4.2.1 Prävalenz von Anaphylaxie in Assoziation mit der Krankheitskategorie**

Sowohl anhand der anamnestischen Angaben der Patienten dieser Studie als auch anhand der Angaben aus der Fachliteratur (s. Appendix II) wurde ersichtlich, dass Anaphylaxie deutlich öfter bei erwachsenen Patienten mit SM als bei Patienten mit KM auftrat.

Dass Kinder mit Mastozytose im Vergleich zu Erwachsenen nur ein geringes Risiko für eine anaphylaktische Reaktion aufwiesen, mag einerseits an der grundsätzlich unterschiedlichen Pathogenese (44, 60, 113) und dem unterschiedlichen Krankheitsverlauf bei Erwachsenen und Kindern liegen (95, 112), kann andererseits aber auch daher rühren, dass Kinder nur äußerst selten eine systemische Beteiligung der Mastozytose entwickeln (27, 34, 125). Sowohl bei allen in der Literatur beschriebenen Kindern mit Anaphylaxie bei Mastozytose (s. Appendix II) als auch bei allen in der vorliegenden Studie untersuchten Kindern mit Mastozytose wurde von einer rein kutanen Mastozytose ausgegangen.

#### **4.2.2 Geschlechtsabhängige Prävalenz von Anaphylaxie**

Anaphylaxie tritt bei Erwachsenen allgemein häufiger beim weiblichen als beim männlichen Geschlecht auf (49, 57, 124), während Männer jedoch häufiger von Anaphylaxie nach Insektenstichen betroffen sind (49). Bei Erwachsenen mit Mastozytose scheint das Auftreten von Anaphylaxie hingegen nicht vom Geschlecht abzuhängen. Während von den Patienten der vorliegenden Studie prozentual etwas mehr Männer als Frauen mit Mastozytose von anaphylaktischen Episoden berichteten, wurde in der Literatur öfter von weiblichen Patienten mit Anaphylaxie bei Mastozytose berichtet (s. Appendix II). In der Literatur finden sich jedoch bislang keine nach Geschlecht getrennten Angaben zur prozentualen Häufigkeit von Anaphylaxie bei erwachsenen Mastozytosepatienten.

Während bezogen auf alle Kinder unabhängig von Mastozytose anaphylaktische Reaktionen häufiger das männliche Geschlecht betreffen (57, 58), ist bei Kindern mit Mastozytose in dieser Studie das Gegenteil der Fall: Anaphylaktische Episoden wurden bei 16% der Mädchen und nur bei 4% der Knaben beobachtet. Da die Anzahl aller von Anaphylaxie bei Mastozytose betroffenen Kinder in dieser Studie allerdings sehr gering war (insgesamt vier), sollte dieses Ergebnis erst durch andere Studien überprüft werden. Von den in der Literatur beschriebenen Kindern mit Anaphylaxie bei Mastozytose waren beide Geschlechter in etwa gleich häufig betroffen (sechs Mädchen, sieben Knaben) (s. Appendix II). Allerdings liefert die Literatur für Kinder ebenso wenig wie für Erwachsene rein prozentuale Angaben bezüglich der geschlechtsabhängigen Häufigkeit des Auftretens von Anaphylaxie für das Kollektiv von Mastozytosepatienten.

#### **4.3 Auslösefaktoren für Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose**

Schwere anaphylaktische Reaktionen (Grad III) wurden bei den erwachsenen Patienten dieser Studie am Öftesten durch Hymenopteren- (27%) und davon vor allem durch Bienenstiche (80%) ausgelöst. Fast ebenso häufig traten sie jedoch ohne identifizierbaren Auslöser auf (20%). In der Literatur konnte für entsprechende Reaktionen meist kein Auslöser gefunden werden bzw. er wurde nicht erwähnt (56%) (s. Appendix II). Hymenopterenstiche waren den Literaturangaben zufolge ebenfalls für 27% der schweren anaphylaktischen Reaktionen bei erwachsenen Patienten verantwortlich. Diese Zahlen stimmen in etwa mit einer Studie überein, die Auslösefaktoren für entsprechend schwere anaphylaktische Reaktionen unabhängig von Mastozytose ermittelte und der zufolge ebenfalls Hymenopterenstiche als die häufigsten Auslöser identifiziert wurden (45).

Zu weniger schweren Reaktionen (Grad II) führten bei den erwachsenen Patienten der vorliegenden Studie in erster Linie Nahrungsmittel (24%), gefolgt von Medikamenten (18%). Medikamente führten auch den Angaben der Literatur zufolge häufig zu entsprechenden Reaktionen (22%), noch öfter wurde dafür in der Literatur jedoch kein Auslöser erwähnt (63%) (s. Appendix II).

Bei den Patienten dieser Studie traten glücklicherweise keine akut lebensbedrohlichen Reaktionen (Grad IV) auf. In der Literatur folgten entsprechende Reaktionen meist auf Wespenstiche (43%), traten jedoch auch häufig ohne erkennbaren bzw. aus den Literaturangaben nachvollziehbaren Auslöser auf (29%) (s. Appendix II).

Auffällig ist die Differenz zwischen der in der Literatur und in der Studie ermittelten Häufigkeit des Auftretens anaphylaktischer Reaktionen ohne ersichtliche Ursache: Während nur in neun von 66 anaphylaktischen Episoden (14%), die von den Patienten der Studie geschildert wurden, kein Auslöser identifiziert werden konnte, bleibt den Literaturangaben zufolge der Auslöser in 130 von 258 anaphylaktischen Reaktionen unklar (50%) (s. Appendix II). Dieser Unterschied mag aber sehr wohl daran liegen, dass ein Auslöser zwar bekannt war oder zumindest vermutet wurde, jedoch in der Literatur schlichtweg nicht erwähnt wurde. Andererseits konnte auch in der vorliegenden Studie die kausale Beziehung zwischen dem Kontakt mit dem Auslöser und der Reaktion nicht endgültig geklärt werden, sondern wurde aufgrund der anamnestischen Angaben der Patienten lediglich als sehr wahrscheinlich angenommen.

Die Ursache für Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose konnte in verschiedenen Studien bei etwa 30 bis 40% Fälle nicht identifiziert werden („idiopathische Anaphylaxie“) (45, 51, 58). Das aus den Angaben der Fachliteratur (s. Appendix II) ermittelte, im Vergleich sehr häufige Auftreten von anaphylaktischen Episoden bei Mastozytosepatienten ohne identifizierbaren Auslöser unterstreicht einerseits die Bedeutung der Mastozytose als eine einer vermeintlich „idiopathischen“ Anaphylaxie zu Grunde liegende Diagnose (66). Dass bei den Patienten dieser Studie häufiger als bei Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose ein Auslösefaktor ermittelt werden konnte, lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass bei genügend langer Beobachtung der Patienten bzw., wie es in dieser Studie der Fall war, bei einer möglichst ausführlichen Anamnese oft doch der für die scheinbar „idiopathische“ anaphylaktische Reaktion verantwortliche Auslöser gefunden werden kann (78). Die Diagnose einer „idiopathischen Anaphylaxie“, die oft zu leichtfertig gestellt wird, sollte deshalb nur nach gründlicher allergologischer Anamnese und Ausschluss etwaiger zu Grunde liegender Erkrankungen, wie z.B. einer Mastozytose, gestellt werden (85).

Während erwachsene Patienten dieser Studie relativ oft Nahrungsmittel als Auslöser für Anaphylaxie angaben, werden sie in der Literatur diesbezüglich insgesamt nur zweimal erwähnt (26, 95). Hier liegt die Vermutung nahe, dass einige der in der Literatur beschriebenen Reaktionen ohne identifizierten Auslöser möglicherweise Nahrungsmittel-induziert waren, welche in der Anamnese nicht als solche erkannt wurden.

Die aus der eigenen Studie und den Angaben der Fachliteratur ermittelten häufigsten Auslösefaktoren für Anaphylaxie bei Mastozytose stimmen grundsätzlich mit den Ergebnissen anderer Studien überein: Medikamente, Nahrungsmittel und Insektenstiche werden als die häufigsten Auslöser von Anaphylaxie angegeben (45, 49, 81, 99, 124). Dabei stimmen die ermittelten Prozentanteile, in denen Hymenopterenstiche Anaphylaxie verursachten, einer Studie zu Auslösefaktoren für Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose (26%) (45) weitgehend mit den in der vorliegenden Studie (20%) und den aus der Literatur (18%) (s. Appendix II) ermittelten Zahlen überein. Ähnlich verhielt es sich mit Medikamenten: Diese wurden als Auslöser für 9% aller anaphylaktischen Reaktionen von den Patienten dieser Studie genannt, waren den Literaturangaben zufolge die Ursache für 14% aller anaphylaktischen Reaktionen bei Mastozytose und werden in einer Studie zu Auslösefaktoren für Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose für 7% (45), in einer anderen für 11,6% (124) aller Reaktionen verantwortlich gemacht. Während Nahrungsmittel in der vorliegenden Studie insgesamt 17% und in zwei von Mastozytose unabhängigen Studien zu Auslösefaktoren für Anaphylaxie 22% (45) bzw. 21% (124) aller Reaktionen hervorriefen, wurden diese in der Fachliteratur zu Anaphylaxie bei Mastozytose nur in 1% der Fälle als Auslöser angeführt. Hierdurch erhärtet sich der bereits geäußerte Verdacht, dass einige der Reaktionen, für die in der Literatur kein Auslöser genannt wurde, eigentlich Nahrungsmittel-induziert waren.

Sowohl in der Literatur (s. Appendix II) als auch bei den Patienten der Studie führten von allen Medikamenten NSAID am Häufigsten zu Anaphylaxie, wobei von diesen in der Literatur ASS am öftesten genannt wurde. Dieses Ergebnis stimmt mit verschiedenen Studien zu Auslösefaktoren für Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose überein, in denen NSAID ebenfalls als die häufigsten Anaphylaxie verursachenden Medikamente identifiziert wurden (45, 51).

Interessanterweise wurden Betablocker, deren Anaphylaxie verstärkender Effekt bekannt ist (83) und die auch kürzlich in einer Studie als Auslösefaktoren für schwere anaphylaktische Reaktionen unabhängig von Mastozytose ermittelt wurden (45), weder von Patienten der vorliegenden Studie noch in der Literatur als Auslöser für anaphylaktische Reaktionen genannt. Die Aussage einer Autorin, dass Betablocker ebenso wie NSAID bei Mastozytosepatienten zu schweren, potentiell lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen führen (37) oder die Behauptung eines Autors, der zufolge Betablocker zu „akuten

Anfällen“ bei Mastozytose führen (41), kann somit nicht bestätigt werden. Dennoch sollten Betablocker bei Patienten mit Mastozytose aufgrund des Anaphylaxierisikos und der schlechten Therapierbarkeit nach Betarezeptorblockade gemieden werden.

#### **4.4 Auslösefaktoren für Anaphylaxie bei Kindern mit Mastozytose**

Bei den Kindern mit Mastozytose der vorliegenden Studie wurden schwere anaphylaktische Reaktionen, entsprechend einer Anaphylaxie vom Grad III, meist durch unbekannte bzw. anamnestisch nicht nachvollziehbare Auslöser hervorgerufen (83%), während weniger schwere Reaktionen (Grad II) am Häufigsten auf Nahrungsmittel zurück geführt wurden (67%). Bei den in der Literatur beschriebenen anaphylaktischen Reaktionen von Kindern mit Mastozytose folgten die Reaktionen aller Schweregrade meist auf unbekannte Auslöser, während Nahrungsmittel als Auslöser für nur eine anaphylaktische Reaktion vom Grad II genannt werden (s. Appendix II). In einer Studie zu Anaphylaxie bei Kindern unabhängig von Mastozytose werden Nahrungsmittel hingegen als Auslöser für die meisten Reaktionen aller Schweregrade genannt (ca. 24%) (Lieberman P, persönliche Mitteilung), in einer anderen Studie wurden Reaktionen sogar bei 80% der Kinder nach dem erstmaligen Verzehr von Nüssen beobachtet, wobei man davon ausging, dass die Sensibilisierung entweder in utero, über die Muttermilch oder nach unbekanntem primärem Allergenkontakt erfolgt war (92).

Die Diskrepanz in der Angabe von Nahrungsmitteln als Auslöser für Anaphylaxie in der vorliegenden Studie und der Studie zu Anaphylaxie bei Kindern unabhängig von Mastozytose einerseits und der Literatur andererseits mag, wie bereits für in der Literatur beschriebene Reaktionen von Erwachsenen mit Anaphylaxie bei Mastozytose vermutet, darauf beruhen, dass auch bei Kindern einige der Reaktionen, für die aus den Literaturangaben kein Auslöser hervorgeht, eventuell Nahrungsmittel-induziert waren und aufgrund unzureichender Anamnese nicht als solche erkannt wurden.

Interessanterweise wurden Hymenopterenstiche als Auslöser für anaphylaktische Reaktionen bei Kindern mit Mastozytose weder in der Literatur noch von den eigenen Patienten erwähnt. Aus dieser Beobachtung lässt sich der Schluss ziehen, dass lediglich für erwachsene Patienten, nicht jedoch für Kinder mit Mastozytose ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für eine schockartige Reaktion im Sinne einer Anaphylaxie nach Bienen- oder Wespenstichen besteht.

#### **4.5 Weitere in der Literatur beschriebene Auslöser für Anaphylaxie bei Mastozytose**

Verschiedene Übersichtsarbeiten in der Literatur beschreiben weitere potentielle nicht-immunologische Mastzelldegranulatoren, von denen jedoch etliche weder in der Literatur noch in der vorliegenden Studie als unmittelbare Auslöser einer anaphylaktischen Episode erwähnt wurden. Dazu gehören sogenannte Histaminliberatoren wie Opiode, Adenosintriphosphat, Calcium-ionophor A23187, Schlangengift, Thiamin und die Medikamente Chinin und Scopolamin (27, 105, 108). Auch die Muskelrelaxantien d-Tubocurarin, Gallamin, Atracurium und Decamethonium (27, 37, 91, 105) sowie das Volumenersatzmittel Dextran (91) werden als nicht-immunologische Stimuli für eine Mastzelldegranulation genannt. Außer Atracurium, das als Bestandteil einer tödlich verlaufenden Anaphylaxie (118) und Sufentanil, das im Rahmen einer sehr schwer verlaufenden Anaphylaxie nach Allgemeinanästhesie erwähnt wurde (108), wurde jedoch keine der genannten Substanzen in der Literatur unter den bei Allgemeinanästhesie verwendeten Medikamenten, die zu unmittelbaren anaphylaktischen Reaktionen bei Patienten mit Mastozytose führten, explizit aufgeführt. Auch von den Patienten dieser Studie wurde keine der Substanzen im Zusammenhang mit einer anaphylaktischen Reaktion erwähnt. Möglicherweise waren einzelne der genannten Substanzen jedoch dennoch Teil der die Anaphylaxie auslösenden Allgemeinanästhesie, ohne jedoch in der Literatur aufgeführt zu sein. In einem konkreten Fall einer sehr schwer verlaufenden anaphylaktischen Reaktion (Grad IV) bei einem sieben Monate alten Knaben fehlt z. B. die Angabe des verwendeten Muskelrelaxans bei der der Reaktion vorausgehenden Allgemeinanästhesie (108), so dass der Einsatz einer der oben genannten Substanzen hier durchaus in Frage käme.

Bakterielle Toxine gelten ebenfalls als nicht-immunologische Mastzelldegranulatoren (27, 105). Dies könnte eine mögliche Erklärung für das Auftreten von Anaphylaxie während Infekten bei zwei in der Literatur beschriebenen erwachsenen Mastozytosepatienten (106) und einem Kind mit Mastozytose dieser Studie liefern.

#### **4.6 Beteiligung von Organsystemen während Anaphylaxie bei Mastozytose**

Entsprechend der Einteilung nach Ring und Meßmer in vier Schweregrade kann sich Anaphylaxie nur auf Symptome an der Haut beschränken (Grad I) oder ebenfalls gastrointestinale, respiratorische bzw. kardiovaskuläre Störungen verursachen (Grad II bis IV) (84). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die Angaben der Fachliteratur zu Anaphylaxie (s. Appendix II) bei Mastozytose stimmen bezüglich der Häufigkeit der

Beteiligung der verschiedenen Organsysteme während Anaphylaxie bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose in etwa überein. Bei Kindern wurde häufiger als bei Erwachsenen eine Beteiligung des Respirationstraktes in Gestalt von Symptomen wie Rhinitis, Dyspnoe und Zyanose und des Gastrointestinaltraktes mit Symptomen wie Bauchkrämpfen, Erbrechen und Durchfall beobachtet. Bei Erwachsenen manifestierte sich die Anaphylaxie häufiger als bei Kindern am Kreislaufsystem in Form von Hypotension, Tachykardie und Synkopen, wobei der Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen in der Studie deutlich größer war als in der Literatur (s. Appendix II). Unterschiedliche Ergebnisse ergaben sich bezüglich der Häufigkeit der Hautbeteiligung in Gestalt von Anschwellen der Läsionen oder Auftreten von Flush: Während diese Symptome Literaturangaben zufolge etwas öfter bei Kindern beobachtet wurden, traten sie gemäß den anamnestischen Angaben der Patienten der Studie etwas häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern auf. Die Unterschiede waren jedoch jeweils gering.

