

Mastozytose: Pathologie und anästhesiologische Implikationen für die Praxis*

Mastocytosis: Pathology and practical implications for anaesthesia

J. Hinkelbein¹, G. Feller-Heppt², C. Lenz¹, M. Hensel³ und T. Frietsch⁴

¹ Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsmedizin Mannheim (Direktor: Prof. Dr. M. Thiel)

² Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Mannheim (Direktor: Prof. Dr. S. Goerdts)

³ Mannheimer Onkologie Praxis, Mannheim

⁴ Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Gießen/Marburg GmbH, Standort Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)

► **Zusammenfassung:** Mastozytosen sind eine heterogene Gruppe verschiedener Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal eine lokale oder systemische Akkumulation von Mastzellen ist. Die Inzidenz der Mastozytosen beträgt weltweit etwa zwischen 1:1.000 und 1:10.000, Männer und Frauen sind gleich oft betroffen. Die Akutsymptomatik einer Mastzelldegranulation kann von milden Verläufen bis hin zum akut lebensbedrohlichen Herz-Kreislauf-Stillstand reichen. Sie kann spontan oder durch äußere Trigger auftreten.

Patienten mit Mastozytose gelten bei einer Allgemein-anästhesie als Hochrisikopatienten. Sie sind in der perioperativen Phase hauptsächlich durch lebensbedrohliche Schockzustände aufgrund einer getriggerten Mastzelldegranulation gefährdet. Neben Stress, Angst und physikalischen Triggerfaktoren sind in der perioperativen Phase hauptsächlich medikamentös ausgelöste Komplikationen von besonderer Bedeutung. Etliche gebräuchliche anästhesiologische Medikamente (z.B. Muskelrelaxanzien, Antibiotika, Morphin oder Anticholinergika) können zu einer akuten Mastzelldegranulation mit Histaminliberation und anaphylaktoider Reaktion führen und hierdurch den Patienten akut vital gefährden.

► **Schlüsselwörter:** Mastozytose – Mastzellen – Mastzelldegranulation.

► **Summary:** Mastocytosis is a heterogeneous group of mast cell diseases, characterized by a local or systemic accumulation of mast cells. Its incidence is estimated to be between 1:1,000 and 1:10,000, and men and women are equally affected. The acute symptomatology of mast cell degranulation ranges from a mild course to life-threatening cardiovascular collapse. The condition may occur spontaneously or be induced by an external trigger.

Patients with mast cell disease are considered high-risk patients for general anaesthesia. In the perioperative period, in particular, they are endangered by life-threatening allergic shock triggered by an acute mast cell degranulation. Apart from stress, anxiety and phy-

sical factors such as temperature or mechanical pressure, drug-related complications are of major importance. A number of substances employed during anaesthesia (e.g. muscle relaxants, antibiotics, morphine, or anticholinergics) can induce acute mast cell degranulation with release of histamine triggering an anaphylactoid reaction that acutely threatens the life of the patient.

► **Keywords:** Mastocytosis – Mast Cells – Mast Cell Degranulation.

Einleitung

Mastozytosen (Morbus Czernin) umfassen eine Gruppe seltener Erkrankungen mit zahlreichen Untervarianten, deren gemeinsames Merkmal eine lokale oder disseminierte Anhäufung von Mastzellen in der Haut und/oder in anderen Geweben ist (Tab. 1) [5,9,19,36]. Obwohl die Mastozytosen eine seltene Erkrankungsgruppe sind, ist etwa einer von 2.500 dermatologischen Patienten betroffen [10]. Die genaue Inzidenz der Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung ist bisher nicht bekannt, wird aber auf etwa 5 bis 10 Neuerkrankte pro eine Million Einwohner geschätzt [13].

Zur Differenzierung werden die klinischen Charakteristika „Alter bei der Diagnose“ (Kinder vs. Erwachsene), „Lokalisation“ (kutan vs. systemisch) und das „Fortschreiten der Erkrankung“ (indolent vs. aggressiv) genutzt [6]. Prinzipiell kann auch zwischen benignen und malignen Erkrankungsformen differenziert werden.

Die Prognose von Patienten mit Mastozytose ist uneinheitlich und reicht von einer normalen Lebenserwartung bei leichten Verlaufsformen (z.B. Urticaria pigmentosa, UP) bis hin zu einem nur kurzen Überleben nach Diagnosestellung bei malignen Verlaufsformen [36].

* Rechte vorbehalten

► Eine spezifische kurative Therapie existiert für die Mastozytose nicht [37,40]. Die Erfahrung mit der allogenen Stammzelltransplantation für Patienten mit sehr ungünstigem Verlauf ist noch sehr limitiert [22]. Die medikamentöse Behandlung muss prophylaktisch und im Akutfall überwiegend symptomatisch ausgerichtet sein. Das Vorhandensein von Organdysfunktionen (z.B. symptomatische Hepatosplenomegalie, Leberfunktionseinschränkung, Aszites, Zytopenien, Osteoporose, Osteolysen, Diarrhoe mit Gewichtsverlust) unterscheidet indolente von aggressiven Verlaufsformen der Mastozytose. Bei indolenten Verlaufsformen sollten zytoreduktive Therapien möglichst vermieden werden, da hier die Prognose und das Überleben in der Regel gut ist [16]. Im Gegensatz dazu muss bei aggressiven Verlaufsformen eine zytoreduktive Behandlung, z.B. mit Interferon- α oder Cladribin, mit dem Ziel der Verminderung der Mastzellmenge eingesetzt werden [11,15]. Bei Vorhandensein von Osteolysen oder Osteoporose sind Bisphosphonate wirksam [17]. Für Patienten, die auf diese Therapien nicht ansprechen, werden derzeit verschiedene Studien mit experimentellen Substanzen, wie z.B. PKC412, Dasatinib, Rapamycin etc., durchgeführt [25].

Klinisch werden bei Mastozytosen zahlreiche Formen unterschieden (Tab. 1), von denen zwei besondere Bedeutung besitzen.

Pathologie der Mastozytose

Nomenklatur

Urticaria pigmentosa

(UP, ICD-10: Q82-2, MeSH D014582)

Die kutane Mastozytose wurde erstmals 1869 von Nettleship und Tay beschrieben [23]. Kennzeichnend für diese Erkrankungsform sind disseminierte rötliche oder bräunliche hyperpigmentierte makulöse oder papulöse Erytheme, die vorwiegend am Rumpf auftreten [7] (Abb. 1 und 2). Die Bezeichnung „Urticaria pigmentosa“ (UP) wurde allerdings erst neun Jahre später durch Sangster vorgeschlagen [26]. P.G. Unna stellte im Jahr 1887 erstmals einen Zusammenhang zwischen Urticaria pigmentosa und einer erhöhten Anzahl von Mastzellen her [34]. Die Bezeichnung „Mastozytose“ wurde dann im Jahr 1936 durch Sézary et al. eingeführt [28].

