

# **Gesundheitsbezogene Lebensqualität und deren beeinflussende Faktoren bei Patienten mit Mastozytose**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Laura Millak**

aus Schramberg

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Natalija Novak
2. Gutachter: PD Dr. Süleyman Tolga Yavuz

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.08.2024

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie, Zentrum für Hauterkrankungen  
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Natalija Novak

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Definition.....	9
1.2 Epidemiologie .....	9
1.3 Historie .....	10
1.4 Pathogenese .....	10
1.5 Klassifikation.....	12
1.6 Symptome .....	13
1.7 Kutane Mastozytose (CM).....	14
1.7.1 MPCM.....	14
1.7.2 DCM .....	15
1.7.3 Kutanes Mastozytom .....	15
1.7.4 Erkrankungsbeginn.....	15
1.7.5 Diagnosekriterien.....	16
1.7.6 Diagnostik.....	16
1.8 Systemische Mastozytose (SM) .....	17
1.8.1 ISM .....	17
1.8.2 SSM.....	17
1.8.3 BMM .....	18
1.8.4 ASM.....	18
1.8.5 SM-AHN .....	18
1.8.6 MCL.....	19
1.8.7 Diagnosekriterien.....	19
1.8.8 Diagnostik.....	20
1.9 Therapie .....	21
1.10 Prognose .....	22
1.11 Atopische Dermatitis.....	23
1.12 Fragestellung.....	25
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
2.1 Studiencharakteristik .....	27

2.2	Durchführung der Studie .....	27
2.3	Patientenkollektiv.....	27
2.4	Kontrollgruppe .....	28
2.5	Fragebögen .....	28
2.5.1	Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Hautkrankheiten (FLQA-d) .....	28
2.5.2	Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit (FLei).....	29
2.6	Laborchemische Bestimmungen .....	30
2.7	Datenmanagement und statistische Auswertung .....	30
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
3.1	Beschreibung des Patientenkollektivs .....	32
3.1.1	Geschlechtsverteilung .....	32
3.1.2	Altersverteilung.....	32
3.1.3	Erkrankungsdauer .....	33
3.1.4	Alter bei Erstmanifestation.....	33
3.1.5	Diagnosedauer .....	34
3.1.6	Diagnosesubtyp.....	34
3.1.7	BMI .....	35
3.1.8	<i>KIT</i> D816V-Mutation .....	36
3.1.9	Anaphylaxien und Knochenbeteiligung .....	36
3.1.10	Tryptase und Staging-Parameter .....	37
3.2	Ergebnisse des FLQA-d .....	41
3.2.1	Körperliche Beschwerden.....	41
3.2.2	Alltags-und Berufsleben .....	41
3.2.3	Sozialleben .....	42
3.2.4	Psychisches Befinden .....	42
3.2.5	Therapie .....	42
3.2.6	Zufriedenheit.....	42
3.2.7	Beurteilung Gesundheitszustand, Hautzustand und Lebensqualität.....	43
3.2.8	Schlafstörungen und Juckreiz .....	44
3.3	Ergebnisse des FLei.....	45
3.4	Statistische Analysen möglicher Einflussfaktoren .....	46

3.4.1	Analyse der Skala psychisches Befinden.....	46
3.4.2	Analyse der Beurteilung des Gesundheitszustands .....	48
3.4.3	Analyse der Beurteilung der Lebensqualität.....	51
3.4.4	Analyse des FLei-Gesamtscores.....	53
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>55</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>66</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AdvSM	Advanced systemic mastocytosis
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Alkalische Phosphatase
ASXL1	<i>Additional Sex Combs-Like transcriptional regulator 1</i>
AHN	Assoziierte hämatologische Neoplasie
ASM	Aggressive systemische Mastozytose
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BMI	Body-Mass-Index
BMM	Bone Marrow Mastocytosis
CD	Cluster of Differentiation
CM	Kutane Mastozytose
DCM	Diffuse kutane Mastozytose
FLei	Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit
FLQA-d	Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Hautkrankheiten
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
H $\alpha$ T	Hereditäre $\alpha$ -Tryptasämie
IPSM	International prognostic scoring system for mastocytosis
IQR	Interquartilsabstand
ISM	Indolente systemische Mastozytose

KIT	Tyrosinkinaserzeptor
KM	Knochenmark
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Max	Maximum
MCL	Mastzell-Leukämie
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Min	Minimum
MPCM	Makulopapulöse kutane Mastozytose
MPN	Myeloproliferative Neoplasie
MW	Mittelwert
PUVA	Psoralen plus Ultraviolettstrahlung-A
RUNX1	<i>Runt-related transcription factor 1</i>
SCF	Stammzellefaktor
SD	Standardabweichung
SM	Systemische Mastozytose
SM-AHN	SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie
SRSF2	<i>Serine And Arginine Rich Splicing Factor 2</i>
SSM	Smoldering systemic mastocytosis
TET2	<i>Tet methylcytosine dioxygenase 2</i>
TPSAB1	<i>Tryptase alpha/beta 1</i>
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

ZNS

Zentralnervensystem

## 1. Einleitung

In dieser Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

### 1.1 Definition

Die Mastozytose umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch Expansion und Akkumulation von neoplastischen Mastzellen in einem oder mehreren Organ-systemen gekennzeichnet sind. Betroffene Organe sind dabei Haut, Knochenmark, Milz, Leber, Lymphknoten und Magen-Darm-Trakt (Horny et al., 1985, 1989; Metcalfe, 1991a; Parwaresch et al., 1985). Die Mastozytose wird im Allgemeinen in die kutane Mastozytose (CM), systemische Mastozytose (SM) und lokalisierte Mastzell-Tumore unterteilt. Das Krankheitsbild präsentiert sich klinisch vielschichtig und reicht von Hautläsionen, die sich spontan zurückbilden, bis hin zu aggressiven Malignomen mit kurzer Überlebenszeit.

### 1.2 Epidemiologie

Die Mastozytose ist eine seltene Erkrankung. Es gibt keine epidemiologischen Studien, die die genaue Inzidenz und Prävalenz der Mastozytose in der Allgemeinbevölkerung erfassen (Brockow, 2014). Die Prävalenz wird auf 1:10.000 geschätzt, während eine Inzidenz von 1:100.000 pro Jahr angenommen wird (Brockow, 2014; Cohen et al., 2014). Die Erkrankung tritt gleichermaßen bei beiden Geschlechtern auf (DiBacco und DeLeo, 1982; Stein, 1986). Ebenso wurde die Mastozytose in allen ethnischen Gruppen beobachtet (Alto und Clarcq, 1999; Stein, 1986). Obwohl man in jedem Alter an der Mastozytose erkranken kann, beginnt sie in 50 % oder mehr der Fälle in den ersten 2 Lebensjahren (Kettelhut und Metcalfe, 1991). Bei erwachsenen Patienten wird der Erkrankungsbeginn am häufigsten im Alter zwischen 20 und 40 Jahren beobachtet (Berezowska et al., 2014; Brockow, 2014; Jordan et al., 2001b). Es wird davon ausgegangen, dass die Mastozytose in der Regel sporadisch durch somatische Mutationen auftritt (Siebenhaar et al., 2012). Allerdings wurden auch familiäre Häufungen beobachtet, die auf Keimbahnmutationen

zurückzuführen sind (Chang et al., 2001; Ertugrul et al., 2021; Schena et al., 2016; Tanasi et al., 2021; Tang et al., 2004; Wiechers et al., 2015).

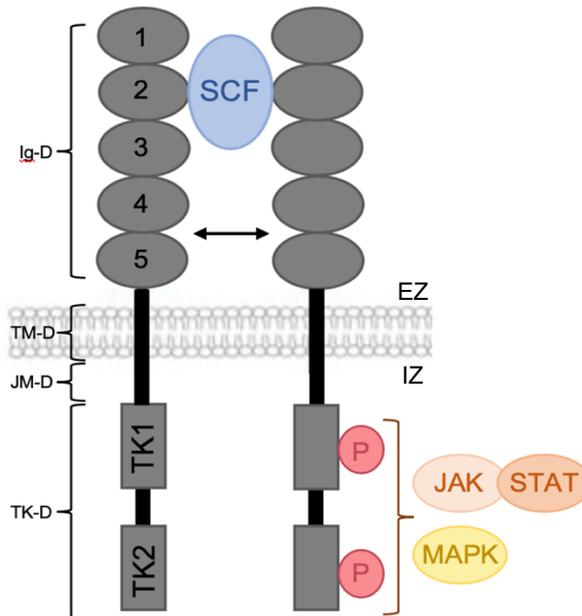
### 1.3 Historie

Im Jahr 1869 wurde die Mastozytose das erste Mal in der Geschichte als Hauterkrankung erwähnt. Nettleship und Tay beschrieben sie als eine Form der Urtikaria (Nettleship und Tay, 1869). Paul Ehrlich entdeckte im Jahr 1877 die Mastzellen (Ehrlich, 1879). Im Jahr 1878 beschrieb Sangster erstmals die Hauterscheinungen mit dem klinisch deskriptiven Begriff „Urticaria pigmentosa“ (Sangster, 1878). Zehn Jahre nachdem die Mastzellen entdeckt wurden, gelang Unna die Verknüpfung mit dem Krankheitsbild der Urticaria pigmentosa (Unna, 1887). Der Begriff Mastozytose wurde das erste Mal im Jahr 1936 von Sézary geprägt (Sézary et al., 1936). Die systemische Beteiligung mit multiplem Organbefall wurde 1949 von Ellis nachgewiesen (Ellis, 1949). In den darauffolgenden Dekaden wurden verschiedene Erscheinungsbilder der CM und SM beschrieben. Im Rahmen der im Jahr 2000 in Wien stattfindenden „Year 2000 Working Conference on Mastocytosis“ verständigte sich eine Gruppe internationaler Experten erstmals auf eine Konsensklassifikation, die später auch weitgehend unverändert in die offizielle WHO-Publikation zur Klassifikation übernommen wurde (Valent et al., 2001). Zuletzt wurde diese im Jahr 2022 verfeinert und aktualisiert (Khoury et al., 2022).

### 1.4 Pathogenese

Mastzellen stammen von CD34+ pluripotenten Progenitorzellen ab, die aus dem Knochenmark (KM) über das Blut in periphere Gewebe wandern und dort ihren gewebespezifischen Phänotyp erlangen (Kirshenbaum et al., 1991). Charakteristisch für Mastzellen ist die Expression des transmembranären Tyrosinkinaserzeptors KIT/CD117. Kodiert wird dieser durch das *KIT*-Gen, einem Protoonkogen, das auf Chromosom 4 liegt (Chabot et al., 1988). Der spezifische Ligand von KIT ist der Stammzellfaktor (SCF) (Galli et al., 1993; Tsai et al., 1991). Die extrazelluläre Bindung von SCF an die Immunglobulin-like-Domänen 1 bis 3 (Ig-D) führt zur Dimerisierung der Ig-D 4 und 5 mit Stimulation der intrinsischen Tyrosinkinaseaktivität und Autophosphorylierung der Tyrosinkinasedomänen

(TK-D), wodurch verschiedene Signalwege aktiviert werden, wie z.B. „mitogen-activated protein kinase“ (MAPK), Januskinase (JAK) und „signal transducer and activator of transcription“ (STAT) (Abbildung 1) (Gilreath et al., 2019; Lemmon et al., 1997; Lennartsson und Rönstrand, 2012).



**Abb. 1:** Schematischer Aufbau und Signaltransduktion des KIT-Rezeptors

Der KIT-Rezeptor umfasst die extrazellulären Immunglobulin-like-Domänen (Ig-D), die transmembranöse Domäne (TM-D) und die intrazelluläre Tyrosinkinasedomäne (TK-D), die sich in die Tyrosinkinase (TK) 1 und 2 unterteilt. Die Ig-D 1 bis 3 binden extrazellulär an SCF, wodurch es zur Dimerisierung der Ig-D 4 und 5 kommt (durch den Doppelpfeil dargestellt). Die Dimerisierung bewirkt eine Stimulation der intrinsischen Tyrosinkinaseaktivität und die Autophosphorylierung der TK-D, die zur Aktivierung nachfolgender Signalwege führt. Abbildung modifiziert nach Gilreath et al. (2019).

Abkürzungen: EZ, extrazellulär; IZ, intrazellulär; JAK, Januskinase; JM-D, Juxtamembrandomäne; MAPK, mitogen-activated protein kinase; P, Phosphat; SCF, Stammzellfaktor; STAT, signal transducer and activator of transcription

Die Interaktion zwischen KIT und seinem Liganden SCF spielt sowohl bei der Differenzierung und Proliferation als auch bei der Freisetzung von Mastzellmediatoren eine wesentliche Rolle. Die D816V-Mutation, eine somatische Punktmutation im *KIT*-Gen in Exon 17 Kodon 816, führt zu einer Substitution von Valin durch Aspartat. Dadurch kommt es zu einer ligandenunabhängigen Aktivierung von KIT, die eine übermäßige Proliferation und Akkumulation der Mastzellen bewirkt. Diese Gain-of-Function-Mutation wurde bei einem

Großteil der erwachsenen Patienten mit SM nachgewiesen (Bodemer et al., 2010; Hoermann et al., 2014; Lanternier et al., 2008). Die *KIT* D816V-Mutation wird seltener im Kindesalter gefunden. Bei pädiatrischen Patienten wurde die *KIT* D816V-Mutation in 36 % der Fälle entdeckt, während in 44 % somatische *KIT*-Mutationen in Exon 8, 9 oder 11 nachgewiesen wurden (Bodemer et al., 2010). Andere, weniger häufige somatische *KIT*-Mutationen wurden ebenfalls bei erwachsenen Patienten mit SM identifiziert. Darüber hinaus können Patienten mit fortgeschrittener SM auch weitere Mutationen, unter anderem in *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1* und *RUNX1*, aufweisen (Jawhar et al., 2016a; Traina et al., 2012). Studien konnten zeigen, dass das Mutationsprofil einen signifikanten Einfluss auf Phänotyp, Krankheitsverlauf, Prognose und Therapieansprechen hat. Eine weitere genetische Konstellation, die mit einem erhöhten Risiko für eine Mastozytose einhergehen könnte, ist die hereditäre  $\alpha$ -Tryptasämie (H $\alpha$ T). Sie ist durch eine erhöhte Kopie-Anzahl des  $\alpha$ -Tryptase-kodierenden *TPSAB1*-Gens charakterisiert, wodurch es zu erhöhten Tryptase-Werten und Mastzellaktivierung kommt (Lyons, 2018; Lyons et al., 2016). Bei 17,2 % der Patienten mit SM konnte eine H $\alpha$ T nachgewiesen werden (Greiner et al., 2021).

## 1.5 Klassifikation

Das Basiskonzept der Klassifikation der Mastozytose bildet die Aufteilung in die kutane Mastozytose (CM), die systemische Mastozytose (SM) und in lokalisierte Mastzell-Tumore. Die CM subtypisiert sich in die makulopapulöse kutane Mastozytose (MPCM), früher auch Urtikaria pigmentosa genannt, die diffuse kutane Mastozytose (DCM) und das kutane Mastozytom (Valent et al., 2001, 2017b). Bei der SM unterscheidet die WHO-Klassifikation 2022 folgende Subtypen: indolente SM (ISM), smoldering SM (SSM), Bone Marrow Mastocytosis (BMM), aggressive SM (ASM), SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) und Mastzell-Leukämie (MCL) (Tabelle 1) (Arber et al., 2016; Khoury et al., 2022; Valent et al., 2001, 2017b). ASM, SM-AHN und MCL werden als „advanced systemic mastocytosis“ (AdvSM) zusammengefasst.

**Tab. 1:** WHO-Klassifikation der Mastozytosen 2022 (nach Khoury et al., 2022)

<b>Kutane Mastozytose (CM)</b>
Makulopapulöse CM (MPCM)
Diffuse CM (DCM)
Kutanes Mastozytom
<b>Systemische Mastozytose (SM)</b>
Indolente SM (ISM)
Smoldering SM (SSM)
Bone Marrow Mastocytosis (BMM)
SM mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN)
Aggressive SM (ASM)
Mastzell-Leukämie (MCL)

## 1.6 Symptome

Es ist nicht möglich, die Symptome ausschließlich zur kutanen oder systemischen Mastozytose zuzuordnen. Patienten mit CM und Patienten mit SM können durchaus die gleichen Symptome aufweisen. Dies liegt darin begründet, dass die Symptome und Beschwerden bei der CM und ISM durch die Aktivierung der Mastzellen und die Ausschüttung von Mastzellmediatoren verursacht werden (Brockow et al., 2021; Horan und Austen, 1991). Eine Vielzahl verschiedener Stimuli wie Allergene, Insektengifte, Medikamente, Nahrungsbestandteile, physikalische Reize oder Infektionen können eine unkontrollierte Freisetzung der Mediatoren bewirken. Entsprechend der kutanen Mastzellvermehrung ist Juckreiz eines der häufigsten klinischen Symptome (Tabelle 2). Durch Reizung der Hautmastzellen, beispielsweise durch Wärme, Kälte oder Reibung, können Urtikae sowie systemische Mastzellmediatoreffekte, wie Schwindel, Kopfschmerzen und Flush, entstehen. Zudem können unspezifische gastrointestinale Symptome, insbesondere Durchfall, abdominelle Krämpfe, Übelkeit und Erbrechen, sowie Kreislaufbeschwerden in Form von Synkopen, Schwindel und Tachykardien, auftreten (Tabelle 2) (Horan und Austen, 1991; Jensen, 2000; Schwaab et al., 2024). Bei bis zu 30 % der Patienten mit Mastozytose, insbesondere bei der ISM, kommt es zu einer ossären Beteiligung in Form von diffusen Knochenschmerzen, Osteopenie, Osteoporose oder osteoporotischen Frakturen (Greene et al., 2016; Rossini et al., 2011; van der Veer et al., 2012). Studien konnten zeigen, dass viele Patienten neuropsychologischen Beeinträchtigungen aufweisen und an Vergesslichkeit,

Reizbarkeit, Schlafstörungen, Depression, verminderte Aufmerksamkeit oder Stimmungsschwankungen leiden (Jendoubi et al., 2021; Moura et al., 2012, 2014). Mastozytose-Patienten zeigen eine hohe Prävalenz für anaphylaktische Reaktionen (Akin, 2010; Brockow et al., 2008; Gülen et al., 2014). Häufig wird in diesem Zusammenhang die Erstdiagnose einer Mastozytose gestellt. Die kumulative Inzidenz von Anaphylaxien ist mit 49 % bei Erwachsenen mit Mastozytose deutlich höher als bei erkrankten Kindern mit 9 % (Brockow et al., 2008). Bei der AdvSM stehen insbesondere die Symptome im Vordergrund, die durch Vergrößerung der Organe (Organomegalie) und die Organdysfunktion verursacht werden (B- und C-Findings) (Schwaab et al., 2024).

**Tab. 2:** Klinische Charakteristik der Mastzellmediatoreffekte (Schwaab et al., 2024)

Organ	Symptome
Haut	Juckreiz, Flush, Urtikae
GI-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Ulcera, Diarrhoe, abdominelle Krämpfe, Nahrungsmittelunverträglichkeit
Herz/Kreislauf	Synkope, Schwindel, Palpitationen, Tachykardien, Anaphylaxien
Neurologie	Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Depression, Kopfschmerzen, Schlafstörungen
Knochen	Diffuse Knochenschmerzen, Arthralgien, Osteopenie, Osteoporose, osteoporotische Frakturen
Respiratorischer Trakt	Schwellung des Nasen-Rachenraumes, Schwellung des Kehlkopfes, Atemnot, Stridor
	Schwäche, Fatigue

## 1.7 Kutane Mastozytose (CM)

### 1.7.1 MPCM

Die MPCM ist die häufigste Form der CM. Klinisch manifestiert sie sich mit gelblichen bis braunroten Makulae oder Papeln (Wolff et al., 2001). Es wird zwischen der monomorphen und polymorphen Variante unterschieden. Die monomorphe Variante stellt sich mit kleinen makulopapulösen Läsionen dar, wobei sich alle Läsionen in gleicher Größe, Form und Farbe präsentieren (Hartmann et al., 2016). Diese Variante betrifft dominierend erwachsene Patienten. Betroffene weisen sehr häufig eine systemische Beteiligung auf (Berezowska et al., 2014; Topar et al., 1998). Die polymorphe Variante betrifft hingegen vorrangig Kinder und zeigt sich als heterogenes Erscheinungsbild mit Läsionen in verschiedenen Formen und Größen.

### 1.7.2 DCM

Die DCM ist eine seltene Form der CM und betrifft nur 1 bis 5 % aller Fälle (Hannaford und Rogers, 2001; Méni et al., 2015). Meist ist der Erkrankungsbeginn bei der Geburt oder in der frühen Kindheit. Bei der DCM zeigen sich keine abgrenzbaren Läsionen, sondern ein generalisiertes Erythem und pachydermieartige Verdickungen der Haut (Lange et al., 2012; Neri et al., 2013; Wawrzycki et al., 2013). Das Hautkolorit erscheint dunkler und gelblich-rötlich verfärbt. Blasenbildung tritt häufig auf und kann die erste Manifestation der DCM darstellen (Hannaford und Rogers, 2001). Ein Übergang zur SM wurde bei Patienten mit DCM beobachtet (Hannaford und Rogers, 2001).

### 1.7.3 Kutanes Mastozytom

Das kutane Mastozytom stellt sich gewöhnlich als erhabene, braun bis gelbliche Läsion mit einem Durchmesser zwischen 1 - 5 cm dar. Meist sind Mastozytome solitär und nur wenige Patienten weisen mehr als eine Läsion auf. Bei Erstdiagnose kann eine Blasenbildung über der Läsion beobachtet werden. Im Gegensatz zur MPCM und DCM werden kutane Mastozytome fast nie im Erwachsenenalter diagnostiziert (Hartmann et al., 2016). Die meisten Kinder erkranken im ersten Lebensjahr. Gewöhnlich erfolgt eine Abheilung bis zur Adoleszenz (Webber et al., 2008). Die Tryptase-Werte im Serum bleiben meist normwertig und eine systemische Beteiligung ist nicht berichtet worden.

### 1.7.4 Erkrankungsbeginn

Im Kontrast zur SM entwickelt sich die CM häufiger im Kindesalter. Ob der Erkrankungsbeginn bei Patienten mit CM in der Kindheit oder im Erwachsenenalter liegt, hat erheblichen Einfluss auf die Charakteristik und den Verlauf der Krankheit. Die Hautläsionen bei Patienten mit im Kindesalter beginnender Mastozytose präsentieren sich heterogener als bei Erwachsenen. Zudem zeigt sich bei der Mehrheit der pädiatrischen Patienten mit CM keine Beteiligung von anderen Organen (Lange et al., 2013; Méni et al., 2015). Im Gegensatz dazu sind bei Patienten im Erwachsenenalter die Hautläsionen oft mit einer SM assoziiert, am häufigsten mit der ISM (Berezowska et al., 2014; Lim et al., 2009). Zudem zeigt sich die CM bei Erwachsenen meist chronisch, während sie bei Kindern häufig bis zur Pubertät abheilt (Carter et al., 2015; Méni et al., 2015). Ebenso unterscheiden sich

Kinder und Erwachsene hinsichtlich des Mutationsprofils (Bodemer et al., 2010; Lanternier et al., 2008; Méni et al., 2015).

### 1.7.5 Diagnosekriterien

Im Jahr 2007 legte eine Konsensgruppe der Europäischen Union und der USA Kriterien für eine Hautbeteiligung bei Patienten mit Mastozytose fest (Valent et al., 2007). Diese Diagnosekriterien beinhalten als Hauptkriterium eine mastozytose typische Hautveränderung (Tabelle 3). Neben dem Hauptkriterium sind in der Regel zwei Nebenkriterien vorhanden. Die Nebenkriterien stellen ein histologisch gesichertes Mastzellinfiltrat in der Dermis sowie eine aktivierende *KIT*-Mutation im Hautgewebe dar. In einem Konsensbericht von Hartmann et al. (2016) wurden Verfeinerungen der Kriterien vorgeschlagen. Das Darier-Zeichen wurde mit als Hauptkriterium aufgenommen.

