

Technische Universität München

Lehrstuhl für Dermatologie und Allergologie

**Basale Serum-Tryptasespiegel bei
mastzellabhängigen dermatologisch-
allergologischen Erkrankungen und
Charakterisierung von Patienten mit erhöhten
Werten**

Susanne Roth

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. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. K. Brockow

2. Univ.- Prof. Dr. C. I. Traidl-Hoffmann

Die Dissertation wurde am 02.01.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.09.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	<u>EINLEITUNG</u>	11
1.1.	<u>Mastzellen</u>	11
1.1.1.	Definition	11
1.1.2.	Funktion	13
1.2.	<u>Mastzellabhängige dermatologisch allergologische Erkrankungen</u>	14
1.2.1.	Allergische Erkrankungen	16
1.2.2.	Entzündliche Erkrankungen	16
1.2.3.	Parasitäre Erkrankungen	16
1.2.4.	Autoimmunerkrankungen	17
1.2.5.	Bösartige Erkrankungen	17
1.2.6.	Gutartige Erkrankungen	17
1.2.7.	Mastozytosen	18
1.2.8.	Wundheilung	18
1.2.9.	Degenerative Erkrankungen	18
1.3.	<u>Mastzell-Tryptase</u>	19
1.3.1.	Produktion und Freisetzung	19
1.3.2.	Tryptase-Isoenzyme	19
1.3.3.	Biologische Funktion der Mastzell-Tryptase und klinische Bedeutung	20
1.3.3.1.	Tryptase als spezifischer Marker für die Aktivität von Mastzellen	20
1.3.3.2.	Tryptase als Marker für die Anzahl und Lokalisation von Mastzellen	22
1.3.3.3.	Tryptase als Mediator und Modulator von Entzündungen	23
1.3.3.4.	Tryptase bei Gewebeumbauprozessen	23
1.3.4.	Tryptasenachweis	24
1.3.4.1.	Normalwerte für Tryptase	25
1.3.4.2.	Diagnosen mit bekannten erhöhten basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen	25
1.3.4.3.	Indikationen zur Tryptasebestimmung	26
1.4.	<u>Fragestellung</u>	26

2.	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	27
2.1.	<u>Patienten</u>	27
2.2.	<u>Klinische Untersuchungen</u>	28
2.2.1.	Diagnosestellung	28
2.2.2.	Erhebung von Laborparametern	28
2.2.2.1.	Bestimmung der basalen Tryptasekonzentration im Serum	28
2.2.2.2.	Bestimmung von Gesamt-IgE und ECP	28
2.2.3.	Aktenanalyse bei einigen Diagnosen	29
2.2.3.1.	Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit	29
2.2.3.2.	Arzneimittel-Überempfindlichkeit	29
2.2.3.3.	Hymenoptereingiftallergien	30
2.2.3.4.	Mastozytose	30
2.2.3.5.	Chronische Urtikaria	31
2.2.4.	Patienten mit erhöhten Werten	31
2.2.4.1.	Tryptasemessung	32
2.2.4.2.	Charakterisierung der Patienten	32
2.3.	<u>Datenanalyse und Statistik</u>	32
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	33
3.1.	<u>Daten basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen</u>	33
3.1.1.	Einteilung der Patienten in Diagnosegruppen	33
3.1.2.	Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen	34
3.1.3.	Korrelation basaler Serum-Tryptase zu Alter und Geschlecht	38
3.1.4.	Korrelation basaler Serum-Tryptase zu ECP und IgE-Serum-konzentration	39
3.1.5.	Serum-Tryptase-Konzentration bei Nahrungsmittel- oder Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit	40
3.1.5.1.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zur Symptomatik	40
3.1.5.2.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum auslösenden Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelzusatzstoff	41
3.1.6.	Serum-Tryptase-Konzentration bei Arzneimittel- Überempfindlichkeit	43
3.1.6.1.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zur Symptomatik	43
3.1.6.2.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum auslösenden Arzneimittel	45
3.1.7.	Serum-Tryptase-Konzentration bei Hymenoptereingiftallergien	45
3.1.7.1.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zur Höhe spezifischer IgE-Antikörper	46
3.1.7.2.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Schweregrad der Anaphylaxie	47
3.1.7.3.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zur Nebendiagnose Mastozytose	49

3.1.8.	Serum-Tryptase-Konzentration bei Patienten mit Mastozytose	49
3.1.8.1.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Mastozytotyp	49
3.1.8.2.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen in Assoziation mit der Hautmanifestation	51
3.1.8.3.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu Hautbefall, Anzahl an Läsionen und Dichte der Läsionen	52
3.1.8.4.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu allergischen Nebendiagnosen	53
3.1.9.	Basale Serum-Tryptase-Konzentrationen bei chronischer Urtikaria	57
3.1.9.1.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Auslöser der Urtikaria	57
3.1.9.2.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu Schilddrüsenerkrankungen	58
3.1.9.3.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu allergischen Nebendiagnosen	58
3.2.	<u>Untersuchung von Patienten mit erhöhten basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen</u>	59
3.2.1.	Einteilung der Patienten mit erhöhten Werten	59
3.2.2.	Patienten mit Tryptase-Konzentrationen <11,4 ng/ml nach Eliminierung heterophiler Antikörper durch Heterophilic Blocking Tubes	60
3.2.2.1.	Korrelation zwischen der basalen Serum-Tryptase zu den Parametern Eosinophilen Kationischen Protein, Immunglobulin E, Alter und Geschlecht	60
3.2.2.2.	Klinische Charakterisierung der Patienten	61
3.2.3.	Patienten mit Tryptase-Konzentrationen >11,4 ng/ml nach Eliminierung heterophiler Antikörper durch Heterophilic Blocking Tubes	62
3.2.3.1.	Korrelation zwischen der basalen Serum-Tryptase-Konzentration zu den Parametern IgE, ECP, Alter und Geschlecht	63
3.2.3.2.	Diagnosen mit erhöhten Tryptase-Konzentrationen	63
3.2.3.3.	Charakterisierung der Patienten	64
3.2.3.4.	Patienten mit Hymenopterenallergie	68
3.2.4.	Vergleich der Patienten mit und ohne Nachweis heterophiler Antikörper	69
4.	<u>DISKUSSION</u>	70
4.1.	<u>Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen</u>	70
4.1.1.	Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei dermatologischen Erkrankungen	71
4.1.1.1.	Erypsipel	71
4.1.1.2.	Skabies	71
4.1.1.3.	Psoriasis	72
4.1.1.4.	Sklerodermie	72
4.1.1.5.	Nummuläres Ekzem	73
4.1.1.6.	Hypereosinophilie-Syndrom	73
4.1.1.7.	Mastozytose	73
4.1.1.7.1.	Mastozytose bei erwachsenen Patienten	73
4.1.1.7.2.	Mastozytose bei Kindern	75
4.1.1.8.	Chronische Urtikaria	76

4.1.1.9.	Atopisches Ekzem	77
4.1.1.10.	Pruritus sine materia	78
4.1.1.11.	Pruritus simplex subacuta	78
4.1.1.12.	Pemphigus vulgaris	78
4.1.1.13.	Basalzellkarzinom, Malignes Melanom, Spinozelluläres Karzinom	79
4.1.1.14.	Bullöses Pemphigoid	79
4.1.1.15.	Akute Urtikaria	80
4.1.1.16.	Erythema exsudativum multiforme	80
4.1.2.	Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei allergologischen Erkrankungen	80
4.1.2.1.	Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit	80
4.1.2.2.	Allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma	82
4.1.2.3.	Hymenoptereingiftallergien	83
4.1.2.4.	Arzneimittel- Überempfindlichkeit	85
4.1.2.5.	Angioödem	86
4.1.3.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Geschlecht	86
4.1.4.	Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Alter	87
4.2.	<u>Klinische Charakterisierung von Patienten mit erhöhten Serum-Tryptase-Spiegeln</u>	87
4.2.1.	Einfluss heterophiler Antikörper	87
4.2.2.	Persistierend erhöhte Tryptase-Konzentration $\geq 11,4$ ng/ml	89
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	91
6.	<u>LITERATUR</u>	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Subtypen der Mastzellen in Bezug auf die Speicherung der Proteasen Tryptase und Chymase	12
Abbildung 2: Schematischer Überblick über Mastzellfunktionen	13
Abbildung 3: Aktivierung und Sekretion von Tryptase	19
Abbildung 4: Tryptase- und Histamin-Konzentrationen im Plasma bei Insektengift-allergikern nach einem Insektenstichereignis in Abhängigkeit von der Zeit	21
Abbildung 5: Tryptase-Konzentrationen in Nasensekret von Patienten mit aktiver allergischer Rhinokonjunktivitis, außerhalb der Pollensaison und mit chronischer Sinusitis	22
Abbildung 6: Normalwerte für Tryptase-Konzentrationen	25
Abbildung 7: Klinische Indikationen zur Tryptasebestimmung	26
Abbildung 8: Charakterisierung der Patienten in der Studie	27
Abbildung 9: Analyse bei erhöhten Serumwerten im Rahmen der Studie	31
Abbildung 10: Einteilung der Patienten in Diagnosegruppen	34
Abbildung 11: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei dermatologischen Diagnosen	36
Abbildung 12: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei allergologischen Diagnosen	37
Abbildung 13: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei sonstigen Diagnosen	38
Abbildung 14: Anaphylaxiegrade bei Nahrungsmittel- oder Konservierungsmittel-Überempfindlichkeit	40
Abbildung 15: Tryptasekonzentrationen bei verschiedenen Anaphylaxie-Graden bei Patienten mit Nahrungsmittel – und Konservierungsmittel – Unverträglichkeit	41
Abbildung 16: Häufigkeit der Nahrungsmittel oder Zusatzstoffe als Auslöser von Symptomen im Patientenkollektiv	42
Abbildung 17: Tryptasekonzentrationen bei Unverträglichkeit auf verschiedene Nahrungsmittelgruppen	43
Abbildung 18: Anaphylaxie-Grade bei Arzneimittel-Überempfindlichkeit	44
Abbildung 19: Tryptase-Konzentrationen bei verschiedenen Anaphylaxie-Graden	44
Abbildung 20: Tryptase-Konzentrationen bei Arzneimittel-Überempfindlichkeit auf verschiedene Medikamentengruppen	45

Abbildung 21: Darstellung der spezifischen IgE-Konzentrationen bei Patienten mit Hymenoptereingiftallergie	46
Abbildung 22: Basale Tryptase-Konzentrationen in Abhängigkeit der anamnestischen Schweregrade der Reaktionen bei Patienten mit Wespengiftallergie	47
Abbildung 23: Basale Tryptase-Konzentrationen in Abhängigkeit der anamnestischen Schweregrade der Reaktionen bei Patienten mit Bienengiftallergie	48
Abbildung 24: Schweregrade der anamnestischen Reaktionen bei Hymenoptereingiftallergie	48
Abbildung 25: Tryptase-Konzentrationen der Patienten mit Hymenoptereingiftallergie und Mastozytose als Nebendiagnose	49
Abbildung 26: Häufigkeit verschiedener Mastozytostypen bei erwachsenen Personen	50
Abbildung 27: Basale Serum-Tryptase-Konzentration bei erwachsenen Patienten in Abhängigkeit von der Form der Erkrankung	51
Abbildung 28: Prävalenz der unterschiedlichen Hautmanifestationen bei Mastozytose	52
Abbildung 29: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit einer anamnestisch angegebenen Nahrungsmittel-Unverträglichkeit bei erwachsenen Mastozytosepatienten	53
Abbildung 30: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit einer anamnestisch angegebenen Nahrungsmittel-Unverträglichkeit bei Kindern mit Mastozytose	54
Abbildung 31: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit einer anamnestisch angegebenen Arzneimittel-Überempfindlichkeit bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose	55
Abbildung 32: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit einer anamnestisch angegebenen Arzneimittel-Überempfindlichkeit bei Kindern mit Mastozytose	56
Abbildung 33: Darstellung der verschiedenen Auslöser der Urtikaria	57
Abbildung 34: Tryptasekonzentration der verschiedenen Auslöser der Urtikaria bei Patienten mit chronischer Urtikaria	58
Abbildung 35: Vorgehen der Patientenauswahl bei erhöhten Serum-Tryptase-Werten	59
Abbildung 36: Diagnosen der Patienten mit falsch positiven Tryptase-Konzentrationen	60
Abbildung 37: Diagnosen von Patienten mit erhöhten basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen	62
Abbildung 38: Patienten mit chronisch persistierend erhöhter Tryptase-Konzentration und Hymenoptereingiftallergie	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Beschriebene Veränderungen an Mastzellen bei Hauterkrankungen	15
Tabelle 2:	Normbereiche Gesamt-IgE	28
Tabelle 3:	Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen	29
Tabelle 4:	Auswertungsschema der FEIA-Klassen	30
Tabelle 5:	Dermatologische Diagnosen bei den Patienten	33
Tabelle 6:	Allergologische Diagnosen bei den Patienten	34
Tabelle 7:	Sonstige Diagnosen bei den Patienten	34
Tabelle 8:	Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei dermatologischen Diagnosen	35
Tabelle 9:	Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei allergologischen Diagnosen	36
Tabelle 10:	Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei sonstigen Diagnosen	37
Tabelle 11:	Tryptase-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter	39
Tabelle 12:	Patienten mit Tryptase heterophiler AK < 11,4 µg/l nach Eliminierung Heterophiler Antikörper durch Heterophilic Blocking Tubes	61
Tabelle 13:	Charakteristika von Diagnosen mit persistierend erhöhten Tryptasewerten	63
Tabelle 14:	Laborparameter der Patienten mit Tryptase heterophile AK ≥ 11,4 µg/l	64
Tabelle 15:	Begleiterkrankungen der Patienten mit Tryptase ≥ 11,4 µg/l	65
Tabelle 16:	Zusatzinformationen der Patienten mit Tryptase ≥ 11,4 µg/l	66

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-II-Blocker	Angiotensin-II-Blocker
bST	Basale Serumtryptase
bzw	beziehungsweise
CM	Kutane Mastozytose
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
CTMC	connective tissue mast cell
d.h.	das heißt
ECP	Eosinophiles Kationisches Protein
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FEIA	Fluoreszenz-Enzym-Immuno-Assay
GvHD	Graft versus Host Diseases
H. pylori	Helicobacter pylori
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
ISM	Indolent systemische Mastozytose
k.A.	Keine Angaben
k.D.	Keine Daten
KM-Biopsie	Knochenmarksbiopsie
m	männlich
MC _C	Mastzelle mit Chymase
MC _T	Mastzelle mit Tryptase
MC _{TC}	Mastzelle mit Chymase und Tryptase
n	Gesamtanzahl an Patienten
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RAST	Radio-Allergo-Sorbens-Test
RCA	Rhinokonjunktivitis allergica
SA	Standardabweichung
SM-AHD	Systemische Mastozytose mit assoziiert hämatologischen Erkrankungen
SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TNF	Tumornekrosefaktor
Upa	Urtikaria pigmentosa adultorum
Upc	Urtikaria pigmentosa infantum
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

1. Einleitung

1.1 Mastzellen

1.1.1 Definition

Mastzellen sind Effektorzellen des Bindegewebes und spielen eine wesentliche Rolle bei IgE-vermittelten allergischen und parasitären Erkrankungen sowie bei einer Vielzahl anderer Prozesse wie Entzündungen, Angiogenese und dem Gewebeumbau (15, S. 155 - 160; 6, S. 22.1. – 22.16). Typisches Kennzeichen von Mastzellen sind die zahlreichen zytoplasmatischen Granula, gefüllt mit proinflammatorischen und vasoaktiven Mediatoren sowie ihr hochaffiner IgE-Rezeptor auf ihrer Oberfläche (15, S. 155 - 160; 71, S. 3 - 11).

Als gewebeständige Zelle zirkuliert die Mastzelle normalerweise nicht im Blut, sondern befindet sich im Gewebe meist in der Nähe von Blut- und Lymphgefäßen, Nerven, Haarfollikeln und nahe epithelialer Oberfläche mit einer Dichte von etwa 10.000 Zellen/mm³ (56, S. 486 - 494).

Aufgrund phänotypischer Unterschiede erfolgt eine Einteilung der Mastzellen in Bindegewebs-Mastzellen („connective tissue mast cells“ (CTMC)) dominierend v.a. in der Haut und Dünndarmmukosa, gekennzeichnet durch viel granuläres Heparin und Histamin sowie den mukosalen Mastzellen („mucosal mast cells“) dominierend v.a. im Respirationstrakt und Dünndarmsubmukosa mit lediglich geringen Mengen an Histamin, dafür aber reichlich Chondroitinsulfat. Diese Tatsache ist bei der Betrachtung von Mastzellen im gesunden und kranken Organismus von Bedeutung, da dermale und mukosale Mastzellen unterschiedlich stimuliert werden können sowie unterschiedliche Reaktionen hervorrufen können, bedingt durch die Lokalisation sowie dem Inhalt der zytoplasmatischen Granula (15, S. 155 -160; 6, S. 22.1 – 22.16; 50, S. 1033 - 1079; 59, S. 615 - 624).

Mastzellen unterscheiden sich je nach Lokalisation darüber hinaus hinsichtlich ihrer Größe, der Dichte an IgE-Molekülen, der unterschiedlichen Expression von Membranrezeptoren sowie dem Inhalt der zytoplasmatischen Vesikel (56; S. 486 - 494; 59; S. 615 - 624). Diese sind gefüllt mit Histamin, Proteoglykanen und Serinproteasen wie Tryptase und Chymase, Carboxypeptidase A und kleinen Mengen an Sulfatase und Exoglykosidase (6, S. 22.1 – 22.16)). Bindegewebs-Mastzellen exprimieren normalerweise neben Tryptase auch Chymase, mukosale Mastzellen dagegen nur Tryptase. Darum erfolgt die Einteilung von Mastzellen anhand ihres Gehaltes an Chymase in MC_T und MC_{TC}. Von einzelnen Arbeitsgruppen sind auch vereinzelt Mastzellen beschrieben, die immunhistochemisch nur für Chymase anfärben, den seltenen MC_C. Abbildung 1 verdeutlicht die Differenzierung der Mastzellen gemäß des Proteingehaltes in MC_T und MC_{TC}, die alle auf ihrer Oberfläche

hochaffine Rezeptoren für den Fc-Teil von IgE-Molekülen tragen und somit bei allergischen oder entzündlichen Erkrankungen mitwirken (1, S. 155 - 160; 6, S. 615 - 624).

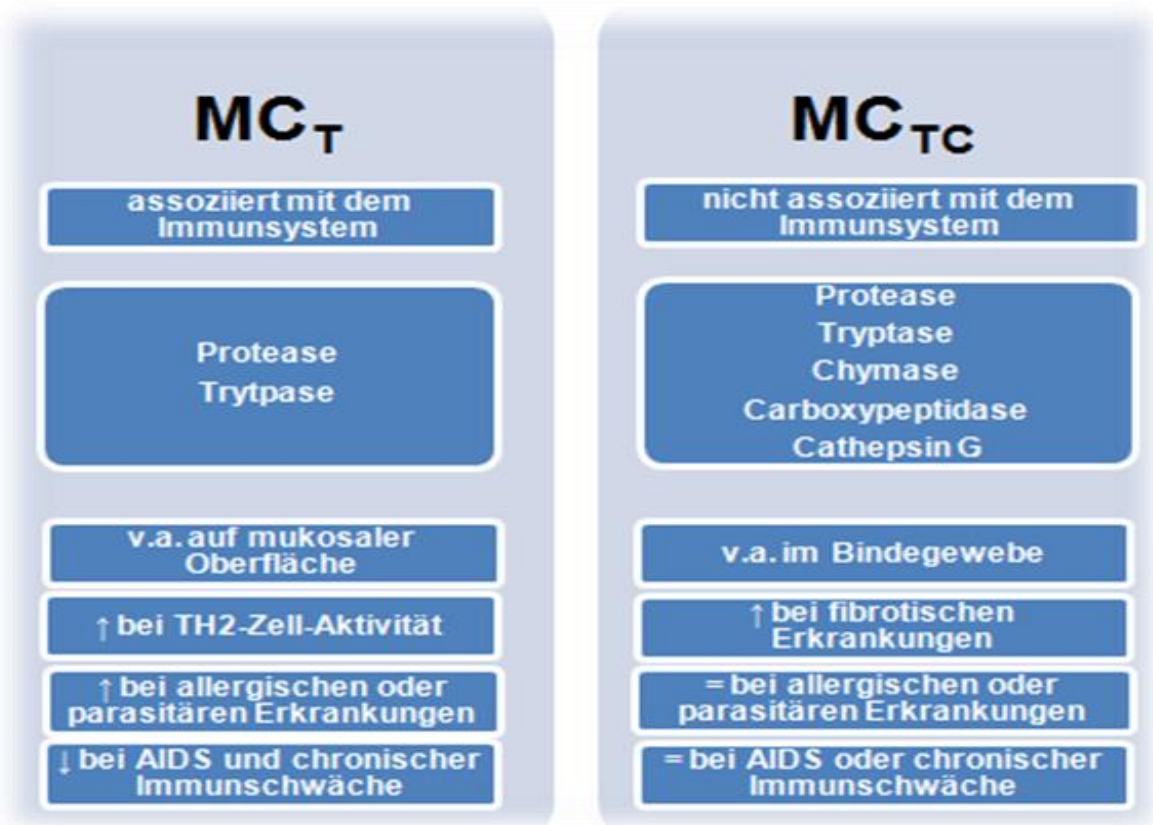


Abbildung 1: Subtypen der Mastzellen in Bezug auf die Speicherung der Proteasen Tryptase und Chymase (15; S. 155 - 160)

Die Aktivierung der Mastzelle erfolgt aufgrund unterschiedlicher Mechanismen, FcεRI-vermittelt, durch andere immunologische Stimuli wie C3a, C5a, oder über nicht immunologische Stimuli durch Medikamente, Röntgenkontrastmittel, Gifte, physikalische Reize, bakterielle Produkte, Zytokine und Neuropeptide (6, S. 22.1 – 22.16; 59, S. 615 - 624). Der am besten bestimmte Auslöser einer Mastzellaktivierung ist ein Allergen (Antigen). Nach vorheriger Sensibilisierung mit Bildung spezifischer IgE-Antikörper gerichtet gegen das Allergen binden sich die IgE-Antikörper an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor der Mastzellen und aktivieren diesen durch Bindung und Vernetzung. In Folge der Mastzellaktivierung schwellen die Granula an, verlieren dabei ihre kristalline Struktur in der die Mediatoren an Proteoglykane gebunden vorliegen. Durch Fusion der Granulamembran mit der Plasmamembran werden Mediatoren ausgeschüttet, deren Höhe und Art der Freisetzung anhängig ist vom Signal, dessen Intensität und dem Zytokinmilieu. Daneben gibt es eine geringgradige dauerhafte Freisetzung von Mastzellmediatoren unabhängig von der Mastzellaktivierung (15, S. 155 - 160; 6, S. 22.1 – 22.16; 56, S. 486 - 494; 59, S. 615 - 624).

1.1.2 Funktion

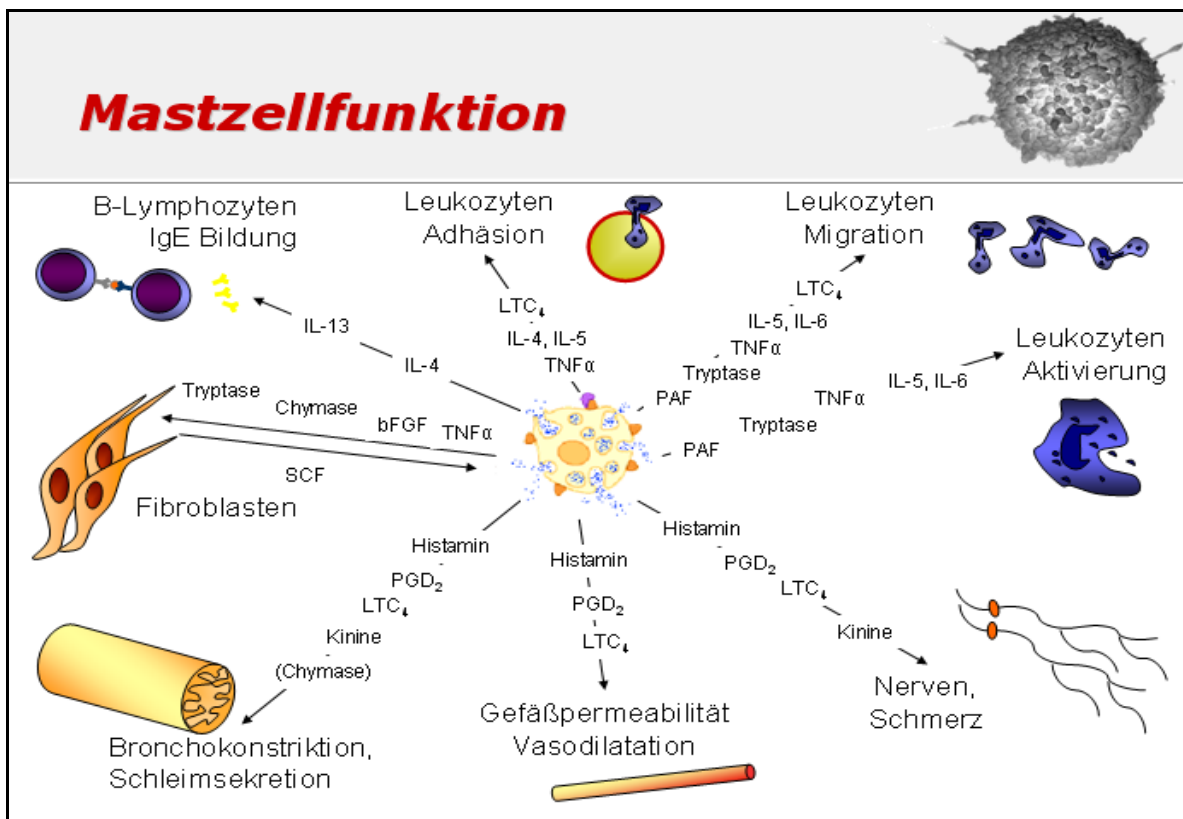


Abbildung 2: Schematischer Überblick über Mastzellfunktionen (modifiziert nach 15, S. 155-160)

Histamin, ein biogenes Amin, von dem etwa 1-4 pg/Zelle gespeichert wird, ist ursächlich für viele Effekte der unmittelbaren allergischen Antwort mit Vasodilatation, erhöhter Gefäßpermeabilität, Kontraktion bronchialer und intestinaler glatter Muskelzellen aber auch für erhöhte Schleimproduktion. Daneben sind Auswirkungen auf neutrophile und eosinophile Chemotaxis, Prostaglandinsynthese, Lymphotoxizität und Fibroblasten beschrieben (15, S. 155 - 160; 59, S. 615 - 624).

Proteoglykane wie Heparin sorgen für die Stabilität der Mediatoren und sind gleichzeitig angiogenetische Wachstumsfaktoren, wie in der mitogenetischen Wirkung auf Fibroblasten gezeigt werden konnte (15, S. 155 - 160; 59, S. 615 - 624).

Neutrale Proteasen sind die hauptsächlichen Proteinbestandteile der Mastzellgranula. Die drei bedeutendsten Familien der Proteasen werden in den Granula durch die Serinproteasen Chymase und Tryptase und die Metalloprotease Carboxypeptidase A repräsentiert. Chymase ist in enzymatisch aktiver Form in den Granula gespeichert und kann im Gegensatz zu Tryptase durch Inhibitoren wie Anti-Leukoprotease, α 1-Anti-Proteinase-Inhibitor und α 1-Anti-Chymotrypsin gehemmt werden. Ähnlich Tryptase geht von Chymase eine gewebeumbauende Wirkung aus. Zu den weiteren Funktionen zählt die Stimulation des

Fibroblastenwachstums und somit der Bindegewebsvermehrung, bzw. des –umbaus sowie Stimulation der Sekretion submuköser Drüsenzellen und antiinflammatorische Wirkung bei neurogenen Entzündungsformen (15, S. 155 - 160; 48, S. 428 - 432).

Neben den in den Granula gespeicherten Substanzen werden durch Mastzellen auch Lipidmediatoren (z.B. Prostaglandin D₂, Leukotrien C₄) und Cytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren produziert, wodurch sich die Menge an möglichen Mechanismen vergrößert, über die sie auf die Pathophysiologie allergischer und immunologischer Erkrankungen Einfluss nehmen können. Durch die Vielzahl an Mediatoren zeigen sich Effekte auf Entzündungen, Immunität, Gewebeumbau, Beeinflussung von Blutgerinnungs-, Fibrinolyse-, Komplement- und Kininsystem (6, S.22.1 – 22.16). Abbildung 2 liefert eine Übersicht der vielseitigen Funktionen von Mastzellen.

Das weite Wirkspektrum der Mastzellen lässt erahnen welche bedeutende Rolle diese Zelle bei vielen dermatologisch allergologischen Erkrankungen einnehmen kann und wie wichtig daher weitere Untersuchungen sind.

1.2 Mastzellabhängige dermatologisch allergologische Erkrankungen

Bei Mastzellerkrankungen sind die klinischen Symptome durch die Freisetzung ihrer chemischen Mediatoren, durch pathologische Mastzellinfiltrate im Gewebe oder durch beide Faktoren bedingt (71, S. 3 - 11).

Durch die Nähe zu Blutgefäßen erreichen die Mastzellen viele verschiedene Zellen wie endotheliale Zellen, glatte Muskelzellen, Nerven, Drüsen, Zellen der Immunsystems und Fibroblasten (15, S. 155 - 160). Es werden primäre oder sekundär begleitende Veränderungen an Mastzellzahlen oder –aktivierungsparametern bei einer großen Anzahl von Erkrankungen beschrieben. Mastzellen sind dementsprechend möglicherweise in der Pathogenese verschiedener Erkrankungen beteiligt, auch wenn diese nicht mit einer IgE-Antwort einhergehen wie etwa Sklerodermie, pulmonale Fibrose, entzündliche Knochenerkrankungen und peptische Ulzera, aber auch Angiogenese, Immunantwort, Toxinantwort, Wundheilung, rheumatoide Arthritis und allergische Encephalopathie (6, S. 22.1 – 22.16). Tabelle 1 zeigt einen Überblick an dermatologischen Erkrankungen, bei denen eine Rolle von Mastzellen in der Pathogenese diskutiert wurde.

Tabelle 1: Beschriebene Veränderungen an Mastzellen bei Hauterkrankungen
(48, S. 428 – 432, 49, S. 556 – 561)

Dermatologische Erkrankungen	Veränderungen an Mastzellen
Allergische Erkrankungen	
Urtikaria	Anzeichen der Mastzellaktivierung, nahezu ausschließlich MC _T , zumeist keine wesentliche Veränderung der Mastzellzahl
Anaphylaxie	abhängig vom Schweregrad erhöhte Tryptasekonzentration im Blut und Zeichen der Mastzelldegranulation
nummuläres Ekzem	keine signifikante Änderung der Mastzellzahl, vermehrte MC _T
Entzündliche Erkrankungen	
Psoriasis	in initialen Läsionen Akkumulation und Degranulation von Mastzellen nahe der Basalmembran, später vermehrte Anzahl und Aktivierung von MC _{TC} , extrazellulär aktive Tryptase in der papillären Dermis, teilweise Inhibition der Chymase
Atopisches Ekzem	v.a. in lichenifizierten Arealen Akkumulation von Mastzellen, vorwiegend MC _T
Lichen ruber	Akkumulation von Mastzellen, v.a. MC _T
Zoster	Auftreten von MC _T
Autoimmunerkrankungen	
Sklerodermie	möglicherweise "Ghost"-Mastzellen, Anteil der MC _T schwankend (8% - 100%), Mastzellvermehrung in ödematösen Stadium, Mastzellverminderung im sklerotischen Stadium
bullöses Pemphigoid	in oberen Dermis Akkumulation und Aktivierung von Mastzellen
Pemphigus vulgaris	in oberen Dermis Akkumulation und Aktivierung von Mastzellen
Bösartige Neubildungen	
Basaliom	in Tumorstroma Mastzellen vermehrt
Spinozelluläres Karzinom	in Tumorstroma Mastzellen vermehrt
Malignes Melanom	in Tumorstroma Mastzellen vermehrt
Gutarige Neubildungen	
Hämangiom	Akkumulation von Mastzellen im Tumor
Neurofibrom	Akkumulation von Mastzellen im Tumor
Mastozytosen	
Urtikaria pigmentosa	in oberen Dermis Akkumulation von Mastzellen, nahezu ausschließlich MC _{TC} , nur in Ausnahme MC _T
Mastozytom	Tumorartige Akkumulation von Mastzellen
Teleangiectasia eruptiva macularis perstans	Mastzellvermehrung v.a. perivaskulär
Wundheilung	
	wahrscheinlich initial Zunahme, später möglicherweise durch Degranulation Abnahme der Zahl
Degenerative Erkrankungen	
Ulkus	v.a. in oberen Dermis Akkumulation vereinzelt auch aktiver Mastzellen, intraepidermale Mastzellen vorwiegend in Stauungszulzera
Heliodermatitis	perivaskulär in der Dermis Akkumulation von Mastzellen
Porphyria cutanea tarda	in der oberen Dermis Akkumulation und Aktivierung von Mastzellen
Graft versus host disease	wie Wundheilung

1.2.1 Allergische Erkrankungen

Mastzellen sind Schlüsselzellen allergischer Typ-I - Reaktionen. Im Rahmen allergischer Soforttypreaktionen findet eine IgE-vermittelte Aktivierung von Mastzellen und basophiler Granulozyten nach Antigenkontakt statt. Unmittelbar danach spiegeln allergische Symptome die Aktivität der Mastzellmediatoren wieder. Der Begriff Anaphylaxie beschreibt die Maximalvariante allergischer Sofortreaktionen mit klinischen Symptomen wie Urtikaria, Angioödem, Asthma, Hypotension, Schwindel und Durchfall, deren Mechanismus zumeist, aber nicht immer allergisch bedingt ist (6, S. 22.1 – 22.16).

Die Bedeutung der Mastzelle bei allergischem Kontaktekzem wird durch eine hohe Mastzellzahl, einen erhöhten Histamin-Spiegel im 24–Stunden-Urin nach Provokation und Degranulation in vitro von peritonealen Mastzellen im Tiermodell gestützt (59, S. 615 - 624).

1.2.2 Entzündliche Erkrankungen

Die Pathogenese des atopischen Ekzems ist multifaktoriell. Hinweise, dass Mastzellen in der Ätiologie beteiligt sind geben eine erhöhte Mastzellzahl in lichenifizierter Haut, erhöhte kutane Histaminkonzentrationen sowie erhöhte Serum-IgE-Konzentrationen (59, S. 615 - 624).

Unter den vielen Hypothesen über die Entstehung der Psoriasis existiert die der mastzellvermittelten vaskulären Alteration. Psoriatische Läsionen beinhalten dilatierte und zerstörte Kapillaren und zeigen endotheliale Zellproliferation. Diese vaskulären Veränderungen sind eng mit Mastzelldegranulation in eruptiven Hautarealen verknüpft. Die Mastzellzahl nichtbetroffener Haut psoriatischer Patienten ist vergleichbar mit der Gesunder, wohingegen in betroffener Haut eine signifikant erhöhte Mastzellzahl nachweisbar ist. Des Weiteren zeigen sich in älteren psoriatischen Läsionen signifikant weniger Mastzellen wie in Neueren, charakteristisch ist hier die Akkumulation und Degranulation von Mastzellen nahe der Basalmembran (59, S. 615 - 624; 49, S. 556 - 561).

Bei Lichen ruber und Zoster ist das Auftreten von Mastzellen (MC_T) beschrieben, bei Lichen ruber zudem eine Akkumulation von Mastzellen im Gewebe (48, S. 428 – 432; 49, S. 556 – 561).

1.2.3 Parasitäre Erkrankungen

Durch parasitäre Erkrankungen wird meist eine starke Erst- und Zweitantwort von IgE induziert. Darüber hinaus besteht eine Verbindung zu erhöhten Werten zirkulierender basophiler und eosinophiler Zellen, sowie erhöhtem Serum-IgE-Konzentrationen. Dies alles führt zu einer vermehrten Expression von $Fc\epsilon R1$ auf basophilen Zellen und Mastzellen, ebenso zu einer gesteigerten Zellzahl am Ort der parasitären Infektion (6, S. 22.1 - 22.16).

1.2.4 Autoimmunerkrankungen

Sklerodermie ist charakterisiert durch Fibrose von Haut und Organen wie Niere, Lunge und Gastrointestinaltrakt. In dem frühen inflammatorischen Stadium der lokalisierten Sklerodermie aber auch der progressiven systemischen Sklerodermie präsentiert sich eine gesteigerte Anzahl an Mastzellen. Häufig wird dabei von „Ghost - Mastzellen“ gesprochen, worunter vollständig degranulierte Zellen zu verstehen sind. Eine veränderte Mastzellaktivität wurde bei Patienten mit schweren Juckreiz und schnell fortschreitender progressiver systemischer Sklerodermie entdeckt. In der Pathogenese der Sklerodermie wird von drei grundsätzlichen Mechanismen ausgegangen, wobei die erhöhte Kollagensynthese der Fibroblasten durch Histamin und andere Mastzellprodukte stimuliert wird. (59, S. 615 - 624; 49, S. 556 - 561)

Vermutlich wirken Mastzellen ebenso in der Pathophysiologie des bullösen Pemphigoids mit. Sie zeigen sich früh in betroffenen Läsionen, wo sie degranulieren. In entzündlich veränderten Stellen ist eine Vermehrung von Eosinophilen und Neutrophilen anzutreffen, für die Mastzellprodukte potente „Chemoattractans“ darstellen. (59, S. 615 - 624)

1.2.5 Bösartige Neubildungen

Mastzellen sitzen vor allem in der Nähe von Blutgefäßen, wobei im Zusammenhang mit der Angiogenese bei verschiedenen Tumoren, Wundheilungsprozessen, dem proliferativen Hämangiom und der Psoriasis eine erhöhte Mastzellzahl zu finden ist. Eine wichtige Rolle scheinen hierbei Histamin, Heparin und TNF zu spielen.