Die kutane Mastozytose (Urticaria pigmentosa, UP; Morbus Sézary) wird überwiegend im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert und betrifft ausschließlich die Haut. Die bevorzugte Lokalisation (symmetrisch oder zufällig) ist der Rumpf, aber auch Extremitäten und Gesicht [2].

Die Inzidenz dieser häufigsten Manifestationsform beträgt zwischen 1:1.000 und 1:10.000 [2,19,20,39,40],

Tab. 1: Unterformen der Mastozytose (modifiziert nach [2, 6, 9, 21, 37]).

Benigne Formen der Mastozytosen

Hautbefall

- Urticaria pigmentosa (generalisiert)
 - Typische makropapuläre UP
 - Plaque-Form UP
 - Noduläre UP
- Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)
- Diffuse kutane Mastozytose
- Mastozytom der Haut (isoliert)

Systemische Mastozytosen

- Indolente Systemische Mastozytose (SMCD)
 - Isolierte Knochenmarksmastozytose
 - Langsam voranschreitende systemische Mastozytose
- Systemische Mastozytose mit AHNMD (SM-AHNMD)

Maligne Formen der Mastozytosen

Aggressive systemische Mastozytose

- Lymphadenopathische Mastozytose mit Eosinophilie

Maligne Mastzell-Leukämie (MCL)

- Klassische MCL
- Aleukämische Variante der MCL

Mastzellsarkom

Extrakutanes Mastozytom

AHNMD = associated clonal hematologic non-mast cell lineage disease; MCL = Maligne Mastzell-Leukämie; SM-AHNMD = Systemische Mastozytose mit AHNMD; SMCD = Indolente Systemische Mastozytose; TMEP = Teleangiectasia macularis eruptiva perstans; UP = Urticaria pigmentosa.

dabei sind Männer und Frauen gleichermaßen häufig betroffen [2]. Das Auftreten ist meist sporadisch, jedoch wurden einzelne Fälle familiärer Häufung beschrieben [2].

Bei etwa 65 % aller Patienten mit kutaner Mastozytose handelt es sich um Kinder [14], bei denen wiederum 80 % zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als ein Jahr sind [2,14]. Eine weitere Häufung an Erkrankungen findet sich in der dritten und vierten Lebensdekade [14]. In der Mehrzahl der Fälle heilt die Mastozytose bei Kindern und Jugendlichen von selbst aus, und die typischen Symptome verschwinden im Verlauf der Zeit ohne Therapie [6].

Systemische Mastozytose

(SMCD, ICD-10: C96.2, MeSH D008415)

Die systemische Mastozytose (systemic mast cell disease, SMCD) ist aufgrund ihrer geringen Indizienz eine Rarität und tritt meist nur bei Erwachsenen auf. Sie ist charakterisiert durch eine Proliferation und Akkumulation von Mastzellen in verschiedenartigsten Organen [40]. Sie befällt - im Gegensatz zur kutanen ►

► Form - auch Knochenmark, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lymphknoten und Milz [21,31]. Nervensystem und Gehirn sind nicht betroffen [19].

Die Inzidenz der SMCD ist weitaus geringer und tritt bei etwa 10-70 % der Patienten mit UP auf [5,9], kann aber auch ohne Hauterscheinungen in Erscheinung treten. In 7-33 % der Fälle einer SMCD werden maligne Verläufe beschrieben [9].

Pathophysiologie

Mastzellen wurden erstmals 1877 von Paul Ehrlich beschrieben [9,31]. Sie stammen von hämatopoetischen Stammzellen (CD34⁺- und Kit⁺-Progenitorzellen), nicht aber von Monozyten und basophilen Leukozyten ab [21,31,35]. In der Regel erreichen Mastzellen eine Lebensdauer von mehreren Monaten [35].

Der Stammzellenfaktor (SCF, Kit-Ligand) ist das wichtigste Zytokin, das für Wachstum und Reifung der Mastzellen verantwortlich ist [31,35]. SCF moduliert die Entwicklung von Mastzell-Progenitorzellen zu Mastzellen [35]. Auf der anderen Seite exprimieren Mastzell-Progenitorzellen einen spezifischen Rezeptor für SCF [35]. Dieser Tyrosin-Kinase-Rezeptor (Kit) wird durch das c-Kit-Protoonkogen codiert [35]. Zu den wichtigsten molekularen Markern einer Mastozytose gehören somit der Nachweis von Mutationen des c-Kit-Protoonkogens [29,31].

Hierbei hat insbesondere der Nachweis einer Mutation des c-Kit D816V besondere Bedeutung, da sie gut mit dem Vorhandensein einer Mastozytose [35] korreliert. Neben dieser häufigsten Mutation existieren noch eine große Zahl weiterer Mutationen (z.B. c-Kit D816Y, c-Kit D816F, c-Kit V560G, c-Kit E839K, c-Kit K509I; siehe auch [21,35]), die ebenfalls einen Zusammenhang mit einer Mastozytose wahrscheinlich machen.

Mastzellen exprimieren IgE-Rezeptoren (F_c und R_c) mit hoher Rezeptoraffinität. Durch Aggregation des IgE-Rezeptors, die Aktivierung durch Komplement-Rezeptoren oder die Aktivierung durch Zytokine setzen Mastzellen bei der Degranulation verschiedenartigste Mediatoren frei [35]. Zu diesen gehören unter anderem klinisch relevante Mengen an biogenen Aminen (Histamin) und Proteoglykane (Heparin, Chondroitinsulfat) sowie in geringerem Maße Serotonin, 5-Hydroxytryptamin, Prostaglandine (PGD₂), Leukotriene (LTB₄, LTC₄), Zytokine bzw. Chemokine (Tumornekrosefaktor- α /TNF- α , Interleukin-1/IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-16, Granulzytenkolonie-stimulierenden-Faktor (GCSF), Transformierender Wachstumsfaktor- β /TGF- β) und zahlreiche weitere Enzyme bzw. Proteasen (Chymase, Hydrolase, Carboxypeptidase A, Cathepsin G und Tryptase) [1,8,9,35].

Diese teils stark vasoaktiven Substanzen können über einen Abfall des peripheren Widerstands und Anstieg



Abb. 1: Typische Hauteffloreszenzen bei Mastozytose: Multiple, disseminiert verteilte, leicht infiltrierte, pigmentierte, linsengroße Hautveränderungen am Bauch. Nach Reiben urtikarielle Veränderung (Darier-Zeichen).