**Tab. 3:** Diagnosekriterien der CM gemäß Hartmann et al. (2016)

<b>Hauptkriterium</b>
Typische Hautveränderungen der Mastozytose mit positivem Darier Zeichen
<b>Nebenkriterien</b>
Erhöhte Anzahl von Mastzellen in der Hautbiopsie
Aktivierende <i>KIT</i> -Mutation im läsionalen Hautgewebe

### 1.7.6 Diagnostik

Die Grundlage der Diagnostik bildet eine ausführliche Anamnese sowie Inspektion und körperliche Untersuchung. Das typische klinische Erscheinungsbild der Effloreszenzen und ein positives Darier-Zeichen sind oft schon wegweisend. Beim Darier-Zeichen kommt es durch Reiben oder Kratzen an der Läsion innerhalb weniger Minuten zu einer typischen Rötung und urtikarieller Schwellung entlang der gereizten Haut. Das Darier-Zeichen ist ein wichtiges klinisches Merkmal der CM und ist nahezu bei allen Patienten und Subtypen positiv (Galen und Rose, 2014; Hartmann et al., 2016). Um die Diagnose einer CM zu sichern, wird eine Hautbiopsie entnommen und mit speziellen Färbungen, wie Giemsa oder Toluidinblau, untersucht. Dadurch können histologisch Mastzellinfiltrate in der oberen Dermis identifiziert werden. Noch präziser lassen sich Mastzellinfiltrate immunhistochemisch mittels Anti-Tryptase-Antikörper detektieren (Valent et al., 2007; Wolff et al.,

2001). Im Durchschnitt ist die Anzahl der Mastzellen in der läsionalen Dermis von Patienten mit CM 4- bis 8-fach erhöht verglichen mit der Haut von Gesunden (Brockow et al., 2002; Irani et al., 1990). Insbesondere bei Patienten mit DCM und kutanen Mastozytomen findet sich eine hohe Mastzellanzahl. Zusätzlich kann nach einer aktivierenden *KIT*-Mutation im Hautgewebe gesucht werden. Bei pädiatrischen Patienten wird häufig auf eine Hautbiopsie verzichtet und die Diagnose ausschließlich anhand des klinischen Bildes gestellt. Im Kontrast dazu weisen viele Erwachsene, bei denen eine CM gemäß den Kriterien diagnostiziert wird, auch eine systemische Beteiligung auf. Deswegen sollte allen erwachsenen Patienten Staging-Untersuchungen, inklusive KM-Biopsie, angeboten werden. Außerdem wird bei allen Patienten regelmäßig die Tryptase im Serum bestimmt. Bei einer rein kutanen Mastozytose liegt der Tryptase-Wert meist unter 20 µg/l (Akin und Metcalfe, 2004; Schwartz et al., 1995).

## 1.8 Systemische Mastozytose (SM)

### 1.8.1 ISM

Die ISM ist die häufigste Variante der SM und betrifft schätzungsweise bis zu 90% aller Patienten (Brockow, 2014). Über 90 % der Patienten weisen zusätzlich eine kutane Manifestation in Form einer MPCM auf. Die Symptomatik der Patienten wird primär durch die Aktivierung der Mastzellen und die Ausschüttung von Histamin und anderen Mastzellmediatoren verursacht. In den meisten Fällen der ISM wird eine KM-Infiltration nachgewiesen, ohne dass es jedoch dadurch zu einer Organdysfunktion kommt (Escribano et al., 2009). Die Lebenserwartung der Patienten mit ISM ist ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung (Lim et al., 2009). Das Risiko einer Progression der ISM in eine Form der AdvSM beträgt unter 2 % (Trizuljak et al., 2020).

### 1.8.2 SSM

Zur Diagnosestellung einer SSM müssen mindestens zwei von drei B-Findings erfüllt sein, zusätzlich zu den Diagnosekriterien einer SM. B-Findings spiegeln eine hohe Belastung und Ausbreitung von Mastzellen in verschiedenen Organsystemen, sowie die Beteiligung mehrerer myeloischer Abstammungslinien, wider (Valent et al., 2001, 2017a, 2021). Bei

der SSM liegt meist im KM eine Mastzellvermehrung von über 30% vor und die basale Serum-Tryptase ist mit Werten über 200 µg/l deutlich erhöht (Jordan et al., 2001a; Valent et al., 2002). Es zeigen sich Anzeichen einer Myelodysplasie oder Myeloproliferation im KM, ohne dass die Kriterien für ein myelodysplastische Syndrom (MDS) oder eine myeloproliferative Neoplasie (MPN) erfüllt sind. Zudem weisen einige Patienten eine Hepatomegalie, Splenomegalie oder Lymphadenopathie auf. Es zeigen sich jedoch keine Funktionseinschränkungen oder Organschädigungen (C-Findings).

### 1.8.3 BMM

Die BMM ist charakterisiert durch die Abwesenheit von Hautläsionen und B-Findings sowie einer Serum-Tryptase < 125 µg/l (Zanotti et al., 2022). Insgesamt hat die BMM eine sehr gute Prognose, allerdings zeigte sich ein häufiges Auftreten von Anaphylaxien, v. a. nach Wespen- und Bienenstichen.

### 1.8.4 ASM

Bei der ASM kommt es zu einer ausgeprägten, progredienten Mastzellvermehrung, die zu einer Funktionsstörung des entsprechenden Organs führt (Valent et al., 2001, 2003, 2021). Im Gegensatz zu den B-Findings repräsentieren C-Findings Organschäden, die durch die SM induziert wurden. Zur Diagnosestellung einer ASM muss mindestens eines der folgenden C-Findings vorliegen: Zytopenie(n), Hepatomegalie mit Leberfunktionsstörung und Aszites, palpable Splenomegalie mit symptomatischem Hypersplenismus, Malabsorption mit Hypalbuminämie und signifikantem Gewichtsverlust, große Osteolysen mit pathologischen Frakturen oder ein lebensbedrohlicher Organschaden in anderen Organ-systemen, der durch lokale Mastzell-Infiltration verursacht wird (Schwaab et al., 2024).

### 1.8.5 SM-AHN

Einige Patienten mit SM weisen zusätzlich eine andere hämatologische Erkrankung auf. Die assoziierte hämatologische Neoplasie (AHN) ist in >90-95% der Fälle myeloischen Ursprungs. Die häufigsten Vertreter sind MDS, MPN oder chronische myelomonozytäre

Leukämie, selten auch eine akute myeloische Leukämie oder chronische Eosinophilenleukämie (Horny, 2009). Zur Diagnosestellung müssen bei den Patienten sowohl die SM- als auch die AHN-Komponente gemäß den WHO-Kriterien diagnostiziert werden (Valent et al., 2001, 2017a, 2021). Klinisch zeigen sich oft C-Findings, diese sind jedoch nicht obligat für die Diagnose. Die SM-AHN stellt den häufigsten Subtyp der AdvSM dar.

#### 1.8.6 MCL

Die MCL ist eine seltene Form der SM und wird durch den Nachweis von mehr als 20 % Mastzellen im KM-Ausstrich charakterisiert (Travis et al., 1986; Valent et al., 2001, 2014). Weiter wird zwischen der seltenen, leukämischen und der häufigeren, aleukämischen MCL, bei der unter 10 % zirkulierende Mastzellen im peripheren Blut gefunden werden, unterschieden (Jawhar et al., 2017a). Zudem kann in eine primäre und sekundäre MCL unterteilt werden. Bei einer sekundären MCL findet typischerweise die Progression aus einem anderen Subtyp der SM statt (Valent et al., 2014). Die MCL kann zusammen mit einer AHN auftreten. C-Findings sind klinisch häufig zu finden. Im Falle von fehlenden C-Findings, bezeichnet man dies als chronische MCL, bei der überwiegend reife Mastzellen vorhanden sind.

#### 1.8.7 Diagnosekriterien

Im Jahr 2000 stellte eine internationale Expertengruppe im Rahmen der „Year 2000 Working Conference on Mastocytosis“ erstmals Diagnosekriterien für die SM vor, die im darauffolgenden Jahr von der WHO übernommen wurden (Valent et al., 2001). Zuletzt wurden die Kriterien von einer Konsensgruppe der Europäischen Union und der USA überarbeitet und verfeinert (Khoury et al., 2022; Valent et al., 2021). Das Hauptdiagnosekriterium bildet der histologische Nachweis multifokaler, kompakter Infiltrate aus Mastzellen im KM oder in einem anderen extrakutanen Organ (Tabelle 4). Zu den Nebenkriterien gehören die abnorme Morphologie von Mastzellen (atypische spindelförmige Zellen mit hypogranuliertem Zytoplasma und ovalem Zellkern), die Expression von CD2, CD30 und/oder CD25 auf Mastzellen, der Nachweis einer *KIT*-Mutation und eine anhaltende Tryptasekonzentration im Serum von über 20 µg/l (Tabelle 4). Zur Diagnosestellung der

SM müssen entweder ein Hauptkriterium und mindestens eines von vier Nebenkriterien oder drei Nebenkriterien erfüllt sein.

**Tab. 4:** WHO-Diagnosekriterien 2022 der systemischen Mastozytose (Khoury et al., 2022; Valent et al., 2021)

<b>Hauptkriterium</b>
Histologischer Nachweis multifokaler, kompakter Infiltrate aus Mastzellen ( $\geq 15$ ) im KM oder in einem anderen extrakutanen Organ
<b>Nebenkriterien</b>
Nachweis atypischer spindelförmiger Mastzellen ( $\geq 25$ % aller Mastzellen): histologisch im KM oder in anderen extrakutanen Organen bzw. zytologisch im KM-Ausstrich
Nachweis einer <i>KIT</i> -Punktmutation (v.a. D816V) im peripheren Blut, KM oder anderen extrakutanen Organen
Nachweis der Oberflächenmarker CD2, CD30 und/oder CD25 auf Mastzellen im KM, im peripheren Blut oder in einem anderen extrakutanen Organ
Serum-Tryptase-Spiegel persistierend $> 20 \mu\text{g/l}$

#### 1.8.8 Diagnostik

Die Basisdiagnostik der Mastozytose bildet die Bestimmung der Tryptase. Die Tryptase ist eine Serinprotease, die spezifisch für Mastzellen ist (Schwartz et al., 1987). Eindeutig pathologische Tryptase-Werte liegen bei über  $20 \mu\text{g/l}$ . Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Tryptase während und nach einem anaphylaktischen Ereignis ansteigt und daher 24 Stunden nach dem vollständigen Abklingen der Symptome erneut überprüft werden muss (Schwartz, 2006; Shanmugam et al., 2006). Zeigen sich erhöhte Tryptase-Werte oder besteht aufgrund einer ausgeprägten Klinik der Verdacht auf eine systemische Beteiligung, sollten weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu gehört eine KM-Punktion mit Aspirat und Stanzzyylinder. Histologisch wird die Biopsie auf multifokale, kompakte Mastzellinfiltraten sowie die quantitative Mastzellinfiltration untersucht. Zudem wird die KM-Stanze immunhistochemisch analysiert. Dabei stellt die Expression von CD25, CD2 und/oder CD30 zusätzlich zu normalen Mastzellmarkern, wie Tryptase und CD117, ein Nebenkriterium der SM dar (Escribano et al., 1999; Jordan et al., 2001b; Morgado et al., 2013; Sotlar et al., 2004; Valent et al., 2011). Im Aspirat werden die einzelnen Zellreihen zytologisch hinsichtlich Zellularität und Dysplasiezeichen beurteilt. Weiter sollte eine qualitative und quantitative *KIT* D816V-Mutationsanalyse aus dem KM und peripherem Blut erfolgen (Garcia-Montero et al., 2006; Valent et al., 2001). Bei *KIT* D816V

negativen Patienten sollte eine Sequenzierung des *KIT*-Gens durchgeführt werden, da Mutationen an anderen Genloci möglich sind (Bodemer et al., 2010; Jawhar et al., 2016a; Lanternier et al., 2008; Traina et al., 2012). Zur Evaluation ob B- oder C-Findings vorliegen oder weitere Organsysteme involviert sind, werden ergänzende Staging-Untersuchungen empfohlen. Dazu zählen: Differentialblutbild, Bestimmung von Serumparametern (Albumin, alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Bilirubin, Laktat-Dehydrogenase (LDH), Vitamin D, Vitamin B12, Folsäure, C-reaktives Protein (CRP),  $\beta$ 2-Mikroglobulin), Abdomen- und Lymphknotenultraschall, Ösophagogastroduodenoskopie, Koloskopie und Osteodensitometrie. Aufgrund des variablen klinischen Erscheinungsbildes, der aufwändigen Staging-Untersuchungen und der mangelnden Expertise von Pathologen und Klinikern außerhalb spezialisierter Zentren, erfolgt die Diagnosestellung oft verzögert (Schwaab et al., 2024). Es wird daher von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen (Jawhar et al., 2016b).

## 1.9 Therapie

Eine kurative Therapie der Mastozytose ist derzeit nicht möglich. Die Therapieoptionen verfolgen vorrangig symptomatische und supportive Ansätze, mit dem Ziel, die Freisetzung von Mastzellmediatoren zu verringern und die Mastzelllast zu reduzieren. Antihistaminika bilden die Basis-Therapie der Mastozytose. Bei Symptomen wie Juckreiz oder Flushing werden bevorzugt H1-Rezeptor-Antagonisten eingesetzt (Metcalf, 1991b). Bei gastrointestinalen Symptomen haben sich H2-Rezeptor-Antagonisten als besonders wirksam bewiesen. H1- und H2-Rezeptor-Antagonisten können auch kombiniert angewendet werden (Gasiór-Chrzan und Falk, 1992). Wichtige Komponenten der Therapie sind die ausführliche Aufklärung und die Anwendung entsprechender Verhaltensmaßnahmen, um Provokationsfaktoren zu vermeiden, wie z.B. bestimmte Nahrungsmittel, Medikamente, Sport und Stress. Aufgrund des erhöhten Risikos einer anaphylaktischen Reaktion wird allen Patienten, mit und ohne Anaphylaxieanamnese, empfohlen, ein Notfallset mit sich zu führen. Dieses Notfallset sollte aus drei Komponenten bestehen (H1-Rezeptor-Antagonist, Glucocorticosteroid und 1 - 2 Adrenalin-Pens) (Jäger und Kinacıyan, 2022). Eine Hyposensibilisierung wird allen Patienten mit einer IgE-vermittelten Hymenoptereingift-Anaphylaxie empfohlen (Bonadonna et al., 2013; González de Olano et al., 2008). Bei

ausgedehnter MPCM und DCM hat sich die Photochemotherapie mit Psoralen und langwelligem ultraviolettem Licht (PUVA) als wirksam erwiesen (Christophers et al., 1978; Smith et al., 1990; Vella Briffa et al., 1983). Die Wirkdauer erstreckt sich jedoch meist nur über wenige Monate, sodass repetitive PUVA-Zyklen notwendig sind. Bei schweren Verläufen der CM können auch systemische oder intraläsionale Kortikosteroide angewendet werden (Barton et al., 1985; Wolff, 2002). Einen Ansatz der zytoreduktiven Therapie bei der Mastozytose stellen Tyrosinkinaseinhibitoren (KIT-Inhibitoren) dar. KIT-Inhibitoren hemmen die Tyrosinkinaseaktivität und somit das Zellwachstum. Obwohl KIT-Inhibitoren in vitro gute inhibitorische Wirkungen gegen Mastzellen aufweisen, sind die Behandlungserfolge der meisten veröffentlichten Studien unzufriedenstellend. Die Effektivität der KIT-Inhibitoren hängt stark von der zugrunde liegenden Mutation ab. Imatinib zeigt nur eine geringe Wirksamkeit bei der *KIT* D816V-Mutation, die bei der Mehrheit der erwachsenen Patienten mit SM vorliegt, da die Mutation eine primäre Imatinib-Resistenz vermittelt. Behandlungserfolge konnten jedoch bei Patienten mit *KIT*-Wildtyp oder anderen Mutationen (*KIT* K509I, *KIT* F522C, *KIT* V560G) erzielt werden (Akin et al., 2004; Alvarez-Twose et al., 2016; Frost et al., 2002; Zhang et al., 2006). Der Multikinaseinhibitor Midostaurin (PKC412) hat sich unabhängig vom *KIT*-Mutationsstatus als wirksam erwiesen. Studien demonstrieren eine signifikante Reduktion von Mastzellinfiltration im KM, *KIT* D816V-Mutationslast, Serum-Tryptase sowie eine Verbesserung der C-Findings (DeAngelo et al., 2018; Jawhar et al., 2017b). Ein weiterer vielversprechender Therapieansatz bildet der selektive *KIT* D816V-Inhibitor Avapritinib (BLU-285) (Gotlib et al., 2021). Durch seine erhöhte Selektivität zeigt er eine bessere Verträglichkeit und findet als erster KIT-Inhibitor Anwendung bei der Therapie der ISM. Weitere zytoreduktive Therapieansätze stellen Interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) und Chlorodeoxyadenosin/Cladribin (2-CdA) dar (Kluin-Nelemans et al., 1992, 2003). Da es sich bei der Mastozytose um ein heterogenes Krankheitsbild mit variablem Phänotyp und Verlauf handelt, bedarf jeder Patient eine individuelle und unterschiedlich weitreichende Behandlung.

### 1.10 Prognose

Während die Prognose bei der CM günstig ist, ist sie bei Patienten mit SM sehr variabel. Bei Patienten, die im Kindesalter an einer CM erkranken, erfolgt häufig eine Abheilung bis

zur Adoleszenz (Uzzaman et al., 2009; Wiechers et al., 2015). Das Risiko einer Krankheitsprogression von einer CM in eine SM ist gering. Bei der SM reicht das Spektrum von einer Prognose mit normaler Lebenserwartung bei der ISM bis hin zu sich schnell verschlechternden Verläufen (Escribano et al., 2009). Patienten mit AdvSM haben in der Regel eine mediane Lebenserwartung von Monaten bis wenigen Jahren. Die schlechteste Prognose zeigte sich bei Patienten mit MCL (Lim et al., 2009). Studien konnten mehrere, von der WHO-Klassifikation unabhängige, ungünstige Prognosefaktoren identifizieren. Es zeigte sich, dass eine Splenomegalie, eine erhöhte AP, ein Alter über 60 Jahren und Mutationen im *SRSF2/ASXL1/RUNX1* Gen-Panel mit einem ungünstigen Gesamtüberleben assoziiert sind (Jawhar et al., 2016a; Sperr et al., 2019). Im Jahr 2019 wurde der internationale prognostische Bewertungsscore für Mastrozytosen (IPSM) entwickelt (Sperr et al., 2019). Der IPSM ermöglicht eine optimierte Einschätzung des Gesamtüberlebens von Patienten mit Mastrozytose sowie eine frühzeitige Einleitung der Therapieoptionen. Zudem wurde ein weiterer validierter Score etabliert, der Mutation-Adjusted Risk Score (MARS), welcher die prognostische Beurteilung gezielt von Patienten mit AdvSM verbessert (Jawhar et al., 2019).

### 1.11 Atopische Dermatitis

Die atopische Dermatitis (AD), auch bekannt als atopisches Ekzem, ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die durch starken Juckreiz und wiederkehrende ekzematöse Läsionen gekennzeichnet ist. In Deutschland ist die AD die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter und betrifft etwa 20 % aller Kinder (Nutten, 2015). Häufig erstmanifestiert sich die AD zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat und bildet sich im Erwachsenenalter zurück. Jedoch heilt die AD nicht bei allen Patienten ab und ein Erkrankungsbeginn ist bei late-onset-Formen in jedem Alter möglich (Hanifin et al., 2007). So ist sie auch bei Erwachsenen weit verbreitet mit einer Prävalenz von 1 bis 3 %. Weltweit lässt sich ein Anstieg der Lebenszeitprävalenz in den vergangenen 30 Jahren beobachten (Williams et al., 2008). Die genaue Pathogenese der AD ist weiterhin unklar. Es wird jedoch von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, bei der genetische Veränderungen, Defekte der epidermalen Barriere und Immunmechanismen im Mittelpunkt stehen (Bieber, 2008; Gittler et al., 2012; Grobe et al., 2019; Kezic et al., 2014). Neben trockener Haut

und ausgeprägtem Juckreiz zeigen sich klinisch Ekzeme, die im Erwachsenenalter typischerweise an den Beugeseiten der Extremitäten und im Kindesalter insbesondere an den Wangen und den Streckseiten auftreten. Von besonderer Bedeutung sind Komplikationen durch Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, virale Infektionen oder Mykosen. Zudem ist die AD häufig mit anderen atopischen Manifestationen wie Nahrungsmittelallergien, allergischer Rhinokonjunktivitis und Asthma assoziiert. Topische Kortikosteroide sind die Therapie der ersten Wahl bei akuten Schüben (Werfel et al., 2016). Zusätzlich können proaktiv topische Calcineurininhibitoren verwendet werden, um die Remission aufrechtzuerhalten (Luger et al., 2013). In schweren therapierefraktären Fällen können immunsuppressive Medikamente, unter anderem systemische Glucocorticoide, Ciclosporin oder Biologicals wie Dupilumab, Tralokinumab, Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib eingesetzt werden (Wan et al., 2022). Einen besonders hohen Stellenwert in der Therapie und Prävention der AD haben jedoch Maßnahmen zur Wiederherstellung der epidermalen Barrierefunktion und zur Reduktion des Feuchtigkeitsverluste durch topische Basispflege mittels feuchtigkeitsspendender und rückfettender Cremes sowie die Vermeidung individueller Triggerfaktoren (Werfel et al., 2016). Insgesamt gab es in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte im Hinblick auf das Verständnis und die Dimension der Krankheitslast durch die AD. Während die AD ursprünglich ausschließlich als Kinderkrankheit angesehen wurde, wird sie heute als Erkrankung mit lebenslanger Disposition und unterschiedlichen klinischen Manifestationen und Ausprägungen anerkannt. Die AD ist die häufigste nicht tödliche Gesundheitsbelastung, die auf eine Hauterkrankung zurückzuführen ist und verursacht eminente psychosoziale Beeinträchtigungen bei den Patienten (Murray et al., 2012; Vos et al., 2012). Selbst bei milden Verlaufsformen ist die AD mit erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden. Insbesondere der Juckreiz ist das Hauptsymptom, das sich auf die Lebensqualität auswirkt und mit einem erhöhten Risiko für psychischem Stress, Schlafstörungen und Suizidgedanken in Verbindung gebracht wird (Dawn et al., 2009; Halvorsen et al., 2014; Wittkowski et al., 2007). Eine prospektive über zehn Jahre laufende Studie konnte zeigen, dass Kinder, die bereits in jungen Jahren an AD erkrankten, unter psychischen Auswirkungen litten, insbesondere aufgrund des Schlafmangels durch den Juckreiz. Im Alter von 10 Jahren wiesen diese Kinder häufiger Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Probleme und ein Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Syndrom auf, verglichen mit einer Kontrollgruppe Gleichaltriger ohne AD (Schmitt et

al., 2011). Zusätzlich sind Depressionen und ein vermindertes Selbstwertgefühl mit der AD assoziiert (Dalgard et al., 2015; Yu und Silverberg, 2015). Die Krankheitslast ist nicht nur für die Patienten, sondern auch für ihre Angehörigen und Familien erheblich. Studien konnten zeigen, dass Eltern erkrankter Kinder häufig ein niedriges körperliches und geistiges Wohlbefinden sowie Depressionen und Ängste aufweisen (Ho et al., 2010; van Oers et al., 2014). In letzten Jahren haben sich mehrere validierte Tools, wie der Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD) und der Eczema Area and Severity Index (EASI), etabliert, um die Schwere der Erkrankung und die Auswirkungen auf die Lebensqualität zu evaluieren und somit die Betroffenen ganzheitlich betreuen und therapieren zu können (Schmitt et al., 2007). Zusammenfassend hat sich das Bewusstsein für die Heterogenität der Krankheit, sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität und das psychosoziale Befinden, in den vergangenen Jahren stark weiterentwickelt. Die AD wird nicht nur als Hauterkrankung im Kindesalter wahrgenommen, sondern als eine chronische Erkrankung, die die Betroffenen sowohl im somatischen als auch psychischen Befinden lebenslang tangiert und deren Therapie einen ganzheitlichen Ansatz bedarf.

### 1.12 Fragestellung

In der vergangenen Dekade rückte die subjektive Wahrnehmung der Krankheitslast und die Beeinflussung der Lebensqualität in den Fokus der Wissenschaft und wurde Gegenstand aktueller Forschung. Diese Entwicklung spiegelt sich bei der Krankheitswahrnehmung der AD wider, bei der der Wandel von der Kinderhautkrankheit zu einer chronischen, den Körper und Psyche betreffenden Erkrankung erfolgte. Trotz jüngster Fortschritte, die zu einem besseren psychosozialen Verständnis geführt haben, wird die Bewertung der Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose im klinischen Alltag oft vernachlässigt. In den letzten Jahren wurden verschiedene Fragebögen entwickelt, die sich auf die Erfassung der Symptome und der Lebensqualität bei Patienten mit Mastozytose konzentrieren, wie beispielsweise der Mastocytosis Quality of Life Questionnaire (MC-QoL) oder die Quality of Life in Mastocytosis Scale (QLMS) (Siebenhaar et al., 2016; Spolak-Bobryk et al., 2021). Die verstärkte Entwicklung mastozytosespezifischer Fragebögen unterstreicht die Wichtigkeit, sich eingehender mit der Lebensqualität von Patienten mit

Mastozytose zu befassen. Der Einfluss auf die Lebensqualität scheint zudem stark zu variieren und ist derzeit unzureichend verstanden.