Bei bösartigen Neubildungen wie dem Basaliom, spinözellulärem Karzinom und dem malignen Melanom ist eine Vermehrung von Mastzellen im Tumorstroma zu beobachten (59, S. 615 - 624; 49, S. 556 - 561).

1.2.6 Gutartige Neubildungen

Im Vergleich zu gesunden Patienten zeigt sich eine signifikant erhöhte Anzahl an Mastzellen in juckenden und nichtjuckenden Arealen bei Patienten mit Polycythemia vera. Jedoch ist keine Korrelation nachzuweisen zwischen den Symptomen, der Anzahl zirkulierender basophiler Zellen und dem Plasma-Histamin-Spiegel (59, S. 615 - 624).

Bei gutartigen Neubildungen wie dem Neurofibromatom und dem Hämangiom präsentiert sich eine Akkumulation von Mastzellen im Tumorgewebe. Neurofibromatose ist neben der erhöhten Mastzellzahl durch intensiven Pruritus gekennzeichnet, der wahrscheinlich durch Mastzellmediatoren ausgelöst wird (59, S. 615 - 624; 49, S. 556 - 561).

1.2.7 Mastozytosen

Mastozytose ist eine Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine abnorme Vermehrung von Mastzellen in verschiedenen Geweben des Körpers wie z. B. Haut, Knochenmark, Leber, Milz und Lymphknoten. Das Spektrum dieser Erkrankung erstreckt sich von selbstlimitierend bis progressiv und lebensgefährlich. Aus der insgesamt erhöhten Mastzellzahl und der damit verbundenen verstärkten Freisetzung von Mastzellmediatoren resultieren die verschiedenen Krankheitsmanifestationen und –symptome (7, S. 273 - 279; 63, 2702 - 2710; 1, 412 - 419).

1.2.8 Wundheilung

Wegen ihrer Effekte auf Kollagenformation, vaskulärer Permeabilität und Angiogenese nehmen Mastzellen eine wichtige Rolle bei Wundheilungsprozessen ein. Es wird von initial erhöhter Mastzellzahl um die Inzision berichtet, die während des Wundheilungsprozesses weiter ansteigt. Aber auch bei hypertrophen Narben und Keloid sind Mastzellen beteiligt, belegt durch erhöhte Histaminkonzentrationen und Mastzellzahlen (59, S. 615 - 624).

1.2.9 Degenerative Erkrankungen

Chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ähnelt der Sklerodermie u. a. durch das Vorhandensein dermalen Fibrose und mononukleärer Zellinfiltraten sowie dem Verlust des dermalen Zusammenhangs. Bereits drei Wochen nach Einsetzen der Erkrankung finden sich Zeichen der Degranulation und Aktivierung. Es wurde postuliert, dass in der frühen Phase der GvHD Lymphokine zur Mastzellsekretion führen und daher die Fibrose nur die Folge der Freisetzung von Mastzellprodukten ist (59, S. 615 - 624).

Bei Porphyria cutanea tarda ist eine gesteigerte Anzahl an Mastzellen in sklerotischer Haut nachweisbar und zusätzlich Akkumulation und Aktivierung dieser Zellen in der oberen Dermis (59, S. 615 - 624; 49, S. 556 - 561).

Erhöhte Plasma-Histamin-Spiegel und eine große Anzahl an Mastzellen wurden bei der eosinophilen Fasciitis entdeckt, einer Erkrankung gekennzeichnet durch sehr schnell fortschreitende Ödeme, gefolgt von Indurationen des subkutanen Gewebes der Extremitäten (59, S. 615 - 624).

1.3 Mastzell-Tryptase

1.3.1 Produktion und Freisetzung

Tryptase ist eine saure Serinprotease, gespeichert in sekretorischen Granula der Mastzellen. Neben Mastzellen sind basophile Zellen die einzigen Zellen mit nachweisbarem Tryptasegehalt, der jedoch mit weniger als 1% vernachlässigbar klein ist (63, S. 2702 - 2710). Mit etwa 130 kd ist Tryptase, mit etwa 20% des Proteingehaltes der Zelle, die dominierende Protease der Mastzellen, wo sie auch in ihrer aktiven Form gespeichert wird (15, S. 155 – 160; 63, S. 2702 – 2710). Während der Mastzelldegranulation wird das Enzym in Extrazellulärräume und die Zirkulation freigesetzt, deren Halbwertszeit dort etwa zwei Stunden beträgt. Zudem zeigt sich ein möglicherweise zirkadianer Rhythmus der Tryptasekonzentration im Serum mit um 3,7% niedrigeren Werten nachmittags und 4,5% höheren Werten morgens (20, S. 689 - 692). Tryptase unterscheidet sich von anderen bekannten menschlichen Serinproteasen, da es nur in Form eines durch Heparin stabilisierten Tetramers aktiv ist und durch keinen bisher bekannten humanen Inhibitor gehemmt werden kann. Durch Zerfall des Tryptase–Proteoglykan-Komplexes erfolgt letztlich die extrazelluläre Inaktivierung (48, S. 428 – 432; 49, S. 556 - 561; 64, S. 190 - 204).

1.3.2 Tryptase-Isoenzyme

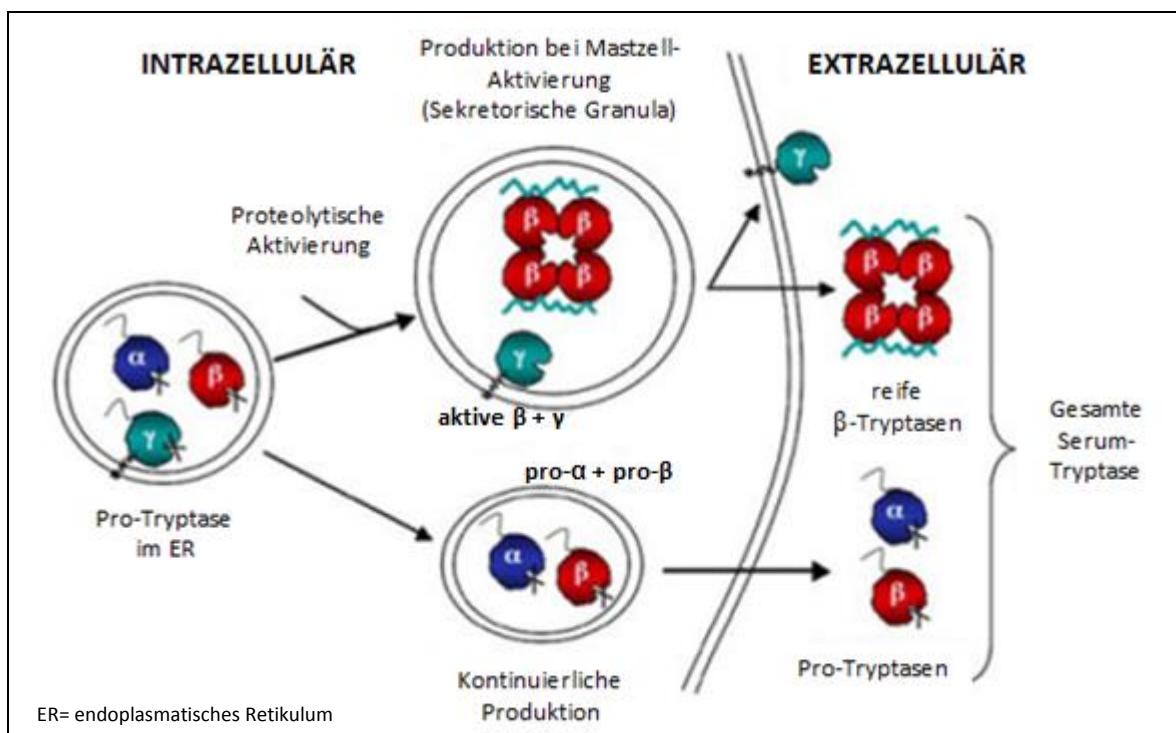


Abbildung 3: Aktivierung und Sekretion von Tryptase (16, S. 1411 – 1414)

Es existieren beim Menschen mindestens vier Isoenzyme, die alle eine Sequenzidentität von mehr als 95% aufweisen. Wie in Abbildung 3 ersichtlich werden Pro- α -Tryptase und Pro- β -Tryptase als inaktive Proenzyme kontinuierlich exprimiert und spiegeln daher die dominante basale Form in Serum und Plasma und somit die gesamte Mastzellzahl bzw. deren basalen Funktionszustand wieder. β -Tryptase wird in den sekretorischen Granula der Mastzellen zusammen mit weiteren Mediatoren wie etwa Histamin in enzymatisch aktiver Form gespeichert und macht damit den größten Proteinanteil der Zelle aus. Die Freisetzung der Proteasen erfolgt durch Mastzellaktivierung bzw. -degranulation was unter anderem im Rahmen von Anaphylaxien beobachtet werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass die Unfähigkeit der α -Tryptase in die aktive Form überzugehen oder in sekretorischen Granula zu akkumulieren auf eine Mutation im Propeptid zurückzuführen ist. Da δ -Tryptase nur eine geringe proteolytische Aktivität aufweist und γ -Tryptase eher die Funktion eines Transmembranproteins als einer aktiven Peptidase zugesprochen wird, spielen vor allem die Unterformen α - und β -Tryptase eine entscheidende Rolle bei Betrachtung des basalen Serum-Tryptase-Spiegels zum einen und im Zusammenhang mit systemischen Reaktionen zum anderen (48, S. 428 – 432; 49, S. 556 - 561; 63, S. 2702 - 2710; 16, S. 1411 – 1414; 57, S. 440 – 442; 21, S. 643 - 649).

1.3.3 Biologische Funktion der Mastzell-Tryptase und klinische Bedeutung

Die biologischen Funktionen der Mastzell-Tryptase im Gegensatz zu deren molekularen und enzymatischen Eigenschaften sind weitgehend ungeklärt. Es wird dem Enzym eine Funktion als Mediator bei Entzündungsreaktionen und Gewebeumbauprozessen zugeschrieben, zurückzuführen auf deren Fähigkeit andere Zellen zu stimulieren sowie Polypeptid-Hormone und Pro-Enzyme zu spalten (15, S. 155 - 166; 56, S. 486 - 494; 49, S. 556 - 561; 48, S. 428 - 432). Daher kann Tryptase nicht nur bei Mastozytose und Soforttypreaktionen, sondern auch bei weiteren entzündlichen, tumorartigen oder degenerativen Erkrankungen, aber auch im Rahmen der Wundheilung eine Rolle spielen.

1.3.3.1 Tryptase als spezifischer Marker für die Aktivität von Mastzellen

Im Rahmen der Mastzelldegranulation durch Allergene über allergenspezifische IgE-Antikörper auf Mastzellen werden große Mengen an β -Tryptase in die Zirkulation freigesetzt. Tryptase wird daher als Marker für die Mastzell-Aktivierung bei Anaphylaxie und anaphylaktischen Reaktionen angesehen. Bei insektengiftallergischen Patienten korreliert der Tryptaseanstieg im Blut nach Allergenexposition mit dem Schweregrad der Anaphylaxie. Aber auch bei Narkosezwischenfällen gewinnt die Bestimmung des Enzyms als Indikator und Verlaufsparemeter an praktischer Bedeutung durch den Zusammenhang von Schweregrad

der Reaktion und Tryptasekonzentration im Plasma. In der Klinik nimmt die Bestimmung der Tryptasekonzentration im Serum eine wichtige Bedeutung als Marker und Verlaufsparemeter für Soforttypreaktionen ein und ist der Bestimmung von Histamin aufgrund der längeren Halbwertszeit (siehe Abbildung 4), der einfacheren Materialgewinnung und der höheren Sensitivität und Spezifität als Markersubstanz überlegen (48, 428 – 432; 49, S. 556 - 561; 16, S. 1411 - 1414 ;54; 14, S. 1696 – 1704; 4, S. 101 – 103; 25, S. 1442 – 1445).

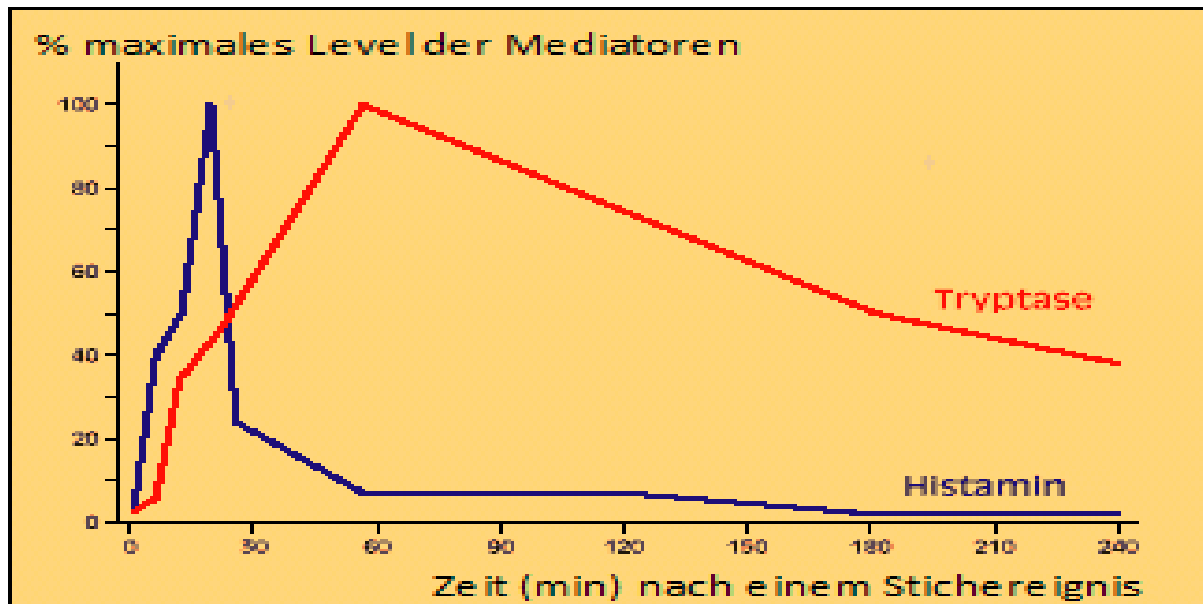


Abbildung 4: Tryptase–und Histamin-Konzentrationen im Plasma bei Insektengiftallergikern nach einem Insektenstichereignis in Abhängigkeit von der Zeit (54)

Durch die lange Halbwertszeit der Tryptase, wie auch in Abbildung 4 gezeigt, ist der Nachweis auch postmortem noch möglich. Neben der Diagnostik suspekter Anaphylaxien findet die Tryptasemessung eine zusätzliche Anwendung in der Gerichtsmedizin bei ungeklärten Todesfällen wie etwa dem plötzlichen Kindstod, Vergiftungen mit Heroin oder Tod unter Narkose (49, S. 556 – 561; 14, S. 1696 – 1704; 4, S. 101 – 103; 55).

Eine lokale Mastzellaktivierung kann durch Nachweis des Enzyms nicht nur in Plasma und Serum, sondern auch in anderen Körperflüssigkeiten wie in Bronchiallavage-Flüssigkeit bei interstitiellen Lungenerkrankungen und Asthma bronchiale, nasaler Lavageflüssigkeit bei allergischer Rhinitis, Liquor im Rahmen einer multiplen Sklerose sowie Gelenksflüssigkeit bei Arthritiden nachgewiesen werden (6, S. 22.1 – 22.16; 49, S. 556 – 561; 54). Abbildung 5 zeigt den Unterschied der Tryptasekonzentrationen in nasaler Lavageflüssigkeit bei Patienten mit aktiver allergischer Rhinokonjunktivitis im Vergleich zu Tryptasekonzentrationen gemessen außerhalb der Pollensaison und bei chronischer Sinusitis.

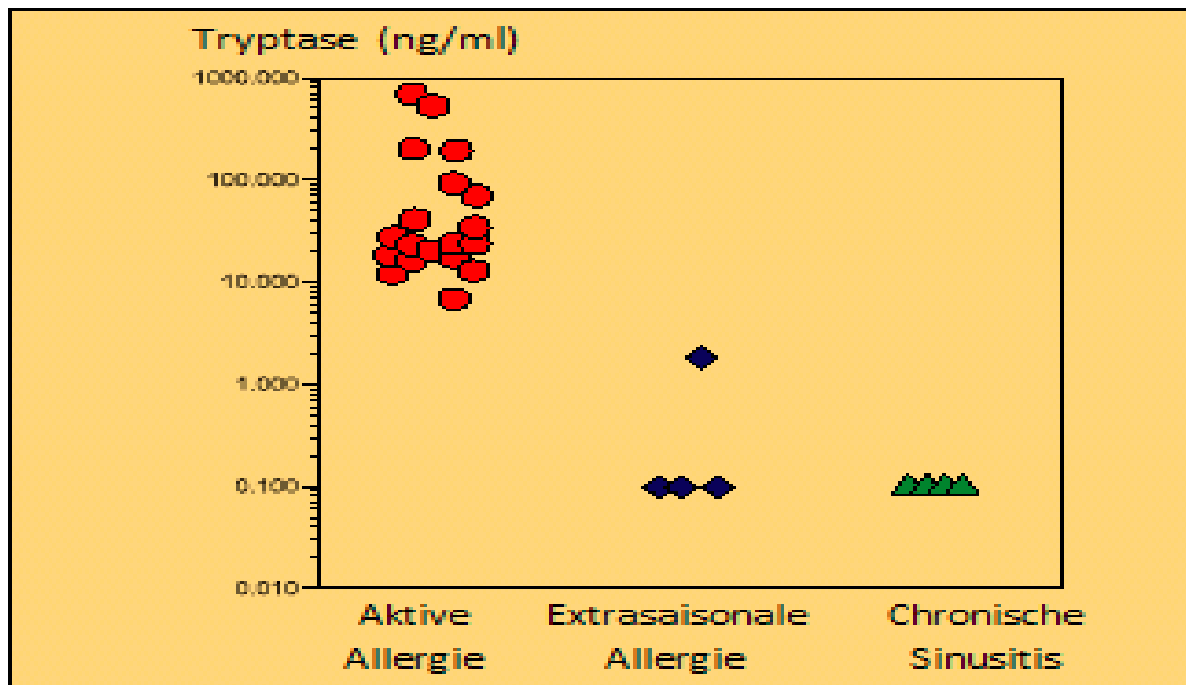


Abbildung 5: Tryptase-Konzentrationen in Nasensekret von Patienten mit aktiver allergischer Rhinokonjunktivitis, außerhalb der Pollensaison und mit chronischer Sinusitis (54)

Das Vorkommen extrazellulär aktiver Tryptase im Zusammenhang mit Psoriasis deutet auf eine Mastzellaktivierung und eine pathogenetische Funktion der Serinprotease hin. Erhöhte interstitielle Histaminkonzentrationen in Psoriasisherden stützen diese Befunde (49, S. 556 – 561).

1.3.3.2 Tryptase als Marker für die Anzahl und Lokalisation von Mastzellen

Im Rahmen immunhistochemischer Untersuchungen hat sich Tryptase als sensitiver und spezifischer Marker für Mastzellen im Gewebe erwiesen. Eine Vermehrung bzw. Aktivierung von Mastzellen wird neben Mastozytose und allergischen Prozessen auch bei anderen degenerativen, entzündlichen oder tumorartigen Erkrankungen sowie Regenerationsvorgängen der Haut beobachtet (6, S. 22.1 – 22.16; 49, S. 556 – 561).

Da Pro- α -Tryptase beim Gesunden kontinuierlich in geringen Mengen ins Blut sezerniert wird, spiegelt deren Konzentration die Gesamtmenge an Mastzellen wieder. Diese Form der Tryptase kann nicht gespeichert werden, wodurch es nicht möglich ist von der Pro- α -Tryptasekonzentration im Serum oder Plasma auf Mastzelldegranulation bzw. den Mastzellumsatz zu schließen (49, S. 556 – 561; 16, S. 1411 – 1414; 76, S. 4 – 5).

Im kommerziell erhältlichen Immunoassay für den Nachweis von Mastzelltryptase werden in einem Sandwich-Verfahren Antikörper verwendet, die sowohl aktive β -Tryptase als auch Pro- α -Tryptase messen (siehe 1.3.4). Der basale Gesamt-Serumtryptasespiegel spiegelt dem

entsprechend die Summe von drei Komponenten wieder: der gesamten Mastzell–Last im menschlichen Körper, dem Mastzell–Umsatz und der Rate an spontaner aber subklinischer Mastzell–Aktivierung. Die klinischen Verwendungen der basalen Tryptasekonzentration sind als diagnostischer Marker für Mastzell–Aktivierung und Mastzell–Umsatz, aber auch in der Beobachtung des Aktivitätsgrades von Erkrankungen oder des therapeutischen Effekts von Therapien (7, S. 273 – 279; 64, S. 190 – 204; 21, S. 643 - 649).

Vor allem ist Tryptase ein wichtiger Marker für die Diagnostik der Mastozytose, insbesondere wenn diese ohne Hautbeteiligung einhergeht, um endokrinologische, allergische oder internistische Differenzialdiagnosen abgrenzen zu können. Die Form der kutanen Mastozytose zeigt meist normale Tryptasewerte von unter 11,4 µg/L auf, da die Mastzell–Last im Körper nicht wesentlich erhöht ist. Werte von über 20 µg/L sind ein starker Hinweis auf eine systemische Mastozytose und bedürfen weiterer Abklärung. Mastozytose geht bekanntlich einher mit einer Vermehrung von Gewebemastzellen. Es hat sich gezeigt, dass basale Serum-Tryptasekonzentrationen mit der Mastzell–Zahl einer Biopsie korrelieren, genauso wie dem Ausmaß der Organinfiltration. Es ist jedoch nicht möglich von der Höhe des Tryptasespiegels auf die Schwere der Symptome zu schließen. Die Messung des Basalwertes ist bedeutend als Verlaufsparemeter, da Serumspiegel bei stabiler Erkrankung weitgehend konstant bleiben (7, S. 273 – 279; 27, S. 273 – 280).

1.3.3.3 Tryptase als Mediator und Modulator von Entzündungen

Im Tiermodell kann Tryptase eine vermehrte Durchlässigkeit dermalen Kapillaren hervorrufen, wie sie in der frühen Phase allergischer Reaktionen beobachtet werden kann, was auf Aktivierung proteinflammatorischer und vasoaktiver Mediatoren sowie Aktivierung des Komplementsystems und ihre gerinnungshemmende Wirkung durch Inaktivierung von Fibrinogen und Aktivierung von Plasminogen zurückzuführen ist (48, S. 428 – 432; 49, S. 556 – 561; 21, S. 643 - 649).

Ebenfalls im Tiermodell wurde ein Leukozyteneinstrom ins Gewebe beobachtet, der allem Anschein nach im Zusammenhang mit Tryptase zu sehen ist. Es wird vermutete, dass Tryptase die Infiltration von Leukozyten im Gewebe während der verzögerten Phase allergischer Reaktionen sowie bei nichtallergischen entzündlichen Erkrankungen wie der Psoriasis beeinflusst kann (48, S. 428 – 432; 49, S. 556 – 561).

Darüber hinaus könnte Tryptase durch die Fähigkeit neurogene Peptide wie VIP und CGRP zu inaktivieren bei neurogenen Entzündungsmechanismen eine hemmende Wirkung ausüben (49, S. 556 – 561).

1.3.3.4 Tryptase bei Gewebeumbauprozessen

Durch Zellkulturexperimente konnte gezeigt werden, dass Tryptase auf glatte Muskelzellen, Epithelzellen und Fibroblasten als potenter Wachstumsfaktor einwirkt, die Synthese und

Sekretion von Typ-I-Kollagen stimulieren kann und durch Förderung des Endothelzellwachstums und der Bildung von Gefäßstrukturen eine Bedeutung bei Gewebeaufbau- und Vaskularisierungsprozessen einnimmt (15, S. 155 – 160; 48, S. 428 – 432; 49, S. 556 – 561; 21, S. 643 - 649).

Zudem besitzt Trypsin die Fähigkeit in Gewebeabbauprozesse einzugreifen. Direkt durch den Abbau von Basalmembranproteinen und indirekt durch ihre Fähigkeit als Pro-Enzym andere proteolytische Systeme kaskadenartig zu aktivieren (48, S. 428 – 432; 49, S. 556 – 561).

1.3.4 Trypsinachweis

Die quantitative Messung der Trypsinkonzentration erfolgt mit dem Enzym-Immunoassay UniCAP Trypsin, mit dem sowohl die inaktive und damit monomere genauso wie die aktive und daher tetramere Form der Pro- α - und β - Trypsin berücksichtigt wird (63, S. 2702 - 2710; 24, S. 602 - 606).

Die Bestimmung wird mit dem ImmunoCAP®100 Systems durchgeführt, welches in der Allergie - und Autoimmundiagnostik eingesetzt wird. Der Messbereich liegt zwischen 1-200 $\mu\text{g/l}$ für unverdünnte Proben aus Serum, EDTA - oder Heparinplasma. Die Proben können bis zu einer Woche bei Temperaturen von 2 bis 8 °C gelagert werden, für längere Lagerzeiten ist eine Temperatur von -20 °C erforderlich (55, S. 21 - 30).

Trypsin in der Patientenprobe reagiert mit Anti-Trypsin, hierfür wird Maus IgG mAbB12 verwendet, welches kovalent an das ImmunoCAP gebunden vorliegt. B12 bindet mit hoher Affinität an beide Formen des Enzyms. Um einen Komplex zu bilden werden enzymmarkierte Antikörper, hier Maus IgG β -Galaktosidase G4mAb gegen Trypsin zugefügt. Ungebundenes Enzym-Anti-Trypsin wird nach der Inkubation abgewaschen und der gebundene Komplex nochmals mit Lösung inkubiert. Gemessen wird anschließend die Fluoreszenz der Eluate (63, S. 2702 - 2710; 55, S. 21 - 30; 8, S. 82 - 88).

1.3.4.1 Normalwerte für Tryptase

Abbildung 6 zeigt die Ergebnisse einer Untersuchung von basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen bei 129 gesunden Personen, 64 Männer im Alter zwischen 12 bis 59 Jahren und 65 Frauen ohne Anhaltspunkt für eine Mastzellstimulation im Alter zwischen 13 und 61 Jahren, bei der folgende Werte ermittelt wurden: (54; 55, S. 21 – 30)

Geometrisches Mittel: 3,8 µg/l

95. obere Perzentile: 11,4 µg/l

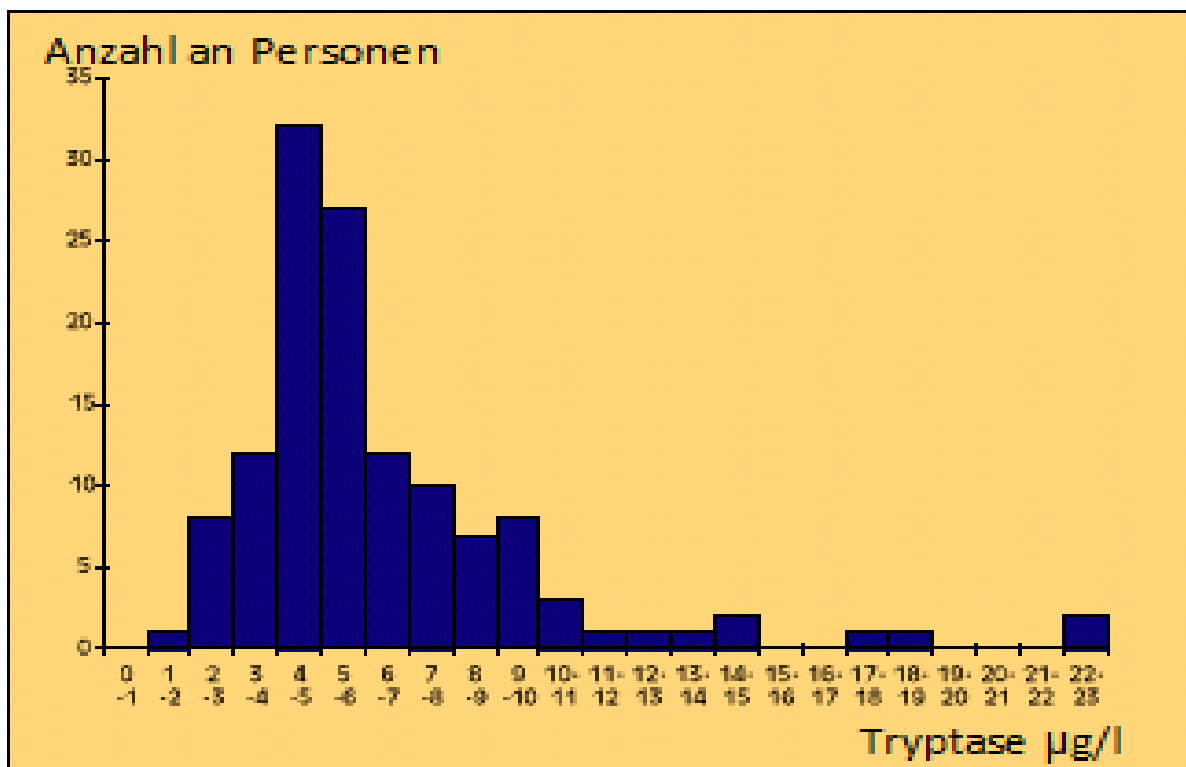


Abbildung 6: Normalwerte für Tryptase-Konzentrationen (54)

1.3.4.2 Diagnosen mit bekannten erhöhten basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen

Erhöhte basale Serum-Tryptase-Konzentrationen sind neben Mastozytose auch noch bei myelodysplastischen und myeloproliferativen Erkrankungen, myeloider Leukämie, refraktärer Anämie, Hypereosinophilie, Niereninsuffizienz, unter Hämodialyse und nach Therapie mit Onchocerciasis beschrieben (71, S. 3 – 11; 7, S. 277 – 279; 21, S. 643 - 649; 45, S. 947-950; 65, S. 451 – 463; 67, S.553 – 562; 51, S. 48 – 51; 22, S.343 – 347).

1.3.4.3. Indikationen zur Tryptasebestimmung

Einen Überblick der verschiedenen Indikationen zur Bestimmung des Serum-Tryptase-Spiegels wird in nachfolgender Abbildung gegeben.

Mutmaßlicher anaphylaktischer Schock Tödlicher Schock unbekannter Ursache	Messung der Mastzellzahl (Basalwert der Tryptase)
Erhöhte Tryptasewerte aufgrund hoher β-Tryptase im Serum <ul style="list-style-type: none">• Als Ausdruck der Degranulation der Mastzellen in Abhängigkeit der spezifischen IgE (Nahrungsmittel, toxische Substanzen) oder von IgE-unabhängigen Mechanismen (Medikamente, Drogen, Kontrastmittel, Betäubungsmittel)	Erhöhte Tryptasewerte aufgrund hoher Pro-α-Tryptase im Serum <ul style="list-style-type: none">• Diagnose der Mastozytose• Bestimmung der Gesamtmasse an Mastzellen• Während einer Immuntherapie mit toxisch wirkenden Substanzen (Nebeneffekte, Rückfall, Misserfolg)• Nach einem anaphylaktischen Schock, um den Basalwert zu bestimmen

Abbildung 7: Klinische Indikationen zur Tryptasebestimmung (18)

1.4 Fragestellung

Aufgrund der Beobachtung in der Klinik in der Routine, dass erhöhte basale Tryptase-Konzentrationen auch bei Patienten ohne der Diagnose Mastozytose auftreten und es gleichzeitig kaum Angaben dazu in der Fachliteratur gibt, wurden in der vorliegenden Arbeit basale Serumkonzentrationen von Patienten der Poliklinik für Allergologie und Dermatologie mit verschiedenen Diagnosen verwendet.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Normwerte basaler Tryptasekonzentrationen für verschiedene allergologisch dermatologische Erkrankungen festlegen zu können. Patienten mit erhöhten Enzymwerten sollten weiter charakterisiert werden und bestehende Auffälligkeiten aufgedeckt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

1011 Patienten, darunter 97 Kinder (Alter 1-17 Jahre, Mittelwert 7 Jahre, 39 weiblich, 58 männlich) und 914 Erwachsene (Alter 18-95 Jahre, Mittelwert 48 Jahre, 574 weiblich, 340 männlich), die zwischen Januar 2004 und Juli 2007 als Patienten die Poliklinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein aufsuchten und deren Tryptasespiegel routinemäßig bestimmt worden sind, wurden in eine retrospektive Studie aufgenommen, deren Ziel es war, Normwerte der basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen bei den verschiedenen Diagnosen zu ermitteln sowie Zusammenhänge zwischen basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen mit Alter, Geschlecht, ECP, Gesamt IgE und krankheitsspezifischen Merkmalen aufzudecken. Verwendet hierfür wurden allein basale Serum-Tryptase-Konzentrationen. Serumabnahmen, die, soweit aus den Akten ersichtlich, im zeitlichen Zusammenhang mit einem akuten Ereignis wie etwa einer Stichprovokation oder einer allergischen Reaktion standen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Charakterisierung der Patienten erfolgte an Hand ihrer Krankenakten. Zu diesem Zweck wurden von allen Patienten die Akten zusammengetragen und es wurde eine Aktendurchsicht bezüglich krankheitsspezifischer Merkmale, Laborparametern und Begleiterkrankungen vorgenommen. Eine Übersicht des Studienablaufs zeigt Abbildung 8.



Abbildung 8: Charakterisierung der Patienten in der Studie (bST=basale Serum-Tryptase)

2.2 Klinische Untersuchungen

2.2.1 Diagnosestellung

Bei allen Patienten erfolgte zuerst eine Einteilung nach dermatologischen und allergologischen Erkrankungen. Quelle hierfür waren die jeweiligen Patientenakten mit Arztbrief, Anamnesebogen und Laborbefunden. Hauptdiagnose war die zum Zeitpunkt der Tryptasebestimmung zu behandelnde Erkrankung. Weitere allergologisch dermatologische sowie internistische Erkrankungen wurden als Begleiterkrankungen betrachtet.

2.2.2 Erhebung von Laborparametern

2.2.2.1 Bestimmung der basalen Tryptasekonzentration im Serum

Die Messung der Gesamt-Tryptasekonzentration im Serum erfolgte in vitro mit Hilfe des UniCAP-Systems der Firma Thermofisher AB, Freiburg, in Form eines Enzym-Fluoreszenz-Immunoassays (siehe 1.3.4). Wenn nicht anders aufgeführt, wird jeweils die basale Serum-Tryptase gemessen, nicht Tryptasewerte nach Aktivierung von Mastzellen, wie etwa im Rahmen einer Anaphylaxie. Werte über 11,4 µg/l wurden als erhöht betrachtet.

2.2.2.2 Bestimmung von Gesamt-IgE und ECP

Gesamt-IgE Spiegel wurden ebenfalls mittels UniCAP-Systems per Sandwich-Immunoassay bestimmt. Bei diesem Messverfahren werden Zelluloseschwammteile, die sich an der Wand zahlreicher kleiner Reaktionsgefäße befinden, als Festphase verwendet. Hierdurch wird eine sehr hohe Bindungskapazität und daher auch Messgenauigkeit erzielt wodurch sich der Messbereich im Vergleich zu herkömmlichen Assays vergrößert. (siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Normbereiche Gesamt-IgE (kU/l, IU/ml)

IgE (kU/l, IU/ml)	Beurteilung
< 20	Allergie unwahrscheinlich
20 – 100	Allergie möglich
> 100	Allergie wahrscheinlich

Mit dem oben erwähnten System erfolgte ebenso die Bestimmung der ECP Konzentration im Serum. Als Methodik wird hierbei ein immunometrischer Chemilumineszenz-Assay verwendet.

Anhand einer Studie mit 56 gesunden Probanden konnte ein Mittelwert von 11 µg/l und ein Medianwert von 10 µg/l definiert werden.

2.2.3 Aktenanalyse bei einigen Diagnosen

2.2.3.1 Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit

Bei allen Patienten mit dieser Diagnose erfolgte eine Einteilung nach dem auslösenden Agens. In fünf Gruppen wurden Reaktionen auf Histamin, Fruktose - Laktose - Sorbit, pollenassoziierte Nahrungsmittel wie Nüsse, Obst, Gemüse und Gewürze, zudem noch Nahrungsmittelzusatzstoffe, Fisch, Alkohol und Milchprodukte unterschieden.

Bei den Reaktionen wurde festgehalten ob gastrointestinale Symptomatik mit Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder Durchfall vorlag, genauso wie Urtikaria oder Anaphylaxie. Der Schweregrad einer aufgetretenen Anaphylaxie wurde gemäß der Schweregradskala nach Ring und Meßmer eingeteilt. (siehe Tabelle 3)

Tabelle 3: Schweregrade anaphylaktoider Reaktionen*

Grad	Symptome			
	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz			
	Flush			
	Urtikaria			
	Angioödem			
II	Juckreiz	Nausea	Rhinorrhoe	Tachykardie ($\Delta > 20/\text{min}$)
	Flush	Krämpfe	Heiserkeit	Hypotension ($\Delta > 20\text{mmHg sys.}$)
	Urtikaria		Dyspnoe	Arrhythmie
	Angioödem (nicht obligat)			
III	Juckreiz	Erbrechen	Larynxödem	Schock
	Flush	Defäkation	Bronchospasmus	
	Urtikaria	Diarrhoe	Zyanose	
	Angioödem (nicht obligat)			
IV	Juckreiz	Erbrechen	Atemstillstand	Kreislaufstillstand
	Flush	Defäkation		
	Urtikaria	Diarrhoe		
	Angioödem (nicht obligat)			

*nach Ring und Meßmer

2.2.3.2 Arzneimittel-Überempfindlichkeit

Je nach auslösendem Medikament wurden die Patienten ebenfalls in Gruppen aufgeteilt. Differenziert wurden Unverträglichkeiten auf Analgetika, Antibiotika, Analgetika und Antibiotika, Anästhetika sowie sonstige Medikamente.