Abb. 2: Multiple makulo-papulöse Hautläsionen bei Mastozytose auf dem Rücken eines Säuglings. Bei Kindern sind die Hautveränderungen meist größer als bei Erwachsenen, in der Regel besteht auch keine systemische Beteiligung.

der Plasmatranssudation („capillary leak syndrome“) einige der wichtigsten klinischen Symptome (Flush, Blutdruckabfall, Ödemneigung) erklären. Da der Gehalt der Mastzellen an Serotonin relativ gering ist [9], sind die Symptome wahrscheinlich nicht auf Serotonin, sondern nur auf die anderen genannten Mediatoren zurückzuführen.

Tab. 2: WHO-Konsensus-Kriterien zur Diagnose bzw. Diagnosesicherung einer Mastozytose (nach [6]). Eine Mastozytose gilt dann als gesichert, wenn das Hauptkriterium oder drei Nebenkriterien vorliegen.

Hauptkriterium	Diagnostische Nebenkriterien
Nachweis multifokaler, dichter Mastzellinfiltrate (mehr als 15 zusammenliegende Mastzellen) in der Knochenmarkbiopsie oder in Biopsien aus anderen Organen als Haut.	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil atypischer Mastzellen von mehr als 25 % der Mastzellen in Knochenmarkausstrich • Eine c-kit-Punktmutation in Codon 816 in Mastzellen aus dem Knochenmark oder anderen Organen als der Haut • Eine Expressierung der Antigene CD2 oder CD25 durch Mastzellen aus dem Knochenmark oder anderen Organen als der Haut • Eine basale Tryptasekonzentration von mehr als 20 ng/ml im Blutserum bei Patienten ohne eine myeloische Neoplasie.

Diagnosestellung

Eine erste Klassifikation für die Erkrankungsgruppe der Mastozytosen wurde 1979 durch Lennert et al. aus Kiel erarbeitet [18]. Seit dem Jahr 2001 wurden die Mastozytosen durch die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingeteilt [38]. Hierbei kann die Diagnose „Mastozytose“ anhand von klinischen Kriterien gestellt werden: Eine Mastozytose gilt dann als gesichert, wenn ein Hauptkriterium plus ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien der WHO-Konsensus-Kriterien (Tab. 2) vorhanden sind. Die neue WHO-Klassifikation für myeloische Neoplasien von 2008 betrachtet die Mastzellerkrankungen als eine myeloproliferative Erkrankung und die systemische Mastozytose als eine Subgruppe der Mastzellerkrankungen mit Knochenmarkbeteiligung [32]. Die WHO-Klassifikation unterscheidet die gewöhnlich Kit-mutierte systemische Mastozytose von myeloischen Neoplasien mit Knochenmarkmastozytose und PDGFR-Mutationen [33]. Letztere sind oft assoziiert mit einer Eosinophilie oder Basophilie im Blut und sprechen oft auf eine Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib an. Die WHO-definierte systemische Mastozytose ist gelegentlich assoziiert mit einer anderen, klonalen myeloischen Knochenmarkerkrankung wie AML oder CMML [12], was nicht überrascht angesichts der Herkunft der systemischen Mastozytose als Stammzellerkrankung mit multilineärer klonaler Beteiligung [30].

Die Diagnosestellung bei Patienten mit klinisch sichtbarem Hautbefall oder Mastozytose-suspekten klinischen Befunden wird zumeist durch eine zusätzliche Knochenmarkspunktion gestellt [6]. Hierbei sollte auf eine Tryptasefärbung und CD25-Immunophänotypisierung der Mastzellen geachtet werden (abnorme Mastzellen sind oft spindelförmig und CD25 positiv) [24]. Die Knochenmarkspunktion dient darüber hinaus auch der Suche nach einer evtl. vorhandenen zweiten hämatologischen Erkrankung. Das weitaus bekannteste und häufigste klinische Symptom einer Mastozytose sind die typischen fleckartigen Hauteffloreszenzen der Urticaria pigmentosa (UP) (Abb. 1 und 2) [6],

wie sie in etwa bei 80 % aller betroffenen Patienten auftreten [13]. Diese weisen meist eine Größe von 5-15 mm auf und sind oft zufällig oder aber symmetrisch am Körperstamm vorhanden. Im Gesicht oder auf der behaarten Kopfhaut ist deren Vorhandensein deutlich seltener [2].

In vielen Fällen einer vermuteten Mastozytose kann auch das Darier-Symptom zur Diagnosesicherung genutzt werden. Es ist definiert als eine Rötung und Schwellung der Hautläsionen bei UP, die durch mechanische Irritationen (z.B. Reiben der Haut) verstärkt werden kann [6].

Im 24 Stunden Sammelurin sind Histamin-Metabolite meist in einer erhöhten Konzentration nachweisbar [37]. Allerdings beweist dies aufgrund der mangelhaften Sensitivität und Spezifität nicht zwingend das Vorhandensein einer Mastozytose [37].

Besser geeignet ist der Nachweis der Tryptasekonzentration im Serum [37]. Lag eine klinisch relevante Mastzelldegranulation in den letzten Stunden vor der Blutabnahme vor, ist die Konzentration der Tryptase im Blut signifikant erhöht (meist: >11 ng/L).

Klinik der Mastozytose (Mediator release syndrome, MRS)

Auslöser

Unzählige Substanzen (Tab. 3) besitzen die Potenz zur Auslösung einer akuten Mastzelldegranulation (MRS). Hierzu gehören neben alltäglichen Faktoren wie physikalische Reize (z.B. Hautreiben, Trauma, Wärme, Kälte) [9,19], psychische Reize (z.B. Stress, Angst) [19] oder Nahrungsmittel [19] auch nutritiv-toxische Substanzen wie beispielsweise Alkohol [9].

Pharmaka können (unabhängig von ihrer Potenz zur Histaminliberation) zu einer klinisch relevanten Mastzelldegranulation führen [40].

Auch einige der gebräuchlichen Anästhetika können zu einer Mediatorfreisetzung bei Patienten mit Mastozytose führen [37]. Hierbei ist das Spektrum an Substanzgruppen sehr breit gefächert und reicht von Anti-

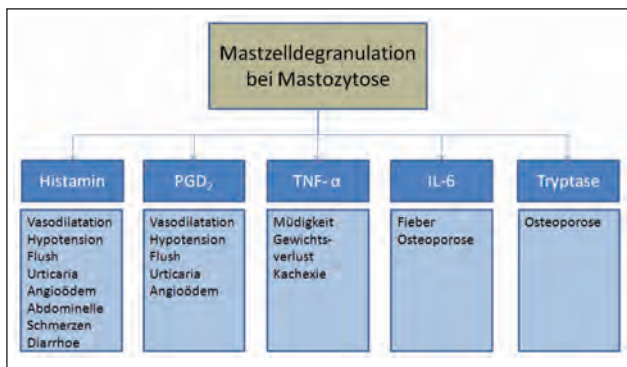


Abb. 3: Symptome bei Mastozytose in Abhängigkeit vom freigesetzten Mediator (modifiziert nach [6]).
PGD₂ = Prostaglandin D₂; TNF- α = Tumornekrosefaktor- α ;
IL-6 = Interleukin-6.