Ziel dieser Studie ist die Erfassung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen bei Patienten mit Mastozytose. Zusätzlich liegt dabei ein Augenmerk auf der Untersuchung der neuropsychologischen Beeinträchtigung. Es erscheint sinnvoll diese Daten mit einer anderen Gruppe, wie der AD, zu vergleichen, bei der es sich ebenfalls um eine mit Juckreiz assoziierte Hauterkrankung handelt und zu der es bereits etablierte Referenzen gibt. Weiterhin sind die Einflussfaktoren, die auf unterschiedliche Weise und Intensität zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose führen noch weitgehend unbekannt. Deshalb liegt ein weiterer Fokus dieser Studie auf der Ermittlung demografischer und klinischer Einflussfaktoren, die sich nachteilig auf die Lebensqualität in verschiedenen Bereichen auswirken. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten sollen sowohl zum besseren Verständnis des physischen, psychischen und sozialen Befindens der betroffenen Patienten beitragen als auch Anwendung im direkten klinischen Einsatz finden, mit dem Ziel einer verbesserten Diagnose-, Vorsorge- und Behandlungsstrategie.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiencharakteristik

Bei der Untersuchung handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Querschnittsstudie. Die Studie wurde vorab durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn begutachtet und genehmigt (Amendment zu Ethikantrag Lfd. Nr. 113/09). Die Durchführung erfolgte entsprechend ethischer Richtlinien der Deklaration von Helsinki für wissenschaftlich-klinische Studien am Menschen. Alle Patienten wurden mündlich und mittels Aufklärungsbogens über Umfang und Ziele der Studie aufgeklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden die Patienten in die Studie aufgenommen.

### 2.2 Durchführung der Studie

Zu Beginn wurden aus der Terminliste der allergologischen Sprechstunde der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Bonn Patienten identifiziert, die an kutaner oder systemischer Mastozytose erkrankt sind. Diese Patienten wurden im Anschluss an ihren Sprechstundentermin kontaktiert. Nach Aufklärung und Einwilligung wurde bei allen Patienten Blut aus einer Kubitalvene entnommen. Es wurden klinische Daten mit Hilfe zweier Fragebögen erhoben. Erfasst wurden zudem Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Subtyp, Erkrankungsdauer, die Dauer bis zur Diagnosestellung, erfolgte Staging-Untersuchungen, Knochenbeteiligung und anaphylaktische Reaktionen sowie deren Auslöser. Die Teilnahme an der Studie beanspruchte etwa 25 Minuten.

### 2.3 Patientenkollektiv

Die Patienten wurden aus der allergologischen Sprechstunde im Zeitraum zwischen Mai 2021 und September 2022 rekrutiert. Es ergab sich eine Stichprobengröße von 33 Patienten mit Mastozytose. Als allgemeines Einschlusskriterium galt ein Alter von mindestens 18 Jahren. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit gesicherter Diagnose. Bei Patienten mit CM musste diese bioptisch-histologisch bewiesen sein. Ebenso wurden nur Patienten mit SM in die Studie aufgenommen, deren Diagnose gemäß den WHO-Kriterien diagnostiziert und klassifiziert wurden ist.

## 2.4 Kontrollgruppe

Um die Einschränkung der Lebensqualität und die neuropsychologische Beeinflussung besser einschätzen zu können, wurden die Ergebnisse den Daten einer Kontrollgruppe gegenüber geführt. Zu diesem Zweck wurden Patienten befragt, die ebenfalls unter einer chronischen, mit Juckreiz assoziierten Hauterkrankung leiden, der AD. Die Kontrollgruppe umfasste 26 Patienten. Es wurden Patienten identifiziert, die an AD erkrankt sind und diese ausschließlich mittels topischer Therapie behandeln. Als Ausschlusskriterien galten ein Alter unter 18 Jahre und eine Behandlung mit Systemtherapeutika (systemische Glucocorticoide, Ciclosporin, Dupilumab, Tralokinumab, Baricitinib, Upadacitinib oder Abrocitinib). Die Kontrollgruppe wurde entsprechend der Alters- und Geschlechtsverteilung der Mastozytose-Gruppe ausgewählt. Die Patienten wurden im Anschluss an den Routinetermin in der Neurodermitis-Sprechstunde des Universitätsklinikums Bonn kontaktiert.

## 2.5 Fragebögen

Zur Datenerhebung wurden zwei standardisierte und validierte Fragebögen verwendet. Die Lebensqualität wurde mittels des Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Hautkrankheiten (FLQA-d) erfasst. Der Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit (FLei) ermittelte die subjektiv erlebte kognitive Beeinträchtigung im Alltag.

### 2.5.1 Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Hautkrankheiten (FLQA-d)

Der „Freiburger Life Quality Assessment“ (FLQA) ist ein Messinstrument zur Evaluierung der Lebensqualität. Es existieren Varianten zu verschiedenen Krankheitsbildern, u.a. zur chronischen Veneninsuffizienz, Ulcera cruris und Allergien. Im Jahr 2000 wurde von Augustin et al. die krankheitsspezifische Variante für chronische Hauterkrankungen entwickelt. Der FLQA-d wurde hinsichtlich interner Konsistenz, Verteilungscharakteristika, Test-Retest-Reliabilität, Veränderungssensitivität sowie konvergenter und diskriminanter Validität überprüft (Augustin et al., 2000). Der FLQA-d umfasst 53 Fragen, die die Skalen körperliche Beschwerden, Alltags- und Berufsleben, Sozialleben, psychisches Befinden,

Therapie der Erkrankung sowie die Zufriedenheit im Zeitraum der vergangenen Woche abfragen. In Tabelle 5 werden die Skalen mit der jeweiligen Fragenanzahl dargestellt. Die Bewertung erfolgte in fünf Stufen (1 = nie/gar nicht, 2 = selten/etwas, 3 = manchmal/mäßig, 4 = häufig/ziemlich, 5 = immer/sehr). Zur Auswertung der Skala Zufriedenheit wurden die Werte umgepolt. Es wurde aus jeder Skala Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) gebildet. Hohe Skalenmittelwerte wiesen dabei auf eine niedrige Lebensqualität hin. Aus der Skala körperliche Beschwerden wurden die Häufigkeit von Juckreiz und Schlafstörungen gesondert als Rohwerte erhoben und analysiert. Zudem wurden drei visuelle Analogskalen (VAS) zu den Bereichen Gesundheitszustand, Lebensqualität und Hautzustand erhoben. Die Bewertung erfolgte hierbei mit Werten zwischen 0 (sehr schlecht) und 10 (sehr gut), wobei hohe Werte auf eine höhere Zufriedenheit hindeuten. Die VAS wurden ebenfalls als Rohwerte erhoben. Die einzelnen Skalenmittelwerte, sowie die Mittelwerte der VAS und der einzelnen Items (Schlafstörungen und Juckreiz), der Mastozytose-Gruppe wurden mit den Werten der AD-Gruppe verglichen.

**Tab. 5:** Übersicht der Skalen des FLQA-d

Skalen	Fragenanzahl
Körperliche Beschwerden	14
Alltags- und Berufsleben	10
Sozialleben	6
Psychisches Befinden	9
Therapie	4
Zufriedenheit	7
VAS Gesundheitszustand	1
VAS Hautzustand	1
VAS Lebensqualität	1

### 2.5.2 Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit (FLei)

Der Fragebogen zur geistigen Leistungsfähigkeit (FLei) wurde 2010 von Beblo et al. entwickelt und erfasst die subjektiv erlebte kognitive Beeinträchtigung im Alltag. Primär wurde der FLei zum Einsatz bei Patienten mit psychischen Störungen konzipiert, jedoch ist eine Anwendung auch bei gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen möglich (Beblo et al., 2010). Der FLei wurde hinsichtlich der Itemkennwerte, interner Konsistenz und Split-Half-Reliabilität überprüft und durchgängig als gut bewertet (Beblo et al., 2010).

Der FLei ermittelt die Beeinflussung der Leistungsfähigkeit in den neuropsychologischen Funktionsskalen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktion anhand von 30 Fragen im Zeitraum der letzten sechs Monate. Darüber hinaus gibt es eine Kontrollskala mit 5 Fragen zum Ausschluss häufiger Alltagsdefizite von Neglect-Patienten. Die Bewertung erfolgte in fünf Stufen (0 = nie, 1 = selten, 2 = gelegentlich, 3 = häufig, 4 = sehr häufig). Zur Auswertung wurde ein Gesamtscore aus den Summescores der drei Skalen gebildet. Ein hoher Gesamtscore weist dabei auf eine stärkere Beeinträchtigung hin. Eine skalen-spezifische Auswertung wurde nicht empfohlen (Beblo et al., 2010). In Tabelle 6 werden die Skalen mit der jeweiligen Fragenanzahl dargestellt. Der Mittelwert des Gesamtscores der Mastozytose-Gruppe wurden mit dem der AD-Gruppe verglichen.

**Tab. 6:** Übersicht der Skalen des FLei

Skalen	Fragenanzahl
Aufmerksamkeit	10
Gedächtnis	10
Exekutivfunktion	10
Kontrollskala	5

## 2.6 Laborchemische Bestimmungen

Bei den Patienten der Mastozytose-Gruppe wurden zwei Serum-Röhrchen (à 7,5 ml) und ein EDTA-Röhrchen (7,5 ml) abgenommen. Die Verarbeitung der Proben erfolgte im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn. Zur Evaluation, ob B- oder C-Findings vorliegen oder weitere Organsysteme involviert sind, wurden Staging-Parameter bestimmt. Folgende Werte wurden dabei erhoben: großes Blutbild,  $\beta$ 2-Mikroglobulin, AP, Gesamtbilirubin, direktes und indirektes Bilirubin, GGT, LDH, Triglyceride, Cholesterin, Albumin und 25-Hydroxy-Vitamin-D. Zudem wurde der Tryptase-Wert zur korrekten Klassifikation bestimmt. Bei den Patienten der AD-Gruppe wurden ebenfalls die Tryptase-Werte erhoben.

## 2.7 Datenmanagement und statistische Auswertung

Die retrospektiv und prospektiv erhobenen Daten wurden in pseudonymisierter Form in einer Excel-Datei gesammelt. Die Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogrammes

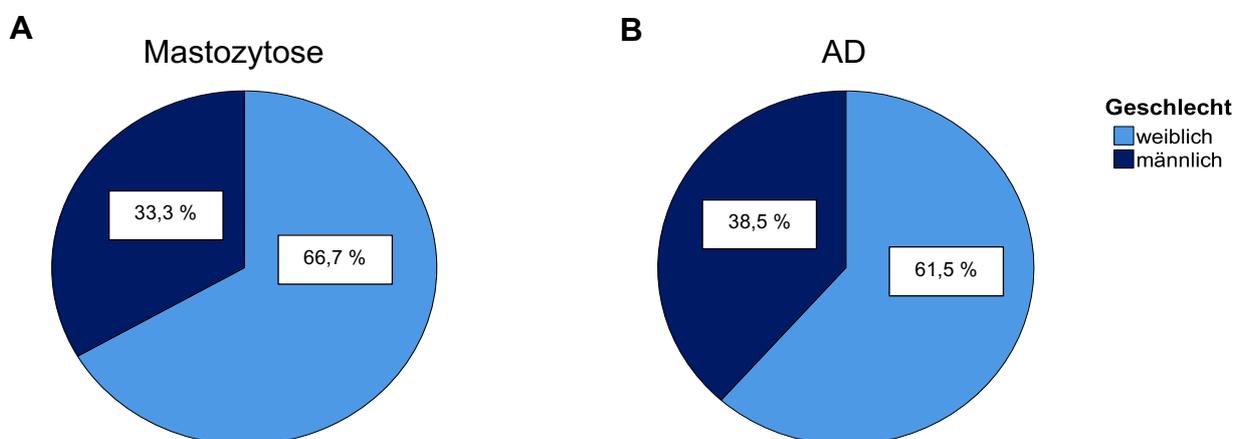
IBM SPSS Statistics für MacOS (Version 29.0.0.0). Zur Auswertung der Fragebögen wurden die Mittelwerte der einzelnen Skalen der Mastozytose- und der AD-Gruppe verglichen. Bei Vorliegen von Normalverteilung und Varianzhomogenität wurde der ungepaarte t-Test angewendet. Bei Nichtvorliegen der Voraussetzungen wurde der Mann-Whitney-U-Test gewählt. Weiterhin erfolgte eine statistische Auswertung der Skala psychisches Befinden (FLQA-d), der Beurteilung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität (VAS des FLQA-d) sowie des Gesamtscores des FLei. Dabei wurden demografische und klinische Variablen analysiert, um mögliche Einflussfaktoren auf das psychische Befinden, sowie die Einschätzung von Lebensqualität und kognitiver Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Mastozytose, zu identifizieren. Folgende Variablen wurden untersucht: Geschlecht, Alter, Subtyp (CM oder SM), kutane Beteiligung (CM und ISM mit kutaner Beteiligung), BMI, Tryptase-Wert, Erkrankungsdauer, Vorliegen von Anaphylaxien, Vorliegen von Osteopenie oder Osteoporose sowie die Häufigkeit von Schlafstörungen und Juckreiz. Das Alter wurde in drei Gruppen unterteilt: 21 - 40, 41 - 60 und 61 - 80 Jahre. Der BMI-Wert wurde in leichtes Untergewicht und Normalgewicht (17,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>), Präadipositas (25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (> 30,0 kg/m<sup>2</sup>) kategorisiert. Die Einteilung der Tryptase-Werte basiert auf dem Normwert (< 11,4 µg/l) und auf dem WHO-Diagnosekriterium der SM (> 20,0 µg/l) sowie dem Bereich dazwischen (11,4 - 19,9 µg/l). Die Erkrankungsdauer in Jahren unterteilte sich in folgende Intervalle: < 8, 8 - 15, 16 - 23 und > 24. Zur Auswertung der Mittelwerte von zwei unabhängigen Kategorien wurde bei Vorliegen von Normalverteilung und Varianzhomogenität der t-Test gewählt, bei Nichtvorliegen der Mann-Whitney-U-Test. Bei Vorhandensein von mehr als zwei Untergruppen wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) angewendet. Anstelle der ANOVA wurde bei Nichtvorliegen von Normalverteilung und Varianzhomogenität der Kruskal-Wallis-H-Test gewählt. Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

##### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

Die Mastozytose-Gruppe umfasste insgesamt 33 Patienten, wovon 22 Patienten (66,7 %) weiblichen Geschlechts waren und 11 männlichen Geschlechts (33,3 %) (Abbildung 2A). Somit ergab sich ein Geschlechtsverhältnis von 2:1 seitens des weiblichen Geschlechts. Die AD-Gruppe, welche insgesamt 26 Patienten umfasste, unterteilte sich in 16 weibliche (61,5 %) und 10 männliche (38,5 %) Patienten (Abbildung 2B).



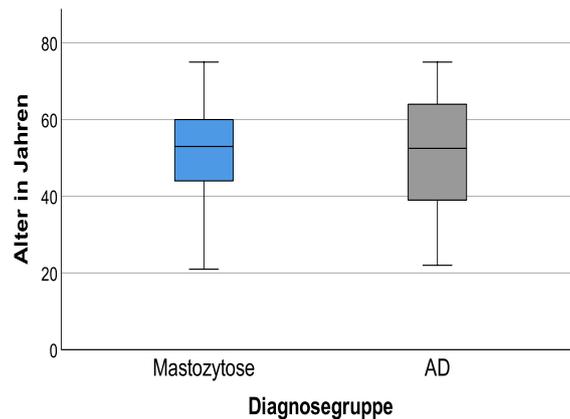
**Abb. 2:** Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs

**A:** Mastozytose-Gruppe

**B:** AD-Gruppe

##### 3.1.2 Altersverteilung

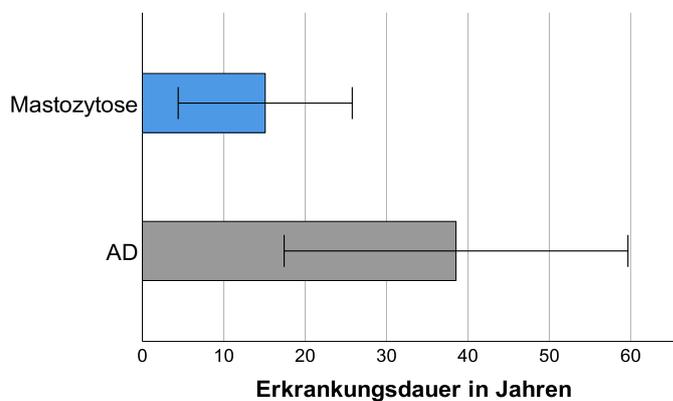
Das durchschnittliche Alter bei Studienteilnahme betrug in der Mastozytose-Gruppe  $52,1 \pm 12,5$  Jahre (MW  $\pm$  SD). Der jüngste Patient war 21 Jahre und der älteste 75 Jahre alt. Bei der AD-Gruppe bezifferte das Alter des jüngsten Patienten 22 Jahre und des ältesten ebenfalls 75 Jahre. Bei Studienteilnahme ergab sich in der AD-Gruppe ein durchschnittliches Alter von  $50,6 \pm 15,4$  Jahren. Beim Vergleich des Durchschnittsalters zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,692$ ). Die Altersverteilung wird grafisch in Abbildung 3 dargestellt.



**Abb. 3:** Alter bei Studienteilnahme in Jahren der Mastozytose- und AD-Gruppe

### 3.1.3 Erkrankungsdauer

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug in der Mastozytose-Gruppe  $15,1 \pm 10,7$  Jahre mit einem Minimum von 2 Jahren und einem Maximum von 45 Jahren. Bei der AD-Gruppe bezifferte die durchschnittliche Erkrankungsdauer  $38,5 \pm 21,1$  Jahre. Das Minimum lag bei 2 Jahren und das Maximum bei 74 Jahren. Abbildung 4 stellt die Erkrankungsdauer dar.

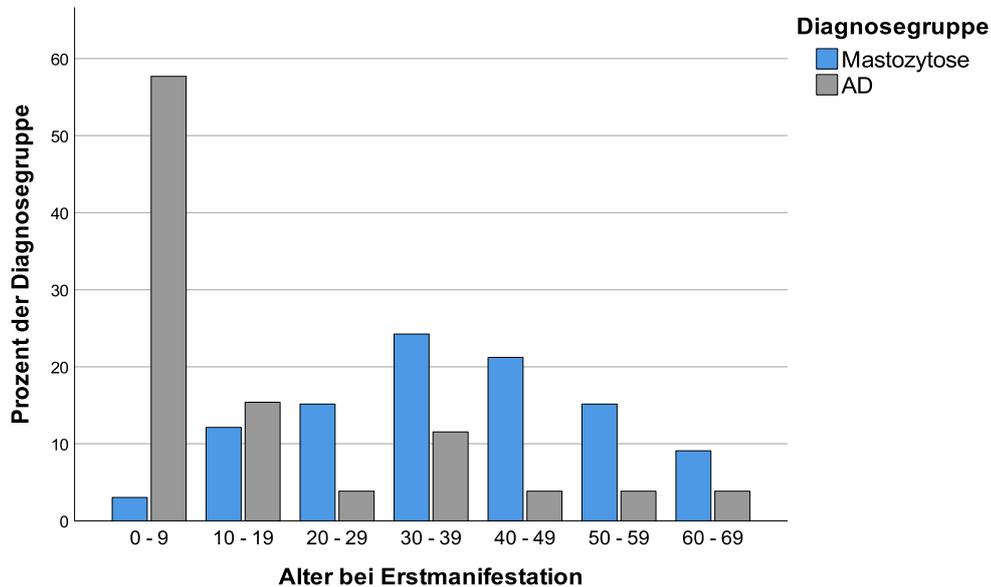


**Abb. 4:** Erkrankungsdauer in Jahren (MW und SD) der Mastozytose- und AD-Gruppe

### 3.1.4 Alter bei Erstmanifestation

Das Alter bei Erstmanifestation der Mastozytose betrug im Durchschnitt  $37,3 \pm 15,7$  Jahre. Es ergab sich eine Spannweite des Erstmanifestationsalters zwischen 6 und 68 Jahren. Ein Altersgipfel ließ sich in der Altersgruppe der 30 - 39-Jährigen beobachten (24,2 %)

(Abbildung 5). Die Patienten mit AD waren bei Erstmanifestation im Durchschnitt  $13,1 \pm 18,0$  Jahre alt. Es ließ sich ein deutlicher Altersgipfel in der Altersgruppe der 0 - 9-Jährigen identifizieren (57,7 %). Das Maximum des Erstmanifestationsalters lag bei 60 Jahren.



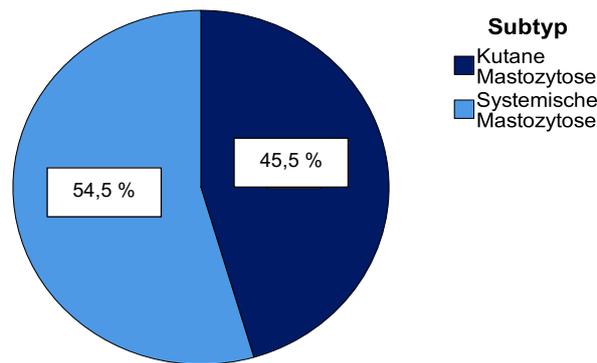
**Abb. 5:** Alter bei Erstmanifestation der Mastozytose- und AD-Gruppe nach Altersgruppen

### 3.1.5 Diagnosedauer

Die Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung betrug bei den Patienten mit Mastozytose im Durchschnitt  $5,6 \pm 8,2$  Jahre. Das Minimum lag bei null Jahren, wobei die Diagnose innerhalb von 12 Monaten nach Auftreten erster Symptome gestellt wurde. Das Maximum betrug 32 Jahre.

### 3.1.6 Diagnosesubtyp

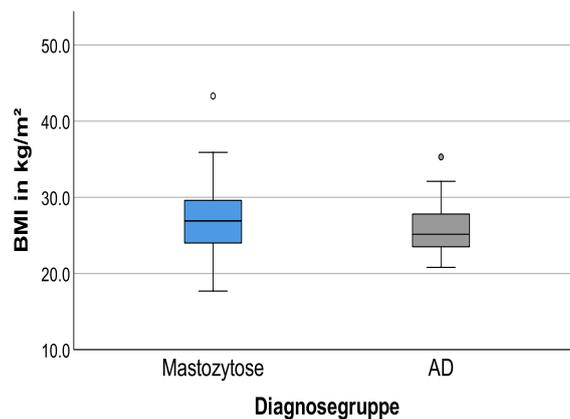
Von den 33 teilnehmenden Patienten mit Mastozytose litten, gemäß den WHO-Kriterien, 15 Patienten (45,5 %) an einer CM und 18 Patienten (54,5 %) an einer SM (Abbildung 6). Alle Patienten mit SM wurden als ISM subtypisiert. Andere Diagnosesubtypen, wie z.B. die ASM oder die MCL, kamen in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht vor. Von den 18 Patienten mit ISM wiesen 11 Patienten (61,1 %) eine kutane Beteiligung auf.



**Abb. 6:** Diagnosesubtypen der Mastozytose-Gruppe

### 3.1.7 BMI

Der BMI der Mastozytose-Gruppe betrug im Durchschnitt  $26,86 \pm 5,28 \text{ kg/m}^2$  und lag damit im Bereich der Präadipositas. Das Minimum betrug  $17,7 \text{ kg/m}^2$ , das Maximum  $43,3 \text{ kg/m}^2$  (Abbildung 7). Insgesamt lagen 12 Patienten (36,4 %) im Bereich der Präadipositas ( $\text{BMI} > 25,0 \text{ kg/m}^2$ ) und 7 Patienten (21,2 %) im Bereich der Adipositas ( $\text{BMI} > 30,0 \text{ kg/m}^2$ ). Im Bereich des Untergewichts ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) lagen zwei Patienten (6,1 %). Bei der AD-Gruppe lag der durchschnittliche BMI ebenfalls im Bereich der Präadipositas mit  $26,01 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$ . Das Minimum betrug  $20,8 \text{ kg/m}^2$ , das Maximum  $35,5 \text{ kg/m}^2$ .