Bei der Symptomatik der Reaktionen wurde wie unter 2.2.3.1 beschrieben vorgegangen.

2.2.3.3 Hymenoptereingiftallergien

Die Reaktionen bei Patienten mit Allergie auf Wespen- und / oder Bienengift wurden laut Akte bzw. Anamnesebogen in vier Schweregrade nach Ring und Meßmer eingeteilt (siehe Tabelle 3). Die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper erfolgte mittels Fluoreszenz-Enzym-Immuno-Assays (FEIA), wobei sechs Klassen unterschieden werden. (siehe Tabelle 4)

Tabelle 4: Auswertungsschema der FEIA - Klassen

Spezifische IgE (kU/l)	Klasse	Immuno-CAP (Thermofisher)
Negativ	0	< 0,10
Grenzwertig	0/1	0,1 – 0,34
Sehr schwach positiv	1	0,35 – 0,69
Schwach positiv	2	0,70 – 3,49
Positiv	3	3,50 – 17,49
Stark positiv	4	17,50 – 49,99
Sehr stark positiv	5	50,00 – 99,99
Sehr stark positiv	6	≥ 100,00

2.2.3.4 Mastozytose

Bei allen Patienten mit Mastozytose erfolgte gemäß WHO Klassifikation eine Einteilung in indolent systemische Mastozytose (ISM), kutane Mastozytose (CM), aggressive systemische Mastozytose (ASM) und systemische Mastozytose mit assoziierten hämatologischen Erkrankungen (SM-AHD) wobei Kinder und Erwachsenen getrennt betrachtet wurden. Zudem wurde eine Zuordnung nach Manifestation in Urtikaria pigmentosa adultorum (Upa), Urtikaria pigmentosa infantum (Upi), Mastozytose ohne Hautbeteiligung, Mastozytom, Plaueform der Mastozytose und noduläre Form der Mastozytose vorgenommen. Der Hautbefall wurde durch Anzahl an Läsionen, Ausdehnung der Läsionen in Prozent und Dichte der Läsionen in Prozent genauer charakterisiert.

Ausdehnung des Hautbefalls bei kutaner Mastozytose wurde nach einer Technik bestimmt, die auch zur Bewertung von Verbrennungen dient. Sie wurde als Prozentanteil der gesamten Körperoberfläche angegeben.

Darüber hinaus wurden Nebendiagnosen wie Nahrungsmittel- und Medikamentenunverträglichkeiten, Hymenoptereingiftallergie und weitere chronisch allergische Diagnosen vermerkt.

2.2.3.5 Chronische Urtikaria

Je nach Urtikariatyp erfolgte eine Einteilung in chronische Urtikaria – hierbei gab es weder Hinweise auf eine mögliche Ursache noch eine Fokussuche, idiopathischer Urtikaria, Urtikaria factitia, Autoimmunurtikaria und physikalischer Urtikaria ausgelöst durch Druck, Kälte, Wärme und cholinerge Reize.

Schilddrüsenerkrankungen, Hymenoptereingiftallergie und chronisch allergische Diagnosen wurden festgehalten.

2.2.4 Patienten mit erhöhten Werten

Einige Patienten wiesen erhöhte Tryptasekonzentration im Serum von über 11,4 µg/l auf, die nun genauer charakterisiert werden sollten, wobei Patienten mit den Diagnosen Mastozytose, chronischer Niereninsuffizienz und bereits bekannte Erkrankungen, die mit einer Erhöhung des Serumtryptasewertes einhergehen können, d.h. myelodysplastische und myeloproliferative Erkrankungen, myeloide Leukämie, refraktäre Anämie, Hyperesosinophilie, unter Hämodialyse und nach Therapie mit Onchocerciasis ausgeschlossen wurden. Das genaue Vorgehen hierbei ist in Abbildung 9 aufgegliedert.

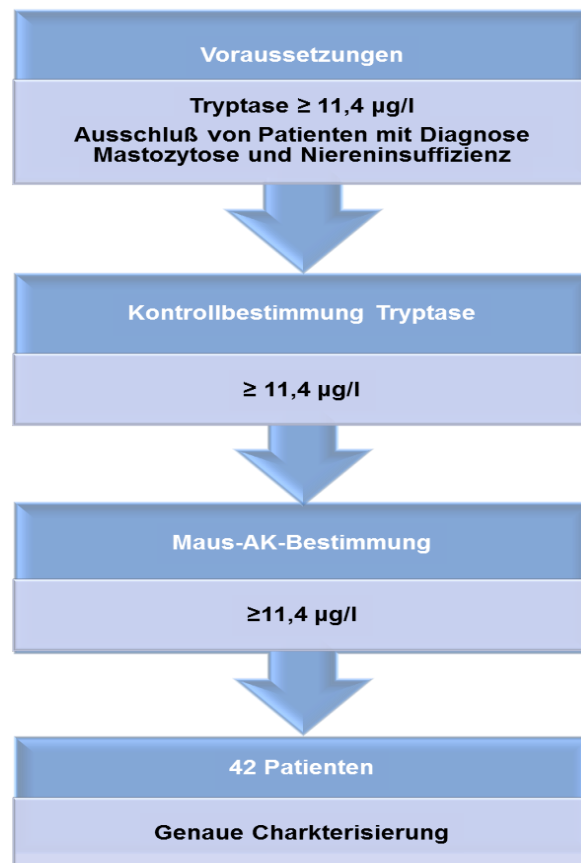


Abbildung 9: Analyse bei erhöhten Serumwerten im Rahmen der Studie (AK=Antikörper)

2.2.4.1 Tryptasemessung

Es erfolgte eine Kontrollbestimmung der Enzymkonzentration im Serum mit Hilfe des UniCAP-Systems der Firma Thermofisher, Freiburg durch einen Immunoassay.

Zusätzlich wurde eine Messung der Tryptasekonzentration unter Verwendung von blockierenden Reagenzien auf Antikörpern gegenüber Tieren (Heterophilic Blocking Tubes, Scantibodies Laboratory, Inc., Santee, California, USA) durchgeführt. Unter dem Standard-Mess-Verfahren für Serum-Tryptase-Konzentrationen können falsch positive Werte auftreten, bedingt durch heterophile humane Anti-Maus-Antikörper, die mit dem Assay interferieren. Durch Vorinkubation des Serums mit oben erwähnten Heterophilic Blocking Tubes kann der Einfluss dieser heterophilen Antikörper überprüft werden und falsch positive Werte ausgeschlossen werden.

2.2.4.2 Charakterisierung der Patienten

Die Patienten, die weiterhin erhöhte Tryptasewerte aufwiesen wurden genauer klinisch charakterisiert.

2.3 Datenanalyse und Statistik

Datenanalyse und Statistik wurden EDV-gestützt unter Anwendung der Programme „Microsoft Office Excel 2007“ und „PrismGraph 3“ durchgeführt.

Das Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität in München führte die statistische Auswertung unter Verwendung von „SPSS für Windows durch“.

Für Vergleiche von statistischer Signifikanz wurden für quantitative Analysen der Mann-Whitney U-Test bzw. Kruskal–Wallis-Test sowie Wilcoxon-Rangsummentest 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.

Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen wurden mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten untersucht. Bei quantitativen Daten wurden außerdem für die deskriptive Auswertung Mittelwert, Median, Standardabweichung und das 95% Konfidenzintervall ermittelt. Qualitative Daten wurden zusätzlich durch ihre Häufigkeitsverteilung beschrieben.

3. Ergebnisse

3.1 Daten basaler Tryptasekonzentrationen

3.1.1 Einteilung der Patienten in Diagnosegruppen

1011 Patienten wurden den entsprechenden Diagnosen zugeteilt. Bei 522 Patienten wurden dermatologische Erkrankungen (Tabelle 5) diagnostiziert, bei 470 Patienten allergologische (Tabelle 6) und bei 19 Patienten sonstige Erkrankungen (Tabelle 7). Abbildung 10 liefert einen Überblick über die Einteilung der Patienten in die Diagnosegruppen.

Tabelle 5: Dermatologische Diagnosen bei den Patienten

Dermatologische Diagnosen	n*
Sezary - Syndrom	1
Akne vulgaris	2
Skabies	2
Akne vulgaris	2
Erythema exsudativum multiforme	2
Alopezie	2
Spinaliom	3
Follikulitis	3
Nummuläres Ekzem	4
Erysipel	4
Stauungsekzem	4
Vaskulitis	5
Basaliom	6
Hypereosinophilie - Syndrom	6
Pemphigus vulgaris	7
Bullöses Pemphigoid	9
Sklerodermie	10
Psoriasis	13
Pruritus simplex	17
Angioödem	24
Malignes Melanom	24
Pruritus sine materia	29
Akute Urtikaria	34
Atopisches Ekzem	40
Mastozytose Kinder	50
Mastozytose Erwachsener	84
Chronische Urtikaria	135
	522

n* = Anzahl an Patienten

Tabelle 6: Allergologische Diagnosen bei den Patienten

Allergologische Diagnosen	n*
Allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma	20
Allergisches Kontaktekzem	21
Arzneimittel-Unverträglichkeit	84
Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel- Unverträglichkeit	110
Hymenopterenengiftallergie	235
	470

n* = Anzahl an Patienten

Tabelle 7: Sonstige Diagnosen bei den Patienten

Sonstige Diagnosen	n*
Fibromyalgie-Syndrom	1
Myelodysplastisches Syndrom	2
Polyposis nasi	3
Chronic Fatigue Syndrom	3
Psychosomatische Erkrankungen	5
T-Zell-Lymphom	5
	19

n* = Anzahl an Patienten

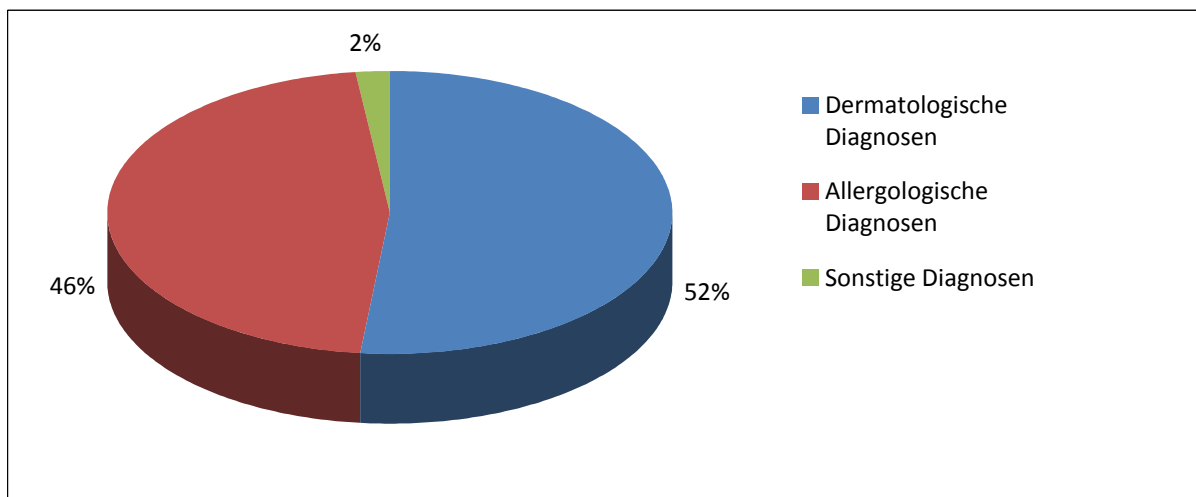


Abbildung 10: Einteilung der Patienten in Diagnosegruppen

3.1.2 Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen

Für die Berechnung der Normwerte wurde bei Patienten mit Mehrfachbestimmungen die erste in der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein getestete Tryptasekonzentration herangezogen.

Erhöhte Tryptase-Mittelwerte ($\geq 11,4 \mu\text{g/l}$) zeigten neben Mastozytose bei Erwachsenen (n=84) auch die Diagnosen Erythema exsudativum multiforme (n=2) und Skabies (n=2) auf, jedoch lediglich durch jeweils einen Patienten mit stark erhöhten Werten.

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen der Patienten mit dermatologischen Diagnosen. Abbildung 11 stellt diese nochmals graphisch dar, wobei die Diagnosen Mastozytose Erwachsene und Mastozytose Kinder nicht dargestellt sind, da diese Ergebnisse unter 3.1.8 genauer beschrieben werden. Ebenso wurden Diagnosen mit jeweils nur 1 Patienten (Sezary-Syndrom) oder 2 Patienten (Akne vulgaris, Alopezie, Erythema exsudativa multiforme, Pityriasis rosea und Skabies) in der graphischen Darstellung aufgrund der geringen Patientenanzahl nicht berücksichtigt.

Tabelle 8: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei dermatologischen Erkrankungen

Diagnose	n*	Tryptase in $\mu\text{g/l}$			
		Mittelwert +/- SA	Median	Minimum	Maximum
Akne vulgaris	2	2,96 +/- 3,48	2,96	0,50	5,42
Akute Urtikaria	34	7,44 +/- 5,13	5,88	1,32	26,20
Alopezie	2	3,90 +/- 4,81	3,90	0,50	7,30
Angioödem	24	6,34 +/- 4,38	5,37	2,44	23,20
Atopisches Ekzem	40	5,32 +/- 3,64	4,27	0,50	16,20
Basaliom	6	8,26 +/- 8,52	6,63	1,38	24,90
Bullöses Pemphigoid	9	6,39 +/- 4,43	5,39	1,19	16,10
Chronische Urtikaria	135	5,18 +/- 5,10	3,78	0,50	32,00
Erysipel	4	10,29 +/- 13,20	4,27	2,62	30,00
Erythema exsudativum multiforme	2	84,50 +/- 115,26	84,50	3,00	166,00
Folikulitis	3	5,13 +/- 1,08	5,43	3,94	6,03
Hypereosinophilie-Syndrom	6	4,94 +/- 1,75	4,61	2,96	7,00
Malignes Melanom	24	6,25 +/- 3,04	5,25	1,90	15,00
Mastozytose Erwachsener	84	42,53 +/- 44,99	24,20	1,13	200,00
Mastozytose Kinder	50	6,06 +/- 4,95	4,41	1,19	23,80
Nummuläres Ekzem	4	4,85 +/- 2,46	4,08	2,87	8,39
Pemphigus vulgaris	7	6,00 +/- 4,97	5,55	1,49	15,60
Pityriasis rosea	2	4,79 +/- 3,35	4,79	2,42	7,16
Pruritus simplex	17	6,91 +/- 4,84	5,58	1,05	20,70
Pruritus sine materia	29	5,94 +/- 4,83	4,64	0,50	21,10
Psoriasis	13	3,90 +/- 1,89	3,06	0,50	6,49
Sezary-Syndrom	1	3,49	3,49	3,49	3,49
Skabies	2	17,90 +/- 15,42	17,90	6,99	28,80
Sklerodermie	10	4,54 +/- 2,45	4,04	1,06	9,04
Spinaliom	3	4,22 +/- 0,58	4,34	3,58	4,73
Stauungsekzem	4	9,05 +/- 10,43	4,38	2,83	24,60
Vaskulitis	5	3,18 +/- 1,97	2,34	2,10	6,68

n* = Anzahl an Patienten

Patienten mit dermatologischen Erkrankungen gesamt n = 522

Patienten mit dermatologischen Erkrankungen ohne Mastozytose n = 388

SA = Standardabweichung

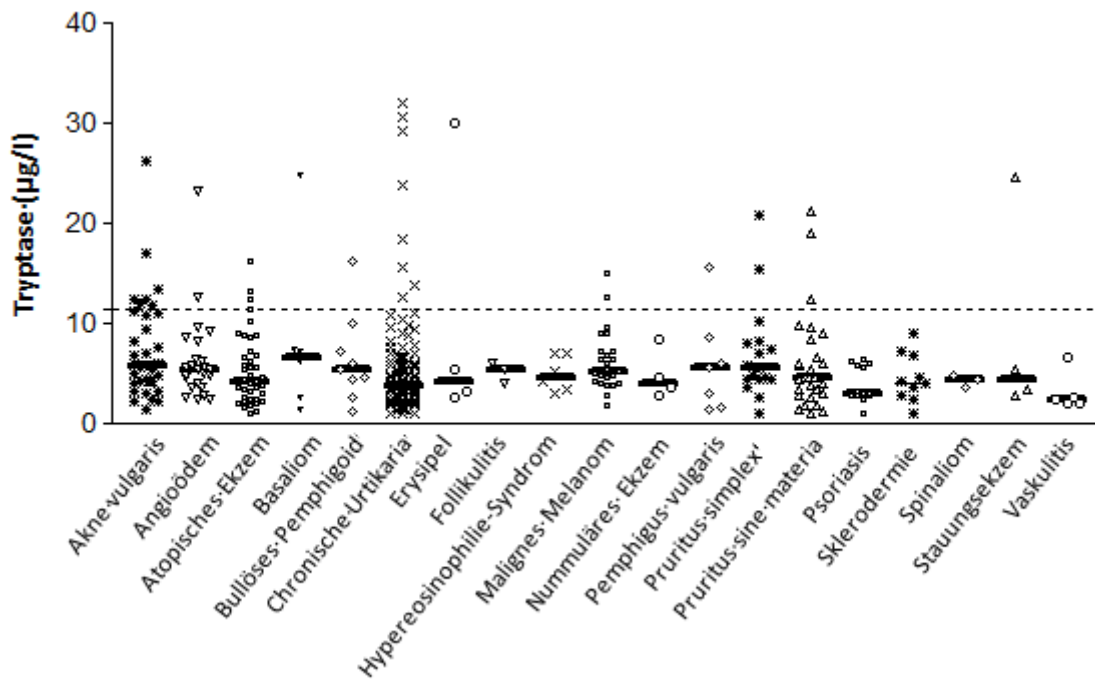


Abbildung 11: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen dermatologischen Erkrankungen (Der Balken kennzeichnet den Median, die gestrichelte Linie den oberen Normwert von 11,4 µg/l)

Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der statistischen Auswertung basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei allergologischen Erkrankungen. Abbildung 12 stellt diese in graphischer Form dar.

Tabelle 9: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei allergologischen Erkrankungen

Diagnose	n	Tryptase in µg/l			
		Mittelwert +/- SA	Median	Minimum	Maximum
allergische Rhinokonjunktivits, Asthma	20	4,30 +/- 2,13	3,85	0,5	8,59
Allergisches Kontaktekzem	21	4,11 +/- 3,29	3,46	0,50	13,80
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	84	5,26 +/- 3,92	4,23	0,50	21,20
Hymenoptereingiftallergie	235	5,17 +/- 4,19	4,01	0,50	32,80
Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel-Unverträglichkeit	110	4,14 +/- 2,80	3,49	0,50	16,00

n= Gesamtanzahl an Patienten
SA= Standardabweichung

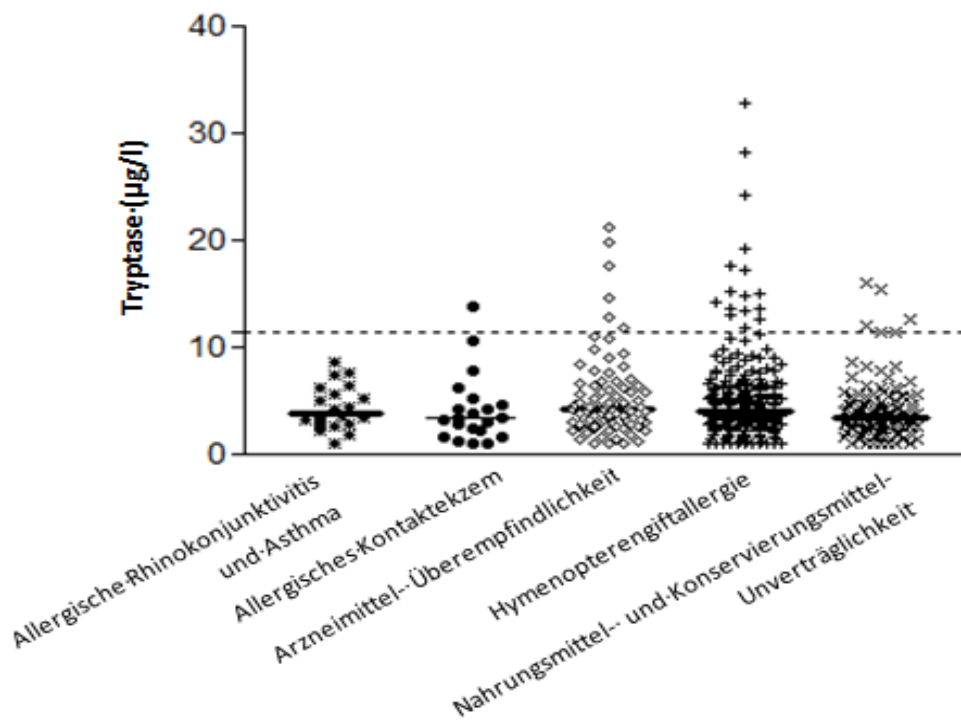


Abbildung 12: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei allergologischen Erkrankungen (Der Balken kennzeichnet den Median, die gestrichelte Linie den oberen Normwert von 11,4 µg/l)

Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei Erkrankungen, die weder dermatologischen noch allergologischen Diagnosen zugeordnet werden können sind in Tabelle 10 dargestellt. Abbildung 13 zeigt diese als Graphik, wobei Diagnosen mit geringer Patientenzahl wie das Fibromyalgie-Syndrom mit einem Patienten und das Myelodysplastische Syndrom mit zwei Patienten nicht dargestellt sind.

Tabelle 10: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei sonstigen Erkrankungen

Diagnose	n	Tryptase in µg/l			
		Mittelwert +/- SA	Median	Minimum	Maximum
Chronic Fatigue Syndrom	3	8,8 +/- 7,71	5,56	2,48	17,10
Fibromyalgie-Syndrom	1	4,42	4,42	4,42	4,42
Myelodysplastisches Syndrom	2	5,82 +/- 4,28	5,82	2,79	8,84
Polyposis nasi	3	7,11 +/- 2,17	7,94	4,65	8,75
Psychosomatische Erkrankungen	5	4,43 +/- 1,60	4,43	2,43	6,32
T-Zell-Lymphom	5	6,51 +/- 4,70	8,06	1,05	12,60

n* =Gesamtanzahl an Patienten

Patienten mit sonstigen Diagnosen gesamt n = 19

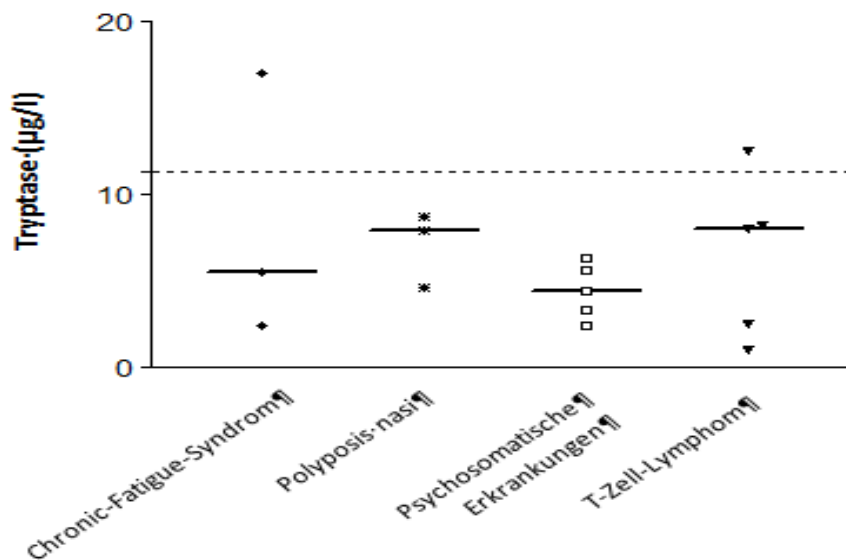


Abbildung 13: Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei sonstigen Erkrankungen (Der Balken kennzeichnet den Median, die gestichelte Linie den oberen Normwert von 11,4 µg/l)

3.1.3 Korrelation basaler Serum-Tryptase zu Alter und Geschlecht

Basale Serum-Tryptase-Werte wurden in Bezug auf Alter und Geschlecht der Patienten untersucht. Hierbei wurden sowohl sämtliche Tryptase-Werte unabhängig der Diagnose betrachtet, als auch nach Diagnosen sortiert.

Die Daten lieferten keinen Anhalt dafür, dass Tryptase mit Alter bzw. Geschlecht korrelieren. Bei der Betrachtung der einzelnen Diagnosen konnte jedoch eine signifikant positive Korrelation von Tryptase und Alter bei den Diagnosen Hymenoptereingiftallergie ($p < 0,05$; 235 Patienten), Mastozytose Erwachsene ($p < 0,05$; 84 Patienten), Arzneimittel-Überempfindlichkeit ($p < 0,05$; 84 Patienten), chronischer Urtikaria ($p < 0,01$; 135 Patienten), Sklerodermie ($p < 0,05$; 10 Patienten), Follikulitis ($p < 0,01$; 3 Patienten) und Chronic Fatigue Syndrom ($p < 0,01$; 3 Patienten) sowie eine signifikant negative Korrelation bei der Diagnose Erysipel ($p < 0,01$; 4 Patienten) verzeichnet werden. Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und den Diagnosen Erythema exsudativum multiforme ($p < 0,01$; 2 Patienten), Myelodysplastischem Syndrom ($p < 0,01$; 2 Patienten), Acne vulgaris ($p < 0,01$; 2 Patienten), Alopezie ($p < 0,01$; 2 Patienten), Skabies ($p < 0,01$; 2 Patienten) und Pityriasis rosea ($p < 0,01$; 2 Patienten), jedoch waren diese Diagnosen mit nur jeweils 2 Patienten vertreten.

Patienten mit Mastozytose (n=134) wurden im Weiteren ausgeschlossen, und die nun übrigen Patienten (n=869) in vier Altersgruppen (0-14, 15-34, 35-64, >65 Jahren) unterteilt. Hierbei konnte nun ein signifikant positiver Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen Alter und Tryptase, wie in Tabelle 11 dargestellt, ermittelt werden. Tryptase-Konzentrationen steigen mit dem Alter der Patienten. Dagegen konnte kein Unterschied der Tryptase-Konzentration in Bezug auf das Geschlecht gemacht werden.

Tabelle 11: Tryptase-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Alter

Alter in Jahren	Anzahl Patienten	Tryptase Mittelwert +/- Standardabweichung, Median in µg/l
0-14	30	4,78 +/- 3,52; 3,96
15-34	196	5,18 +/- 12,14; 3,45
35-64	497	5,37 +/- 8,30; 3,98
>65	146	6,27 +/- 4,72; 4,81

3.1.4 Korrelation basaler Serum-Tryptase zu ECP- und IgE-Serumkonzentrationen

Sämtliche basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen wurden im Zusammenhang mit ECP und Gesamt-IgE betrachtet.

Unabhängig der verschiedenen Diagnosen zeigte sich kein Zusammenhang der Laborparameter. Auch nach Ausschluss der Patienten mit der Diagnose einer Mastozytose konnte kein Zusammenhang zwischen Tryptase und ECP gezeigt werden.

Ein signifikant gegensinniger Zusammenhang zeigte sich zwischen Tryptase und ECP bei den Erkrankungen Pruritus sine materia ($p < 0,05$; 10 Patienten), nummulärem Ekzem ($p < 0,01$; 3 Patienten), Polyposis nasi ($p < 0,01$; 2 Patienten) und Myelodysplastischem Syndrom ($p < 0,01$; 2 Patienten), ein signifikant positiver Zusammenhang bei der Diagnose des Chronic Fatigue Syndroms ($p < 0,01$; 3 Patienten).

Zwischen Tryptase und Gesamt-IgE Werten konnte eine Signifikanz der negativen Korrelation bei den Diagnosen Mastozytose Erwachsene ($p < 0,01$; 72 Patienten), Vaskulitis ($p < 0,05$; 5 Patienten), Erysipel ($p < 0,01$; 3 Patienten), Spinaliom ($p < 0,01$; 2 Patienten) und Skabies ($p < 0,01$; 2 Patienten) aufgezeigt werden. Eine signifikant positive Korrelation fand sich bei Alopezie ($p < 0,01$; 2 Patienten) und Acne vulgaris ($p < 0,01$; 2 Patienten).

3.1.5 Tryptasekonzentrationen im Serum bei Nahrungsmittel- oder Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit

Bei insgesamt 110 Patienten wurde in der Allergieabteilung die Diagnose einer Nahrungsmittel- oder Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit gestellt. Bei 17 Patienten fanden sich in den Krankenakten keine näheren Angaben bezüglich Symptomatik bzw. auslösendem Allergen.

3.1.5.1 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen zur Symptomatik

46% dieser Patienten (n= 43) berichteten im Rahmen der Unverträglichkeitsreaktion über Beschwerden im gastrointestinalen Bereich, 54% (n=50) zeigten keine derartige Symptomatik. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied in den Tryptase-Konzentrationen (p=0,86).

Weniger wie die Hälfte aller Patienten (n=36; 39%) reagierte auf das auslösende Agens mit urtikarieller Symptomatik, bei 61% (n=57) der Patienten traten keine derartigen Effloreszenzen auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Tryptase-Konzentrationen bei den Patienten mit und ohne Urtikaria festgestellt werden (p=0,43).

Bei 11 Patienten bewirkte das auslösende Agens eine Anaphylaxie Grad I (nach Ring und Meßmer), bei 15 eine Anaphylaxie Grad II und bei 8 Patienten eine Anaphylaxie Grad III. Bei keinem der Patienten fand eine Symptomatik gemäß Anaphylaxie Grad IV statt. Bei der Mehrzahl der Patienten in dieser Gruppe (n=60; 64%) waren keine anaphylaktischen Symptome zu verzeichnen. Die Häufigkeit der Schweregrade einer Anaphylaxie nach Lebensmittel- bzw. Konservierungsmittelverzehr wird in Abbildung 14 veranschaulicht.

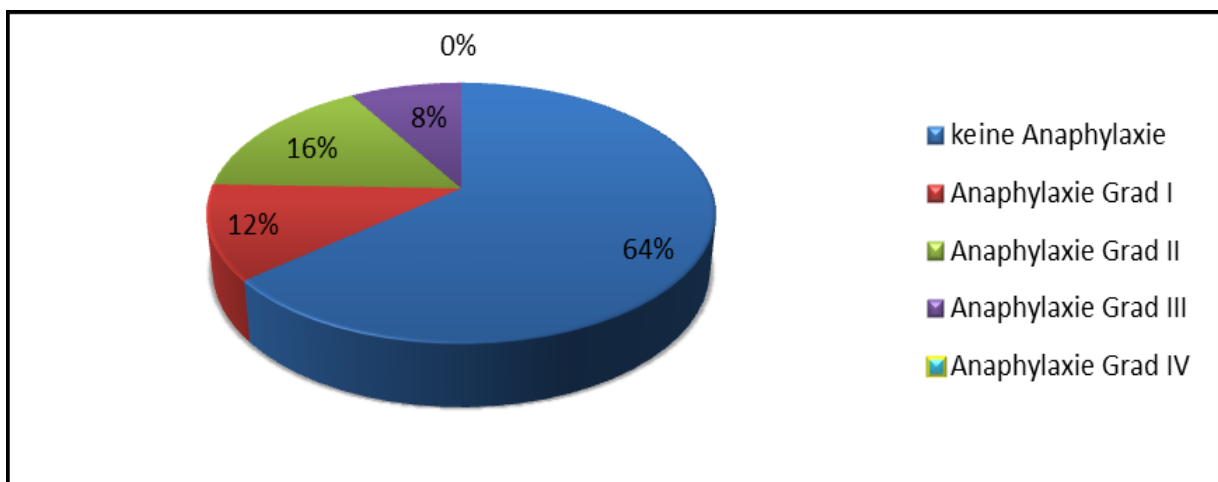


Abbildung 14: Anaphylaxie-Grade bei Nahrungsmittel- oder Konservierungsmittel-Überempfindlichkeit

Die Tryptasekonzentrationen unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich der Ausprägung der Anaphylaxie ($p=0,87$), wie in Abbildung 15 ersichtlich.

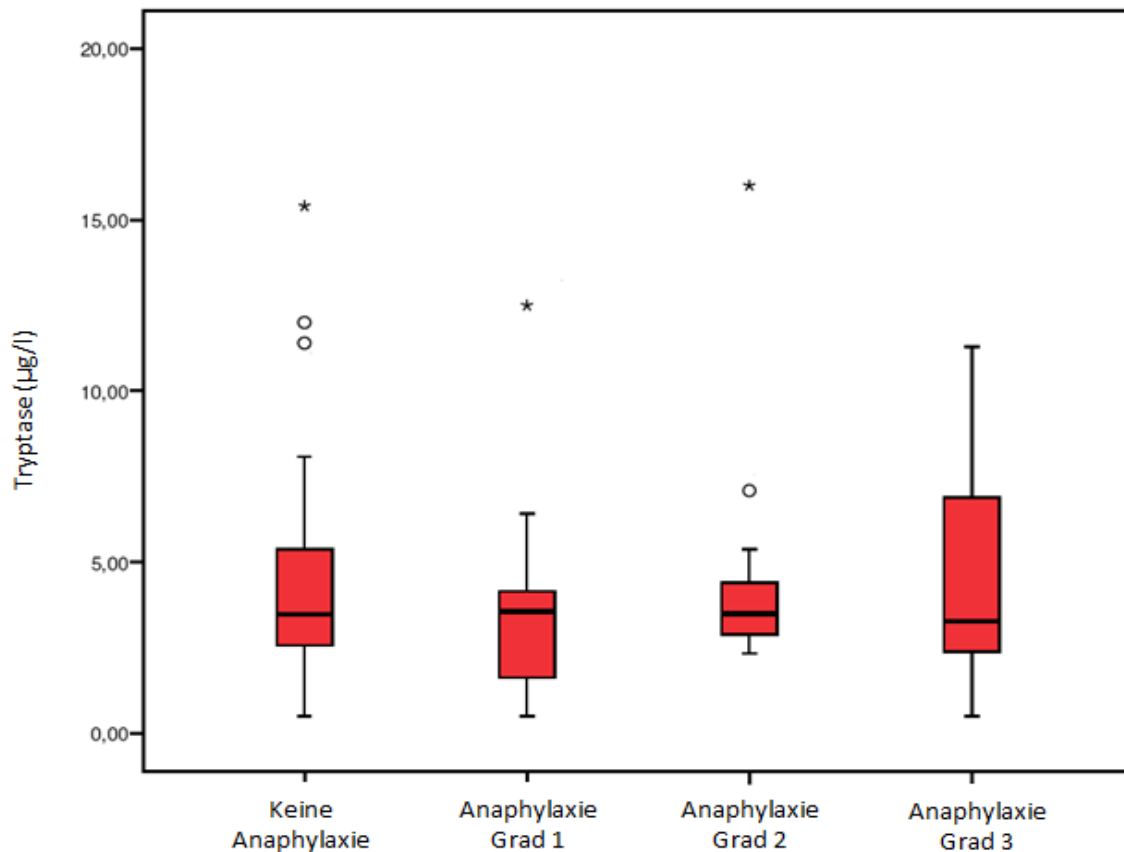


Abbildung 15: Tryptasekonzentrationen bei verschiedenen Anaphylaxie-Graden bei Patienten mit Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit (in der Whisker-Graphik liegen in dem roten Kasten 50% der ermittelten Daten mit dem Median als Balken, oberer und unterer Whisker begrenzen das 95%Konfidenzintervall, Ausreißer werden mit Kreis für weiblich und Stern für männlich gekennzeichnet. Diese Darstellung wird auch für die folgenden Whisker-Graphiken verwendet)

3.1.5.2 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen zum auslösenden Nahrungsmittel oder Nahrungsmittelzusatzstoff

Bei 90 von 110 Patienten mit dieser Diagnose konnten die auslösenden Nahrungsmittel bzw. Zusatzstoffe ermittelt werden und die Patienten wurden dementsprechend eingeteilt (siehe Abbildung 16). 25 Patienten (28%) berichteten von Symptomen nach dem Genuss von Obst, Gemüse, Nüssen oder Gewürzen, zusammengefasst unter dem Begriff der pollenassoziierten Allergene, ebenfalls 25 Patienten (28%) nach Verzehr histaminhaltiger Nahrungsmittel. Jeweils 16% ($n=14$) reagierten auf Fruktose, Sorbit oder Laktose sowie Nahrungsmittelzusatzstoffe. Auf Fisch, Alkohol und Milchprodukte wurde eine Reaktion bei je 4% ($n=4$) bemerkt.