► biotika (z.B. Penicilline) über Röntgenkontrastmittel bis hin zu wichtigen anästhesiologischen Medikamenten (z.B. Lokalanästhetika (z.B. Procain), Morphin, Muskelrelaxanzien) [9].

Neben den Medikamenten zur Triggerung eines MRS stehen auch etliche Substanzen zur Verfügung, die ohne erhöhtes Risikopotenzial bei einer Anästhesie genutzt werden können (Tab. 4). Daher besitzt die sorgfältige Planung einer Anästhesie und die Auswahl geeigneter Medikamente (und Notfallmedikamente) einen überaus hohen Stellenwert.

Unbedingt müssen Nahrungsmittel und Situationen vermieden werden, die eine Ausschüttung von Histaminen induzieren (können).

Symptomatik

Die klinischen Symptome der Mastozytose (Abb. 3) variieren von mildem bis hin zu lebensbedrohlichem Charakter und lassen sich weitestgehend durch die von den Mastzellen sezernierten Substanzen erklären [9,36]. Die Degranulation der Mastzellen kann dabei spontan oder getriggert durch äußere Faktoren entstehen [5,37].

Im akuten Stadium einer stattgefundenen Mastzelldegranulation (Mediator Release Syndrome, MRS) berichten Patienten üblicherweise über Anaphylaxie, Flush (z.B. Gesicht, Dekolleté), Pruritus, Parästhesien, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Knöchelschmerzen, tachykarde Palpitationen, Dyspnoe, Bauchkrämpfe (z.B. *Ulcera ventriculi*), fieberhafte Episoden und Übelkeit [2,7,9,21,31,37]. Obwohl diese Symptome zwar klinisch auffällig und unangenehm sein können, stellen sie per se keine akute vitale Gefährdung des Patienten dar. Im Gegensatz dazu können noch weitere klinisch relevante Symptome mit potenziell vitaler Bedrohung vorhanden sein. Dafür werden vor allem die Symptome Krampfanfall, Tachykardien, akute Hypotension, Schockzustände und ein Herz-Kreislauf-Stillstand genannt [1,2,7,21]. Auch To-

Tab. 3: Triggerfaktoren zur Auslösung einer Akutsymptomatik (Mediator Release Syndrome, MRS) bei Patienten mit Mastozytose (mod. nach [2,6,8,19,20,37,40]).

Stress

- Physische Anstrengungen
- Psychische Belastungen (z.B. Angst)

Physikalische Reize

- Trauma
- Hautreiben, Kratzen
- Druck

Medikamente

- Acetylsalicylsäure
- Morphin
- Codein
- d-tubocurarin
- Succinylcholin
- Decamethonium
- Gallamin
- Reserpin
- Quinine
- Jodhaltige Röntgenkontrastmittel
- Penicilline
- Pentazocin
- Procain
- Dextrane
- Gelatine
- Atropin
- Vancomycin
- Methylparaben
- Polymyxin-B
- Amphotericin-B
- β -Rezeptorenblocker
- α -Rezeptorenblocker

Konsumgüter und Nahrungsmittel

- Alkohol
- Scharfes Essen

Extreme

- Kälte / Wärme und plötzliche Temperaturunterschiede
- Sonnenlicht

Toxine

- Insekten (z.B. Bienen, Wespen, evtl. Stechmücken)
- Schlangen

Sonstiges

- α -Interferon
- Infektionen

desfälle wurden bei Mastozytose-Patienten beschrieben [1]. Ungünstigerweise können alle der genannten Symptome auch bei geringfügiger Erkrankungsschwere auftreten [7] und sind nicht nur an schwere oder maligne Verlaufsformen gebunden.

Eine akute Bronchospastik ist aus klinischer Sichtweise ein eher unwahrscheinliches Symptom [3,5,7], wengleich einige Fallberichte im Zusammenhang mit Allgemeinanästhesien existieren [1,8,31].

Von weiterer Relevanz ist die akute und klinisch relevante Beeinträchtigung der Blutgerinnung: Neben ►

► Histamin kann vor allem eine klinisch relevante Heparinliberation im Zusammenhang mit dem MRS auftreten [9] und zum Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und Thrombinzeit (TZ) bzw. zum Abfall des Quickwerts führen.

Therapie des MRS

Die Therapie einer akuten Mastzelldegranulation (MRS) muss stets symptomatisch erfolgen, da keine kausalen Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen [37]. Sie richtet sich stets nach der führenden klinischen Symptomatik (z.B. Hypotension, Bronchospasmus, Herz-Kreislaufstillstand u.a.).

Beim Verdacht auf eine getriggerte Mediatorfreisetzung müssen hochdosiert Kortikosteroide (z.B. Methylprednisolon/Urbason® 500 mg i.v.) in Kombination mit einem H₁- und H₂-Blocker (z.B. Clemastin/Tavegil® 4 mg i.v. plus Cimetidin/Tagamet® 400 mg i.v.) appliziert werden.

Bei akuter Hypotension sollte zusätzlich eine aggressive symptomatische Volumentherapie (z.B. HAES 200/0,5 500-1.000 ml i.v. oder kristalline Infusionslösung) durchgeführt werden. Von der Verwendung von Gelatinepräparaten wird in diesem Zusammenhang abgeraten (Tab. 4). Bei unzureichendem Erfolg bietet sich die fraktionierte Applikation von Suprarenin/Adrenalin® an [9,19,40].

Anästhesie bei Patienten mit Mastozytose

Auch Todesfälle wurden bei Mastozytose-Patienten im Zusammenhang mit einer Allgemeinanästhesie beschrieben [1], so dass einige wichtige Grundsätze für die perioperative Phase beachtet werden müssen, um eine akute Mastzelldegranulation zu verhindern.

Sowohl ein operativer Eingriff selbst als auch die hierzu notwendige Allgemein- oder Regionalanästhesie können bei Patienten mit Mastozytosen Komplikationen hervorrufen. Die exakte Inzidenz anästhesiologischer Komplikationen bei Patienten mit Mastozytose ist bisher nicht bekannt. Allgemein gelten Patienten mit einer Mastozytose daher als anästhesiologische Hochrisikopatienten [40].