**Abb. 7:** BMI in  $\text{kg/m}^2$  der Mastozytose- und AD-Gruppe

### 3.1.8 *KIT* D816V-Mutation

Es erfolgte bei 21 Patienten (63,6 %) der Mastozytose-Gruppe keine Mutationsdiagnostik. Bei 6 Patienten (18,2 %) lag eine *KIT* D816V-Mutation im KM vor. Bei ebenfalls 6 Patienten (18,2 %) wurde diese ausgeschlossen.

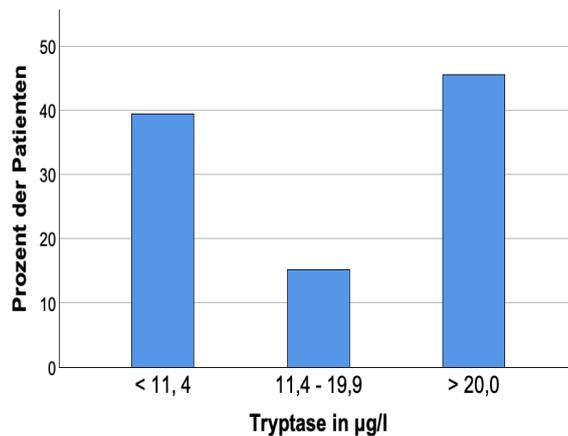
### 3.1.9 Anaphylaxien und Knochenbeteiligung

Insgesamt erlitten 14 Mastozytose-Patienten (42,4 %) Anaphylaxien. Bei 12 Patienten (36,4 %) traten diese nach Wespenstichen auf. Im Rahmen eines Bienenstichs erlitt ein Patient (3,0 %) eine Anaphylaxie. Bei einem weiteren Patienten (3,0 %) trat sie im Zusammenhang mit einer Medikamenteneinnahme auf.

Eine Knochenbeteiligung konnte bei 6 Patienten (18,2 %) nachgewiesen werden. Dabei litten 4 Patienten (12,1 %) an einer Osteopenie und 2 Patienten (6,1 %) an einer Osteoporose.

### 3.1.10 Tryptase und Staging-Parameter

Der Median der Tryptase-Werte bei der Mastozytose-Gruppe lag bei 16,5 µg/l (Interquartilsabstand (IQR) 8,4 - 33,0). Das Minimum betrug 4,1 µg/l und das Maximum 155,0 µg/l (Tabelle 7). Die Tryptase-Werte wurden in verschiedene Gruppen unterteilt: < 11,4 µg/l, 11,4 - 19,9 µg/l und > 20,0 µg/l (Abbildung 8). 13 Patienten (39,4 %) zeigten Tryptase-Werte unter 11,4 µg/l auf. Werte zwischen 11,4 und 19,9 µg/l wiesen 5 Patienten (15,2 %) auf. Die größte Gruppe bildeten 15 Patienten (45,5 %) mit Tryptase-Werten über 20,0 µg/l. Lediglich zwei Patienten wiesen dabei Tryptase-Werte von über 100,0 µg/l auf. Bei der AD-Gruppe lag der Tryptase-Wert bei allen teilnehmenden Patienten unter 11,4 µg/l. Der Median betrug 4,4 µg/l (IQR 3,95 - 5,95) mit einem Minimum bei 2,3 µg/l und einem Maximum bei 7,5 µg/l. Beim Vergleich der Tryptase-Werte der Mastozytose- und AD-Gruppe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ). Eine Übersicht der Ergebnisse der laborchemischen Bestimmungen (großen Blutbilds und weiterer Staging-Parameter) der Mastozytose-Gruppe wird in Tabelle 7 - 9 dargestellt. Es wurde bei keinem Patienten ein für die C-Findings relevanter Befund erhoben.



**Abb. 8:** Verteilung der Tryptase-Werte der Mastozytose-Gruppe

**Tab. 7:** Ergebnisse der Bestimmung der Staging-Parameter der Mastozytose-Gruppe

Pat#	Try	β2	GBIL	IBIL	DBIL	GGT	AP	LDH	TG	CHOL	ALB	VitD
1	5,8	1,92	0,41	0,21	0,20	7	52	206	55	125	43,0	22,9
2	71,6	2,33	0,74	0,47	0,27	10	99	235	48	166	49,3	49,3
3	72,8	2,00	0,52	0,30	0,22	166	60	225	194	247	46,0	47,5
4	24,5	1,74	<0,15	-	<0,09	10	43	188	147	181	42,8	21,0
5	9,1	2,14	0,50	0,32	0,18	18	63	263	114	254	40,9	50,9
6	21,0	1,90	0,45	0,27	0,18	44	81	201	448	192	45,5	16,9
7	17,4	1,56	0,51	0,28	0,23	9	68	153	46	156	47,4	30,0
8	33,0	2,28	0,47	0,25	0,22	25	100	171	104	181	46,7	43,9
9	20,0	1,68	0,34	0,18	0,16	12	63	200	186	225	43,3	32,8
10	80,9	2,83	0,72	0,39	0,33	15	108	199	47	100	46,5	33,4
11	16,5	1,92	0,53	0,30	0,23	16	89	148	112	178	46,8	17,3
12	29,3	2,03	0,62	0,39	0,23	31	94	163	125	188	45,3	28,3
13	14,7	1,49	0,25	0,14	0,11	21	88	193	139	223	44,7	19,8
14	6,6	2,23	0,16	-	<0,09	19	76	228	127	260	47,6	23,7
15	45,3	1,65	0,34	0,21	0,13	190	64	200	248	192	44,7	20,7
16	5,6	1,59	0,31	0,17	0,14	58	121	176	132	261	45,6	60,3
17	8,4	1,47	0,64	0,39	0,25	13	59	158	101	168	45,3	41,8
18	34,4	2,06	0,37	0,21	0,16	63	81	170	158	199	46,2	45,2
19	13,9	1,41	0,34	0,19	0,15	20	70	178	85	210	53,5	30,8
20	8,4	1,45	0,42	0,26	0,16	23	67	220	120	232	50,8	11,1
21	7,6	1,42	0,26	0,15	0,11	13	96	171	285	321	39,5	47,7
22	13,5	2,41	0,77	0,46	0,31	22	78	205	164	133	47,2	36,4
23	9,6	1,42	0,25	0,14	0,11	52	74	182	311	214	46,0	18,9
24	6,5	1,59	0,83	0,52	0,31	35	83	186	99	212	46,9	18,4
25	4,4	1,44	0,39	0,22	0,17	17	49	169	82	236	50,5	24,4
26	4,1	1,21	0,48	0,28	0,20	18	51	239	54	249	52,5	34,4
27	46,7	2,07	0,92	0,60	0,32	18	81	163	153	164	45,9	34,9
28	27,0	1,42	0,44	0,24	0,20	55	72	167	126	158	48,8	19,7
29	155,0	1,91	0,27	0,13	0,14	67	86	175	208	168	50,6	32,3
30	116,0	1,79	0,40	0,23	0,17	12	90	126	130	197	47,0	42,8
31	5,6	1,34	0,37	0,20	0,17	15	53	186	77	236	45,3	28,4
32	10,0	1,71	0,45	0,29	0,16	12	68	160	168	239	43,3	28,9
33	28,0	1,51	0,53	0,32	0,21	22	70	201	79	149	50,3	23,4

**Abkürzungen:** ALB, Albumin in g/l; AP, Alkalische Phosphatase in U/l; CHOL, Cholesterin in mg/dl; DBIL, Bilirubin direkt in mg/dl; GBIL, Gesamtbilirubin in mg/dl; GGT, Gamma-Glutamyltransferase in U/l; IBIL, Bilirubin indirekt in mg/dl; LDH, Laktat-Dehydrogenase in U/l; TG, Triglyceride in mg/dl; Try, Tryptase in µg/l; VitD, 25-Hydroxy-Vitamin-D in ng/ml; β2, β2-Mikroglobulin in mg/l

**Tab. 8:** Ergebnisse des großen Blutbilds der Mastozytose-Gruppe (1/2)

Pat#	LEU	ERY	Hb	HKT	MCV	MCH	MCHC	THRO
1	7,36	4,7	13,3	40	84	28	33	232
2	4,55	4,5	14,5	42	92	32	35	269
3	4,94	4,8	16,3	46	97	34	35	192
4	9,19	4,3	13,1	38	89	30	34	296
5	7,51	4,2	13,8	40	95	33	34	225
6	9,57	4,9	15,8	47	94	32	34	228
7	7,77	4,9	14,1	42	85	29	34	298
8	5,55	4,5	13,7	40	90	30	34	350
9	5,63	5,1	14,7	44	87	29	33	190
10	7,52	4,8	15,4	47	99	32	33	417
11	5,17	4,2	14,0	41	98	33	34	259
12	6,98	5,0	15,4	45	90	31	35	212
13	6,14	4,3	13,3	38	89	31	35	365
14	6,28	4,8	14,2	43	90	30	33	238
15	5,80	4,9	15,0	44	90	31	34	222
16	9,01	4,7	14,6	44	94	31	33	171
17	4,58	4,4	12,6	38	86	29	33	257
18	5,97	4,4	13,9	42	96	32	33	310
19	4,42	4,5	14,2	41	91	32	35	229
20	8,21	4,9	14,9	42	86	31	35	269
21	10,30	3,8	12,3	36	94	32	35	298
22	6,05	5,0	15,0	45	92	30	33	324
23	6,84	4,9	13,9	41	84	28	34	251
24	6,52	5,2	16,0	47	92	31	34	253
25	6,93	4,6	12,6	40	86	27	32	236
26	5,35	4,4	13,7	40	92	31	34	290
27	8,94	5,1	15,5	46	89	30	34	240
28	5,19	4,9	14,8	43	87	35	34	230
29	2,94	4,7	14,8	42	90	31	35	241
30	7,78	4,5	13,4	40	90	30	34	387
31	7,34	4,3	13,4	40	93	31	34	341
32	5,01	4,5	14,5	42	92	32	35	249
33	5,19	5,1	14,8	43	85	29	34	265

Abkürzungen: ERY, Erythrozyten  $\times 10^{12}$  /l; Hb, Hämoglobin in g/dl; HKT, Hämatokrit in %; LEU, Leukozyten  $\times 10^9$  /l; MCH, Mittleres Korpuskuläres Hämoglobin in pg; MCHC, Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration in g/dl; MCV, Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen in fl; THRO, Thrombozyten  $\times 10^9$  /l

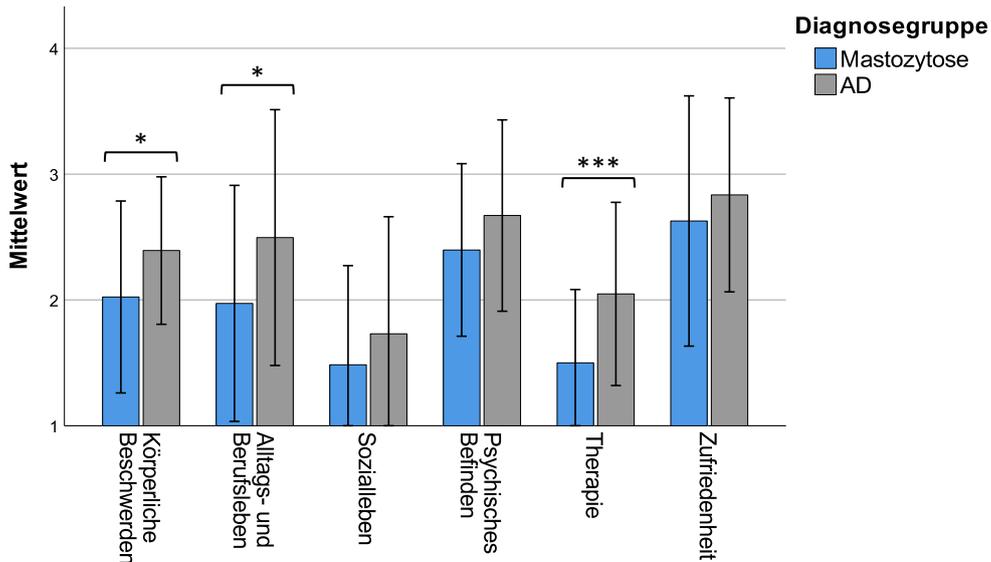
**Tab. 9:** Ergebnisse des großen Blutbilds der Mastozytose-Gruppe (2/2)

Pat#	NEU	LYM	MON	EOS	BAS	IG
1	4,17 (56,7)	2,29 (31,1)	0,65 (8,8)	0,16 (2,2)	0,09 (1,2)	0,02 (0,3)
2	2,47 (54,3)	1,65 (36,3)	0,32 (7,0)	0,10 (2,2)	0,01 (0,2)	0,01 (0,2)
3	2,01 (40,7)	2,08 (42,1)	0,54 (10,9)	0,26 (5,3)	0,05 (1,0)	0,01 (0,2)
4	5,55 (60,5)	3,09 (33,6)	0,48 (5,2)	0,05 (0,05)	0,02 (0,2)	0,03 (0,3)
5	4,25 (56,6)	2,38 (31,7)	0,54 (7,2)	0,31 (4,1)	0,03 (0,4)	0,07 (0,9)
6	5,26 (55,0)	3,37 (35,2)	0,80 (8,4)	0,11 (1,1)	0,03 (0,3)	0,03 (0,3)
7	4,94 (63,6)	2,10 (27,0)	0,42 (5,4)	0,25 (3,2)	0,06 (0,8)	0,03 (0,4)
8	2,56 (46,1)	2,11 (38,0)	0,32 (5,8)	0,51 (9,2)	0,05 (0,9)	0,01 (0,2)
9	3,27 (58,1)	1,87 (33,2)	0,39 (6,9)	0,08 (1,4)	0,02 (0,4)	0,02 (0,4)
10	4,37 (58,2)	2,34 (31,1)	0,55 (7,3)	0,22 (2,9)	0,04 (0,5)	0,05 (0,7)
11	3,48 (67,3)	1,22 (23,6)	0,39 (7,5)	0,06 (1,2)	0,02 (0,4)	0,02 (0,4)
12	4,30 (61,6)	1,71 (24,5)	0,53 (7,6)	0,42 (6,0)	0,02 (0,3)	0,01 (0,1)
13	3,89 (63,3)	1,62 (26,4)	0,52 (8,5)	0,06 (1,0)	0,05 (0,8)	0,02 (0,3)
14	3,12 (49,7)	2,51 (40,0)	0,44 (7,0)	0,16 (2,5)	0,05 (0,8)	0,02 (0,3)
15	3,40 (58,7)	1,87 (32,2)	0,39 (6,7)	0,08 (1,4)	0,06 (1,0)	0,01 (0,2)
16	6,38 (70,7)	1,87 (20,8)	0,56 (6,2)	0,14 (1,6)	0,06 (0,7)	0,03 (0,3)
17	2,37 (51,7)	1,86 (40,6)	0,26 (5,7)	0,06 (1,3)	0,03 (0,7)	0,02 (0,4)
18	3,20 (53,6)	2,11 (35,3)	0,41 (6,9)	0,20 (3,4)	0,05 (0,8)	0,03 (0,5)
19	2,90 (65,6)	0,93 (21,0)	0,30 (6,8)	0,25 (5,7)	0,04 (0,9)	0,01 (0,2)
20	5,76 (70,2)	1,90 (23,1)	0,38 (4,6)	0,13 (1,6)	0,04 (0,5)	0,03 (0,4)
21	7,69 (76,6)	1,61 (16,1)	0,65 (6,5)	0,05 (0,5)	0,03 (0,3)	0,22 (2,2)
22	3,14 (51,9)	1,91 (31,6)	0,67 (11,1)	0,25 (4,1)	0,06 (1,0)	0,02 (0,3)
23	4,17 (61,0)	2,24 (32,7)	0,26 (3,8)	0,12 (1,8)	0,02 (0,3)	0,03 (0,4)
24	3,98 (61,0)	1,56 (23,9)	0,47 (7,2)	0,43 (6,6)	0,07 (1,1)	0,01 (0,2)
25	4,82 (69,6)	1,69 (24,4)	0,32 (4,6)	0,03 (0,4)	0,03 (0,4)	0,04 (0,6)
26	3,46 (64,8)	1,44 (26,9)	0,35 (6,5)	0,05 (0,9)	0,04 (0,7)	0,01 (0,2)
27	4,54 (50,8)	3,29 (36,8)	0,83 (9,3)	0,21 (2,3)	0,05 (0,6)	0,02 (0,2)
28	2,89 (55,8)	1,71 (32,9)	0,49 (9,4)	0,08 (1,5)	0,01 (0,2)	0,01 (0,2)
29	1,18 (40,2)	1,49 (50,7)	0,18 (6,1)	0,07 (2,4)	0,01 (0,3)	0,01 (0,3)
30	5,06 (65,0)	2,25 (28,9)	0,36 (4,6)	0,06 (0,8)	0,02 (0,3)	0,03 (0,4)
31	4,30 (58,6)	2,33 (31,7)	0,57 (7,8)	0,08 (1,1)	0,03 (0,4)	0,03 (0,4)
32	2,65 (52,9)	1,77 (35,3)	0,43 (8,6)	0,15 (3,0)	0,00 (0,0)	0,01 (0,2)
33	2,69 (51,8)	1,99 (38,3)	0,32 (6,2)	0,12 (2,3)	0,03 (0,6)	0,04 (0,8)

Abkürzungen: BASO, Basophile  $\times 10^9 / l$  (%); EOS, Eosinophile  $\times 10^9 / l$  (%); IG, Immature Granulozyten  $\times 10^9 / l$  (%); LYM, Lymphozyten  $\times 10^9 / l$  (%); MON, Monozyten  $\times 10^9 / l$  (%); NEU, Neutrophile  $\times 10^9 / l$  (%)

### 3.2 Ergebnisse des FLQA-d

Der FLQA-d erfasst Einschränkungen der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen. Alle Subtypen der Mastozytose-Gruppe wurden gemeinsam ausgewertet und mit den Werten der AD-Kontrollgruppe verglichen. In Abbildung 9 werden die Mittelwerte der einzelnen Skalen des FLQA-d vergleichend dargestellt.



**Abb. 9:** Skalen des FLQA-d der Mastozytose-Gruppe verglichen mit den Werten der AD-Gruppe (MW und SD)

Die Skala verläuft von 1 (nie/gar nicht), 2 (selten/etwas), 3 (manchmal/mäßig), 4 (häufig/ziemlich) bis 5 (immer/sehr). Höhere Werten weisen auf eine geringere Lebensqualität in diesem Bereich hin. \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$

#### 3.2.1 Körperliche Beschwerden

Im Bereich körperliche Beschwerden lag der MW der Mastozytose-Gruppe bei  $2,03 \pm 0,76$  und der der AD-Gruppe bei  $2,39 \pm 0,59$  (Abbildung 9, Tabelle 10). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ( $p = 0,013$ ).

#### 3.2.2 Alltags-und Berufsleben

Im Alltags- und Berufsleben zeigte sich bei der AD-Gruppe eine höhere Einschränkung der Lebensqualität (MW =  $2,50 \pm 1,02$ ), verglichen mit der Mastozytose-Gruppe (MW =  $1,97 \pm 0,94$ ) (Abbildung 9, Tabelle 10). Bei der Untersuchung der Mittelwerte ergab sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,036$ ).

### 3.2.3 Sozialleben

Im Bereich des Soziallebens zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,085$ ) (Tabelle 10). Der MW der Mastozytose-Gruppe lag dabei bei  $1,48 \pm 0,79$  und der MW der AD-Gruppe bei  $1,73 \pm 0,93$  (Abbildung 9).

### 3.2.4 Psychisches Befinden

Der MW der Skala psychisches Befinden lag bei der Mastozytose-Gruppe bei  $2,40 \pm 0,69$  und bei der AD-Gruppe bei  $2,67 \pm 0,76$  (Abbildung 9, Tabelle 10). Mit einem p-Wert von  $0,152$  konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

### 3.2.5 Therapie

Im Bereich der Therapie konnte bei der AD-Gruppe eine signifikant höhere Einschränkung nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). Der MW der AD-Gruppe betrug  $2,05 \pm 0,73$  und der der Mastozytose-Gruppe  $1,50 \pm 0,58$  (Abbildung 9, Tabelle 10).

### 3.2.6 Zufriedenheit

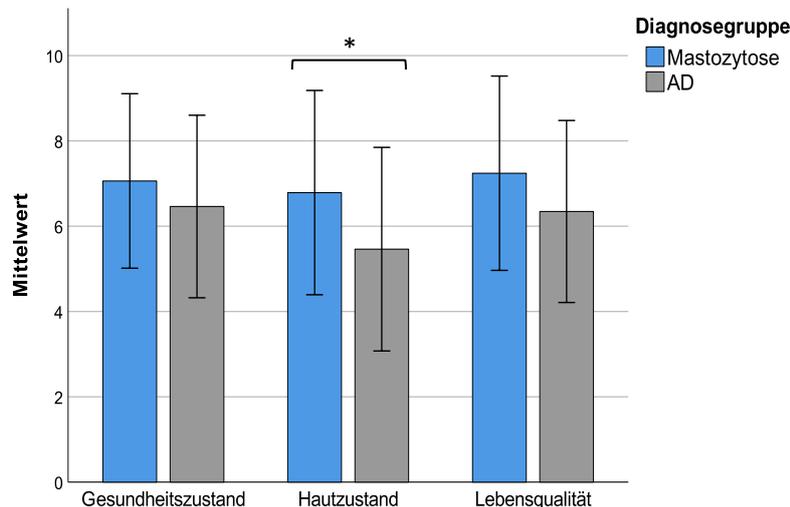
Der MW der Skala Zufriedenheit lag bei der AD-Gruppe bei  $2,84 \pm 0,77$ . Mit einem MW von  $2,63 \pm 0,99$  gab die Mastozytose-Gruppe in dieser Skala den höchsten Wert an und somit die höchste Beeinträchtigung. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden ( $p = 0,385$ ) (Abbildung 9, Tabelle 10).

**Tab. 10:** Ergebnisse der Skalen des FLQA-d der Mastozytose- und AD-Gruppe

	Mastozytose (n=33)				AD (n=26)				p-Wert
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	
Körperliche Beschwerden	2,03	0,76	1,00	4,14	2,39	0,59	1,43	3,43	0,013
Alltags- und Berufsleben	1,97	0,94	1,00	4,60	2,50	1,02	1,10	4,70	0,036
Sozialleben	1,48	0,79	1,00	4,33	1,73	0,93	1,00	4,50	0,085
Psychisches Befinden	2,40	0,69	1,22	3,56	2,67	0,76	1,11	5,00	0,152
Therapie	1,50	0,58	1,00	3,25	2,05	0,73	1,00	4,25	< 0,001
Zufriedenheit	2,63	0,99	1,00	4,86	2,84	0,77	1,29	4,57	0,385

### 3.2.7 Beurteilung Gesundheitszustand, Hautzustand und Lebensqualität

Am Ende des FLQA-d wurden die Patienten bezüglich der Beurteilung Ihres Gesundheitszustands befragt. Dabei beantworteten die Patienten eine VAS zum Gesundheitszustand, Hautzustand und zur Lebensqualität insgesamt. Die einzelnen MW, sowie die SD, der Mastozytose- und AD-Gruppe werden in Abbildung 10 dargestellt. Die AD-Gruppe beurteilte ihren Gesundheitszustand hinsichtlich der Haut im Durchschnitt mit 5,46 und die Mastozytose-Gruppe mit 6,79. Es zeigte sich eine signifikant schlechtere Einschätzung des Hautzustands seitens der AD-Gruppe ( $p = 0,037$ ) (Tabelle 11). Bei der Beurteilung des Gesundheitszustands allgemein ( $p = 0,227$ ) und der Lebensqualität insgesamt ( $p = 0,100$ ) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mastozytose- und der AD-Gruppe nachgewiesen werden.