Verglichen mit der Beteiligung von Organsystemen bei Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose kam es bei den erwachsenen Mastozytosepatienten sowohl der vorliegenden Studie (46%) als auch der Literatur (36%) (s. Appendix II) weniger häufig zu respiratorischen Symptomen während Anaphylaxie als bei Patienten mit Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose (55-60%) (49, 57). Giemen, das im Zusammenhang mit Dyspnoe bei bis zu 60% der anaphylaktischen Reaktionen unabhängig von Mastozytose auftrat (49), wurde bei keiner anaphylaktischen Reaktion von Mastozytosepatienten der Studie und lediglich bei je einer Reaktion von einem Kind (38) und einem Erwachsenen (30) in der Literatur erwähnt. Gastrointestinale (Studie: 57%; Literatur (s. Appendix II): 42%) und kardiovaskuläre Symptome (Studie: 89%; Literatur (s. Appendix II): 80%) traten hingegen bei Erwachsenen mit Mastozytose deutlich häufiger während Anaphylaxie auf als bei anaphylaktischen Reaktionen unabhängig von Mastozytose (gastrointestinale Symptome: 25-46%; kardiovaskuläre Symptome: 30-49%) (49, 57). Eine Beteiligung der Haut wiederum scheint bei Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose deutlich öfter aufzutreten (80% - 90%) (49, 57, 93) als bei anaphylaktischen Reaktionen von Mastozytosepatienten (Studie und Literatur (s. Appendix II): je 54%).

Kopf- und Brustschmerzen, die als häufige Begleitsymptome von „Attacken“ bei Mastozytose gelten (37, 86, 87), wurden hingegen von keinem der Patienten der Studie erwähnt und auch in der Literatur nur relativ selten beschrieben (Kopfschmerzen: Kinder: 0%; Erwachsene: 17%; Brustschmerzen: Kinder: 8%; Erwachsene: 9%). Dennoch traten beide Symptome bei in der Literatur beschriebenen anaphylaktischen Reaktionen von Erwachsenen (s. Appendix II) etwas häufiger auf als es laut den Ergebnissen einer Studie bei anaphylaktischen Reaktionen unabhängig von Mastozytose der Fall ist (Kopfschmerzen: 5-8%; Brustschmerzen: 5%) (124).

#### **4.7 Maximaler Schweregrad der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose**

Sowohl in der Auswertung der Literaturübersicht (s. Appendix II) als auch in der vorliegenden Studie erlebte die Mehrzahl der Patienten (Kinder und Erwachsene) eine Anaphylaxie vom Grad III als schwerste Reaktion, wobei diese von an der Studie teilnehmenden Kindern bzw. deren Eltern signifikant häufiger berichtet wurde als von erwachsenen Patienten der Studie ( $p=0,004$ ). Bei Kindern und Erwachsenen der Studie sowie bei Erwachsenen in der Literatur trat am zweit Häufigsten eine Anaphylaxie vom Grad II auf. Bei Kindern in der Literatur kam es hingegen genauso häufig zu einer anaphylaktischen Reaktion vom Grad IV wie zu einer anaphylaktischen Reaktion vom Grad II (je 31%), während eine Grad IV-Anaphylaxie von keinem der Patienten der Studie berichtet wurde. In der Literatur wurden anaphylaktische Reaktionen vom Grad IV bei Erwachsenen signifikant seltener beschrieben als bei Kindern. Eine Anaphylaxie vom Grad I wurde insgesamt am Seltensten berichtet. Von Kindern wurde sie überhaupt nicht und nur von je einem Erwachsenen der Studie und in der Literatur berichtet.

#### **4.8 Anaphylaxie mit Bewusstlosigkeit bei Patienten mit Mastozytose**

Sowohl aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie als auch aus der Fachliteratur (s. Appendix II) geht hervor, dass es bei Erwachsenen mit Mastozytose deutlich häufiger zu anaphylaktischen Reaktionen mit resultierender Bewusstlosigkeit kommt als bei Kindern. Während kein Kind der Studie von Bewusstlosigkeit berichtete, trat diese immerhin bei 15% aller in der Literatur (s. Appendix II) beschriebenen Kinder mit Anaphylaxie bei Mastozytose auf. Sowohl bei den in der Literatur beschriebenen Erwachsenen als auch bei den erwachsenen Patienten der vorliegenden Studie resultierte die anaphylaktische Reaktion jedoch bedeutend öfter in Bewusstlosigkeit.

Sowohl in der Literatur als auch in der vorliegenden Studie konnten Hymenopterenstiche am Häufigsten als Auslöser von Reaktionen mit resultierender Bewusstlosigkeit bei Erwachsenen identifiziert werden, wobei jedoch in den in der Literatur beschriebenen Fällen noch deutlich öfter kein Auslöser ermittelt werden konnte bzw. nicht genannt wurde.

Als Nebenbemerkung findet sich in einer Arbeit der Hinweis, dass Kreislaufsynkopen bei Mastozytosepatienten gehäuft bei Polarluftleinbrüchen sowie bei Hochdruckwetterlagen mit Windstille und kontinentaler Luftmasse auftreten (82).

Solche Angaben wurden zwar weder von Patienten der Studie gemacht noch gingen sie aus den Fallbeschreibungen in der Fachliteratur zu Anaphylaxie bei Mastozytose hervor. Eine

Verifizierung erscheint außerdem rein anamnestisch und ohne entsprechende meteorologische Expertise kaum durchführbar.

#### **4.9 Letale Anaphylaxie bei Mastozytose**

Als potentielle Auslöser von tödlich verlaufenden anaphylaktischen Reaktionen unabhängig von Mastozytose gelten vor allem Nahrungsmittel, Medikamente und Hymenopterenstiche (70). Glücklicherweise kam es bei keinem Patienten dieser Studie zu einem tödlichen Ausgang einer anaphylaktischen Reaktion. In der Literatur wurden jedoch sechs erwachsene Mastozytosepatienten (4% aller beschriebenen Erwachsenen) (28, 74, 75, 89, 118) sowie drei Kinder (23% aller beschriebenen Kinder) (38, 63, 73) mit einer tödlich endenden anaphylaktischen Reaktion beschrieben. Während bei keinem der Kinder aus der Literatur ein Auslöser für die Reaktion hervorgeht, gingen bei je zwei Erwachsenen und damit prozentual am Häufigsten Wespenstiche (75) und nicht bekannte bzw. genannte Auslöser (28, 89) der Reaktion voraus. Ein Erwachsener verstarb nach einer durch Allgemeinanästhesie mit Propofol, Fentanyl, Morphin und Atracurium ausgelösten Anaphylaxie (118), ein Weiterer an einer postoperativ nach Resektion eines großzelligen Lungenkarzinoms auftretenden Reaktion (74). Im letzten Fall liegen keine Angaben zu den verwendeten Narkotika vor.

In einer Studie zu letaler Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose folgten die meisten Reaktionen auf die Gabe von Medikamenten bzw. Röntgenkontrastmitteln (38%). An zweiter Stelle rangierte der anaphylaktische Schock auf Bienen- oder Wespengift (34%), gefolgt von Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie (29%) (81).

Bei allen sechs beschriebenen Erwachsenen mit letaler Anaphylaxie war eine SM diagnostiziert worden (28, 74, 75, 89, 118), während interessanterweise alle drei Kinder, bei denen es zu einer tödlich verlaufenden Reaktion kam, an der bullösen Form der KM litten (38, 63, 73).

#### **4.10 Akuttherapie der Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose**

Als Therapie der Wahl eines akuten anaphylaktischen Schocks wird in aktuellen Studien Adrenalin empfohlen (57, 83, 93). Dennoch wurde dessen Anwendung nur bei drei von 27 befragten erwachsenen Patienten dieser Studie (11%) in der Akutphase des Schocks dokumentiert, davon dreimal nach einer Anaphylaxie vom Grad III und einmal zusätzlich bei demselben Patienten nach einer Anaphylaxie vom Grad II. Bei den vier Kindern mit

Anaphylaxie bei Mastozytose kam es gemäß den Angaben der Eltern als Akuttherapeutikum gar nicht zum Einsatz. Antihistaminika, die wegen ihres im Vergleich zu Adrenalin langsameren Wirkungseintritts in der Akuttherapie des anaphylaktischen Schocks als Mittel der zweiten Wahl gelten (93), wurden hingegen zehn von 27 Erwachsenen (37%) und zwei von vier Kindern (50%) nach Auftreten des Schocks verabreicht und damit deutlich öfter als Adrenalin. Dasselbe gilt für Kortison: es wurde acht von 27 Erwachsenen (30%) und einem der vier Kinder (25%) als Akuttherapeutikum gegeben, obwohl dessen Wirksamkeit bei Anaphylaxie niemals bestätigt wurde (57, 93, 122) und es als Monotherapeutikum beim anaphylaktischen Schock ebenso wenig empfohlen wird wie Antihistaminika (84). Bei sieben von 27 Patienten (26%) trat eine spontane Besserung ohne jegliche Akuttherapie ein.

Bei den in der Fachliteratur beschriebenen anaphylaktischen Reaktionen von Erwachsenen mit Mastozytose, bei denen sich Angaben zur Akuttherapie im Krankenhaus fanden (s. 3.1.8), wurde Adrenalin bei Erwachsenen deutlich öfter eingesetzt, jedoch nur bei zwei der sieben beschriebenen Kinder. Allerdings fanden sich zu einem Großteil der in der Literatur erwähnten Patienten mit Mastozytose keine Angaben zur unmittelbaren Therapie des Schocks (bei fünf von 13 Kindern (38%) und 132 von 159 Erwachsenen (83%)), so dass die ermittelten Zahlen skeptisch betrachtet werden müssen.

Bei vier in der Literatur beschriebenen erwachsenen Patienten mit letaler Anaphylaxie wurde Adrenalin als Akuttherapeutikum eingesetzt, davon bei einer Patientin in Kombination mit Antihistaminika und Kortison (75), bei zwei Patienten nur zusammen mit Antihistaminika (74, 75) und bei einem Patienten in Verbindung mit Kristalloiden und Kolloiden (118). Bei einer weiteren Patientin mit letaler Anaphylaxie wurde ausschließlich Kortison für die Akutbehandlung des Schocks verwendet (28). In einem weiteren Fall mit tödlichem Ausgang der anaphylaktischen Reaktion wurden lediglich Antihistaminika in der Akuttherapie eingesetzt (89).

Die Anwendung von Adrenalin, dem Mittel der Wahl in der Akuttherapie des anaphylaktischen Schocks, wurde entgegen geltenden Empfehlungen nur bei drei von 27 (11%) befragten Mastozytosepatienten dieser Studie dokumentiert. Bei der in der Literatur beschriebenen Anaphylaxiebehandlung im Krankenhaus wurde es hingegen weitaus öfter eingesetzt. Da der rechtzeitige Einsatz von Adrenalin aber das Fortschreiten der Schocksymptomatik und damit das Auftreten einer lebensbedrohlichen Situation verhindern könnte, sollten sowohl die Patienten selbst als auch die für die Akuttherapie des anaphylaktischen Schocks verantwortlichen Ärzte bzw. Notärzte auf die Notwendigkeit seines Einsatzes bei Anaphylaxie hingewiesen werden. Alle besonders für anaphylaktische Reaktionen gefährdeten Patienten (alle erwachsenen Mastozytosepatienten mit systemischer Mastozytose und Kinder mit sowohl schwerer Hautbeteiligung als auch hohen Tryptaseserumspiegeln) sollten deshalb

bereits vor dem erstmaligen Auftreten einer Anaphylaxie mit einem Notfallset aus Adrenalin, Antihistaminikum und Kortison zur Selbstmedikation versorgt werden.

#### 4.11 Krankheitsmanifestationen im Rahmen der Mastozytose

Schwierig abzugrenzen von anaphylaktischen Reaktionen sind die bei Mastozytosepatienten üblicherweise auftretenden Attacken des sogenannten „Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms“ (9), bei denen die einzelnen Symptome (s. Tabelle 16) ebenso Teil einer Anaphylaxie sein könnten (83):

Tabelle 16: Symptome bei Mastozytose und systemischer Mastzellaktivierung

|                |                            |
|----------------|----------------------------|
| Flush          | Pruritus                   |
| Herzklopfen    | Diarrhoe                   |
| Benommenheit   | Übelkeit und Erbrechen     |
| Synkope        | chronische Müdigkeit       |
| Dyspnoe        | Parästhesien               |
| Brustschmerzen | zentralnervöse Dysfunktion |
| Kopfschmerzen  |                            |

Die Entscheidung, ob es sich „nur“ um Symptome eines Mastzellmediatorfreisetzungssyndroms handelt oder ob bereits von einer anaphylaktischen Reaktion gesprochen werden kann, muss sicherlich bei jeder einzelnen Reaktion eines Mastozytosepatienten stets erneut getroffen werden. Wie bereits unter 4.2 erläutert, stellt die Frage nach dem plötzlichen schockartigen Auftreten mehrerer der genannten Symptome in der Anamnese nach einer bereits abgelaufenen Reaktion die einzige Möglichkeit der Beurteilung dar, wodurch eine sichere Abgrenzung nicht in allen Fällen möglich ist. Die einzelnen beim Mastzellmediatorfreisetzungssyndrom auftretenden Symptome können - wie auch die Symptome bei anaphylaktischen Reaktionen - in kutane, gastrointestinale, kardiovaskuläre und respiratorische Symptome unterteilt werden.

## **4.11.1 Hautsymptome bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose**

### **4.11.1.1 Kutane Manifestationen der Mastozytose**

Während UP in dieser Studie signifikant weniger oft bei erwachsenen Patienten mit Anaphylaxie diagnostiziert wurde ( $p=0,026$ ), wiesen Kinder mit Anaphylaxie etwas häufiger als nicht von Anaphylaxie bei Mastozytose betroffene Kinder kutane Läsionen entsprechend dem Bild einer UP auf. Mastozytome wurden hingegen ausschließlich bei Kindern ohne Anaphylaxie beobachtet. Erwachsene Mastozytosepatienten ohne Hautbeteiligung in Form einer UP litten folglich häufiger an Anaphylaxie als solche mit UP. Kinder mit Anaphylaxie wiesen prozentual eine signifikant höhere Hautbeteiligung auf als Kinder ohne Anaphylaxie.

### **4.11.1.2 Durch Mastzellmediatoren ausgelöste Symptome an der Haut**

In dieser Studie berichteten erwachsene Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie deutlich öfter vom Auftreten von Pruritus (75% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 55% der Patienten ohne Anaphylaxie) und Flush (47% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 26% der Patienten ohne Anaphylaxie) als Erwachsene ohne Anaphylaxie. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zur Auftretenshäufigkeit dieser beiden Symptome bei Mastozytose: Während einmal Pruritus und Flush als die insgesamt am Häufigsten bei Mastozytose beklagten Beschwerden bezeichnet werden (19), wird in einer Studie angegeben, dass 36% aller Mastozytosepatienten vom gelegentlichen Auftreten von Flush betroffen sind (24), in einer anderen sind dies 21% (110). Die Prävalenz von Pruritus bei Mastozytosepatienten wird in einer Studie mit 53% angegeben (110), in einer anderen mit 41% (25). Während die Auftretenshäufigkeit sowohl von Flush als auch von Pruritus der in dieser Studie analysierten Gruppe der Erwachsenen ohne Anaphylaxie in etwa mit der in der Literatur für alle Mastozytosepatienten angegebenen übereinstimmt, übertraf die für beide Symptome ermittelte Prävalenz bei erwachsenen Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie deutlich die Werte aus der Literatur (47% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 26% der Patienten ohne Anaphylaxie) (s. Appendix II).

Bei Kindern mit Mastozytose zeigte sich bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Pruritus und Flush zwischen der Gruppe mit Anaphylaxie und der Gruppe ohne Anaphylaxie ein noch deutlicherer Unterschied als bei den Erwachsenen, der auch statistisch signifikant war ( $p=0,002$ ): Während beide Symptome von jeweils 100% der Kinder mit Anaphylaxie berichtet wurden, traten sie nur bei 17% der Kinder ohne Anaphylaxie auf. In verschiedenen früheren Studien wird die Prävalenz von Flush bei Kindern mit Mastozytose mit 16 bis 27% angegeben (4, 7, 25). Während diese Werte grob mit der für die Gruppe der Kinder mit Mastozytose ohne Anaphylaxie ermittelten Prävalenz übereinstimmen, so werden sie von der für die Gruppe der Kinder mit Anaphylaxie ermittelten Prävalenz bei Weitem übertroffen.

#### **4.11.2 Gastrointestinale Symptome bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose**

Während Bauchschmerzen in dieser Studie häufiger von erwachsenen Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie als von Erwachsenen ohne Anaphylaxie beklagt wurden (47% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 39% der Patienten ohne Anaphylaxie), ergab sich bei der Auftretenshäufigkeit von Durchfall und Erbrechen (19% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 21% der Patienten ohne Anaphylaxie) kein nennenswerter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die für Durchfall und Erbrechen in dieser Studie ermittelte Prävalenz bei erwachsenen Mastozytosepatienten stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein, in denen Erbrechen bei 21% und Durchfall bei 24% aller Mastozytosepatienten auftrat (59, 110). Bauchschmerzen wurden in einer Studie von 35% aller Mastozytosepatienten berichtet (110). Dieser Wert stimmt in etwa mit der in dieser Studie für erwachsene Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie ermittelten Häufigkeit überein, wobei wiederum Erwachsene mit Anaphylaxie häufiger entsprechende Beschwerden äußerten.