Die Wahl des Narkoseverfahrens hängt auf der einen Seite von der Art der Operation ab [19]. Auf der anderen Seite beeinflusst die vorhandene Mastozytose die Wahl des Anästhesieverfahrens.

Implikationen für die Prämedikationsvisite

Eine ausgiebige körperliche Untersuchung sowie die Erhebung einer ausführlichen Anamnese besitzen gerade bei Patienten mit Mastozytosen einen hohen Stellenwert. Da sowohl die Symptome einer Mastozytose vielfältig sind, die Erkrankung wiederum aber ►

Tab. 4: Mastzelldegranulation bzw. Histaminfreisetzung und Verwendung von Medikamenten bei Patienten mit Mastozytose (modifiziert nach [7,40]).

Medikament	Histaminfreisetzung	Verwendung bei Mastozytose
Muskelrelaxanzien		
Alcuronium	Ja	Nein
Atracurium	Ja	Nein
Cis-Atracurium	Nein	Ja
Mivacurium	Ja	Nein
Pancuronium	Ja	Nein
Succinylcholine	Ja	Ja (unklar)
Vecuronium	Nein	Ja
Rocuronium	Nein	Ja
Opiode		
Alfentanil	Nein	(unklar)
Codein	Ja	Nein
Fentanyl	Nein	Ja
Morphin	Ja	Nein
Sufentanil	Nein	Ja
Remifentanil	Nein	Ja (unklar)
Pethidin	Ja	Nein
Tramadol	Ja	Nein
Kolloide		
Dextrane	(unklar)	Nein
Hydroxyethylstärke	Nein	Ja (unklar)
Gelatine	Ja	Nein
Lokalanästhetika		
Bupivacain	Nein	Ja
Lidocain	Nein	Nein
Procain	Ja	Nein
Mepivacain	Nein	Ja
Ropivacain	Nein	Ja
Prilocain	Nein	Ja
Methylparaben	Ja	Nein
Hypnotika		
Propofol	Nein	Ja
Etomidat	(unklar)	(unklar)
Ketamin	(unklar)	Ja
Metohexital	(unklar)	Ja (unklar)
Natrium-Thiopental	Ja	Ja (unklar)
Sedativa		
Diazepam	Nein	Ja
Midazolam	Nein	Ja
Flunitrazepam	Nein	Ja
Anticholinergica		
Atropin	(unklar)	Ja (unklar)
Glycopyrrol	(unklar)	Ja
Scopolamin	(unklar)	Nein
Nicht-opioid Analgetika		
Acetaminophen	(unklar)	Ja
Aspirin	(unklar)	Nein (unklar)
Paracetamol	Nein	Ja
Metamizol	Ja	Nein
Inhalationsanästhetika		
Isofluran	Nein	Ja
Sevofluran	Nein	Ja
Desfluran	Ja	Nein

► nur durch spezifische Diagnostik verifiziert werden kann, hat die präoperative körperliche Untersuchung (80 % der betroffenen Patienten weisen braun-rote Hautveränderungen auf [13]) einen besonders hohen Stellenwert. Auch Familienangehörige sollten potenziell als Hochrisikopatienten eingestuft werden. Liegt ein Verdacht vor, sollte die Diagnose – zumindest bei elektiven Eingriffen – präoperativ verifiziert oder ausgeschlossen werden (Tab. 5). Für die präoperative anästhesiologische Einordnung eines Patienten als „Hochrisikopatient“ stehen bisher keine allgemeingültigen Leitlinien oder Evidenz-basierten Diagnosekriterien zur Verfügung. Generell sollten Patienten, die glaubhaft typische Symptome schildern, von denen Familienmitglieder erkrankt sind oder aber die typische Hautveränderungen aufweisen, in einer anästhesiologischen Risikoambulanz vorgestellt und spezifisch untersucht werden.

Patienten müssen insbesondere über potenziell relevante Probleme (z.B. Kreislaufreaktion, anaphylaktischer Schock, Reanimation) in der perioperativen Phase aufgeklärt werden [37]. Aufgrund der potenziell letalen Kreislaufreaktionen müssen Mastozytose-Patienten perioperativ erweitert überwacht werden. Entsprechend sollte die anästhesiologische Aufklärung neben den potenziellen Komplikationen auch Hinweise auf die durchgeführten Überwachungsmaßnahmen wie invasive arterielle Blutdruckmessung und die postoperative intensivmedizinische Überwachung beinhalten. Bei größeren Eingriffen kann die Indikation zur Anlage eines zentralvenösen Venenkatheters zur Überwachung des Volumenstatus indiziert sein. Gelegentlich kann es notwendig werden, das Herzzeitvolumen (HZV) mittels PiCCO-Katheter zu überwachen [7].

Präoperative Laboruntersuchungen (Blutbild, Gerinnungsparameter) sind bei Patienten mit Mastozytose obligat [7]. Auf eine Bestimmung von Histamin bzw. Prostaglandin D₂ (PGD₂) im Serum oder deren Metaboliten im Urin kann im Normalfall verzichtet werden, da diese nur für die initiale Diagnosesicherung Bedeutung haben, jedoch nicht mit der Krankheitschwere oder dem Krankheitsverlauf korrelieren [4,7]. Tryptase wird von Mastzellen aus den sekretorischen Granula zusammen mit Histamin sezerniert und dient als klinisch verwertbarer, reliabler Marker einer potenziellen Mastzelldegranulation bei einer systemischen Mastozytose [1,6,27,39]. Daher sollte der Tryptase Spiegel als spezifischer Marker prä- und perioperativ bestimmt werden, um die Krankheitschwere bzw. den Verlauf einzuschätzen [1,6,19,27,39].

Für Patienten mit Mastozytose sind die perioperative Phase und eine Allgemeinanästhesie besonders risikoreich, da sie in besonderem Maße physischen und psychischen Stress induzieren [19,39,40]. Daher muss

Tab. 5: Vorgehen bei Verdacht auf Mastozytose (erweitert nach [13]).

- Operativen Eingriff möglichst verschieben
- Bestimmung der Serum-Tryptase
- Vorstellung des Patienten in einer dermatologischen Klinik
- Dermatologische Untersuchung zur Verifikation oder zum Ausschluss einer Mastozytose
- Histologische bzw. immunhistologische Untersuchung des Knochenmarks oder der Schleimhaut
- Molekularbiologische Untersuchung des Gewebes zum Nachweis oder Ausschluss einer Kit-Mutation.

jegliche Aufregung des Patienten durch adäquate medikamentöse Anxiolyse vermieden werden. Eine adäquate medikamentöse Prämedikation zur perioperativen Stressreduktion besitzt daher einen sehr hohen Stellenwert und sollte mit Benzodiazepinen (z.B. Diazepam/Valium®, Midazolam/Dormicum®) durchgeführt werden [7,40], um eine ausreichende Sedierung und Stressabschirmung sicher zu stellen [37]. Als wichtige Alternative bieten sich hier insbesondere ältere Antihistaminika mit gewünscht sedierender Komponente (z.B. Promethazin/Atosil® oder Diphenhydramin/Betadorm®) an.