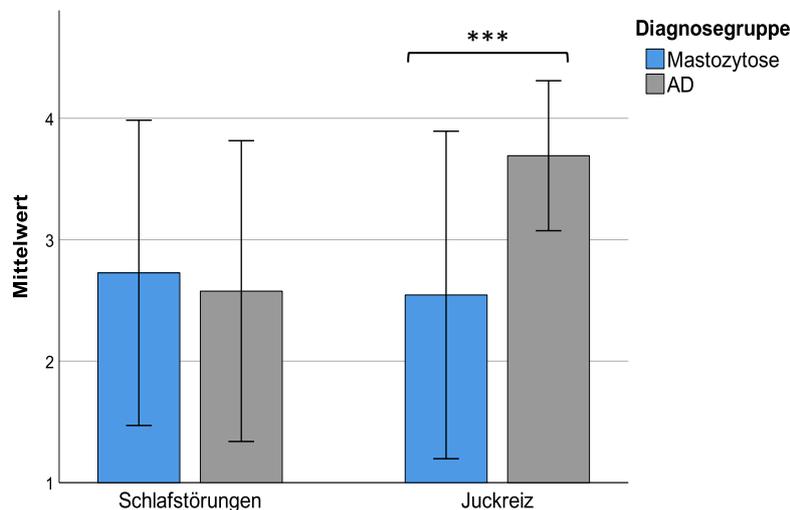
**Abb. 10:** Beurteilung Gesundheitszustand, Hautzustand und Lebensqualität der Mastozytose-Gruppe verglichen mit den Werten der AD-Gruppe (MW und SD). Die Skala verläuft von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut). Ein höherer Wert weist auf eine höhere Zufriedenheit in diesem Bereich hin. \*  $p < 0,05$

**Tab. 11:** Beurteilung Gesundheitszustand, Hautzustand und Lebensqualität der Mastozytose- und AD-Gruppe

	Mastozytose (n=33)				AD (n=26)				p-Wert
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	
Gesundheitszustand	7,06	2,05	2	10	6,46	2,14	2	10	0,227
Hautzustand	6,79	2,40	1	10	5,46	2,39	0	10	0,037
Lebensqualität	7,24	2,28	3	10	6,35	2,13	1	9	0,100

### 3.2.8 Schlafstörungen und Juckreiz

Aus der Skala Körperliche Beschwerden des FLQA-d wurden die Items Schlafstörungen und Juckreiz gesondert analysiert. Dabei ergab sich im Bereich des Juckreizes ein MW von 3,69 bei der AD-Gruppe und von 2,52 bei der Mastozytose-Gruppe (Abbildung 11, Tabelle 12). Somit klagte die AD-Gruppe signifikant häufiger über Juckreiz als die Mastozytose-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Im Bereich der Schlafstörungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,689$ ) (Tabelle 12). Insgesamt gaben jedoch 9 Patienten (27,3 %) mit Mastozytose an, häufig oder immer unter Schlafstörungen zu leiden. Bei der AD-Gruppe betrug dieser Wert 26,9 %. Ebenfalls litten 9 Patienten (27,3 %) mit Mastozytose häufig oder immer unter Juckreiz.



**Abb. 11:** Häufigkeit von Schlafstörungen und Juckreiz der Mastozytose-Gruppe verglichen mit den Werten der AD-Gruppe (MW und SD)

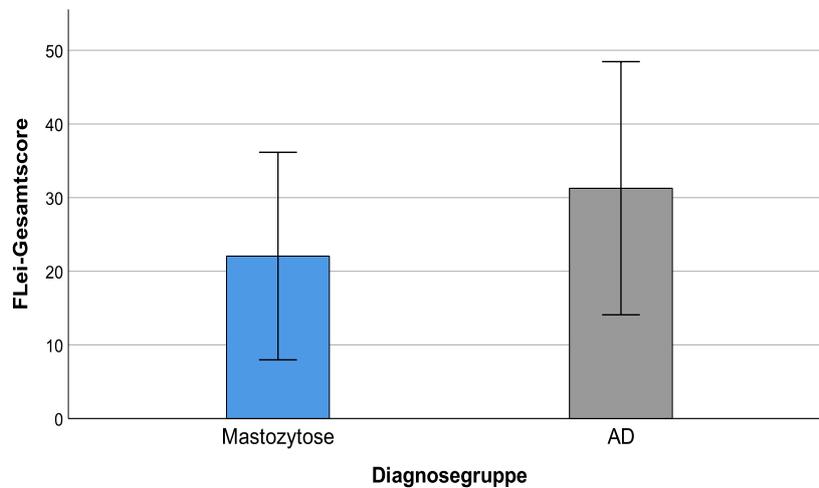
Die Skala der Häufigkeit der Symptome verläuft von 1 (nie), 2 (selten), 3 (manchmal), 4 (häufig) bis 5 (immer). Höhere Werte weisen somit auf eine höhere Beeinträchtigung hin. \*\*\*  $p < 0,001$

**Tab. 12:** Ergebnisse der Items Schlafstörungen und Juckreiz der Mastozytose- und AD-Gruppe

	Mastozytose (n=33)				AD (n=26)				p-Wert
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	
Schlafstörungen	2,73	1,26	1	5	2,58	1,24	1	5	0,689
Juckreiz	2,55	1,35	1	5	3,69	0,62	2	5	< 0,001

### 3.3 Ergebnisse des FLei

Der Gesamtscore des FLei lag bei der Mastozytose-Gruppe im Durchschnitt bei  $22,06 \pm 14,09$  (Abbildung 12). Das Minimum betrug 0 und das Maximum 57. Bei der AD-Gruppe zeigte sich eine höhere Beeinträchtigung der subjektiv erlebten kognitiven Leistungsfähigkeit mit einem MW von  $31,27 \pm 17,19$ . Das Minimum lag bei 3 und das Maximum bei 81. Beim Vergleich der MW zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,041$ ).



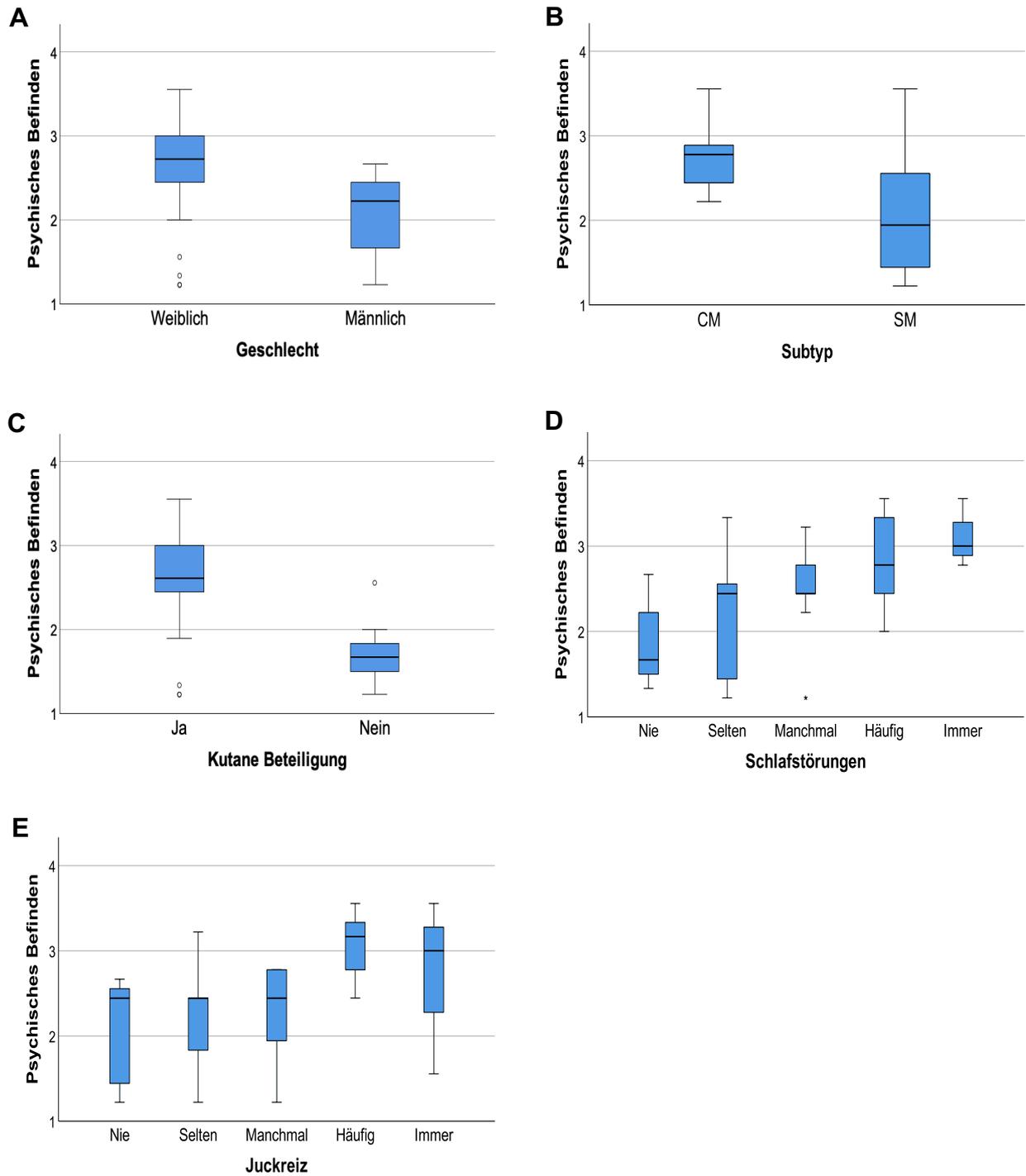
**Abb. 12:** Gesamtscore des FLei der Mastozytose- und AD-Gruppe (MW und SD) ( $p = 0,041$ )

Ein höherer Gesamtscore weist auf eine stärkere subjektiv erlebte kognitive Beeinträchtigung hin.

### 3.4 Statistische Analysen möglicher Einflussfaktoren

#### 3.4.1 Analyse der Skala psychisches Befinden

Es zeigte sich eine signifikant geringere Lebensqualität hinsichtlich des psychischen Befindens bei Patienten mit weiblichem Geschlecht, verglichen mit Patienten männlichen Geschlechts ( $p = 0,044$ ) (Abbildung 13A). Patienten mit CM beklagten eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität im psychischen Befinden ( $p = 0,005$ ) (Abbildung 13B). Ebenfalls empfanden Patienten, die eine kutane Beteiligung aufwiesen, eine niedrigere Lebensqualität im Bereich des psychischen Befindens ( $p = 0,007$ ) (Abbildung 13C). Keine signifikanten Unterschiede konnte zwischen den Untergruppen der Altersverteilung ( $p = 0,089$ ), des BMIs ( $p = 0,218$ ) und der Erkrankungsdauer ( $p = 0,662$ ) nachgewiesen werden (Tabelle 13). In gleicher Weise zeigte das Vorliegen von Anaphylaxien ( $p = 0,288$ ) und von Osteopenie oder Osteoporose ( $p = 0,745$ ) keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrnehmung der Lebensqualität hinsichtlich des psychischen Befindens. Jedoch wiesen Patienten, die häufiger an Schlafstörungen litten, ein signifikant niedrigeres psychisches Befinden auf ( $p = 0,032$ ) (Abbildung 13D). Mit aufsteigender Häufigkeit von Juckreiz beklagten die Patienten eine geringere Lebensqualität im Bereich des psychischen Befindens ( $p = 0,046$ ) (Abbildung 13E). Tabelle 13 stellt vollständig MW, SD und p-Werte der untersuchten Variablen und ihrer Kategorien dar.



**Abb. 13:** Psychisches Befinden (Skalenmittelwerte) stratifiziert nach demografischen und klinischen Variablen bei Patienten mit Mastozytose  
Höhere Werte weisen auf eine höhere Beeinträchtigung hin.

**A:** Geschlecht ( $p = 0,044$ )

**B:** Subtyp ( $p = 0,005$ )

**C:** Kutane Beteiligung ( $p = 0,007$ )

**D:** Schlafstörungen ( $p = 0,032$ )

**E:** Juckreiz ( $p = 0,046$ )

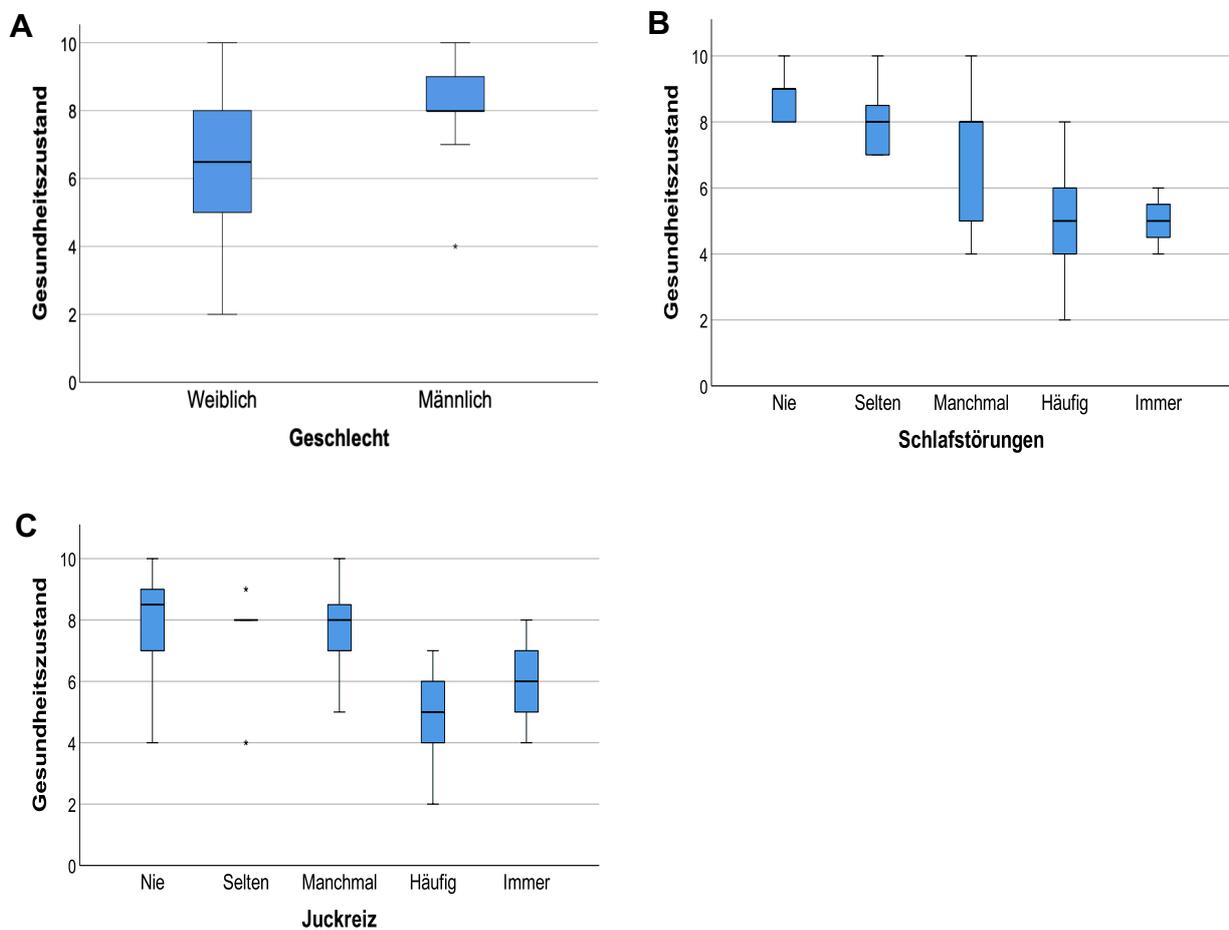
**Tab. 13:** Psychisches Befinden: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen

Variable	Kategorie	Psychisches Befinden		p-Wert
		MW	SD	
Geschlecht	Männlich (n=11)	2,06	0,50	0,044
	Weiblich (n=22)	2,57	0,71	
Alter (Jahre)	21 – 40 (n=4)	2,67	1,00	0,089
	41 – 60 (n=22)	2,48	0,65	
	61 – 80 (n=7)	1,97	0,49	
Subtyp	CM (n=15)	2,77	0,37	0,005
	SM (n=18)	2,09	0,74	
Kutane Beteiligung	Ja (n=26)	2,58	0,63	0,007
	Nein (n=7)	1,73	0,43	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,5 – 24,9 (n=14)	2,46	0,78	0,218
	25,0 – 29,9 (n=12)	2,18	0,53	
	> 30,0 (n=7)	2,65	0,69	
Tryptase (µg/l)	< 11,4 (n=13)	2,62	0,51	0,203
	11,4 – 19,9 (n=5)	2,38	0,93	
	> 20 (n=15)	2,21	0,72	
Erkrankungsdauer (Jahre)	< 8 (n=9)	2,33	0,85	0,662
	8 – 15 (n=10)	2,54	0,55	
	16 – 23 (n=8)	2,08	0,72	
	> 24 (n=6)	2,67	0,54	
Anaphylaxie	Ja (n=14)	2,24	0,72	0,288
	Nein (n=19)	2,51	0,66	
Osteopenie / Osteoporose	Ja (n=6)	2,48	0,87	0,745
	Nein (n=27)	2,38	0,66	
Schlafstörungen	Nie (n=7)	1,87	0,54	0,032
	Selten (n=7)	2,14	0,80	
	Manchmal (n=10)	2,48	0,53	
	Häufig (n=6)	2,81	0,57	
	Immer (n=3)	3,11	0,40	
Juckreiz	Nie (n=10)	2,12	0,59	0,046
	Selten (n=7)	2,21	0,65	
	Manchmal (n=7)	2,27	0,62	
	Häufig (n=6)	3,07	0,41	
	Immer (n=3)	2,70	1,03	

### 3.4.2 Analyse der Beurteilung des Gesundheitszustands

Weibliche Patienten mit Mastozytose stufen ihren Gesundheitszustand signifikant schlechter ein als männliche Patienten ( $p = 0,039$ ) (Abbildung 14A). Mastozytose-Patien-

ten, die häufiger an Schlafstörungen litten, beurteilten ihren Gesundheitszustand signifikant niedriger ( $p = 0,005$ ) (Abbildung 14B). Eine schlechtere Beurteilung des Gesundheitszustands konnte ebenso für die aufsteigende Symptommhäufigkeit von Juckreiz nachgewiesen werden ( $p = 0,036$ ) (Abbildung 14C). Keine signifikanten Unterschiede konnten bei Analyse der folgenden Variablen nachgewiesen werden: Alter ( $p = 0,741$ ), Subtyp ( $p = 0,439$ ), BMI ( $p = 0,451$ ), Tryptase ( $p = 0,979$ ), Erkrankungsdauer ( $p = 0,183$ ), Vorliegen von Anaphylaxien ( $p = 0,786$ ) oder Osteopenie / Osteoporose ( $p = 0,757$ ). Tabelle 14 zeigt die MW, SD und p-Werte der einzelnen Variablen und ihrer Kategorien.



**Abb. 14:** Beurteilung des Gesundheitszustands stratifiziert nach klinischen und demografischen Variablen bei Patienten mit Mastozytose  
Ein höherer Wert weist auf eine höhere Zufriedenheit hin.

**A:** Geschlecht ( $p = 0,039$ )

**B:** Schlafstörungen ( $p = 0,005$ )

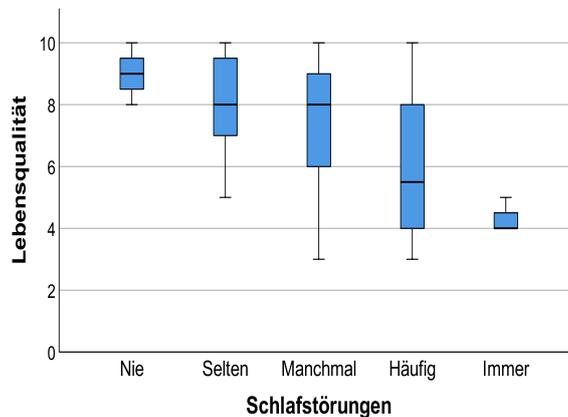
**C:** Juckreiz ( $p = 0,036$ )

**Tab. 14:** Beurteilung des Gesundheitszustands: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen

Variable	Kategorie	Gesundheitszustand		p-Wert
		MW	SD	
Geschlecht	Männlich (n=11)	8,09	1,64	0,039
	Weiblich (n=22)	6,55	2,06	
Alter (Jahre)	21 – 40 (n=4)	6,25	3,30	0,741
	41 – 60 (n=22)	7,05	1,94	
	61 – 80 (n=7)	7,57	1,72	
Subtyp	CM (n=15)	6,73	2,15	0,439
	SM (n=18)	7,33	1,97	
Kutane Beteiligung	Ja (n=26)	7,08	2,04	0,800
	Nein (n=7)	7,00	2,24	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,5 – 24,9 (n=14)	6,79	2,46	0,451
	25,0 – 29,9 (n=12)	7,67	1,61	
	> 30,0 (n=7)	6,57	1,81	
Tryptase (µg/l)	< 11,4 (n=13)	7,08	1,94	0,979
	11,4 – 19,9 (n=5)	6,80	2,78	
	> 20 (n=15)	7,13	2,03	
Erkrankungsdauer (Jahre)	< 8 (n=9)	6,56	2,51	0,183
	8 – 15 (n=10)	7,50	1,18	
	16 – 23 (n=8)	8,00	2,00	
	> 24 (n=6)	5,83	1,84	
Anaphylaxie	Ja (n=14)	6,29	2,34	0,786
	Nein (n=19)	7,63	1,64	
Osteopenie / Osteoporose	Ja (n=6)	7,33	2,16	0,757
	Nein (n=27)	7,00	2,06	
Schlafstörungen	Nie (n=7)	8,71	0,76	0,005
	Selten (n=7)	8,00	1,16	
	Manchmal (n=10)	7,10	1,97	
	Häufig (n=6)	5,00	2,01	
	Immer (n=3)	5,00	1,00	
Juckreiz	Nie (n=10)	7,90	1,91	0,036
	Selten (n=7)	7,57	1,62	
	Manchmal (n=7)	7,71	1,70	
	Häufig (n=6)	4,83	1,72	
	Immer (n=3)	6,00	2,00	

### 3.4.3 Analyse der Beurteilung der Lebensqualität

Wie auch bei der Analyse der Skala psychisches Befinden und des Gesundheitszustands beurteilen Patienten, die häufiger über Schlafstörungen klagen, ihre Lebensqualität signifikant schlechter ( $p = 0,032$ ) (Abbildung 15). Bei der Beurteilung der Lebensqualität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit Mastozytose ( $p = 0,299$ ) (Tabelle 15). Ebenfalls zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei nachfolgenden demografischen und klinischen Variablen: Alter ( $p = 0,253$ ), Subtyp ( $p = 0,630$ ), kutane Beteiligung ( $p = 0,983$ ), BMI ( $p = 0,390$ ), Tryptase ( $p = 0,960$ ), Erkrankungsdauer ( $p = 0,539$ ), Häufigkeit von Juckreiz ( $p = 0,055$ ), Vorliegen von Anaphylaxien ( $p = 0,483$ ) oder Osteopenie / Osteoporose ( $p = 0,538$ ) (Tabelle 15).



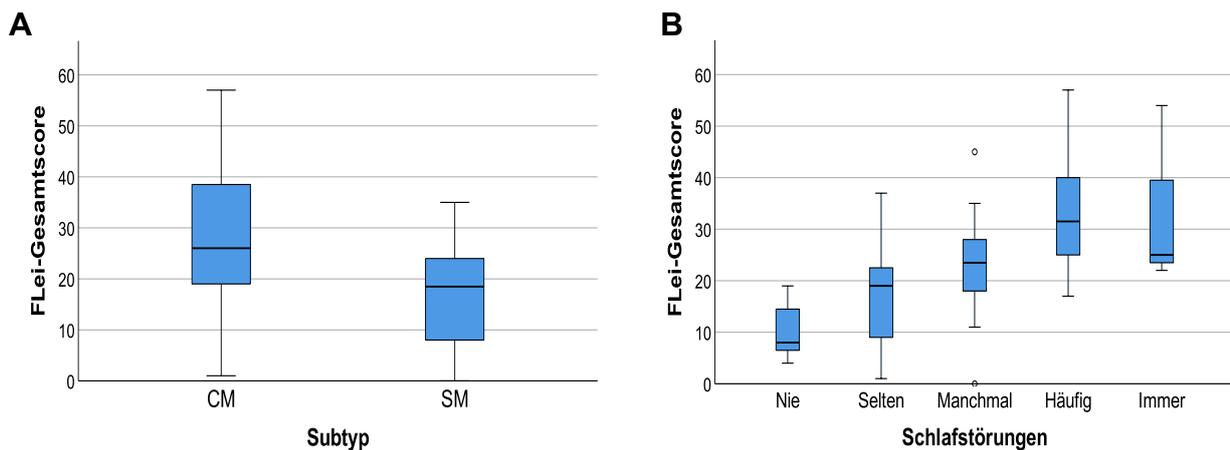
**Abb. 15:** Beurteilung der Lebensqualität stratifiziert nach der Häufigkeit von Schlafstörungen bei Patienten mit Mastozytose ( $p = 0,032$ )  
Ein höherer Wert weist auf eine höhere Lebensqualität hin.