Bei Kindern traten sowohl Bauchschmerzen (50% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 17% der Patienten ohne Anaphylaxie) als auch Durchfall und Erbrechen (25% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 2% der Patienten ohne Anaphylaxie) deutlich öfter in der Gruppe mit Anaphylaxie auf. Gastrointestinale Symptome gelten bei Kindern mit Mastozytose als allgemein häufig und werden in der Literatur mit einer Prävalenz von bis zu 40% angegeben (44).

#### **4.11.3 Kardiovaskuläre und respiratorische Symptome bei Erwachsenen und Kindern mit Mastozytose**

Tachykardie (58% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 45% der Patienten ohne Anaphylaxie) und Hypotonie (47% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 26% der Patienten ohne Anaphylaxie) traten in dieser Studie deutlich häufiger bei erwachsenen Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie als bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie auf. Bei beiden Patientengruppen übertrafen die ermittelten Werte bei Weitem die Ergebnisse früherer Studien, in denen die Prävalenz von Tachykardie bei Mastozytose mit 18% (24) und 4% (110) und diejenige von Hypotension mit 5% (108) angegeben wurde. Respiratorische Symptome traten bei beiden Gruppen erwachsener Patienten in dieser Studie in etwa gleich oft auf (14% der Patienten mit Anaphylaxie vs. 16% der Patienten ohne Anaphylaxie). Wiederum zeigt sich jedoch bezüglich der in dieser Studie ermittelten Werte keine Übereinstimmung mit den Daten aus früheren

Studien: In einer Studie ergaben sich mit 34% deutlich höhere Prävalenzwerte (110), in einer anderen deutlich niedrigere mit 6% (24).

Hypotonie und Tachykardie wurden in dieser Studie ausschließlich von Kindern mit Anaphylaxie berichtet. Respiratorische Symptome traten ebenfalls deutlich häufiger in der Gruppe der Kinder mit Anaphylaxie auf als in der Gruppe der Kinder ohne Anaphylaxie.

#### **4.12 Häufigkeit von Organomegalie bei Mastozytosepatienten**

Mastozytose manifestiert sich nicht nur in Form von sichtbaren Hautläsionen bei der kutanen und dem meist zusätzlich vermehrten Auftreten von Mastzellen im Knochenmark bei der systemischen Form der Erkrankung, sondern führt bei einigen Patienten auch zu abnorm vergrößerten Organen wegen der darin enthaltenen erhöhten Anzahl an Mastzellen (9).

Da in dieser Studie keines der Kinder mit Mastozytose eine systemische Beteiligung aufwies, traten alle Formen der Organomegalie ausschließlich bei Erwachsenen mit Mastozytose auf.

Während eine Hepatomegalie bei erwachsenen Mastozytosepatienten mit und ohne Anaphylaxie in dieser Studie mit der gleichen Häufigkeit beobachtet wurde (je 5%), wurden Splenomegalie (11% bei Patienten mit Anaphylaxie vs. 3% bei Patienten ohne Anaphylaxie) und Lymphadenopathie (8% bei Patienten mit Anaphylaxie vs. 3% bei Patienten ohne Anaphylaxie) deutlich öfter bei Erwachsenen mit Anaphylaxie diagnostiziert. In zwei früheren Studien trat Hepatomegalie bei 12% aller Mastozytosepatienten und damit deutlich öfter als in der vorliegenden Studie auf (24, 25). Splenomegalie wurde in der einen Studie bei 13% (25), in der anderen bei 11% (24) aller Mastozytosepatienten dokumentiert. Diese Werte entsprechen der in dieser Studie bei Erwachsenen mit Anaphylaxie ermittelten Prävalenz von Splenomegalie.

Möglicherweise ist die leicht erhöhte Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen bei Patienten mit Splenomegalie und Lymphadenopathie Ausdruck der erhöhten Mastzell-Last, die sich in höheren Tryptasekonzentrationen und vermehrten Reaktionen bei SM im Vergleich zu KM widerspiegelt.

#### **4.13 Häufigkeit atopischer Erkrankungen und erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel bei Mastozytose**

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob Atopie und erhöhtes Serum-IgE einen Risikofaktor für Anaphylaxie bei Mastozytose darstellen. 26% der erwachsenen Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie litten an einer atopischen Erkrankung. Dieser Wert entspricht grob der in einer anderen Studie ermittelten Prävalenz von Atopie bei Mastozytosepatienten (21%) (71) und übertraf die für die Allgemeinbevölkerung angenommene Prävalenz (ca. 10-20%) nicht wesentlich (83). Die in dieser Studie ermittelte Prävalenz von Atopie bei erwachsenen Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie lag mit 33% etwas höher. In einer anderen älteren Studie (18) übertraf die für Mastozytosepatienten ermittelte Prävalenz von Atopie (44,4%) bei Weitem alle bisher genannten Ergebnisse. Die Korrektheit dieses Wertes wird jedoch von verschiedenen Seiten angezweifelt, da er teilweise auf Vergleichen mit der Kontrollgruppe eines dritten Autors basiert (62, 71).

Der Gesamt-IgE-Spiegel von erwachsenen Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie war im geometrischen Mittel etwas niedriger als bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie (17,86 kU/l bei Patienten mit Anaphylaxie vs. 18,54 kU/l bei Patienten ohne Anaphylaxie). Die Werte beider Patientengruppen lagen demnach deutlich unter dem in einer Studie für die gesunde Kontrollgruppe ermittelten Wert des Gesamt-IgE-Spiegels (43 kU/l) (71). Der geometrische Mittelwert der in der genannten Studie analysierten Mastozytosepatienten entsprach mit 17 kU/l in etwa den Werten, die in dieser Studie für die beiden Patientengruppen ermittelt wurden. Der im Vergleich mit Gesunden deutlich erniedrigte IgE-Spiegel sowohl bei den Mastozytosepatienten dieser als auch bei den Patienten der genannten früheren Studie lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass zirkulierendes IgE an die bei Mastozytose vermehrt vorhandenen Gewebsmastzellen bindet (71) und somit im Blut nicht mehr nachweisbar ist.

Während keines der vier Kinder mit Anaphylaxie bei Mastozytose an einer atopischen Erkrankung litt, trat eine solche bei 12% der Kinder ohne Anaphylaxie auf. Die für Kinder allgemein angenommene Prävalenz liegt bei bis zu 10% (83), in früheren Studien zu Kindern mit Mastozytose wird sie mit 6% (4) bzw. 8% (62) angegeben. Die Abweichung der in der vorliegenden Studie ermittelten Prävalenzwerte von Atopie bei Kindern mit Mastozytose von den in der Literatur angegebenen Werten mag daran liegen, dass in der Literatur nicht bezüglich des Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen zwischen den Kindern differenziert wurde. Der sich in dieser Studie ergebende deutliche Unterschied im Auftreten von Atopie bei Kindern mit und ohne Anaphylaxie sollte jedoch durch weitere Studien mit einer höheren Fallzahl an von Anaphylaxie bei Mastozytose betroffenen Kindern bestätigt

werden, bevor man von einem generell erniedrigten Atopierisiko bei Letzteren ausgehen kann.

Im Gegensatz zu den erwachsenen Patienten ergab sich bei den beiden Gruppen der Kinder mit Mastozytose ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied bezüglich der Serum-IgE-Konzentration: Der geometrische Mittelwert der Serum-IgE-Konzentration von Kindern mit Anaphylaxie übertraf mit 22,46 kU/l deutlich den für Kinder ohne Anaphylaxie ermittelten Wert (9,78 kU/l). Dennoch lagen beide Werte deutlich unter den für gesunde Kinder geltenden Normwerten: <60 kU/l für Kinder von zwei bis fünf Jahren, <90 kU/l für Kinder von sechs bis neun Jahren, <200 kU/l für Kinder von zehn bis fünfzehn Jahren bzw. <100 kU/l für Jugendliche älter als fünfzehn Jahre (23).

Zusammenfassend ergab sich kein Hinweis darauf, dass Atopie oder IgE-vermittelte Erkrankungen gehäuft anaphylaktischen Reaktionen zugrunde liegen. Abgesehen von Reaktionen auf Insektenstiche, die sowohl von Patienten dieser Studie als auch in der Literatur (s. Appendix II) sehr häufig als Auslöser von Anaphylaxie bei Erwachsenen mit Mastozytose berichtet wurden, waren andere, nicht IgE-vermittelte, z. T. nicht identifizierte Auslöser vorherrschend.

#### **4.14 Auslöser für Hautanschwellung bei Mastozytosepatienten**

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie häufiger mit Hautanschwellung, Flush und Nahrungsmittelunverträglichkeit reagieren und welche Auslöser diese Symptome hervorrufen. Die Faktoren, die in dieser Studie als die häufigsten Auslöser für ein Anschwellen der Hautläsionen bei erwachsenen Patienten ermittelt werden konnten, standen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer älteren Studie (18): Hitze, körperliche Anstrengung, emotionaler Stress, mechanischer Reiz der Hautläsionen, Baden und Alkohol wurden sowohl von den Patienten dieser Studie mit einem Anschwellen der Läsionen in Verbindung gebracht als auch in der älteren Studie diesbezüglich erwähnt. Zusätzlich wurden in der Letzteren Abgeschlagenheit, Fieber, säurehaltige Nahrungsmittel, Tee, Kaffee und speziell das Reiben der Haut an Gräsern und Blättern als Auslöser für Hautanschwellung genannt, wofür in der vorliegenden Studie keine Bestätigung erbracht wurde. Laut den Patienten dieser Studie schwellen die Läsionen allgemein nach mechanischer Reizung an, eine spezielle Reaktion auf Gräser/Blätter wurde nicht erwähnt. Weitere von den Patienten dieser Studie und nicht in der früheren Studie erwähnte Auslöser für Hautanschwellung waren virale Infektionen, die wahrscheinlich mit dem in der älteren Studie genannten Fieber gleichgesetzt werden können,

Temperaturschwankungen und Sonnenbestrahlung. Auf die meisten Auslöser reagierten in der vorliegenden Studie erwachsene Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie häufiger als Erwachsenen ohne Anaphylaxie. Eine Ausnahme stellten lediglich Alkohol und Hitze dar, nach denen ein Anschwellen der Hautläsionen öfter bei Erwachsenen ohne Anaphylaxie als bei Erwachsenen mit Anaphylaxie resultierte.

Die Auslöser, die bei den Kindern dieser Studie zu einem Anschwellen der Hautläsionen führten, entsprachen grundsätzlich den Auslösern bei Erwachsenen. Alkohol spielte naturgemäß bei Kindern jedoch keine Rolle, während es nach dem Verzehr von Nüssen nur bei einem Kind zu einem Anschwellen der Läsionen kam. Kinder mit Anaphylaxie reagierten analog zu den Erwachsenen ebenfalls auf die meisten Auslöser häufiger als Kinder ohne Anaphylaxie, wobei der Unterschied zwischen beiden Gruppen bei Kindern deutlicher ausgeprägt war. Lediglich Hitze führte bei Kindern ohne Anaphylaxie in geringem Maße öfter zum Anschwellen der Läsionen, Temperaturschwankungen und Verzehr von Nüssen wurden in diesem Zusammenhang sogar ausschließlich von je einem Kind ohne Anaphylaxie genannt.

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass bei Erwachsenen und Kindern mit Anaphylaxie der Trend zu einer leicht verstärkten Aktivierbarkeit der Hautläsionen besteht, wenngleich der Unterschied zu den Patienten ohne Anaphylaxie auch nur gering war. Zusammen mit anderen Faktoren könnte diese verstärkte Aktivierbarkeit aber einen der verschiedenen Gründe für das gehäufte Auftreten von Anaphylaxie darstellen.

#### **4.15 Auslöser für Flush bei Mastozytosepatienten**

Ein Flush tritt bei Mastozytosepatienten für gewöhnlich plötzlich und ohne einen bestimmten Auslöser auf, kann aber auch durch bestimmte Faktoren wie z. B. körperliche Anstrengung, thermale und mechanische Reize sowie emotionalen Stress ausgelöst werden (85, 95). Bei den Patienten dieser Studie trat Flush häufiger ohne Assoziation mit einem bestimmten Auslöser auf als nach einem identifizierbaren Auslösefaktor. Zusätzlich zu den bereits in der Literatur erwähnten Auslösern wurden von den erwachsenen Patienten dieser Studie verschiedene Medikamente (Antibiotika, Codein, NSAID) sowie von je einem Patienten der Stich von einer Biene und die Injektion von RKM genannt. Von einem Kind mit Anaphylaxie bei Mastozytose wurde die Verwendung von Sonnencreme als ein weiterer, nicht in der Literatur erwähnter Auslöser für Flush erwähnt.

Sowohl episodisches Auftreten von Flush, das sich nicht mit einem bestimmten Auslösefaktor assoziieren ließ, als auch eine durch verschiedene Faktoren ausgelöste Flushsymptomatik

trat bei Kindern und Erwachsenen öfter bei den von Anaphylaxie betroffenen Patienten auf. Bei Kindern war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der bezüglich beider Flusharten statistisch signifikant war, jeweils deutlicher ausgeprägt als bei Erwachsenen. Insgesamt ließen sich bei den Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie auch mehr Auslöser für Flush ermitteln als bei den Patienten ohne Anaphylaxie, was ebenfalls als Zeichen für eine möglicherweise stärkere Aktivierbarkeit von Mastzellen interpretiert werden könnte.

#### **4.16 Auslöser für Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen bei Mastozytosepatienten**

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob von Patienten mit Mastozytose berichtete Unverträglichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel mit bestimmten Nahrungsmitteln assoziiert werden können oder ob die Unverträglichkeit eher auf die im Darm vermehrt vorkommenden Mastzellen und damit eine erhöhte Freisetzung von Histamin zurückgeführt werden muss.

Im Gegensatz zu den erwachsenen Patienten, die Unverträglichkeitsreaktionen auf die verschiedensten Nahrungsmittel zurückführten, nannten Kinder fast ausschließlich histaminhaltige bzw. histaminfreisetzende Nahrungsmittel als Auslöser für diverse Nahrungsmittelunverträglichkeitsreaktionen (Erdbeeren, Nüsse, Wurst, Fisch und Schokolade). Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass bei Erwachsenen eher eine unspezifische, z. B. mechanische Reizung der Mastzellen im Darm durch den Verzehr von Nahrungsmitteln Reaktionen hervorrufen könnte, während bei Kindern der Histamingehalt der Nahrungsmittel bzw. die histaminfreisetzende Eigenschaft bestimmter Nahrungsmittel für Unverträglichkeitsreaktionen verantwortlich sein könnte. Ob bei dem Knaben mit Anaphylaxie nach einer kompletten Mahlzeit (Spaghetti mit Tomatensoße, Multivitaminsaft) die Reaktion durch die histaminhaltigen Tomaten in der Soße in Kombination mit dem Multivitaminsaft, der histaminfreisetzende Fruchtsorten wie Orangen, Ananas oder Kiwi enthalten haben mag, oder aber durch die von der Art der Nahrungsmittel unabhängige Reizung der Mastzellen bei der Füllung des Darms ausgelöst wurde, lässt sich im Nachhinein nicht beurteilen.

Von Kindern mit Anaphylaxie wurden insgesamt mehr Nahrungsmittel nicht vertragen als von Kindern ohne Anaphylaxie. Sowohl Kinder als auch Erwachsene berichteten am Häufigsten von Unverträglichkeitsreaktionen nach dem Verzehr von Obst und Gemüse, bei Erwachsenen löste zusätzlich der Genuss von Alkohol entsprechende Reaktionen aus. Bei gesunden Erwachsenen werden Unverträglichkeitsreaktionen durch Obst und Gemüse ebenfalls sehr häufig berichtet (99). Bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien, die nicht an Mastozytose erkrankt sind, spielen Obst und Gemüse als Auslöser von Unverträglichkeitsreaktionen

hingegen nur eine untergeordnete Rolle, während die meisten Reaktionen durch Milch, Eier und Erdnüsse ausgelöst werden (99). Fisch und Meeresfrüchte sowie Milch und Eier, die neben getrockneten Früchten und Waldfrüchten als die häufigsten Auslöser von Anaphylaxie unabhängig von Mastozytose gelten (45, 49, 99), wurden nur vereinzelt im Zusammenhang mit Unverträglichkeitsreaktionen von Mastozytosepatienten genannt.

Der Nachweis einer kausalen Beziehung zwischen Nahrungsmittelaufnahme und einer anaphylaktischen Reaktion ist aus den anamnestischen Angaben kaum möglich. So bestand bei der Mehrzahl der Patienten mit angegebener Nahrungsmittelunverträglichkeit von Obst und Gemüse keine Rhinokonjunktivitis allergica, die ein orales Allergiesyndrom auf diese Nahrungsmittel erklären könnte. Zur Klärung dieses Sachverhaltes wären weitergehende allergologische Testungen, inklusive doppelblinder Placebo-kontrollierter Nahrungsmittelprovokationen notwendig.

#### **4.17 Serumtryptase bei Mastozytose**

Der Tryptaseserum-Spiegel gilt als sehr spezifischer Indikator für Mastzellzahl und -aktivierung (94, 95). Wie zwei frühere Studien berichten, sind die Serumtryptasespiegel von erwachsenen Patienten mit KM im Vergleich zu den Werten Gesunder kaum erhöht (103, 107). Dies war auch in dieser Studie der Fall, während, ebenfalls in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer der beiden Studien (103), die Werte von Patienten mit ISM deutlich erhöht waren. Im Gegensatz zu den stark erhöhten Tryptasewerten der Patienten mit ASM in den beiden älteren Studien (>200 ng/ml (107); Median: 290 ng/ml (103)) war der Wert des einzigen Patienten mit ASM dieser Studie mit 26 ng/ml jedoch nur sehr moderat erhöht. Ein exzessiv hoher Wert der Serumtryptase (200 ng/ml) konnte hingegen bei dem Patienten mit SM-AHNMD gemessen werden. Der Patient mit ASM dieser Studie hatte im Gegensatz zu dem Patienten mit SM-AHNMD noch keine anaphylaktische Episode erlebt.