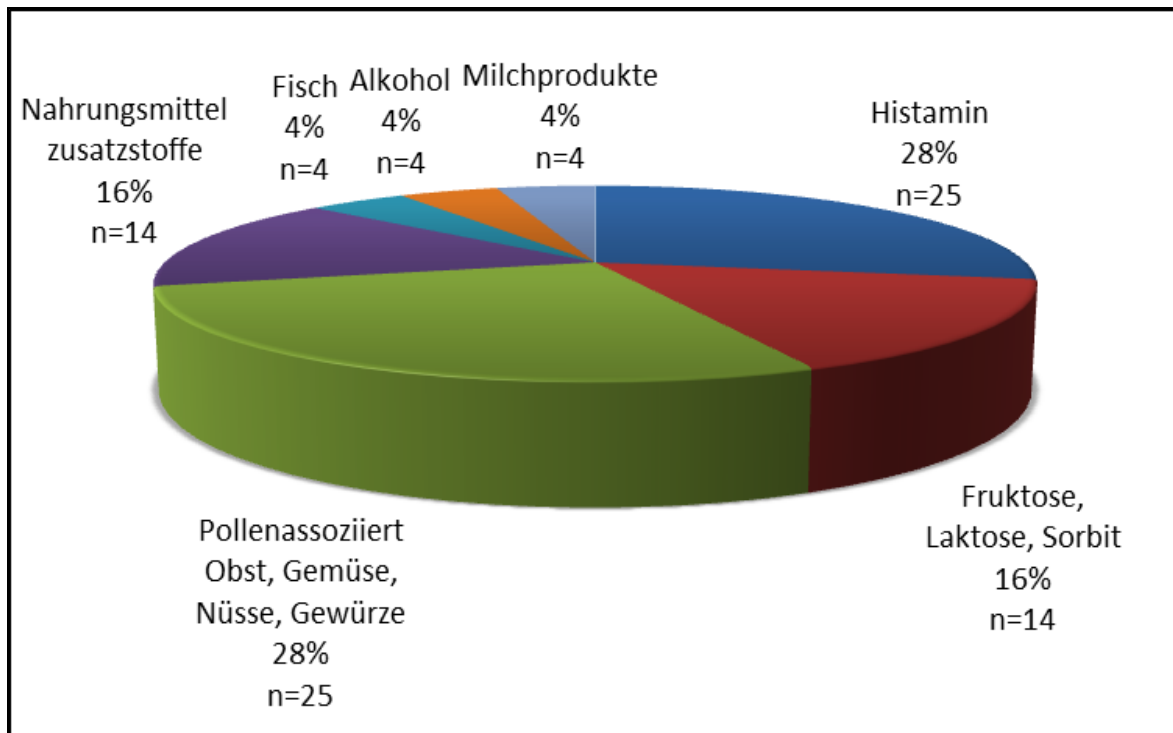


Abbildung 16: Häufigkeit der Nahrungsmittel oder Zusatzstoffe als Auslöser von Symptomen im Patientenkollektiv

Bei Betrachtung der Tryptasewerte in den verschiedenen Gruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,012$) zwischen den auslösenden Nahrungsmitteln, was auch in der folgenden Abbildung veranschaulicht wird. Es zeigte sich, dass pollenassoziierte Lebensmittel und Alkohol tendenziell mit eher höheren Tryptasekonzentrationen assoziiert sind, Nahrungsmittelzusatzstoffe eher mit niedrigeren. Tryptasewerte bei Allergie bzw. Unverträglichkeit auf Fisch und Meeresfrüchte liegen konstant im mittleren Bereich.

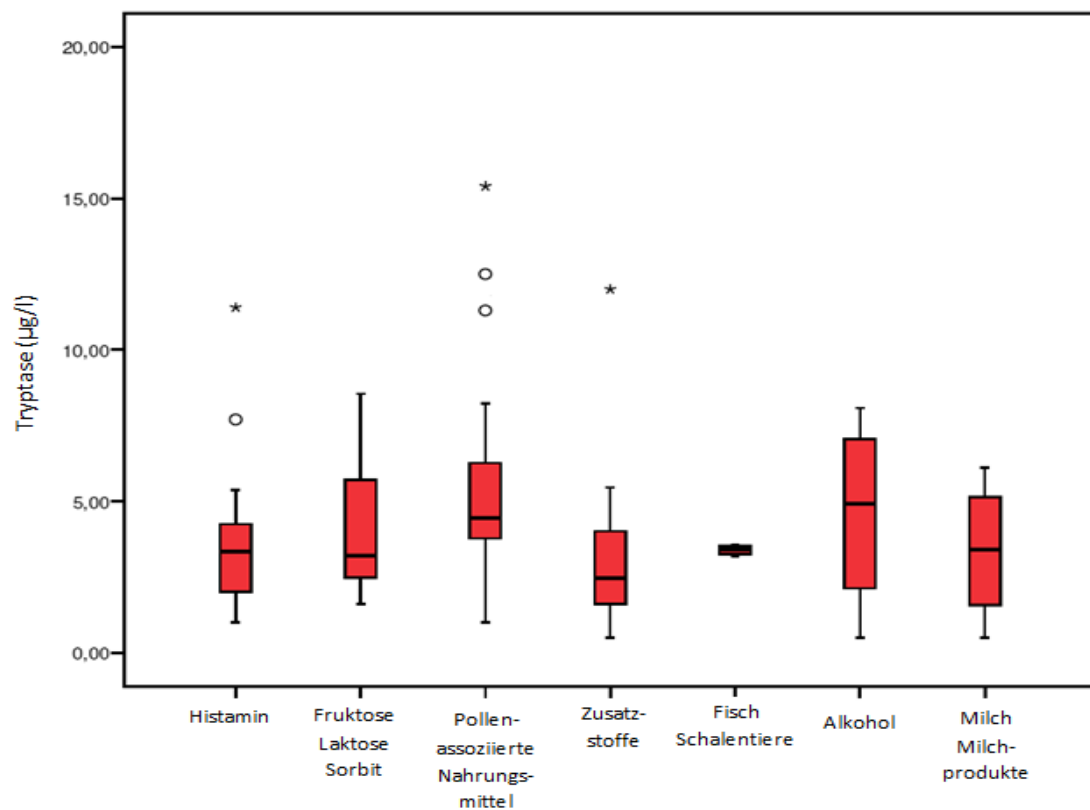


Abbildung 17: Tryptasekonzentrationen bei Unverträglichkeit auf verschiedene Nahrungsmittelgruppen

3.1.6 Serum-Tryptase-Konzentrationen bei Arzneimittel-Überempfindlichkeit

Insgesamt 84 Patienten wurden der Diagnose Medikamenten-Überempfindlichkeit zugeordnet.

3.1.6.1 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen zur Symptomatik

Von den 84 Patienten in dieser Diagnosegruppe reagierte allein ein Patient mit gastrointestinalen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Bauchschmerzen auf das auslösende Medikament. Daher konnte auch kein Unterschied in den Tryptase-Konzentrationen zwischen den beiden Gruppen mit und ohne gastrointestinaler Symptomatik festgestellt werden ($p=0,26$).

Auch zwischen den Gruppen mit ($n=47$; 56%) und ohne ($n=37$; 44%) Urtikaria-Symptomatik gibt es keinen signifikanten Unterschied in den Tryptase-Konzentrationen ($p=0,83$).

Gemäß Angaben in den Krankenakten wurden die Patienten den verschiedenen Anaphylaxie-Graden zugeordnet. Bei 14 Patienten waren jedoch keine Aufzeichnungen

darüber vorhanden. Abbildung 18 veranschaulicht die Häufigkeit der Anaphylaxie-Grade bei Patienten mit Arzneimittel-Überempfindlichkeit.

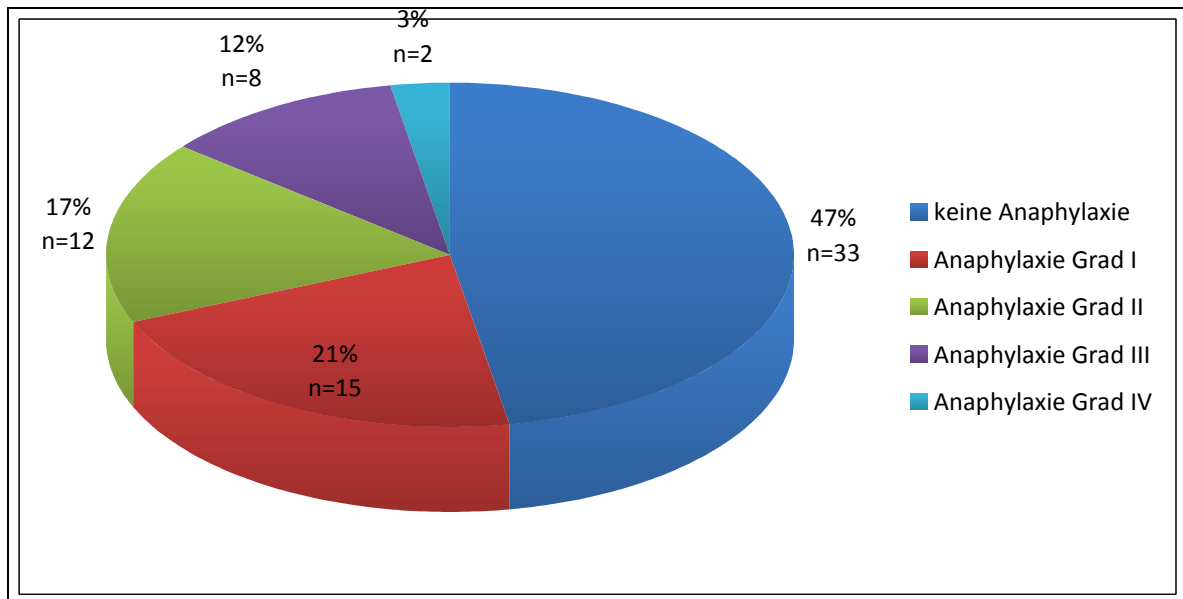


Abbildung 18: Anaphylaxie-Grade bei Arzneimittel-Überempfindlichkeit

Die verschiedenen Grade der Anaphylaxie unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich der Tryptase-Konzentrationen ($p=0,38$), wie in Abbildung 19 gezeigt.

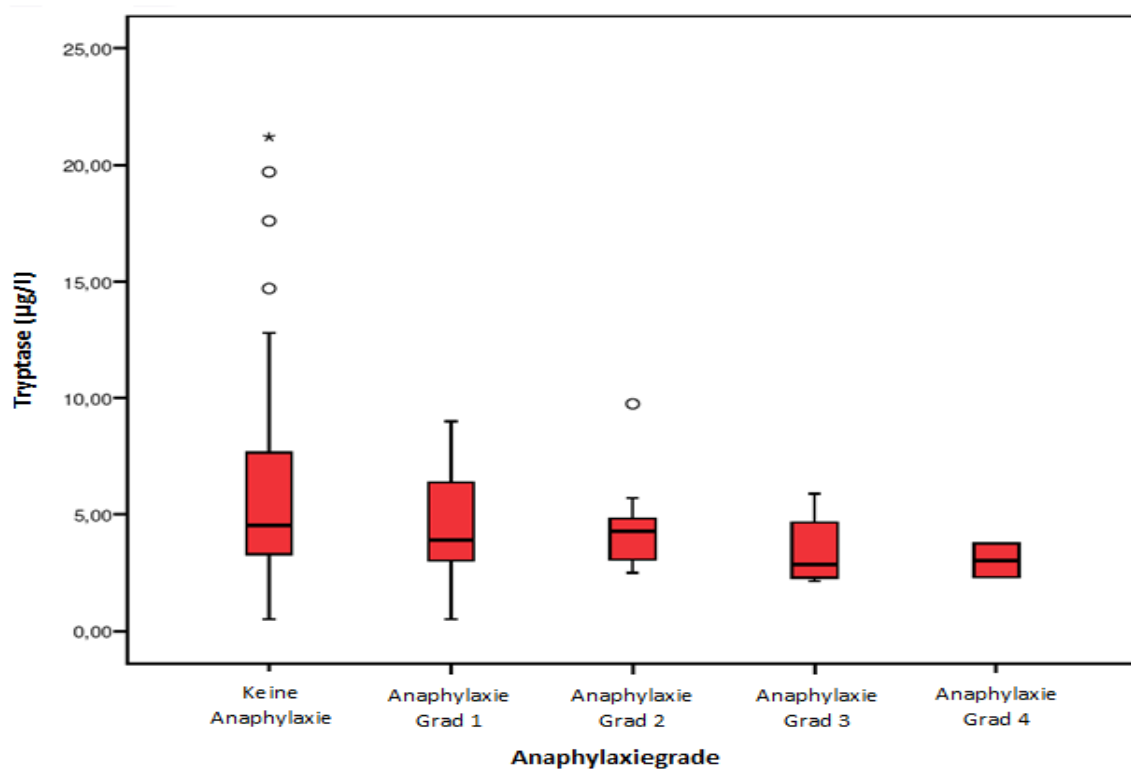


Abbildung 19: Tryptase-Konzentrationen der verschiedenen Anaphylaxie-Grade

3.1.6.2 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen zum auslösenden Arzneimittel

Bei 68 Patienten konnte gemäß den Angaben der Krankenakten eine Einteilung in auslösende Medikamente vorgenommen werden. Davon reagierten 33% (n=22) auf Analgetika, 26% (n=18) auf Antibiotika, 10% (n=7) sowohl auf Antibiotika als auch auf Analgetika, 16% (n=11) auf Anästhetika und 15% (n=10) auf sonstige Medikamente wie Glukokortikoide, Insulin oder Impfsereen. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Tryptasekonzentrationen zwischen den verschiedenen Medikamenten (p=0,46).

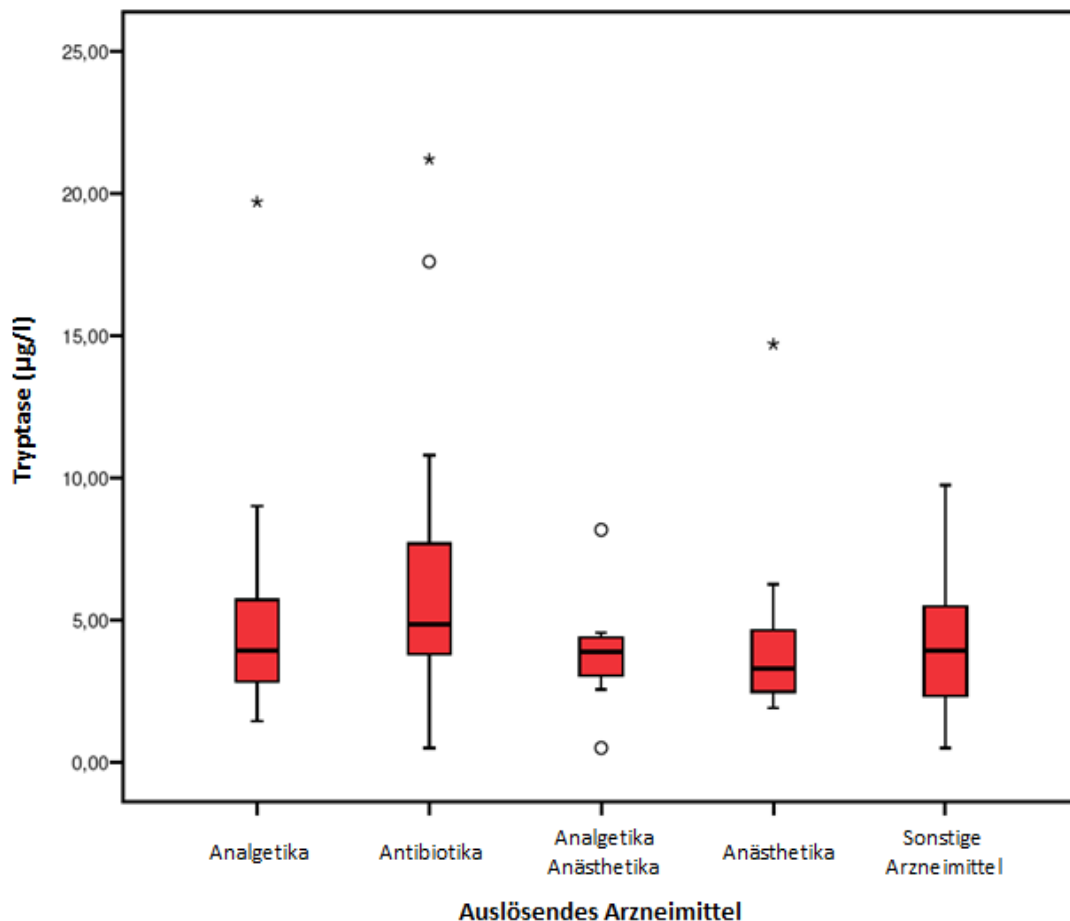


Abbildung 20: Tryptase-Konzentrationen bei Arzneimittel-Überempfindlichkeit auf verschiedene Medikamentengruppen

3.1.7 Serum-Tryptase-Konzentrationen bei Hymenopterenengiftallergien

Bei 23% (n=235) aller Patienten in dieser Studie wurde eine Allergie auf Hymenopterenengift diagnostiziert, wobei bei 101 Patienten sowohl eine Allergie auf Wespengift wie auch auf Bienengift vorlag.

3.1.7.1 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen zur Höhe spezifischer IgE-Antikörper

Unter den Patienten mit einer Wespengiftallergie wurde bei 199 Personen ein Allergietest vorgenommen. Es stellte sich dabei heraus, dass 1,9% (n=4) ein RAST Ergebnis der Klasse 0, 8,2% (n=17) der Klasse 1, 30,4% (n=63) der Klasse 2, 37,2% (n=77) der Klasse 3, 9,7% (n=20) der Klasse 4 und je 4,5% (n=9) der Klasse 5 und 6 aufwiesen. Aufgrund unvollständiger Krankenakten konnten 8 Patienten mit einer Allergie auf Wespengift keiner RAST-Klasse zugeordnet werden.

In der Gruppe der Bienengiftallergiker wurde bei 122 Personen eine Messung des spezifischen IgE vorgenommen, bei 7 Patienten befanden sich keine Unterlagen diesbezüglich in der Krankenakte. Dabei wurde im Labor bei 3,1% (n=4) Klasse 0, bei 18,6% (n=24) Klasse 1, bei 34,1% (n=44) Klasse 2, bei 25,6% (n=33) Klasse 3, bei 8,5% (n=11) Klasse 4, bei 2,3% (n=3) Klasse 5 und bei 5,4% (n=7) Klasse 6 gemessen.

Abbildung 21 zeigt eine Gegenüberstellung der Häufigkeit der spezifischen IgE-Konzentrationen bezüglich Bienen- und Wespengiftallergie.

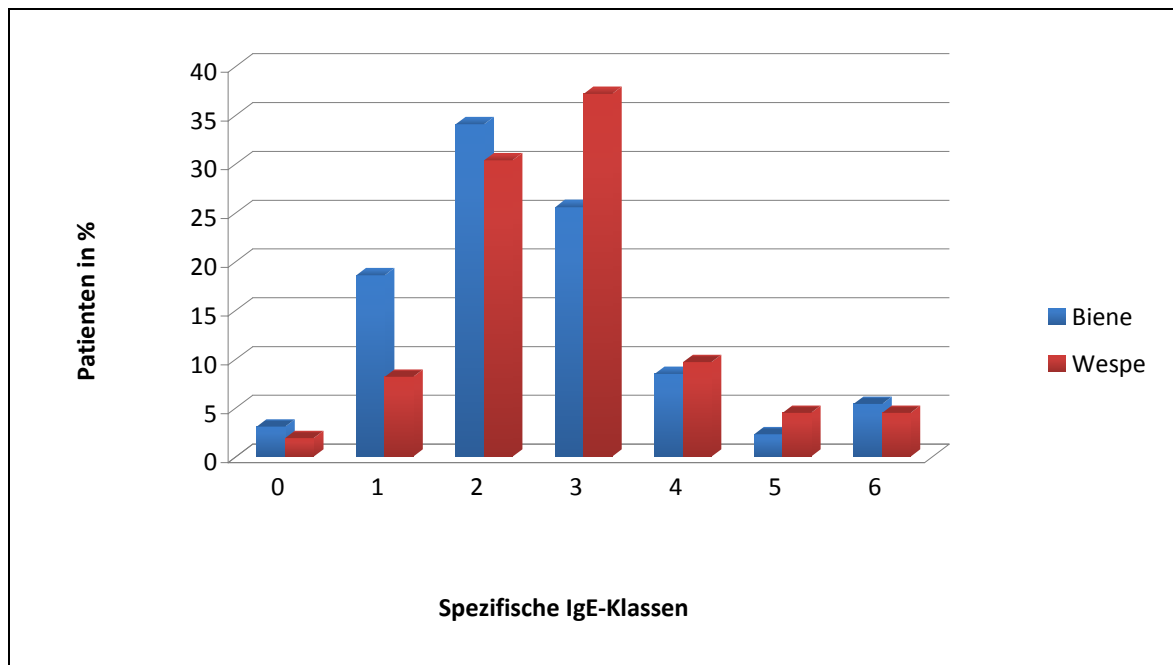


Abbildung 21: Darstellung der spezifischen IgE-Konzentrationen bei Patienten mit Hymenopterengiftallergie

Sowohl in der Gruppe mit Wespengiftallergie als auch in der mit Bienengiftallergie konnte kein signifikanter Unterschied der Tryptasekonzentrationen zwischen den unterschiedlichen RAST-Klassen festgestellt werden ($p=0,12$ bei Wespengiftallergie, $p=0,43$ bei Bienengiftallergie).

3.1.7.2 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen zum Schweregrad der Anaphylaxie

Nach Ring und Meißner (siehe Tabelle 3) erfolgte die Klassifikation der Schweregrad bei 207 Patienten mit Wespengiftallergie. Aufgrund fehlender Aktenlage konnte hier bei 13 Patienten keine Einteilung vorgenommen werden. Schweregrad 0 bedeutet, dass keine Symptome nach einem Stich auftraten, dies war bei keinem Patienten der Fall. Schweregrad 1 war bei 67 Patienten (34,5%), Schweregrad 2 bei 76 Patienten (39,2%) und Schweregrad 3 bei 51 Patienten (26,3%) zu beobachten. Mit Symptomatik gemäß Schweregrad 4 reagierte keiner der Patienten mit Wespengiftallergie.

Bei Betrachtung der Ausprägung der allergischen Reaktion in Korrelation zur Höhe der Tryptasewerte bei Wespengiftallergie ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,014$). Personen mit Schweregrad 3 weisen die höchsten Tryptasewerte auf, wie Abbildung 22 veranschaulicht.

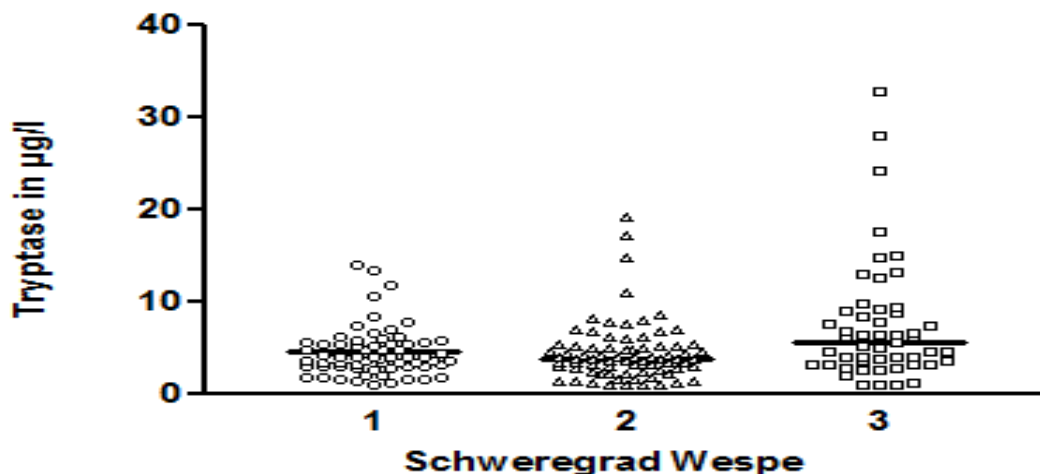


Abbildung 22: Basale Tryptase-Konzentrationen in Abhängigkeit der anamnestischen Schweregrade der Reaktion bei Patienten mit Wespengiftallergie (der Balken kennzeichnet den Median)

129 Patienten in der Diagnosegruppe Hymenoptereingiftallergie wiesen eine Bienengiftallergie auf. 33,3% ($n=28$) mit Schweregrad 1, 36,9% ($n=31$) mit Schweregrad 2, 19,0% ($n=16$) mit Schweregrad 3 und 4,8% ($n=2$) mit Schweregrad 4. 7 Personen (8,3%) zeigten keinerlei Symptomatik nach einem Sticheignis. Aufgrund fehlender Datenlage konnte bei 45 Personen keine Zuordnung nach dem Schweregrad der Reaktion erfolgen. Wie auch aus Abbildung 23 ersichtlich war kein signifikanter Unterschied innerhalb der verschiedenen Ausprägungen der Anaphylaxie bei Bienengiftallergie im Bezug zur Tryptasekonzentration festzustellen ($p=0,43$).

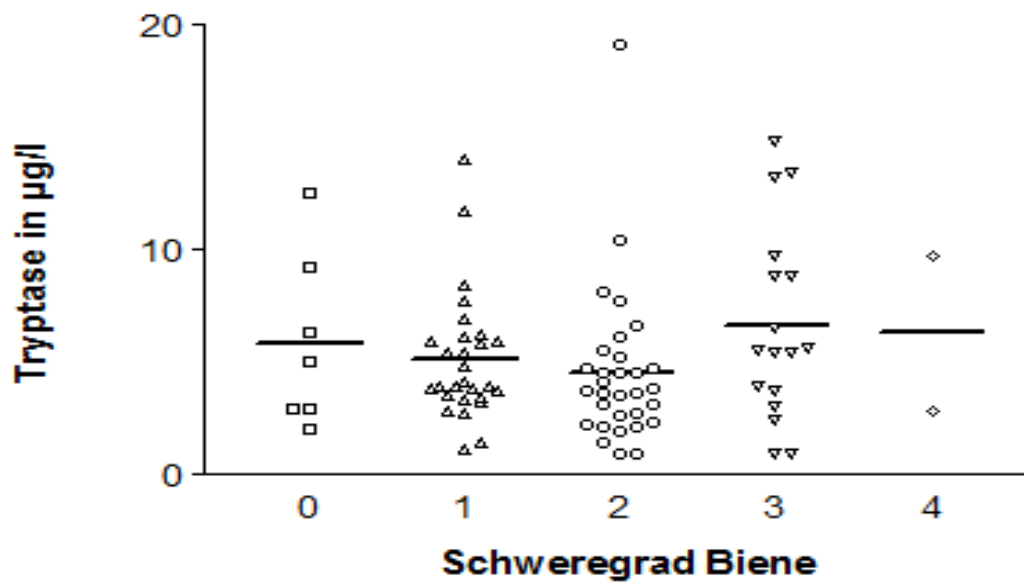


Abbildung 23: Basale Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit der anamnestischen Schweregrade der Reaktionen bei Patienten mit Bienengiftallergie (Der Balken kennzeichnet den Median)

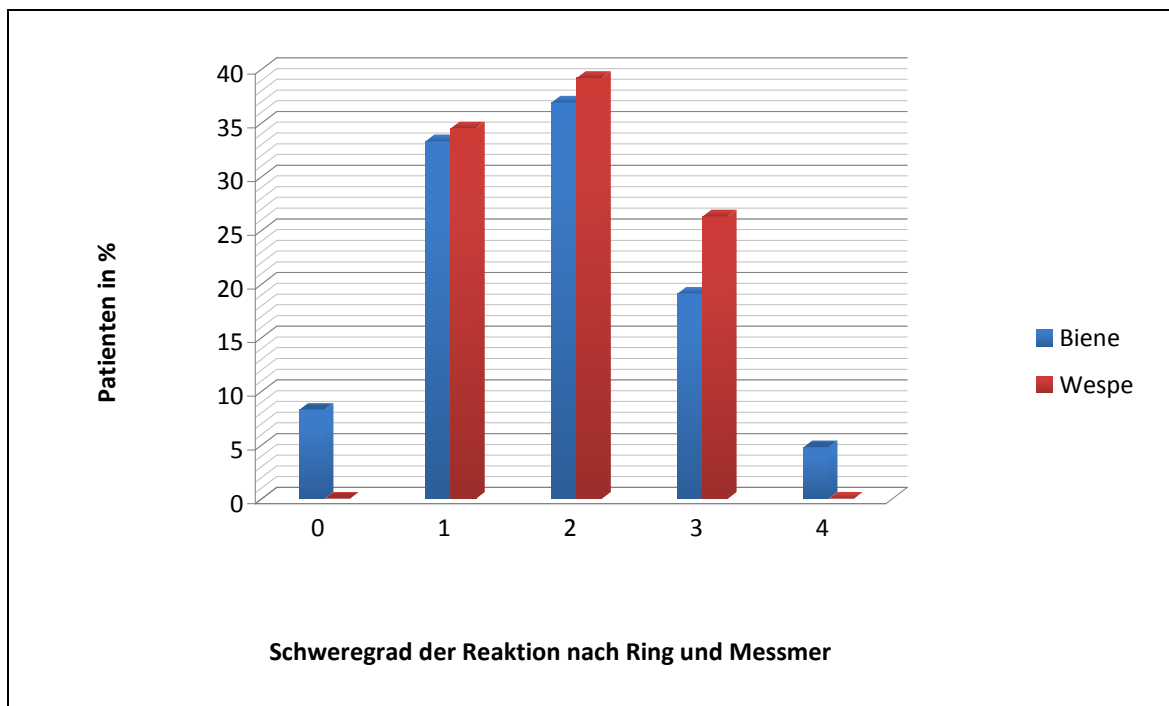


Abbildung 24: Schweregrade der anamnestischen Reaktionen bei Hymenopterengiftallergie

Abbildung 24 veranschaulicht die Häufigkeit der Schweregrade der Stichreaktionen bei Hymenopterengiftallergie auf Wespe und Biene im Vergleich.

3.1.7.3 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen zur Nebendiagnose Mastozytose

Bei näherer Betrachtung der Begleiterkrankungen stellte sich heraus, dass unter den Patienten mit Hymenoptereingiftallergie lediglich 6 Personen (2,6%) an einer Mastozytose litten. Dabei wiesen Patienten mit einer Mastozytose signifikant höhere Tryptasewerte auf als Personen ohne Mastozytose ($p=0,012$). Abbildung 25 zeigt diese Tatsache anschaulich.

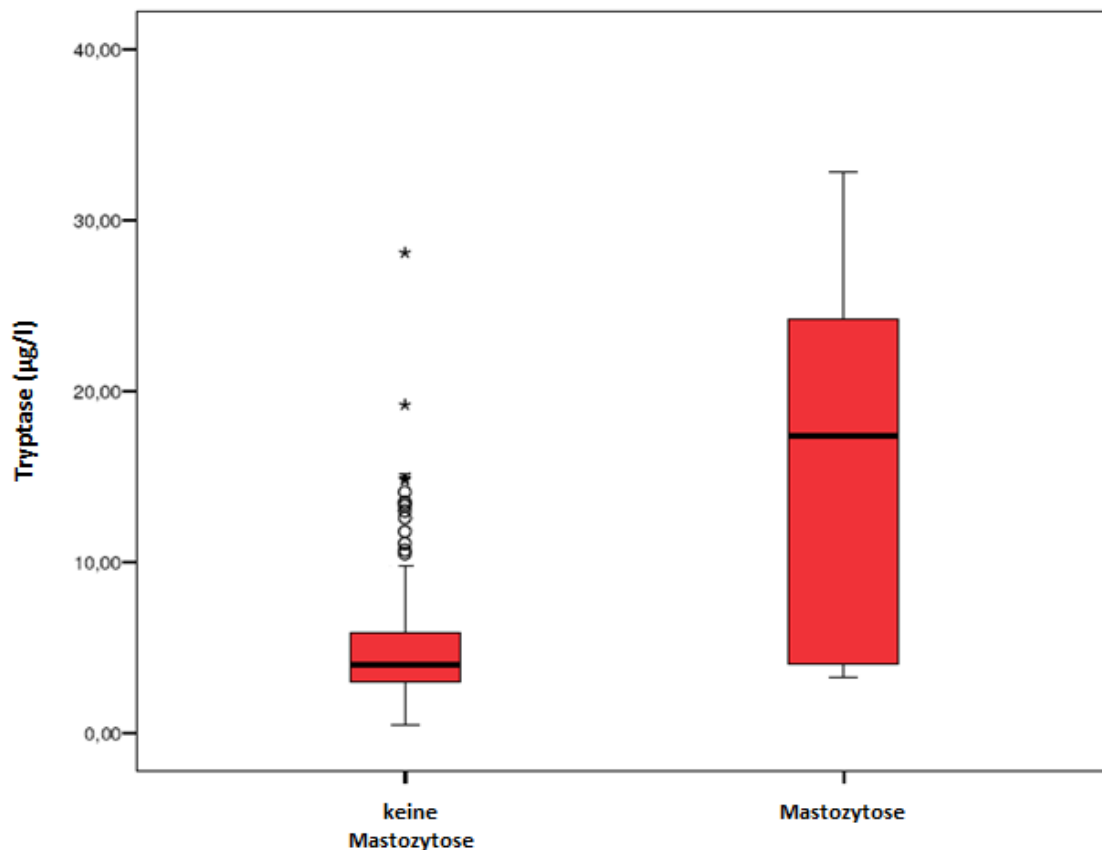


Abbildung 25: Tryptase-Konzentrationen der Patienten mit Hymenoptereingiftallergie und Mastozytose als Nebendiagnose

3.1.8 Serum-Tryptase-Konzentrationen bei Patienten mit Mastozytose

Die Diagnose einer Mastozytose konnte bei 84 Patienten über 18 Jahren und bei 50 Kindern gestellt werden.

3.1.8.1 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Mastozytostyp

Bei allen 50 Kindern wird von einer kutanen Mastozytose ausgegangen, eine Knochenmarksuntersuchung wurde nicht durchgeführt.

Die Klassifikation nach Mastozytose-Typen unter den Erwachsenen ergab 19 Personen (23%) mit einer kutanen Mastozytose, 61 Personen (73%) mit einer indolent systemischen Mastozytose, 3 Personen (3%) mit einer aggressiv systemischen Mastozytose und 1 Person mit einer systemischen Mastozytose assoziiert mit hämatologischen Erkrankungen (Abbildung 26).

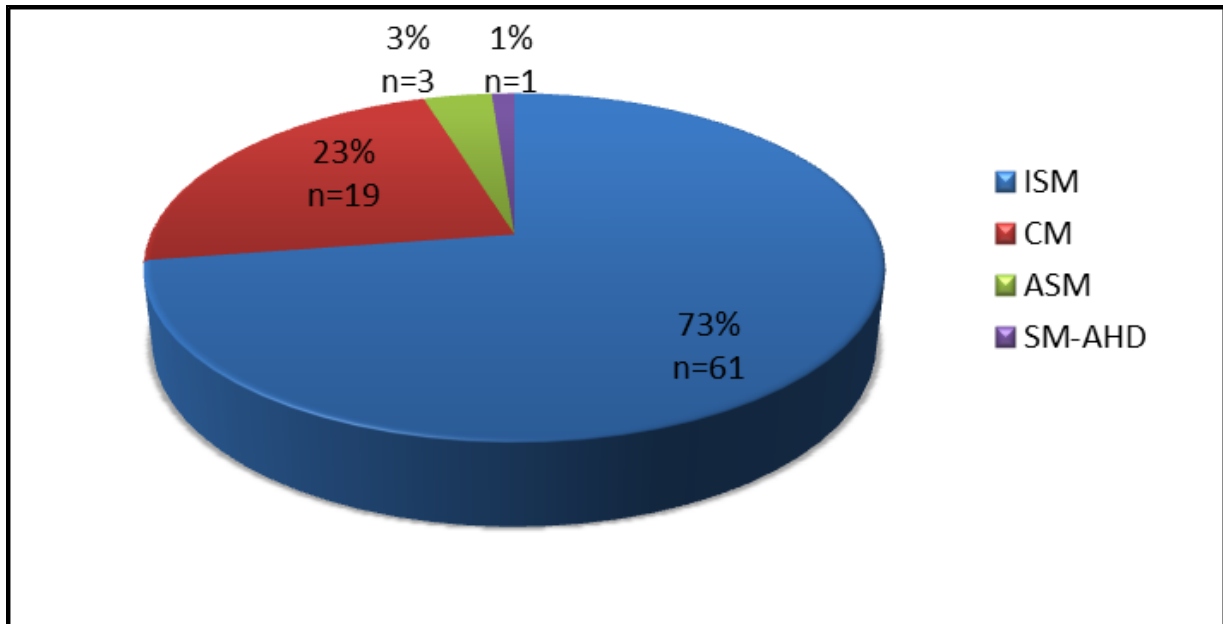


Abbildung 26: Häufigkeit verschiedener Mastozytose-Typen bei erwachsenen Personen (ISM=indolent systemische Mastozytose, CM=kutan Mastozytose, ASM=aggressiv systemische Mastozytose, SM-AHD=systemische Mastozytose assoziiert mit hämatologischen Erkrankungen)

Bei Betrachtung der Tryptasewerte in den verschiedenen Typgruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Erwachsenen mit verschiedenen Mastozytose-Typen weisen signifikant unterschiedliche Tryptasewerte auf. Die höchsten Werte sind bei Patienten mit indolent systemischer und aggressiv systemischer Mastozytose anzutreffen, was in Abbildung 27 zu sehen ist.