**Tab. 15:** Beurteilung der Lebensqualität: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen

Variable	Kategorie	Lebensqualität		p-Wert
		MW	SD	
Geschlecht	Männlich (n=11)	7,91	2,02	0,299
	Weiblich (n=22)	6,91	2,37	
Alter (Jahre)	21 – 40 (n=4)	6,00	2,94	0,253
	41 – 60 (n=22)	7,05	2,32	
	61 – 80 (n=7)	8,57	1,13	
Subtyp	CM (n=15)	7,00	2,36	0,630
	SM (n=18)	7,44	2,26	
Kutane Beteiligung	Ja (n=26)	7,23	2,25	0,983
	Nein (n=7)	7,29	2,56	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,5 – 24,9 (n=14)	7,00	2,39	0,390
	25,0 – 29,9 (n=12)	7,83	2,33	
	> 30,0 (n=7)	6,71	2,06	
Tryptase (µg/l)	< 11,4 (n=13)	7,38	2,22	0,960
	11,4 – 19,9 (n=5)	7,20	2,59	
	> 20 (n=15)	7,13	2,39	
Erkrankungsdauer (Jahre)	< 8 (n=9)	7,00	3,00	0,539
	8 – 15 (n=10)	7,30	1,95	
	16 – 23 (n=8)	8,13	1,81	
	> 24 (n=6)	6,33	2,51	
Anaphylaxie	Ja (n=14)	6,86	2,54	0,483
	Nein (n=19)	7,53	2,09	
Osteopenie / Osteoporose	Ja (n=6)	7,67	2,58	0,538
	Nein (n=27)	7,15	2,25	
Schlafstörungen	Nie (n=7)	9,00	0,82	0,032
	Selten (n=7)	8,00	1,83	
	Manchmal (n=10)	7,10	2,28	
	Häufig (n=6)	6,00	2,61	
	Immer (n=3)	4,33	0,58	
Juckreiz	Nie (n=10)	8,20	2,15	0,055
	Selten (n=7)	8,14	1,57	
	Manchmal (n=7)	7,57	1,62	
	Häufig (n=6)	4,83	1,72	
	Immer (n=3)	6,00	3,46	

### 3.4.4 Analyse des FLei-Gesamtscores

Es zeigte sich, dass Patienten mit CM ihre subjektiv erlebte Leistungsfähigkeit signifikant geringer einschätzen als Patienten mit SM ( $p = 0,013$ ) (Abbildung 16A). Zudem wiesen Patienten, die häufiger an Schlafstörungen litten, eine höhere Beeinträchtigung der subjektiv erlebten kognitiven Leistungsfähigkeit auf ( $p = 0,011$ ) (Abbildung 16B). Keine Signifikanzen konnten beim Geschlecht und der Symptommhäufigkeit von Juckreiz nachgewiesen werden (Tabelle 16). Ebenfalls konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien der Variablen Alter ( $p = 0,131$ ), kutane Beteiligung ( $p = 0,335$ ), BMI ( $p = 0,517$ ), Tryptase ( $p = 0,550$ ), Erkrankungsdauer ( $p = 0,998$ ), Anaphylaxie ( $p = 0,919$ ) und Osteopenie / Osteoporose ( $p = 0,307$ ) aufgedeckt werden. Die vollständigen Daten der MW, SD, p-Werte und Kategorien der untersuchten Variablen und ihrer Kategorien werden in Tabelle 16 dargestellt.



**Abb. 16:** FLei-Gesamtscore stratifiziert nach klinischen und demografischen Variablen bei Patienten mit Mastozytose

Ein höherer Gesamtscore weist auf eine stärkere subjektiv erlebte kognitive Beeinträchtigung hin.

**A:** Subtyp ( $p = 0,013$ )

**B:** Schlafstörungen ( $p = 0,011$ )

**Tab. 16:** FLei-Gesamtscore: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen

Variable	Kategorie	FLei-Gesamtscore		p-Wert
		MW	SD	
Geschlecht	Männlich (n=11)	18,45	13,56	0,306
	Weiblich (n=22)	23,86	14,3	
Alter (Jahre)	21 – 40 (n=4)	20,50	14,25	0,131
	41 – 60 (n=22)	25,23	14,79	
	61 – 80 (n=7)	13,00	7,59	
Subtyp	CM (n=15)	28,53	15,99	0,013
	SM (n=18)	16,67	9,77	
Kutane Beteiligung	Ja (n=26)	23,31	15,11	0,335
	Nein (n=7)	17,43	8,73	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,5 – 24,9 (n=14)	25,36	18,04	0,517
	25,0 – 29,9 (n=12)	20,17	11,50	
	> 30,0 (n=7)	18,71	8,12	
Tryptase (µg/l)	< 11,4 (n=13)	25,46	17,71	0,550
	11,4 – 19,9 (n=5)	19,60	10,60	
	> 20 (n=15)	19,93	11,63	
Erkrankungsdauer (Jahre)	< 8 (n=9)	21,33	18,23	0,998
	8 – 15 (n=10)	22,50	12,10	
	16 – 23 (n=8)	22,25	17,90	
	> 24 (n=6)	22,17	4,79	
Anaphylaxie	Ja (n=14)	22,36	12,61	0,919
	Nein (n=19)	21,84	15,43	
Osteopenie / Osteoporose	Ja (n=6)	16,67	10,97	0,307
	Nein (n=27)	23,26	14,57	
Schlafstörungen	Nie (n=7)	10,43	5,74	0,011
	Selten (n=7)	17,14	11,94	
	Manchmal (n=10)	23,20	12,40	
	Häufig (n=6)	33,67	13,79	
	Immer (n=3)	33,67	17,67	
Juckreiz	Nie (n=10)	15,80	10,13	0,222
	Selten (n=7)	20,14	8,47	
	Manchmal (n=7)	22,43	16,82	
	Häufig (n=6)	34,67	16,90	
	Immer (n=3)	21,33	15,82	

## 4. Diskussion

Die Mastozytose ist eine seltene Erkrankung, deren variables klinisches und morphologisches Erscheinungsbild ein weites Spektrum unterschiedlicher Krankheitsentitäten bedingt. Sowohl die Heterogenität der Erkrankung als auch die Tatsache, dass viele Ärzte nicht mit dem Krankheitsbild vertraut sind, führen dazu, dass die Diagnosestellung bei vielen Betroffenen erst verzögert erfolgt. Zudem ist bekannt, dass chronische Hauterkrankungen nicht nur den körperlichen Bereich betreffen. Allergische und immunologische Erkrankungen beeinträchtigen die Lebensqualität der betroffenen Patienten mannigfaltig und mit nachteiligen Folgen. Trotz jüngster Fortschritte, die zu einem besseren psychosozialen Verständnis geführt haben, wird die Bewertung der Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose im klinischen Alltag oft vernachlässigt. Bisher befassten sich zudem nur wenige Studien mit der Lebensqualität und dem psychischen Befinden von Patienten mit Mastozytose. Gleichermaßen erfolgten bislang bloß einzelne Gegenüberstellungen mit anderen Patientengruppen. In der aktuellen Untersuchung wurden die Beurteilung der Lebensqualität jedoch erstmals einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe, die ebenfalls an einer chronischen, mit Juckreiz assoziierten Erkrankung leidet, gegenübergeführt. Zudem ist die AD eine Hautkrankheit, zu der es in der Literatur zahlreiche Vergleichswerte gibt und deren Krankheitswert bekannt ist, sodass die Einschränkungen der Lebensqualität besser einzuordnen sind. Es zeigte sich in dieser Studie, dass die Lebensqualität von Patientin mit Mastozytose deutlich gemindert ist. Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität waren in einigen Bereichen vergleichbar mit denen der atopischen Dermatitis. Weiterhin konnten Schlafstörungen als ein führendes neuropsychologisches Symptom mit weitreichenden Auswirkungen auf das Befinden der Betroffenen identifiziert werden. Darüber hinaus war die Quantität von Juckreiz, das weibliche Geschlecht und die CM mit Einschränkungen in verschiedenen Bereichen der Lebensqualität und der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden.

Die Einflussfaktoren, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit Mastozytose führen, sind bisher wenig untersucht. Neben der Erfassung der Lebensqualität, setzte sich diese Studie deshalb zum Ziel demografische und klinische Einflussfaktoren zu ermitteln, die sich nachteilig auf die Lebensqualität und das psychische Befinden auswirken. Hierbei erwiesen sich Schlafstörungen als führende Variable. Patienten, die

häufiger unter Schlafstörungen litten, wiesen dabei signifikant höhere Beeinträchtigungen im Bereich des psychischen Befindens, der Beurteilung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität sowie in der subjektiv erlebten kognitiven Leistungsfähigkeit im Alltag auf.

In einer Studie mit über 60.000 Probanden der brasilianischen Bevölkerung lag die Prävalenz von Schlafstörungen bei 14,9 % (Wendt et al., 2019). Bei dieser Untersuchung berichteten 27,3 % der Patienten mit Mastozytose in der vergangenen Woche häufig oder immer unter Schlafstörungen gelitten zu haben. Bei der AD-Gruppe lag dieser Wert bei 26,9 %. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten von Schlafstörungen zwischen der AD-Gruppe und der Mastozytose-Gruppe nachgewiesen werden. Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass Schlafstörungen bei einem erheblichen Anteil der Mastozytose-Patienten auftreten. Ebenfalls wiesen Patienten mit Schlafstörungen die weitreichendsten Einschränkungen auf. Somit stellten in dieser Untersuchung Schlafstörungen das vorrangige neuropsychologische Beschwerdebild der Patienten mit Mastozytose dar.

In der Literatur wurde beschrieben, dass viele Patienten neuropsychologischen Beeinträchtigungen aufweisen und an Vergesslichkeit, Reizbarkeit, Schlafstörungen, Depression, verminderte Aufmerksamkeit oder Stimmungsschwankungen leiden (Jendoubi et al., 2021; Moura et al., 2012, 2014). Weiterhin konnte in einer Studie mittels MRT-Bildgebung gezeigt werden, dass neuropsychiatrischen Beschwerden bei Mastozytose-Patienten mit morphologischen Anomalien im Gehirn assoziiert sind (Boddaert et al., 2017). In einer kürzlich veröffentlichten Studie gehörte Schlaflosigkeit zu einer der am häufigsten berichteten Beschwerden von Patienten mit SM (Schmidt et al., 2022). Jedoch gibt es wenige Untersuchungen, die die genaue Prävalenz von Schlafstörungen, sowie deren Auswirkung auf die Lebensqualität und das Befinden der Patienten mit Mastozytose untersucht haben. Ebenfalls ist es unklar, ob die häufig berichteten Schlafstörungen ein in der Pathogenese begründetes Symptom der Mastozytose sind oder ob sie als eine allgemeine Folge einer chronischen Erkrankung mit psychosozialer Beeinträchtigung zu werten sind.

Mastzellen entfalten ihre Wirkung im zentralen Nervensystem, auch wenn diese selbst nicht die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren. Zum einen befinden sich Mastzellen oft um Gefäße herum und können durch die Freisetzung von Mediatoren die Permeabilität der BHS erhöhen (Esposito et al., 2001, 2002). Zum anderen sind zahlreiche Mastzellen in verschiedenen Gehirnregionen vorhanden, insbesondere im Thalamus (Silver et al., 1996). Eine Untersuchung deutet darauf hin, dass Hirnmastzellen eine zentrale Bedeutung bei der Regulierung des Schlafes haben könnten (Chikahisa et al., 2013). Hierbei wurde in einem Versuch mit Mäusen gezeigt, dass aus Hirnmastzellen freigesetztes Histamin wachfördernd ist. Ebenso wurde im Mausmodell dargelegt, dass Histamin aus Hirnmastzellen im Zusammenhang mit leichtem Stress eine chronische Schlaflosigkeit vermitteln kann. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Mastzellen wichtige pathophysiologische Mediatoren des Schlafs darstellen (Chikahisa et al., 2013). Ebenfalls verbesserte sich die Beeinträchtigung des Schlafs durch Hemmung der Mastzellen mittels eines Histamin-Rezeptor-Antagonisten der ersten Generation (Chikahisa et al., 2017). Histamin-Rezeptor-Antagonisten der ersten Generation haben aufgrund ihrer Lipophilie eine gute ZNS-Gängigkeit und entfalten ihre Wirkung an Hirnmastzellen. Bei den in dieser Untersuchung erfassten Mastozytose-Patienten erfolgte die Therapie jedoch ausschließlich mittels Histamin-Rezeptor-Antagonisten der zweiten Generation, die eine schlechtere bis fehlende ZNS-Gängigkeit aufweisen. Einen weiteren Hinweis darauf, dass Schlafstörungen in der Pathogenese der Mastozytose begründet liegen könnten, gibt eine Studie zur Wirkung eines KIT-Inhibitors. Hierbei zeigten sich nach der Therapie mit Mastinib signifikant reduzierte Werte im Bereich der Schlafstörungen bei Patienten mit Mastozytose (Moura et al., 2011). Es sei gesagt, dass diese Studie nicht darauf ausgelegt war, pathophysiologische Prozesse zu identifizieren, die neuropsychologische Symptome der Mastozytose verursachen. Jedoch beklagten fast 30 % der Mastozytose-Patienten dieser Untersuchung häufig oder immer Schlafstörungen. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass diese Patienten signifikant höhere Beeinträchtigungen im Bereich des psychischen Befindens, der Beurteilung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität sowie in der subjektiv erlebten kognitiven Leistungsfähigkeit im Alltag aufwiesen. Somit sollte die Erfassung von Schlafstörungen sowie deren Therapie klinisch Einsatz finden und als fester Bestandteil des Behandlungskonzepts von Patienten mit Mastozytose etabliert werden.

Weiterhin wird die Bewertung der Lebensqualität, sowie die Erfassung des psychischen Befindens, von Patienten mit Mastozytose im klinischen Alltag oft vernachlässigt. Es gibt wenige Daten über die Einflussfaktoren, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität oder die Auswirkungen auf die psychische Gesundheit. In einer Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose mit einer gesunden Population sowie mit an Krebs erkrankten Patienten verglichen (Vermeiren et al., 2020). Bei der AD handelt es sich jedoch ebenfalls um eine chronische, mit Juckreiz assoziierte Hauterkrankung, zu der es zahlreiche Untersuchungen zur Beurteilung der Lebensqualität sowie zur psychischen Beeinträchtigung gibt. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Depression bei Patienten mit AD signifikant höher war als bei Patienten ohne (Patel et al., 2019). Zudem wurde gezeigt, dass eine von vier Personen mit AD depressive Symptome aufwies. Einer von sechs AD-Patienten litt an einer klinischen Depression. Es gibt wenige Studien, die die genaue Prävalenz der Depression bei der Mastozytose erfassen. Eine fragebogenbasierte Untersuchung ergab, dass 49,3 % der 420 Befragten mit Mastozytose an depressiven Symptomen litten (Jennings et al., 2014). Eine weitere Studie zeigte, dass 64 % der Patienten mit ISM eine Depression aufwiesen (Moura et al., 2011). Das Studiendesign dieser Untersuchung erlaubt es nicht Aussagen hinsichtlich einer Depression oder anderen psychiatrischen Störungen zu treffen, deren Diagnosestellung durch Fachärzte für Psychiatrie erfolgen sollte. Das Ziel dieser Studie lag eher darin, die psychische Belastung im Alltag sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zu evaluieren. Es zeigte sich jedoch, dass keine signifikanten Unterschiede bei der Lebensqualität im Bereich des psychischen Befindens und der Zufriedenheit zwischen der AD- und der Mastozytose-Gruppe nachgewiesen werden konnten. Im Vergleich zu einer hautgesunden Gruppe zeigten sich in einer älteren Studie in allen genannten Skalenbereichen signifikant höhere Einschränkungen seitens der AD-Gruppe (Augustin et al., 1999). Zudem beschrieben Patienten mit Mastozytose die höchste Beeinträchtigung der Lebensqualität in den Bereichen des psychischen Befindens und der Zufriedenheit. Diese Erhebungen geben einen Hinweis darauf, dass die psychosoziale Belastung der Patienten mit Mastozytose höher sein könnte als bisher angenommen. Die Evaluation der Lebensqualität und des psychosozialen Befindens sollte im klinischen Management der Mastozytose mit einer ähnlichen Spezifität und Intensität wie bei der AD erfolgen.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit CM eine höhere Beeinträchtigung im psychischen Befinden aufwiesen. Die niedrigere Lebensqualität im Bereich des psychischen Befindens zeigte sich nicht nur bei Patienten mit CM, sondern auch bei den Patienten, die an einer SM mit kutaner Beteiligung erkrankt sind. Somit konnte diese Untersuchung zeigen, dass eine kutane Beteiligung mit einem signifikant niedrigeren psychischen Befinden assoziiert ist. In einer Studie mit einem mastozytosespezifischen Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit CM und SM gefunden werden (Pulfer et al., 2021). Jedoch litt nur ein geringer Anteil der teilnehmenden Probanden an einer CM (5 %). In dieser Untersuchung lag der Anteil der CM-Patienten bei einem repräsentativeren Wert von 45,5 %. Die Beobachtung suggeriert eine somatopsychische Interaktion, bei dem der Zustand der Haut einen Einfluss auf das psychische Befinden bewirkt. Hingegen dessen deutet ein Case-Report darauf hin, dass die Psyche ebenfalls einen Einfluss auf die Aktivierung von Mastzellen und die Ausschüttung von Mastzellmediatoren haben könnte (Héron et al., 2021). Hierbei gab die Analyse der Lebensgeschichte und der Hautsymptome einer 65-jährigen Frau mit CM Hinweise darauf, dass belastende Ereignisse die Symptome der CM verschlimmert haben könnten. Inwiefern die wechselseitige Interaktion von Körper und Psyche mit der Pathogenese der CM in Verbindung gebracht werden könnte, ist noch nicht abschließend geklärt. Dennoch sollten psychische und soziale Faktoren bei Anamnese, Diagnostik und Therapiewahl berücksichtigt werden, im Sinne eines psychodermatologischen Ansatzes (Gieler et al., 2020).

Das Geschlechterverhältnis war in dieser Studie ungleich verteilt mit einem Frauenanteil von 66,7 % bei der Mastozytose-Gruppe. In der Literatur wird weitestgehend berichtet, dass die Mastozytose gleichermaßen bei beiden Geschlechtern auftritt (Brockow, 2014; DiBacco und DeLeo, 1982; Stein, 1986). Es lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob die ungleiche Geschlechtsverteilung darin begründet liegt, dass Frauen regelmäßiger einen Arzt konsultieren oder ein größeres Interesse an ihrer Krankheit sowie eine höhere Bereitschaft an Studien teilzunehmen aufweisen. Jedoch wurde beschrieben, dass bei der Mastozytose eine Dominanz seitens des weiblichen Geschlechts bestehen könnte (Pulfer et al., 2021). Ebenfalls wiesen zahlreiche weitere Studien höhere Frauenanteile von 59,9 bis 89,0 % auf (Boddaert et al., 2017; Cohen et al., 2014; Mesa et al., 2022;

Moura et al., 2012; Spolak-Bobryk et al., 2021; Trizuljak et al., 2020; Vermeiren et al., 2020). Bei dieser Studie zeigte sich nicht nur eine ungleiche Geschlechtsverteilung mit einer höheren Beteiligung des weiblichen Geschlechts, sondern diese Frauen wiesen zudem eine signifikant höhere Beeinträchtigung im psychischen Befinden sowie in der Beurteilung des Gesundheitszustands auf. Bei der AD-Gruppe konnten diese Geschlechtsunterschiede des psychischen Befindens ( $p = 0,771$ ) und des Gesundheitszustands ( $p = 0,332$ ) nicht nachgewiesen werden. Eine neuere Studie konnte zeigen, dass eine Hautbeteiligung signifikant häufiger bei Frauen mit SM auftrat, während Männer häufiger an einer AdvSM mit schlechterem Überleben leiden (Kluin-Nelemans et al., 2021). Es benötigt weitere Untersuchungen, inwiefern sich die subjektive Krankheitslast und die objektive Krankheitsausprägung von Patientinnen und Patienten mit Mastozytose unterscheidet.

Bei der Therapie der AD haben Maßnahmen zur Wiederherstellung der epidermalen Barrierefunktion und zur Reduktion des Feuchtigkeitsverluste einen besonders hohen Stellenwert. Dabei sollte mindestens zweimal täglich eine intensive topische Basispflege erfolgen. Es erscheint nachvollziehbar, dass Patienten mit AD bei dieser zeitaufwändigen Therapieform eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität im Skalenbereich Therapie empfinden. Zumal die Therapieoptionen bei der Mastozytose, insbesondere bei der kutanen Beteiligung, derzeit sehr limitiert sind. Weiterhin stufte die AD-Gruppe ihren Hautzustand signifikant schlechter ein als die Mastozytose-Gruppe. In Anbracht der Tatsache, dass die AD eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die durch starken Juckreiz und wiederkehrende ekzematöse Läsionen gekennzeichnet ist, während nicht alle Patienten mit Mastozytose eine kutane Beteiligung aufweisen, ist es naheliegend, dass Patienten mit AD ihren Hautzustand insgesamt schlechter beurteilten als Patienten mit Mastozytose. Zudem werden Patienten mit AD häufig von weiteren Hautsymptomen wie Trockenheit, Exkorationen, Schuppung, Nässen und Brennen begleitet. In Zusammenschau dessen müssen Patienten mit AD darauf achten, ihre Krankheit nicht durch bestimmte Arbeitsumstände zu aggravierern. Es sollten Berufe gemieden werden, bei denen häufig Kontakt zu Wasser, Desinfektionsmittel, Dämpfen oder verschiedenen Chemikalien besteht. Diese Einschränkung spiegelte sich in der signifikant höheren Beeinträchtigung im Alltags- und Berufsleben der AD-Gruppe wider. Entsprechend der kutanen Mastzellvermehrung ist Juckreiz ein häufiges klinisches Symptom bei der Mastozytose, jedoch werden durch die

Aktivierung der Mastzellen zahlreiche Mastzellmediatoren ausgeschüttet, die eine mannigfaltige klinische Charakteristik bewirken können. Bei der AD hingegen ist der ausgeprägte Juckreiz das führende Symptom, das sich auf die Lebensqualität auswirkt und mit einem erhöhten Risiko für psychischem Stress und Suizidgedanken in Verbindung gebracht wird (Dawn et al., 2009; Halvorsen et al., 2014; Wittkowski et al., 2007). Zudem gehört die AD zu einer der am stärksten juckenden Hauterkrankungen (Darsow et al., 2011). Der Juckreiz scheint bei Patienten mit AD einen ausgeprägten Einfluss auf Schlafstörungen zu haben (Jeon et al., 2017). Insgesamt gaben 27,3 % der Mastozytose-Patienten an häufig oder immer unter Juckreiz zu leiden. Im Vergleich zur AD-Gruppe ist die Quantität des Juckreizes signifikant geringer. Nichtsdestotrotz wiesen Patienten mit Mastozytose, die häufiger unter Juckreiz litten eine signifikant höhere Einschränkung im Bereich des psychischen Befindens sowie in der Beurteilung des Gesundheitszustands. Somit stellt die Juckreizkontrolle einen wichtigen Aspekt der Therapie und Betreuung von Patienten mit Mastozytose dar.

In einer Studie waren ein höheres Alter, höherer BMI, höherer Tryptase-Werte und eine längere Erkrankungsdauer mit einer niedrigeren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (Pulfer et al., 2021). In dieser Untersuchung konnten keine signifikante Werte bei der Beurteilung der Lebensqualität, des Gesundheitszustands, des psychischen Befindens oder der subjektiv erlebten kognitiven Leistungsfähigkeit im Zusammenhang mit den genannten Variablen nachgewiesen werden. Ebenfalls wurde in der Literatur überwiegend berichtet, dass die Lebensqualität primär von der subjektiven Bewertung der Symptome durch den Patienten abhängt und nicht von objektiven Parametern (Jennings et al., 2014; van Anrooij et al., 2016; Vermeiren et al., 2020). Ergänzend dazu konnte keine niedrigere Lebensqualität bei Patienten mit Anaphylaxien nachgewiesen werden. Diese Beobachtung zeigte sich gleichermaßen in anderen Studien (Pulfer et al., 2021; Vermeiren et al., 2020).

Insgesamt wies das Patientenkollektiv eine hohe Rate von Patienten mit Anaphylaxien auf. Es erlitten 42,4 % der Mastozytose-Patienten Anaphylaxien durch Insektenstiche oder Medikamenteneinnahme. In einer Studie mit 74 erwachsenen Patienten mit Mastozytose zeigte sich eine kumulative Inzidenz der Anaphylaxien von 49 % (Brockow et al.,

2008). Diese hohe Rate könnte neben der Gegebenheit, dass Anaphylaxien zur Charakteristik der Mastozytose gehören, darin begründet liegen, dass Patienten nach Anaphylaxien regelmäßig die dermatologisch-allergologische Ambulanz zur Hyposensibilisierung aufsuchen. Durch diese hohe Erreichbarkeit gestaltete sich ein Studieneinschluss der Patienten mit Anaphylaxien leichter.