Von den meisten Autoren wird aus pathophysiologischen Erwägungen heraus die perioperative Histaminrezeptorblockade sowohl am Vorabend der Anästhesie als auch 30-60 Minuten vor Narkoseeinleitung mit einem H₁- und H₂-Blocker empfohlen. Hierzu eignen sich insbesondere normale Dosierungen von Clemastin/Tavegil® bzw. Dimetinden/Fenistil® und Cimetidin/Tagamet® bzw. Ranitidin/Zantic® [19,31,40]. Zusätzlich sollte zu diesen Zeitpunkten die orale Gabe eines Benzodiazepins (z.B. Diazepam/Valium® 10 mg p.o. oder Midazolam/Dormicum® 3,75-7,5 mg p.o.) zur Anxiolyse und Stressreduktion und die Gabe eines Glukokortikoids (z.B. Prednisolon/Decortin H® 50 mg p.o.) in Erwägung gezogen werden.

Allgemeinanästhesie bei Patienten mit Mastozytose

Patienten sind in der perioperativen Phase und bei der Narkoseinduktion durch lebensbedrohliche Schockzustände bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand mit erforderlicher kardio-pulmonaler Reanimation gefährdet [8]. Die Mediatorfreisetzung kann hierbei bereits durch den operativen Eingriff und die Narkose per se erfolgen. Eine zusätzliche medikamentös getriggerte Mastzelldegranulation bei der Narkoseinduktion muss daher unbedingt verhindert werden, da einige Medikamente spezifisch – auch bei Gesunden – zu einer Mastzelldegranulation führen können [39].

Über das Standardmonitoring hinaus (EKG und Herzfrequenz, Blutdruck, Pulsoxymetrie und Pulsfre- ►

quenz) muss zusätzlich die Empfehlung zur Temperaturmessung ausgesprochen werden, um Temperaturanstiege oder -abfälle zeitnah erkennen zu können [19]. Entsprechend sollte auch auf vorsichtige perioperative Wärmemaßnahmen (z.B. Warmtouch) geachtet werden, da – zumindest theoretisch – auch hierdurch eine akute Mastzelldegranulation induziert werden kann. Gleiches trifft auf die Kühlung (z.B. in der Herzchirurgie oder bei Transplantationen) zu. Zur Narkoseeinleitung stellen insbesondere Fentanyl, Propofol, Etomidat und Rocuronium bzw. Cis-Atracurium eine gute Option dar (Tab. 4), da diese Medikamente auf der einen Seite aus den bisherigen perioperativen Erfahrungen zu keiner klinisch relevanten Mastzelldegranulation bzw. Histaminliberation führen und auf der anderen Seite auch bereits erfolgreich bei Patienten mit Mastozytose verwendet wurden [40]. Muskelrelaxanzien sollten langsam injiziert werden, um eine überschießende Histaminliberation möglichst zu verhindern. Inhalationsanästhetika stabilisieren die Mastzellmembran und können so das Risiko einer Degranulation senken. Empfohlen werden Isofluran und Sevofluran, da diese zu keiner klinisch-bedeutsamen Histaminliberation führen (Tab. 4) [19]. Für den gesamten perioperativen Zeitraum müssen alle erforderlichen Notfallmedikamente (Adrenalin, Noradrenalin, H₁- und H₂-Blocker, Kortikosteroide, Infusionslösungen u.a.) jederzeit uneingeschränkt zur Verfügung stehen.

Regionalanästhesie

Die kombinierte oder alleinige Anwendung eines regionalanästhesiologischen Verfahrens (z.B. Bupivacain) kann vorteilhaft sein. Andererseits besteht aufgrund der Verwendung von Lokalanästhetika (auch Lidocain!; Tab. 3) eine erhöhte Neigung zur Tachyphylaxie [40]. Generell gilt, dass Amid-artige Lokalanästhetika besser als Ester-artige Lokalanästhetika geeignet sind [19]. Prinzipiell muss daher die Anwendung eines regionalanästhesiologischen Verfahrens im Einzelfall abgewogen werden: Durch eine suffiziente Regionalanästhesie können insbesondere auch postoperativ Schmerzen signifikant reduziert und die Notwendigkeit von (Opioid-)Analgetika vermindert werden. Andererseits können auch Lokalanästhetika selbst eine Mastzelldegranulation fördern sowie eine perioperative Sedierung erforderlich machen.

Postoperative Phase

Zur postoperativen Schmerztherapie eignen sich die meisten nicht-Opioid Analgetika und auch Fentanyl [40]. Da β -Rezeptorenblocker mit der Wirkung von Adrenalin interagieren können, wird ihr perioperativer Einsatz bei Patienten mit Mastozytose nicht empfohlen [37]. Postoperativ sollte das perioperative Monito-

ring ohne Einschränkungen fortgeführt werden, mindestens jedoch (möglichst kontinuierlich) EKG, Blutdruck und Sauerstoffsättigung gemessen werden. Eine pauschale Angabe, wie lange Patienten postoperativ überwacht werden müssen, kann aus der verfügbaren Evidenz-basierten Literatur nicht abgeleitet werden. Entsprechend muss immer eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.

Auch zur Möglichkeit von ambulanten Eingriffen existieren bisher keine verlässlichen Daten. Im Zweifelsfall sollte hier einem stationären Eingriff der Vorrang gegeben werden.

Fallbericht

• Anamnese

Ein 7-jähriger Junge (1,10 m, 27 kg) wird zur beidseitigen Tonsillektomie und Adenotomie in der Prämedikationsambulanz der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin vorgestellt.