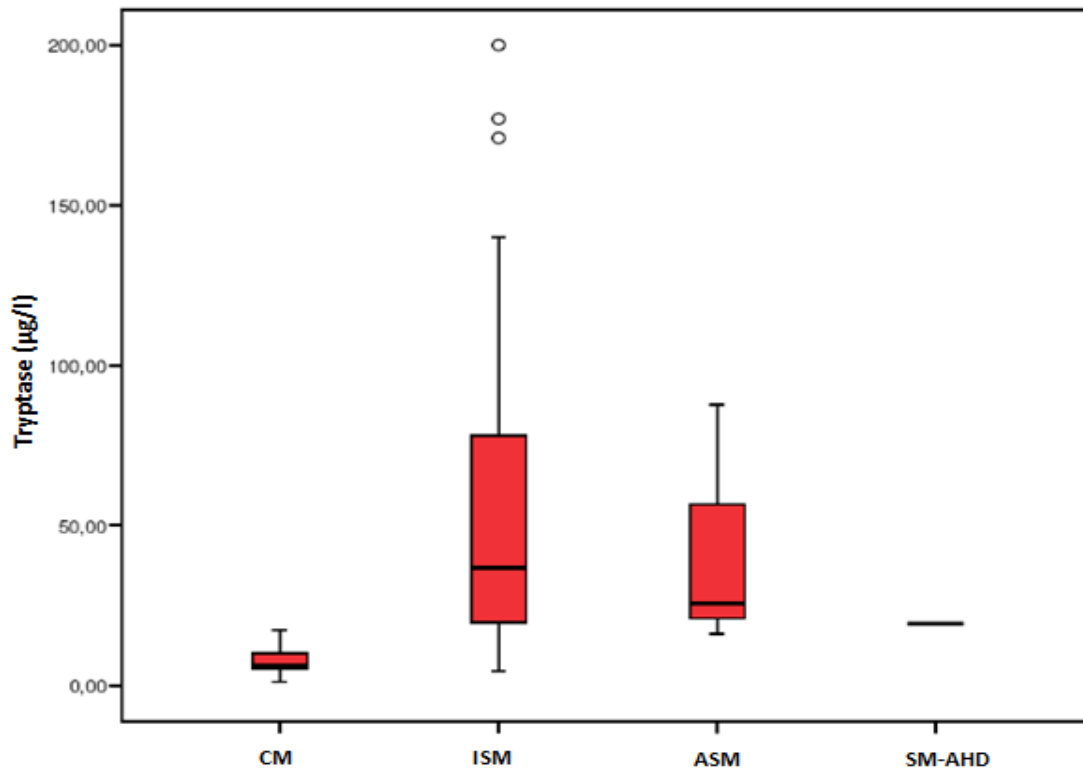


Abbildung 27: Basale Serum-Tryptase-Konzentration bei erwachsenen Patienten in Abhängigkeit von der Form der Erkrankung (ISM=indolent systemische Mastozytose, CM=kutan Mastozytose, ASM=aggressiv systemische Mastozytose, SM-AHD=systemische Mastozytose assoziiert mit hämatologischen Erkrankungen)

3.1.8.2 Serum-Tryptase-Konzentrationen in Assoziation mit der Hautmanifestation

Die Mehrzahl der Patienten über 18 Jahren mit Mastozytose (n=81, 96,4%) zeigten eine Urtikaria pigmentosa adultorum. Lediglich ein Patient präsentierte eine Plaueform der Mastozytose (n=1, 2,4%). Weitere 2,4% (n=2) wiesen keine Hautbeteiligung auf. Eine noduläre Form bzw. ein Mastozytom war bei keinem der Patienten zu finden.

Unter den minderjährigen Patienten mit Mastozytose fanden sich 30 Kinder (60%) mit einer Urtikaria pigmentosa infantum, 7 (14%) mit einem oder mehreren Mastozytomen, 9 (18%) mit der Plaueform und 4 (8%) mit der nodulären Form einer Mastozytose. Unter den Kindern gab es keinen Patienten der keine Hautbeteiligung aufwies.

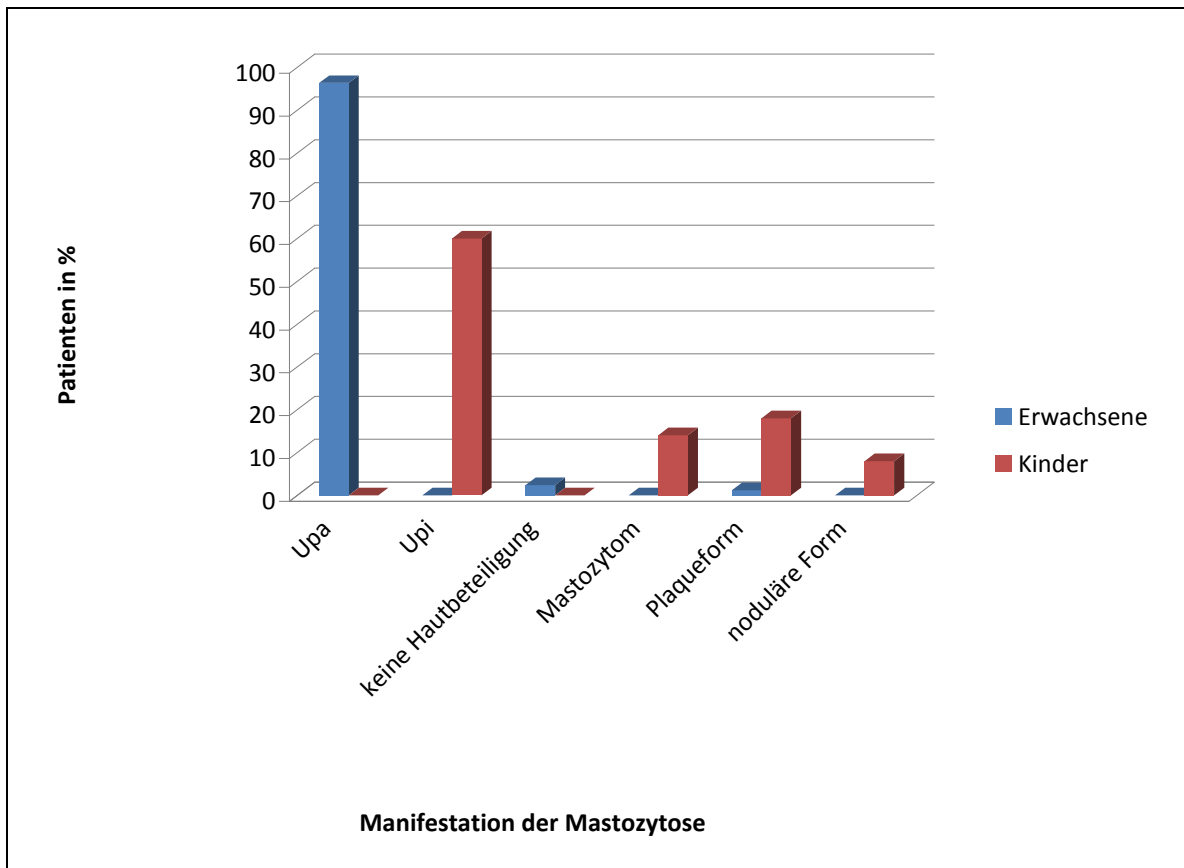


Abbildung 28: Prävalenz der unterschiedlichen Hautmanifestationen bei Mastozytose (Upa=Urtikaria pigmentosa adultorum, Upi=Urtikaria pigmentosa infantum)

Sowohl bei Erwachsenen wie auch Kinder mit Mastozytose gibt es keinen Unterschied in den Tryptasekonzentrationen zwischen den einzelnen Manifestationen ($p=0,15$ bei Erwachsenen bzw. $0,17$ bei Kindern).

3.1.8.3 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu Hautbefall, Anzahl an Läsionen und Dichte der Läsionen

Zwischen den Tryptasekonzentrationen der Personen über 18 Jahren und dem Hautbefall in % ($p<0,0001$), der Anzahl an Läsionen ($p<0,0001$) bzw. der Dichte an Läsionen in % ($p<0,0001$) gibt es einen statistisch deutlichen signifikanten Zusammenhang

Dagegen zeigte sich bei den Kindern mit Mastozytose kein Zusammenhang mit diesen Merkmalen.

3.1.8.4 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu allergischen Nebendiagnosen

Eine Nahrungsmittelüberempfindlichkeit wurde unter den Erwachsenen mit Mastozytose bei 44 Personen (52%) angegeben. Es stellte sich heraus, dass Erwachsenen mit einer solchen Nebendiagnose leicht höhere Tryptasewerte aufwiesen wie aus Abbildung 29 ersichtlich, der Unterschied aber nicht signifikant ist ($p=0,07$).

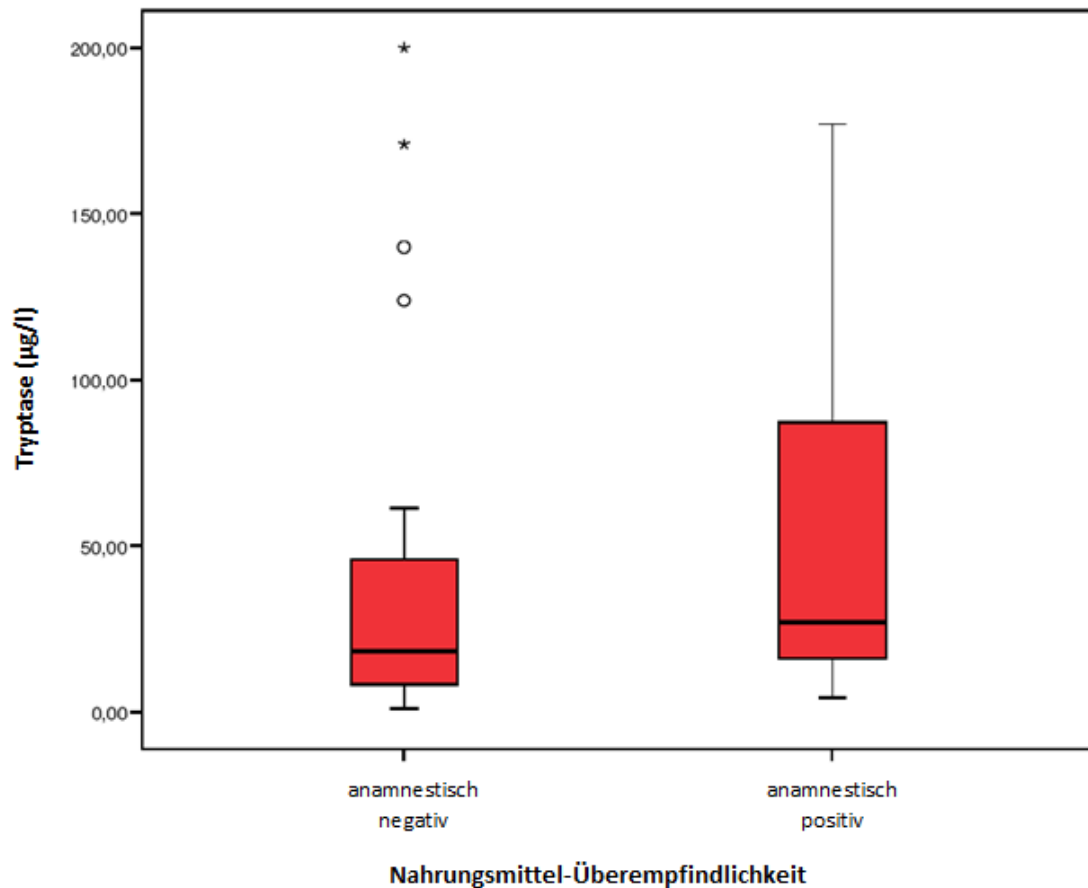


Abbildung 29: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit von einer anamnestisch angegebenen Nahrungsmittelunverträglichkeit bei erwachsenen Mastozytosepatienten

Unter den Kindern wurde eine anamnestische Überempfindlichkeit auf bestimmte Nahrungsmittel bei 15 % (n=7) angegeben. Im Gegensatz zu den Erwachsenen zeigte sich hier kein Einfluss auf die Höhe des Tryptasespiegels ($p=0,96$). Abbildung 30 zeigt dies in graphischer Form.

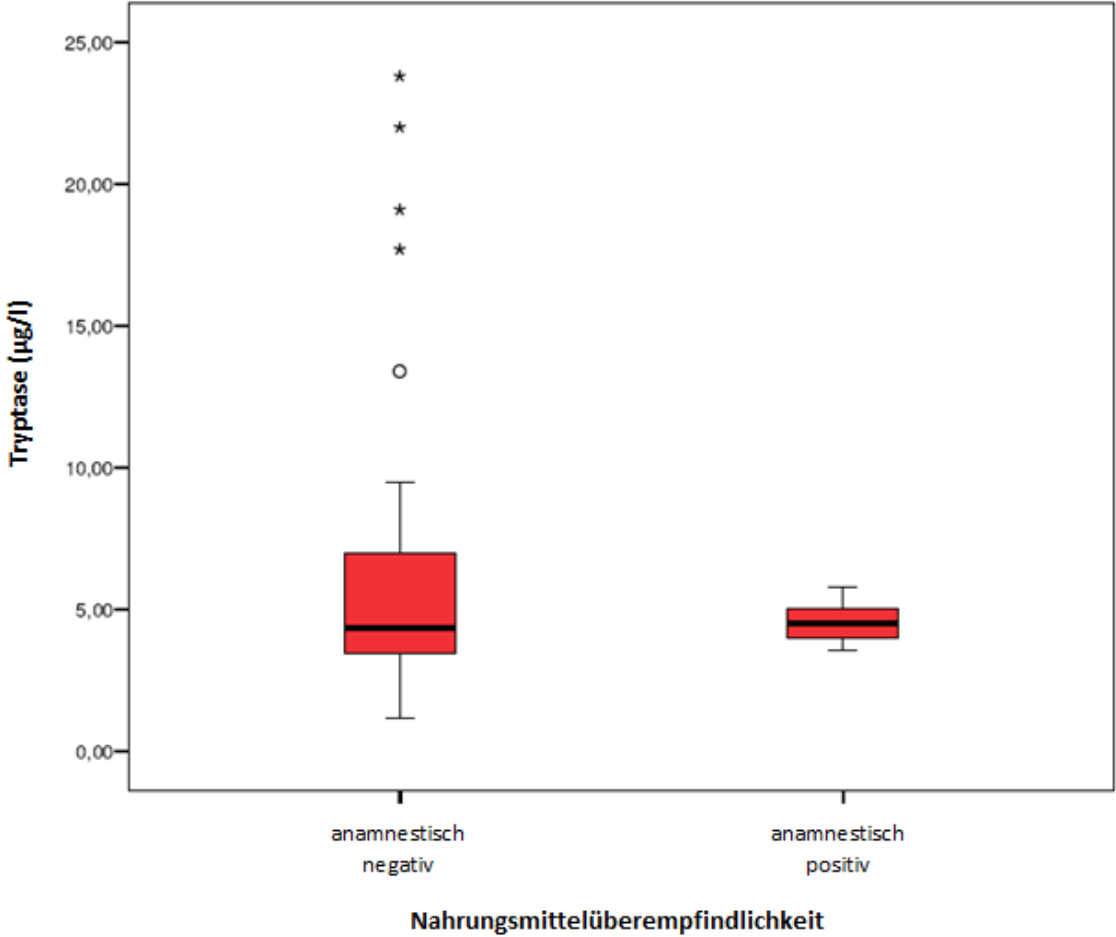


Abbildung 30: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit einer anamnestisch angegebenen Nahrungsmittelüberempfindlichkeit bei Kindern mit Mastozytose

Eine anamnestisch angegebene Arzneimittelüberempfindlichkeit (Abbildung 31) zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die Tryptasewerte ($p=0,39$) bei Erwachsenen mit Mastozytose ($n=18$, 21%).

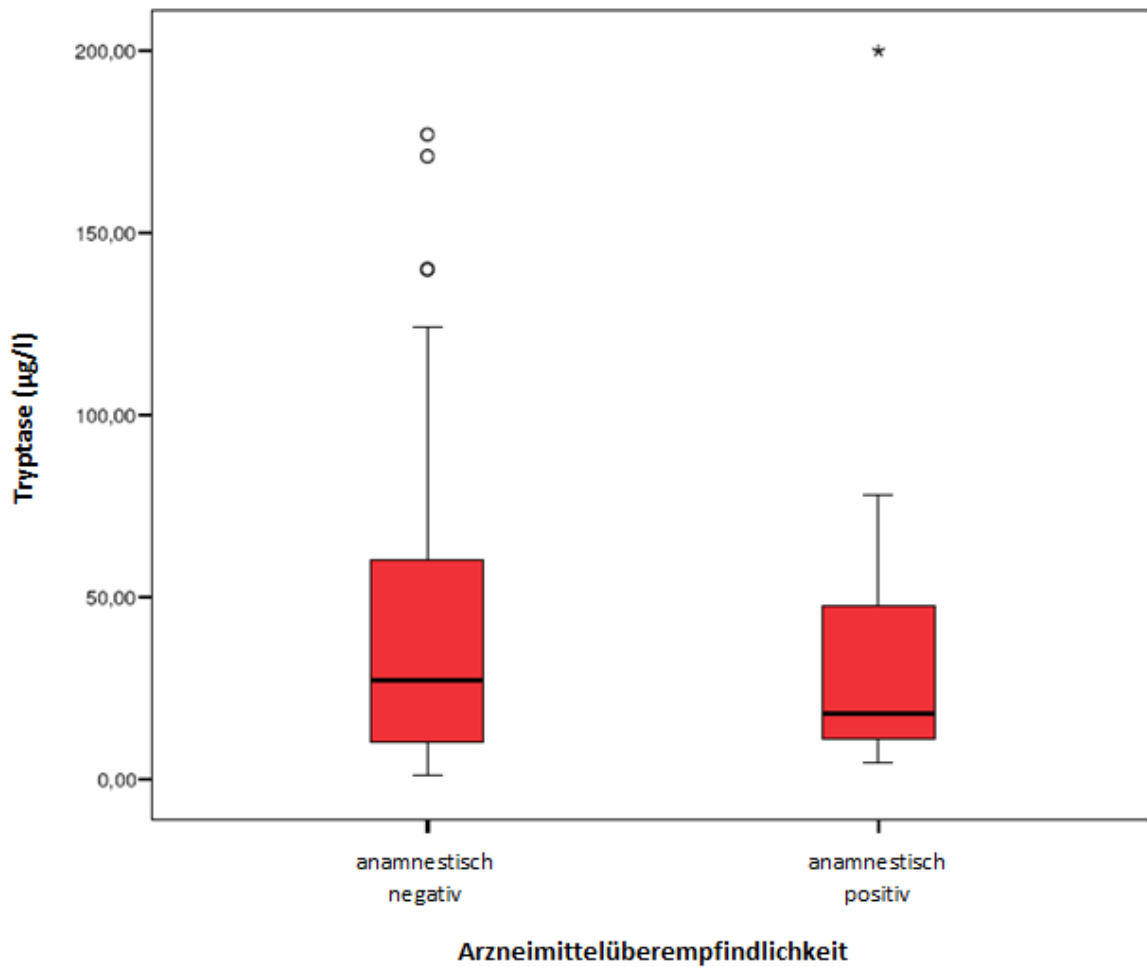


Abbildung 31: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit einer anamnestisch angegebenen Arzneimittelüberempfindlichkeit bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose

Auf Grundlage der Anamnese der Eltern konnte keine Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer Arzneimittelüberempfindlichkeit bei Kindern und der Tryptasekonzentration bewiesen werden (Abbildung 32). Wobei berücksichtigt werden sollte, dass bei nur 3 Patienten eine Arzneimittelüberempfindlichkeit angegeben wurde, im Gegensatz zu 47 Patienten ohne eine Überempfindlichkeit auf Medikamente.

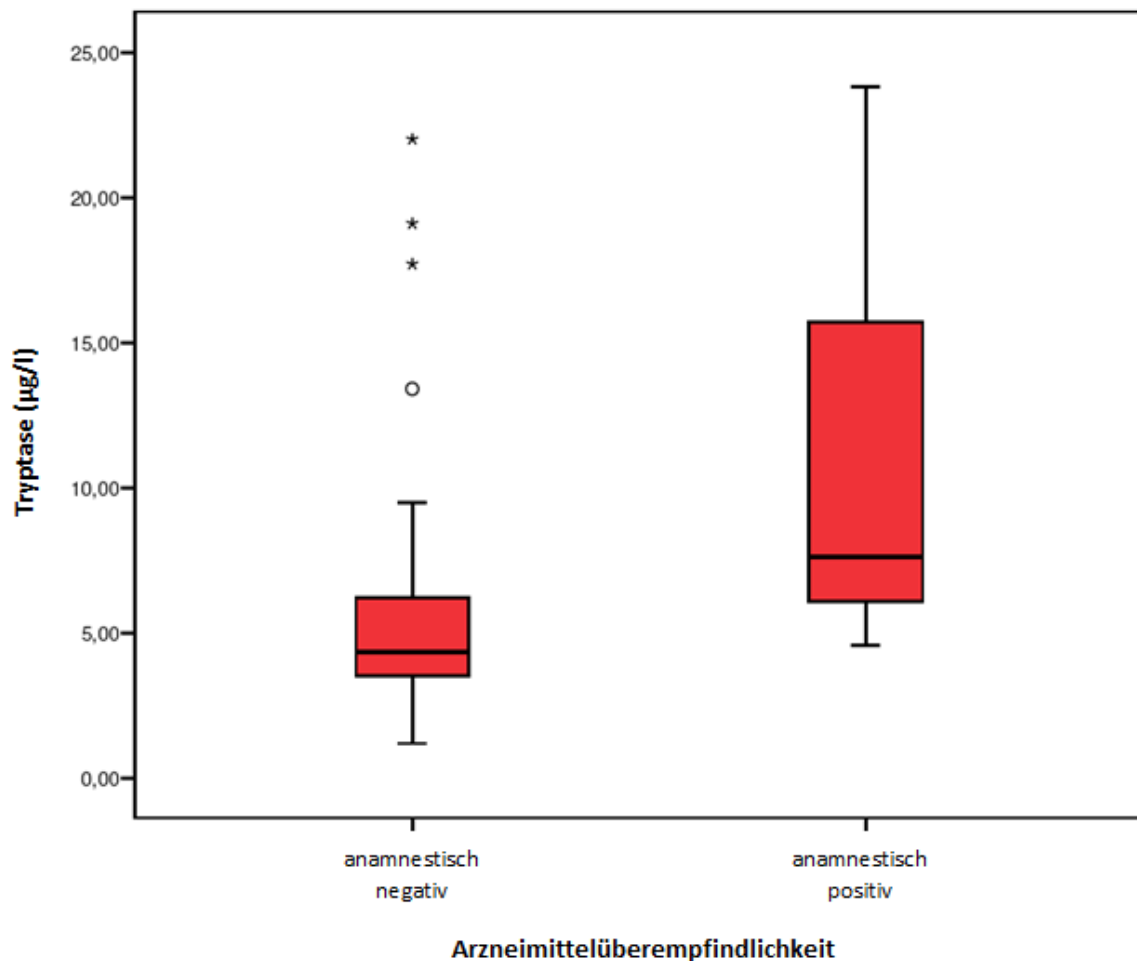


Abbildung 32: Tryptasekonzentrationen in Abhängigkeit einer anamnestisch angegebenen Medikamentenunverträglichkeit bei Kindern mit Mastozytose

Eine anamnestisch angegebene chronisch allergische Nebendiagnose wie allergische Rhinokonjunktivits, Typ-IV-Sensibilierungen oder Allergien auf Tierhaare konnten bei 75% (n=63) der volljährigen Patienten und 26% (n=13) der minderjährigen Patienten ermittelt werden. Jedoch zeigte sich keine Auswirkung dieser Begleiterkrankung auf die Höhe des Tryptasespiegels (p=0,13 bei Patienten über 18 Jahren bzw. 0,72 bei Patienten unter 18 Jahren).

3.1.9 Basale Serum-Tryptase-Konzentration bei chronischer Urtikaria

Bei 135 Patienten wurde die Diagnose einer chronischen Urtikaria gestellt.

3.1.9.1 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Auslöser der Urtikaria

37% (n=50) der Patienten mit chronischer Urtikaria konnten keiner Urtikariaform aufgrund unvollständiger Aktenlage zugeordnet werden. Eine idiopathische Urtikaria wurde nach erfolgloser Fokussuche bei 17% (n=23) klassifiziert eine physikalische Urtikaria bei 43% (n=58) und eine autoimmun bedingte Urtikaria bei 3% (n=4).

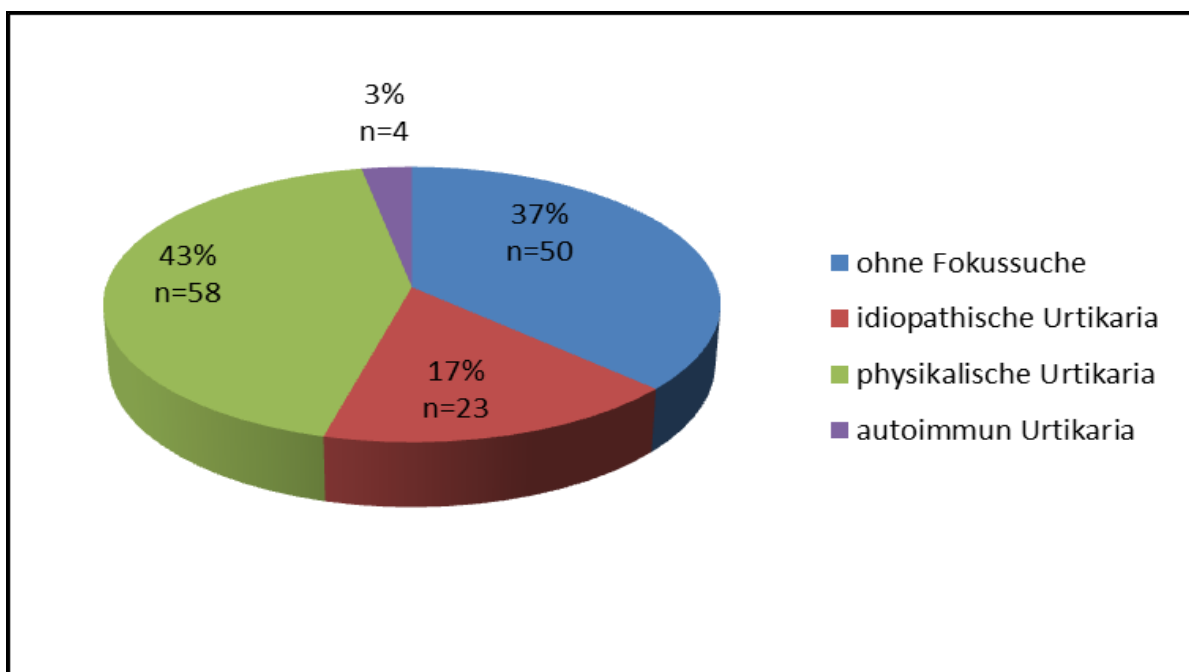


Abbildung 33: Darstellung der verschiedenen Auslöser der Urtikaria

Die statistische Auswertung der Tryptasewerte bezüglich der verschiedenen Formen der Urtikaria (Abbildung 34) ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,17$). Tendenziell wiesen Personen mit einer Autoimmunurtikaria etwas höhere Werte auf, wobei die geringe Anzahl an Patienten in dieser Gruppe berücksichtigt werden sollte.

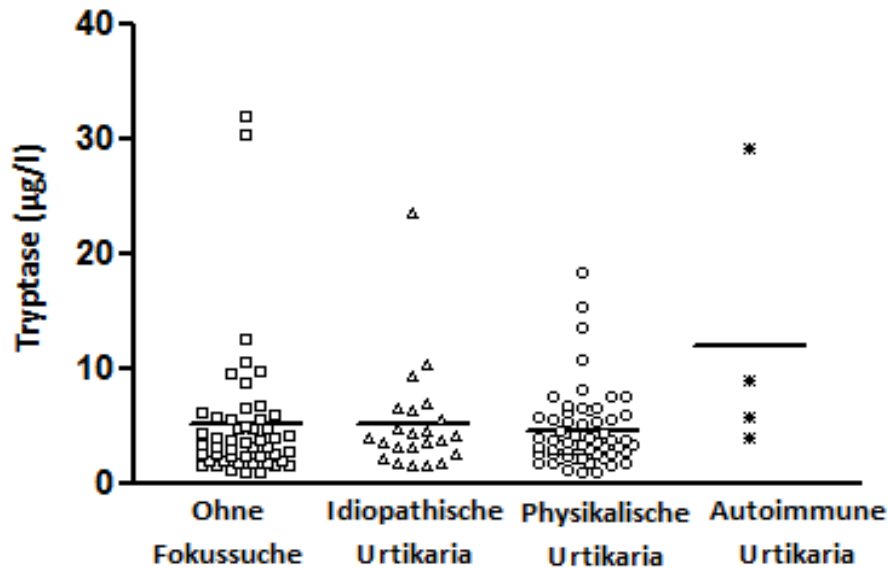


Abbildung 34: Tryptasekonzentration der verschiedenen Auslöser der Urtikaria bei Patienten mit chronischer Urtikaria (der Balken kennzeichnet den Median)

3.1.9.2 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu Schilddrüsenerkrankungen

Eine Schilddrüsenerkrankung war bei 19 Patienten (14%) als Nebendiagnose gestellt worden. Die Erkrankung zeigte keinerlei Einfluss auf die Tryptasewerte ($p=0,18$).

3.1.9.3 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zu allergischen Nebendiagnosen

6% der Patienten mit chronischer Urtikaria wiesen eine Allergie auf Hymenopteregift auf. Diese Allergie hat keinen Einfluss auf die Tryptasewerte ($p=0,99$).

Eine chronisch allergologische Diagnose wie z.B. Rhinitis chronica allergica, allergisches Asthma oder Allergien auf Lebensmittel und Medikamente konnte bei 62% festgestellt werden. Auch hier zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen dieser Diagnose und der Tryptasekonzentration ($p=0,61$).

3.2 Untersuchung von Patienten mit erhöhter basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen

3.2.1 Einteilung der Patienten mit erhöhten Werten

Insgesamt 130 Patienten (13%) wiesen erhöhte Tryptasewerte von über 11,4 µg/l im Serum auf. Davon konnte über die Hälfte (71 Patienten, 54%) der Diagnose Mastozytose zugeordnet werden, zwei Patienten (2%) hatten als Nebendiagnose eine chronische Niereninsuffizienz. Diese Patienten wurden bei nachfolgenden Berechnungen nicht berücksichtigt. Somit zeigten 57 Patienten (44%) Tryptasewerte von über 11,4 µg/l im Serum auf ohne Zuteilung zu einer Diagnose mit bekannter Tryptase-Erhöhung wie unter 1.3.4.2 beschrieben. Davon erfolgte bei 48 Patienten eine Tryptasebestimmung mit heterophilen Antikörpern, bei neun Patienten war nicht mehr genügend Serum vorhanden, bzw. die Patienten standen für eine weitere Serumabnahme nicht mehr bereit. Werte $\geq 11,4$ µg/l wiesen 65% dieser Patienten (n=37) auf, Werte $< 11,4$ µg/l wurden bei 11 Patienten (19%) gemessen. Patienten deren Serum nicht mehr auf heterophile Antikörper untersucht werden konnte wurden in der folgenden Betrachtung und Diskussion nicht berücksichtigt, da unklar ist, inwieweit die Erhöhung der basalen Tryptase-Konzentration durch den Einfluss heterophiler Antikörper bedingt ist oder auf die Grunderkrankung zurückzuführen ist.

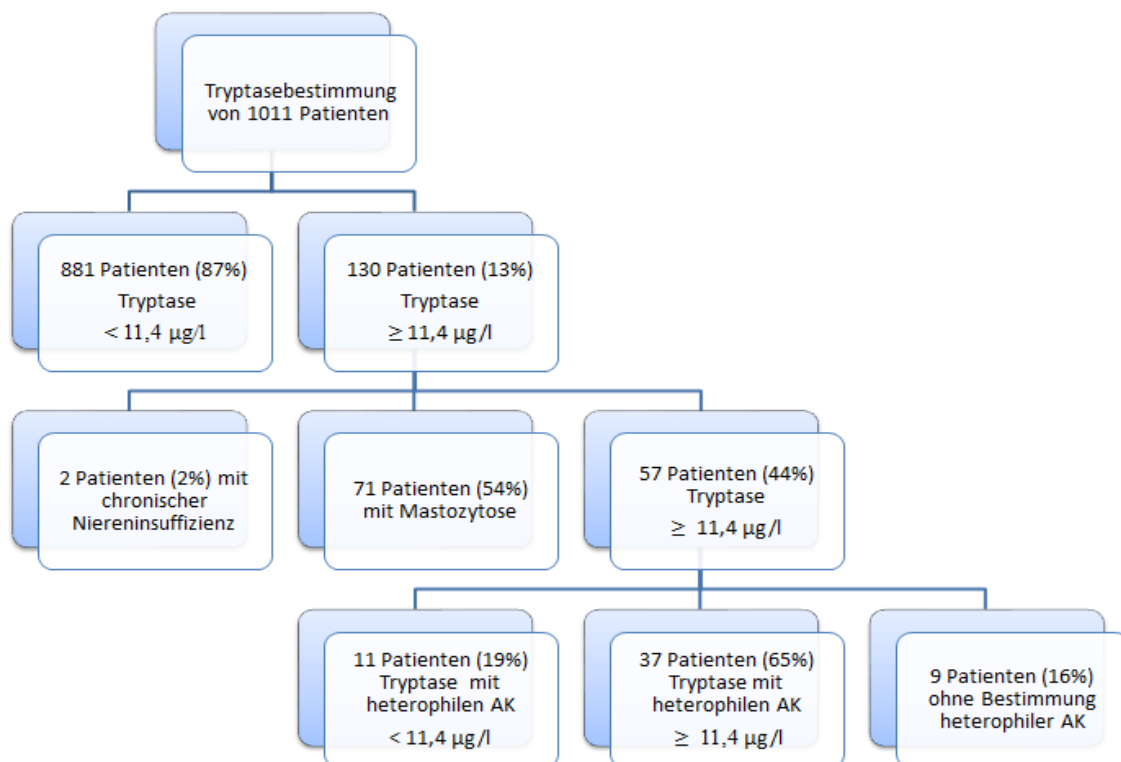


Abbildung 35: Vorgehen der Patientenauswahl bei erhöhten Serum-Tryptase-Werten

3.2.2 Patienten mit Tryptase-Konzentrationen < 11,4 µg/l nach Eliminierung heterophiler Antikörper durch Heterophilic Blocking Tubes

Im Rahmen der Tryptasebestimmung wurde der Einfluss heterophiler Antikörper, die zu falsch positiven Werten führen können, überprüft. Nach Vorinkubation der Seren mit Heterophilic Blocking Tubes zeigten sich bei 11 Patienten Tryptasewerte unter 11,4 µg/l. Darunter vertreten war jeweils ein Patient mit der Diagnose akute Urtikaria, Erysipel und Angioödem. Zwei Patienten litten unter einer chronischen Urtikaria. Atopisches Ekzem und Hymenopterengiftallergie wurde bei je 3 Patienten diagnostiziert. Einen Überblick hierüber liefert Abbildung 36.

Patienten die als Nebendiagnose Mastozytose oder Niereninsuffizienz aufwiesen wurden nicht berücksichtigt

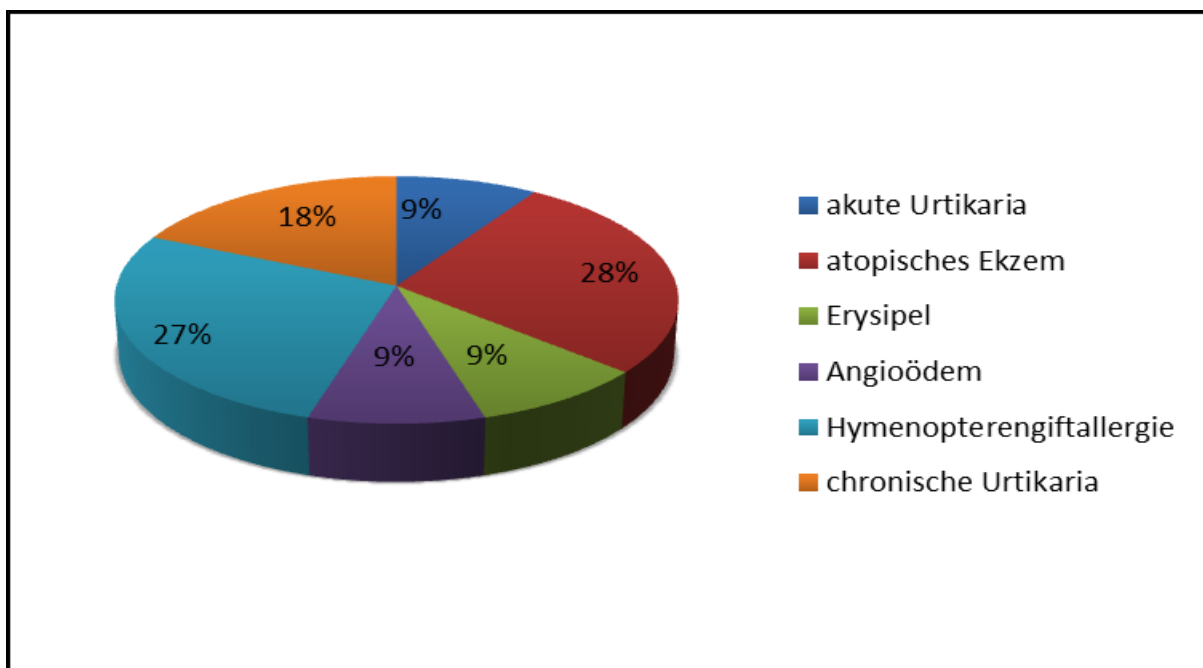


Abbildung 36: Diagnosen der Patienten mit falsch positiven Tryptase-Konzentrationen

3.2.2.1 Korrelation zwischen der basalen Serum-Tryptase zu den Parametern Eosinophilen Kationischen Protein, Immunglobulin E, Alter und Geschlecht

Tryptase-Konzentrationen, nach Elimination von heterophilen Antikörpern durch Heterophilic Blocking Tubes wurden nun in Assoziation zu ECP, IgE, Alter und Geschlecht der Patienten näher betrachtet.