Die Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung betrug bei den Patienten mit Mastozytose im Durchschnitt 5,6 Jahre. In anderen Studien wurden ebenfalls Zeitspannen von 5,6 - 6,5 Jahren im Durchschnitt beschrieben (Jennings et al., 2014; Mesa et al., 2022). Somit lag auch in dieser Untersuchung eine erhebliche Dauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung. Die Ursache dessen liegt in der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung begründet. Die AD hingegen ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen. Durch die Kombination von Juckreiz und Ekzemen an typischen Lokalisationen sowie den oft assoziierten Stigmata der Atopie erfolgt die Diagnosestellung häufig als Blickdiagnose, sodass den Patienten mit AD eine lange Diagnosedauer erübrigt werden kann.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug in der Mastozytose-Gruppe 15,1 Jahre und bei der AD-Gruppe 38,5 Jahre. Die längere Erkrankungsdauer bei der AD-Gruppe deckt sich mit der Gegebenheit, dass die AD eine chronische Hautkrankheit mit häufigem Erkrankungsbeginn im Kindesalter ist. Dies ließ sich auch in dieser Studie beobachten und es zeigte sich beim Erstmanifestationsalter ein Altersgipfel in der Gruppe der 0 – 9-Jährigen. Bei den Patienten mit Mastozytose zeigte sich ein Altersgipfel in der Gruppe der 30 – 39-Jährigen. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit dem in der Literatur häufig berichteten Erkrankungsbeginn im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Berezowska et al., 2014; Brockow, 2014; Jordan et al., 2001b).

Das Patientenkollektiv bestand aus 33 Mastozytose-Patienten sowie einer Kontrollgruppe mit 26 AD-Patienten. Eine Schwäche der Studie stellt die geringe Stichprobengröße dar. Diese lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass es sich bei der Mastozytose um eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 1:10.000 und Inzidenz von 1:100.000 pro Jahr handelt (Brockow, 2014; Cohen et al., 2014). Selbst in spezialisierten

allergologischen Zentren stellen Mastozytose-Erkrankte nur einen geringen Anteil der behandelten Patienten dar. Hinzu kommt, dass Patienten mit Mastozytose in Deutschland selten interdisziplinär betreut werden. Stattdessen werden viele Betroffene nur seitens der Dermatologie oder der Hämatonkologie versorgt. Zudem bedarf es zur korrekten und vollständigen Diagnosestellung der Mastozytose invasive Eingriffe. Darin begründet liegt die Gegebenheit, dass viele Patienten die Staging-Untersuchungen ablehnen und lediglich eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann.

Eine gesicherte Diagnose gemäß der WHO-Kriterien stellte jedoch eine Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie dar, worin eine Stärke der Untersuchung besteht. Jedoch wurden bei Patienten mit gesicherter CM und fehlender Klinik sowie niedrigen Tryptase-Werten auf eine invasive KM-Punktion verzichtet. Eine weitere Stärke diese Untersuchung liegt in der repräsentativen Verteilung von CM (45,5 %) und ISM (54,5 %). Dennoch sollten einige Schwächen der Studie berücksichtigt werden. Da keiner der teilnehmenden Probanden eine Form der AdvSM aufwies, wird nicht das gesamte Spektrum der Mastozytose abgebildet. Ebenfalls ist die Bewertung der Einschränkung der Lebensqualität nicht auf Patienten mit fortgeschrittener Mastozytose übertragbar, da sich die Klinik der Subtypen maßgeblich unterscheiden kann. Zudem suchen Patienten mit höherer Beeinträchtigung häufiger eine Sprechstunde auf und weisen eine höhere Bereitschaft an einer Studienteilnahme auf, wodurch möglicherweise eine Stichprobenverzerrung entstanden ist. Die Beurteilung der Lebensqualität von Mastozytose-Patienten wurde erstmals einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe, die ebenfalls an einer chronischen, mit Juckreiz assoziierten Erkrankung leidet, gegenübergeführt. Jedoch sollte beachtet werden, dass in dieser Studie lediglich AD-Patienten ohne Systemtherapie eingeschlossen wurden. Die fehlende Indikation zur Systemtherapie könnte darauf hindeuten, dass diese Patienten geringer betroffen und eingeschränkt sein könnten, verglichen mit anderen AD-Patienten. Aufgrund des Querschnittsdesigns ist es dieser Studie nicht möglich, Aussagen hinsichtlich Kausalitäten zu treffen. Es bedarf weiterer Untersuchungen, ob eine Differenz zwischen der subjektive Krankheitslast und der objektive Krankheitsausprägung sowie der Krankheitsprävalenz von Patientinnen und Patienten mit Mastozytose besteht. Ebenfalls war das Studiendesign nicht darauf ausgelegt biologische Mechanismen zu erforschen,

die verantwortlich für die Entstehung von neuropsychologischen Symptomen bei Patienten mit Mastozytose sind. Zudem gestaltete sich die Einordnung der Ergebnisse dieser Studie aufgrund der geringen Anzahl an Vergleichsuntersuchungen sowie der verschiedenen angewandten Methodiken schwierig.

Es besteht die Notwendigkeit, die Lebensqualität und deren beeinflussende Faktoren bei Patienten mit Mastozytose verstärkt zu analysieren. Weiterhin sollte die Lebensqualität als primärer Zielparameter der Therapie etabliert werden, um somit die individuellen Bedürfnisse und Ziele der Betroffenen zu berücksichtigen und eine ganzheitliche Behandlung anzustreben. Ein Beispiel hierfür stellt der Juckreiz dar, der mit Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen der Lebensqualität verbunden war. Neue Therapiemöglichkeiten auf dem Gebiet der Juckreizlinderung sollten auch an dieser Patientengruppe erprobt werden. Zudem fehlen strukturierte Programme für Mastozytose-Patienten, die durch standardisierte und multidisziplinäre Betreuungs- und Behandlungsprozesse dazu beitragen, die Therapie dieser chronischen Erkrankung über deren gesamten Verlauf zu verbessern.

Zusammenfassend konnte durch vorliegende Untersuchung gezeigt werden, dass die Lebensqualität bei der Mastozytose genauso stark eingeschränkt war in einigen Bereichen wie bei einer anderen chronischen Hauterkrankung, der AD. Diese Erhebungen deuten darauf hin, dass die psychosoziale Belastung der Patienten mit Mastozytose höher sein könnte als bisher angenommen. Daher sollte die Evaluation der Lebensqualität und des psychischen Befindens von Patienten mit Mastozytose klinisch etabliert werden und mit einer ähnlichen Relevanz und Spezifität wie bei der AD erfolgen. Weiterhin zeigte sich bei der Analyse der Einflussfaktoren, dass sich die Quantität von Juckreiz weitreichend auf verschiedene Bereiche von Patienten mit Mastozytose auswirkt. Folglich verdeutlicht sich der Stellenwert einer adäquaten und ausreichenden Symptomkontrolle. Des Weiteren wurde veranschaulicht, dass Patienten mit einer kutanen Beteiligung bzw. einer CM ein signifikant geringeres psychisches Befinden aufwiesen. Im Sinne des psychodermatologischen Ansatzes sollte daher die somatische Therapie mit einer psychosozialen und psychotherapeutischen Begleitung und Behandlung ergänzt werden. In ihrer Gesamtheit lie-

fert die Arbeit wichtige Hinweise darauf, dass Schlafstörungen ein zentrales neuropsychologisches Symptom von Patienten mit Mastozytose darstellen. Welche pathophysiologischen Mechanismen Grundlage dessen sind, ist unklar und bedarf weiterer Untersuchungen. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Beurteilung der Lebensqualität und des psychischen Befindens nachteilig durch häufiges Auftreten von Schlafstörungen beeinflusst werden. Demzufolge sollte die Erfassung und Therapie von Schlafstörungen fester Bestandteil des klinischen Managements von Patienten mit Mastozytose werden und somit zu einer optimierten Patientenversorgung beitragen.

## 5. Zusammenfassung

Die Mastozytose umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch Akkumulation von neoplastischen Mastzellen in einem oder mehreren Organsystemen charakterisiert sind. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität scheinen sehr unterschiedlich zu sein, jedoch wurden die Einflussfaktoren bisher kaum untersucht.

Ziel dieser Arbeit war daher die Untersuchung und Einordnung der Einschränkungen der Lebensqualität, des psychischen Befindens sowie möglicher Einflussfaktoren bei Patienten mit Mastozytose.

In dieser prospektiven, monozentrischen Querschnittsstudie wurden 33 Patienten mit Mastozytose und 26 Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht. Vorliegende Daten zeigen, dass die Lebensqualität bei der Mastozytose deutlich eingeschränkt ist. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität ist in einigen Bereichen vergleichbar mit der Lebensqualitätsminderung bei der atopischen Dermatitis. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Beurteilung der Lebensqualität ( $p = 0,100$ ), des psychischen Befindens ( $p = 0,152$ ), des Gesundheitszustands ( $p = 0,227$ ) und der Zufriedenheit ( $p = 0,385$ ).

Die vorliegende Arbeit untersuchte erstmals, welche Auswirkungen die Häufigkeit von Schlafstörungen auf die Lebensqualität von Patienten mit Mastozytose haben. Es stellte sich heraus, dass Schlafstörungen eine führende Rolle spielen und sich nachteilig auf die Beurteilung der Lebensqualität ( $p = 0,032$ ), des psychischen Befindens ( $p = 0,032$ ), des Gesundheitszustands ( $p = 0,005$ ) und der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit ( $p = 0,011$ ) auswirken. Weiterhin waren die Quantität von Juckreiz, das weibliche Geschlecht und die kutane Mastozytose mit Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen der Lebensqualität und der subjektiven kognitiven Leistungsfähigkeit verbunden.

Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Mastozytose eine ernstzunehmende Erkrankung darstellt. Darüber hinaus betonen sie die Bedeutung einer individuellen psychodermatologischen Betreuung sowie einer suffizienten Symptomkontrolle. Insbesondere die Erfassung und Behandlung von Schlafstörungen sollten sich als integraler Bestandteil des klinischen Managements von Mastozytose-Patienten etablieren.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Arbeit dargelegt, dass die Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Mastozytose in einigen Bereichen vergleichbar mit denen der atopischen Dermatitis sind. Zudem konnten Schlafstörungen als ein führendes Symptom identifiziert werden, das weitreichende Auswirkungen auf das Befinden der Betroffenen hat.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Schematischer Aufbau und Signaltransduktion des KIT-Rezeptors.....	11
<b>Abb. 2:</b> Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs.....	32
<b>Abb. 3:</b> Alter bei Studienteilnahme in Jahren der Mastozytose- und AD-Gruppe .....	33
<b>Abb. 4:</b> Erkrankungsdauer in Jahren (MW und SD) der Mastozytose- und AD-Gruppe	33
<b>Abb. 5:</b> Alter bei Erstmanifestation der Mastozytose- und AD-Gruppe nach Altersgruppen .....	34
<b>Abb. 6:</b> Diagnosesubtypen der Mastozytose-Gruppe .....	35
<b>Abb. 7:</b> BMI in kg/m <sup>2</sup> der Mastozytose- und AD-Gruppe.....	35
<b>Abb. 8:</b> Verteilung der Tryptase-Werte der Mastozytose-Gruppe.....	37
<b>Abb. 9:</b> Skalen des FLQA-d der Mastozytose-Gruppe verglichen mit den Werten der AD-Gruppe (MW und SD).....	41
<b>Abb. 10:</b> Beurteilung Gesundheitszustand, Hautzustand und Lebensqualität der Mastozytose-Gruppe verglichen mit den Werten der AD-Gruppe (MW und SD) .....	43
<b>Abb. 11:</b> Häufigkeit von Schlafstörungen und Juckreiz der Mastozytose-Gruppe verglichen mit den Werten der AD-Gruppe (MW und SD).....	44
<b>Abb. 12:</b> Gesamtscore des FLei der Mastozytose- und AD-Gruppe (MW und SD) ( $p = 0,041$ ).....	45
<b>Abb. 13:</b> Psychisches Befinden (Skalenmittelwerte) stratifiziert nach demografischen und klinischen Variablen bei Patienten mit Mastozytose.....	47
<b>Abb. 14:</b> Beurteilung des Gesundheitszustands stratifiziert nach klinischen und demografischen Variablen bei Patienten mit Mastozytose .....	49
<b>Abb. 15:</b> Beurteilung der Lebensqualität stratifiziert nach der Häufigkeit von Schlafstörungen bei Patienten mit Mastozytose ( $p = 0,032$ ) .....	51
<b>Abb. 16:</b> FLei-Gesamtscore stratifiziert nach klinischen und demografischen Variablen bei Patienten mit Mastozytose.....	53

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> WHO-Klassifikation der Mastozytosen 2022 (nach Khoury et al., 2022) .....	13
<b>Tab. 2:</b> Klinische Charakteristik der Mastzellmediatoreffekte (Schwaab et al., 2024)...	14
<b>Tab. 3:</b> Diagnosekriterien der CM gemäß Hartmann et al. (2016) .....	16
<b>Tab. 4:</b> WHO-Diagnosekriterien 2022 der systemischen Mastozytose (Khoury et al., 2022; Valent et al., 2021).....	20
<b>Tab. 5:</b> Übersicht der Skalen des FLQA-d .....	29
<b>Tab. 6:</b> Übersicht der Skalen des FLei .....	30
<b>Tab. 7:</b> Ergebnisse der Bestimmung der Staging-Parameter der Mastozytose-Gruppe	38
<b>Tab. 8:</b> Ergebnisse des großen Blutbilds der Mastozytose-Gruppe (1/2) .....	39
<b>Tab. 9:</b> Ergebnisse des großen Blutbilds der Mastozytose-Gruppe (2/2) .....	40
<b>Tab. 10:</b> Ergebnisse der Skalen des FLQA-d der Mastozytose- und AD-Gruppe .....	42
<b>Tab. 11:</b> Beurteilung Gesundheitszustand, Hautzustand und Lebensqualität der Mastozytose- und AD-Gruppe .....	43
<b>Tab. 12:</b> Ergebnisse der Items Schlafstörungen und Juckreiz der Mastozytose- und AD-Gruppe.....	44
<b>Tab. 13:</b> Psychisches Befinden: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen.....	48
<b>Tab. 14:</b> Beurteilung des Gesundheitszustands: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen.....	50
<b>Tab. 15:</b> Beurteilung der Lebensqualität: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen.....	52
<b>Tab. 16:</b> FLei-Gesamtscore: Auswertung nach demografischen und klinischen Variablen.....	54

## 8. Literaturverzeichnis

Akin C. Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 34-38

Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD. A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib. *Blood* 2004; 103: 3222–3225

Akin C, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis. *Annu Rev Med* 2004; 55: 419-432

Alto WA, Clarcq L. Cutaneous and systemic manifestations of mastocytosis. *Am Fam Physician* 1999; 59: 3047–3054

Alvarez-Twose I, Matito A, Morgado JM, Sánchez-Muñoz L, Jara-Acevedo M, García-Montero A, Mayado A, Caldas C, Teodósio C, Muñoz-González JI, Mollejo M, Escribano L, Orfao A. Imatinib in systemic mastocytosis: a phase IV clinical trial in patients lacking exon 17 KIT mutations and review of the literature. *Oncotarget* 2016; 8: 68950-68963

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405

Augustin M, Zschocke I, Seidenglanz K, Lange S, Schiffler A, Amon U. Validation and Clinical Results of the FLQA-d, a Quality of Life Questionnaire for Patients with Chronic Skin Diseases. *Dermatology and Psychosomatics* 2000; 1: 12-17

Augustin M, Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U. Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1999; 50: 715-722

Barton J, Lavker RM, Schechter NM, Lazarus GS. Treatment of urticaria pigmentosa with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1516-1523

Beblo T, Kunz M, Brokate B, Scheurich A, Weber B, Albert A, Richter P, Lautenbacher S. Entwicklung eines Fragebogens zur subjektiven Einschätzung der geistigen Leistungsfähigkeit (FLei) bei Patienten mit psychischen Störungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2010; 21: 143-151

Berezowska S, Flaig MJ, Ruëff F, Walz C, Haferlach T, Krokowski M, Kerler R, Petat-Dutter K, Horny HP, Sotlar K. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol* 2014; 27: 19-29

Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-1494

Boddaert N, Salvador A, Chandesris MO, Lemaître H, Grévent D, Gauthier C, Naggara O, Georgin-Lavialle S, Moura DS, Munsch F, Jaafari N, Zilbovicius M, Lortholary O, Gailhard R, Hermine O. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1197

Bodemer C, Hermine O, Palmérini F, Yang Y, Grandpeix-Guyodo C, Leventhal PS, Hadj-Rabia S, Nasca L, Georgin-Lavialle S, Cohen-Akenine A, Launay JM, Barete S, Feger F, Arock M, Catteau B, Sans B, Stalder JF, Skowron F, Thomas L, Lorette G, Plantin P, Bordigoni P, Lortholary O, de Prost Y, Moussy A, Sobol H, Dubreuil P. Pediatric mastocytosis is a clonal disease associated with D816 v and other activating c-KIT mutations. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 804-815

Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, Rogkakou A, Escribano L, Alvarez-Twose I, Matito A, Vega A, Passalacqua G. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 474-478

Brockow, K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 283-295

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; 109: 82-88

Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 2008; 63: 226-232

Brockow K, Plata-Nazar K, Lange M, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Valent P. Mediator-related symptoms and anaphylaxis in children with mastocytosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2684

Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, Brittain EH, Scott LM, Cantave D, Gaskins DM, Maric I, Metcalfe DD. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1673-1679

Chabot B, Stephenson DA, Chapman VM, Besmer P, Bernstein A. The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. *Nature* 1988; 335: 88-89

Chang A, Tung RC, Schlesinger T, Bergfeld WF, Dijkstra J, Kahn TA. Familial Cutaneous Mastocytosis 2001; 18: 271-276

Chikahisa S, Harada S, Shimizu N, Shiuchi T, Otsuka A, Nishino S, Séi H. Mast cell involvement in glucose tolerance impairment caused by chronic mild stress with sleep disturbance. *Sci Rep* 2017, 7: 13640

Chikahisa S, Kodama T, Soya A, Sagawa Y, Ishimaru Y, Séi H, Nishino S. Histamine from brain resident MAST cells promotes wake-fulness and modulates behavioral states. *PLoS One* 2013, 8: e78434

Christophers E, Hönigsmann H, Wolff K, Langner A. PUVA-treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1978; 98: 701-702

Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Møller M, Bindslev-Jensen C, Fryzek JP, Broesby-Olsen S. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol* 2014; 166: 521-528

Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, Misery L, Szabo C, Linder D, Sampogna F, Evers AWM, Halvorsen JA, Balieva F, Szepietowski J, Romanov D, Marron SE, Altunay IK, Finlay AY, Salek SS, Kupfer J. The psychological burden of skin diseases: A cross-sectional multicenter study among dermatological out-Patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 984-991

Darsow U, Pfab F, Valet M, Huss-Marp J, Behrendt H, Ring J, Ständer S. Pruritus and atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41: 237-244

Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol* 2009, 160: 642-644

DeAngelo DJ, George TI, Linder A, Langford C, Perkins C, Ma J, Westervelt P, Merker JD, Berube C, Coutre S, Liedtke M, Medeiros B, Sternberg D, Dutreix C, Ruffie PA, Corless C, Graubert TJ, Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in patients with advanced systemic mastocytosis: 10-year median follow-up of a phase II trial. *Leukemia* 2018, 32: 470-478

DiBacco RS, DeLeo VA. Mastocytosis and the mast cell. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 709-722

Ehrlich P. Beiträge zur Kenntnis der granulierten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukozyten. *Arch Anat Physiol* 1879; 3: 166-169

Ellis JM. Urticaria pigmentosa: a report of a case with autopsy. *Arch Pathol* 1949; 48: 426-435

Ertugrul A, Baskaya N, Cetin S, Bostanci I. Anaphylaxis and epinephrine autoinjector use in pediatric patients with cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2021; 38: 1080-1085

Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, Garcia-Montero A, Núñez R, Almeida J, Jara-Acevedo M, Teodósio C, García-Cosío M, Bellas C, Orfao A. Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 514-521

Escribano L, Díaz Agustín Beatriz, Bravo P, Navalón R, Almeida J, Orfao A. Immunophenotype of bone marrow mast cells in indolent systemic mast cell disease in adults 1999; 35: 227-235

Esposito P, Chandler N, Kandere K, Basu S, Jacobson S, Connolly R, Tutor D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 1061-1066

Esposito P, Gheorghe D, Kandere K, Pang X, Connolly R, Jacobson S, Theoharides TC. Acute stress increases permeability of the blood-brain-barrier through activation of brain mast cells. *Brain Res* 2001; 888:117-127

Frost MJ, Ferrao PT, Hughes TP, Ashman LK. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol Cancer Ther* 2002; 1: 1115-1124

Galen BT, Rose MG. Darier's sign in mastocytosis. *Blood* 2014; 123: 1127

Galli SJ, Iemura A, Garlick DS, Gamba-Vitalo C, Zsebo KM, Andrews RG. Reversible expansion of primate mast cell populations in vivo by stem cell factor. *J Clin Invest* 1993; 91: 148-152

Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, Aldanondo I, Sanchez L, Dominguez M, Botana LM, pér-Jimenez F, Sotlar K, Almeida J, Escribano L, Orfao A. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood* 2006; 108: 2366–2372

Gasior-Chrzan B, Falk ES. Systemic mastocytosis treated with histamine H1 and H2 receptor antagonists. *Dermatology* 1992; 184: 149-152

Gieler U, Gieler T, Peters EMJ, Linder D. Haut und Psychosomatik – Psychodermatologie heute. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18: 1280–1300

Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol* 2019; 11: 77-92

Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1344-1354

González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, García-Montero A, González-Mancebo E, Belver T, Herrero-Gil MD, Fernández-Rivas M, Orfao A, de la Hoz B, Castells MC, Escribano L. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 519-526

Gotlib J, Reiter A, Radia DH, Deininger MW, George TI, Panse J, Vannucchi AM, Platzbecker U, Alvarez-Twose I, Mital A, Hermine O, Dybedal I, Hexner EO, Hicks LK, Span L, Mesa R, Bose P, Pettit KM, Heaney ML, Oh ST, Sen J, Lin HM, Mar BG, DeAngelo DJ. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. *Nat Med* 2021; 27: 2192-2199

Greene LW, Asadipooya K, Corradi PF, Akin C. Endocrine manifestations of systemic mastocytosis in bone. *Rev Endocr Metab Disord* 2016; 17: 419-431

Greiner G, Sprinzl B, Górska A, Ratzinger F, Gurbisz M, Witzeneder N, Schmetterer KG, Gisslinger B, Uyanik G, Hadzijusufovic E, Esterbauer H, Gleixner KV, Krauth MT, Pfeilstöcker M, Keil F, Gisslinger H, Nedoszytko B, Nedoszytko M, Sperr WR, Valent P, Hoermann G. Hereditary alpha tryptasemia is a valid genetic biomarker for severe mediator-related symptoms in mastocytosis. *Blood* 2021; 137: 238-247

Grobe W, Bieber T, Novak N. Pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 433-440

Gülen T, Hägglund H, Dahlén B, Nilsson G. High prevalence of anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis - a single-centre experience. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 121-129

Halvorsen JA, Lien L, Dalgard F, Bjertness E, Stern RS. Suicidal ideation, mental health problems, and social function in adolescents with eczema: a population-based study. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1847-1854

Hanifin JM, Reed ML. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis* 2007; 18: 82-91

Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 15-21

Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, Matito A, Broesby-Olsen S, Siebenhaar F, Lange M, Niedozytko M, Castells M, Oude Elberink JNG, Bonadonna P, Zanotti R, Hornick JL, Torrelo A, Grabbe J, Rabenhorst A, Niedozytko B, Butterfield JH, Gotlib J, Reiter A, Radia D, Hermine O, Sotlar K, George TI, Kristensen TK, Kluin-Nelemans HC, Yavuz S, Hägglund H, Sperr WR, Schwartz LB, Triggiani M, Maurer M, Nilsson G, Horny HP, Arock M, Orfao A, Metcalfe DD, Akin C, Valent P. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; And the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 35-45

Héron A, Papillon V, Dubayle D. Medical, neurobiological, and psychobehavioral perspectives of mastocytosis: a case report. *J Med Case Rep* 2021; 15: 176