Die Eltern geben bei der Prämedikationsvisite an, der junge Patient sei bisher nie ernsthaft krank gewesen, auch habe er sich bisher nie einer Anästhesie oder Operation unterzogen. Bekannt sei lediglich eine Mastozytose (Urticaria pigmentosa), die erstmals mit sechs Monaten in Erscheinung getreten sei. Seit damals wären rötliche Flecken auf der Haut (Rumpf und Extremitäten) sichtbar, die durch Kratzen an Intensität zunehmen würden. Außerdem leide der Junge an häufigen Diarrhoen. Eine klinisch relevante Kreislaufreaktion habe nie stattgefunden, ebenso wenig „Asthmaanfälle“. Diagnostisch sei die Mastozytose durch wiederholte Blutuntersuchungen definitiv gesichert; auf eine Knochenmarkbiopsie wurde daher in Absprache mit dem behandelnden Dermatologen verzichtet. Außerdem legen die Eltern das Ergebnis der letzten Blutuntersuchung vor, bei der die Tryptasekonzentration von 1,36 $\mu\text{g/L}$ im Normbereich (bis <11,4 $\mu\text{g/L}$) lag. Alle anderen Laborparameter (Differentialblutbild, Elektrolyte, Leberenzyme, Nierenwerte und Gerinnung) lagen ebenfalls im Normbereich.

• Vorgehen

Zur medikamentösen Prämedikation erhielt der junge Patient sowohl am Vorabend als auch eine Stunde vor der Narkoseeinleitung 3,75 mg Midazolam oral. Zur Schmerzreduktion bei der peripher-venösen Punktion wurde beidseitig am Handrücken EMLA[®]-Salbe aufgetragen (problemlos). In der Umbettenschleuse wurden weitere 4 mg Midazolam nasal („getarnt“ als Nasentropfen und verabreicht von der Mutter) zur besseren Stressreduktion (in diesem Fall signifikant geringer als bei rektaler Applikation) verabreicht. Nach wenigen Minuten konnte der schläfrige Junge ohne erkenn-

► bare Stresssymptome in den Anästhesievorbereitungsraum gebracht werden.

Die peripher-venöse Punktion mit einer 24G-Venenverweilkanüle gelang problemlos und für den jungen Patienten stressfrei im ersten Versuch. Zur Prophylaxe Mastozytose-bedingter Komplikationen wurden 100 mg Cimetidin (Tagamet®) und 2 mg Dimetinden (Fenistil®) verabreicht. Auf eine Glukokortikoidgabe wurde aufgrund des Alters und der bisher blanden Symptomatik (keine systemische Mastozytose!) verzichtet. Alle erhobenen Messparameter (EKG Sinusrhythmus, Herzfrequenz 95/min, Blutdruck 90/45 mmHg, Sauerstoffsättigung 99 %) waren unauffällig und lagen im Normbereich.

Zur Narkoseeinleitung und endotrachealen Intubation wurden Fentanyl (4 µg/kg) und Propofol (4 mg/kg) in vergleichsweise hoher Dosierung genutzt. Aufgrund des geplanten kurzen Eingriffs (ca. 15 Minuten) entschied sich der anästhesiologische Kollege gegen die Gabe eines Muskelrelaxans. Die endotracheale Intubation konnte nach kurzer, problemloser Maskenbeatmung ebenfalls problemlos durchgeführt werden. Zur Narkoseaufrechterhaltung wurde Sevofluran (Sevorane®) in einer Konzentration von 1,0 MAC (2,4 Vol.%) verwendet.

• Operative und postoperative Phase

Der gesamte operative Verlauf gestaltete sich bei einer OP-Dauer von 22 Minuten völlig komplikationslos. Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung wichen während des gesamten operativen Verlaufs nicht um mehr als 10 % von den initial erhobenen Werten ab.

Nach einer unkomplizierten balancierten Allgemeinanästhesie und problemlosen Aufwachreaktion konnte der junge Patient nach einer vorsorglich ausgedehnten Dauer von 2,5 Stunden aus dem Aufwachraum auf die Normalstation entlassen werden. Der weitere stationäre Verlauf gestaltete sich ebenfalls komplikationslos, anästhesiologische Komplikationen durch die Mastozytose traten nicht auf.

• Bewertung

Anästhesien bei Kindern mit einer Mastozytose stellen besondere Anforderungen an den Anästhesisten. Obwohl der hier geschilderte Fall nur eine minderschwere Erkrankungsform (kindliche Urticaria pigmentosa) darstellt, sind einige anästhesiologische Besonderheiten zu beachten. Da perioperativer Stress bei Patienten mit Mastozytose eine akute Degranulation der Mastzellen mit einem „Mediator Release Syndrome (MRS)“ hervorrufen kann, sollte akribisch auf eine ausreichende Anxiolyse und Sedierung geachtet werden. Dabei können im Einzelfall deutlich höhere Dosen als im Normalfall erforderlich sein. Antihistaminika sollten etwa 30-60 Minuten vor der Narkoseeinleitung appli-

ziert werden, bei systemischer Mastozytose ist außerdem ein Glukokortikoid obligat.

Üblicherweise wird in unserer Klinik für solche kurzen Eingriffe bei Kindern das kurzwirksame Muskelrelaxans Mivacurium zur endotrachealen Intubation genutzt. Jedoch verbietet sich der Einsatz von Mivacurium (auch Succinylcholin, widersprüchliche Daten!) bei Patienten mit Mastozytose (Tab. 4). Wenngleich Rocuronium aufgrund der fehlenden Histaminliberation hätte genutzt werden können, ist dessen klinische Wirkdauer für kurze Eingriffe zu lang. Daher hat sich der anästhesiologische Kollege aufgrund des kurzen operativen Eingriffs gegen eine Muskelrelaxation ausgesprochen und eine vergleichsweise hohe Dosis des Opioids und Hypnotikums gewählt.

Fazit für die Praxis

Für Patienten mit Mastozytose ist eine Allgemeinanästhesie besonders risikoreich. Patienten sind in der perioperativen Phase hauptsächlich durch lebensbedrohliche Schockzustände bis hin zum Herz-Kreislauf-Stillstand gefährdet. Obwohl die häufigste Erscheinungsform einer Mastozytose (UP) vergleichsweise harmlos ist, leiden bis zu 10 % dieser Patienten an einer lebensbedrohlichen SMCD mit entsprechendem hohem Risikoprofil.

Zur Prämedikation sollten Antihistaminika und Glukokortikoide in ausreichend hoher Dosierung gewählt werden. Perioperativ dürfen nur ausgewählte Medikamente appliziert werden, die nachweislich keine relevante Histaminliberation und Mastzelldegranulation provozieren. Eine kausale Therapie ist bei Patienten mit Mastozytose nicht möglich, so dass lediglich symptomatische Therapiemaßnahmen zur Verfügung stehen.