Analog zu den Ergebnissen einer früheren Studie (10) wiesen auch in dieser Studie Kinder mit Mastozytose einen deutlich niedrigeren Serumtryptasespiegel als Erwachsene auf. Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen war der Serumtryptasespiegel der Patienten mit Anaphylaxie im Mittel signifikant höher als bei den jeweiligen Patienten ohne Anaphylaxie. Hingegen war auch bei der Mehrzahl der Patienten mit Anaphylaxie die Beta-Tryptase-Konzentration im Serum nicht erhöht, die eine Aktivierung von Mastzellen direkt anzeigt.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit Mastozytose konnte ein positiver, wenn auch statistisch nicht signifikanter, Zusammenhang zwischen dem Anteil der von Läsionen befallenen Haut und der Höhe des Serumtryptasespiegels festgestellt werden. In einer

anderen Studie erwies sich dieser Zusammenhang bei Erwachsenen sogar als signifikant (10). Bezüglich des Hautareals, in dem die Läsionen prozentual am Dichtesten standen, und den Werten des Serumtryptasespiegels der einzelnen Patienten konnte bei Kindern und Erwachsenen eine statistisch signifikante positive Korrelation nachgewiesen werden. In der anderen Studie (10) konnte dieser signifikante Zusammenhang nur für Erwachsene bestätigt werden.

Insofern scheint die erhöhte Anzahl der Mastzellen, die sich bei Erwachsenen und Kindern im Serum-Tryptase-Wert und bei Kindern ebenfalls in der Dichte der Hautläsionen widerspiegelt, einen Risikofaktor für das Auftreten einer Anaphylaxie darzustellen: Je höher die Mastzellzahl im Körper ist und je dichter die mit Mastzellen beladenen Läsionen an der Haut aneinander stehen, umso größer ist das Risiko eines anaphylaktischen Schocks.

#### **4.18 DAO-Aktivität bei Mastozytosepatienten**

Histamin wird hauptsächlich durch das Enzym Diaminoxidase abgebaut, das sich vorwiegend im Dünndarm, in der Leber, in den Nieren und Leukozyten findet (121). In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob ein eventuell verminderter Histaminabbau durch dieses Enzym dem gehäuften Auftreten von Anaphylaxie bei Mastozytose zugrunde liegt.

Bei je einer erwachsenen Patientin mit und ohne Anaphylaxie sowie je einem Kind mit und ohne Anaphylaxie war die im Serum gemessene Aktivität der Diaminoxidase so niedrig (<3 U/ml), dass eine Histaminintoleranz der betroffenen Patienten anzunehmen wäre (69), wobei entsprechende Symptome (Rötung, Anschwellen der Haut und Durchfall auf diverse Nahrungsmittel) jedoch nur von der erwachsenen Patientin mit Anaphylaxie angegeben wurden. Bei fünf erwachsenen Patienten mit (14%) und acht erwachsenen Patienten ohne Anaphylaxie (21%) sowie einem Kind mit (25%) und 12 Kindern ohne Anaphylaxie (29%) lag die DAO-Aktivität im Bereich zwischen 3 und 10 U/ml, in dem Symptome einer Histaminintoleranz ebenfalls als wahrscheinlich gelten (69).

Bezüglich der Mittelwerte der einzelnen Patientengruppen lag die gemessene Aktivität des Histamin-abbauenden Enzyms DAO lediglich bei Kindern mit Anaphylaxie im Bereich zwischen 3 und 10 U/ml (6,48 U/ml), in dem Symptome einer Histaminintoleranz wahrscheinlich sind (69). Unverträglichkeitsreaktionen auf histaminhaltige bzw. -freisetzende Nahrungsmittel wurden passend zu diesem Ergebnis auch vor allem von Kindern mit Anaphylaxie beklagt. Bei allen anderen Patientengruppen überschritten die Mittelwerte die Enzymaktivität 10 U/ml und lagen damit in einem Bereich, in dem eine Histaminintoleranz wenig wahrscheinlich ist (69). Bei diesen Patienten lassen sich folglich die berichteten

Unverträglichkeitssymptome am Ehesten auf eine vermehrte Freisetzung von Histamin, womöglich durch mechanische Reizung der Mastzellen in der Darmschleimhaut bei Nahrungsaufnahme, und nicht auf eine Störung des Histaminabbaus zurückführen.

Die Tatsache, dass Alkohol und Acetaldehyd die Aktivität der DAO zu inhibieren vermögen (119), liefert eine mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen nach dem Genuss von alkoholhaltigen Getränken bei erwachsenen Patienten.

#### **4.19 IL-6-Spiegel bei Mastozytosepatienten**

IL-6 ist ein Entzündungsparameter (83) und war in bisherigen Untersuchungen bei Patienten mit systemischer Mastozytose erhöht (9). In der vorliegenden Studie wurde die IL-6-Konzentration im Serum von Patienten mit Mastozytose bestimmt, um die Beziehung zwischen dem Schweregrad der Mastozytose und einer eventuell aufgetretenen Anaphylaxie weiter abzusichern und einen Parameter für chronische Entzündungen als Kofaktor für Anaphylaxie zu analysieren.

In verschiedenen Studien wurde eine Erhöhung des IL-6-Spiegels, dessen Erhöhung maßgeblich zu den bei SM auftretenden Symptomen Fieber, Abgeschlagenheit und Osteoporose beitragen soll (12), bei Mastozytosepatienten festgestellt (11, 12, 107, 109). In dieser Studie war der Wert bei den Patienten der Krankheitskategorien KM, ISM und ASM im Mittel jedoch nicht über den als normal geltenden Wert von 3 pg/ml (109) erhöht. Lediglich der IL-6-Spiegel des einzigen Patienten mit SM-AHNMD überschritt mit 12,5 pg/ml deutlich das normale Maß. Obwohl dieser Patient, der zwei anaphylaktische Episoden erlitten hatte, nicht von Fieber berichtete, so beklagte er doch eine deutlich ausgeprägte Abgeschlagenheit sowie mehrere osteoporotisch bedingte Wirbelfrakturen.

In Übereinstimmung mit anderen Studien (11, 12) konnte eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Serumtryptase- und -IL-6-Werten der einzelnen erwachsenen Patienten nachgewiesen werden, während bei den Kindern in dieser Studie diesbezüglich jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden konnte.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen lagen die Mittelwerte der Patienten mit Anaphylaxie über denen der jeweiligen Patienten ohne Anaphylaxie, wobei die Werte der Kinder mit Anaphylaxie geringfügig diejenigen der erwachsenen Patienten ohne Anaphylaxie übertrafen.

Insofern kann das Vorhandensein einer chronischen Entzündung als Kofaktor für das Auftreten von Anaphylaxie nicht ausgeschlossen werden.

#### **4.20 Histaminfreisetzung durch verschiedene nicht-immunologische Stimuli aus Mastzellen und basophilen Granulozyten**

Auf die verschiedenen nicht-immunologischen Reize (mechanischer Reiz, Kälte, Wärme, Codein, anti-IgE-Antikörper) reagierten die Mastzellen in den entnommenen Hautbiopsien der Mastozytosepatienten tendenziell mit einer stärkeren Histaminausschüttung als die Mastzellen der Kontrollpersonen. Alle Stimulationen bis auf den Wärmereiz führten bei den Mastzellen der Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie zu einer im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen verstärkten Ausschüttung von Histamin. Lediglich auf die Stimulation durch Wärme reagierten die Mastzellen der Patienten mit Anaphylaxie mit einer ebenso starken Histaminfreisetzung wie die Zellen der Patienten ohne Anaphylaxie. Durch den mechanischen Reiz im Vortex-Schüttler setzten die Mastzellen der Patienten mit Anaphylaxie sogar weniger Histamin frei als die Zellen der Kontrollpersonen. In Ruhe wurde jedoch bei Kontrollpersonen eine deutlich höhere Histaminkonzentration gemessen als bei den beiden Patientengruppen, bei Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie war die gemessene Konzentration wiederum etwas höher als bei Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie.

Die Beobachtung, dass aus den Mastzellen der Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie eine generell geringere Freisetzung von Histamin stattfand als aus den Mastzellen der Patienten ohne Anaphylaxie, könnte man dadurch erklären, dass anderere, in den vorliegenden Versuchen nicht gemessene, Mastzellmediatoren (z. B. Prostaglandin D<sub>2</sub>) wesentlich an den nicht-immunologisch vermittelten anaphylaktischen Reaktionen bei Mastozytose mit verantwortlich sind. Bereits eine andere Studie ergab, dass die vermehrte Histaminausschüttung nicht allein für die bei Mastozytosepatienten auftretenden Symptome verantwortlich sein kann, zumal einige Patienten nicht in befriedigendem Maße auf Antihistaminika ansprechen (89).

Die in der Fraktion der peripheren mononukleären Zellen enthaltenen basophilen Granulozyten, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung von anaphylaktischen Reaktionen spielen (85), der Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie reagierten auf die oben erwähnten Reize mit einer deutlich stärkeren Ausschüttung von Histamin als die beiden Vergleichsgruppen. Auch in Ruhe fand die mit Abstand stärkste Histaminausschüttung aus den basophilen Granulozyten der Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie statt. Ausnahmen stellten lediglich die Stimulationen mit Kälte und Wärme dar, die in den Zellen der

Kontrollpersonen zu einer etwas stärkeren Ausschüttung von Histamin führten. Die geringste Mediatorfreisetzung wurde nach allen Stimulationen bei Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie gemessen.

Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass nicht-immunologisch vermittelte anaphylaktische Reaktionen bei Mastozytosepatienten nicht nur aus der vermehrten Zahl an Mastzellen, die sich den vorliegenden Ergebnissen zufolge bei Patienten mit Anaphylaxie sogar als weniger freisetzungsfreudig als die Mastzellen von Patienten ohne Anaphylaxie erwiesen haben, sondern auch aus einer vermehrten Freisetzungsfreudigkeit der basophilen Granulozyten resultieren könnten. Diese wiederum könnte auf das von Mastzellen gebildete IL3 (83) zurückzuführen sein, das die direkte Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten stimulieren kann (68). Diese vermehrte Freisetzungsfreudigkeit der basophilen Granulozyten konnte bei Mastozytosepatienten ohne Anaphylaxie nicht festgestellt werden und stellt somit ein mögliches Unterscheidungskriterium zwischen den beiden Gruppen erwachsener Patienten dar.

## 5 Zusammenfassung

Aus den Ergebnissen dieser Studie geht hervor, dass Patienten mit Mastozytose im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung anaphylaktischer Reaktionen haben (45, 49). Besonders gefährdet sind Erwachsene mit einer systemischen Manifestation der Mastozytose: In dieser Gruppe berichtete mehr als die Hälfte der Patienten vom Auftreten eines anaphylaktischen Schocks. Weniger prädisponiert für eine entsprechende Reaktion scheinen Erwachsene mit einer rein kutanen Mastozytose und Kinder mit Mastozytose. Erwachsene mit Hautbeteiligung im Sinne einer UP berichteten signifikant weniger oft von anaphylaktischen Episoden als Erwachsene ohne UP.

Die Anaphylaxie führte bei Erwachsenen am Häufigsten zu kardiovaskulären Symptomen und bei Kindern zu gastrointestinalen Symptomen, jedoch waren auch der Respirationstrakt und die Haut an vielen Reaktionen beteiligt.

Tödlich verlaufende anaphylaktische Reaktionen bei Mastozytose sind insgesamt selten: Während glücklicherweise kein einziger Anaphylaxie-bedingter Todesfall bei den in dieser Studie untersuchten Patienten auftrat, wurde ein letaler Ausgang bei 4% aller in der Literatur beschriebenen Erwachsenen und 23% aller in der Literatur beschriebenen Kinder berichtet (s. Appendix II). Alle tödlich verlaufenden anaphylaktischen Reaktionen bei Kindern traten ausschließlich bei solchen mit starker Hautbeteiligung und schwerer bullöser Mastozytose auf (s. Appendix II).

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit Anaphylaxie bei Mastozytose konnte ein gegenüber Patienten ohne Anaphylaxie signifikant erhöhter Tryptaseserumspiegel gemessen werden.

Kinder mit Anaphylaxie zeichneten sich zusätzlich gegenüber den nicht von Anaphylaxie betroffenen Kindern durch eine signifikant höhere Hautbeteiligung aus.

Als die häufigsten Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei Erwachsenen (Grad III) konnten Hymenopterenstiche identifiziert werden. Sehr häufig konnten jedoch sowohl bei den Patienten dieser Studie als auch bei den in der Literatur beschriebenen Patienten (s. Appendix II) keine auslösenden Faktoren ermittelt werden. Weniger schwere Reaktionen (Grad II) folgten bei den Patienten der vorliegenden Studie in erster Linie auf Nahrungsmittel und Medikamente. Medikamente führten auch den Angaben der Literatur zufolge häufig zu entsprechenden Reaktionen. Noch öfter wurde auch für die weniger schweren Reaktionen in der Literatur kein Auslöser erwähnt (s. Appendix II).

Bei Kindern spielten Hymenopterenstiche als Auslöser für Anaphylaxie keine Rolle. Bei den in der Literatur beschriebenen Kindern mit Anaphylaxie bei Mastozytose folgten die anaphylaktischen Reaktionen aller Schweregrade am Häufigsten auf nicht identifizierte Auslöser. Bei den Kindern mit Mastozytose, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden, wurden schwere anaphylaktische Reaktionen, entsprechend einer Anaphylaxie vom Grad III, meist durch unbekannte bzw. anamnestisch nicht nachvollziehbare Auslöser hervorgerufen, während weniger schwere Reaktionen (Grad II) am Häufigsten auf Nahrungsmittel zurückgeführt wurden.

## 6 Literaturverzeichnis

1) Akin C, Metcalfe DD

Surrogate markers of disease in mastocytosis.

Int Arch Allergy Immunol 127 (2002) 133-136

2) Akin C, Kirshenbaum AS, Semere T, Worobec AS, Scott LM, Metcalfe DD

Analysis of the surface expression of c-kit Asp816Val activating mutation in T cells, B cells, and myelomonocytic cells in patients with mastocytosis.

Exp Hematol 28 (2000) 140-147

3) Akin C, Schwartz LB, Kitoh T, Obayashi H, Worobec AS, Scott LM, Metcalfe DD

Soluble stem cell factor receptor (CD117) and IL-2 receptor alpha chain (CD25) levels in the plasma of patients with mastocytosis: relationships to disease severity and bone marrow pathology.

Blood 96 (2000) 1267-1273

4) Azana J M, Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A

Urticaria pigmentosa: a review of 67 pediatric cases.

Pediatr Dermatol 11 (1994) 102-106

5) Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B

Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels.

Br J Dermatol 141 (1999) 1110-1112

6) Bory ML

Urticaire pigmentaire; crises nitritoïdes occasionnées par des applications cryothérapeutiques.

Bull Soc Franc Derm Syph 34 (1927) 75

7) Brett EM, Ong BH, Friedmann T

Mast-cell disease in children.

Br J Dermatol 79 (1967) 197-209

8) Brinkmann E

Mastzellenreticulose (Gewebsbasophilom) mit histaminbedingtem Flush und Übergang in Gewebsbasophilen-Leukämie.

Schweiz Med Wochenschr 89 (1959) 1046-1048

9) Brockow K

Urticaria pigmentosa.

Immunol Allergy Clin N Am 24 (2004) 287-316

10) Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD

Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology.

J Am Acad Dermatol 48 (2003) 508-516

11) Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD

IL-6 levels predict disease variant and extent of organ involvement in patients with mastocytosis.

Clin Immunol 115 (2005) 216-223

12) Brockow K, Akin C, Huber M, Scott LM, Schwartz LB, Metcalfe DD

Levels of mast-cell growth factors in plasma and in suction skin blister fluid in adults with mastocytosis: correlation with dermal mast-cell numbers and mast-cell tryptase.

J Allergy Clin Immunol 109 (2002) 82-88

13) Brockow K, Behrendt H, Ring J

Diagnostischer Wert von Mastzell-Mediatoren bei der Anaphylaxie.

Allergologie 28 (2005) 125-129

14) Brockow K, Metcalfe DD

Mastocytosis.

Curr Opin Allergy Clin Immunol 1 (2001) 449-454

15) Brockow K, Ring J

Mastozytose – Ursache anaphylaktoider Reaktionen.

Allergo J 15 (2006) 143-152

16) Brockow K, Scott LM, Worobec AS, Kirshenbaum A, Akin C, Huber MM, Metcalfe DD

Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease.

Arch Dermatol 138 (2002) 785-790

17) Butterfield JH, Kao PC, Klee GG, Yocum MW

Aspirin idiosyncrasy in systemic mast cell disease: a new look at mediator release during aspirin desensitization.

Mayo Clin Proc 70 (1995) 481-487

18) Caplan R

The natural course of urticaria pigmentosa: analysis and follow-up of 112 cases.

Arch Dermatol 87 (1963) 146-157

19) Castells M, Austen KF

Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms.

Int Arch Allergy Immunol 127 (2002) 147-152

20) Church MK, Levi-Schaffer F

Updates on cells and cytokines: the human mast cell.