Ho RC, Giam YC, Ng TP, Mak A, Goh D, Zhang MW, Cheak A, Van Bever HP. The influence of childhood atopic dermatitis on health of mothers, and its impact on Asian families. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 501-507

Hoermann G, Gleixner KV, Dinu GE, Kundi M, Greiner G, Wimazal F, Hadzijusufovic E, Mitterbauer G, Mannhalter C, Valent P, Sperr WR. The KIT D816V allele burden predicts survival in patients with mastocytosis and correlates with the WHO type of the disease. *Allergy* 2014; 69: 810-813

Horan RF, Austen KF. Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 5S-13S

Horny, HP. Mastocytosis: an unusual clonal disorder of bone marrow-derived hematopoietic progenitor cells. *Am J Clin Pathol* 2009; 132: 438-447

Horny HP, Kaiserling E, Campbell M, Parwaresch MR, Lennert K. Liver Findings in generalized mastocytosis: a clinicopathologic study. *Cancer* 1989; 63: 532-538

Horny HP, Parwaresch MR, Lennert K. Bone marrow findings in systemic mastocytosis. *Hum Pathol* 1985; 16: 808-814

Irani AA, Garriga MM, Metcalfe DD, Schwartz LB. Mast cells in cutaneous mastocytosis: accumulation of the MCTC type. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 53-58

Jäger K, Kinaciyan T. Mastozytose. *hautnah* 2022; 21: 160-170

Jawhar M, Schwaab J, Hausmann D, Clemens J, Naumann N, Henzler T, Horny HP, Sotlar K, Schoenberg SO, Cross NC, Fabarius A, Hofmann WK, Valent P, Metzgeroth G, Reiter A. Splenomegaly, elevated alkaline phosphatase and mutations in the SRSF2/ASXL1/RUNX1 gene panel are strong adverse prognostic markers in patients with systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016a, 30: 2342-2350

Jawhar M, Schwaab J, Horny HP, Sotlar K, Naumann N, Fabarius A, Valent P, Cross NC, Hofmann WK, Metzgeroth G, Reiter A. Impact of centralized evaluation of bone marrow histology in systemic mastocytosis. *Eur J Clin Invest* 2016b; 46: 392-397

Jawhar M, Schwaab J, Meggendorfer M, Naumann N, Horny HP, Sotlar K, Haferlach T, Schmitt K, Fabarius A, Valent P, Hofmann WK, Cross NCP, Metzgeroth G, Reiter A. The clinical and molecular diversity of mast cell leukemia with or without associated hematologic neoplasm. *Haematologica* 2017a; 102: 1035-1043

Jawhar M, Schwaab J, Naumann N, Horny HP, Sotlar K, Haferlach T, Metzgeroth G, Fabarius A, Valent P, Hofmann WK, Cross NCP, Meggendorfer M, Reiter A. Response and progression on midostaurin in advanced systemic mastocytosis: KIT D816V and other molecular markers. *Blood* 2017b; 130: 137-145

Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lübke J, Perkins C, Muñoz-González JI, Meggendorfer M, Kennedy V, Metzgeroth G, Fabarius A, Pfeifer D, Sotlar K, Horny HP, von Bubnoff N, Haferlach T, Cross NCP, Hofmann WK, Sperr WR, García-Montero AC, Valent P, Gotlib J, Orfao A, Reiter A. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2846-2856

Jendoubi F, Severino-Freire M, Negretto M, Arbus C, Paul C, Bulai Livideanu C. Neuropsychiatric, cognitive and sexual impairment in mastocytosis patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 118

Jennings S, Russell N, Jennings B, Slee V, Sterling L, Castells M, Valent P, Akin C. The mastocytosis society survey on mast cell disorders: Patient experiences and perceptions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 70-76

Jensen RT. Gastrointestinal abnormalities and involvement in systemic mastocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 579-623

Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, Liao W. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; 7: 349-364

Jordan JH, Fritsche-Polanz R, Sperr WR, Mitterbauer G, Födinger M, Schernthaner GH, Christian Bankl H, Gebhart W, Chott A, Lechner K, Valent P. A case of “smouldering” mastocytosis with high mast cell burden, monoclonal myeloid cells, and C-KIT mutation Asp-816-Val. *Leuk Res* 2001a; 25: 627-634

Jordan JH, Walchshofer S, Jurecka W, Mosberger I, Sperr WR, Wolff K, Chott A, Bühring HJ, Lechner K, Horny HP, Valent P. Immunohistochemical properties of bone marrow mast cells in systemic mastocytosis: evidence for expression of CD2, CD117/Kit, and bcl-xL. *Hum Pathol* 2001b; 32: 545-552

Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 15S-18S

Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner JM, Middelkamp-Hup MA, Weidinger S. Skin barrier in atopic dermatitis. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 19: 542-556

Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, Bejar R, Berti E, Busque L, Chan JKC, Chen W, Chen X, Chng WJ, Choi JK, Colmenero I, Coupland SE, Cross NCP, De Jong D, Elghetany MT, Takahashi E, Emile JF, Ferry J, Fogelstrand L, Fontenay M, Germing U, Gujral S, Haferlach T, Harrison C, Hodge JC, Hu S, Jansen JH, Kanagal-Shamanna R, Kantarjian HM, Kratz CP, Li XQ, Lim MS, Loeb K, Loghavi S, Marcogliese

A, Meshinchi S, Michaels P, Naresh KN, Natkunam Y, Nejati R, Ott G, Padron E, Patel KP, Patkar N, Picarsic J, Platzbecker U, Roberts I, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Tembhare P, Tyner J, Verstovsek S, Wang W, Wood B, Xiao W, Yeung C, Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703-1719

Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD. Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol* 1991; 146: 1410-1415

Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, Willemze R. Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 619-623

Kluin-Nelemans HC, Jawhar M, Reiter A, van Anrooij B, Gotlib J, Hartmann K, Illerhaus A, Oude Elberink HNG, Gorska A, Nidoszytko M, Lange M, Scaffidi L, Zanotti R, Bonadonna P, Perkins C, Elena C, Malcovati L, Shoumariyeh K, von Bubnoff N, Müller S, Triggiani M, Parente R, Schwaab J, Kundi M, Fortina AB, Caroppo F, Brockow K, Zink A, Fuchs D, Angelova-Fischer I, Yavuz AS, Doubek M, Mattsson M, Hagglund H, Panse J, Simonowski A, Sabato V, Schug T, Jentzsch M, Breynaert C, Várkonyi J, Kennedy V, Hermine O, Rossignol J, Arock M, Valent P, Sperr WR. Cytogenetic and molecular aberrations and worse outcome for male patients in systemic mastocytosis. *Theranostics* 2021, 11: 292-303

Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van 't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, van Dobbenburgh OA, Pasmans SG, Fijnheer R. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood* 2003; 102: 4270-4276

Lange M, Nidoszytko M, Nidoszytko B, Łata J, Trzeciak M, Biernat W. Diffuse cutaneous mastocytosis: analysis of 10 cases and a brief review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1565-1571

Lange M, Nidoszytko M, Renke J, Gleń J, Nidoszytko B. Clinical aspects of paediatric mastocytosis: a review of 101 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 97-102

Lanternier F, Cohen-Akenine A, Palmerini F, Feger F, Yang Y, Zermati Y, Barète S, Sans B, Baude C, Ghez D, Suarez F, Delarue R, Casassus P, Bodemer C, Catteau A, Soppelsa F, Hanssens K, Arock M, Sobol H, Fraitag S, Canioni D, Moussy A, Launay JM, Dubreuil P, Hermine O, Lortholary O. Phenotypic and genotypic characteristics of mastocytosis according to the age of onset. *PLoS One* 2008; 3: e1906

Lemmon MA, Pinchasi D, Zhou M, Lax I, Schlessinger J. Kit receptor dimerization is driven by bivalent binding of stem cell factor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6311-6317

Lennartsson J, Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev* 2012; 92: 1619-1649

Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 5727-5736

Luger T, De Raeve L, Gelmetti C, Kakourou T, Katsarou A, Lambert J, Morren MA, Oranje A, Ruer M, Serdaroglu S, Torrelo A, Werfel T. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: From medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013; 23: 758-766

Lyons JJ. Hereditary Alpha Trypsinemia: Genotyping and Associated Clinical Features. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38: 483-495

Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y, Ho N, Zhao M, Liu Y, O'Connell MP, Trivedi NN, Nelson C, DiMaggio T, Jones N, Matthews H, Lewis KL, Oler AJ, Carlson RJ, Arkwright PD, Hong C, Agama S, Wilson TM, Tucker S, Zhang Y, McElwee JJ, Pao M, Glover SC, Rothenberg ME, Hohman RJ, Stone KD, Caughey GH, Heller T, Metcalfe DD, Biesecker LG, Schwartz LB, Milner JD. Elevated basal serum tryptase identifies a multi-system disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016; 48: 1564-1569

Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, Le Saché de Peufeilhoux L, Damaj G, Hadj-Rabia S, Fraitag S, Dubreuil P, Hermine O, Bodemer C. Paediatric mastocytosis: A systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015; 172: 642-651

Mesa RA, Sullivan EM, Dubinski D, Carroll B, Slee VM, Jennings SV, Finnerty CC, Bohannon LS, Mathias SD, Lahue BJ, Castells MC. Patient-reported outcomes among patients with systemic mastocytosis in routine clinical practice: Results of the TouchStone SM Patient Survey. *Cancer* 2022; 128: 3691-3699

Metcalf DD. The liver, spleen, and lymph nodes in mastocytosis. *J Invest Dermatol* 1991a; 96: 45S-46S

Metcalf DD. The treatment of mastocytosis: an overview. *J Invest Dermatol* 1991b; 96: 55S-56S

Morgado JM, Perbellini O, Johnson RC, Teodósio C, Matito A, Álvarez-Twose I, Bonadonna P, Zamò A, Jara-Acevedo M, Mayado A, Garcia-Montero A, Mollejo M, George TI, Zanotti R, Orfao A, Escribano L, Sánchez-Muñoz L. CD30 expression by bone marrow mast cells from different diagnostic variants of systemic mastocytosis. *Histopathology* 2013; 63: 780-787

Moura DS, Georgin-Lavialle S, Gaillard R, Hermine O. Neuropsychological features of adult mas-tocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 407-422

Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Pillet N, Montestruc F, Gineste P, Barete S, Damaj G, Moussy A, Lortholary O, Hermine O. Depression in patients with mastocytosis: prevalence, features and effects of masitinib therapy. *PLoS One* 2011; 6: e26375

Moura DS, Sultan S, Georgin-Lavialle S, Barete S, Lortholary O, Gaillard R, Hermine O. Evidence for cognitive impairment in mastocytosis: prevalence, features and correlations to depression. *PLoS One* 2012; 7: e39468

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M,

Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rush-ton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott

JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2197-2223.

Neri I, Viridi A, Balestri R, Patrizi A. Diffuse cutaneous mastocytosis: a heterogeneous disease. *Arch Dis Child* 2013; 98: 607

Nettleship E, Tay W. Rare forms of urticaria. *Br Med J* 1869; 2: 323-324

Nutten S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab* 2015; 66: 8-16

Parwaresch MR, Horny HP, Lennert K. Tissue mast cells in health and disease. *Pathol Res Pract* 1985; 179: 439-461

Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 402-410

Pulfer S, Ziehfrend S, Gebhard J, Hindelang B, Biedermann T, Brockow K, Zink A. Health-Related Quality of Life and Influencing Factors in Adults with Nonadvanced Mastocytosis—A Cross-Sectional Study and Qualitative Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 3166-3175

Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, Artuso A, Caruso B, Schena D, Vecchiato D, Bonifacio M, Viapiana O, Gatti D, Senna G, Riccio A, Passalacqua G, Pizzolo G, Adami S. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone* 2011; 49: 880-885

Sangster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factitious urticaria and pigmentation, "urticaria pigmentosa"? *Trans Clin Soc London* 1878; 11: 161-163

Schena D, Galvan A, Tessari G, Girolomoni G. Clinical features and course of cutaneous mastocytosis in 133 children. *Br J Dermatol* 2016; 174: 411-413

Schmidt TJ, Sellin J, Molderings GJ, Conrad R, Mücke M. Health-related quality of life and health literacy in patients with systemic mastocytosis and mast cell activation syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 295

Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C, Romanos M, Lehmann I, Herbarth O, Schaaf B, Kraemer U, von Berg A, Wichmann HE, Heinrich J. Infant eczema, infant sleeping problems, and mental health at 10 years of age: The prospective birth cohort study LISApplus. *Allergy* 2011; 66: 404-411

Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1389-1398

Schwaab J, Balabanov S, von Bubnoff N, Jawhar M, Panse J, Sperr WH, Valent P, Reiter A. Mastozytose, systemische (Leitlinie); *Onkopedia Leitlinien*, Hrsg. DHGO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2024: 3-27

Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26: 451-463

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

Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS, Metcalfe DD. The alpha 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; 96: 2702-2710

Sézary A, Levy-Coblentz G, Chauvillon P. Dermographisme et mastocytose. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1936; 43: 359-361

Shanmugam G, Schwartz LB, Khan DA. Prolonged elevation of serum tryptase in idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 950-951

Siebenhaar F, von Tschirnhaus E, Hartmann K, Rabenhorst A, Staubach P, Peveling-Oberhag A, Wagner N, Martus P, Carter MC, Metcalfe DD, Church MK, Maurer M, Weller K. Development and validation of the mastocytosis quality of life questionnaire: MC-QoL. *Allergy* 2016; 71: 869-877

Siebenhaar F, Weller K, Blume-Peytavi U, Maurer M. Mastozytosen im Kindesalter. *Hautarzt* 2012; 63: 104-111

Silver R, Silverman AJ, Vitković L, Lederhendler II. Mast cells in the brain: evidence and functional significance. *Trends Neurosci* 1996; 19: 25-31

Smith ML, Orton PW, Chu H, Weston WL. Photochemotherapy of dominant, diffuse, cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 1990; 7: 251-255

Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, Krokowski M, Aichberger KJ, Mayerhofer M, Printz D, Fritsch G, Valent P. CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1319-1325

Sperr WR, Kundi M, Alvarez-Twose I, van Anrooij B, Oude Elberink JNG, Gorska A, Niedoszytko M, Gleixner KV, Hadzijusufovic E, Zanotti R, Bonadonna P, Bonifacio M, Perkins C, Illerhaus A, Elena C, Merante S, Shoumariyeh K, von Bubnoff N, Parente R, Jawhar M, Belloni Fortina A, Caroppo F, Brockow K, Zink A, Fuchs D, Kilbertus AJ, Yavuz AS, Doubek M, Hägglund H, Panse J, Sabato V, Bretterklieber A, Niederwieser D, Breynaert C, Hartmann K, Triggiani M, Nedoszytko B, Reiter A, Orfao A, Hermine O, Gotlib J, Arock M, Kluin-Nelemans HC, Valent P. International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e638-e649

Spolak-Bobryk N, Niedozytko M, Jassem E, Chełmińska M, Lange M, Majkowicz M, Niedozytko B, Borchet J. Assessing quality of life in patients with mastocytosis: Development of the disease-specific questionnaire. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38: 1044-1051

Stein DH. Mastocytosis: a review. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 365-375

Tanasi I, Bonifacio M, Pizzolato M, Irene Grifoni F, Sciumè M, Elena C, Benvenuti P, Mannelli F, Parente R, Schena D, Scaffidi L, Bonadonna P, Papayannidis C, Rondoni M, Criscuolo M, Vannucchi AM, Triggiani M, Martinelli G, Krampera M, Zanotti R. Familial occurrence of systemic and cutaneous mastocytosis in an adult multicentre series. *Br J Haematol* 2021; 193: 845-848

Tang X, Boxer M, Drummond A, Ogston P, Hodgins M, Burden AD. A germline mutation in KIT in familial diffuse cutaneous mastocytosis. *J Med Genet* 2004; 41: e88

Topar G, Staudacher C, Geisen F, Gabl C, Fend F, Herold M, Greil R, Fritsch P, Sepp N. Urticaria pigmentosa: a clinical, hematopathologic, and serologic study of 30 adults. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 279-285

Traina F, Visconte V, Jankowska AM, Makishima H, O'Keefe CL, Elson P, Han Y, Hsieh FH, Sekeres MA, Mali RS, Kalaycio M, Lichtin AE, Advani AS, Duong HK, Copelan E, Kapur R, Olalla Saad ST, Maciejewski JP, Tiu RV. Single nucleotide polymorphism array lesions, TET2, DNMT3A, ASXL1 and CBL mutations are present in systemic mastocytosis. *PLoS One* 2012; 7: e43090

Travis WD, Li CY, Hoagland HC, Travis LB, Banks PM. Mast cell leukemia: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 957-966

Trizuljak J, Sperr WR, Nekvindová L, Elberink HO, Gleixner KV, Gorska A, Lange M, Hartmann K, Illerhaus A, Bonifacio M, Perkins C, Elena C, Malcovati L, Fortina AB, Shoumariyeh K, Jawhar M, Zanotti R, Bonadonna P, Caroppo F, Zink A, Triggiani M, Parente R, von Bubnoff N, Yavuz AS, Häggglund H, Mattsson M, Panse J, Jäkel N, Kilbertus A, Hermine O, Arock M, Fuchs D, Sabato V, Brockow K, Bretterklieber A, Niedoszytko M, van Anrooij B, Reiter A, Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, Mayer J, Doubek M, Valent P. Clinical features and survival of patients with indolent systemic mastocytosis defined by the updated WHO classification. *Allergy* 2020; 75: 1927-1938

Tsai M, Shih LS, Newlands GF, Takeishi T, Langley KE, Zsebo KM, Miller HR, Geissler EN, Galli SJ. The rat c-kit ligand, stem cell factor, induces the development of connective

tissue-type and mucosal mast cells in vivo. Analysis by anatomical distribution, histochemistry, and protease phenotype. *J Exp Med* 1991; 174: 125-131

Unna PG. Beiträge zur Anatomie und Pathogenese der Urtikaria simplex und pigmentosa. *Monatsschrift Praktische Dermatologie* 1887; 6: 9

Uzzaman A, Maric I, Noel P, Kettelhut BV, Metcalfe DD, Carter MC. Pediatric-onset mastocytosis: A long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 629-634

Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluijn-Nelemans HC, Hamdy NA, Lortholary O, Robyn J, van Doormaal J, Sotlar K, Hauswirth AW, Arock M, Hermine O, Hellmann A, Triggiani M, Nideszytko M, Schwartz LB, Orfao A, Horny HP, Metcalfe DD. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 435-453

Valent P, Akin C, Hartmann K, Nilsson G, Reiter A, Hermine O, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, George TI, Kluijn-Nelemans HC, Ustun C, Triggiani M, Brockow K, Gotlib J, Orfao A, Schwartz LB, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C, Kovanen PT, Galli SJ, Austen KF, Arber DA, Horny HP, Arock M, Metcalfe DD. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. *Cancer Res* 2017a; 77: 1261-1270

Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, Nideszytko M, Schwaab J, Lyons JJ, Carter MC, Elberink HO, Butterfield JH, George TI, Greiner G, Ustun C, Bonadonna P, Sotlar K, Nilsson G, Jawhar M, Siebenhaar F, Broesby-Olsen S, Yavuz S, Zanotti R, Lange M, Nideszytko B, Hoermann G, Castells M, Radia DH, Muñoz-Gonzalez JI, Sperr WR, Triggiani M, Kluijn-Nelemans HC, Galli SJ, Schwartz LB, Reiter A, Orfao A, Gotlib J, Arock M, Horny HP, Metcalfe DD. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021; 5: e646

Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017b; 129: 1420-1427

Valent P, Akin C, Sperr WR, Escribano L, Arock M, Horny HP, Bennett JM, Metcalfe DD. Aggressive systemic mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. *Leuk Res* 2003; 27: 635-641

Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe DD. Smouldering mastocytosis: a novel subtype of systemic mastocytosis with slow progression. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 137-139

Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nuñez R, Akin C, Sotlar K, Sperr WR, Wolff K, Brunning RD, Parwaresch RM, Austen KF, Lennert K, Metcalfe DD, Vardiman JW, Bennett JM. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res* 2001; 25: 603-625

Valent P, Sotlar K, Horny HP. Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 740-744

Valent P, Sotlar K, Sperr WR, Escribano L, Yavuz S, Reiter A, George TI, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Butterfield JH, Hägglund H, Ustun C, Hornick JL, Triggiani M, Radia D, Akin C, Hartmann K, Gotlib J, Schwartz LB, Verstovsek S, Orfao A, Metcalfe DD, Arock M, Horny HP. Refined diagnostic criteria and classification of mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML): A consensus proposal *Ann Oncol* 2014; 25: 1691-1700

van Anrooij B, Kluin-Nelemans JC, Safy M, Flokstra-de Blok BM, Oude Elberink JN. Patient-reported disease-specific quality-of-life and symptom severity in systemic mastocytosis. *Allergy* 2016; 71: 1585-1593

van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluin-Nelemans HC, van Doormaal JJ. High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis. *Allergy* 2012; 67: 431-438

van Oers HA, Haverman L, Limperg PF, van Dijk-Lokkart EM, Maurice-Stam H, Grootenhuis MA. Anxiety and depression in mothers and fathers of a chronically ill child. *Matern Child Health J* 2014; 18: 1993-2002

Vella Briffa D, Eady RA, James MP, Gatti S, Bleehen SS. Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa. *Br J Dermatol* 1983; 109: 67-75

Vermeiren MR, Kranenburg LW, van Daele PLA, Gerth van Wijk R, Hermans MAW. Psychological functioning and quality of life in patients with mastocytosis: A cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 124: 373-378

Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Bousinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gosselin R, Grainger R, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Ma J, Mabweijano J, MacIntyre MF,

Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163–2196

Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther* 2022; 35: e15636

Wawrzycki B, Pietrzak A, Chodorowska G, Kanitakis J. Diffuse cutaneous bullous mastocytosis in a newborn. *Dermatol Ther* 2013; 26: 176-179

Webber NK, Ponnampalam J, Grattan CE. How reliable is blood tryptase as a marker of systemic disease in an infant with cutaneous mastocytomas? *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 198-199

Wendt A, Costa CS, Machado AKF, Costa FS, Neves RG, Flores TR, Santos I, Wehrmeister FC. Sleep disturbances and daytime fatigue: data from the Brazilian National Health Survey 2013. *Cad Saude Publica* 2019; 35: e00086918

Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roecken M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis - short version. *Allergo J Int* 2016; 25: 82-95

Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T, Preussner LM, Förster A, Valent P, Horny HP, Sotlar K, Hartmann K. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1581-1590

Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 947-954

Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. Illness perception in individuals with atopic dermatitis. *Psychol Health Med* 2007; 12: 433-444

Wolff K. Treatment of cutaneous mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 156-159

Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res* 2001; 25: 519-528

Yu SH, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and depression in US Adults. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 3183-3186

Zanotti R, Bonifacio M, Lucchini G, Sperr WR, Scaffidi L, van Anrooij B, Oude Elberink HN, Rossignol J, Hermine O, Gorska A, Lange M, Hadzijusufovic E, Miething C, Müller S, Perkins C, Shomali W, Elena C, Illerhaus A, Jawhar M, Parente R, Caroppo F, Solomianyi

O, Zink A, Mattsson M, Yavuz AS, Panse J, Varkonyi J, Doubek M, Sabato V, Breynaert C, Vucinic V, Schug T, Hägglund H, Wortmann F, Brockow K, Angelova-Fischer I, Belloni Fortina A, Triggiani M, Reiter A, Hartmann K, Malcovati L, Gotlib J, Shoumariyeh K, Niedoszytko M, Arock M, Kluin-Nelemans HC, Bonadonna P, Valent P. Refined diagnostic criteria for bone marrow mastocytosis: a proposal of the European competence network on mastocytosis. *Leukemia* 2022; 36: 516-524

Zhang LY, Smith ML, Schultheis B, Fitzgibbon J, Lister TA, Melo JV, Cross NC, Cavenagh JD. A novel K509I mutation of KIT identified in familial mastocytosis - in vitro and in vivo responsiveness to imatinib therapy. *Leuk Res* 2006; 30: 373-378

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die an der Erstellung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Mein erster Dank geht an Frau Prof. Natalija Novak für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende wissenschaftliche Betreuung. Ihre wertvollen Hinweise und Anregungen waren mir stets eine große Hilfe.

Außerdem möchte ich Said Benfadal, Iman Naboulsi, Dr. Jorge Galicia, Juana Hart und Kirsten Brendes für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie und bei organisatorischen Abläufen danken.

Zuletzt geht ein besonders herzlicher Dank an meine Eltern, meinen Bruder und meinen Partner Maximilian, die mir während meines gesamten Medizinstudiums und bei der Erstellung dieser Arbeit stets mit stärkenden Worten und liebevoller Unterstützung zur Seite standen.