Die Daten lieferten keinen Anhalt für einen Zusammenhang der Messwerte ($p=0,52$ für ECP, $p=0,32$ für IgE, $p=0,16$ für Alter), auch unterschieden sich die Tryptasewerte nicht signifikant zwischen den Geschlechtern ($p=0,22$)

3.2.2.2 Klinische Charakterisierung der Patienten

Tabelle 12: Patienten mit Tryptase-Konzentrationen $< 11,4 \mu\text{g/l}$ nach Eliminierung heterophiler Antikörper durch Heterophilic Blocking Tubes

Diagnose	Nr.	Tryptase ($\mu\text{g/l}$)	Tryptase heterophile AK ($\mu\text{g/l}$)	ECP (ng/ml)	IgE (IU/ml)	Alter (Jahre)	Geschlecht	SD-Erkrankung	Hymenopteren-giftallergie	Atopie	Urtikaria	Nebendiagnosen	Medikation
akute Urtikaria	5	11,90	8,45	k. D.	130	35	w	k.D.	-	-	+	-	Antihistaminika
atopisches Ekzem	53	16,20	2,25	1,21	4866	43	w	-	-	+	-	multiple Allergien, RCA, Asthma bronchiale, Lymphödem	Antihistaminika, Anti-IgE-AK, topisch Kortikosteroide und Tacrolimus
atopisches Ekzem	41	13,19	3,03	10,80	414	29	w	k.D.	-	+	-	RCA	-
atopisches Ekzem	57	12,40	10,7	31,00	372	49	w	k.D.	-	+	-	multiple Allergien	-
Erysipel	141	30,00	1,81	k. D.	10,8	32	w	-	-	-	-	Acne inversa	Antibiotika, Varihesive-Verband
Angioödem	184	12,60	1,44	10,3	65,1	57	w	k.D.	-	+	-	Hyperreagibles Bronchialsystem, RCA saisonalis, multiple Allergien	-
Hymenopteren-giftallergie	346	11,80	7,05	6,45	37,2	61	m	-	+	-	+	-	Reless Bienengift 200 μg
Hymenopteren-giftallergie	453	14,10	7,18	8,19	38,5	43	m	k.D.	+	-	+	-	Reless Wespengift 100 μg
Hymenopteren-giftallergie	503	13,30	9,19	k. D.	179	36	w	+	+	+	-	Hypothyreose	Venomil 100 $\mu\text{g/ml}$
chronische Urtikaria	975	32,00	3,19	<2	131	64	w	+	-	+	+	FaktorV-Leiden-Mutation, Hypertonie, Nachweis von EHEC im Stuhl	AT-II-Blocker, Antikoagulation, Antihistaminika
chronische Urtikaria	928	13,70	11,2	25,70	501	30	m	-	-	+	+	atopische Diathese, Borrelieninfektion, chron. Handekzem	Antibiotika, Antihistaminika, topische Kortikosteroide

SD-Erkrankungen= Schilddrüsen-Erkrankungen

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Messungen der Tryptase-Konzentrationen ohne und mit Verwendung von Heterophilic Blocking Tubes ($p=0,28$).

Auffällig hierbei ist, dass alle Patienten mit atopischem Ekzem und erhöhten Tryptase-Konzentrationen unter Verwendung von Thermofisher UniCAP Tryptase, nach Eliminierung heterophiler Antikörper nun keine erhöhten Werte mehr aufwiesen.

3.2.3 Patienten mit Tryptase-Konzentrationen $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$ nach Eliminierung heterophiler Antikörper durch Heterophilic Blocking Tubes

Tryptasewerte von über $11,4 \mu\text{g/l}$ wurden letztlich bei 37 Patienten im Serum gemessen. Davon litten 7 Patienten an einer Hymenoptereingiftallergie, 6 Patienten an einer Arzneimittelüberempfindlichkeit, 5 Patienten an chronischer Urtikaria, je 4 Patienten an akuter Urtikaria und Pruritus sine materia und 3 Patienten an einer Nahrungsmittelüberempfindlichkeit. Die Diagnosen bullöses Pemphigoid, Stauungsekzem, Angioödem, Kontaktekzem, T-Zell-Lymphom, Skabies, Malignes Melanom und Chronic-Fatigue-Syndrom waren mit je einem Patienten vertreten. Abbildung 37 zeigt die verschiedenen Diagnosen bei Patienten mit persistierend erhöhten Tryptase-Konzentrationen über $11,4 \mu\text{g/l}$.

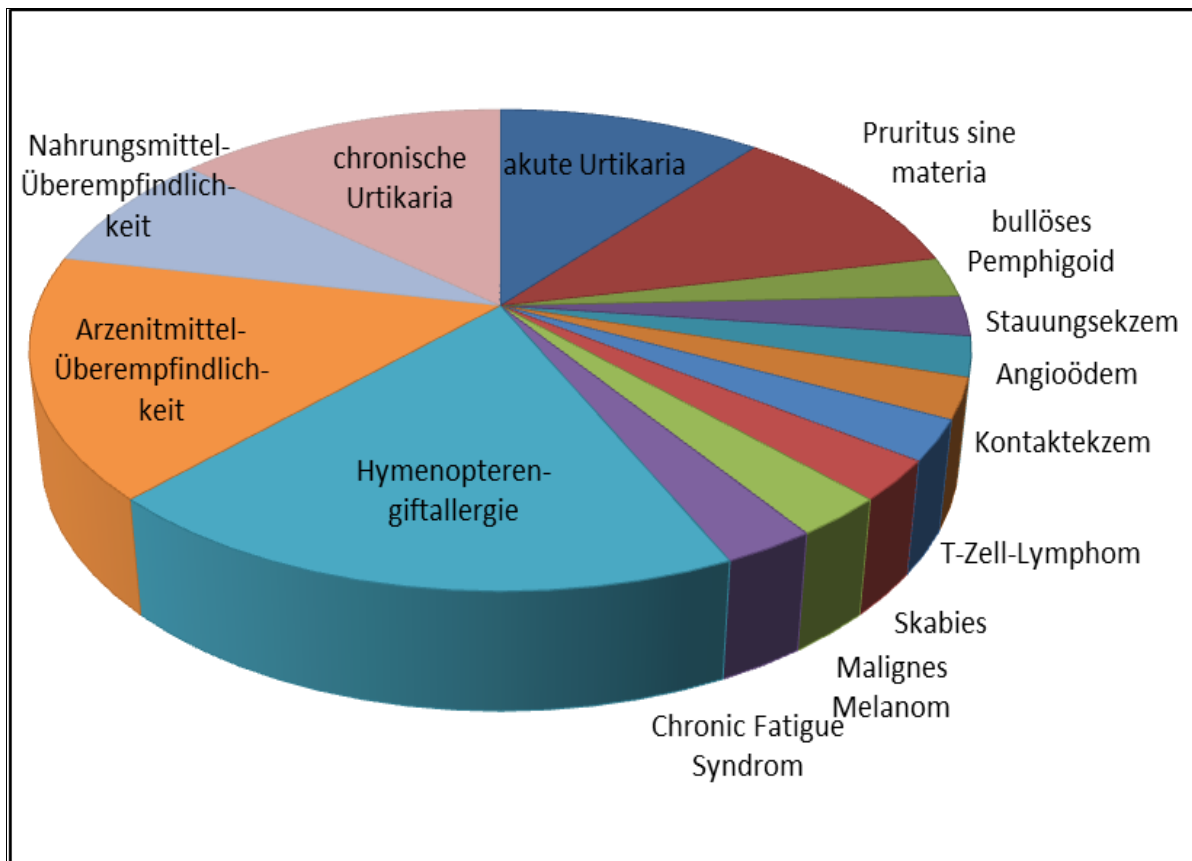


Abbildung 37: Diagnosen von Patienten mit erhöhten basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen

3.2.3.1 Korrelation zwischen der basalen Serum-Tryptase-Konzentration zu den Parametern Immunglobulin E, Eosinophilen Kationischen Protein, Alter und Geschlecht

Bei näherer Betrachtung der Tryptasewerte über 11,4 µg/l ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Tryptasekonzentration und dem Gesamt-IgE-Wert ($p=0,059$) bzw. der ECP-Konzentration ($p=0,078$) im Serum.

Auch konnte keine Korrelation mit Alter der Patienten festgestellt werden ($p=0,14$).

Zwischen den Geschlechtern zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Höhe des Serumtryptasespiegels ($p=0,63$).

Bei der Betrachtung der Tryptase-Konzentrationen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Tryptasekonzentrationen gemessen mit dem Standardmessverfahren und nach Vorinkubation mit Heterophilic Blocking Tubes ($p<0,01$).

3.2.3.2 Diagnosen mit erhöhten Tryptase-Konzentrationen

Tabelle 13: Charakteristika von Diagnosen mit persistierend erhöhten Tryptasewerten

Diagnose	n	%	Median erhöhter Tryptase (µg/l)	Median heterophiler AK (µg/l)	Median Alter (Jahre)	Median IgE (IU/ml)	Median ECP (ng/ml)	Geschlecht m:w
Hymenoptereingift-allergie	7	3,0	14,8	15,6	46	147,0	5,2	3:4
Arzneimittel-Überempfindlichkeit	6	7,1	16,2	14,9	61	59,2	7,7	1:5
chronische Urtikaria	5	3,7	23,7	20,2	50	32,8	14,1	1:4
Pruritus sine materia	4	13,8	19,9	22,3	66	45,3	13,3	0:4
akute Urtikaria	4	11,8	12,9	16,7	47	77,2	9,4	3:1
Nahrungsmittel-Überempfindlichkeit	3	2,7	12,0	17,0	40	26,8	24,7	1:2
T-Zell-Lymphom	1	20,0	12,6	11,9	78	37,2	12,0	0:1
Stauungsekzem	1	25,0	24,6	20,5	71	2348,0	14,1	1:0
Skabies	1	50,0	28,8	29,9	75	98,1	k.D.	0:1
Malignes Melanom	1	4,2	12,7	15,1	35	k.D.	9,6	0:1
Kontaktsekzem	1	4,8	13,8	14,6	29	135,0	15,2	1:0
Chronic-Fatigue-Syndrom	1	33,3	17,1	18,1	62	60,6	23,9	1:0
Bullöses Pemphigoid	1	11,1	16,1	16,5	72	66,8	>200	0:1
Angioödem	1	4,2	23,2	18,1	69	51,2	k.D.	0:1

n=Anzahl an Patienten
AK=Antikörper

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich fiel bezüglich der Diagnosen eine Dominanz der allergologischen Diagnosen auf. Zu nennen hierbei Hymenoptereingiftallergie, Medikamenten- Unverträglichkeit bzw. – Allergie, Nahrungsmittel- Unverträglichkeit bzw. – Allergie, akute und chronische Urtikaria aber auch Pruritus sine materia.

3.2.3.3 Charakterisierung der Patienten

Tabelle 14: Laborparameter der Patienten mit Tryptase heterophile AK $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$

Nr.	Diagnose	Tryptase ($\mu\text{g/l}$)	Tryptase mit heterophilen AK ($\mu\text{g/l}$)	ECP (ng/ml)	IgE (IU/ml)	Alter	Geschlecht
20	akute Urtikaria	12,40	13,50	5,71	390,00	29	m
25	akute Urtikaria	11,80	18,30	13,10	41,10	56	m
30	akute Urtikaria	26,20	36,90	13,70	41,30	41	m
32	akute Urtikaria	13,40	15,10	2,36	113,00	52	w
81	Pruritus sine materia	12,40	17,40	k.D	4,54	68	w
97	Pruritus sine materia	19,00	29,90	4,88	18,60	56	w
101	Pruritus sine materia	21,10	25,00	30,40	182,00	65	w
115	Pruritus sine materia	20,70	19,50	13,30	72,00	67	w
120	bullöses Pemphigoid	16,10	16,50	>200	66,80	72	w
174	Stauungsekzem	24,60	20,50	14,10	2348,00	71	m
188	Angioödem	23,20	18,10	k.D	51,20	69	w
229	Kontaktexzem	13,80	14,60	15,20	135,00	29	m
252	T-Zell-Lymphom	12,60	11,90	12,00	37,20	78	w
259	Malignes Melanom	12,70	15,10	9,57	k.D.	35	w
289	Skabies	28,80	29,90	k.D	98,10	75	w
313	Chronic-Fatigue-Syndrom	17,10	18,10	23,90	60,60	62	m
357	Hymenoptereingiftallergie	19,20	15,60	3,91	191,00	57	m
426	Hymenoptereingiftallergie	14,80	15,50	5,21	39,30	46	w
442	Hymenoptereingiftallergie	14,90	11,70	5,24	77,00	38	m
473	Hymenoptereingiftallergie	13,50	16,30	k.D	420,00	36	w
479	Hymenoptereingiftallergie	15,10	15,90	k.D	1146,00	55	w
541	Hymenoptereingiftallergie	13,50	17,20	18,10	9,95	55	w
542	Hymenoptereingiftallergie	12,60	14,70	8,93	147,00	43	m
693	Arzneimittelüberempfindlichkeit	21,20	23,80	6,49	k.D.	80	w
694	Arzneimittelüberempfindlichkeit	17,60	15,80	5,09	586,00	57	w
759	Arzneimittelüberempfindlichkeit	19,70	24,00	3,87	61,20	34	w
765	Arzneimittelüberempfindlichkeit	12,80	14,00	8,80	57,20	68	m
766	Arzneimittelüberempfindlichkeit	14,70	13,60	11,80	k.D.	46	w
768	Arzneimittelüberempfindlichkeit	11,80	12,80	11,50	7,98	65	w
790	Nahrungsmittelüberempfindlichkeit	11,40	18,40	k.D	34,60	40	w
797	Nahrungsmittelüberempfindlichkeit	16,00	17,00	24,70	k.D.	22	w
877	Nahrungsmittelüberempfindlichkeit	12,00	15,90	k.D	19,00	40	m
881	chronische Urtikaria	15,50	13,40	5,55	1069,00	51	w
938	chronische Urtikaria	29,20	20,20	k.D	32,80	50	w
954	chronische Urtikaria	23,70	28,90	k.D	229,00	27	w
1001	chronische Urtikaria	30,50	30,10	k.D	23,60	62	m
1011	chronische Urtikaria	12,60	12,60	22,70	27,50	37	w

W=weiblich; M=männlich; k.D.=keine Daten; ECP=Eosinophiles Kationisches Protein; IgE=Immunglobulin E

Tabelle 15: Begleiterkrankungen der Patienten mit Tryptase $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$

Nr.	Schild-drüsen- Erkrankung	Hymenopteren- giftallergie (Grad der allergischen Reaktion)	Nahrungs-mittel- ber-empfind- lichkeit	Medika-menten- Über-empfind- lichkeit	chronisch allergolo-gische Diagnosen	Atopie	Urtikaria	Nebendiagnosen
20	-	-	-	-	+	+	+	-
25	-	-	+	-	+	-	+	-
30	-	-	+	-	-	-	+	k.A.
32	-	-	-	-	-	-	+	k.A.
81	-	-	-	-	-	-	-	k.A.
97	+	-	+	-	+	-	-	Z.n. Magen Karzinom 2003, Hypertonie
101	+	+(k.D.)	-	-	+	-	+	Mitralklappenprolaps
115	-	-	+	-	+	+	-	APC-Resistenz, CVI, Z.n. Thrombosen, Basaliom, Z.n. Apoplex, Faktor-V-Leiden-Mutation
120	+	-	+	+	+	-	-	Hypertonie, Z.n. Apoplex, Z.n. partieller Schilddrüsenresektion
174	-	-	+	-	+	+	-	Hypertonie, Z.n. Myokardinfarkt, Diabetes mellitus
188	+	-	-	-	-	-	-	Glaukom, Hyperthyreose, Herzinsuffizienz, rezidivierendes Herpes labialis
229	-	-	-	-	+	-	+	-
252	-	-	-	+	+	+	-	Asthma bronchiale, kürzlich abgelaufene Hepatitis A
259	-	-	-	+	+	-	-	-
289	-	-	+	-	+	+	-	Lupus erythematodes
313	-	-	-	-	-	-	-	Diabetes mellitus, Osteoporose, Polyneuropathie, pAVK, H.pylori Gastritis
357	-	+(2)	-	-	+	-	+	Hypertonie
426	-	+(2)	+	+	+	+	-	CVI, Asthma bronchiale
442	-	+(3)	+	-	+	+	+	Z.n. Exision von zwei SMM (Clark I)
473	+	+(1)	-	-	+	+	+	Follikulitis
479	-	+(3)	-	-	+	-	+	-
541	-	+(3)	-	-	+	-	-	Z.n. Malaria tropicana, Z.n. Typhus
542	-	+(3)	-	-	+	-	-	-
693	-	-	-	+	+	+	-	Borreliose mit Z.n. Fazialisparese rechts, Diabetes mellitus, Basaliom
694	-	-	+	+	+	+	+	Hypertonie, Hypercholesterinämie, Refluxösophagitis
759	-	+(k.D.)	+	+	+	+	+	-
765	+	-	-	+	+	-	+	Z.n. Nierenzell Karzinom mit Pankreasmetastase, Hypertonie, Schrumpfnieren links, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Sick-Sinus-Syndrom, Euthyreote Struma nodosa
766	+	-	-	+	+	+	+	-
768	+	-	-	+	+	+	-	Hypertonie, atrophische Thyreoiditis, Asthma bronchiale
790	-	-	+	+	+	+	+	Somatisierungsstörung, Endometriose
797	-	-	+	-	+	+	+	-
877	-	-	+	-	+	-	+	Laktoseintoleranz
881	-	-	+	-	+	+	+	Asthma bronchiale, H.pylori Infektion
938	+	-	-	+	+	-	+	Hashimoto-Thyreoiditis, Varikosis, Parodontitis marginalis profunda, Bartonella Henselae Infektion
954	+	-	+	+	+	+	+	Hashimoto-Thyreoiditis
100 1	-	-	-	+	+	-	+	chronische Emphysebronchitis
101 1	-	-	-	+	+	+	+	-

k.A.=keine Angaben

Z.n.=Zustand nach

pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit

H.pylori=Helicobacter pylori

Atopie= Chronisch allergologische Diagnosen wie Allergische Rhinokonjunktivitis, Allergisches Asthma bronchiale, Atopisches Ekzem

CVI= Chronisch venöse Insuffizienz

Tabelle 16: Zusatzinformationen der Patienten mit Tryptase $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$

Nr.	Medikation	KM-Bx	Hautbiopsie	Mastozytose-sprechstunde
20	Antihistaminikum, Glukokortikoide	-	-	-
25	ASS, Homöopathika	-	-	-
30	-	-	-	-
32	-	-	-	-
81	CSE-Hemmer	-	normale Dermis	-
97	Mastzellstabilisator, AT-II-Blocker, Schilddrüsenhormone	-	vereinbar mit okkulten Mastozytose	+
101	Schilddrüsenhormone	o.p.B.	mit kutaner Mastozytose vereinbar	+
115	Antikoagulation	-	Ekzem bei Stauungsdermatitis	-
120	Schilddrüsenhormone, ASS, CSE-Hemmer, Betablocker, Dihydropyridine, H ₂ -Blocker	-	vereinbar mit bullösem Pemphigoid und eosinophiler Dermatitis	-
174	Betablocker, Antihistaminikum, Insulin, Thrombozytenaggregationshemmer, AT-II-Blocker, Opioid-Analgetika, Pyrazolonderivat	-	Bild eines Ekzematids	-
188	Schilddrüsenhormone, AT-II-Blocker, Betablocker	-	-	-
229	-	-	-	-
252	-	-	Mycosis fungoides	-
259	Kontrazeptivum	-	SSM CI II, Td 0,3mm	-
289	-	-	-	-
313	Insulin, Antihistaminikum, ASS, Antiepileptikum, AT-II-Blocker, CSE-Hemmer, Phytotherapeutikum, Thrombozytenaggregationshemmer	o.p.B.	-	+
357	AT-II-Blocker, Benzothiadiazin	-	-	-
426	inhalativ Glukokortikoide und β_2 -Sympathomimetika, Schilddrüsenhormone	-	-	-
442	-	-	-	-
473	Jodid	-	-	-
479	-	-	-	-
541	-	-	-	-
542	-	-	-	-
693	Antibiotikum	-	-	-
694	Betablocker, Dihydropyridin, PPI, CSE-Hemmer	-	-	-
759	-	-	-	-
765	Antiandrogen, AT-II-Blocker, Xanthin-Oxidase-Inhibitor, CSE-Hemmer, Jodid, Phytotherapeutikum	-	Dermatitis Ekzem, vereinbar mit Prurigoknoten	-
766	Schilddrüsenhormone	o.p.B.	vereinbar mit Urtikaria bzw. Mastozytose	+
768	ACE-Hemmer, Schilddrüsenhormone	-	-	-
790	PPI, SSRI	-	-	-
797	-	-	-	-
877	Antimykotikum	o.p.B.	-	+
881	Antihistaminikum	-	-	-
938	Antibiotikum, Antihistaminikum, Schilddrüsenhormone	o.p.B.	-	+
954	Antihistaminikum, Schilddrüsenhormone	-	-	+
1001	Antihistaminikum	-	unspezifische Dermatitis	-
1011	Antihistaminikum	-	-	-

p.p.B.= ohne pathologischen Befund

+ = Vorstellung in Mastozytose-Sprechstunde

- = keine Vorstellung in Mastozytose-Sprechstunde

KM-Bx = Knochenmarksbiopsie

Tabellen 14 bis 16 geben nähere Informationen der Patienten mit persistierend erhöhter Tryptase $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$ nach Verwendung Heterophilic Blocking Tubes bezüglich Laborparameter, Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme. Dabei zeigten sich keine Auffälligkeiten oder Gemeinsamkeiten, die eine Erhöhung der Serum-Tryptasekonzentration erklären würden.

Im Rahmen der weiteren Diagnostik wurde bei 5 Patienten eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Bei keinem der Patienten mit erhöhten Tryptasekonzentrationen zeigte sich darin ein Anhalt für eine Mastozytose. Die Ergebnisse der Hautbiopsien lieferten lediglich bei 3 Patienten Hinweise auf eine Mastozytose. Diese Patienten stellten sich daraufhin in der Mastozytose-Sprechstunde der Poliklinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein vor. In Zusammenschau mit den klinischen Symptomen konnte die Diagnose jedoch nicht bestätigt werden.

Patienten mit einer Hymenopterenengiftallergie ($n=7$) zeigten unterschiedliche Schweregrade der Stichreaktion: 5 Patienten mit Reaktion Grad 3, 2 Patienten mit Reaktion Grad 2 und 1 Patient mit Schweregrad 1. Kein Patient mit einer Hymenopterenengiftallergie und Tryptasewerten $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$ reagierten mit einer Reaktionen gemäß Schweregrad 4 auf ein Stichereignis.

Pruritus sine materia konnte bei 4 Patienten mit erhöhten Tryptasekonzentrationen diagnostiziert werden. 2 von ihnen besuchten aufgrund der erhöhten Enzymwerte die oben erwähnte Mastozytose - Sprechstunde. Die durchgeführte Hautbiopsie war mit einer okkulten bzw. kutanen Mastozytose vereinbar. In Zusammenschau der weiteren Symptome wurde die Diagnose einer Mastozytose jedoch ausgeschlossen.

Erkrankungen mit Tryptase $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$ und nur jeweils einem Patienten betrafen bullöses Pemphigoid, Stauungsekzem, Kontaktekzem, T-Zell-Lymphom, Angioödem, Malignes Melanom, Skabies, Chronic-Fatigue-Syndrom. Dabei fielen bei 75% allergische Nebendiagnosen wie Nahrungsmittel- oder Medikamenten- Überempfindlichkeit auf.

3.2.3.4 Patienten mit Hymenoptereingiftallergie

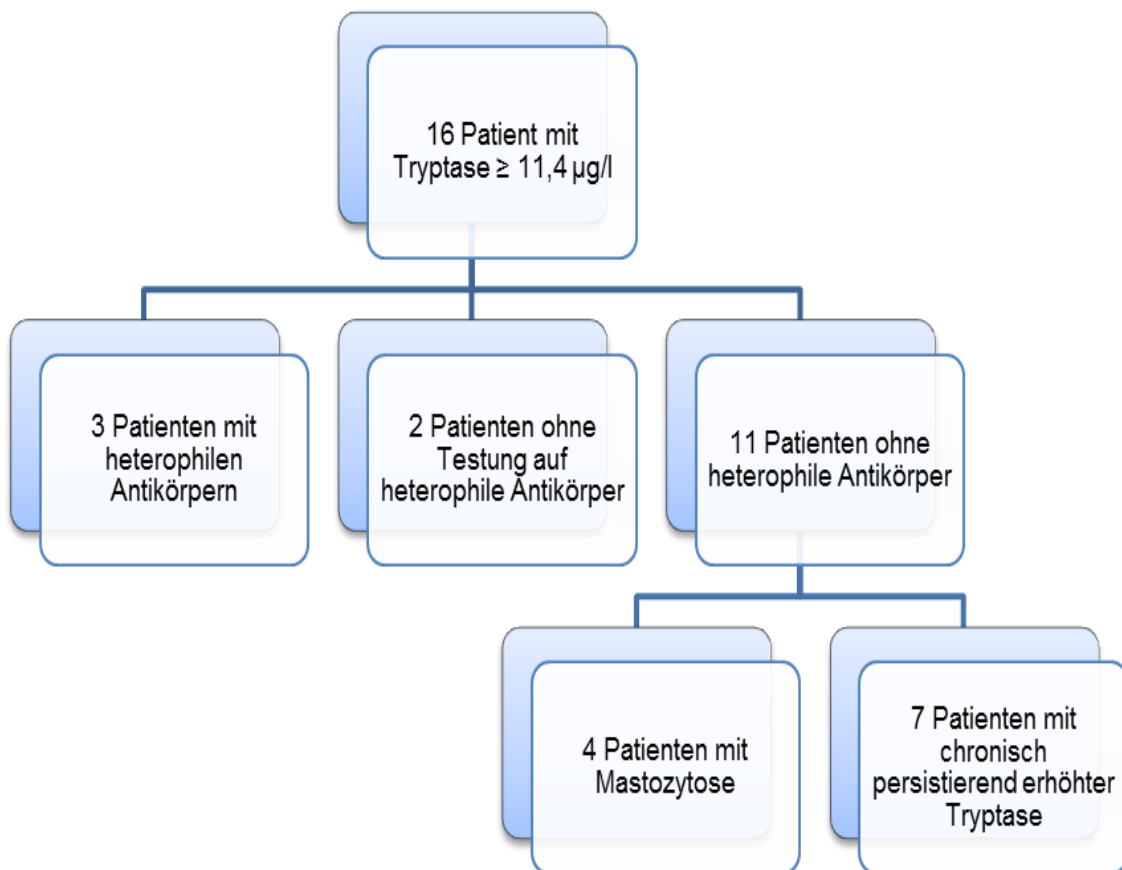


Abbildung 38: Patienten mit chronisch persistierend erhöhter Tryptase-Konzentration und Hymenoptereingiftallergie

Insgesamt 16 Patienten mit der Diagnose einer Hymenoptereingiftallergie präsentierten basale Tryptasekonzentrationen über 11,4 µg/l im Serum, wie in Abbildung 38 veranschaulicht. Davon konnten bei 3 Patienten heterophile Antikörper durch Vorinkubation mit Heterophilic Blocking Tubes nachgewiesen werden, bei 2 Patienten war hierfür nicht mehr genügend Serum vorhanden. Somit blieben 11 Patienten mit chronisch persistierend erhöhten Tryptase-Spiegeln und einer Allergie auf Wespen- oder Bienengift. Nach nochmaliger Akteneinsicht und Vorstellung in unserer Mastozytose-Sprechstunde der Polyklinik und Klinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein in München konnte bei 4 Patienten eine Mastozytose durch erneute klinische Untersuchung und Durchführung einer Haut- bzw. Knochenmarksbiopsie diagnostiziert werden. Weitere 7 Patienten zeigten erhöhte Tryptasekonzentrationen ohne die diagnostischen Kriterien für ein Mastozytose zu erfüllen. Ergebnisse und Daten dieser sind in obigen Tabellen dargestellt. Von allen Patienten mit chronisch persistierend erhöhten Tryptasekonzentrationen waren 18,9% von einer Hymenoptereingiftallergie betroffen.

3.2.4 Vergleich der Patienten mit und ohne Nachweis heterophiler Antikörper

Bei Gegenüberstellung beider Gruppen (Patienten mit und ohne erhöhter Tryptase nach Verwendung Heterophiler Blocking Tubes) mit Hilfe des Mann - Whitney-Tests manifestierte sich keine Signifikanz bezüglich ECP-Konzentration ($p=0,64$), Gesamt-IgE ($p=0,15$) sowie dem Alter der Patienten ($p=0,17$).

Auch zwischen den beiden Gruppen und dem Geschlecht zeigte sich kein Zusammenhang.

4. Diskussion

Bei der Untersuchung basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen von über 1000 Patienten mit allergologischen und/oder dermatologischen Erkrankungen fanden sich neben den bekannten und in der Literatur beschriebenen allergologischen und dermatologischen Diagnosen mit Auftreten erhöhter basaler Serum-Tryptase wie Mastozytose und Hymenoptereingiftallergie auch weitere Diagnosen mit erhöhten basalen Tryptase-Konzentrationen. Auffällig dabei ist, dass vor allem allergologische Diagnosen wie Medikamenten- und Nahrungsmittel-Überempfindlichkeit sowie Urtikaria und Pruritus sine materia betroffen waren. Bei der Berechnung von Normwerten basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen konnten jedoch allein bei Mastozytose signifikant erhöhten Werte ermittelt werden. Auch zeigte sich, dass einige Diagnosen wie Psoriasis oder Sklerodermie, bei deren Pathogenese Mastzellen beteiligt sind, nicht automatisch mit erhöhten Tryptase-Konzentrationen einhergehen.

Auch konnte bei den Diagnosen Hymenoptereingiftallergie, Mastozytose im Erwachsenenalter, Arzneimittel-Unverträglichkeit, chronische Urtikaria und Sklerodermie gezeigt werden, dass basale Serum-Tryptase-Konzentrationen mit dem Alter signifikant steigen. Bei Betrachtung aller Patienten dieser Studie unter Ausschluss der Diagnose Mastozytose konnten ebenfalls signifikant höhere Tryptase-Konzentrationen mit dem Alter der Patienten gemessen werden.

Bei den Patienten mit erhöhten basalen-Serum-Tryptase-Konzentrationen ohne die Diagnose einer Mastozytose wurde der Einfluss heterophiler Antikörper überprüft. Dabei zeigte sich, dass alle Patienten mit atopischem Ekzem und primär erhöhter Tryptase-Konzentration falsch positive Werte aufwiesen, bedingt durch den Einfluss heterophiler Antikörper. Dies ist bisher in der Literatur nicht so beschrieben.

4.1 Normwerte basaler Serum-Tryptase – Konzentrationen

Bei einigen Diagnosen wie dem Erythema exsudativa multiforme zeigten sich mit $84,50 \mu\text{g/l} \pm 115,26 \mu\text{g/l}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung), dem Erysipel mit $10,29 \mu\text{g/l} \pm 13,20 \mu\text{g/l}$ und der Skabies mit $17,90 \mu\text{g/l} \pm 15,42 \mu\text{g/l}$ erhöhte Normwerte. Durch die geringe Patientenzahl in den einzelnen Diagnosegruppen ($n=2$, $n=4$, $n=2$) bedürfen diese Werte weiterer Untersuchungen mit einem größerem Patientenkollektiv mit diesen Diagnosen, da bisher weder erhöhte Enzymwerte noch andere Angaben zu Einfluss oder Funktion von Tryptase bezüglich dieser Diagnosen in der Literatur beschrieben wurden. Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass die erhöhten Normwerte bei diesen Diagnosen allein durch

jeweils einen Patienten mit erhöhten basalen-Serum-Tryptase-Konzentrationen bedingt sind, und daher eher als zufälliger Befund anzusehen sein könnten.

In der Literatur gibt es bisher keine Daten im Zusammenhang mit Tryptase oder Mastzellen hinsichtlich Erkrankungen wie dem Sezary-Syndrom, Akne vulgaris, Vaskulitis, Alopezie, Pityriasis rosea, Follikulitis, Polyposis nasi. Auch konnten in der vorliegenden Arbeit keine auffälligen oder erhöhten Tryptasekonzentrationen bei diesen Diagnosen gezeigt werden, weshalb in der nachfolgende Diskussion die oben erwähnten Erkrankungen nicht berücksichtigt werden.

4.1.1 Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei dermatologischen Erkrankungen

4.1.1.1 Erysipel

In der Literatur fand sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen basalen Tryptasekonzentrationen und dem Erysipel. In der vorliegenden Arbeit wurden Serumwerte von 4 Patienten verwendet und es ergab sich ein Mittelwert von 10,29 µg/l mit einer Standardabweichung von 13,20 µg/l und einem Median von 4,27 µg/l. Allein ein Patient darunter wies eine erhöhte Konzentration von 30,00 µg/l auf, worauf der erhöhte Normwert zurückzuführen ist. Da ein Messfehler durch eine Kontrollmessung ausgeschlossen werden konnte, wurde anschließend der Einfluss heterophiler Antikörper überprüft. Nach Ausschluss dieser heterophilen Antikörper durch Heterophilic Blocking Tubes zeigten sich jedoch keine persistierend erhöhte Tryptase-Konzentration (1,81 µg/l). Von daher scheint die Konzentration basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen von der Diagnose des Erysipels unabhängig zu sein.

4.1.1.2 Skabies

Auch für die Diagnose Skabies wurden bisher von keinem erhöhte basalen Serum-Tryptase-Werte in der Literatur berichtet. Im Rahmen dieser Studie zeigte sich jedoch ein Mittelwert von 17,90 µg/l (Standardabweichung 15,42 µg/l, Median 17,89 µg/l). Unter den hier untersuchten zwei Patienten wies einer davon einen erhöhten basalen Serum-Tryptase-Wert von 28,8 µg/l auf, der durch Kontrollmessung bestätigt wurde. Mastozytose, Allergien und Niereninsuffizienz konnten ausgeschlossen werden. Bei einer erneuten Messung unter Verwendung von Heterophilic Blocking Tubes wurde ebenfalls ein erhöhter Serumwert von 29,9 µg/l festgestellt. Ein Grund für die erhöhten Serumkonzentrationen konnte nicht geklärt werden, eine Knochenmarksbiopsie zum Ausschluss einer Mastozytose erfolgte nicht. Den erhöhten Median und Mittelwert in dieser Patientengruppe ist daher kritisch zu sehen, da er nur durch einen Patienten oberhalb der Normwerte auffiel. Es bedarf daher weiterer

Untersuchungen um eine repräsentative Aussage über Tryptase bei Skabies machen zu können.

4.1.1.3 Psoriasis

Durch viele Studien wurde die Bedeutung von Mastzellen bei Psoriasis belegt. Hierbei fanden sich nur in betroffenen Hautarealen anfangs eine erhöhte Anzahl sowie im späteren Verlauf eine erhöhte Aktivität an MC_T (28, S. 736 – 740; 33, S. 387 – 391; 5, S. 421 – 426; 52, S. 361 – 366; 34, S. 184 – 192) wobei der genaue Mechanismus hinter diesem Phänomen noch weitgehend ungeklärt ist, wohl aber als Folge des chronischen Entzündungsprozesses zu sehen ist (35, S. 461 – 478). Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde nun bei einer Studie auch die systemische Auswirkung auf den Serum – Tryptase - Spiegel genauer betrachtet. Verwendet wurden Enzymkonzentrationen von 71 Personen und es ergab sich ein Mittelwert von 5,9 µg/L bzw. 6,0 µg/L (28, S. 736 – 740).

Vorliegende Studie bezog sich auf Tryptasekonzentrationen von 13 Patienten mit Psoriasis, wobei Werte zwischen 0,5 µg/l und 6,49 µg/l gemessen wurden. Der Mittelwert präsentierte sich bei 3,90 µg/l mit einer Standardabweichung von 1,89 µg/l und einem Median von 3,06 µg/l. Diese Ergebnisse decken sich insofern mit den obigen, da auch hier keine erhöhten Enzymkonzentrationen gezeigt werden konnte.

Anhand der vorliegenden Daten kann davon ausgegangen werden, dass sich lokal erhöhte Mastzell-Tryptase bei Psoriasis nicht in systemischen Tryptasekonzentrationen widerspiegelt. Kanthawatana et al. beobachtete ebenfalls, dass Patienten mit lokal begrenzter kutaner Mastzellerkrankung Werte nahe denen Gesunder aufwiesen (39, S. 1092 – 1099). Offen dabei bleibt, ob dies auch auf Psoriasis arthropathica übertragbar ist, die durch einen Befall der Gelenke und damit einer extrakutane Manifestation gekennzeichnet ist.

4.1.1.4 Sklerodermie

In der Literatur finden sich keine Daten zu Serum-Tryptase-Konzentrationen bei Sklerodermie und auch in den hier untersuchten Patienten mit Sklerodermie (n=10; Mittelwert 4,54 µg/l; Standardabweichung +/- 2,45 µg/l; Median 4,04 µg/l) zeigten sich keine erhöhten Tryptasekonzentrationen. Beschrieben ist allenfalls eine Mastzellbeteiligung im Rahmen der Pathogenese sowie eine erhöhte Mastzellzahl und Mastzellichte bei systemischer und lokal begrenzter Sklerodermie (15, S. 155 – 160; 56, S. 486 – 494; 59, S. 615 – 624; 2, S. 339 – 406).

4.1.1.5 Nummuläres Ekzem

Tryptasewerte bei Patienten mit dieser Diagnose (n=4) erstreckten sich von 2,87 µg/l bis 8,39 µg/l mit einem Mittelwert von 4,85 µg/l (Standardabweichung +/- 2,46 µg/l) und einem Median von 4,08 µg/l. Die Ergebnisse decken sich mit denen einer Studie mit 14 Kindern und nummulärem Ekzem. Da in dieser allerdings drei der Probanden erhöhten Tryptasewerte aufwiesen, halten es die Autoren für sinnvoll nummuläres Ekzem in der Differenzialdiagnostik bei erhöhten Tryptase-Konzentrationen zu berücksichtigen (45, S. 947 – 949). Erhöhte Enzymkonzentrationen bei nummulärem Ekzem konnten jedoch in der vorliegenden Studie nicht verzeichnet werden, wobei die Patientenzahl dieser Gruppe mit nur 3 Teilnehmern sehr gering war.

Es stellte sich zudem noch eine gegensinnige Korrelation von Tryptase zu ECP-Konzentration heraus, die signifikant war. Auch hierbei ist aufgrund der geringen Patientenanzahl die Bedeutung dieser Korrelation fraglich und die Interpretation sollte daher vorsichtig sein und weitere bestätigende Studien einfordern.