J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 155-160

21) Cook J, Stith M, Sahn EE

Bullous mastocytosis in an infant associated with the use of a nonprescription cough suppressant.

Pediatr Dermatol 13 (1996) 410-414

22) Costa JJ, Demetri GD, Harrist TJ, Dvorak AM, Hayes DF, Merica EA, Menchaca DM, Gringeri A J, Schwartz LB, Galli SJ

Recombinant human stem cell factor (kit ligand) promotes human mast cell and melanocyte hyperplasia and functional activation in vivo.

J Exp Med 183 (1996) 2681-2686

23) Dati F, Ringel KP

Reference values for serum IgE in healthy non-atopic children and adults.

Clin Chem 28 (1982) 1556

24) Demis DJ

The mastocytosis syndrome: clinical and biological studies.

Ann Intern Med 59 (1963) 194-206

25) Demis DJ, Walton MD, Higdon RS

Histaminuria in urticaria pigmentosa.

Arch Dermatol 83 (1961) 127-138

26) Desborough JP, Taylor I, Hattersley A, Garden A, Wolff A, Bloom SR, Morgan M

Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis.

Br J Anaesth 65 (1990) 833-836

27) DiBacco RS, DeLeo VA

Mastocytosis and the mast cell.

J Am Acad Dermatol 7 (1982) 709-722

28) Dodd NJ, Bond MG

Fatal anaphylaxis in systemic mastocytosis.

J Clin Pathol 32 (1979) 31-34

29) Dux E, Mülleneisen NK, Schöngen RN

Bestimmung der Diaminoxidase im Serum zur Diagnostik der allergischen Diathese und ihre Bedeutung für eine gezielte Therapie mit Antihistaminika.

Allergo J 10 (2001) 21-23

30) Ende N, Cherniss EI

Splenic mastocytosis.

Blood 13 (1958) 631-641

31) Engler RJM, Davis WS

Rush hymenoptera venom immunotherapy: successful treatment in a patient with systemic mast cell disease.

J Allergy Clin Immunol 94 (1994) 556-559

32) Escribano L, Díaz-Agustín B, Núñez R, Prados A, Rodríguez R, Orfao A

Abnormal expression of CD antigens in mastocytosis.

Int Arch Allergy Immunol 127 (2002) 127-132

33) Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe DD

Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment.

Ann Hematol 81 (2002) 677-690

34) Fine J

Mastocytosis.

Int J Dermatol 19 (1980) 117-123

35) Fritsch PO, Zelger B, Sepp N

Mastozytosen.

In: „Dermatologie, Venerologie“,

Fritsch PO (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2004, 2. Auflage, 676-680

36) Gaehtgens P

Immunabwehr.

In: „Lehrbuch der Physiologie“,

Klinke R, Silbernagel S (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,

Stuttgart-New York, 2001, 3. Auflage, 197-208

37) Goins VA

Mastocytosis: perioperative considerations.

AORN J 54 (1991) 1227-1238

38) Golitz LE, Weston WL, Lane AT

Bullous mastocytosis: diffuse cutaneous mastocytosis with extensive blisters mimicking scaled skin syndrome or erythema multiforme.

Pediatr Dermatol 1 (1984) 288-294

39) Gonera RK, Oranje WA, Wolffenbuttel BHR

Shock of unknown origin-think of mastocytosis.

Neth J Med 50 (1997) 165-169

40) Granerus G, Roupe G

Increased urinary methylimidazoleacetic acid (MelMAA) as an indicator of systemic mastocytosis.

Agents Actions 12 (1982) 29-31

41) Groeneveld PHP, Stehouwer CDA, Strack van Schijndel RJM

Gegeneraliseerde mastocytose; te overwegen na een reanimatie.

Ned Tijdschr Geneesk 135 (1991) 1758-1761

42) Hansen U, Wiese R, Knolle J

Schock und Gerinnungsstörungen bei systemischer Mastozytose.

Dtsch med Wschr 119 (1994) 1231-1234

43) Hartmann K, Metcalfe DD

Pediatric mastocytosis.

Hematol Oncol Clin North Am 14 (2000) 625-640

44) Heide R, Tank B, Oranje AP

Mastocytosis in childhood.

Pediatr Dermatol 19 (2002) 375-381

45) Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ

Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940 000 inhabitants of the Swiss Canton Bern.

Clin Exp Allergy 34 (2004) 285-290

46) Hemmer W, Wantke F

Histamingehalt in Nahrungsmittel.

In: "Histamin-Intoleranz; Histamin und Seekrankheit",

Jarisch R (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,

Stuttgart-New York, 2004, 2. Auflage, 26-39

47) Hosking MP, Warner MA

Sudden intraoperative hypotension in a patient with asymptomatic urticaria pigmentosa.

Anesth Analg 66 (1987) 344-346

48) Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motola C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, van Cauwenberge P, Williams HC

Revised nomenclature for allergy global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, October 2003.

J Allergy Clin Immunol 113 (2004) 832-836

49) Kagy L, Blaiss MS

Anafilaxia.

In "Enfermedades alérgicas; diagnóstico y tratamiento",

Lieberman P, Anderson JA (Hrsg.), Humana Press,

Barcelona, 2004, 1. Auflage, 51-67

50) Kaye WA, Passero MA

Respiratory distress and hypoxemia in systemic mastocytosis.

Chest 75 (1979) 87-88

51) Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P

Anaphylaxis: a review of 266 cases.

Arch Intern Med 155 (1995) 1749-1754

52) Kettelhut BV, Metcalfe DD

Pediatric mastocytosis.

Ann Allergy 73 (1994) 197-201

53) Keyzer JJ, de Monchy JG, van Doormaal JJ, van Voorst Vader PC

Improved diagnosis of mastocytosis by measurement of urinary histamine metabolites.

N Engl J Med 309 (1983) 1603-1605

54) Koide T, Nakajima T, Makifuchi T, Fukuhara N

Systemic mastocytosis and recurrent anaphylactic shock.

Lancet 359 (2002) 2084

55) Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JGR

Anaphylactoid shock following hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis.

J Intern Med 233 (1993) 255-258

56) Lenchner KI, Ditto AM

Idiopathic anaphylaxis.

Allergy Asthma Proc 25 (2004) 54-56

57) Lieberman P

Anaphylaxis.

Med Clin N Am 90 (2006) 77-95

58) Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, Simons FE

Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of allergy, asthma and immunology epidemiology of Anaphylaxis Working Group.

Ann Allergy Asthma Immunol 97 (2006) 596-602

59) Longley J, Duffy TP, Kohn S

The mast cell and mast cell disease.

J Am Acad Dermatol 32 (1995) 545-561

60) Longley BJ, Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu S-Z, Heitjan D, Ma Y

Activating and dominant inactivating c-kit catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis.

Proc Natl Acad Sci USA 96 (1999) 1609-1614

61) Longley BJ, Morganroth GS, Tyrrell L, Ding TG, Anderson DM, Williams DE, Halaban R

Altered metabolism of mast-cell growth factor (c-kit ligand) in cutaneous mastocytosis.

N Engl J Med 328 (1993) 1302-1307

62) Loubeyres S, Léaute-Labrèze C, Roul S, Labbé L, Bioulac-Sage P, Taieb A

Classification et prise en charge des mastocytoses de l'enfant.

Ann Dermatol Venereol 126 (1999) 20-25

63) Lucaya J, Perez-Candela V, Aso C, Calvo J

Mastocytosis with skeletal and gastrointestinal involvement in infancy.

Pediatr Radiol 131 (1979) 363-366

64) Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B

Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to hymenoptera stings.

Lancet 357 (2001) 361-362

65) Ludolph-Hauser D, Schöpf P, Rueff F, Przybilla B

Okkulte kutane Mastozytose.

Hautarzt 52 (2001) 390-393

66) Marshall GD

Idiopathic anaphylaxis.

In: "Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology",

Fauci AS, Lichtenstein LB (Hrsg.), Mosby-Year Book,

St. Louis, 1996, 177-179

67) McKee WD, Cochrane CG, Farr RS

A clinical study of an unusual case of asthma associated with urticaria pigmentosa.

J Allergy 37 (1966) 39-47

68) Merget RD, Maurer AB, Koch U, Gauser A, Ottmann OG, Schultze-Werninghaus G, Seipelt G, Zachgo W, Holzer D, Merer-Sydow J

Histamine release from basophils after in vivo application of recombinant human interleukin-3 in man.

Int Arch Allergy Appl Immunol 92 (1990) 366-374

69) Missbichler A

Diagnostischer Nachweis der Aktivität von Diaminoxidase in Serum oder Plasma.

In: "Histamin-Intoleranz; Histamin und Seekrankheit",

Jarisch R (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,

Stuttgart-New York, 2004, 2. Auflage, 8-14

70) Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G

Epidemiology of life-threatening anaphylaxis: a review.

Allergy 60 (2005) 443-451

71) Müller U, Helbling A, Hunziker T, Wüthrich B, Pécoud A, Gilardi S, Beretta E, Fasel J, Messerli W, Maurer P

Mastocytosis and atopy: a study of 33 patients with urticaria pigmentosa.

Allergy 45 (1990) 597-603

72) Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE

Anaphylaxis after hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa.

J Allergy Clin Immunol 72 (1983) 685-689

73) Murphy M, Walsh D, Drumm B, Watson R

Bullous mastocytosis: a fatal outcome.

Pediatr Dermatol 16 (1999) 452-455

74) Ojeda Martos A, Crespo Erchiga A, Crespo Erchiga V, Sanchez Fajardo F, Sanz Trelles A, Vera Casano A

Telangiectasia maculosa eruptiva persistente con afectación sistémica y evolución postoperatoria fatal.

Actas dermosifiliogr 87 (1996) 539-542

75) Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AEJ

Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis.

J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 153-154

76) Parker RI

Hematologic aspects of systemic mastocytosis.

Hematol Oncol Clin North Am 14 (2000) 557-568

77) Patterson R

Idiopathic anaphylaxis: the evolution of a disease.

Clin Rev Allergy Immunol 17 (1999) 425-447

78) Patterson R, Tripathi A, Saltoun C, Harris KE

Idiopathic anaphylaxis: variants as diagnostic and therapeutic problems.

Allergy Asthma Proc 21 (2000) 141-144

79) Poterack CD, Sheth KJ, Henry DP, Eisenberg C

Shock in an infant with bullous mastocytosis.

Pediatr Dermatol 6 (1989) 122-125

80) Price LA, Safko M

Bee venom allergy in a patient with urticaria pigmentosa.

J Allergy Clin Immunol 79 (1987) 407-409

81) Pumphrey RSH, Roberts ISD

Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions.

J Clin Pathol 53 (2000) 273-276

82) Remy D

Gewebsmastzellen und Mastzellen-Reticulose (Funktionelle Zytologie und Klinik).

Ergebn Inn Med Kinderheilk 17 (1962) 132-189

83) Ring J

Anaphylaxie (anaphylaktoide Reaktionen)

In: „Angewandte Allergologie“, Urban & Vogel Medien und Medizin Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG,

München, 2004, 3. Auflage, 138-143

84) Ring J, Messmer K

Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes.

Lancet 26 (1977) 466-469

85) Ring J, Darsow U

Idiopathic anaphylaxis.

Curr Allergy Asthma Rep 2 (2002) 40-45

86) Roberts LJ

Recurrent syncope due to systemic mastocytosis.

Hypertension 6 (1984) 285-294

87) Roberts LJ II, Anthony LB, Oates JA

Disorders of vasodilator hormones: carcinoid syndrome and mastocytosis.

In: "Williams textbook of endocrinology",

Wilson JD, Foster DW (Hrsg.), Saunders WB Co.,

Philadelphia, 1991, 8. Auflage, 1711-1731

88) Roberts L J, Fields JP, Oates JA

Mastocytosis without urticaria pigmentosa: a frequently unrecognized cause of recurrent syncope.

Trans Ass Am Physicians 95 (1982) 36-41

89) Roberts LJ, Sweetman BJ, Lewis RA, Austen KF, Oates JA

Increased production of prostaglandin D2 in patients with systemic mastocytosis.

N Engl J Med 303 (1980) 1400-1404

90) Roberts LJ, Turk JW, Oates JA

Shock syndrome associated with mastocytosis: pharmacologic reversal of the acute episode and therapeutic prevention of recurrent attacks.

Adv Shock Res 8 (1982) 145-152

91) Rosenbaum KJ, Strobel GE

Anesthetic considerations in mastocytosis.

Anesthesiology 38 (1973) 398-401

92) Sampson HA

Food-induced anaphylaxis.

Novartis Found Symp 257 (2004) 161-171

93) Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, Brown SGA, Camargo CA, Cdyulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW

Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium.

Ann Emerg Med 47 (2006) 373-380

94) Schwartz LB, Irani A-MA

Serum tryptase and the laboratory diagnosis of systemic mastocytosis.

Hematol Oncol Clin North Am 14 (2000) 641-657

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

Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis.

N Engl J Med 316 (1987) 1622-1626

96) Scott HW, Parris WCV, Sandidge PC, Oates JA, Roberts LJ

Hazards in operative management of patients with systemic mastocytosis.

Ann Surg 197 (1983) 507-514

97) Selye H

Diseases.

In: "The mast cells",

Kaliner MA, Metcalfe DD (Hrsg.), Washington Butterworths,

London, 1965, 1. Auflage, 247-300

98) Sibilia J, Geissmann F, Brice P

Réaction anaphylactoïde per-opératoire au cours d'une mastocytose systémique.

Rev rhum 61 (1994) 650-651

99) Sicherer SH, Sampson HA

Food allergy.

J Allergy Clin Immunology 117 (2006) 470-475

100) Simpson JK, Brockow K, Turner ML, Akin C, Metcalfe DD

Generalized erythematous macules and plaques associated with flushing, repeated syncope, and refractory anemia.

J Am Acad Dermatol 46 (2002) 588-590

101) Soter NA

Mastocytosis and the skin.

Hematol Oncol Clin North Am 14 (2000) 537-555

102) Sotlar K, Escibano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torrelo A, Lass U, Horny H-P, Bültmann B

One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes.

AJP 162 (2003) 737-745

103) Sperr WR, Jordan J-H, Fiegl M, Escibano L, Bellas C, Dirnhofer S, Semper H, Simonitsch-Klupp I, Horny H-P, Valent P

Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease.

Int Arch Allergy Immunol 128 (2002) 136-141

104) Stefan F, Krauth M-T, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritsche-Polanz R, Sonneck K, Födinger M, Agis H, Böhm A, Wimazal F, Horny H-P, Valent P

Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes.

Int Arch Allergy Immunol 136 (2005) 273-280

105) Stein DH

Mastocytosis: a review.

Pediatr Dermatol 3 (1986) 365-375

106) Szweda JA, Abraham JP, Fine G, Nixon RK, Rupe CE

Systemic mast cell disease.

Amer J Med 32 (1962) 227-239

107) Theoharides TC, Boucher W, Spear K

Serum IL-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients.

Int Arch Allergy Immunol 128 (2002) 344-350

108) Tirel O, Chaumont A, Écoffey C

Arrêt circulatoire au cours d'une anesthésie chez un enfant porteur d'une mastocytose.

Ann Fr anesth Reanim 20 (2001) 874-875

109) Topar G, Staudacher C, Geisen F, Gabl C, Fend F, Herold M, Greil R, Fritsch P, Sepp N

Urticaria pigmentosa: a clinical, hematopathologic, and serologic study of 30 adults.

Am J Clin Pathol 109 (1998) 279-285

110) Travis WD, Li C-Y, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG

Systemic mast cell disease: analysis of 58 cases and literature review.

Medicine 67 (1988) 345-368

111) Turk J, Oates JA, Roberts LJ

Intervention with epinephrine in hypotension associated with mastocytosis.

J Allergy Clin Immunol 71 (1983) 189-192

112) Valent P, Horny H-P, Escribano L, Longley B, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM

Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal.

Leuk Res 25 (2001) 603-625

113) Valent P, Escribano L, Parwaresch RM, Schemmel V, Schwartz LB, Sotlar K, Sperr WR, Horny H-P

Recent advances in mastocytosis research.

Int Arch Allergy Immunol 120 (1999) 1-7

114) Valent P, Horny H, Li C et al.

Mastocytosis.

In: "World health organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue",

Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J (Hrsg.), IARC press,

Lyon, 2001, 293-302

115) Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny H-P, Metcalfe DD

Smouldering mastocytosis: a novel subtype of systemic mastocytosis with slow progression.

Int Arch Allergy Immunol 127 (2002) 137-139

116) Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny H-P

Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms.

J Allergy Clin Immunol 114 (2004) 3-10

117) Valent P, Horny H, Li C, Longley B, Metcalfe D, Parawesch R et al.

Mastocytosis.

In: „Pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue“, Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J (Hrsg.), Lyon: IARC Press, 2001, 293-302

118) Vaughan STA, Jones GN

Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia.

Anaesthesia 53 (1998) 804-809

119) Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Oude Elberink JNG, Kluin-Nelemans JC, Dubois AEJ

Mastocytosis and adverse reactions to biogenic amines and histamine-releasing foods: what is the evidence?

Neth J Med 63 (2005) 244-249

120) Walton J

Mastocytosis/vasodilatory shock in a 25-year-old-woman.

J Emerg Nurs 15 (1989) 356-357

121) Wantke F

Diaminoxidase.

In: "Histamin-Intoleranz; Histamin und Seekrankheit",

Jarisch R (Hrsg.), Georg Thieme Verlag,

Stuttgart-New York, 2004, 2. Auflage, 5-7

122) Wassermann SI

Anaphylaxis.