Literatur

1. **Borgeat A, Ruetsch YA.** Anesthesia in a Patient with Malignant Systemic Mastocytosis using a Total Intravenous Anesthetic Technique. *Anesth Analg* 1998;86:442-444.
2. **Brockow K.** Urticaria pigmentosa. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004;24:287-316.
3. **Demis DJ.** The mastocytosis syndrome: clinical and biological studies. *Ann Intern Med* 1963;59:194-206.
4. **Demis DJ, Walton MD, Higdon RS.** Histaminuria in urticaria pigmentosa. *Arch Dermatol* 1961;83:127-138.
5. **Desborough JP, Taylor I, Hattersley A, Garden A, Wolff A, Bloom SR, et al.** Massive histamine release in a patient with systemic mastocytosis. *Brit J Anaesth* 1990;65:833-836.
6. **Escribano L, Akin C, Castells M, Orfao A, Metcalfe DD.** Mastocytosis: current concepts in diagnosis and treatment. *Ann Hematol* 2002;81:677-690.
7. **Greenblatt EP, Chen L.** Urticaria Pigmentosa: An Anesthetic Challenge. *J Clin Anesth* 1990;2:108-115.
8. **Gupta S, Gilder F, Glazebrook C.** Intrapartum management of a patient with urticaria pigmentosa. *Int J Obstetric Anesth* 1998;7:261-262. ►

- **9. Hansen U, Wiese R, Knolle KJ.** Schock und Gerinnungsstörungen bei systemischer Mastozytose. *Dt Med Wschr* 1994;119:1231-1234.
- 10. Harvard CWH, Scott RB.** Urticaria pigmentosa with visceral and skeletal lesions. *Q J Med* 1959;28:459-473.
- 11. Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, Koller E, Sperr WR, Lechner K, et al.** Response to therapy with interferon-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res* 2004;28:249-257.
- 12. Horny HP, Sotlar K, Sperr WR, Valent P.** Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. *J Clin Pathol* 2004;57:604-608.
- 13. Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K.** Die Mastozytose. *Dt Arztebl* 2008;105:686-692.
- 14. Kettelhut BV, Metcalfe DD.** Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991;96:15S-18S.
- 15. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, van Doormaal JJ, Van't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, et al.** Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003;102:4270-4276.
- 16. Kors JW, Van Doormaal JJ, Breukelman H, Van Voorst Vader PC, DeMonchy JG.** Long-term follow-up of indolent mastocytosis in adults. *J Intern Med* 1996;239:157-164.
- 17. Laroche M, Bret J, Brouchet A, Mazieres B.** Clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:242-243.
- 18. Lennert K, Parwaresch MR.** Mast cells and mast cell neoplasia: a review. *Histopathology* 1979;3:349-365.
- 19. Lerno G, Slaats G, Coenen E, Herrgods L, Rolly G.** Anesthetic management of systemic mastocytosis. *Br J Anaesth* 1990;65:254-257.
- 20. Longley J, Duffy TP, Kohn S.** The mast cell and mast cell disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:545-561.
- 21. Metcalfe DD.** Mastocytosis. *Novartis Found Symp* 2005;271:232-249.
- 22. Nakamura R, Chakrabarti S, Akin C, Robyn J, Bahceci E, Greene A, et al.** A pilot study of nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant for advanced systemic mastocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:353-358.
- 23. Nettleship E, Tay W.** Rare forms of urticaria: I Chronic urticaria, leaving brown stains: nearly two years duration. *Brit Med J* 1869;2:323-324.
- 24. Pardanani A, Kimlinger T, Reeder T, Li CY, Tefferi A.** Bone marrow mast cell immunophenotyping in adults with mast cell disease: a prospective study of 33 patients. *Leuk Res* 2004;28:777-783.
- 25. Quintas-Cardama A, Aribi A, Cortes J, Giles FJ, Kantarjian H, Verstovsek S.** Novel approaches in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer* 2006;107:1429-1439.
- 26. Sangster A.** An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factitious urticaria and pigmentation, "urticaria pigmentosa"? *Trans Clin Soc London* 1878;11:161-163.
- 27. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T.** Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987;316:1622-1626.
- 28. Sézary A, Levy-Coblentz G, Chauvillon P.** Dermographisme et mastocytose. *Bull Soc Fr Dermatol Syphilligol* 1936;43:359-361.
- 29. Sundström M, Vliagafitis H, Karlberg P, Butterfield JH, Nilsson K, Metcalfe DD, et al.** Functional and phenotypic studies of two variants of a human mast cell line with a distinct set of mutations in the c-kit proto-oncogene. *Immunology* 2003;108:89-97.
- 30. Taylor ML, Sehgal D, Raffeld M, Obiakor H, Akin C, Mage RG, et al.** Demonstration that mast cells, T cells, and B cells bearing the activating kit mutation D816V occur in clusters within the marrow of patients with mastocytosis. *J Mol Diagn* 2004;6:335-342.
- 31. Tefferi A, Pardanani A.** Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. *Curr Opin Hematol* 2003;11:58-64.
- 32. Tefferi A, Vardiman JW.** Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
- 33. Tefferi A, Verstovsek S, Pardanani A.** How we diagnose and treat WHO-defined systemic mastocytosis in adults. *Haematologica* 2008;93:6-9.
- 34. Unna PG.** Beiträge zur Anatomie und Pathogenese der Urticaria simplex und pigmentosa. *Monatsschrift Praktische Dermatologie* 1887;6:9.
- 35. Valent P, Akin C, Sperr WR, Mayerhofer M, Födinger M, Fritsche-Polanz R, et al.** Mastocytosis: Pathology, genetics, and current options for therapy. *Leuk Lymphoma* 2005;46:35-48.
- 36. Valent P, Arock M, Bischoff SC, Bühring HJ, Brockow K, Escibano L, et al.** The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:647-651.
- 37. Valent P, Horny HP, Escibano L, Longley BJJ, Li CL, Schwartz LB, et al.** Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001;25:603-625.
- 38. Valent P, Horny HP, Li CY, Longley JB, Metcalfe DD, Parwaresch RM, et al.** Mastocytosis. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). *Classification of tumors. Pathology and genetics. Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues.* World Health Organization (WHO), 2001:291-302.
- 39. Vaughan STA, Jones GN.** Systemic mastocytosis presenting as profound cardiovascular collapse during anaesthesia. *Anaesthesia* 1998;53:804-809.
- 40. Villeneuve V, Kaufman I, Weeks S, Deschamps A.** Anesthetic management of a labouring parturient with urticaria pigmentosa. *Can J Anesth* 2006;53:380-384.

Weiterführende Informationen:

<http://www.mastozytose.com>
<http://www.univie.ac.at/ecnm>

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jochen Hinkelbein, D.E.S.A.
 Klinik für Anästhesiologie und
 Operative Intensivmedizin
 Universitätsmedizin Mannheim
 Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3
 68167 Mannheim
 Deutschland
 Tel: 0621 383-2415
 Fax: 0621 383-732740
 E-Mail: jochen.hinkelbein@umm.de