4.1.1.6 Hypereosinophile – Syndrom

In der Literatur finden sich häufig Daten von erhöhten Tryptase-Konzentrationen im Zusammenhang mit Hypereosinophilie (71, S. 3 – 11; 45, S. 947 – 949; 65, S. 451 – 463). Dies konnte bei den Patienten in der vorliegende Studie jedoch nicht gefunden werden (n=6; Mittelwert 4,94 µg/l; Standardabweichung +/- 1,75 µg/l; Median 4,61 µg/l). In einer anderen Studie (42, S. 4660 – 4666) wurde jedoch postuliert, dass Tryptase wohl ein sensitiver Marker für die myeloproliferative Variante des Hypereosinophilie-Syndroms, gekennzeichnet durch Gewebefibrosierung, schlechte Prognose und gutes Ansprechen auf Imatinib zu sein scheint. Hierbei zeigten 9 von 15 Patienten Tryptasewerte von über 11,4 µg/l im Serum auf. Fraglich bleibt, welche Varianten des Hypereosinophilie-Syndroms die in der hier vorliegenden Studie untersuchten Patienten vorlagen. Dies war aus den Patientenakten nicht ersichtlich und könnte die Diskrepanz der Daten erklären.

4.1.1.7 Mastozytose

4.1.1.7.1 Mastozytose bei erwachsenen Patienten

Wie in zahlreichen anderen Studien zeigte sich auch in der Vorliegenden die Bedeutung der Serum-Tryptase als sensitiver und spezifischer Marker bei Mastozytose. Tryptasekonzentrationen erwachsener Patienten in dieser Diagnosegruppe erstreckten sich hier von minimal 1,13 µg/l bis zum maximal oberen Messwert von 200,00 µg/l und es ließ

sich hieraus ein Mittelwert von 42,53 µg/l mit einer Standardabweichung von 44,99 µg/l sowie ein Median von 24,2 µg/l ermitteln.

Anhand der WHO-Kriterien (71, S. 3 – 11) erfolgte die Einteilung von 84 Erwachsenen in die verschiedenen Subtypen. Das Spektrum der Mastozytose erstreckt sich von selbstlimitierend bis hin zu progressiv und sogar lebensbedrohlich (1, S. 412 - 419). Man geht davon aus, dass Serum-Tryptase-Konzentrationen kleiner 11,4 µg/l eher für eine kutane Manifestation der Mastozytose und Werte größer 20 µg/l für einen systemischen Befall sprechen (71, S. 3 – 11; 7, S. 273 - 279; 63, S. 2702 – 2710; 65, S. 451 - 463). Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Patienten mit kutaner Mastozytose (CM) in dieser Studie (n=19) wieder, in der sich ein Mittelwert der Serum-Tryptase von 7,5 µg/l mit einer Standardabweichung von 3,6 µg/l und einem Median von 6,3 µg/l zeigte. Die häufigste Form der Mastozytose ist die indolente systemische Mastozytose (ISM) (7, S. 273 – 279; 9, S. 508 - 516) gekennzeichnet durch Mastzellinfiltration im Knochenmark bzw. anderen extrakutanen Organen, der auch in dieser Studie 73% der Patienten zugeordnet wurden. Normwerte der verschiedenen Subtypen unterschieden sich signifikant ($p < 0,001$), wobei Patienten mit einer ISM (Mittelwert 53,8 µg/l, Standardabweichung 47,1 µg/l, n=61) und diejenigen mit einer aggressiv systemischen Mastozytose (ASM) (Mittelwert 43,2 µg/l, Standardabweichung 38,8 µg/l, n=3) die höchsten Werte präsentierten. Lediglich bei einem Patienten wurde eine SM-AHNMD (systemische Mastozytose assoziiert mit hämatologischen Erkrankungen). Die gemessene Tryptasekonzentration betrug 19,2 µg/l. Da dies eine schwere Form der Mastozytose ist würde man einen stark erhöhten Enzymwert erwarten, jedoch sprechen einige Autoren in einer Arbeit (71, S. 3 – 11) von niedrigen bis sogar normalen Tryptase-Spiegeln wenn sich die Krankheit nur auf das Knochenmark beschränke. Dazu komme auch noch die erschwerte Diagnosestellung, da sich diese Form der Mastozytose nicht primär durch die typischen Symptome der Mediatorenfreisetzung äußere und daher oft falsch diagnostiziert werde.

Bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose, nicht aber bei Kindern, zeigte sich hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Tryptase-Spiegels und dem Hautbefall, der Anzahl an Läsionen und der Dichte an Läsionen ($p < 0,01$), analog zu anderen Studien (65, S.451 – 463; 9, S. 508 – 518). Diese Daten lassen darauf schließen, dass bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose, das Ausmaß der Hautbeteiligung die Tryptasekonzentration widerspiegelt.

Bei Betrachtung der Nebendiagnosen zeigte sich, dass bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose und einer anamnestisch angegebenen Nahrungsmittelüberempfindlichkeit leicht höhere Tryptasewerte im Serum nachzuweisen waren, der Unterschied jedoch nicht signifikant war.

Überraschenderweise konnte bei Betrachtung der Serum-IgE-Konzentrationen erwachsener Patienten mit Mastozytose (n=72) ein signifikanter gegensinniger Zusammenhang zur Höhe der basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen gezeigt werden ($p < 0,01$). Mit der Höhe der basalen Serum-Tryptase-Konzentration sank die Konzentration der gemessenen IgE-Konzentration. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer anderen Arbeit, in der ebenfalls signifikant niedrigere Serum-IgE-Konzentrationen bei Patienten mit systemischer Mastozytose im Vergleich zu Patienten mit atopischem Ekzem oder gesunden Personen gemessen wurden (8, S. 82 – 88). Eine Ursache könnte dem Autor nach in dem Vorkommen erhöhter Mastzellzahlen bei dieser Erkrankung liegen, die IgE binden könnten (8, S. 82 – 88). In der vorliegenden Studie war dies nur bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose der Fall, nicht jedoch bei Kindern.

4.1.1.7.2 Mastozytose bei Kindern

Bei Kindern ist die dominierende Form der Mastozytose die makulopapulöse kutane Mastozytose (Urticaria pigmentosa) (71, S. 3 – 11; 7, S. 273 – 279; 63, S. 2702 - 2710; 1, S. 412-419; 27, S. 1 - 8), wobei diese durch Tryptasekonzentrationen unter 11,4 µg/l und einem meist selbstlimitierenden Verlauf gekennzeichnet ist. In Übereinstimmung mit diesen Literaturangaben zeigte sich bei allen 50 Kindern mit Mastozytose in dieser Arbeit allein ein kutaner Befall in Form einer Urticaria pigmentosa infantum (58%), Mastozytomen (14%), einer Plaqueform (18%) oder einer nodulären Form (8%) einer Mastozytose. Zwischen den einzelnen Manifestationen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Tryptasewerte. Diese erstreckten sich zwischen 1,2 µg/l bis hin zu 23,8 µg/l und es ließ sich daraus ein Mittelwert von 6,1 µg/l mit einer Standardabweichung von 4,9 µg/l und ein Median von 4,4 µg/l ermitteln.

Andere Autoren (63, S. 2702 – 2710; 9, S. 508 - 516) beschreiben ebenfalls niedrigere Tryptasekonzentrationen bei Kindern, deren Grund vor allem in dem selbstlimitierendem Verlauf der Krankheit zu sehen ist. Allein Kinder mit dokumentiert systemischer Beteiligung können erhöhte Serum-Tryptase-Konzentrationen aufweisen (9, S. 508 – 516). Dazu sollte die schwierigere Interpretation der Tryptasewerte bei Kindern durch das unterschiedliche Verhältnis des Mastzell-Volumens zum gesamten Körpervolumen berücksichtigt werden (71, S. 3 – 11).

Bei genauer Betrachtung der Daten zeigte sich kein Zusammenhang der Tryptase zu Gesamt-IgE, ECP, Alter und Geschlecht.

In Übereinstimmung mit einer früheren Arbeit (9, S. 308 – 316) stellte sich auch in der vorliegenden Studie keine Korrelation zwischen Tryptase und Hautbefall bzw. Anzahl und

Dichte der Läsionen heraus, im Gegensatz zu erwachsenen Patienten. Darin könnte die größere und wohl eher zufälligere Verteilung der Läsionen zugrunde liegen, oder man könnte auch von einer in der Kindheit meist unüblichen systemischen Beteiligung bei Mastozytose ausgehen (9, S. 508 – 316).

Bei 15% der teilnehmenden Kinder wurde eine Nahrungsmittelüberempfindlichkeit angegeben, die jedoch keinen Einfluss auf die Höhe des Serum-Tryptase-Spiegels zeigte. Nach Heide et al. (37, S. 375 – 381) zeigen etwa 40% aller Kinder mit Mastozytose gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe und abdominelle Schmerzen. Inwieweit in dieser Studie eine echte Allergie mit erhöhten spezifischen Antikörpern vorliegt oder die Beschwerden im Rahmen der Erkrankung auftraten ist durch die Akten nicht ersichtlich. Dagegen wiesen Kinder mit anamnestisch angegebenen allergischen Reaktionen auf Arzneimittel (n=3) höhere Serumspiegel auf, wie Kinder ohne eine solche Allergie bzw. Unverträglichkeit, wobei hier ebenfalls aus den Akten nicht ersichtlich war in welchem Zusammenhang es zu dieser Unverträglichkeit bzw. allergischen Reaktion gekommen war. Anders als bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose entwickeln Kinder weit seltener allergische Reaktionen, was auf die unterschiedliche Pathogenese (37, S. 375 – 381), den unterschiedlichen Krankheitsverlauf (7, S. 273 – 279; 63, S. 2702 – 2710) und der Tatsache, dass bei Kinder eine systemische Beteiligung sehr selten ist (37, S. 375 – 381) zurückzuführen ist.

4.1.1.8 Chronische Urtikaria

Der Mittelwert gemessener Tryptase-Konzentrationen bei Personen mit chronischen Urtikaria (n=135) befand sich bei 5,18 µg/l mit einer Standardabweichung von 5,10 µg/l, wobei sich die Werte zwischen 0,5 µg/l und 32,0 µg/l bewegten. Andere Autoren sprechen von erhöhten basalen Serum-Tryptase-Spiegeln bei chronischer Urtikaria und beschreiben Mittelwerte von 7,1 ng/ml (38, S. 117 – 182), 9,6 µg/l (10, S. 77 – 81) und 7,19 µg/l (78, S. 1577 – 1582). Bei der Interpretation der vorliegenden Daten sollte jedoch die geringere Anzahl an teilnehmenden Patienten der anderen Studien mit 50 (38, S. 117 – 182), 8 (10, S. 77 – 81) bzw. 36 Teilnehmern (78, S. 1577 – 1582) und der unterschiedliche Schwerpunkt der Patientenauswahl berücksichtigt werden.

Mit 43% (n=58) war eine physikalische Urtikaria die häufigste Urtikariaform in dieser Studie, übereinstimmend mit der Aussage eines Autors bezüglich der Häufigkeit (29, S. 664 - 672), eine Autoimmun-Urtikaria konnte bei nur 4 Patienten diagnostiziert werden und eine idiopathische Urtikaria fand sich bei 17% (n=23) der Patienten. In einer anderen Studie (30, S. 645 - 657) wird davon ausgegangen, dass bei etwa 50% aller Patienten mit einer idiopathischen Urtikaria eine autoimmune Genese zu vermuten ist. Diese Diskrepanz lässt

sich teilweise dadurch erklären, dass viele Patienten mit Urtikaria nicht auf Autoimmunität getestet wurden. 50 Teilnehmer der eigenen Studie konnten aufgrund fehlender Aktenlage keiner Urtikariaform zugeordnet werden. Bei Betrachtung der Tryptase-Spiegel hinsichtlich der unterschiedlichen Urtikariatypen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,1739$) ermittelt werden, allerdings zeigte sich eine Tendenz zu höheren Enzymwerten bei Autoimmun-Urtikaria, analog den Ergebnissen einer anderen Studie (38, S. 177 – 182). Bei Betrachtung der Tryptase-Spiegel dieser Urtikariaform (Mittelwert $12,0 \mu\text{g/l}$ +/- Standardabweichung $11,6 \mu\text{g/l}$) im Vergleich zu nicht autoimmunologisch bedingter Urtikaria (Mittelwert $4,9 \mu\text{g/l}$ +/- Standardabweichung $3,8 \mu\text{g/l}$, $n=81$, Urtikaria ohne Fokussuche wurde hierbei nicht berücksichtigt) konnte sogar ein signifikanter Unterschied ($p=0,04$) ermittelt werden. Diese Ergebnisse bekräftigen die Vermutung, dass autoimmune Urtikaria mit einer erhöhten Mastzellbeteiligung einhergehe (38, S. 177 – 182).

Weitere diagnostische Parameter wie eine Schilddrüsenerkrankung ($p=0,178$), eine Hymenoptereingiftallergie ($p=0,989$) oder sonstige allergische Erkrankungen ($p=0,614$) zeigten keinen Einfluss auf die Höhe der basalen Tryptasekonzentrationen.

4.1.1.9 Atopisches Ekzem

Tryptasewerte von 40 Patienten mit einem atopischen Ekzem wurden herangezogen und es ergab sich ein Mittelwert der Konzentrationen von $5,32 \mu\text{g/l}$ mit einer Standardabweichung von $3,64 \mu\text{g/l}$ sowie einem Median von $4,27 \mu\text{g/l}$. Lediglich drei dieser Patienten wiesen Werte von über $11,4 \mu\text{g/l}$ auf. Obwohl bei atopischer Dermatitis von erhöhter Mastzellzahl in lichenifizierter Haut berichtet wird (59, S. 615-624; 40, S. 127 - 134) spiegelt sich dies nicht in der Höhe der Tryptasekonzentration wider. Dies entspricht auch den Ergebnissen anderer Autoren, die basale Enzymspiegel atopischer Patienten in dieser Höhe beschreiben (64, S. 190 – 204; 3, S. 284 – 286; 45, S. 941 – 950; 11, S. 44 – 48; 40, S.127 – 134).

Ein Zusammenhang zwischen dem basalen Serum-Tryptasespiegel und ECP, Gesamt-IgE sowie Alter und Geschlecht zeigte sich bei den Teilnehmer dieser Studie nicht und wurde bis dahin nicht in der Literatur beschrieben (3, S. 284 – 286).

In dieser Studie wurde nicht untersucht inwieweit basale Tryptase-Konzentrationen mit dem Schweregrad der Erkrankung einhergehen. Zwei andere Arbeiten (3, S. 284 – 286; 28, S. 736 – 740) beschreiben Tryptase als einen nicht nützlichen Serummarker bei atopischer Dermatitis, da sich kein Zusammenhang der Serum-Tryptasespiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung (Scorad) bzw. eine Veränderung der Enzymspiegel durch Therapie zeigte. Lediglich ein Autor berichtet (40, S. 127 – 134) vom Nutzen der Messung basaler

Tryptasespiegel in Hinblick auf die Symptombewertung, demzufolge hohe Tryptasewerte bei atopischem Ekzem auf eine erhöhte Mastzellzahl zurückzuführen sind.

4.1.1.10 Pruritus sine materia

Von Pruritus sine materia wird gesprochen, wenn der Juckreiz auf initial unveränderter Haut auftritt. Eine Vielzahl internistischer Erkrankungen, aber auch Hauterkrankungen mit initialer Pruritusmanifestation auf unauffälliger Haut, Nebenwirkungen von Medikamenten oder psychische Faktoren können sich hinter dieser Erkrankung verstecken (70, S. 830 – 849), daher geht mit Diagnosestellung eine ausführliche Fokussuche einher. In diesem Rahmen empfiehlt sich auch die Messung der basalen Serum-Tryptase-Konzentration, insbesondere zum Ausschluss einer systemischen Mastozytose.

Bei den hier untersuchten 29 Patienten mit Pruritus sine materia fiel bei 3 Patienten ein erhöhter Tryptase-Wert im Serum auf, der sich durch Kontrollmessung u.a. unter Verwendung heterophiler Antikörper auch bestätigte. Insgesamt erstreckten sich Tryptasekonzentrationen zwischen 0,5 µg/l und 21,10 µg/l mit einem Median von 4,64 µg/l und einem Mittelwert von 5,94 µg/l. Diese Werte zeigen somit keine signifikante Enzymerhöhung in dieser Patientengruppe. Im Rahmen der Fokussuche ist eine Bestimmung der basalen Serum-Tryptase jedoch unerlässlich, um eine Mastozytose als Ursache des Juckreizes ausschließen zu können.

4.1.1.11 Pruritus simplex subacuta

Gemessene Enzymkonzentrationen in dieser Diagnosegruppe (n=17) bewegten sich zwischen 1,1 µg/l und 20,7 µg/l mit einem Mittelwert und Median jeweils unter 11,4 µg/l. Bei zwei Patienten konnten erhöhte basale Serumwerte ermittelt werden, sowohl im Rahmen einer Kontrolluntersuchung als auch unter Verwendung heterophiler Antikörper. Bei beiden Patienten zeigte sich eine Lebensmittelallergie, ein Patient befand sich in einem fortgeschrittenen Stadium einer chronischen Niereninsuffizienz. Daher lässt sich nicht genau klären, inwieweit die Erhöhung der Tryptasekonzentration auf die Erkrankung Pruritus simplex zurückzuführen ist, und bedarf daher weiterer Untersuchungen, da auch in der Literatur keine Angaben darüber zu entnehmen sind.

4.1.1.12 Pemphigus vulgaris

Von den Daten der hier untersuchten Patienten (n=7) wurde ein normwertiger Mittelwert und Median errechnet (6,0 µg/l bzw. 5,6 µg/l). Es ist daher unwahrscheinlich, dass Tryptase eine Bedeutung hinsichtlich dieser Erkrankung einnimmt, da auch in der Literatur keine Angaben diesbezüglich zu finden sind. Bei einem Patienten in dieser Gruppe fiel jedoch ein erhöhter

Serumwert von 15,6 µg/l auf. Nebenerkrankungen waren laut Akte nicht bekannt, die diese Tryptase-Erhöhung erklären würden. Eine weitere Interpretation dieses Messwertes ist aufgrund mangelnder Compliance des Patienten leider nicht möglich. Von daher konnte weder ein Messfehler, noch der Einfluss heterophiler Antikörper abgeklärt werden.

4.1.1.13 Basalzellkarzinom, Malignes Melanom, Spinozelluläres Karzinom

In der Hautbiopsie verschiedener maligner und semimaligner Hauttumore zeigt sich eine Mastzellvermehrung im Tumorstroma (49, S. 556 – 561; 19, S. 908 – 915; 58, S. 420 – 425; 31, S. 981 - 987). Beim Malignen Melanom wird diese Zellvermehrung sogar im Zusammenhang mit einer schlechten Prognose diskutiert (58, S. 420 – 425) sowie dem Ausmaß der Tumorangiogenese (31, S. 981 – 987). Betrachtet wurden jeweils nur Mastzellen und Tryptase in der Hautbiopsie, nie aber im Serum. Auch unsere Daten zeigen keine Tryptase-Erhöhung im Serum bei Basazell-Karzinom, Malignem Melanom und Spinozellulärem Karzinom in Hinblick auf Mittelwert und Median. Lediglich ein Patient mit Malignem Melanom zeigte einen erhöhten Tryptase-Wert von 12,7 µg/l und 15,1 µg/l nach Elimination heterophiler Antikörper. Ebenso ein Patient mit Basalzell-Karzinom, der unter der Routineuntersuchung mit einem Tryptase-Spiegel von 24,4 µg/l auffiel und unter Verwendung von Heterophilic Blocking Tubes mit einem Wert von 25,5 µg/l. Allerdings war dieser Patient an einer chronischen Niereninsuffizienz erkrankt, bei der erhöhte basale Serum-Tryptase-Konzentrationen auftreten können. Daher ist die Ursache der Tryptase-Erhöhung bei diesem Patienten nicht genau zu klären.

4.1.1.14 Bullöses Pemphigoid

Bei der Pathogenese des bullösem Pemphigoids ist bekannt, dass Mastzellen vor allem während des frühen Stadiums in betroffenen Läsionen zu finden sind und dort degranulieren (59, S. 615 – 624; 12, S. 771 – 773). Von daher kann Tryptase in Blasenflüssigkeiten nachgewiesen werden (12, S. 771 – 773; 17, S. 131 – 137), im Serum lag die Tryptasekonzentration in einer Studie jedoch unter dem Dedektionslimit (17, S. 131 – 137). Bei den hier untersuchten 9 Patienten mit bullösem Pemphigoid konnten analog dazu keine erhöhten Enzymwerte im Serum gemessen werden (Mittelwert 6,4 µg/l, Standardabweichung +/- 4,4 µg/l, Median 5,4 µg/l). Im Gegensatz zu der oben erwähnten Studie war Tryptase im Serum nachweisbar, was in dem unterschiedlich verwendeten Messverfahren begründet sein könnte. Der Diskrepanz zwischen Serum und Blasenflüssigkeit könnte ein Hinweis darauf sein, dass sich die lokal zu beobachtende Mastzellvermehrung systemisch nicht weiter auswirkt.

4.1.1.15 Akute Urtikaria

Einschlusskriterien in diese Diagnosegruppe waren Urtikaria mit einer Dauer kleiner 6 Wochen in der Anamnese (30, S. 428 – 432) sowie Symptombefreiheit zum Zeitpunkt der Blutabnahme. Bekanntlich kann es zu einem vorübergehenden Anstieg der Serum-Tryptase-Konzentration kommen im Rahmen allergischer Reaktionen gekennzeichnet durch Symptome einer Urtikaria (16, S. 1411 – 1414; 53, S. 1102 – 1105; 47, S. 65 – 71). Ein Autor berichtet sogar, dass vom Ausmaß einer allergisch bedingten Urtikaria auf die Höhe des Tryptase-Spiegels geschlossen werden kann (47, S. 65 – 71), seine Daten basieren jedoch auf Blutabnahmen im akuten Stadium einer Urtikaria. Allein ein Autor beschreibt basale Serum-Tryptase-Konzentrationen bei medikamentös bedingter akuter Urtikaria mit Werten von 0,75 U/l und einer Standardabweichung von +/- 0,04 U/l (53, S. 1102 – 1105). Die in dieser Studie ermittelten Werte liegen im Mittel unter 11,4 µg/l (Mittelwert 7,44 µg/l; Standardabweichung +/- 5,13 µg/l; Median 5,88 µg/l), erhöhte basale Serum-Tryptase-Konzentrationen waren bei 4 Patienten mit akuter Urtikaria zu verzeichnen mit Werten von 12,40 µg/l, 11,80 µg/l, 26,40 µg/l und 13,40 µg/l. Im basalen Bereich zeigten sich bei der Diagnose einer akuten Urtikaria keine erhöhten Normalwerte in dieser Studie. Diese Daten decken sich somit weitgehend mit der Tatsache, dass während einer akuten Urtikaria Zeichen von Mastzellaktivierung zu beobachten sind, Mastzellvermehrung jedoch nicht beobachtet werden kann (48, S. 428 – 432; 8, S. 556 – 561).

4.1.1.16 Erythema exsudativum multiforme

Allein bei zwei Patienten mit dieser Diagnose wurden basale Serum-Tryptase-Konzentrationen gemessen. Ein Patient darunter wies einen sehr stark erhöhten Enzymwert von 166,0 µg/l auf. Leider war nicht mehr genug Material für weitere Untersuchungen vorhanden um diesen Messwert genauer abzuklären. In der Patientenakte fand sich kein Hinweis auf sonstige Erkrankungen, die eine solche Konzentration erklären würden.

Daher kann nicht davon auszugehen sein, dass Erythema exsudativa multiforme typischerweise mit erhöhten Enzymkonzentrationen einhergeht. Auch die geringe Patientenzahl in dieser Diagnosegruppe schränkt die Interpretation der Daten ein.

4.1.2 Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen bei allergologischen Erkrankungen

4.1.2.1 Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel- Überempfindlichkeit

Tryptase-Messungen im Rahmen einer Nahrungsmittel- und Konservierungsmittel-Überempfindlichkeit wurden in eine Diagnosegruppe zusammengefasst. Verwendet wurden

110 basale Tryptasekonzentrationen, Werte im Zusammenhang mit einer Lebensmittel- Provokation oder einem Akutereignis wurden hierbei nicht berücksichtigt. Es wurden Konzentrationen von 0,5 µg/l bis zu 16,0 µg/l gemessen mit einem Mittelwert von 4,14 µg/l (Standardabweichung +/- 2,8 µg/l) und einem Median von 3,49 µg/l. Die ermittelten Normwerte in dieser Studie gehen konform mit den Angaben eines Autors, der im Rahmen einer Lebensmittelprovokation ebenfalls keine erhöht basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen bzw. zu keinem Zeitpunkt seiner Studie einen signifikanten Unterschied der Tryptasekonzentrationen nachweisen konnte (75, S. 568 – 572).

Im Gegensatz zu Anaphylaxien ausgelöst durch Hymenopteren oder Medikamente (66, S. 1551 – 1555) findet sich bei Anaphylaxien ausgelöst durch Lebensmittel nur selten eine Erhöhung der Tryptasekonzentration wieder (65, S. 451 – 463), es wird davon ausgegangen, dass Tryptaselevel im Serum nach parenteraler Gabe eines Allergens bedeutend höher ansteigen wie bei oraler Gabe (67, S. 553 – 562; 61, S. 380 – 384; 16, S. 1411 – 1414). Daher stellt sich die Frage nach dem zugrunde liegenden Mechanismus, anscheinend spielen aber andere Zellen wie Basophile oder Makrophagen bei der Pathogenese der Nahrungsmittel induzierten Anaphylaxie eine Rolle (62, S. 925 – 935). Neben Sampson bezweifeln noch weitere Autoren (64, S. 190 – 204; 16, S. 1411 – 1414; 75, S. 568 – 572; 46, S. 501 – 510) die Bedeutung von Tryptase als diagnostischer Marker bei Lebensmittelallergien. Dem gegenüber steht die Aussage in einer anderen Veröffentlichung, dass signifikant erhöhte Tryptasespiegel im Rahmen einer Lebensmittel- Provokation bei Kindern anzutreffen sind (49, S. 556 – 561).

In einer früheren Studie mit akut allergischen Reaktionen bei Patienten mit Lebensmittel- und Medikamentenallergien wurden Tryptasekonzentrationen im Serum in Hinblick auf klinische Symptome betrachtet. Es zeigte sich, dass die Tryptasespiegel mit der Ausbreitung der Urtikaria korrelieren und Patienten mit der urtikarieller Symptomatik höhere Tryptasewerte aufzeigten (47, S. 65 – 71). In der vorliegenden Studie berichteten 39% der Patienten von Urtikaria und 46% von gastrointestinalen Beschwerden im Rahmen einer Lebensmittel- oder Konservierungsmittel- Allergie bzw. – Unverträglichkeit und es zeigte sich kein Unterschied der Enzymwerte der Patienten mit und ohne der jeweiligen Symptomatik. Demgegenüber wiesen 61% in dieser Diagnosegruppe keine dermalen Effloreszenzen auf. Auf das Fehlen dermalen Symptome im Rahmen einer Lebensmittelinduzierten Anaphylaxie wurde in einer anderen Veröffentlichung hingewiesen (62, S. 925 – 935).

Sampson berichtet von häufigen und auch schweren Anaphylaxien induziert durch Lebensmittel in der USA (62, S. 925 – 935). In dieser Studie entwickelten nur 30% der Teilnehmer eine anaphylaktische Reaktion ausgelöst durch Lebens- oder

Konservierungsmittel. Eine Anaphylaxie Grad 4 nach Ring und Messmer war bei keinem der Patienten zu beobachten. Die gemessenen basalen Tryptasekonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den verschiedenen Ausprägungen einer anaphylaktischen Reaktion.

Die häufigsten in der Literatur erwähnten allergieauslösenden Nahrungsmittel sind Erdnüsse, Nüsse, Fisch, Schalentiere, Eier, Milch und Hülsenfrüchte (25, S. 1442 – 1445; 62, S. 925 – 935). In der vorliegenden Studie wurde zwischen einer Unverträglichkeit bzw. Allergie auf pollenassoziierte Allergene wie Obst, Gemüse, Nüsse oder Gewürze, histaminhaltige Nahrungsmittel, Fisch, Alkohol, Milchprodukte, Nahrungsmittelzusatzstoffe und Reaktionen ausgelöst durch Fruktose, Sorbit oder Laktose differenziert. Überraschenderweise zeigte sich hier ein signifikanter Unterschied der basalen Serum-Tryptase-Spiegel zwischen den verschiedenen auslösenden Allergengruppen. Bei Patienten in der Gruppe der pollenassoziierten Lebensmittel (n=25), sowie Patienten der Alkoholgruppe (n=4) konnten tendenziell eher höhere Tryptasewerte gemessen werden und in der Gruppe der Nahrungsmittelzusatzstoffe (n=14) eher niedrigere Werte (Median Pollen 4,46 µg/l und Median Alkohol 4,92 µg/l versus Median Zusatzstoffe 2,47 µg/l), wobei die geringe Patientenanzahl mit einer Alkoholunverträglichkeit berücksichtigt werden sollte. Lediglich ein Autor berichtet in diesem Zusammenhang von signifikant höheren basalen Serum-Tryptasespiegel atopischer Patienten die positiv auf einen oralen Provokationstest mit Orangen reagierten und beschreibt Enzymspiegel von 6,8 µg/l (Standardabweichung 5,2 µg/l) (11, S. 44 – 48).

4.1.2.2 Allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma

In zahlreichen Studien konnte die Rolle von Mastzellen und Tryptase in der Pathogenese von allergischer Rhinitis und Asthma belegt werden (6, S. 22.1 – 22.16; 64, S. 190 – 204; 16, S. 1411 – 1414; 67, S. 552 – 562), wobei erhöhte Tryptasekonzentrationen nur lokal in nasaler Lavage und Bronchiallavage (6, S. 22.1 – 22.16; 49, S. 556 – 561; 68, S. 594 – 598) gemessen werden konnten. Dies scheint wiederum ein Hinweis auf die lokal begrenzte Wirkung der Mastzellvermehrung zu sein. Analog zu unseren Daten in dieser Patientengruppe (Mittelwert 4,30 µg/l; Standardabweichung +/- 2,13 µg/l; Median 3,85 µg/l) zeigen sich auch in anderen Studien kein Hinweis auf eine systemische Auswirkung im Zeichen eines Tryptaseanstiegs über 11,4 µg/l im Serum (64, S. 190 – 204; 10, S. 77 – 81; 13, S. 299 – 303).

4.1.2.3 Hymenopterengiftallergien

Die Diagnosegruppe mit der höchsten Patientengröße in dieser Studie war die der Hymenopterengiftallergie mit 235 Probanden (23%). Verwendet wurden hierbei basale Serum-Tryptase-Werte, Tryptasekonzentrationen im Rahmen einer Stichprovokation wurden nicht berücksichtigt. Es ist durch andere Studien bekannt, dass während einer anaphylaktischen oder anaphylaktoiden insektengiftinduzierten Reaktion ein Anstieg der Serum-Tryptase-Konzentration zu verzeichnen ist und diese Veränderungen des Enzymwertes mit den Veränderungen des arteriellen Druckes korrelieren (64, S. 190 – 204; 72, S. 110 – 118). Darüber hinaus wurde wiederholt beobachtet, dass erhöhte basale Serum-Tryptase-Konzentrationen ein Zeichen für ein erhöhtes Risiko zu schweren systemischen Reaktionen im Rahmen einer Hymenopterengiftallergie sein können (64, S. 190 – 204; 60, S. 1047 - 1054).

Mit den vorliegenden Daten zeigte sich ein durchschnittlicher basaler Serum-Tryptase-Wert von 5,17 µg/l mit einer Standardabweichung von 4,19 µg/l, der Median befand sich bei 4,01 µg/l. Dabei erstreckten sich die gemessenen Konzentrationen von 0,50 µg/l bis zu 32,80 µg/l. Schwartz et al. (64, S. 190 – 204) ermittelte Tryptasewerte bei Hymenopterengiftallergie (Mittelwert +/- Standardabweichung, Anzahl an Patienten) in einer Patientengruppe mit hypotensiven Reaktionen nach einem Stichereignis von 7,4 ng/ml +/- 5,6 ng/ml (n=17), in einer Gruppe mit einer leichten Reaktion von 2,2 ng/ml +/- 4,1 ng/ml (n=22) und bei denen ohne Reaktion auf einen Stich von 2,6 ng/ml +/- 3,3 ng/ml (n=22). In einer aktuellen Studie wurde bei 231 Patienten ein Median von 5,7 µg/l ermittelt, Werte erstreckten sich hierbei von 1 µg/l bis zu 194 µg/l (21, S. 643 - 649). Bei wiederum 1043 Patienten mit Hymenopterengiftallergie konnte eine basale Serum-Tryptase-Konzentration von 5,84 +/- 8,36 µg/L ermittelt werden (60, S. 1047 – 1054). Im Vergleich bewegten sich Serum-Tryptase-Werte zwischen 2,0 µg/l und 56,3 µg/l mit einem Median von 6,3 µg/l bei 20 Patienten mit einer Hymenopterengiftallergie (20, S. 689 – 692). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen konnten keine erhöhten basalen Serum-Tryptase-Spiegel bei Hymenopterengiftallergie aufgezeigt werden.

Wie andere Studien berichteten (36, S. 1216 – 1220; 44, S. 65 – 69) zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Höhe der Tryptasekonzentration innerhalb dieser Erkrankung. Dies war auch in dieser Studie der Fall. Eine Korrelation zwischen Tryptase und dem Alter der Patienten zeigte sich signifikant mit $p < 0,05$ analog zu früheren Studien (36, S. 1216 – 1220; 44, S. 64 – 69). Ein weiterer Autor berichtet von einem kontinuierlichen Anstieg der basalen Serum-Tryptase-Konzentration mit dem Alter in seiner Studie mit 274 Patienten und einem erhöhtem Risiko älterer Patienten für schwere

Reaktionen auf Hymenopterengift (32, S. 919 – 923). Darüber hinaus erwies sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Tryptase-Spiegels und der Serum-IgE- bzw. ECP-Konzentration. Vergleichende Daten hinsichtlich dieser Studienlage waren in der Literatur nicht zu finden. Analog den Ergebnissen von Haerberli et al. (36, S. 1217 – 1229) konnte eine negative Korrelation zwischen IgE und Alter bestätigt werden, das heißt die Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels fiel mit dem Alter der Patienten.

Bei den nachfolgenden Analysen wurde zwischen Patienten mit Wespengiftallergie (n= 207) und Patienten mit Bienengiftallergie (n= 129) unterschieden. Da einige Patienten eine Allergie auf beide Insekten aufwiesen und durch die Aktenlage genaue Daten vorlagen konnten einige Probanden beiden Gruppen zugeordnet werden. Bei Betrachtung der spezifischen IgE-Konzentrationen zeigte sich kein Unterschied der Tryptasewerte innerhalb der verschiedenen RAST-Klassen. Entgegen den Ergebnissen anderer Studien (57, S. 440 - 442/64, S. 1216 – 1220;) zeigte sich hier nicht, dass bei erhöhten Serum-Tryptase-Konzentrationen öfter kein Insektengift - spezifisches IgE nachweisbar war.

Bei der Unterteilung der Schweregrade nach Ring und Messmer in der Gruppe mit Wespengiftallergie (n= 207) fand sich kein Patient mit einer Reaktion Grad 4, welche mit Atem- bzw. Kreislaufstillstand einhergeht. Analog zu anderen Studien (63, S. 2701 - 2710; 64, S. 190 - 204; 72, S. 110 – 118; 36, S. 1216 – 1220; 44, S. 65 - 69) zeigte sich eine Korrelation zwischen der Schwere der allergischen Reaktion und der Höhe des basalen Tryptase-Spiegels. Patienten mit einer Reaktion gemäß Schweregrad 3 wiesen signifikant die höchsten Enzymwerte auf. Ein Zusammenhang zwischen den basalen Tryptasekonzentrationen und dem Schweregrad der allergischen Reaktion konnte in der Gruppe mit Bienengiftallergie (n= 129) nicht bestätigt werden. Diese deckt sich jedoch mit den Ergebnissen früherer Studien (36, S. 1216 – 1220; 51, S. 704 - 712). Auffällig in dieser Gruppe aber war, dass 5,4% der Bienengiftallergiker von keinen systemischen Symptomen nach einem Stichereignis berichteten. Hierbei wird davon ausgegangen, dass bei diesen Patienten gesteigerte Lokalreaktionen aufgetreten waren. In einer früheren Arbeit wird von einer Korrelation zwischen dem Grad der allergischen Reaktion mit dem Alter gesprochen (36, S. 1216 – 1220; 44, S. 65 - 69). In der vorliegenden Studie konnten keine Anzeichen dafür gefunden werden, dass mit zunehmendem Alter die Schwere der allergischen Reaktion auf ein Stichereignis zunimmt.

Mastozytose, die einhergeht mit erhöhten basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen, in Kombination mit einer Insektengiftallergie wird als Risikofaktor für schwere allergische Reaktionen angesehen (57, S. 440 – 442; 27, S. 1 – 8; 36, S. 1216 – 1220, 23, S. 451 – 463). In dieser Studie konnte von 235 Patienten mit der Erstdiagnose

Hymenopteregiftallergie bei 6 Patienten zusätzlich eine Mastozytose diagnostiziert werden (2,6 %). Diese wiesen signifikant höhere Tryptasekonzentrationen im Serum auf mit einem Mittelwert von 15,51 µg/l und einem Median von 17,40 µg/l, im Gegensatz zu 5,17 µg/l bzw. 4,01 µg/l. Auch konnte ein Unterschied bezüglich der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum vermerkt werden. Bei den Patienten ohne Mastozytose als Nebendiagnose wurde ein Mittelwert von 227,6 IU/ml und ein Median mit 86,65 IU/ml ermittelt, beide Werte lagen deutlich über denen mit Mastozytose als Begleiterkrankung (Mittelwert 7,34 IU/ml, Median 5,63 IU/ml). Bei allen 6 Patienten wurde eine Allergie auf Wespengift beschrieben und im Gegensatz zu zwei anderen Studien (57, S. 440 – 442; 27, S. 1 – 8) konnte bei allen 6 Patienten Insektengift - spezifisches IgE im Serum nachgewiesen werden (RAST – Klasse 1: 1x, RAST – Klasse 2: 4x, RAST – Klasse 3: 1x).