In: "Clinical immunology – principles and practice",

Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW Jr. (Hrsg.), Mody,

London, 2. Auflage, 2001, 46.1-46.10

123) Watt JB

Epinephrine in the treatment of systemic mastocytosis.

Amer J Med 64 (1978) 1093-1094

124) Webb L, Green E, Lieberman P

Anaphylaxis: a review of 593 cases.

J Allergy Clin Immunol 113 (2004) 240

125) Webb TA, Li C-Y, Yam LT

Systemic mast cell disease: a clinical and hematopathologic study of 26 cases.

Cancer 49 (1982) 927-938

126) Wolff K, Komar M, Petzelbauer P

Clinical and histological aspects of cutaneous mastocytosis.

Leuk Res 25 (2001) 519-528

127) Wong S, Dykewicz MS, Patterson R

Idiopathic anaphylaxis, a clinical summary of 175 patients.

Arch Intern Med 150 (1990) 1323-1327

128) Worobec AS, Semere T, Nagata H, Metcalfe DD

Clinical correlates of the presence of the Asp816Val c-kit mutation in the peripheral blood mononuclear cells of patients with mastocytosis.

Cancer 83 (1998) 2120-2129

129) Yocum MW, Butterfield JH, Gharib H

Increased plasma calcitonin levels in systemic mast cell disease.

Mayo Clin Proc 69 (1994) 987-990

## APPENDICES

- **APPENDIX I – FRAGEBÖGEN**
- **APPENDIX II – TABELLE MIT LITERATURÜBERSICHT  
ZU BERICHTETER ANAPHYLAXIE BEI  
MASTOZYTOSEPATIENTEN**

## **APPENDIX I – FRAGEBÖGEN**

- **Aufnahmebogen für die Mastozytosesprechstunde**
- **Untersuchungsbogen für die Mastozytosesprechstunde**
- **Fragebogen zu anaphylaktischen Reaktionen**

## Mastozytosesprechstunde- Aufnahmebogen

Patient: \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum: □□.□□.□□□□ Alter: \_\_\_\_  
 Geschlecht: männlich  weiblich

Vorstellungsdatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_  
 Telefonnummer: \_\_\_\_\_  
 e-mail: \_\_\_\_\_  
 Codenummer Patient: \_\_\_\_\_

| Zeichen und Symptome  | J                        | F                        |
|---|--------------------------|--------------------------|
| <b>Kutane Manifestationen</b>   |                          |                          |
| Urticaria pigmentosa  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| TEMP  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pruritus  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Blasenbildung   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rosacea   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Andere _____  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Mastzell-Mediator-Release-Syndrom</b>  |                          |                          |
| Episodisches Flushing   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Abdominale Schmerzen  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gastrointestinale Beschwerden (Durchfall)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Peptisches Ulkus, Refluxösophagitis   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rhinitis, Atemnot, Giemen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kopfschmerzen   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Herzpochen / Tachykardie  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Episodische Hypotonie/ Kreislaufstörung   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schwächegefühl  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Anaphylaxie oder Kollaps, Syncope (extra Zettel)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Atopie, Allergie (auch FA)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Psychologische Beschwerden (Konzentrationsverlust<br>(Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsveränderung)                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Organinfiltration in vorgehenden Untersuchungen</b>  |                          |                          |
| Hepatomegalie   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Splenomegalie   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lymphadenopathie  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Muskuloskeletale Schmerzen  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Arthralgien   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Blutveränderungen (Unterlagen)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Laboratorveränderungen (Unterlagen)   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Konstitutionelle Symptome</b>  |                          |                          |
| Abgeschlagenheit, Fatigue   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fieber  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Gewichtsverlust   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <b>Andere Symptome</b> _____  |                          |                          |
| <b>Andere Erkrankungen</b> _____  |                          |                          |
| <b>Beginn und Verlauf</b>   |                          |                          |
| Beginn der Symptome _____   |                          |                          |
| Diagnosestellung _____  |                          |                          |
| Dauer der Symptome _____  |                          |                          |
| Haut wird in letzten Jahr besser <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> |                          |                          |
| Andere Symptome besser <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/>           |                          |                          |

|  |                          |
|--|--------------------------|
| <b>Klassifikation</b>  |                          |
| Knochenmark: Normal  | <input type="checkbox"/> |
| Fokal  | <input type="checkbox"/> |
| Diffus/ Hyperplastisch   | <input type="checkbox"/> |
| Tryptase: _____ ng/ml  |                          |
| MIAA (Urin): _____ ng/ml   |                          |
| Klassifikation: _____  |                          |
| <b>Provokationsfaktoren</b>  |                          |
| <b>Hautaufschwellung/Juckreiz durch</b>  |                          |
| Mechanisch /Reiben   | <input type="checkbox"/> |
| Hitze/Wärme  | <input type="checkbox"/> |
| Kälte  | <input type="checkbox"/> |
| Körperl. Anstrengung   | <input type="checkbox"/> |
| Stress   | <input type="checkbox"/> |
| Alkohol  | <input type="checkbox"/> |
| Andere:-----   |                          |
| -----  |                          |
| Auch ohne bekannten Auslöser   | <input type="checkbox"/> |
| <b>Flush</b>   |                          |
| Auslöser:-----   | <input type="checkbox"/> |
| -----  |                          |
| Auch ohne bekannten Auslöser   | <input type="checkbox"/> |
| <b>Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln</b>                                     |                          |
| Reaktion:-----   | <input type="checkbox"/> |
| -----  |                          |
| Auslösende Nahrungsmittel:-----  |                          |
| -----  |                          |
| Auch ohne diese Auslöser   | <input type="checkbox"/> |
| <b>Keine Reaktion</b> (vertragen seit Diagnosestellung) <input type="checkbox"/> |                          |
| Bienen-/Wespenstich (ggf. Med: _____)  | <input type="checkbox"/> |
| Aspirin/ASS (ggf. Med: _____)  | <input type="checkbox"/> |
| Andere Schmerzmittel(welche, Med: _____)   | <input type="checkbox"/> |
| Allgemeinnarkosen (ggf. Prämed: _____)   | <input type="checkbox"/> |
| RKM (ggf. Prämed: _____)   | <input type="checkbox"/> |
| Alkohol  | <input type="checkbox"/> |
| <b>Kardinalsymptome</b>  |                          |
| _____  |                          |
| _____  |                          |
| <b>Akute Medikation</b>  |                          |
| _____  |                          |
| _____  |                          |

Dr. med. Knut Brockow

**Kurzbeschreibung Hautveränderungen:**

## SCORUP

Anteil befallener Haut (%) \_\_\_\_\_, >10% Befall \_\_\_\_\_  
 Regionen: \_\_\_\_\_  
 Anzahl der Hautläsionen (bei < 100): \_\_\_\_\_  
 Verteilungsmuster (falls nicht disseminiert): \_\_\_\_\_

**Darier-Zeichen** positiv  negativ   
 wo? \_\_\_\_\_

**Größe der Läsionen**  
 Mittlerer Durchmesser: \_\_\_\_\_ mm  
 Maximaler Durchmesser: \_\_\_\_\_ mm

**Dichte der Läsionen (handgroßes Areal):**

In dichtestem Areal \_\_\_\_\_ % der Haut befallen  
 In „typischem“ Areal \_\_\_\_\_ % der Haut befallen

**Konfluenz einzelner Läsionen**

- Diffus
- Meistens konfluerend
- Konfluerend wie einzeln
- Meistens einzeln
- Nur einzeln

**Farbe der Hautläsionen**

Telang.-depigmentiert   
 Rotbraun   
 \_perpigmentiert   
 Gelblich   
 Lupoides Infiltrat (0-III)

**Morphologie**

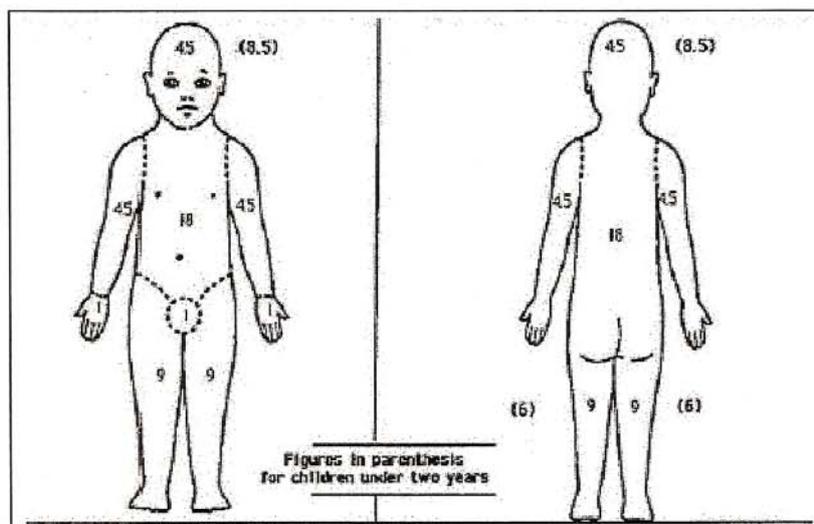
Makula   
 Papula (≤5mm)   
 Nodulus (5-20mm)   
 Plaque (≤20mm)   
 Tumor

**Foto durchgeführt**

**Biopsie durchgeführt**   
 (Kontaktadresse: \_\_\_\_\_)

**Mittlere Stärke der Läsionen**

Infiltriert   
 Starkes Erythem/Hyperpigmentierung   
 Mittleres Erythem/Hyperpigmentierung   
 Schwaches Erythem/Hyperpigmentierung



Allergieabteilung der Dermatologischen Klinik und Poliklinik am Biederstein  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring)  
Biedersteiner Str. 29, D-80802 München

**Fragebogen zu anaphylaktischen Reaktionen**

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
 Vorname: \_\_\_\_\_ weibl. , männl.  Weitere Testung: \_\_\_\_\_  
 Geb.-Datum: \_\_\_\_\_ Testarzt: \_\_\_\_\_  
 Diagnose: \_\_\_\_\_ Station/Poliklinik: \_\_\_\_\_

|  | 1. Reaktion | 2. Reaktion | 3. Reaktion |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Datum der Reaktion:<br>(Monat/Jahr)  |             |             |             |
| Mögliche Auslöser:<br>Nahrungsmittel   |             |             |             |
| Medikamente:<br>(Name, Inhaltsstoffe,<br>Anwendungsart,<br>weshalb)              |             |             |             |
| Insektenstich:<br>(Insekt, Lokalisation)   |             |             |             |
| nicht sicher   |             |             |             |
| Andere Auslöser  |             |             |             |
| Wie viele Minuten<br>nach dem Auslöser<br>kam es zu allge-<br>meinen Beschwerden |             |             |             |

| Symptomatik<br>(bitte durch Zahlen Ablauf<br>angeben) | 1. Reaktion | 2. Reaktion | 3. Reaktion |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Juckreiz palmar/plantar                               |             |             |             |
| Juckreiz genital                                      |             |             |             |
| Juckreiz am ganzen Körper                             |             |             |             |
| Hitzegefühl   |             |             |             |
| Aufschwellung Hautläsionen                            |             |             |             |
| Flushing  |             |             |             |
| Gesichtsschwellung                                    |             |             |             |
| Rhinitis  |             |             |             |
| Konjunktivitis  |             |             |             |
| Kloß-/Engegefühl im Hals                              |             |             |             |
| Hustenreiz  |             |             |             |
| Atemnot   |             |             |             |
| Bauchschmerzen  |             |             |             |
| Übelkeit  |             |             |             |
| Erbrechen   |             |             |             |
| Durchfall   |             |             |             |
| Schwindel   |             |             |             |
| Herzklopfen/schneller Herzschlag                      |             |             |             |
| Kreislaufstörung/Blutdruckabfall                      |             |             |             |
| Schwächegefühl  |             |             |             |
| Angst   |             |             |             |
| Kopfschmerzen   |             |             |             |
| Bewusstlosigkeit (Dauer?)                             |             |             |             |
| Sonstiges   |             |             |             |

| Schwerste<br>Reaktion:         |             |        |      |             |
|--------------------------------|-------------|--------|------|-------------|
|                                |             | selbst | Arzt | Krankenhaus |
| Sofortbehandlung<br>Medikation | 1. Reaktion |        |      |             |
|                                | 2. Reaktion |        |      |             |
|                                | 3. Reaktion |        |      |             |

Hatten Sie nach der letzten Allgemeinreaktion nochmals Kontakt zum möglichen Auslöser?  ja  nein

Reaktion?

Sind Ihnen aus Ihrer Familie ähnliche Reaktionen bekannt?

Leiden Sie oder jemand aus Ihrer Familie an einer der folgenden Erkrankungen?

Sie: Heuschnupfen: Asthma: atopisches Ekzem: andere Allergien:

Familie: Heuschnupfen: Asthma: atopisches Ekzem: andere Allergien:

Nennen Sie Erkrankungen, die bei Ihnen festgestellt worden sind (Schilddrüse, Diabetes mellitus, Hypotonie, Hypertonie, etc.)?

Nehmen Sie Medikamente ein?

β-Blocker?

PC-Hofmann  
03.12.03

## **APPENDIX II – TABELLE MIT VERÖFFENTLICHTEN FÄLLEN VON ANAPHYLAXIE BEI MASTOZYTOSE**

| Literaturstelle   | berichteter Auslöser  | anaphylaktische Reaktion  | Kategorie Mastozytose   |
|---|---|---|-------------------------|
| Bandmann H-J, Kaess H, Langer H-D; Mastozytose unter dem Bild einer Nahrungsmittelallergie; Hautarzt 34 (1983); 217-220   | P-1:Alkohol; P-2: körperliche Anstrengung; P-3: ASS; P-4: RKM; P-1 - P-5 u. P-7 - P-9: Absetzen von Antihistaminika; P-6: psychischer Stress; P-5: endoskopische Alkoholprovokation | P-1 - P-3: Durchfall, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Fieber, Flushing; P-4: Schock mit Bewusstlosigkeit; P-5: Flush, Tachykardie, Kopfschmerz, Durchfall  | SM und UP               |
| Biedermann T, Rueff F, Sander CA, Przybilla B; Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels; Br J Dermatol 141 (1999) 1110-1112                              | P-1 u. P-2: Wespenstich; P-3: Sauna und kaltes Bad  | P-1 u. P-2: Ohnmacht; P-2: Dyspnoe und Kreislaufprobleme  | KM (TEMP)               |
| Bloom G, Duner H, Pernow B, Windberg J, Zetterström R; Spontaneous histamine shocks in urticaria pigmentosa; Acta paediatr 47 (1958) 152-162  | p: unbekannt  | p: Flushing, Erbleichen, wird schlapp, Ohnmacht für einige Minuten, Entwicklung von weißen rot-umrandeten Papeln über Hautläsionen, bullöse Transformation einiger Läsionen   | KM (UP)                 |
| Bory ML.; Urticaire pigmentaire; crises nitritoïdes occasionnées par des applications cryothérapiques; Bull. Soc. Franc Derm Syph 34 (1927) 75  | p: Kryotherapie an Hautläsionen   | p: Flush, Dyspnoe, Angst, Brustschmerzen, Schwäche, Tachykardie, Übelkeit, Tendenz zur Ohnmacht   | KM                      |
| Brinkmann E; Mastzellenreticulose (Gewebsbasophilom) mit histaminbedingtem Flush und Übergang in Gewebsbasophilen-Leukämie; Schweiz Med Wochenschr 89 (1959) 1046-1048  | P-1 - P-3: unbekannt  | P-1: Hitzegefühl, Flushing, Kopf- und Brustschmerzen, Tachykardie, Atemnot, später Fieber (39 - 40°C); P-2: Flushing, Hypotension, Kollaps, Schüttelfrost, Fieber; P-3: nicht messbarer BD, Bewusstseinsstrübung, Harninkontinenz | Mastzell-Leukämie       |
| Brogren N, Duner H, Hamrin B, Pernow B, Theander G, Waldenström J; Urticaria pigmentosa (mastocytosis): a study of nine cases with special reference to the excretion of histamine in urine; Acta Med Scand 163 (1959) 223- 233 | P: ASS  | P: Übelkeit, Erbrechen, Kribbeln, Flushing und Ausschlag am ganzen Körper, Ödem an Gesicht und Armen, Tachykardie, RR-Abfall, Herzfrequenzanstieg, Temperaturabfall auf 36°C, Ohnmacht  | KM (UP)                 |
| Butterfield JH, Kao PC, Klee GG, Yocum MW; Aspirin idiosyncrasy in systemic mast cell disease: a new look at mediator release during aspirin desensitization; Mayo Clin Proc 70 (1995) 481-487                                  | P-1:Aspirin; P-2: Naproxen; P-3 u. P-4: unbekannt; P-5 - P-7: Aspirin-Desensibilisierung;   | P-1 u. P-2: Hypotension; P-3: Flushing, Hypotension, Bauchkrämpfe, Wärmegefühl, Pruritus, nasale Obstruktion; P-4: Flushing, Nausea, Schwitzen; P-5: Hypotension, Nausea, Schwitzen, Bauchkrämpfe; P-6: Hypotension               | SM ohne Hautbeteiligung |
| Caplan RM; The natural course of urticaria pigmentosa; Arch Dermatol 87 (1963) 146-157  | P: Bienenstich  | P: Schock, Ohnmacht   | SM                      |
| Clemett AR, Fishbone G, Levine RJ, Everette James A, Janower M; Gastrointestinal lesions in mastocytosis; Am J Roentgenol, Rad Therapy & Nuclear Med 103 (1968) 405-412   | P: Penicillin   | P: Urticaria, Durchfall   | SM                      |