4.1.2.4 Arzneimittel-Überempfindlichkeit

In der Literatur finden sich Berichte von erhöhten Serum-Tryptase-Konzentrationen in Verbindung mit schweren allergischen Reaktionen ausgelöst durch Anästhetika, Antibiotika, Radiokontrastmittel, Analgetika wie Aspirin oder anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika, Opioide und Methylprednisolon (25, S. 1442 - 1445; 65, S. 451 – 463; 47, S. 65 – 71; 26, S. 60 – 62).

Bei 84 Teilnehmern dieser Studie wurde eine Allergie oder Unverträglichkeit auf Medikamente diagnostiziert. Verwendet wurden hierbei basale Tryptasekonzentrationen. Aus den Werten ergab sich ein Mittelwert von 5,62 µg/l mit einer Standardabweichung von +/- 3,92 µg/l und einem Median von 4,23 µg/l. Gemessene Enzym Spiegel bewegten sich hier zwischen 0,5 µg/l und 21,20 µg/l. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von 34 Patienten mit leichten medikamenteninduzierten allergischen Reaktionen, bei der sich ein Mittelwert von 5,61 µg/l mit einer Standardabweichung von +/- 2,34 µg/l und einem Median von 5,68 µg/l präsentierte (43, S. 164 – 169).

Wie in einer weiteren Studie beschrieben, ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Stärke der allergischen Reaktion und dem Ausmaß der Mastzellaktivierung während einer akuten Reaktion (72, S. 110 – 118), ein anderer Autor spricht sogar von einem Anstieg des Serum-Tryptase-Spiegels proportional zur Stärke der Reaktion (53, S. 1102 – 1105). Bei Betrachtung der basalen Enzymwerte und dem Grad der anaphylaktischen Reaktion (Einteilung nach Ring und Messmer) zeigte sich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang, analog zu den Ergebnissen von Ordoqui et al. (53, S. 1102 – 1105). Hier muss jedoch unterschieden werden, ob die Serumtryptase akut während der Symptomatik oder, wie in dieser Studie als Basalwert bestimmt wurde.

Nur ein Patient berichtete von gastrointestinaler Symptomatik im Rahmen einer medikamenteninduzierten Reaktion, wobei urtikarielle Symptome bei 56% der Patienten zu beobachten waren. Tryptasekonzentrationen unterscheiden sich nicht zwischen Gruppen mit und ohne der beschriebenen Symptomatik. Im Vergleich dazu beschreibt ein Autor in einer anderen Arbeit Urtikaria bei nur 35% der Teilnehmer (26, S. 160 – 162), ein anderer berichtet von erhöhten Tryptase-Werten bei Patienten mit Urtikaria im Rahmen anaphylaktischer Reaktion u.a. ausgelöst durch Medikamente (47, S.65 – 71).

Je nach auslösendem Agens wurden die Teilnehmer verschiedenen Medikamentengruppen zugeordnet, am häufigsten zeigten sich hierbei allergische Reaktionen nach der Gabe von Analgetika und Antibiotika. Ein Unterschied basaler Tryptase-Spiegel innerhalb der verschiedenen Medikamentengruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

4.1.2.5 Angioödem

Alle Patienten in dieser Gruppe (n=24) stellten sich zur Abklärung eines Angioödems in der Klinik vor. Im Rahmen dieser Fokussuche wurden auch basale Serum-Tryptase-Werte gemessen, wobei Median und Mittelwert sich im Normalbereich befinden. Zwei Patienten darunter fielen mit Werten über 11,4 µg/l auf. Bei der Interpretation dieser Werte sollte aber berücksichtigt werden, dass das Angioödem auch als Symptom einer allergischen Reaktion auftreten kann und bei diesen Patienten die Ursache den Akten nach nicht eindeutig geklärt werden konnten.

4.1.3 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Geschlecht

In dieser Studie mit 1011 Patienten zeigte sich keine Korrelation zwischen der Höhe der Tryptasewerte und dem Geschlecht. Der weibliche Anteil überwiegt mit 613 Patienten und es zeigte sich ein Mittelwert von 9,64 µg/l mit einem Median von 4,26 µg/l. Im Gegensatz dazu waren 398 Männer in dieser Studie vertreten mit einem Mittelwert von 7,0 µg/l und einem Median von 4,65 µg/l.

Andere Autoren berichten von einer Tryptase-Erhöhung im Durchschnitt von 0,2 ng/ml bei gesunden Frauen im Gegensatz zu einer durchschnittlichen Erniedrigung um 0,2 ng/ml bei gesunden Männern, was aber bei anderen Diagnosen wie etwa der systemischen Mastozytose nicht bestätigt werden konnte (65, S. 451 – 463; 51, S. 48 – 51). Auch in der vorliegenden Studie fand sich keine krankheitsspezifische Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Höhe der Tryptasekonzentration, jedoch zeichnete sich eine Tendenz ($p=0,66$) zu höheren Werten bei Frauen unabhängig der Erkrankung ab. Eine Ursache dieser Tendenz könnte in dem hohem Frauenanteil dieser Studie (61%) liegen.

4.1.4 Korrelation basaler Serum-Tryptase-Konzentration zum Alter

Bei Betrachtung der Tryptasewerte aller Patienten in Bezug auf das Alter zeigte sich kein Zusammenhang. Um eine Verzerrung auszuschließen wurden Patienten mit Mastozytose als Erst- oder Nebendiagnose ausgeschlossen. Hierbei konnte nun eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) von Tryptase und Alter bewiesen werden. Ältere Patienten wiesen signifikant höhere Tryptasespiegel auf, im Gegensatz zu jüngeren Patienten. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Daten einer Studie (69, S. 58), die bei 1092 nicht-Mastozytose-Patienten diesen Zusammenhang zeigte. Vorliegende Daten legen daher nahe, bei der Interpretation der Tryptase-Konzentrationen auch das Alter der Patienten zu berücksichtigen.

Auch zeigte sich bei einzelnen Diagnosen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Tryptase-Konzentration und dem Alter. Dies war bei den Diagnosen Hymenopterengiftallergie ($n=235$), Mastozytose im Erwachsenenalter ($n=84$), Arzneimittel-Überempfindlichkeit ($n=84$), chronische Urtikaria ($n=135$), Sklerodermie ($n=10$), Follikulitis ($n=3$) und Chronic Fatigue ($n=3$) der Fall. Dagegen zeigten Patienten mit dem Alter und der Diagnose Erysipel ($n=4$) signifikant niedrigere Tryptase-Konzentrationen auf.

4.2 Klinische Charakterisierung von Patienten mit erhöhte Serum-Tryptase-Spiegeln

Durch eine Vertriebsfirma (ThermoFisher) wird anhand einer in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchung in einer Normalpopulation ein oberer Referenzwert für die basale Serum-Tryptase-Konzentration von $11,4 \mu\text{g/l}$ angegeben. Auch nach Ausschluss von bekannten Ursachen für erhöhte Konzentrationen wie die Diagnose einer Mastozytose oder einer chronischen Niereninsuffizienz fanden sich in unserem Patientenkollektiv 57 Patienten (5,6%) mit erhöhten Werten, von denen 11 Patienten (19%) nach Blockade heterophiler, mit dem Assay falsch positiv interferierender Antikörper in der Nachbestimmung keine erhöhten Werten mehr aufwiesen. Zudem konnte bei 9 Patienten keine weiteren Nachbestimmungen mehr durchgeführt werden.

4.2.1 Einfluss heterophiler Antikörper

Werte von über $11,4 \mu\text{g/l}$ wurden als erhöht betrachtet. Patienten mit Mastozytose als Hautdiagnose oder Nebendiagnose wurden nicht berücksichtigt. Schließlich zeigten noch 57 von 1011 Patienten Tryptasekonzentrationen größer $11,4 \mu\text{g/l}$ im Serum auf. Um falsch positive Werte des Tryptase-Immunoassays durch humane antianimale Antikörper (73, S. 1159 – 1160) auszuschließen wurde eine erneute Messung unter Verwendung Heterophilic

Blocking Tubes durchgeführt. Bei 19% (11 Patienten) konnten nach Elimination heterophiler Antikörper nun keine erhöhten Enzymwerte im Serum mehr nachgewiesen werden können.

Die Präsenz humaner Anti-Maus-Antikörper kann durch unterschiedliche Faktoren bedingt sein, vor allem rheumatoide Arthritis, Kontakt zu Haus- und Hoftieren, Allergien, Impfen, Autoimmunerkrankungen und medikamentöse Behandlung mit tierischen Immunglobulinen (73, S. 1159 – 1160; 77). Nach Präinkubation von Sera mit heterophilic Blocking Tubes kann es zur Normalisierung der Tryptasekonzentrationen kommen, da bei dem herkömmlichen Tryptase-Assay durch Uni-CAP 100 intakte Maus mAbs verwendet werden (73, S. 1159 . 1160). In einer weiteren Arbeit wird zudem eine signifikante Korrelation zwischen IgM Rheumafaktor im Serum und der Störung des Tryptase-Immunoassays berichtet (74, S. 331 – 334). Die Problematik der Interferenz heterophiler Antikörper bezieht sich jedoch auf viele Immunoassays (41, S. 616 – 618). Der Tryptase-Assay von Thermofisher war daher hoch sensitiv in Bezug auf eine Beeinträchtigung durch heterophile Antikörper (73, S. 1159 - 1160; 74, S. 331 – 334). Inzwischen hat der Hersteller den Assay dahingehend überarbeitet und Reagenzien zum Abfangen unspezifischer heterophiler Antikörper eingearbeitet. Erhöhte Tryptasekonzentrationen, die nicht auf Mastozytose, allergische Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, myelodysplastischen oder -proliferativen Erkrankungen, Hypereosinophilie, Therapie mit Onchocerciasis oder das Endstadium einer Nierenerkrankung zurückzuführen sind (71, S. 3 – 11; 45, S. 947 – 949; 65, S. 451 – 463) empfiehlt sich daher dringend die Durchführung eines Tryptase-Assays unter vorheriger Verwendung von Heterophilic Blocking Tubes zur Adsorption der Antikörper um falsch positive Werte zu vermeiden. Dadurch können Fehldiagnosen, Diagnoseverfahren wie Knochenmarksbiopsien oder sogar unnötige Therapien vermieden werden.

Unter den 11 Patienten mit falsch positiven Tryptasekonzentrationen konnte kein gemeinsames Medikament, keine gemeinsamen Nebendiagnose oder eine Korrelation der Laborparameter eruiert werden. Angaben zu Haustieren wurden nicht gemacht. Auffällig dabei war, dass alle Patienten mit primär erhöhten Tryptase-Spiegeln unter der erneuten Messung mit Heterophilic Blocking Tubes nun keine erhöhten Enzymkonzentrationen im Serum mehr aufwiesen und somit bei keinem Patienten mit der Diagnose eines atopischen Ekzem Tryptase-Werte größer 11,4 µg/l gemessen werden konnten. Eine Erklärung hierfür konnte nicht gefunden werden. Jedoch empfiehlt sich daher bei Patienten mit atopischem Ekzem und erhöhten Tryptasekonzentrationen im Serum die Durchführung eines Tryptase-Assays mit heterophilen Antikörpern, um falsch positive Werte zu vermeiden und den Patienten weiterführende Diagnostik wie etwa eine Knochenmarksbiopsie zu ersparen.

4.2.2 Persistierend erhöhte Tryptasekonzentrationen $\geq 11,4 \mu\text{g/l}$

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob es neben den unter 1.3.4.2. genannten Diagnosen noch weitere Mastzell-abhängige Erkrankungen gibt, die mit erhöhten basalen Tryptase-Konzentrationen einhergehen und dass nicht hinter jedem erhöhtem Enzymwert eine Mastozytose stecken muss.

Letztlich zeigten 4,3% (n=37) aller Patienten mit Ausnahme von Patienten mit Mastozytose (n=134) oder Niereninsuffizienz (n=2) persistierend erhöhte Tryptasespiegel im Serum auf. Ein Autor berichtet, dass bei etwa 75% dieser Patienten eine Hymenoptereingiftallergie zu Grunde liege (36, S. 1216 – 1220). Nach den vorliegenden Daten war dies aber nur zu 18,9 % der Patienten der Fall. Von daher zeigt diese Studie, dass es neben den bisher beschriebenen Erkrankungen mit Tryptase-Konzentrationen über $11,4 \mu\text{g/l}$ noch weitere Diagnosen gibt, die mit erhöhten Enzymwerten einhergehen können. Aus der Vielzahl der Diagnosen mit erhöhten Serum-Tryptase-Werten und dem Fehlen gemeinsamer Parameter kann geschlossen werden, dass die Enzymerhöhung nicht direkt mit der Erkrankung sondern eher mit der Prädisposition der Patienten zusammenhängt.

Erhöhte basale Serum-Tryptase-Konzentrationen werden oft im Zusammenhang mit der Diagnose Hymenoptereingiftallergie beschrieben (20, S. 689 – 692, 57, S. 440 – 442; 36, S. 1216 – 1220). In der vorliegenden Studie präsentierten letztlich 3 % (n= 7 Patienten) dieser Diagnosegruppe basale Serum-Tryptase-Konzentrationen über $11,4 \mu\text{g/l}$ ohne Mastozytose als Nebendiagnose sowie ohne Einfluss von heterophilen Antikörpern. Andere Studien sprechen von einem weit höheren Prozentsatz erhöhter Enzymspiegel von 7,3%, 8,4%, 20% und 11% (20, S. 689 – 692; 60, S. 1047 – 1054; 36, S. 1216 – 1220; 44, S.65 – 69). Die Diskrepanz könnte durch die Patientenselektion sowie die Testung auf Einfluss heterophiler Antikörper auf den herkömmlichen Tryptase-Assay begründet sein. Auch werden erhöhte basale Tryptasewerte als Risikofaktor für schwere systemische Reaktionen auf Insektenstiche angesehen (64, S. 190-204; 57, S. 440 – 442; 72, S. 110 – 118; 36, S. 1216 – 1220; 44, S. 65 – 69; 60, S. 1047 – 1054), wobei ein normaler Enzymspiegel Anaphylaxie nicht ausschließt, sie aber weniger wahrscheinlich mache (16; S. 1411 – 1414). Analog dazu reagierten 57% der Patienten auf ein Stichereignis mit einer Reaktion Grad 3. Den Nutzen der Messung basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen erschließt sich daher zweifelsohne und sollte mittlerweile ein gängiges Verfahren bei der Behandlung von Patienten mit Hymenoptereingiftallergie darstellen.

Im Rahmen allergischer Reaktionen wie etwa durch Insektenstiche, Medikamente, Lebensmittel, Kontrastmittel und Anästhetika (21, S. 643 – 649; 18) können erhöhte Serum-Tryptase-Spiegel gemessen werden, da Tryptase durch Degranulation freigesetzt wird.

Diese Degranulation wird ausgelöst durch Allergene und allergenspezifisches IgE. Die Bedeutung der Tryptase als Marker für Mastzell-Aktivierung bei Anaphylaxie und anaphylaktischen Reaktionen wird somit erklärt (7, S. 273-279; 16, S. 1411 – 1414). Über die basale Enzymkonzentration wird dagegen meist nicht berichtet. Vorliegende Daten zeigen, dass 67% aller Patienten mit chronisch persistierender Tryptase und ohne Mastozytose eine allergische Hauptdiagnose aufweisen. Berücksichtigt man zudem noch allergische Nebendiagnosen erhöht sich dieser Wert auf 92%. Die Patientenakten machten über die Schwere der Reaktionen bei allergischen Nebendiagnosen keine Angaben, wodurch keine Aussage gemacht werden kann, ob analog zur Hymenoptereingiftallergie eine Korrelation bezüglich Höhe des Tryptasespiegel und dem Schweregrad der allergischen Reaktion bestehe. Dies bedarf weiterer Studien.

Vernachlässigt man die Erkrankungen, bei denen lediglich ein Patient einen persistierend erhöhten Enzymwert präsentierte, beschränken sich die Diagnosen mit erhöhten basalen Tryptase-Konzentrationen auf allergologische Erkrankungen und Pruritus sine materia.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich basale Serumkonzentrationen bei den verschiedenen allergologischen und dermatologischen Erkrankungen kaum unterscheiden. Ausnahme hierbei ist die Mastozytose, bei der erhöhte basale Tryptasewerte ein Indiz für Mastzellzahl und somit Schweregrad der Erkrankung sein können.

Einige Patienten zeigen erhöhte basale Tryptasewerte im Serum, ohne an einer Mastozytose oder einer anderen Erkrankung zu leiden, die bekanntermaßen mit erhöhten Enzymwerten einhergehen kann. Auffällig hierbei ist, dass vor allem allergischen Diagnosen wie Hymenoptereingiftallergie, Allergien auf Lebensmittel und Medikamente, akute oder chronische Urtikaria davon betroffen waren, aber auch Pruritus sine materia.

5. Zusammenfassung

Mastzellen sind Effektorzellen des Bindegewebes und spielen eine Rolle bei IgE-vermittelten allergischen und parasitären Erkrankungen sowie einer Vielzahl anderer Prozesse wie Entzündungen, Angiogenese und dem Gewebeumbau. Über deren Aktivierung erfolgt die Freisetzung einer Vielzahl an Mediatoren, die Auswirkungen auf Entzündungen, Immunität, Gewebeumbau, Blutgerinnung, Fibrinolyse, Komplement- und Kininsystem zeigen. Tryptase wird ausschließlich von Mastzellen sezerniert und gilt somit als sensitiver und spezifischer Marker von Mastzellen im Gewebe. Über Messung der Serumtryptasekonzentration lassen sich Rückschlüsse auf Anzahl der Mastzellen im Gewebe sowie deren Aktivität ziehen. Daher dient die Messung der Serum-Tryptase-Konzentration als Verlaufs- und Schweregradmarker für Mastzellproliferation und eignet sich zur Bestätigung bzw. Verlaufskontrolle anaphylaktischer Reaktionen.

1011 Patienten, darunter 97 Kinder (Alter 1-17 Jahre, Mittelwert 7 Jahre, 39 weiblich, 58 männlich) und 914 Erwachsene (Alter 18-95 Jahre, Mittelwert 48 Jahre, 574 weiblich, 340 männlich), die zwischen Januar 2004 und Juli 2007 die Poliklinik für Allergologie und Dermatologie am Biederstein besuchten und deren Tryptasespiegel routinemäßig bestimmt wurden, wurden in eine retrospektive Studie aufgenommen, deren Ziel es war Normwerten der basalen Serumtryptasewerte bei den verschiedenen Diagnosen zu ermitteln sowie Zusammenhänge zwischen basalen Serumtryptasekonzentrationen mit Alter, Geschlecht, ECP, Gesamt IgE und krankheitsspezifischen Merkmalen aufzudecken. Die Messung der Gesamt-Tryptasekonzentration im Serum erfolgte in vitro mit Hilfe des UniCAP-Systems der Firma Thermofisher AB, Freiburg, in Form eines Enzym-Fluoreszenz-Immunoassays und in einigen Fällen zusätzlich nach Blockierung heterophiler Antikörper durch „heterophilic blocking tubes“. Werte über 11,4 µg/l wurden als erhöht betrachtet.

522 Patienten wurden dermatologischen Erkrankungen, 470 Patienten allergologischen Erkrankungen und 19 Patienten sonstigen Erkrankungen zugeordnet. Es wurden Normwerte basaler Serum-Tryptase-Konzentrationen der einzelnen Diagnosen ermittelt. Hierbei zeigten sich signifikant erhöhte Tryptase-Mittelwerte bei den 84 Patienten mit Mastozytose im Erwachsenenalter, nicht aber bei 50 Kindern mit dieser Diagnose. Die Tryptasekonzentrationen erwachsener Patienten waren signifikant mit dem Mastozytose-Subtyp assoziiert ($p < 0,001$), wobei die höchsten Werte bei indolenter und aggressiver systemischer Mastozytose auftraten. Die Tryptasekonzentrationen Erwachsener mit Mastozytose waren erhöht bei stärkerer Ausdehnung des Hautbefalls, höherer Anzahl an Läsionen und erhöhter maximaler und mittlerer Dichte der Läsionen. Vernachlässigt man die Erkrankungen, bei denen lediglich bei einem Patient ein persistierend erhöhter Enzymwert

gemessen wurde, beschränken sich die sonstigen Diagnosen mit erhöhten basalen Tryptase-Konzentrationen auf allergologische Erkrankungen und Pruritus sine materia. Bei Betrachtung der basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen und dem Alter der Patienten konnte nach Ausschluss von Patienten mit Mastozytose ein signifikant positiver Zusammenhang ermittelt werden. Bei 23% (n=235) aller Patienten in dieser Studie wurde eine Allergie auf Hymenopterengift diagnostiziert. Bei Wespengiftallergie, nicht jedoch bei Bienengiftallergie konnte ein signifikanter Unterschied der Schweregrade der allergischen Reaktion in Korrelation zur Höhe der Tryptasewerte nachgewiesen werden.

Bei Betrachtung der Patienten mit erhöhten basalen Serum-Tryptase-Konzentrationen fielen insgesamt 130 Patienten (13%) mit erhöhten Tryptasewerte im Serum auf. Nach Ausschluss von Patienten mit Erkrankungen, die bekanntermaßen mit erhöhten Tryptasekonzentrationen einhergehen, zeigten weitere 57 Patienten Tryptasewerte über dem Normwert im Serum auf. Unspezifische Bindungen können zu falsch-positiven Ergebnissen im Tryptaseassay führen. Nach Blockade heterophiler Antikörper und anschließender Messung fanden sich noch 37 Patienten mit erhöhten Werten. Patienten mit den Diagnosen Pruritus sine materia und Medikamenten-Überempfindlichkeit zeigten auch nach Blockierung der heterophilen Antikörper erhöhte Werte, während diese bei Patienten mit atopischem Ekzem nicht mehr nachweisbar waren. Insgesamt fanden sich in unserer Untersuchung also 4,3 % Patienten (n=37) mit erhöhten Tryptasekonzentrationen, die keine bisher dafür bekannten Erkrankungen aufwiesen. Insektengiftallergie, Allergie auf Lebensmittel und Medikamenten, akute oder chronische Urtikaria sowie Pruritus sine materia sollten als weitere Diagnosen gelistet werden, die zu Tryptaseerhöhungen führen können.

6. Literatur

- 1 Akin C.
Molecular Diagnosis of Mast Cell Disorders
J Mol Diagn. 2006 Sep;8(4):412-9.
- 2 Akimoto S, Ishikawa O, Igarashi Y, Kurosawa M, Miyachi Y.
Dermal mast cells in scleroderma: their skin density, tryptase/Chymase phenotypes and degranulations
Br J Dermatol. 1998 Mar;138(3):399-406.
- 3 Amon U, Memmel U, Stoll R, Amon S.
Comparison of Severity Scoring of Atopic Dermatitis Values and Serum Levels of Eosinophil Cationic Protein and Mast Cell Tryptase for Routine Evaluation of Atopic Dermatitis
Acta Derm Venereol. 2000 Jul-Aug;80(4):284-6.
- 4 Ansari MQ, Zamora JL, Lipscomb MF.
Postmortem Diagnosis of Acute Anaphylaxis by Serum Tryptase Analysis
Am J Clin Pathol. 1993 Jan;99(1):101-3.
- 5 Ashenagar MS, Sugihara K, Maeda A, Isogai R, Takahashi M, Aisu K, Horiuchi A, Aragane Y, Kawada A, Tezuka T.
The present of Tryptase-positive and bikunin-negativ mast cells in psoriatic skin lesions
Arch Dermatol Res. 2007 Feb;298(9):421-6.
- 6 Brockow Knut
Mast cells, basophils and mastocytosis.
In: "Clinical Immunology- Principles and Practice."
Rich, Fleisher, Shearer, Kotzin, Schroeder (eds)
Mosby International Ltd, London, Edinburgh, New York, 3rd edition, 2008; Volume 1, p.22.1-22.16
- 7 Brockow Knut
Schweregradmarker der systemischen Mastozytose
Allergo. J. 2006; 15: 273-279
- 8 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. 2002 Jan;109(1):82-8.
- 9 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. 2003 Apr;48(4):508-16.

- 10 Bruno G, Andreozzi P, Magrini L, Graf U, Santangelo G, Zaino S.
Mast cell activation in acquired chronic urticaria – angioedema
Sci Total Environ. 2001 Apr 10;270(1-3):77-81.
- 11 Brockow K, Hautmann C, Fötisch K, Rakoski J, Borelli S, Vieths S, Ring J.
Orange-Induced Skin Lesions in Patients with Atopic Eczema: Evidence for a Non-IgE-Mediated Mechanism
Acta Derm Venereol. 2003;83(1):44-8.
- 12 Brockow K, Abeck D, Hermann K, Ring J.
Tryptase concentration in skin blister fluid from patients with bullous skin conditions
Arch Dermatol Res. 1996 Nov;288(12):771-3. No abstract available.
- 13 Bruno G, Andreozzi P, Bracchitta S, Graf U, Santangelo G, Zaino S, Gaston N.
Serum tryptase in allergic rhinitis: effects of cetirizine and fluticasone propionate treatment
Clin Ter. 2001 Sep-Oct;152(5):299-303.
- 14 Buckley MG, Variend S, Walls AF.
Elevated serum concentrations of beta-tryptase, but not alpha-tryptase, in Sudden Infant Death Syndrome (SIDS). An investigation of anaphylactic mechanisms.
Clin Exp Allergy. 2001 Nov;31(11):1696-704.
- 15 Church MK, Levi-Schaffer F.
The human mast cell
J Allergy Clin Immunol. 1997 Feb;99(2):155-60.
- 16 Caughey GH.
Tryptase genetics and anaphylaxis.
J Allergy Clin Immunol. 2006 Jun;117(6):1411-4.
- 17 D'Auria L, Pietravalle M, Cordiali-Fei P, Ameglio F.
Increased tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous Pemphigoid: correlations with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies
Exp Dermatol. 2000 Apr;9(2):131-7.
- 18 Despont Jean-Pierre
Tryptase, Mastozytose und anaphylaktischer Schock
Wissenschaftliche Information November 2003
- 19 Diaconu NC, Kaminska R, Naukkarinen A, Harvima RJ, Harvima IT.
The increase in tryptase- and Chymase-positive mast cells is associated with partial inactivation of Chymase and increase in protease inhibitors in basal cell carcinoma
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Aug;21(7):908-15.
- 20 Dugas-Breit S, Przybilla B, Schöpf P, Ruëff F
Possible circadian variation of serum mast cell Tryptase concentration
Allergy. 2005 May;60(5):689-92.

- 21 Dugas-Breit Susanne, Franziska Rueff
Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy
Clin Exp Allergy. 2010 Apr;40(4):643-9. Epub 2010 Jan 20
- 22 Dugas-Breit S, Schöpf P, Dugas M, Schiffli H, Ruëff F, Przybilla B.
Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus
J Dtsch Dermatol Ges. 2005 May;3(5):343-7.
- 23 Eberlein-König B, Ullmann S, Thomas P, Przybilla B.
Tryptase and histamine release due to a sting challenge bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization
Clin Exp Allergy. 1995 Aug;25(8):704-12.
- 24 Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, Richart C.
Usefulness of UniCAP – Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis
Allergy. 1999 Jun;54(6):602-6.
- 25 Ewan PW.
Anaphylaxis
BMJ. 1998 May 9;316(7142):1442-5.
- 26 Fernandez J, Blanca M, Moreno F, Garcia J, Segurado E, del Cano A, Aguilar F.
Role of Tryptase, Eosinophil Cationic Protein and Histamine in Immediate Allergic Reactions to Drug
Int Arch Allergy Immunol. 1995 May-Jun;107(1-3):160-2.
- 27 Florian S, Krauth MT, Simonitsch-Klupp I, Sperr WR, Fritsche-Polanz R, Sonneck K, Födinger M, Agis H, Böhm A, Wimazal F, Horny HP, Valent P.
Indolent Systemic Mastocytosis with Elevated Serum Tryptase, Absence of Skin Lesions, and Recurrent Severe Anaphylactoid Episodes
Int Arch Allergy Immunol. 2005 Mar;136(3):273-80.
- 28 Gerdes S, Kurrat W, Mrowietz U
Serum mast cell Tryptase is not a useful marker for disease severity in psoriasis or atopic dermatitis
Br J Dermatol. 2009 Apr;160(4):736-40.
- 29 Greaves M.
Chronic Urticaria
J Allergy Clin Immunol. 2000 Apr;105(4):664-72. Review.
- 30 Grattan CE, Sabroe RA, Greaves MW.
Chronic Urticaria
J Am Acad Dermatol. 2002 May;46(5):645-57;

- 31 Guidolin D, Crivellato E, Nico B, Andreis PG, Nussdorfer GG, Ribatti D.
An image analysis of the spatial distribution of perivascular mast cells in human melanoma
Int J Mol Med. 2006 Jun;17(6):981-7.
- 32 Guenoca E, Volz T, Eichner M, Hoetzenecker W, Caroli U, Griesinger G, Burow G, Mitev V, Biedermann T.
Basal serum tryptase as risk assessment for severe Hymenoptera sting reactions in elderly.
Allergy. 2010 Jul;65(7):919-23.
- 33 Harvima IT, Naukkarinen A, Harvima RJ, Horsmanheimo M.
Enzyme-and immunohistochemical localization of mast cell Tryptase in psoriatic skin
Arch Dermatol Res. 1989;281(6):387-91.
- 34 Harvima IT, Naukkarinen A, Paukkonen K, Harvima RJ, Aalto ML, Schwartz LB, Horsmanheimo M.
Mast cell tryptase and chymase in developing and mature psoriatic lesions
Arch Dermatol Res. 1993;285(4):184-92.
- 35 Harvima IT, Nilsson G, Suttle MM, Naukkarinen A.
Is there a role for mast cells in psoriasis?
Arch Dermatol Res. 2008 Oct;300(9):461-78.
- 36 Haeberli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U.
Elevated basal serum tryptase and hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy
Clin Exp Allergy. 2003 Sep;33(9):1216-20.
- 37 Heide R, Tank B, Oranje AP.
Mastocytosis in Childhood
Pediatr Dermatol. 2002 Sep-Oct;19(5):375-81.
- 38 Hidvégi B, Nagy E, Szabó T, Temesvári E, Marschalkó M, Kárpáti S, Horváth A, Gergely P.
Correlation between T-Cell and Mast Cell Activity in Patients with Chronic Urticaria
Int Arch Allergy Immunol. 2003 Oct;132(2):177-82.
- 39 Kanthawatana S, Carias K, Arnaout R, Hu J, Irani AM, Schwartz LB.
The potential clinical utility of serum α -protryptase levels
J Allergy Clin Immunol. 1999 Jun;103(6):1092-9.
- 40 Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto T, Mizoguchi M.
Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis
J Dermatol Sci. 2006 Aug;43(2):127-34.

- 41 Kaplan IV, Levinson SS.
When Is a Heterophile Antibody Not a Heterophile Antibody? When It Is an Antibody against a Specific Immunogen
Clin Chem. 1999 May;45(5):616-8.
- 42 Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, Metcalfe DD, Nutman TB.
Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness
Blood. 2003 Jun 15;101(12):4660-6.
- 43 Komericki P, Arbab E, Grims R, Kränke B, Aberer W.
Tryptase as Severity Marker in Drug Provokation Tests
Int Arch Allergy Immunol. 2006;140(2):164-9.
- 44 Kucharewicz I, Bodzenta-Lukaszyk A, Szymanski W, Mroczo B, Szmitkowski M.
Basal Serum Tryptase Level Correlates With Severity of Hymenoptera Sting and Age
J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17(2):65-9.
- 45 Lange L, Rietschel E, Hunzelmann N, Hartmann K.
Elevated levels of tryptase in children with nummular eczema
Allergy. 2008 Jul;63(7):947-9.
- 46 Langer-Wójcik S, Czerwionka-Szaflarska M.
Determination of the tryptase level as diagnostic marker in food allergy in children
Med Wieku Rozwoj. 2006 Apr-Jun;10(2):501-10.
- 47 Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C, Westfal RE.
Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study
J Allergy Clin Immunol. 2000 Jul;106(1 Pt 1):65-71.
- 48 Ludolph-Hauser D, Przybilla B.
Mastzelltryptase und -chymase - Mediatoren bei Hauterkrankungen
Allergologie 22 (7/1999) 428 - 432
- 49 Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Sommerhoff CP, Przybilla B.
Tryptase, ein Marker für die Aktivierung und Lokalisation von Mastzellen
Hautarzt. 1999 Aug;50(8):556-61.
- 50 Metcalfe DD, Baram D, Mekori YA.
Mast cells.
Physiol Rev. 1997 Oct;77(4):1033-79.
- 51 Min HK, Moxley G, Neale MC, Schwartz LB.
Effect of sex and haplotype on plasma Tryptase levels in healthy adults
J Allergy Clin Immunol. 2004 Jul;114(1):48-51.

- 52 Naukkarinen A, Harvima IT, Aalto ML, Horsmanheimo M.
Mast cell Tryptase and Chymase are potential regulators of neurogenic inflammation in psoriatic skin
Int J Dermatol. 1994 May;33(5):361-6.
- 53 Ordoqui E, Zubeldia JM, Aranzábal A, Rubio M, Herrero T, Tornero P, Rodríguez VM, Prieto A, Baeza ML
Serum typtase levels in adverse drug reactions.
Allergy. 1997 Nov;52(11):1102-5.
- 54 Phadia
Ist es Anaphylaxie?
ImmunoCAP® Tryptase
- 55 Phadia
Gebrauchsinformation für ImmunoCAP™ Tryptase, Fluoreszenzimmunoassay
S. 21-30
- 56 Prussin C, Metcalfe DD.
IgE, mast cells, basophils, and eosinophils
J Allergy Clin Immunol. 2003 Feb;111(2 Suppl):S486-94. Review. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2003 Aug;112(2):267.
- 57 Przybilla B, Müller U, Jarisch R, Ruëff F.
Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterenallergie
Allergo J 2004; 13: 440-442
- 58 Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, Ferreli F, Nico B, Orru S, Sirigu P.
Tumor vascularitiy and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma
Eur J Clin Invest. 2003 May;33(5):420-5.
- 59 Rothe MJ, Nowak M, Kerdel FA.
The mast cell in health and disease.
J Am Acad Dermatol. 1990 Oct;23(4 Pt 1):615-24.
- 60 Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B.
Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity.
J Allergy Clin Immunol. 2009 Nov;124(5):1047-54.
- 61 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP.
Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents
N Engl J Med. 1992 Aug 6;327(6):380-4.

- 62 Sampson HA.
Food anaphylaxis
Br Med Bull. 2000;56(4):925-35.
- 63 Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS, Metcalfe DD.
The α Form of Human Tryptase is the Predominant Type Present in Blood at Baseline in Normal Subjects and is Elevated in Those with Systemic Mastocytosis
J Clin Invest. 1995 Dec;96(6):2702-10.
- 64 Schwartz LB, Bradford TR, Rouse C, Irani AM, Rasp G, Van der Zwan JK, Van der Linden PW.
Development of a New, More Sensitive Immunoassay for Human Tryptase: Use in Systemic Anaphylaxis
J Clin Immunol. 1994 May;14(3):190-204.
- 65 Schwartz LB.
Diagnostic value of Tryptase in Anaphylaxis and Mastocytosis
Immunol Allergy Clin North Am. 2006 Aug;26(3):451-63.
- 66 Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D.
Time Course of Appearance and Disappearance of Human Mast Cell Tryptase in the Circulation after Anaphylaxis
J Clin Invest. 1989 May;83(5):1551-5.
- 67 Schwartz LB.
Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytosis and associated hematologic disorders
Leuk Res. 2001 Jul;25(7):553-62.
- 68 Schwartz LB.
Tryptase, a mediator of human mast cells
J Allergy Clin Immunol. 1990 Oct;86(4 Pt 2):594-8.
- 69 Schliemann S, Seyfarth F, Hipler UC, Elsner P.
Impact of Age and Heterophilic on the basal Serum Tryptase, a Risk Indication for Anaphylaxis, in 1.092 Dermatology Patients
Acta Derm Venereol. 2011 Dec 15. doi: 10.2340/00015555-1245.
- 70 Streit M, Von Felbert V, Braathen LR.
Pruritus sine materia- Pathophysiologie, Abklärung und Therapie
Hautarzt. 2002 Dec;53(12):830-49.
- 71 Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP.
Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: Delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms
J Allergy Clin Immunol. 2004 Jul;114(1):3-11;

- 72 van der Linden PW, Hack CE, Poortman J, Vivié-Kipp YC, Struyvenberg A, van der Zwan JK
Insect-sting challenge in 138 patients: Relation between clinical severity of anaphylaxis mast cell activation
J Allergy Clin Immunol. 1992 Jul;90(1):110-8.
- 73 van Toorenenbergen AW, van Daele PL, Boonstra JG.
False-elevated serum tryptase assay result caused by Heterophilic antibodies
J Allergy Clin Immunol. 2005 Nov;116(5):1159-60.
- 74 van Toorenenbergen AW, Hooijkaas H, Heerenbrink GK, Dufour-van den Goorbergh DM.
Heterophilic antibody interference in a tryptase immunoassay
Clin Biochem. 2008 Mar;41(4-5):331-4.
- 75 Vila L, Sanz ML, Sánchez-López G, García-Avilés C, Diéguez I.
Variations of serum eosinophil cationic protein and tryptase, measured in serum and saliva, during the course of immediate allergic reactions to food
Allergy. 2001 Jun;56(6):568-72.
- 76 Wedi B.
Tryptase: In – vitro – diagnostisches Tool für Mastzellerkrankungen mit allergologischer Relevanz
Phadia aktuell, Ausgabe 2/2007
- 77 www.scantibodies.com
- 78 Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A.
Safety of Cyclooxygenase 2 Inhibitors and Increased Leukotriene Synthesis in Chronic Idiopathic Urticaria With Sensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
Arch Dermatol. 2003 Dec;139(12):1577-82.