| Literaturstelle  | berichteter Auslöser  | anaphylaktische Reaktion  | Kategorie Mastozytose    |
|--|---|---|--------------------------|
| Crawhall JC, Wilkinson RD; Systemic mastocytosis: management of an unusual case with histamine (H1 and H2) antagonists and cyclooxygenase inhibition; Clin Invest Med 10 (1987) 1-4                  | P-1: Indomethacin; P-2 u.P-3: unbekannt; P-4 u. P-5: Aspirin  | P-1 - P-3: Schwindel, Herzklopfen, Engegefühl in Brust, Dyspnoe, Flushing, Schwitzen, partielle Bewusstseinsbeeinträchtigung, Hypotension; P-4: Flushing, Parästhesien an Fingern, Tachykardie; P-5: Flushing, Herzklopfen, Engegefühl in Brust | SM und UP                |
| Davis MMJ, Lawler JC, Higdon RS; Studies on an adult with urticaria pigmentosa; AMA Arch. Derm Syph (Chic.) 77 (1958) 224-226  | P-1 u.P-2: Absetzen von Antihistaminika   | P-1 u.P-2: Flushing, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen   | KM                       |
| Demis DJ, Walton MD, Higdon RS; Histaminuria in urticaria pigmentosa: a clinical study and review of recent literature with definition of the mastocytosis syndrome; Arch Dermatol 83 (1961) 127-138 | P-1: unbekannt; P-2: Blasenentzdg., antibiotische Behandlung  | P-1: Wärmegefühl, Flushing, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen; P-2: Oligurie, Kopfschmerzen, Flushing, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen  | KM (UP)                  |
| Desborough JP, ITaylor, Hattersley A, Garden A, Wolff A, Bloom SR, Morgan M; Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis; Br J Anaesth 65 (1990) 833-836                       | P-1: Mahlzeit; P-2: Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts; P-3: während Nadelbiopsie des Pankreasschwanzes, 255 Min. nach Anästhesie-Induktion | P-1: Flushing, Ohnmacht, Hypotension, Zyanose; P-2: akuter Kreislaufzusammenbruch mit Hypotension und Flushing; P-3: Flushing, Hypotension, 1 Stunde lang Anurie  |                          |
| Dewar WA, Milne JA; Bullous urticaria pigmentosa; AMA Arch Derm Syph (Chic.) 71 (1955) 717-721   | p: unbekannt  | p: Pruritus, Dyspnoe, Zyanose, Entstehung neuer Blasen  | KM (bullöse Mastozytose) |
| Dodd NJ, Bond MG; Fatal anaphylaxis in systemic mastocytosis; J Clin Pathol 32 (1979) 31-34  | P-1 u. P-2: unbekannt   | P-1: Flushing, Pruritus, Erbrechen, Durchfall; P-2: Dyspnoe, Kollaps, nicht messbarer Blutdruck und Puls, akutes Nierenversagen, Tod  | SM ohne Hautbeteiligung  |
| Ende N, Cherniss E I; Splenic mastocytosis; Blood 13 (1958) 631-641  | P: unbekannt  | P: blutunterlaufene Augen, Tachykardie, Herzklopfen, retrobulbäre Kopfschmerzen, nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Giemen, Schwitzen, Übelkeit  | SM ohne Hautbeteiligung  |
| Engler RJM, Davis WS; Rush hymenoptera venom immunotherapy: successful treatment in a patient with systemic mast cell disease; J Allergy Clin Immunol 94 (1994) 556-559                              | P-1: unbekannt; P-2: Insektenstich  | P-1: spontane Anaphylaxie mit Unwohlsein, Bauchschmerzen, Hypotension; P-2: Hypotension   | ISM                      |

| Literaturstelle   | berichteter Auslöser   | anaphylaktische Reaktion  | Kategorie Mastozytose   |
|---|--|---|---|
| Florian S, Krauth M-T, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritsche-Polanz R, Sonneck K, Födinger M, Agis H, Böhm A, Wimazal F, Horny H-P, Valent P; Indolent systemic mastocytosis with elevated serum tryptase, absence of skin lesions, and recurrent severe anaphylactoid episodes; Int Arch Immunol 136 (2005) 273-280 | P1-1: Ameisenbisse; P1-2: Wespenstich; P2 - P9: keine Beschreibung von Auslöser und Ablauf                   | P1-1 u. P1-2: schwere anaphylaktoide Reaktion   | P1 - P3: SM ohne Hautbeteiligung; P4 - P9: SM mit Hautbeteiligung |
| Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U; Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients; J Allergy Clin Immunol 100 (1997) 11-15  | P1 - P10: Hymenopterenstiche; P8-2: Dosissteigerung bei Hyposensibilisierung gegen Bienengift                | P1-P10: Hypotension; P1-P6: gastrointestinale und respiratorische Symptome; P8-2: systemische Symptome  | P3, P4 u. P10: SM und UP; P5 - P7: UP                             |
| Geerlings SE, Canninga-v Dijk RM; A patient resuscitated after an insect sting: a clinival pathological conference; Neth J Med 58 (2001) 45-51  | P: Wespenstich   | P: Kollaps, Kreislaufstillstand, erfolgreiche Wiederbelebung  | SM mit Hautbeteiligung  |
| Golitz LE, Weston WL, Lane AT; Bullous mastocytosis: diffuse cutaneous mastocytosis with extensive blisters mimicking scaled skin syndrome or erythema multiforme; Pediatr Dermatol 1 (1984) 288-294  | p1: Nahrungsmittel; p2, p3-1 u. p3-2: unbekannt  | p1: Giemen, Entwicklung von Urticaria und riesigen Blasen; p2: Blasenentwicklung, Bauchkrämpfe, Hämatemesis; p3-1: Urticaria, Schwellen der rechten Gesichtseite, Blasenentwicklung, Giemen, Erbrechen, Durchfall; p3-2: massive Blasenentwicklung, Erbrechen, Durchfall, Ohnmacht, Tod | p1 - p3: CM (bullöse Mastozytose)                                 |
| Gonera RK, Oranje WA, Wolffenbuttel BHR; Shock of unknown origin-think of mastocytosis; Neth J Med 50 (1997) 165-169  | P-1: intraartikuläre Injektion von Lidocain und Methylprednisolon; P-2: Sinaspril (enthält 60mg Paracetamol) | P-1: nach 2 Stunden Kopfschmerzen und Übelkeit, Ohnmacht, Hypotension, Tachykardie, Temp. 39°C, erythematöse Läsionen am Stamm; P-2: Kopfschmerzen, Übelkeit, Ohnmacht, Hypotension, Tachykardie, Temperatur 38°C, erythematöse Flecken und Teleangiectasien am Stamm, Zyanose, Dyspnoe | SM  |
| Greenblatt EP, Chen L; Urticaria pigmentosa: an anesthetic challenge; J Clin.Anesth 2 (1990) 108-115  | P: unbekannt   | P: Flushing, Durchfall, Bauchschmerzen, Benommenheit, Herzklopfen   | KM (UP)   |
| Groeneveld PHP, Stehouwer CDA, Strack van Schijndel RJM; Gegeneraliseerde mastocytose; te overwegen na een reanimatie; Ned Tijdschr Geneesk 135 (1991) 1758-1761  | P: Flucloxacillin und Ibuprofen  | P: Schwitzen, Herzklopfen, Sinustachykardie, respiratorische Insuffizienz, Zyanose, Bronchospasmus, Hypotension   | SM und UP   |
| Hamrin B; Release of histamine in urticaria pigmentosa; Lancet 1 (1957) 867-868   | P: ASS   | P: Hypotension, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen, Temperaturabfall (96,1 F)   | KM (UP)   |
| Hansen U, Wiese R, Knolle J; Schock und Gerinnungsstörungen bei systemischer Mastozytose; Dtsch Med Wochenschr 119 (1994) 1231-1234   | P:Bier (3-4l) und Schnaps  | P: Abgeschlagenheit, Wärmegefühl, Erbrechen, Bewusstlosigkeit   | SM und UP vom nodulären Typ                                       |

| Literaturstelle  | berichteter Auslöser   | anaphylaktische Reaktion  | Kategorie Mastozytose             |
|--|--|---|-----------------------------------|
| Herxheimer A; Urticaria pigmentosa with attacks of flushing; Brit J Derm 70 (1958) 427-428   | P-1 - P-8: unbekannt   | P-1: Flushing, Kopfschmerzen, nasale Obstruktion, teilweise zusätzlich Schwäche, Temperaturerhöhung, Übelkeit, Stuhldrang und/oder Ohnmacht; P-2 - P-5: zusätzlich Erbrechen; P-6 u. P-7: zusätzlich Harninkontinenz; P-8: Flushing, Hypotension, Kopfschmerzen, nasale Obstruktion | KM (UP)                           |
| Herzberg JJ; Die Störungen der Blutgerinnung und deren Bedeutung für die Pathogenese der cutanen Mastozytose; Arch klin exp Derm 208 (1959) 559-578                        | p: heißes Bad  | p: Ohnmacht   | KM (diffuse kutane Mastozytose)   |
| Horan RF, Austen KF; Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital; J Invest Dermatol 96 (1991) 5S-14S | P1: Hymenopterenstich; P2 - P15: unbekannt   | P1: Anaphylaxie; P2 - P9: Kreislaufzusammenbruch, teils Ohnmacht; P2 - P7: zusätzlich Hypotension; P10 - P15: Ausschlag, Tachykardie  | P1 - P15: SM                      |
| Hosking MP, Warner MA; Sudden intraoperative hypotension in a patient with asymptomatic urticaria pigmentosa; Anesth Analg 66 (1987) 344-346                               | P: Anästhesie (Thiopental, Succinylcholin, Enfluran, NO, Oxymorphon, Metocurin)                            | P: 90 Minuten nach Anästhesie-Einleitung Hypotension, Flushing  | KM (UP)                           |
| Kaye WA, Passero MA; Respiratory distress and hypoxemia in systemic mastocytosis; Chest 75 (1979) 87-88  | P-1: unbekannt; P-2: Aspirin, Trimethobenzamid; P-3: Meperidin-Hydrochlorid, Scopolamin vor Zahnextraktion | P-1: Kopfschmerzen, Pruritus, Rhinorrhoe, Durchfall, Erbrechen; P-2: Dyspnoe, Engegefühl in der Brust, Fieber (39°C), Hypotension, Schüttelfrost; P-3: 24 Stunden nach Eingriff Fieber, Hypotension, Tachykardie, Kopfschmerzen, Rhinorrhoe, Erbrechen, Durchfall                   | SM                                |
| Koide T, Nakajima T, Makifuchi T, Fukuhara N; Systemic mastocytosis and recurrent anaphylactic shock; Lancet 359 (2002) 2084   | P-1 u. P-2: unbekannt  | P-1: Flushing, Herzklopfen, Ohnmacht; P-2: Ohnmacht, Koma, Zyanose, nicht tastbarer Puls, Bradykardie   | SM mit Hautbeteiligung            |
| Kors JW, van Doormaal JJ, de Monchy JGR; Anaphylactoid shock following hymenoptera sting as a presenting symptom of systemic mastocytosis; J Intern Med 233 (1993) 255-258 | P1: RKM; P2 -P6: Wespenstich; P7: unbekannt  | P1-P6: anaphylaktischer Schock; P7: Dyspnoe, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen  | P1 -P4: SM                        |
| Kränke B, Sturm G, Aberer W; Negative venom skin test results and mastocytosis; J Allergy Clin Immunol 113 (2004) 180-181  | P1 u. P2: Hymenopterenstich  | P1 u. P2: anaphylaktische Reaktion  | P1 u. P2: SM ohne Hautbeteiligung |
| Lerno G, Slaats G, Coennen E, Herregods L, Rolly G; Anesthetic management of systemic mastocytosis; Br J Anesth 65 (1990) 254-257  | P-1: Zahnbehandlung; P-2: Injektion von Lokalanästhetika; P-3: Z. n. Operation                             | P-1: Ohnmacht, Dyspnoe; P-2: Flushing, Dyspnoe; P-3: Bauchkrämpfe, Durchfall, Flushing, Erbrechen   | SM und UP                         |
| Lucaya J, Perez-Candela V, Aso C, Calvo J; Mastocytosis with skeletal and gastrointestinal involvement in infancy; Pediatr Radiol 131 (1979) 363-366                       | p: unbekannt   | p: Tachykardie, respirator. Distress, Herzstillstand, Tod   | KM (bullöse Mastozytose)          |

| Literaturstelle  | berichteter Auslöser   | anaphylaktische Reaktion  | Kategorie Mastozytose    |
|--|--|---|--------------------------|
| Ludolph-Hauser D, Rueff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B; Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to hymenoptera stings; Lancet 357 (2001) 361-362   | P1 - P11: Hymenopteren gift  | P1 - P11: schwere anaphylaktische Reaktion  |                          |
| McKee WD, Cochrane CG, Farr RS; A clinical study of an unusual case of asthma associated with urticaria pigmentosa; J Allergy 37 (1966) 39-47  | p: Milchprodukte, Zitrusfrüchte, Schweinefleisch, Aufregung, Zigarettenrauch, schwere Stürze   | p: Flushing, Asthma, Temp.anstieg, Bauchkrämpfe, Erbrechen, Durchfall, gelegentlich Zyanose und Schock; nach einigen Stunden Auftreten von bullösen Hautläsionen  | KM (UP)                  |
| McKellar M, Hall GF; Systemic mast cell disease with hereditary spherocytosis: report of a case; New Zeal Med J 59 (1960) 151-156  | P: unbekannt   | P: Kopfschmerzen, Ohnmacht  | SM und UP                |
| Müller UR, Horat W, Wüthrich B, Conroy M, Reisman RE; Anaphylaxis after hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa; J Allergy Clin Immunol 72 (1983) 685-689   | P1-1 u. P1-2: Stich von Honigbiene in Finger; P2-1: Wespenstiche auf Brust und Rücken; P2-2: Wespenstich; P3: Wespenstich am linken Handgelenk | P1-1: Schwindel, Ohnmacht, Erbrechen, retrosternale Schmerzen, Dyspnoe, Hypotension; P1-2: Ohnmacht für 10 Minuten, Zyanose, Dyspnoe, Hypotension, Bradyarrhythmie; P2-1: Übelkeit, Erbrechen, Harn- und Stuhlinkontinenz; P2-2: Ohnmacht, Hypotension; P3: Kribbeln erst in Händen, dann am ganzen Körper, Flush, fühlt sich kalt und feucht, Dyspnoe, Ohnmacht, Harn- und Stuhlinkontinenz, Hypotension | P1 - P3: KM (UP)         |
| Müller U, Helbling A, Hunziker T, Wüthrich B, Péroud A, Gilardi S, Beretta E, Fasel J, Messerli W, Maurer P; Mastocytosis and atopy: a study of 33 patients with urticaria pigmentosa; Allergy 45 (1990) 597-603                                       | P1 - P5: Hymenopterenstiche  | P1 - P5: Schock; P1-P3: zusätzlich schwere Dyspnoe; P4 u. P5: generalisierte Urtikaria  | P1 - P5: KM (UP)         |
| Murphy M, Walsh D, Drumm B, Watson R; Bullous mastocytosis: a fatal outcome; Pediatr Dermatol 16 (1999) 452-455  | p-1: Nahrungsmittel (Orangen, Erdbeeren), inhalative Allergene (Katzenhaare), Umweltstimuli (Einkaufszentren); p-2: unbekannt                  | p-1: vermehrte Blasenbildung, Erbrechen; p-2: wiederholtes Erbrechen, plötzlicher Kollaps, Atem- und Kreislaufstillstand, generalisierte Blasenbildung, Tod   | KM (bullöse Mastozytose) |
| Mutter R, Tannenbaum M, Ultmann J; Systemic mast cell disease; Ann Intern Med 59 (1963) 887-906  | P-1: Aspirin; P-2: unbekannt; P-3: Leurocristin ( Alkaloid-Derivat)  | P-1: Fieber (104 F), Hypotension; P-2: Fieber (104 F), Flushing, Tachykardie, Giemen, Pruritus, Dermographismus; P-3: respiratorischer Distress, Hypotension, Flushing  | SM                       |
| Ojeda Martos A, Crespo Erchiga A, Crespo Erchiga V, Sanchez Fajardo F, Sanz Trelles A, Vera Casano A; Telangiectasia maculosa eruptiva persistente con afectacion sistematica y evolucion postoperatoria fatal; Actas dermosifiliogr 87 (1996) 539-542 | P: Z. n. Resektion von großzelligem Lungenkarzinom   | P: Lungenödem, refraktäre Hypoxie, Schock, Tod am 3. postoperativen Tag   | SM mit TMEP              |
| Orkin M, Good RA, Clawson CC, Fisher I, Windhorst DB; Bullous mastocytosis; Arch Derm 101 (1970) 547-564   | p-1 u. p-2: Weglassen von Diphenhydramin   | p-1: Flushing, Dyspnoe, Zyanose, Tachykardie; p-2: Apnoe, Bauchschmerzen, Aufstoßen, Blähungen, Durchfall   | KM (bullöse Mastozytose) |

| Literaturstelle  | berichteter Auslöser  | anaphylaktische Reaktion  | Kategorie Mastozytose               |
|--|---|---|-------------------------------------|
| Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormaal J J, Dubois AEJ; Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis; J Allergy Clin Immunol 99 (1997) 153-154 | P1, P2-1 u.P2-3: Wespenstich; P2-2: Erhaltungsdosis bei Hyposensibilisierung gegen Wespengift | P1: Ohnmacht, Dyspnoe, Hypotension, Tachykardie, dann nicht mehr messbarer Puls, Herzstillstand; P2-1: systemische Reaktion; P2-2: systemische Reaktion; P2-3: Ohnmacht, Hypotension, Dyspnoe, Koma, Zyanose, Tod   | P1 u. P2: SM und UP                 |
| Poterack CD, Sheth KJ, Henry DP, Eisenberg C; Shock in an infant with bullous mastocytosis; Pediatr Dermatol 6 (1989) 122-125  | p: unbekannt  | p: Schock, Hypotension, Tachykardie   | KM (bullöse Mastozytose)            |
| Price LA, Safko M; Bee venom allergy in a patient with urticaria pigmentosa; J Allergy Clin Immunol 79 (1987) 407-409  | P: Bienenstich  | P: Ohnmacht, generalisierte Anschwellung, Hypotension, Giemen   | KM (UP)                             |
| Rabinovich S, Ley DCH; Mast cell disease; Canad Med Ass J 89 (1963) 770-775  | P-1 - P-3: unbekannt; P-4: Aspirin; P-5: Codein   | P-1: Fieber, Schwindel, Flushing, Erbrechen; P-2: Kopfschmerzen, Tachykardie, Flushing, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; P-3: Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel; P-4 u. P-5: Aufschwellen der Hautläsionen, Pruritus, Flushing, Fieber, Übelkeit, Erbrechen  | SM und UP                           |
| Reilly EB, Shintani J, Goodman J; Systemic mast-cell disease with urticaria pigmentosa; Arch Dermatol 71 (1955) 561-569  | P: unbekannt  | P: Schüttelfrost, Fieber (105 F), Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Tachykardie, Hypotension   | SM mit Hautbeteiligung              |
| Remy D; Das klinische Bild der Mastozytose; Verhandl Dtsch Gesellsch Inn Med 65 (1959) 188-190   | P: unbekannt  | P: Flushsyndrom, Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Temperaturanstieg  |                                     |
| Ridell B, Olafsson JH, Roupe G, Swolin B, Granerus G, Rödger S, Enerbäck L; The bone marrow in urticaria pigmentosa and systemic mastocytosis; Arch Dermatol 122 (1986) 422-427  | P: unbekannt  | P: Flushing, Hypotension, Synkope   | SM und UP                           |
| Robbins AH, Schimmel EM, Rao KCVG; Gastrointestinal mastocytosis: radiologic alterations after ethanol ingestion; Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 115 (1972) 297-299  | P: Alkohol  | P: Flushing, Bauchkrämpfe   | SM mit Hautbeteiligung              |
| Roberts L J, Fields JP, Oates JA; Mastocytosis without urticaria pigmentosa: a frequently unrecognized cause of recurrent syncope; Trans Assoc Am Physicians 95 (1982) 36-41   | <b>P1-1 - P21:</b> unbekannt; <b>P1-2 u. P2-2:</b> Aspirin                                    | <b>P1 - P21:</b> Synkope; <b>P1-1 - P19:</b> Herzklopfen, Tachykardie; <b>P1-1 - P16:</b> zusätzl. Bauchkrämpfe, Durchfall; <b>P1-1 - P11:</b> zusätzlich Dyspnoe, Parästhesien, Übelkeit, Erbrechen; <b>P1-1 - P7:</b> zusätzlich Brustschmerzen; <b>P1-2 u. P2-2:</b> Hypotension   |                                     |
| Roberts LJ, Sweetman BJ, Lewis RA, Austen KF, Oates JA; Increased production of prostaglandin D2 in patients with systemic mastocytosis; N Engl J Med 303 (1980) 1400-1404   | P1-1, P1-2, P2-1, P2-2 u. P2-3: unbekannt   | P1-1: Flushing, Hypotension, Tachykardie, Schwindel, gelegentlich Ohnmacht, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen; P1-2: Flushing, Hypotension, Schock, Tod; P2-1: Flushing, Hypotension, Brust- und Bauchschmerzen, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Pruritus, Durchfall; P2-2 u. P2-3: Flushing, Tachykardie | P1: SM ohne Hautbeteiligung; P2: KM |

| Literaturstelle  | berichteter Auslöser   | anaphylaktische Reaktion   | Kategorie Mastozytose   |
|--|--|--|---|
| Roberts LJ, Turk JW, Oates JA; Shock syndrome associated with mastocytosis: pharmacologic reversal of the acute episode and therapeutic prevention of recurrent attacks; Adv Shock Res 8 (1982) 145-152        | <b>P1, P2-1, P3 u. P4:</b> unbekannt; <b>P2-2:</b> unbekannt   | <b>P1, P3 u. P4:</b> Flushing, Schwindel, Ohnmacht; <b>P2-1:</b> Flushing, Hypotension, Ohnmacht; <b>P2-2:</b> Hypotension, Ohnmacht   | <b>P3 u. P4: SM</b>   |
| Roberts LJ.; Recurrent syncope due to systemic mastocytosis; Hypertension 6 (1984) 285-294   | P1-1 - P1-6: unbekannt; P1-7: Morphin; P2 u. P3: unbekannt   | P1-1 - P1-6: Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Flushing, Schwäche der Beine, Unwohlsein, Schwindel, gelegentlich Dyspnoe, Übelkeit; P1-1 u. P1-2: zusätzlich Urticaria, Erbrechen; P1-3 - P1-5: zusätzlich Ohnmacht für 30 - 60 Min.; P1-5: zusätzlich Hypotension, Fieber ( 101 F), Tachykardie; P1-7: starker Tränenfluss, Flushing, Rhinorrhoe, Herzklopfen, leichter Anstieg von Herzfrequenz und BD; P2 u. P3: Flushing, Hypotension | P1: SM ohne Hautbeteiligung   |
| Roberts PL, McDonald HB, Wells RF; Systemic mast cell disease in a patient with unusual gastrointestinal and pulmonary abnormalities; Amer J Med 45 (1968) 638-642   | P: unbekannt   | P: Pruritus, Flushing, Bauchschmerzen, Diarrhoe, gelegentlich Erbrechen  | SM mit Hautbeteiligung  |
| Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T; Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis; N Engl J Med 316 (1987) 1622-1626                   | <b>P1:</b> Penicillin V Potassium; <b>P2:</b> Wespenstich; <b>P3:</b> Sport während Zedernpollenflug bei Zedernpollenallergie; <b>P4:</b> Honigmelone; <b>P5:</b> intradermale Injektion von Antilymphozytenglobulin; <b>P6:</b> 2 Aspirin-Tabletten | <b>P1:</b> Urticaria, Erythem, Hypotension, Bronchospasmus; <b>P2:</b> Hypotension, Bronchospasmus, später Myokardinfarkt; <b>P3:</b> Urticaria, Erythem, Bronchospasmus, Ohnmacht; <b>P4:</b> 120 Minuten nach Essen von Honigmelone Urticaria, Erythem, Bronchospasmus; <b>P5:</b> Bronchospasmus; <b>P6:</b> 60 min nach Aspirin-Einnahme Urticaria, Erythem, Bronchospasmus  | <b>P1 - P6: SM</b>  |
| Scott HW, Parris WCV, Sandidge PC, Oates JA, Roberts LJ; Hazards in operative management of patients with systemic mastocytosis; Ann Surg 197 (1983) 507-514   | P1-1 - P1-3: unbekannt, während Schlaf; P1-4: Geschlechtsverkehr; P2-1, P2-2, P3 u. P4-1: unbekannt; P4-2: Z. n. Cholezystektomie; P4-3: Pontocain und Valium; P4-4: Persantin; P4-5: Nichteinnahme von Med.; P4-6: Lidocain                         | P1-1 - P1-4: Bauchkrämpfe, Durchfall, Flushing, Tachykardie, Hypotension, Ohnmacht für 2 - 4 h; P2-1: kribbelndes Gefühl von Füßen bis Oberschenkel, Flushing; P2-2: zusätzlich Durchfall; P3: Herzklopfen, Flushing, Dyspnoe, Pruritus, Giemen, Hypotension, Ohnmacht, gelegentl. Durchfall; P4-1: Flushing, Dyspnoe, Brustschmerzen; P4-2: Flushing, Dyspnoe; P4-3 - P4-6: Flushing, Hypotension                                       | P1 - P4: SM   |
| Sibilia J, Geissmann F, Brice P; Réaction anaphylactoïde per-opératoire au cours d'une mastocytose systémique; Rev Rhum 61 (1994) 650-651  | P: Allgemeinanästhesie (Etomidat, Fentanyl, Pancuronium, Dexamethason)   | P: Quincke-Ödem  | SM mit Hautbeteiligung  |
| Simpson JK, , Brockow K, Turner M L, Akin C, Metcalfe DD; Generalized erythematous macules and plaques associated with flushing, repeated syncope, and refractory anemia; J Am Acad Dermatol 46 (2002) 588-590 | P: unbekannt   | P: Flushing, Nachtschweiß, Ohnmacht, Menorrhagie   | SM mit Hautbeteiligung und assoziiertem myelodysplastischem Syndrom |

| Literaturstelle  | berichteter Auslöser   | anaphylaktische Reaktion   | Kategorie Mastozytose                              |
|--|--|--|--|
| Soter N A, Austen KF, Wasserman S I; Oral disodium cromoglycate in the treatment of systemic mastocytosis; N Engl J Med 301 (1979) 465-469                                 | P1-1, P2-1, P2-2, P3-1u. P3-2: unbekannt; P1-2: Alkohol                                  | P1-1 u. P1-2: Pruritus, Aufschwellen der Haut, Flushing, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Nervosität; P2-1 u. P2-2: wie P1-1 u. P1-2 ohne Übelkeit, zusätzlich Abgeschlagenheit; P3-1 u. P3-2: Durchfall, Bauchkrämpfe, Pruritus, Flushing  | SM mit Hautbeteiligung                             |
| Ständer H, Beier K, Metz D, Brehler R; Anaphylaktische Reaktionen bei okkulten systemischer Mastozytose: ein seltener dermatologischer Notfall; Hautarzt 56 (2005) 265-269 | P-1: Wespenstich; P-2 u. P-3: unbekannt  | P-1 u. P-2: Kreislaufversagen, Bewusstlosigkeit; P-3: zusätzlich Kammerflimmern  | SM mit Hautbeteiligung                             |
| Suchard JR; Recurrent near syncope with flushing; Acad Emerg Med 4 (1997) 718-724  | P-1 - P-5 u. P-7 - P-9: Absetzen von Antihistaminika; P-6: psychischer Stress            | P-1: Benommenheit, Tachykardie; P-2: Benommenheit, Tachykardie, Brustschmerzen; P-3: Benommenheit, Schwäche, Tachykardie, Brustschmerzen; P-4: Benommenheit, Tachykardie, Flushing; P-5: Benommenheit, Tachykardie; P-6: Tachykardie, Schwindel; P-7: Tachykardie, Brustschmerzen, Benommenheit, Flushing; P-8: Schwäche, Übelkeit, Erbrechen; P-9: Schwindel, Wärmegefühl an Brust/Gesicht, Tachykardie, Hypertension | SM   |
| Sutter M C, Beaulieu G, Birt AR; Histamine liberation by codeine and polymyxin b in urticaria pigmentosa; Arch Dermatol 86 (1962) 217-221                                  | P1-1: ASS; P1-2 u. P.2: Codein   | P1-1 u. P1-2: Flushing, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen; P2: Flushing, Übelkeit, Erbrechen  | P1:KM (TMEP); P2 : KM (UP)                         |
| Szweda JA, Abraham JP, Fine G, Nixon RK, Rupe CE; Systemic mast cell disease; Amer J Med 32 (1962) 227-239   | P1-1: extreme Kälte; P1-2: obere Atemwegsinfektion; P2-1 u. P2-2: fieberhafte Erkältung; | P1-1 u. P1-2: Fieber, Flushing, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, Tachykardie; P2-1: Schüttelfrost, Temperaturanstieg, Dyspnoe, Orthopnoe, Tachykardie, Arrhythmie; P2-2: Schwäche, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Flushing, Hitzegefühl   | P1: SM mit Hautbeteiligung; P2: Mastzellenleukämie |
| Tirel O, Chaumon A t , Écoffey C ; Arrêt circulatoire au cours d'une anesthésie chez un enfant porteur d'une mastocytose; Ann Fr Anesth Reanim 20 (2001) 874-875           | p: Anästhesie (Sevofluran, Thiopental, Sufentanil)                                       | p: 60 Minuten nach Anästhesie-Einleitung pCO2-Abfall, Tachykardie, Hypotension, Kreislaufstillstand mit erfolgreicher Wiederbelebung   | KM (bullöse Mastozytose)                           |
| Turk J, Oates JA, Roberts LJ; Intervention with epinephrine in hypotension associated with mastocytosis; J Allergy Clin Immunol 71 (1983) 189-192                          | P1-1 - P1-3: unbekannt; P2-1: Indomethacin; P2-2 u. P2-3: Aspirin                        | P1-1: Flushing, Herzklopfen; P1-2: Flushing, Herzklopfen, Ohnmacht; P1-3: Ohnmacht, Hypotension; P2-1: Ohnmacht; P2-2: Rhinorrhoe, Flushing; P2-3: Rhinorrhoe, Flushing, Nausea, Hypotension   | P1: KM; P2: SM und UP                              |
| Valabhij J, Robinson S, Johnston D, M Bellamy, W Daviés, Bain BJ; Unexplained loss of consciousness: systemic mastocytosis; J R Soc Med 93 (2000) 141-142                  | P-1: unbekannt; P-2: Z. n. Koronarangiographie   | P-1: Ohnmacht, Dyspnoe; P-2: blutunterlaufene Augen, Tachykardie, Hypotension  | SM   |
| Vaughan ST A, Jones GN; Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia; Anaesthesia 53 (1998) 804-809                             | P: Anästhesie (Propofol, Fentanyl, Morphin, Atracurium)                                  | P: PO2-Abfall, Tachykardie, diastol. RR-Abfall, Kammerflimmern, akutes Nierenversagen, respirator. Distress-Syndrom, Herzstillstand, Tod   | SM   |

| Literaturstelle  | berichteter Auslöser   | anaphylaktische Reaktion  | Kategorie Mastozytose   |
|--|--|---|-------------------------|
| Walton J; Mastocytosis/vasodilatory shock in a 25-year-old-woman; J Emerg Nurs 15 (1989) 356-357                                       | P: unbekannt   | P: Flushing, Benommenheit, Temperaturerhöhung (38,2°C rektal), Tachykardie, Tachypnoe, Hypotension, Blässe                          | SM                      |
| Watt JB; Epinephrine in the treatment of systemic mastocytosis; Amer J Med 64 (1978) 1093-1094   | P-1: u. P-2: unbekannt   | P-1: Flushing, Erbrechen, Bauchschmerzen, Hypotension; P-2: Flushing, Übelkeit, Hypotension, Tachykardie                            | SM                      |
| Williams A, Krishna T, Frew A; Systemic mastocytosis; Lancet 360 (2002) 1611   | P: unbekannt   | P: Urticaria, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Hypotension, Ohnmacht  | SM                      |
| Yocum MW, Butterfield JH, Gharib H; Increased plasma calcitonin levels in systemic mast cell disease; Mayo Clin Proc 69 (1994) 987-990 | P-1: Naproxen; P-2: Aspirin; P-3 - P-10: unbekannt; P-11: Aspirin-Hyposensibilisierung | P-1 - P-10: Übelkeit, Blähungen, Bauchkrämpfe, Flushing, Pruritus, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Präsynkope; P-11: zusätzlich Hypotension | SM ohne Hautbeteiligung |

p: Patient jünger als 18 Jahre; P: Patient älter als 18 Jahre; **P**: aus Literaturstelle nicht ersichtlich, ob es sich um ein Kind oder einen Erwachsenen handelt; P-1: erste Reaktion eines Patienten; P1: erster Patient, wenn in einer Literaturstelle mehrere Mastozytosepatienten mit Anaphylaxie beschrieben werden; P1-1: erste Reaktion vom ersten Patienten

# DANKSAGUNG

Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring  
für die Genehmigung der Durchführung dieser Arbeit  
und die Bereitstellung der Mittel

Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt  
für die Möglichkeit, den experimentellen Teil der Studie  
im Zentrum für Allergologie und Umwelt der TU München durchführen zu können

PD Dr. med. Knut Brockow  
für die Überlassung des interessanten Themas und die stets hervorragende und kompetente  
Betreuung

Regina Hollweck  
für die kompetente Beratung bei der statistischen Analyse

Guci Alco  
für die Durchführung der Histamin-ELISAs  
im Zentrum für Allergie und Umwelt der TU München

Gaby Pleiel-Wiesgickel  
für die geduldige Einweisung in selbständiges experimentelles Arbeiten  
im Zentrum für Allergie und Umwelt der TU München

Johanna Grosch  
für die Durchführung der Laborarbeiten in der Klinik für Dermatologie und Allergologie  
am Biederstein der TU München

Meinem Ehemann Dr. Peter Miltenburg

für die Beratung beim Design der Graphiken und seine Unterstützung in allen Belangen

Meinen Eltern Maria und Dr. Richard Jofer

für das mehrmalige Korrekturlesen der Arbeit und ihre Unterstützung in allen Belangen

Allen Patientinnen und Patienten,

die an den klinischen und experimentellen Untersuchungen teilgenommen haben

und damit diese Arbeit erst ermöglicht haben.